

Onkologie

2024

1

www.solen.cz | www.onkologiecs.cz | ISSN 1802-4475 | Ročník 18 | 2024

HLAVNÍ TÉMA – LÉČBA GYNEKOLOGICKÝCH MALIGNIT

Chirurgická léčba zhoubných novotvarů hrdla děložního

Chirurgická léčba zhoubných nádorů vaječníku

Nechirurgická léčba karcinomu hrdla dělohy

Novinky v systémové léčbě karcinomu endometria

Léčba metastatického karcinomu endometria

Systémová léčba karcinomu ovaria

HER-2 low karcinom prsu

Změny v přístupu k lokoregionální terapii časného karcinomu prsu

Chirurgická léčba karcinomu endometria

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

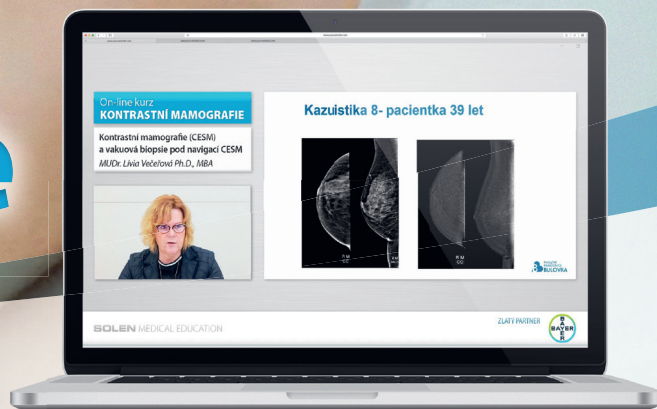
Cholangiocelulární karcinom – možnosti léčby

Definitivní protonová chemoradioterapie u nádorů krčního jícnu –
předběžná analýza výsledků

Dostarlimab v 1. linii léčby metastatického a rekurentního karcinomu endometria

Rekonstrukcia Limbergovým lalokom po excízi bazocelulárneho karcinómu

Kontrastní mamografie



OBSAH KURZU

- ▶ **Úvod**
MUDr. Lívía Večeřová, Ph.D., MBA
- ▶ **Kontrastní mamografie (CESM) a vakuová biopsie pod navigací CESM**
MUDr. Lívía Večeřová, Ph.D., MBA
- ▶ **Jodové kontrastní látky**
MUDr. Martin Kucbel, LL.M.
- ▶ **Nositelky mutace genu BRCA 1,2 – klinická praxe**
MUDr. Olga Dubová

ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Lívía Večeřová, Ph.D., MBA

POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci
s Radiodiagnostickou klinikou FN Bulovka v Praze

TERMÍN

únor 2024
až leden 2025

dostupné na
online.solen.cz →



POČET KREDITŮ 2

Kurz je ohodnocen kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

Registrace je ZDARMA

Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

Novinky v onkogynekologii

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,
vítám vás v tomto vydání časopisu *Onkologie* věnovaném především novinkám v onkogynekologii.

Onkogynekologie je obor, který se zabývá diagnostikou a léčbou nádorů ženských pohlavních orgánů a karcinomu prsu. Jedná se o významný medicínský obor, neboť nádory ženských pohlavních orgánů jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí na rakovinu u žen ve vyspělých zemích, tu naši nevyjímáme.

Podobně jako v celé onkologii a medicíně dochází díky vědeckým poznatkům i v onkogynekologii k neustálým pokrokům, které vedou ke zlepšování prognózy našich patientek. Tyto pokroky se týkají například dokonalejší diagnostiky, kdy díky screeningovým programům, novým zobrazovacím metodám a molekulárně-genetickým testům je možné nádory ženských pohlavních orgánů

odhalit v časnějších stadiích, kdy je léčba účinnější. Molekulární a genetická vyšetření nám navíc pomáhají při volbě správných léčebných strategií a dokážou účinně predikovat léčebnou odpověď na různé léčebné modalities.

Velké změny se odehrávají také v chirurgické léčbě ženských malignit a v radioterapii, kdy stále šetrnější operační postupy a přesnější radioterapie snižují riziko akutních i trvalých nežádoucích účinků a zvyšují kvalitu života po léčbě.

Navíc, po téměř dvou dekádách prakticky neměnné systémové léčby máme možnost pacientkám s pokročilými karcinomy ovaria nabídnout velmi účinnou udržovací cílenou terapii PARP inhibitory; případně pacientkám s metastatickým či rekurentním karcinomem endometria a hrdla dělohy máme možnost nabídnout imunoterapii

tzv. checkpoint inhibitory, která dává vyšší šance na dosažení dlouhotrvající léčebné odpovědi při zachované kvalitě života.

A jelikož dobře fungující mezioborová spolupráce dává pacientkám větší naděje na správně vedenou léčbu, najdete zde články týkající se jak léčby chirurgické, tak i radioterapie či léčby systémové, včetně odpovídajících poznatků diagnostických, či molekulárně-patologických a genetických.

Věřím, že vám toto číslo časopisu poskytne aktuální informace o novinkách v onkogynekologii a pomůže vám v péči o vaše pacientky.

S pozdravem,
doc. MUDr. Igor Sirák, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie,
Fakultní nemocnice Hradec Králové

ONKOLOGIE ROČNÍK 18, 2024, ČÍSLO 1 TIRÁŽ

Redakční rada: prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. Viera Bajčiová, CSc., prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., MUDr. Karel Cwierotka, Ph.D., MUDr. Miroslav Důra, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., MUDr. Josef Chovanec, Ph.D., MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., MUDr. Ivana Krajsová, MUDr. Marián Liberko, MUDr. Zdeněk Linke, prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MUDr. Vladimíra Stáhalová, doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., MUDr. Hana Šíffnerová, Ph.D., doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

Vydavatel:
SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:
SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:
Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:
DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení: Mgr. Renata Babincová,
babincova@solen.cz, Charlese de Gaulla 3,
160 00 Praha 6, tel.: 603 198 112

Citační zkratka: *Onkologie*.

Registrace MK ČR pod číslem 17305
ISSN 1802-4475 (print)
ISSN 1803-5345 (on-line)

Časopis je indexován v: EMBASE, Scopus.

Články prochází recenzí.
Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.
Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.
Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné pěti čísel časopisu
včetně supplementa na rok 2024.

ČR: tištěná 1 350 Kč, elektronická 810 Kč.

Objednávky na www.solen.cz →
predplatne@solen.cz
nebo 585 204 335.



SOLE
let s vámi

SLOVO ÚVODEM

- 3** Igor Sirák
Novinky v onkogynekologii

HLAVNÍ TÉMA – LÉČBA GYNEKOLOGICKÝCH MALIGNIT

- 7** Ivan Práznovec, Munachiso Ndukwe, Petr Halada, Dominik Karásek, Denisa Pohanková, Jiří Špaček
Chirurgická léčba zhoubných novotvarů hrdla děložního
- 10** Munachiso Ndukwe, Ivan Práznovec, Martin Štěpán, Klára Kolářová, Denisa Pohanková, Jiří Špaček
Chirurgická léčba zhoubných nádorů vaječníku
- 13** Igor Sirák, Denisa Pohanková, Miroslav Hodek, Munachiso Ndukwe, Ivan Práznovec
Nechirurgická léčba karcinomu hrdla dělohy
- 18** Denisa Pohanková, Veronika Novotná, Munachiso Ndukwe
Novinky v systémové léčbě karcinomu endometria
- 22** Veronika Novotná, Denisa Pohanková
Léčba metastatického karcinomu endometria
- 25** Mária Hanišová, Munachiso Ndukwe
Systémová léčba karcinomu ovaria
- 32** Adam Paulík
HER-2 low karcinom prsu
- 39** Iveta Kolářová, Jaroslav Vaňásek, Igor Sirák, Kateřina Horáčková, Denisa Pohanková
Změny v přístupu k lokoregionální terapii časného karcinomu prsu
- 43** Dominik Karásek, Munachiso Ndukwe, Ivan Práznovec, Jiří Špaček, Denisa Pohanková, Igor Sirák
Chirurgická léčba karcinomu endometria

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 48** Marián Liberko, Renata Soumarová
Cholangiocelulární karcinom – možnosti léčby
- 53** Pavel Vítek, Jiří Kubeš, Kateřina Jiráňková, Vladimír Vondráček
Definitivní protonová chemoradioterapie u nádorů krčního jícnu – předběžná analýza výsledků

V první linii léčby neresekovatelného nebo metastatického karcinomu žlučníku a žlučových cest¹

DOJÍT

DÁL

s léčbou IMFINZI + GemCis

Dosáhněte léčbou IMFINZI + GemCis zdvojnásobení dvouletého celkového přežití:

První imunoterapie, která prodlouží celkové přežití¹

**AKTUALIZOVANÉ
CELKOVÉ PŘEŽITÍ
2 ROKY²**

2LETÉ OS 23,6 %
(95% CI, 18,7–28,9)
IMFINZI + GemCis

2LETÉ OS 11,5 %
(95% CI, 7,6–16,2)
GemCis

Medián trvání sledování: 16,8 měsíce
(95% CI, 14,8 – 17,7) ve skupině IMFINZI + GemCis a 15,9 měsíce (95% CI, 14,9–16,9) ve skupině placebo + GemCis.²

CELKOVÉ PŘEŽITÍ

**~1 ze 4 pacientů
přežívá při léčbě
IMFINZI 2 roky²**

Celkové přežití: Léčba IMFINZI + GemCis prokázala 24% snížení rizika úmrtí ve srovnání s chemoterapií GemCis samotnou; HR = 0,76 (95% CI: 0,64–0,91). Medián OS byl 12,9 měsíce (95% CI: 11,6–14,1) ve skupině IMFINZI + GemCis vs 11,3 měsíce (95% CI: 10,1–12,5) ve skupině placebo + GemCis. Aktualizovaná analýza ukazuje další zlepšení OS při léčbě IMFINZI + GemCis oproti léčbě GemCis.¹

Léčba kombinací IMFINZI + GemCis prodlužuje účinnost nezávisle na lokalizaci nádoru (iCCA, eCCA, GBC) a expresi PD-L1²

Výskyt nežádoucích účinků stupně 3–4 byl 76 % při léčbě IMFINZI + GemCis oproti 78 % při léčbě samotnou chemoterapií GemCis³

Profil bezpečnosti a snášenlivosti kombinace IMFINZI + GemCis se shodoval s již známými profily všech jednotlivých léčiv. Přidání IMFINZI k chemoterapii nepřineslo dodatečnou toxicitu³.

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 (non-small cell lung cancer, 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 buřto s karboplatinou nebo s cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (extensive-stage small cell lung cancer, 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 monoterapii k první linii 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).

Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka přípravku IMFINZI • v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) 10 mg/kg podaná 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 kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem byly pozorovány • **imunitně podmíněná pneumonitida** nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny • **pneumonitida a radiční pneumonitida**, často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii plic, klinický obraz pneumonitidy a radiční pneumonitidy je velmi podobný. 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 • **imunitně podmíněná hepatitida** vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před zahájením léčby a před každou další infuzí sledujte hladinu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Na základě klinického hodnocení je třeba zvážit další sledování • **imunitně podmíněná kolitida** vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Byly hlášeny nežádoucí účinky perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy / průjem a perforace střeva • **imunitně podmíněné endokrinopatie**, imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida. 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, a fatální, pokud není detekována včas. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu • **imunitně podmíněná hypofyzitida** / **hypopituitarismus**. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu • **imunitně podmíněná nefritida** vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce ledvin 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 vyskytl 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, transverzní myelitida, myozitida, polymyozitida, meningitida, encefalitida Guillainův Barreho syndrom, imunitní trombocytopenie a nefekční cystitida. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky • **reakce související s podáním infuze**. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze • **cholangitida a infekce žlučových cest** (opatiení specifická pro BTC) nejsou u pacientů s pokročilým BTC neobvyklé. Pacienti s BTC (zejména se žlučovými steny) mají být před zahájením léčby a pravidelně během léčby sledováni z hlediska rozvoje cholangitidy nebo infekci 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 zvážení potenciálního přínosu / rizika tohoto režimu. **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 modulačním 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 či zdržet 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 4 týdny: nejčastějšími nežádoucími účinky byly kašel/produktivní kašel, průjem, vyrážka, artralgie, pyrexie, bolest břicha, infekce horních cest dýchacích, svědění a hypotyreóza. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly pneumonie a zvýšení aspartátaminotransferázy / alaninaminotransferázy. 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 pneumonie a zvýšení aspartátaminotransferázy / alaninaminotransferázy. 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 aspartátaminotransferázy / alaninaminotransferázy, pyrexie, hypotyreóza, kašel / produktivní kašel, periferní edém a zvýšená lipáza. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení aspartátaminotransferázy / alaninaminotransferázy, zvýšení lipázy, zvýšení amylázy a průjem. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly kolitida, průjem, pneumonie a hepatitida. **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. Nafeděný roztok: Chemická a fyzikální stabilita nafeděného 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) do okamžiku přípravy roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být nafeděný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po nafedění 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 není provedeno zkontrolování a validování aspektů jejich použitelnosti. **Balení přípravku:** 2,4 ml, rozt. 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1322/001-002. **Datum revize textu SPČ:** 14. 12. 2023. **Referenční číslo dokumentu:** 14122023APL.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným 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

BTC = karcinom žlučových cest; eCCA = extrahepatální cholangiokarcinom; GBC = karcinom žlučníku; iCCA = intrahepatální cholangiokarcinom; GemCis = gemcitabin a cisplatin; PD-L1 = ligand receptoru programované smrti 1; NU = nežádoucí účinky.

Literatura: 1. IMFINZI, Souhrn údajů o přípravku, datum revize textu 14. 12. 2023. 2. Oh DY, He AR, Qin S, et al. Updated overall survival from the Phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab nebo placebo plus gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract cancer. Poster presented at: 2022 ESMO Congress; September 9–13, 2022; Paris, France. 3. Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: NEJM Evidence. 2022. doi:10.1056/EVIDoa200015 (Including Supplementary Appendix and Protocol).

IMFINZI[®]
durvalumab
Injekce k intravenóznímu použití 50 mg/ml

AstraZeneca

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

59 Igor Sirák
Dostarlimab v 1. linii léčby metastatického a rekurentního karcinomu endometria

63 Samuel Vokurka
Androgen deprivativní léčba a antagonist relugolix v praxi

SDĚLENÍ Z PRAXE

68 Petra Klimčíková
Dlouhodobé kvalitní přežití mladého muže s metastatickým karcinomem pankreatu předléčeného režimem gemcitabin + nab-paklitaxel při kombinaci nal-IRI + 5-FU/LV

74 Vladimír Bartoš
Svetlobunkový variant atypického fibroxantómu u pacienta s viacpočetnými keratinocytovými karcinómy kůže

78 Júlia Bartková, Dominika Miklišová, Miroslava Verbat, Ema Šutaková, Jana Bartošková, Iva Tresnerová, Břetislav Lipový
Rekonštrukcia Limbergovým lalokom po excízií bazocelulárneho karcinómu

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



Při **on-line** vzdělávání jsme zaregistrovali
31 960 lékařů



Máme podcastový kanál
Hovory o medicíně



Nevěnujeme se jen práci.
V Solenu se narodilo **45 dětí**



Chirurgická léčba zhoubných novotvarů hrdla děložního

Ivan Práznovec¹, Munachiso Ndukwe¹, Petr Halada¹, Dominik Karásek¹, Denisa Pohanková², Jiří Špaček¹

¹Porodnická a gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Chirurgická léčba zhoubných novotvarů hrdla děložního prodělala za poslední dekády mnoho změn. Přes jednoduché operace a následnou radikalitu léčby až po postupnou přeměnu k personalizované medicíně. V článku se snažíme retrospektivně zhodnotit vývoj chirurgické léčby zhoubných novotvarů hrdla děložního od počátků chirurgie po současnost.

Klíčová slova: zhoubný novotvar hrdla děložního, operační léčba nádorů hrdla děložního, historie chirurgie pro zhoubný novotvar hrdla děložního.

Surgical treatment of malignant neoplasms cervix

Surgical treatment of cervical cancer has undergone many changes over the last decades. Through simple operations and subsequent surgical radicality to the gradual transformation to personalized medicine. In this article, we try to retrospectively evaluate the development of surgical treatment of malignant neoplasms of the cervix from the beginnings of surgery to the present.

Key words: cervical cancer, surgery treatment of cervical cancer, history of cervical cancer surgery.

Úvod a historie chirurgické léčby

Historicky první zmínky o operacích dělohy vůbec a konkrétně o vaginální hysterektomii pochází od Sorana z Efezu, významného antického řeckého lékaře z přelomu 1. a 2. století našeho letopočtu. Další zmínky o dělohu odstraňujících výkonech pochází ze středověku, kdy kupříkladu andaluský lékař a básník Avenzoar (1091–1162) popsal totální exstirpaci dělohy. První operaci pro zhoubný novotvar dělohy (zřejmě karcinom endometria) provedl v roce 1813 Conrad Langenbeck (1776–1851). Následovaný byl Charlesem Clayem (1801–1893), který uvedl v praxi koncept hysterektomie prováděné břišní cestou (otevřená chirurgie). Pro zhoubné novotvary hrdla děložního však až do konce 19. století neexistovala standardizovaná chirurgická léčba. Základy položili v roce 1895 John Clark a Emil Ries z Chicaga po prozkoumání histopatologických vzorků

postižených pánevních lymfatických uzlin (1). Historicky nejdůležitější postavou a průkopníkem operační léčby gynekologických malignit byl rakouský gynekolog Ernst Wertheim (1864–1920), který 16. listopadu 1898 provedl první radikální abdominální hysterektomii pro zhoubný novotvar hrdla děložního. Principem operace bylo odstranění dělohy, hrdla děložního, parametrií a horní části pochvy spolu s provedením pánevní lymfadenektomie (2). Počátek 20. století se nesl ve znamení debat mezi Wertheimem a Friedrichem Schautou (1849–1919), jenž preferoval vaginální přístup k radikální hysterektomii. Ta byla provedena v roce 1901 a byla zatížena menší mortalitou operovaných pacientek. Po zdokonalení nechirurgických metod (ozáření pánve) bylo od radikálních hysterektomií v první polovině 20. století opouštěno (3). Renesanci radikální hysterektomie přinesl Joe Vincent Meigs

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(1):7-9

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.001>

Článek přijat redakcí: 1. 12. 2023

Článek přijat k tisku: 20. 12. 2023

MUDr. Ivan Práznovec, MBA

ivan.praznovec@fnhk.cz

(1892–1963), americký gynekolog a porodník, v 50. letech 20. století, který byl též více radikální v provádění pánevních lymfadenektomií. Takzvaná Wertheimova radikální hysterektomie položila základ chirurgické léčby zhoubných novotvarů a využívá se dodnes. Nezbytným krokem pro zdárné provádění těchto velkých operačních výkonů však byl rozvoj anestezie, krevních převodů, antibiotik a perioperačních technik obecně.

Koncem 20. a počátkem 21. století s rozvojem miniinvasivní chirurgie začala řada pracovišť využívat k operacím zhoubných novotvarů hrdla děložního laparoskopický či robotický přístup. Přelomová a pro řadu operatérů překvapivá však byla prospektivní randomizovaná klinická studie LACC (Laparoscopic Approach to Carcinom of the Cervix) publikovaná v roce 2018. Ta porovnávala otevřenou operativu s miniinvasivní chirurgií při radikální hysterektomií u pacientek s časnými stadii zhoubných novotvarů hrdla děložního. Jednoznačně prokázala lepší 4,5letý DFS (disease free survival) 96,5 % vs. 86 % a delší celkové 3leté přežití OS (overall survival) 99,0 vs. 93,8 % u pacientek podstupivších otevřenou operativu. U stadia IB byla miniinvasivní chirurgie spojena s pětinasobným rizikem lokální rekurence onemocnění (HR 4,26) a signifikantním celkovým přežitím. Poměrně překvapivě též po 6 týdnech pooperačně nebyl zaznamenán rozdíl v kvalitě života (QoL, quality of life) (4). Po této přelomové studii vyvstala otázka, proč tato studie ukázala tyto jednoznačné výsledky ve prospěch otevřené chirurgie. Hovoří se například o rozdílných miniinvasivních přístupech, vlivu CO₂ pneumoperitonea, použití děložního manipulátoru a efektu rozdílné kvality chirurgických týmů (5).

Současnost

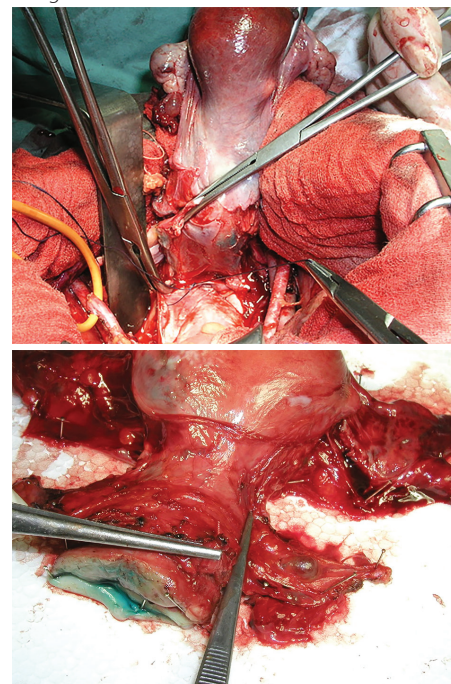
V současnosti probíhají klinické studie, které mají za cíl snížit radikalitu chirurgické léčby (a s ní spojenou morbiditu) pro časná stadia onemocnění, avšak s nutností zachování onkologické bezpečnosti. Konečné výsledky jsou například očekávány od klinické studie SHAPE s randomizovanými 700 pacientkami s novotvary menšími než 2 cm, u kterých se zkoumá rozdíl v provedení simplexní (bez odstranění parametří) či radikální hysterektomie a hodnocením 3leté rekurence onemocnění v oblasti pánve. Další klinické studie mají za

úkol zhodnotit onkologickou bezpečnost biopsie sentinelových uzlin v pánvi v porovnání se systematickou pánevní lymfadenektomií (ta přináší rizika například lymfedémů dolních končetin). Jedná se o studie Phenix, Senticol 3 či Sentix. Jiné studie hodnotí onkologickou bezpečnost robotické a laparoskopické chirurgie (ROCC, RACC) (6).

S fungujícím screeningem v České republice a aplikací profylaktických vakcín proti HPV infekci bude do budoucna čím dál tím méně vhodných kandidátek pro primární chirurgickou léčbu invazivních onemocnění. Setkávat se budeme spíše s prekancerózami (poměrně snadno chirurgicky ošetřitelné) a na druhé straně s pokročilými onemocněními (kandidátky na konkomitanti chemoradioterapii). Ruku v ruce s tímto faktem bude klesat erudice gynekologů při provádění radikálních hysterektomií. Nezbytným krokem bude nutnost tyto pacientky ještě více centralizovat.

Zcela zásadní pro zvolení optimálního managementu léčby však zůstává a bude zůstat správná/kompletní diagnostika a rozhodnutí o způsobu vedení léčby. V úvahu musíme brát interní stav pacientky, komorbiditu a celkový performance status (PS) či přání o zachování fertility. Zda operovat, v jakém rozsahu a jakým přístupem má vliv na všechny onkologicky hodnocené parametry (DFS, OS, QoL apod.). Mezi obligatorní vyšetření řadíme provedení biopsie ke stanovení histopatologického typu onemocnění. Nezbytně zůstává nadále gynekologické vyšetření dvěma erudovanými onkogynekology včetně per rectum ke zhodnocení velikosti tumoru a infiltrace parametří, dále UZ vyšetření vaginálně, per rectum a abdominálně. MRI hodnotí správnost UZ vyšetření, tzn. postižení parametří, nebo invaze do stěn okolních orgánů. CT vyšetření je stagingové (7). Ultrasonografie však značně závisí na zkušenostech vyšetřujícího. PET/CT a PET/MR využíváme spíše u pokročilých nálezů a recidiv onemocnění. Před zahájením léčby též zjišťujeme hodnotu onkomarkerů SCCA a CA125. Finální rozhodnutí je stanoveno v multidisciplinárním týmu (onkogynekolog, klinický onkolog, patolog a radiolog) za přítomnosti pacientky, která má možnost vyjádřit svůj postoj k navrhované léčebné strategii. Vhodná je možnost konzultace pacientky s klinickým psychologem.

Obr. 1. Radikální hysterektomie ve FN Hradec Králové – Špaček J., Práznovec I., et al. Archivní fotografie



Základní premisou správného postupu je určení klinického stadia onemocnění. Stadium IIB je inoperabilní. U lokálně pokročilých onemocnění postupujeme individuálně a zvažujeme též primární nechirurgickou léčbu. Snažíme se vyhýbat se kombinaci radikální chirurgické léčby a radioterapie, neboť tato kombinace je zatížena mnohem větší morbiditou pacientek. Klíčové je předoperační zhodnocení tumorózního postižení včetně spádových uzlin radiologem. Dle toho volíme radikalitu výkonu. Doporučuje se též vyšetření sentinelových uzlin před provedením systematické pánevní lymfadenektomie (8). Zde je však nutná přítomnost kvalitního histopatologa se zkušenostmi v onkogynekologii. Sentinelové uzliny značíme nejčastěji indocyaninovou zelení (ICG, indocyanine green) a jsou vyšetřovány technikou frozen section. Radikalita výkonu se odvíjí od známých rizikových faktorů identifikovaných předoperačně. Mezi tyto faktory patří velikost tumoru, lymfovasculární invaze – LVSI (lymfovascular space invasion) a hloubka stromální invaze (9). Pro zřetelný popis výkonu byla zavedena Querleu-Morrow klasifikace radikálních hysterektomií, která definuje typ A, B1, B2, C1, C2 a D. Tato klasifikace má za cíl snazší domluvu mezi různými pracovišti a nahrazuje tak původní nejednotné klasifikace ra-

dikálních hysterektomií (10). U jednotlivých operabilních stadií volíme rozdílné postupy.

V rámci managementu zhoubného novotvaru (ZN) stadia T1a1 volíme individuální postup v závislosti na věku, přání zachování fertility, histologickém typu a přítomnosti či nepřítomnosti LVSI. Volíme nejčastěji LEEP konizaci, kde je obzvláště nutné kvalitní histopatologické zpracování expertním patologem. Před indikací odstranění dělohy je nutné, aby v konizátu byly zdravé okraje. Pokud jich u výkonu nedosáhneme, jsme nuceni provést rekonizaci. V závislosti na LVSI pozitivitě či negativitě volíme provedení biopsie sentinelových uzlin (u LVSI pozitivních). Je nutné zdůraznit, že provedení trachelektomie či radikální hysterektomie je u těchto pacientek považováno za overtreatment. Pokud se jedná o adenokarcinomy u žen s ukončeným reprodukčním potenciálem volíme provedení simplexní hysterektomie.

U pacientek se ZN stadia T1 a 2 je opět metodou volby konizace s nutností negativních chirurgických okrajů nebo simplexní hysterektomie u pacientek bez přání další gravidity. Biopsie sentinelových uzlin by měla být zvážena u LVSI negativních a jistě provedena u LVSI pozitivních pacientek. U adenokarcinomů zvažujeme provedení simplexní hysterektomie.

U pacientek s onemocněním ZN stadia T1b1, T1b2 a T2a1 provádíme radikální hysterektomii. Standardem je otevřená chirurgie.

Miniinvasivní techniky volíme pouze u low risk tumorů (< 2 cm) a negativními okraji po konizaci ve vysoce specializovaných centrech se zkušenostmi s laparoskopickou/robotickou chirurgií. Základním postupem je staging lymfatických uzlin v pávní, podle kterého se rozhodneme o dalším postupu (pokračování v operaci či definitivní chemoradioterapii). Typ radikální hysterektomie (extenze parametriální resekce) volíme dle přítomnosti prognostických faktorů, tzn. velikost tumoru, stromální invaze, vzdálenost od pericervikální fascie, LVSI. Zachování ovarií volíme u pacientek s přáním fertility po vzájemné diskuzi (není však doporučeno u HPV-independentních adenokarcinomů) (11).

Fertilitu zachovávající výkony jsou možné u mladých pacientek s nádorem pod 2 cm, a histologicky verifikovaným spinocelulárním či HPV asociovaným adenokarcinomem. Nutné je však zmínit potenciální rizika v mezioborovém boardu. Vhodné je tyto pacientky směřovat do center, která mají s těmito výkony zkušenosti. Všechny tyto pacientky by měly mít proveden staging sentinelových uzlin a tumor by měl být odstraněn s negativními chirurgickými okraji. Fertilitu zachovávající výkony zahrnují konizaci, simplexní a radikální trachelektomii. Vhodné je též zavedení tzv. permanentní cerkláže během trachelektomie. Těhotenství po těchto operačních výkonech je vždy považováno za rizikové. Rodičky

po trachelektomii by měly rodit elektivním císařským řezem (12).

Vzhledem k lepším možnostem chirurgické a systémové léčby vidíme delší celkové přežití pacientek, které však v sobě zahrnuje možnost recidiv. Operační výkony u těchto pacientek musíme pečlivě zvažovat, neboť operační terén po ozáření či radikální chirurgické léčbě je značně odlišný od standardní situace a pacientka je vystavena většímu riziku komplikací. Cílem odstranění recidiv chirurgickou cestou by měla být snaha o dosažení nulového pooperačního rezidua (13).

Závěr

Operační léčba zhoubných novotvarů hrdlu děložního zaznamenala v historii několik zásadních milníků. Na miskú vah je třeba položit onkologickou bezpečnost a potenciální rizika velkých chirurgických výkonů. Od počátků radikální hysterektomie dle Wertheima Meigse, konceptu systematické lymfadenektomie a následně detekce sentinelové uzliny se čím dál tím více přibližujeme personalizované chirurgické léčbě. Každá pacientka a každé onemocnění je zcela unikátní, a tak bychom k tomu měli též přistupovat. Snahu o dodržování mezinárodně uznávaných doporučených postupů by měla doplňovat naše erudice, zkušenosti a zájem o maximální pomoc dané konkrétní pacientce včetně zájmu o její dlouhodobé sledování po operačním výkonu v rámci dispenzarizačních návštěv.

LITERATURA

1. Clark JG. A more radical method of performing hysterectomy for cancer of the uterus. 1895;6:20-24.
2. Wertheim E, Kelly HA, Lockyer C, et al. A discussion on the diagnosis and treatment of cancer of the uterus. The British Medical Journal. 1905;689-704.
3. Drouin E. Le docteur Stéphane Leduc et les premières guérisons de cancer par radiothérapie à Nantes et en France, Cancer/Radiothérapie 2014;18(7):709-712.
4. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. N Engl J Med. 2018;379(20):1895-1904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30380365.
5. Hillemanns P, Hertel H, Klapdor R. Radical hysterectomy for early cervical cancer: what shall we do after the LACC trial? Arch Gynecol Obstet. 2020;302(2):289-292. doi: 10.1007/s00404-020-05627-x. PMID: 32495017.
6. Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, et al. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(6):1072-1076. doi: 10.1136/ijgc-2019-000558. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31203203.
7. Colletini F, Hamm B. Zervixkarzinom: Präoperatives Staging mittels Magnetresonanztomographie [Uterine cervical cancer : preoperative staging with magnetic resonance imaging]. Radiologe. 2011;51(7):589-95. German. doi: 10.1007/s00117-010-2119-1. PMID: 21688026.
8. Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). Eur J Cancer. 2021;148:307-315. doi: 10.1016/j.jejca.2021.02.009. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33773275.
9. Weyl A, Ilac C, Lusque A, et al. Prognostic value of lympho-vascular space invasion in early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(10):1493-1499. doi: 10.1136/ijgc-2020-001274. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32565486.
10. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on

the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol. 2017;24(11):3406-3412. doi: 10.1245/s10434-017-6031-z. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28785898; PMCID: PMC6093205.

11. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. Int J Gynecol Cancer. 2023;33(5):649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429. PMID: 37127326; PMCID: PMC10176411.

12. Batman SH, Schmeler KM. Fertility-Sparing and Less Radical Surgery for Cervical Cancer. Curr Oncol Rep. 2022;24(11):1541-1548. doi: 10.1007/s11912-022-01317-w. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35953599; PMCID: PMC9606049.

13. Houvenaeghel G, Buttarelli M, Grégoire E, et al. V. Récidives locorégionales des cancers du col et du corps utérin: place de la chirurgie. Locoregional recurrence of cervical and endometrial carcinoma: role of surgical resection. Bull Cancer. 2005;92(9):782-8. French. PMID: 16203268.

Chirurgická léčba zhoubných nádorů vaječníku

Munachiso Ndukwe¹, Ivan Práznovec¹, Martin Štěpán¹, Klára Kolářová¹, Denisa Pohanková², Jiří Špaček¹

¹Porodnická a gynekologická klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Hradci Králové a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

²Klinika onkologie a radioterapie, Lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Hradci Králové a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Karcinom vaječníku je heterogenní onemocnění s celkově špatnou prognózou, jehož léčba by měla být nastavena s ohledem na kvalitu života a přežití pacientky. Základem správného nastavení léčebné strategie je kvalitní předoperační diagnostika a mezioborová spolupráce. V časném stadiu onemocnění představuje chirurgická léčba primárně léčebný a stagingový účel a v pokročilém stadiu onemocnění je chirurgická léčba primárně léčebnou modalitou se snahou dosáhnout optimální resekce. Chirurgická léčba by měla být koncentrována do onkogynekologických center se zkušenostmi s danou problematikou. U pacientek s pokročilým onemocněním je stále diskutováno provedení primární cytoredukční operace nebo intervalové cytoredukční operace, avšak stále platí, že cytoredukční chirurgická léčba je primární léčebná modalita, jejíž extenzi a radikalitu je vždy nutné zvážit individuálně.

Klíčová slova: karcinom vaječníku, stagingová operace, cytoredukční operace, fertilitu-šetrlicí operace.

Surgical management of ovarian cancer

Ovarian cancer is a heterogeneous group of diseases with an overall poor prognosis, whose treatment is necessary to manage well keeping in mind the quality of life and overall survival of the patient. Preoperative diagnosis and treatment in a multidisciplinary setting play an important role in setting the optimal treatment strategy. Surgical treatment in the early stages of ovarian cancer has a curative and staging purpose while in advanced stages it has primarily a goal of optimal resection of macroscopic tumors. Surgical treatment of ovarian cancer should be performed by experienced gynecological oncologists in centers with expertise. The discussion between primary cytoreductive surgery versus interval cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer remains very active and alive, however surgical treatment remains the gold standard of treatment in ovarian cancer, the extension and radicality of which needs to be always individualized.

Key words: ovarian cancer, staging surgery, cytoreductive surgery, fertility sparing surgery.

Úvod

Karcinom vaječníku představuje heterogenní skupinu onemocnění charakterizovanou histologickou, anatomicou a molekulární diverzitou. Světová zdravotnické organizace (WHO) klasifikuje zhoubné nádory vaječníku podle histopatologie do následujících skupin:

- 1) epitelální nádory (serózní karcinom, endometroidní karcinom, mucinózní karcinom, světlóbněčný karcinom, Brennerův tumor, smíšený karcinom, nediferencovaný karcinom);
- 2) maligní nádory z buněk stromatu nebo/a zárodečných pruhů (granulózový nádor, Sertoliho-Leydigův nádor);

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):10-12
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.002>
Článek přijat redakcí: 6. 12. 2023
Článek přijat k tisku: 2. 1. 2024

MUDr. Munachiso Ndukwe
munachiso.ndukwe@fnhk.cz

- 3) germinální nádory (dysgerminom, nezralý teratom, choriokarcinom, nádor ze žloutkového vaku);
- 4) metastatické nádory nejčastěji z karcinomu prsu, plic, endometria či tzv. Krukenbergův nádor z gastrointestinálního traktu (1).

Vznik karcinomu vaječníku je spojován s anatomickou heterogenitou onemocnění, kdy nejčastěji vzniká z epitelu vejcovodu, ale může se prezentovat i z ovariální tkáně nebo jako primární peritoneální nemoc (2). Epiteliální nádory vaječníku jsou rozděleny na typ I a typ II, kde typ I je spojen s příznivější prognózou a prekancerózní léze jsou popisovány jako u endometroidního, světlouněného, mucinózního, dobře diferencovaného serózního a smíšeného karcinomu. Typ II je spojen s horší prognózou, kde prekancerózní léze nejsou přítomny a vznikají „de-novo“ z epitelu vejcovodu, vaječníku nebo peritonea, jako je u níže diferencovaného karcinomu, nediferencovaného karcinomu a karcinosarkomu (3). Molekulární diverzita je přítomna i mezi podobnými histologickými typy ovariálních karcinomů. Například u níže diferencovaného serózního karcinomu vaječníku je přítomná mutace TP53 u téměř všech pacientek na rozdíl od dobře diferencovaného serózního karcinomu, kde mutace TP53 není přítomna, ale je charakterizována aktivací MAPK signální dráhy u 80 % případů (4, 5). Somatické mutace BRCA 1 a 2 jsou přítomny u 3 % případů karcinomu vaječníku (6).

Karcinom vaječníku představuje onemocnění s nejhorší prognózou a nejvyšší mortalitou mezi gynekologickými maligními onemocněními. V roce 2021 byla incidence karcinomu vaječníku a vejcovodu v České republice 18,35 případů na 100 000 žen, mortalita dále činila 13,91 na 100 000 žen (7). Onemocnění může vzniknout v jakémkoli věku. U dospívajících žen se vyskytují nejčastěji germinální nádory na rozdíl od epitheliálních nádorů, které se vyskytují po 50. roce života (8). Ženy, které nikdy nerodily, mají dvakrát vyšší riziko vzniku karcinomu vaječníku a naopak protektivními faktory jsou: první těhotenství v mladém věku, předčasná menopauza a užívání antikoncepce (9). Dědičné rizikové faktory představují germinální mutace BRCA 1 a 2 genu a v menší míře Lynchův syndrom, dále je zvýšené riziko

vzniku karcinomu ovaria v souvislosti s mutací v genech RAD51, PALB2 a CHEK2 (10). V běžné populaci je riziko pro rozvoj karcinomu (lifetime risk) vaječníku kolem 1,5 % na rozdíl od 40–60 % u žen s germinální mutací BRCA 1 a 11–30 % u žen s germinální mutací BRCA 2 (6, 11). Přes veškeré pokroky v chirurgické a systémové léčbě karcinomu vaječníku je 5leté přežití 40 %.

Klinická prezentace a diagnostika

Efektivní screeningová metoda pro karcinom vaječníku neexistuje, a proto je až 70 % onemocnění karcinomu vaječníku diagnostikováno v pokročilém stadiu (12). Karcinom vaječníku se primárně prezentuje nejasnými příznaky, jako jsou nadýmání, nechutenství, bolesti břicha či dysurické potíže (13). Pokročilé (FIGO III–IV) stadium karcinomu vaječníku se často prezentuje ascitem, fluidothoraxem, obstrukcí močových cest a střev. Maligní nádory z buněk stromatu a/nebo zárodečných pruhů způsobují hormonální změny a mohou vést k virilizaci a abnormálnímu krvácení z dělohy, a proto jsou obvykle diagnostikovány v časném stadiu (FIGO I–II) (14).

Základní gynekologické vyšetření spočívá v odebrání anamnézy rizikových faktorů, poté následuje provedení vyšetření v zrcadlech, palpační vyšetření a transvaginální ultrazvukové vyšetření malé pánve. Odběr krve na stanovení hladin onkomarkerů je využíván jako komplementární diagnostická metoda i přes to, že jeho senzitivita a specifita jsou nízké. Nejčastěji je stanovení: CA-125 a HE-4 u epitheliálních nádorů, inhibin A/B u maligních nádorů z buněk stromatu a/nebo zárodečných pruhů, beta HCG u germinálních nádorů, CEA a CA 19-9 u mucinózních karcinomů, E2 u granulózových nádorů, AFP u nádorů ze žloutkového vaku. V případě podezření na zhoubné onemocnění je vhodné pacientku referovat do onkogynekologického centra. Základním zobrazovacím vyšetřením je expertní gynekologický ultrazvuk pomocí IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) predikčního modelu, který je doplněn počítačovou tomografií (CT) v rámci předoperačního stagingu (15, 16). Dále je možné v indikovaných případech provést magnetickou rezonanci (MR) pánve nebo pozitronovou emisní tomografii (PET-CT) ke

zhodnocení resekability nádoru obzvláště při pokročilém stadiu či recidivě (17). U pacientek indikovaných k neoadjuvantní chemoterapii před intervalovou operací je dnes doporučeno provedení tru-cut biopsie pod ultrazvukovou kontrolou. Další alternativou může být i odběr ascitu a jeho cytologické vyšetření (18).

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba u FIGO časného (I–II) stadia karcinomu vaječníku má stagingový a kurativní účel, u FIGO pokročilého (III–IV) stadia je účel primárně cytoredukční s dosažením makroskopicky nulového pooperačního rezidu (19). Jednou z nejdůležitějších částí léčby karcinomu vaječníku je nalezení odpovědi na otázky typu „kdy, kde, co a jak“ operovat, proto je při léčbě karcinomu vaječníku důležitý mezioborový přístup (onkogynekolog, klinický onkolog, radiolog, patolog, onkochirurg, paliatr a psycholog) (20).

Časné stadium (FIGO I–II)

Chirurgická léčba u časného stadia karcinomu vaječníku spočívá v odstranění vaječníků a vejcovodů s následným stagingovým výkonem v rozsahu: kompletní explorace dutiny břišní, laváž nebo odběr volné tekutiny z dutiny břišní, vícečetná biopsie peritoneálních povrchů (pánevní, parakolická, eventuálně bránice), systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie (až k odstupu renální žíly), omentektomie (minimálně infrakolická), appendektomie (u mucinózního karcinomu) a eventuálně hysterektomie (21).

Před zahájením rozsáhlého stagingového výkonu při podezření na karcinom vaječníku je doporučeno peroperační použití frozen section (22, 23). V případech, kdy byla provedena základní chirurgická léčba bez stagingového výkonu a postoperačně byl diagnostikován karcinom vaječníku, je doporučen další operační zákrok k dokončení stagingu (24). Provedení systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie vede k vyššímu přehodnocení stadia u 10–15 % případů, proto je stále doporučena i v rámci re-stagingu, může-li to mít vliv na adjuvantní léčbu (21, 25).

Otevřený chirurgický přístup (střední laparotomie) je primární metoda umožňující lepší exploraci dutiny břišní s nižším rizikem peroperační ruptury nádoru, která představu-

je změnu stadia onemocnění a rizika zhoršení prognózy u časného stadia karcinomu vaječnicku (26). Miniinvasivní přístup (laparoskopie, robotická chirurgie) je možnou alternativou u nově diagnostikovaných nádorů diskrétně přítomných na orgánech malé pánve, ale v nyní době představuje super-specializovaný chirurgický přístup vyžadující vysokou erudici pracoviště (27).

U mladších žen plánujících graviditu lze u vybraných histologických typů při časném stadiu zvážit fertilitu šetřící léčbu s podmínkou předchozího získání informovaného souhlasu (28). Fertilitu šetřící chirurgická léčba zahrnuje jednostrannou adnexektomii postižených adnex s podmínkou kompletního chirurgického stagingu se zachováním dělohy a bez nutnosti biopsie druhého vaječnicku, pokud není nález makroskopicky suspektní (29). U pacientek s dobře diferencovaným (low-grade) epiteliálním karcinomem vaječnicku lze připustit fertilitu šetřící léčbu u FIGO IA až IC1 (30). U pacientek s níže diferencovaným (high-grade) epiteliálním karcinomem vaječnicku lze v rámci fertility šetřící léčby provést oboustrannou adnexektomii s ponecháním dělohy s možností otěhotnění darovanými vajíčky (31). Fertilitu šetřící léčba s kombinací chemoterapie a chirurgické léčby hraje významnou roli u pacientek s ne-epiteliálním karcinomem vaječnicku vzhledem k jejich mladému věku a celkově dobré prognóze i v případě II. stadia díky výborné reakci na chemoterapii (31).

Pokročilé stadium (FIGO III–IV)

Primární chirurgická léčba u pokročilého stadia karcinomu vaječnicku má cytoredukční účel se snahou odstranit veškeré makroskopicky nádorově postižené orgány (optimální resekce), jelikož pooperační reziduum je jeden

z nejdůležitějších prognostických faktorů (25). Nejčastěji se jedná o odstranění vaječníků, vejcovodů, omenta, peritoneálních povrchů, dělohy, rektosigmatu, slepého střeva, postižených uzlin, sleziny a eventuálně části jater.

V případech, kde není předpoklad dosažení nulového (více než 1 cm) pooperačního rezidua – suboptimální resekce, je podání neoadjuvantní chemoterapie před provedením intervalové cytoredukční operace považováno za vhodnou alternativu (32). Diagnostická laparoskopie je doporučena v případech, kde není jasná volba mezi primární cytoredukční operací a intervalovou cytoredukční operací a slouží ke zhodnocení peroperačního nálezu v dutině břišní. Laparoskopický peroperační nález je využívání pomocí různých skórovacích systému (například Faggotti skóre) k predikci dosažení nulového pooperačního rezidua před definitivním rozhodnutím, zda-li provést primární chirurgickou léčbu nebo zahájit neoadjuvantní chemoterapii (33).

Použití hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) po úspěšné cytoredukční operaci je bezpečnou, ale kontroverzní metodou. Použití HIPEC po neoadjuvantní chemoterapii při intervalové operaci signifikantně prodlužuje celkové přežití, tzv. overall survival a přežití bez nemoci, tzv. disease free survival (34).

Recidivující karcinom vaječnicku

Sekundární chirurgická léčba je indikována u pacientek po předchozí cytoredukční operaci s nově zjištěnou recidivou onemocnění, která je limitována a u které lze dosáhnout nulového pooperačního rezidua. Další podmínkou je senzitivita tohoto onemocnění k léčbě platinovými deriváty, což znamená, že k recidivě onemocnění dojde nejdříve za

6 měsíců po posledním podání platiny (35). Sekundární chirurgická léčba většinou spočívá v resekci negynekologických orgánů (slezina, játra nebo střevní kličky).

Přetlaková nitrobrší aerosolová chemoterapie, tzv. pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) je laparoskopická aplikace chemoterapie ve formě spreje. Použití PIPAC je primárně v rámci paliativní léčby s cílem redukovat nádorovou nálož a příznaky s ní spojené v případě, kdy chirurgické odstranění zhoubných nádorů není možné (36).

Ileus (nepřechodnost střevních kliček) je akutní stav, který se vyskytuje u 35–51 % pacientek s recidivou karcinomu vaječnicku. Vzniká nejčastěji z obstrukční příčiny z peritoneální karcinomatózy a nádorové hmoty, méně často může vzniknout z cévní příčiny, z tepenné embolie či žilní trombózy. Chirurgická léčba (trvalá stomie) má v takové situaci pouze paliativní záměr a je proto kontroverzní. Její krátkodobý benefit se zdá zřetelný, avšak je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou (37). Paliativní chirurgická léčba má stále svoje místo u vybraných pacientek ve spolupráci s paliativním a podpůrným týmem po předchozím důsledném informování pacientky týkajícím se benefitů a rizik spojených s touto léčbou (38).

Závěr

Chirurgická léčba zůstává zlatým standardem při léčbě karcinomu vaječnicku, kdy představuje významnou roli v rámci stagingu a léčby onemocnění. Správné nastavení strategie chirurgické léčby u karcinomu vaječnicku má vliv na dlouhodobé přežití pacientky a kvalitu života, a proto by léčebná strategie měla vzniknout na základě vzájemné spolupráce mezioborového týmu se snahou o individualizaci léčby se snahou o individualizaci léčby.

LITERATURA

- McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020). *Histopathology*. 2022;80:762-778.
- Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:409-414.
- Kurman RJ, Shih I-M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *Am J Pathol*. 2016;186:733-747.
- Bell D, Berchuck A, Birrer M, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474:609-615.
- Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, et al. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol*. 2016;143:433-438.
- Moschetta M, George A, Kaye SB, et al. BRCA somatic muta-

- tions and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1449-1455.
- Ladislav D, Jan M, Miroslav K, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Available from: <https://portal.med.muni.cz/clanek-583-epidemiologie-zhoubnych-nadoru-v-ceske-republice.html>.
- Lockley M, Stoneham SJ, Olson TA. Ovarian cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27512.
- Schindler AE. Benefits and risks of ovarian function and reproduction for cancer development and prevention. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27:1043-1047.
- Pietragalla A, Arcieri M, Marchetti C, et al. Ovarian cancer predisposition beyond BRCA1 and BRCA2 genes. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:1803-1810.
- Eccles DM, Balmaña J, Clune J, et al. Selecting Patients with Ovarian Cancer for Germline BRCA Mutation Testing: Findings from Guidelines and a Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2016;33:129-150.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer J Clin*. 2020;70:7-30.
- Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index. *Cancer*. 2007;109:221-227.
- Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, et al. Management of Ovarian Stromal Cell Tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25:2944-2951.

**Další literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz**

Nechirurgická léčba karcinomu hrdla dělohy

Igor Sirák¹, Denisa Pohanková¹, Miroslav Hodek¹, Munachiso Ndukwe², Ivan Práznovec²

¹Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

²Porodnická a gynekologická klinika, FN Hradec Králové

Navzdory klesající incidenci a účinné prevenci představuje karcinom hrdla dělohy v České republice nadále veliký společenský a medicínský problém. Ročně se v naší zemi diagnostikuje více než 700 případů zhoubného onemocnění hrdla dělohy, přičemž asi 300 pacientek ročně tomuto onemocnění podlehne. Mezioborová spolupráce, zkušenosti jednotlivých aplikujících odborníků (lékařů, sester, medicínských fyziků a asistentů atd.), moderní přístrojové vybavení i dostupnost inovativních léků mají obrovský dopad na stále se zlepšující prognózu našich pacientek. Přehledový článek sumarizuje aktuální postupy a doporučení v nechirurgické léčbě karcinomu hrdla dělohy.

Klíčová slova: karcinom hrdla dělohy, radioterapie, brachyterapie, chemoterapie, imunoterapie.

Non-surgical treatment of cervical cancer

Cervical cancer remains a significant social and medical problem in the Czech Republic despite a decrease in incidence and effective prevention measures. Every year, over 700 cases of malignant cervix disease are diagnosed in the country, and about 300 patients die from the disease. However, interdisciplinary cooperation, the expertise of individual healthcare professionals (such as doctors, nurses, medical physicists, and assistants), modern equipment, and the availability of innovative drugs have contributed to an improving prognosis for patients. This review article highlights the current procedures and recommendations for non-surgical treatment of cervical cancer.

Key words: cervical carcinoma, radiotherapy, brachytherapy, chemotherapy, immunotherapy.

Úvod

Cervikální karcinom je zhoubné onemocnění vycházející z buněk epitelu hrdla dělohy. V jeho etiologii hraje hlavní roli chronická infekce lidským papilomavirem (HPV). Vyvíjí se postupně, přes obvykle až roky trvající dysplastické změny, které jsou zachytitelné pouze screeningovým vyšetřením. V časných stádiích nemusí ani invazivní nádor působit žádné symptomy. Příznaky, jako je např. abnormální vaginální krvácení mezi cykly, po styku nebo v menopauze, se objevují až jako pozdní příznaky onemocnění. Bolesti podbřišku a zad či potíže s mikcí či defekací jsou typické pro již lokálně pokročilé stadium. Nádorové buňky se zprvu šíří pouze lokálně ve sliznici či stromatu děložního hrdla,

postupně však mohou postihovat děložní tělo, pochvu, parametria, případně pánevní orgány. Typickým šířením mimo dělohu je nejprve šíření lymfatickým systémem uzlin pánve, následně pak do paraaortálních uzlin retroperitonea, mediastina a levé nadklíčkové oblasti. Hematogenní diseminace je v době stanovení diagnózy spíše méně častá, ale nikoliv raritní.

V léčbě karcinomu hrdla dělohy je nutná centralizace, mezioborové rozhodování a zajištění rychlé cesty pacientek od diagnózy, přes staging, mezioborové určení léčebné strategie, až k zahájení vlastní léčby. Mezioborová konzilia by měla brát v potaz všechny faktory na straně pacientky i její onemocnění a s pacientkou konzultovat všechny

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(1):13-17
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.003>
Článek přijat redakcí: 10. 11. 2023
Článek přijat k tisku: 30. 11. 2023

doc. MUDr. Igor Sirák, Ph.D.
igor.sirak@fnhk.cz

možnosti léčebného postupu, nežádoucí účinky a možné trvalé následky. Léčba by měla být vedena zkušeným týmem odborníků, včetně gynekologa, patologa, radiologa, radiačního a klinického onkologa a psychologa.

Mezi faktory, které musí být dostupné v době rozhodování, patří v první řadě znalost přesné histologie. Pro správné určení diagnózy je nezbytné provedení biopsie z nádorového procesu a následná přesná histopatologická diagnóza, včetně průkazu HPV infekce. V případě pokročilého či metastatického onemocnění je nutná znalost exprese PD-L1 pro indikaci systémové imunoterapie. V případě rozhodování o pooperační terapii jsou důležité informace o hloubce invaze nádoru do stromatu svaloviny děložního hrdla a vzdálenost tumoru od pericervikální fascie; stav resekčních okrajů a přítomnost lymfovaskulární invaze.

Dalším nutným bodem je správné určení TNM (The Union for International Cancer Control, UICC, aktuálně 8. vydání) a FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique, aktuálně 2021) stadium onemocnění, ale také detailní popis velikosti nádorového postižení, rozsah postižení děložního hrdla i těla a případný rozsah šíření mimo dělohu, včetně postižení pochvy, parametrií a lymfatických uzlin (jejich velikost, počet i přesná lokalizace). Ke správnému určení T stadia nemoci je nezbytné provedení vyšetření pánve magnetickou rezonancí (MR), která objektivně zhodnotí výše uvedené faktory. Alternativou MR vyšetření je expertní endovaginální/transrektální gynekologické ultrazvukové vyšetření (UZ), které dovede v rukou zkušeného gynekologa zastoupit MR vyšetření v plném rozsahu. Výhodou statického MR vyšetření je větší objektivita vyšetření, relativně menší nároky na zkušenosti provádějícího odborníka, možnost snadného uchování a přeposílání 3D zobrazení i pro následná přezkoumání a měření léčebné odpovědi v čase. Výhodou UZ vyšetření oproti MR je zejména možnost dynamického vyšetření nádoru a jeho vztahu k močovému měchýři, rektosigmatu či tenkému střevu v reálném čase. Pro přesné hodnocení T stadia je pak výhodné mít k dispozici výsledek jak MR, tak i expertního UZ vyšetření, která považujeme za indikovanou již od stadia T1b výše.

Provedení rektoskopie a cystoskopie není nezbytně nutnou součástí vstupních vyšetření pro hodnocení T stadia. Jejich provedení je ale vhodné pro potvrzení IVA stadia v případě podezření na prorůstání nádoru do měchýře či rektosigmatu na MR či UZ.

Zvláštní kapitolou je přesné stanovení N stadia onemocnění, protože postižení lymfatických uzlin nádorovou metastázou pacientku automaticky řadí do vyššího stadia, kde je primárním léčebným postupem chemoradioterapie. Nejpresnější je chirurgický staging uzlin s jejich mikroskopickým vyšetřením, který je standardní součástí operační léčby časných stadií a standardně představuje systematickou pánevní lymfadenektomii. Ta není doporučena jen u stadia T1a1 a T1a2 bez lymfangioinvaze, kde by znamenala zbytečnou zátěž pacientky pooperační morbiditou. U pacientek stadia T1a1 a T1a2 bez lymfangioinvaze lze místo pánevní lymfadenektomie provést vyšetření sentinelové uzliny. Vyšetření sentinelové uzliny (bez pánevní lymfadenektomie) je však již jednoznačně doporučeno u stadia T1a1 a T1a2 s přítomností nádorové lymfangioinvaze (1).

Peroperační histopatologické vyšetření lymfatických uzlin (na zmzlo) u časných stadií by mělo předcházet výkonu na děloze. V případě průkazu postižení uzlin peroperačně se výkon ukončuje, případně doplňuje transpozicí ovarií u mladých žen a pacientka s dělohou ponechanou in situ je směřována k definitivní chemoradioterapii (CHRT).

U pokročilých karcinomů (obvykle od stadia T1b2 výše) je doporučeno provést stagingová PET/CT vyšetření k vyloučení viabilní nádorové lymfadenopatie ještě před případným zvažováním operačním výkonem či CHRT. Nález lymfadenopatie by pak svědčil pro nevhodnost primární radikální operační léčby a jasnou volbu CHRT. Pokud by nález na PET/CT prokázal jen pánevní lymfadenopatii, bez paraaortálních či vzdálených metastáz, lze i u pacientek směřovaných k CHRT pánve provést chirurgický staging paraaortálních uzlin, k vyloučení jejich mikroskopického postižení. Výhodou PET/CT stagingu pokročilých stadií je samozřejmě i vyloučení vzdálené diseminace či duplicitních malignit, které by mohly vést ke změně léčebné strategie.

Léčebná strategie by měla být od začátku vedena tak, aby pacientka nemusela podstoupit radikální operační léčbu s následným ozařováním (1). Kombinovaná léčba nevede k lepším výsledkům oproti definitivní chemoradioterapii, ale způsobuje vyšší poléčebnou morbiditu.

Pooperační (chemo)radioterapie

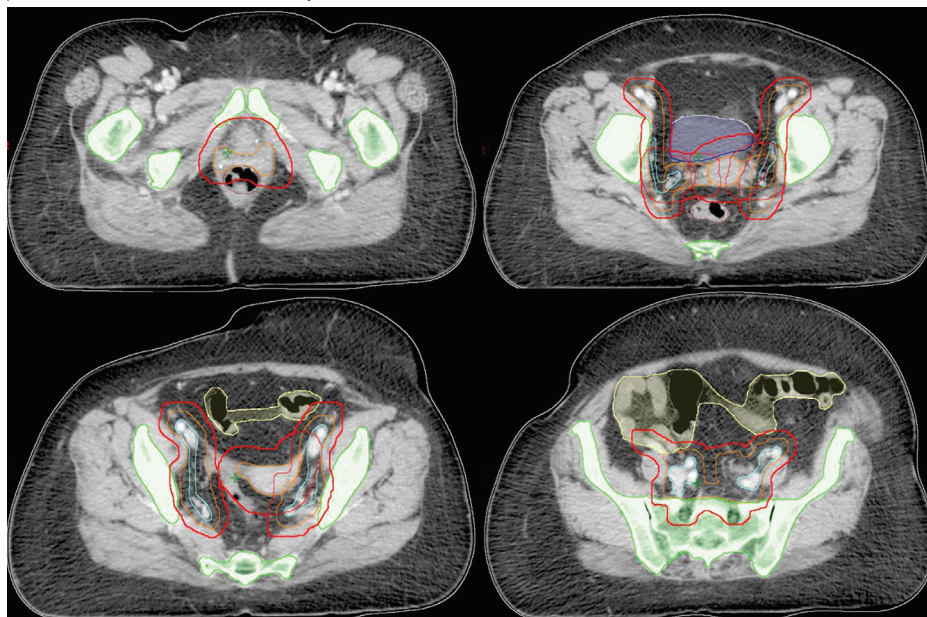
Pokud je pacientka radikálně operovaná pro časné stadium onemocnění, následuje obvykle poléčebné sledování. Pokud jsou však přítomny rizikové faktory klasifikující případ jako střední riziko pooperační recurence (kombinace velikosti nádoru s hloubkou invaze do stromatu a přítomností lymfangioinvaze), je doporučeno provedení pooperační radioterapie pánve obvykle léčebnou dávkou 45–50,4 Gy v denních 25–28 frakcích. Pokud je však radikalita hysterektomie a resekce parametrií (A-C2) vedena již se znalostí přítomnosti středního rizika, je možné pacientky pooperačně jen sledovat a vyhnout se tak kumulativní léčebné morbiditě.

Pokud jsou po radikální operaci nalezeny faktory vysokého rizika, tj. postižení lymfatických uzlin makro či mikrometastázou (pN1), pozitivní resekční okraje (R1-2) či invaze nádorů do parametrií (pT2b), je doporučeno pacientku zajistit adjuvantní radioterapií včetně konkomitantní chemoterapie s týdenní aplikací cisplatin (40 mg/m²) či karboplatiny (AUC2).

Definitivní (chemo)radioterapie

Lokálně (T1b3 až T4a) či regionálně (N1) pokročilá stadia onemocnění již nejsou vhodná k chirurgické léčbě a směřujeme je k definitivní chemoradioterapii. Ta sestává ze zevní radioterapie (External Beam Radiotherapy; EBRT) cílené nejen na samotné primární onemocnění (Gross Target Volume; GTV-T), ale i na oblast potenciálního mikroskopického šíření (Clinical Target Volume; CTV) do celé dělohy, proximální pochvy, parametrií a lymfatických uzlin pánve minimálně po úroveň bifurkace aorty (Obr. 1). Cílový objem zevní radioterapie případně rozšiřujeme i na paraaortální uzliny (Extended-field Radiotherapy; EFRT), a to v případě jejich postižení nebo při postižení společných iliacích uzlin pánve ve snaze ozařovat uzliny o etáž výše, než je makroskopicky viditelné

Obr. 1. Příklad zakreslení cílových struktur pro definitivní chemoradioterapii pánve u intaktního lokálně pokročilého karcinomu hrdla dělohy



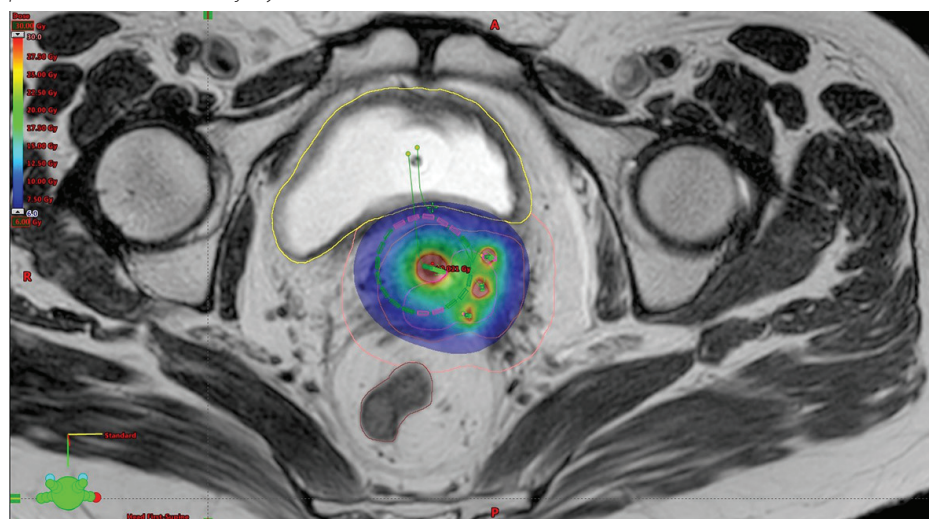
Obr. 2. Extended-field Volumetric Modulated Arc Therapy (EF-VMAT) na oblast pánve a paraaortálních uzlin se simultánním integrovaným boostem (SIB) na oblast neresekované lymfadenopatie



onemocnění. Tříselné uzliny ozařujeme u nádorů postihujících distální třetinu pochvy. Dávka zevní radioterapie na oblast celého CTV s bezpečnostním lemem kompenzujícím pohyby cílových struktur a nepřesnost nastavení (Planning Target Volume; PTV) se pohybuje mezi 45 a 50,4 Gy v 25–28 denních frakcích, s možností simultánního integrovaného boostu (SIB) na oblast objemné lymfadenopatie (GTV-N) až do dávky 55–60 Gy (Obr. 2). Chirurgické odstranění lymfadenopatie před CHRT není rutinně doporučováno. Konkomitantně s radioterapií aplikujeme chemoterapii s týdenní aplikací cisplatiny (40 mg/m²) či karboplatiny (AUC2), pokud to klinický stav pacientky umožňuje. Konkomitantní chemoterapie působí nejen na mikroskopické onemocnění vyskytující se mimo ozařovaný objem, ale zesiluje také synergisticky účinek samotné radioterapie.

Nezbytnou součástí CHRT je i uterovaginální brachyterapie (BRT), kterou zahajujeme obvykle ke konci EBRT. Pomocí BRT navyšujeme dávku na reziduální primární onemocnění o dalších 40–45 Gy dávkového ekvivalentu tak, že celková dávka na primární nádor dělohy činí minimálně 85–95 Gy. BRT nelze nahradit zevní radioterapií fotony, protony ani stereotaktickou RT a pacientky s pokročilým karcinomem by měly být k CHRT odesílány výhradně do center s možností BRT. State-of-the-art uterovaginální BRT dnes představuje tzv. MR navigo-

Obr. 3. MR adaptivní intrakavitární uterovaginální brachyterapie s intersticiálním boostem na oblast levého parametria (3 intersticiální jehly)



vaná 4D adaptivní BRT, plánovaná při každé frakci pomocí aktuálního MR vyšetření se zavedeným aplikátorem s možností aplikace intersticiálních jehel do oblastí nepokrytých intrakavitární aplikací (Obr. 3). Celková doba léčby by neměla přesáhnout 7 týdnů ve snaze předejít nežádoucí akcelerované repopulaci nádorových buněk.

V době poslední frakce brachyterapie lze často stále pozorovat přítomnost reziduálního makroskopického onemocnění, to však obvykle zcela vymizí v následujících týdnech a měsících. Adjuvantní chemoterapie aplikována po skončení CHRT nemá prokazatelný léčebný benefit a neměla by být rutinně aplikována (2). Definitivní hodnocení léčebné

odpovědi tak provádíme ne dříve než 3 měsíce po skončení CHRT a případnou záchrannou léčbu zvažujeme až v případě objektivní perzistence či progresu. Možnosti záchranné chirurgické léčby jsou v ozařovaném terénu velmi omezené a případný zákrok by měl být veden jen v centrech se značnou zkušeností a jen u velmi motivovaných pacientek, smířených s rizikem trvale zhoršené kvality života po záchranné operaci.

Ostatní případy perzistujícího, recidivujícího či metastazujícího onemocnění, které již nelze řešit záchrannou operací či radioterapií (např. oligometastatické onemocnění), léčíme zpravidla systémovou protinádorovou léčbou či pouze symptomaticky.

Systémová léčba metastatického, rekurentního či perzistujícího onemocnění

Chemoterapie

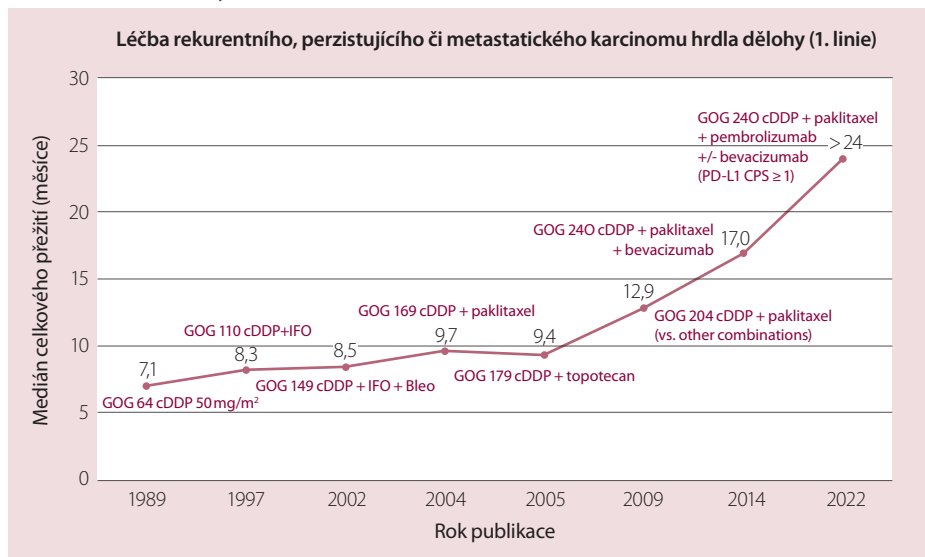
Cisplatina

V monoterapii dlaždicobuněčného karcinomu hrdla dělohy bylo testováno více než 60 cytotoxických látek. Nejlepších léčebných odpovědí (Response Rate; RR) bylo dosaženo cisplatinou (23 %), karboplatinou (15 %), ifosfamidem (22 %), 5-fluorouracilem (20 %), doxorubicinem (17 %), paklitaxelem (17 %) a topotecanem (19 %) (3). Cisplatina pak byla studii GOG 43 a GOG 64 (4, 5) extenzivně testována v různých dávkách a režimech podání. Tyto studie vedly k závěrům, že cisplatina je v léčbě dlaždicobuněčného cervikálního karcinomu velmi efektivní při dávce 50 mg/m² nitrožilně při rychlosti podání 1 mg za minutu každé 3 týdny (q3w), a tento režim se stal standardem léčby metastazujícího a recidivujícího karcinomu hrdla dělohy na více než 10 následujících let.

Kombinované režimy

Po uvedení cisplatiny jako léčebného standardu bylo publikováno několik menších a nerandomizovaných klinických studií, kombinujících různá cytostatika v léčbě cervikálního karcinomu. Zejména režimy obsahující cisplatinu jeví opět vysoké frekvence léčebných odpovědí, obzvláště u dosud neléčených pacientek. V roce 1997 byly publikovány výsledky randomizované studie GOG 110, která prokázala zlepšení RR a PFS (Progression-Free Survival) po přidání ifosfamidu k cisplatině, což však nevedlo k signifikantnímu prodloužení celkového přežití (Overall Survival; OS) (6). Navzdory úspěchu kombinovaného režimu cisplatiny s ifosfamidem nepřinesla ve studii GOG 149 další intenzifikace režimu přidáním bleomycinu žádný očekávaný léčebný výsledek (7). Standardem léčby tak na další roky zůstal režim cisplatina/ifosfamid. V následujících letech prokázaly další randomizované studie (GOG 169, GOG 179, GOG 204) obdobné zlepšení RR a PFS při kombinaci cisplatiny s paklitaxelem, gemcitabinem, vinorelbinem či topotecanem ve srovnání s monoterapií cisplatinou. Obdobně jako u ifosfamidu však

Obr. 4. Historický vývoj systémové léčby a přežití pacientek s metastazujícím, recidivujícím či perzistujícím karcinomem hrdla dělohy



nebylo dosaženo odpovídajícího zlepšení OS (8–10). V přímém srovnání pak byly tyto kombinované režimy v parametru celkového přežití zcela srovnatelné (10), nicméně režim cisplatina/paklitaxel dosáhl dosud nejdelšího mediánu celkového přežití (12,9 měsíců) a při jednoduchosti podání a poněkud příznivějšímu profilu nežádoucích účinků se stal novým režimem první volby.

Karboplatina

Data pro nahrazení cisplatiny karboplatinou jsou velmi omezená. Opírají se prakticky jen o dvě studie, z nichž jedna byla značně limitována počtem pacientek (11) a druhá (pozn. prezentovaná pouze formou abstraktu na ASCO 2012) produkovala podezřele optimistické výsledky v obou ramenech, kterých nebylo dosud dosaženo žádnou předchozí studií (12). Režim karboplatina/paklitaxel se však stal navzdory absenci spolehlivých dat oblíbeným na řadě pracovišť, zejména pro nízkou toxicitu, lepší toleranci a snadnější podání ambulantní cestou. Režimy s karboplatinou jsou také častěji preferovány u pacientek, které mají krátký cisplatina-free interval, a naopak.

Velmi důležité je také zmínit, že u pacientek v horším výkonnostním stavu či u pacientek s asymptomatickým a pomalu progredujícím (např. uzlinovým či plicním) postižením může být monoterapie cisplatinou či karboplatinou velmi šetrnou a účinnou volbou, zachovávající velmi dobrou kvalitu života, navíc bez alopecie. Kombinované režimy

pak lze ponechat v záloze pro případ rychlejší či symptomatické progresse.

Cílená terapie

První cílenou molekulou schválenou k léčbě recidivujícího či metastazujícího karcinomu hrdla dělohy byl bevacizumab, inhibitor angiogeneze, rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka cílená k inhibici VEGF-A (vascular endothelial growth factor A). K léčbě karcinomu cervixu byl bevacizumab, v kombinaci s chemoterapií založenou na platině, schválen FDA v srpnu roku 2014 na základě publikace výsledků studie GOG 240 (13).

Nejdůležitějším zjištěním studie GOG 240 bylo, že přidání bevacizumabu v dávce 15 mg/kg až 3 týdny k chemoterapii vede ke zvýšení frekvence léčebných odpovědí (48 % vs. 36 %, $p = 0,008$) a k prodloužení přežití bez progresse (8,2 vs. 5,9 měsíců, $p = 0,002$; HR 0,67 s 95% intervalem spolehlivosti 0,54–0,82) a především také k prodloužení celkového přežití (17,0 vs. 13,3 měsíců, $p = 0,004$; HR 0,71 s 98% intervalem spolehlivosti 0,54–0,95). Nejlepších výsledků bylo ve studii GOG 240 dosaženo po přidání bevacizumabu k režimu cisplatina/paklitaxel, čímž došlo k prodloužení celkového přežití ze 14,3 měsíců až na 17,5 měsíců ($p = 0,035$; HR 0,68 s 95% intervalem spolehlivosti 0,48–0,97), při RR až 50 % a frekvenci kompletních remisí 15 %. Přidání bevacizumabu k režimu paklitaxel/topotekan sice vedlo ke zlepšení RR z 27 % na 47 %,

ale prodloužení OS z 12,7 na 16,2 měsíců již statisticky signifikantní nebylo ($p = 0,09$; HR 0,74 s 95% intervalem spolehlivosti 0,53–1,05).

Mnohem větší benefit z bevacizumabu však měly pacientky s dlaždicobuněčným a adenoskvamózním karcinomem oproti čistému adenokarcinomu. Léčba bevacizumabem byla prováděna jen 3–8% nárůstem incidence grade 3 nežádoucích účinků léčby (arteriální hypertenze, tromboembolismus, pánevní přetěle), aniž by došlo ke snížení kvality života pacientek léčbou.

Imunoterapie

Přidání pembrolizumabu, monoklonální protilátky proti PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) v dávce 200 mg à 3 týdny k chemoterapii 1. linie založené na platině +/- bevacizumabu vedlo ve studii KEYNOTE-826 k signifikantnímu prodloužení PFS i OS u pa-

cientek s karcinomem hrdla dělohy s expresí PD-L1 ≥ 1 , měřeno pomocí CPS (Combined Positive Score) (14). CPS se počítá jako počet PD-L1 pozitivních nádorových buněk dělený počtem všech viabilních buněk $\times 100$. PFS pacientek léčených pembrolizumabem byl 10,4 měsíců oproti 8,2 měsícům při terapii placebem (HR 0,62; 95% CI 0,50–0,77; $p < 0,001$). Celkové přežití ve dvou letech bylo 53% u pacientek léčených pembrolizumabem oproti 41,7% ve skupině s placebem (HR 0,64; 95% CI 0,50–0,81; $p < 0,001$). Kombinovaná terapie cisplatina/paklitaxel + pembrolizumab +/- bevacizumab se tak stala novým léčebným standardem pro pacientky s perzistujícím, recidivujícím či metastatickým karcinomem hrdla dělohy v 1. linii, s pozitivní expresí PD-L1 receptoru. Podle zcela aktuálního sdělení na ESMO 2023 lze očekávat zařazení terapie pembrolizumabem už do první linie

ke konkomitantní chemoradioterapii lokálně pokročilých karcinomů, stadia III a IV dle FIGO klasifikace z roku 2014.

Pro druhou linii systémové terapie po selhání platiny dosud nebyla žádná jednoznačná doporučení, založená na výsledcích randomizovaných studií. Obvykle se přistupovalo k chemoterapii ifosfamidem, topotekanem či 5-fluorouracilem. V roce 2022 byla publikována studie anti PD-L1 terapie cemiplimabem v monoterapii u pacientek po selhání chemoterapie na bázi platiny. Terapie cemiplimabem vede ke zlepšení času do progresu i celkového přežití pacientek s metastatickým či recidivujícím karcinomem hrdla dělohy, po progresu na prvoliniové chemoterapii, a to nezávisle na histologii či expresi PD-L1 (15). Jedná se tedy o nový doporučený standard pro 2. linii léčby u pacientek ve stále dobrém výkonnostním stavu.

LITERATURA

1. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guideline for the management of patients with cervical cancer – update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33:649–666.
2. Mileshekin LR, Moore KN, Barnes EH, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomized, phase III trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(5):468–482.
3. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1989;32:198–202.
4. Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J*. 2003;9:425–432.
5. Bonomi P, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology study. *J Clin Oncol*. 1985;3:1079–1085.
6. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized

- trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifofamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1997;17:165–171.
7. Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20:1832–1837.
8. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113–3119.
9. Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:4626–4633.
10. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4649–4655.

11. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105:299–303.
12. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl 15):Abstract 5006.
13. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–743.
14. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med*. 2022 385;20:1856–1864.
15. Oaknin A, Monk BJ, Polastro L, et al. Phase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial of cemiplimab in recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: Long-term survival analysis. *Ann Oncol*. 2022;33:suppl 7:S781.

Onkologie
www.onkologiecs.cz



Novinky v systémové léčbě karcinomu endometria

Denisa Pohanková¹, Veronika Novotná¹, Munachiso Ndukwe²

¹Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Porodnická a gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Nádory endometria jsou onemocněním se stále vzrůstající incidencí, v současné době jsou celosvětově šestým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Zahrnují několik histologických subtypů s různou prognózou. V současnosti nabývá na důležitosti molekulární klasifikace nádoru, která může významně ovlivnit plánovaný léčebný postup a vede k možnosti využití přesně cílené individualizované léčby pro každou pacientku.

Klíčová slova: nádory endometria, adjuvantní terapie, gynekologické malignity.

News in the systemic treatment of endometrial cancer

Endometrial tumours (EC) are a disease with an increasing incidence. Currently they are the sixth most common cancer in women worldwide. EC include several histological subtypes with different prognoses. Currently, the molecular classification of the tumour is gaining importance, which can significantly influence the planned treatment procedure and leads to the possibility of using precisely targeted individualized treatment for each patient.

Key words: endometrial tumours, adjuvant therapy, gynecological malignancies.

Úvod

Nádory endometria (EC) jsou onemocněním s celosvětově vzrůstající incidencí. Jedná se o souhrnné označení zahrnující několik různých histologických subtypů a molekulárních fenotypů. Historicky byly EC kategorizovány jako typ I (nádory s neoponovanou estrogení stimulací zahrnující dobře diferenciované buňky a s příznivou prognózou) nebo typ II (bez estrogení stimulace, buňky s vysokým stupněm diferenciací a špatnou prognózou). Typ I EC zahrnuje grade I nebo II endometroidní adenokarcinomy, zatímco typ II jsou typické pro grade III endometroidní karcinomy, serózní clear-cell tumory, nediferencované karcinomy a karcinosarkomy (1).

EC jsou v současné době šestým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen, celkově se jedná o patnáctou nejčastější nádorovou diagnózu (2). Celosvětově byla v roce 2020 tato diagnóza zjištěna přibližně u 417 tisíc pacientek (3, 4). V České republice se v roce 2019 pohybovala incidence kolem 35 pacientek na

100 000 obyvatel, mortalita 8 na 100 000 obyvatel (5). Nejběžnější věk výskytu onemocnění je mezi 65–75 lety, u 67 % pacientek je odhaleno v časném stadiu, kdy je 5leté celkové přežití (OS) 81 %. 5letý OS pro stadium IVA a IVB je kolem 17, respektive 15 % (6).

Rizikové faktory

Pro rozvoj EC jsou nejčastějšími rizikovými faktory: věk ≥ 55 let, vyšší BMI, endogenní nebo exogenní stimulace estrogeny, užívání tamoxifenu, časná menarche a pozdní menopauza, nízký počet porodů, metabolický syndrom, rodinná anamnéza, genetická predispozice či etnicita (7). Vztah mezi EC a obezitou byl dobře prozkoumán, hlavním mechanismem je zde zvýšená produkce estrogenů adipocyty tukové tkáně vedoucí ke stimulaci proliferace endometria, čímž vzrůstá riziko hyperplazie nebo nádorového bujení (8). V literatuře je také popsána souvislost mezi diabetem mellitem a zvýšeným výskytem EC, přičemž k rozvoji nádorového bujení

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):18-21
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.004>
 Článek přijat redakcí: 10. 11. 2023
 Článek přijat k tisku: 3. 12. 2023

MUDr. Denisa Pohanková, Ph.D.
 denisa.pohankova@fnhk.cz

může vést inzulinová rezistence, hyperinzulinemie, hyperglykemie nebo záněty (9–11). Pacientky s metabolickým syndromem (soubor rizikových faktorů nebo nemocí vedoucí k předčasným komplikacím zdravotního stavu zahrnujícím abdominální obezitu, arteriální hypertenzi, dyslipidemii, inzulinovou rezistenci) mají cca dvojnásobně zvýšené riziko rozvoje EC (12), přičemž se jedná o preventabilní rizikový faktor dobře ovlivnitelný vhodnou dietou a životním stylem.

Dalším důležitým faktorem je genetika. Mezi zárodečné mutace zvyšující riziko EC se řadí například Lynchův syndrom (autozomálně dominantní onemocnění charakterizované zárodečnou mutací v jednom z MMR genů). Odhadované celoživotní riziko EC ve věku 70 let u pacientek s tímto syndromem je mezi 40–60 % (13, 14). Pacienti s Lynchovým syndromem mají zvýšené riziko rakovinného bujení i v dalších orgánech, kromě endometria a ovarií je zde vyšší riziko vzniku zejména kolorektálního karcinomu a karcinomu žaludku (15).

U pacientek s Cowdenovým syndromem je zvýšené riziko tumoru prsu, štítné žlázy, EC a dalších onemocnění. Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, kdy až 80 % pacientů má mutaci v zárodečné linii tumor-supresorového genu PTEN, celoživotní riziko vzniku EC je až 28 % (16, 17).

EC je často hormonálně senzitivním onemocněním vznikajícím pravděpodobně v souvislosti s nadměrnou estrogenní stimulací endometriální výstelky dělohy, což vede k mitogenní stimulaci a následně maligní transformaci endometriálního glandulárního epitelu. K rizikovým faktorům rozvoje hyperestrogenismu se řadí obezita, hormonální terapie (např. léčba tamoxifenem), ovariální kortikální hyperplazie, nádory produkující hormony či syndrom polycystických ovarií. S jinými subtypy EC (serózní, clear-cell karcinom, nediferencovaný karcinom, karcinosarkom) není vliv estrogenů tak silně asociován (1).

Príznaky onemocnění

Nejčastějším příznakem je u perimenopauzálních a postmenopauzálních pacientek gynekologické krvácení, vyskytující se přibližně ve dvou třetinách všech případů. Někdy je krvácení doprovázeno vaginálním

výtokem či pyometrou, v případě pokročilého onemocnění se vyskytují bolest a abdominální distenze společně se zažívacími problémy charakteru průjmu i zácpy.

Možnosti zobrazovacích vyšetření

UZ břicha a rentgen hrudníku, eventuálně CT břicha jsou základními vyšetřeními při stanovení diagnózy EC. Magnetická rezonance může být dobrým nástrojem v předoperačním stagingu, s jejíž pomocí můžeme detekovat hloubku myometriální a cervikální stromální invaze, dále pomáhá k detekci postižení lymfatických uzlin a verifikaci lokálního a pokročilého metastatického onemocnění (18, 19).

Pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT), eventuálně pozitronová emisní tomografie/magnetická rezonance (PET/MR) jsou v současné době stále více zařazovány do managementu vyšetření. Počítačová tomografie (CT) se obecně pro počáteční diagnostiku EC nehodí pro nízkou senzitivitu a specifitu hodnocení myometriální a cervikální stromální invaze, jeho výhoda však spočívá v hodnocení rozsahu onemocnění u pacientek s pokročilejším onemocněním (1). PET/CT také není vhodným screeningovým vyšetřením, je však indikován pro počáteční staging při podezření na mimoděložní postižení nebo na základě MR nálezu, kde je šíření nádoru do okolí popsáno. U pokročilého onemocnění může být PET/CT užitečné při detekci metastáz v pánevních a paraaortálních lymfatických uzlinách. Také v případě detekce recidivy onemocnění je toto vyšetření senzitivnější než samotné CT a/nebo MR (20).

Histologická klasifikace

EC je obecně klasifikována do dvou podtypů na základě histologie, gradingu a exprese hormonálních receptorů (estrogenových receptorů (ER) a progesteronových receptorů (PR)) – typ I a II. Typ I EC se vyskytuje častěji, zahrnuje low-grade endometroidní hormonálně pozitivní nádory endometria se všeobecně dobrou prognózou. Typ II jsou non-endometroidní, high-grade, TP-53 mutované, hormonálně negativní nádory, které jsou častěji spojeny s vyšším rizikem metastatického šíření.

Jedná se o nádory s horší prognózou. Dělení na tyto dva typy je ve světle současných znalostí již suboptimální, stále se však využívá jako nástroj základního dělení.

Molekulární klasifikace

Molekulární klasifikační systém se zakládá na 4 molekulárních subtypech – MMRd (mismatch repair deficiency, deficientní oprava chybného párování bází, oproti tomu je pojem MMRp – MMR proficientní, kdy je exprese proteinů k opravě chybného párování bází), p53abn (p53 aberantní), p53wt (p53 wild type neboli p53 nemutované) a DNA POLE (mutační analýza POLE). Molekulární klasifikace u high-grade a high-risk endometriálních EC rozděluje nádory na 3 různé skupiny – excelentní skupinu v případě potvrzení POLEmut (mutace POLE), nádory s MMRd se řadí do skupiny středního (intermediate) rizika a p53abn řadí pacientky do skupiny s velmi špatnou prognózou. Molekulární klasifikace řídí adjuvantní léčbu nádorů endometria a léčbu recidivujících metastáz tohoto onemocnění. MMR a p53 status získané imunohistochemií jsou běžně dostupné, POLE nelze široce provádět. Analýzy IHC by měly být univerzálně implementovány k personalizaci léčby těchto pacientek (15).

Prognóza při určení molekulárního subtypu

Rozdíly v přežívání při zhodnocení molekulárních podtypů EC byly publikovány v několika studiích. Všeobecně nejhorší prognózu má skupina pacientek s p53abn s 3–5násobným rizikem úmrtí nebo progresivního/recidivujícího onemocnění v porovnání se skupinou p53wt. Nádory s mikrosatelitovou instabilitou (MSI, která je způsobena selháním opravných mechanismů) jsou spojené s 1,5–2násobným rizikem úmrtí v porovnání se skupinou p53wt, které ale nebylo signifikantní při úpravě podle klinickopatologických vlastností. V této skupině je ale poměrně vysoká heterogenita, která může odpovídat za prognostické překrývání se skupinou p53wt, což dokazuje potřebu další stratifikace skupiny p53wt. Skupina pacientek s POLE-mutací je nejméně ovlivněna klinicko-patologickými rysy a je spojena s nejpříznivější prognózou (1, 21, 22).

Doporučený postup pro molekulární testování v ČR

Doporučuje se vyšetření mutačního genu POLE, hodnocení defektů MMR systému a p53. Pro zhodnocení klinicko-patologických parametrů je vhodnější testování z definitivního resekátu.

1. Nízké riziko – není doporučeno adjuvantní zajištění, mutace P53 nebo aberantní typ exprese p53 posouvá pacientky do středního rizika (u aberantního typu exprese je ale nutné zjistit, zda tato exprese není projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci (v tom případě by se jednalo o výbornou prognózu pacientky).
2. Střední riziko – multidisciplinární tým rozhodne, zda je potřeba pacientku zajišťovat brachyterapií s cílem snížení rizika lokálních recidiv, či pacientka bude bez adjuvantní terapie. U p53 mutovaných nádorů se pacientky přesouvají do vysokého rizika, u POLE ultramutovaných jsou pak v riziku nízkém. Aberantní exprese p53 (mutace TP53) může být sekundárním projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci, proto musí být tato mutace dovyšetřena vzhledem k tomu, že její prognóza se odvíjí od POLE mutace.
3. Střední – vyšší riziko – nádory p53 mutované se opět posouvají do vysokého rizika, zatímco POLE – ultramutované do rizika nízkého.
4. Vysoké riziko – u těchto pacientek je indikována adjuvantní radioterapie. Aberantní typ exprese p53/mutace TP 53 nemění zařazení do skupiny. Na některých pracovištích se podává sekvenční chemoterapie po ukončení zevní či kombinované radioterapie. Přítomnost mutace POLE posouvá pacientku do nízkého rizika bez nutnosti adjuvantního zajištění (23).

Léčba

Pro časná stadia onemocnění je základní léčbou chirurgie. Podle stagingu a dalších rizikových faktorů se využívá adjuvantní radioterapie, případně i s chemoterapií k redukci rizika rekurence onemocnění. Možnosti léčby u metastatického onemocnění jsou omezené, zahrnují chemoterapii a endokrinní léčbu (24). Prediktivní faktory pro odpověď na endokrinní terapii zahrnují zejména vysoký

grade tumoru, histologii endometroidního karcinomu a pozitivní estrogenové/progesteronové receptory (25). V současnosti se však také do popředí dostává imunoterapie – buď jako samostatná modalita, nebo jako kombinovaná léčba, ačkoli tato léčebná metoda není univerzální a vhodná pro všechny typy EC. Přibližně 30 % primárních EC má mikrosatelitovou instabilitu (high/hypermuted, MSH-H) a mezi 13–30 % rekurencí tohoto onemocnění je MSI-H nebo mismatch repair deficientních (dMMR) (26).

Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčba se dělí dle rizika EC na tři podtypy:

1. Low-risk EC, který zahrnuje pacientky s endometroidním karcinomem, grade 1–2. Onemocnění musí být limitované na endometrium s méně než 50 % myometriální invaze. U těchto pacientek není adjuvantní terapie požadována (21, 27).
2. Intermediate-risk EC, kam se zařazují pacientky s tumory vyššího gradingu a endometroidní histologií. Dle Gynecologic oncology group (GOG) a Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC) byla definována ještě další skupina žen s high-intermediate risk (HIR) na základě věku, gradingu, více než 50 % postižení endometria (PORTEC) a přítomnosti lymphovascular space invasion-LVSI (GOG) (28, 29), přičemž pooperační radioterapie může u těchto pacientek signifikantně snížit riziko lokální rekurence. Doporučení pro léčbu se však mění v závislosti na regionálních zkušenostech. Využívá se pooperační zevní radioterapie celé pánve (EBRT) a intrakavitální vaginální brachyterapie (VBT). Není popisován benefit u OS (overall survival) při adjuvantní EBRT, ale dochází ke snížení rizika rekurence o cca 9 %, u pacientek HIR byl benefit 13–20 % oproti pacientkám s low-risk onemocněním, kde byl pouze 3–4 % (30). Pacientkám s HIR by na základě studií měla být nabídnuta zevní radioterapie nebo vaginální brachyterapie. Kombinace EBRT a VBT může být zvažována v případě, že pacientka je ve vysokém riziku pro pánevní i vaginální rekurenci, kdy rizikové faktory (hluboká

invaze tumoru, grade 3, LVSI, limitovaný nebo žádný staging lymfatických uzlin) by měly být vzaty do úvahy při plánování léčby. Data z randomizovaných studií k dispozici nejsou, praxi ale podporují retrospektivní studie (1).

3. High-risk EC zahrnují tumory ve stadiu III–IVA s histologickým nálezem serózního nebo clear cell tumoru. Základem léčby je chemoterapie nebo kombinace radioterapie s chemoterapií. Největší benefit byl pozorován u pacientek III. stadia a u pacientek s histologií serózního karcinomu. U pacientek s POLE mutací je zvažována deeskalace léčby a u pacientek s MMRd doporučena imunoterapie. Optimální sekvence chemoterapie a radioterapie nebyla určena a porovnání jednotlivých studií často vede ke kontroverzím, kdy malé studie prokazují evidenci pro sekvenční, sendvičovou a konkomitantní chemoradioterapii (31, 32).

Rekurentní a metastatické onemocnění

EC mají všeobecně dobrou prognózu, pacientky s p53abn (serózní nebo serous-like karcinomy) mají největší riziko metastatického šíření. U high-risk EC je 5letý relapse free survival (RFS) 46,6 % pro pacientky s p53abn v porovnání s 98 % u pacientek s mutací POLE a 74,4 % pro MMRd NSMP (no specific molecular profile) karcinomy (33).

Typickými místy vzniku rekurence jsou nejčastěji lokální pelvické recidivy, vagina, pelvické či paraaortální lymfatické uzliny, peritoneum, plíce. Atypická místa zahrnují extraabdominální lymfatické uzliny, nadledviny, mozek, kosti a měkké tkáně (34, 35). Základem léčby lokalizovaného onemocnění je operační řešení nebo radioterapie, v případě pokročilých onemocnění a vzdálených metastáz pak systémová léčba.

Většina žen s metastatickým onemocněním kromě pacientek s low-grade EC a u těch, kde metastatické onemocnění zahrnuje malý objem (např. onemocnění pouze v pánvi, řešitelné radioterapií), je léčena chemoterapií. Jejím základem jsou platinové preparáty. Opakovaná léčba těmito preparáty v dalších liniích je vhodná zejména pro pacientky, které původně měly benefit z této léčby. Studie

ukazují, že odpověď na platinový derivát v dalších liniích léčby je přibližně 40 % u pacientek, kde byl platina-free interval < 12 měsíců a > 60 % u těch, kde byl platina free interval > 12 měsíců (36, 37).

Endokrinní terapie

Většina EC má pozitivní ER (estrogenové receptory) a PR (progesteronové receptory).

Hormonální terapie je všeobecně lépe tolerovanou léčebnou metodou než chemoterapie, s výhodou se podává zejména u pacientek s horším performance statusem (PS). Tato léčba může být zvažována jak v případě časného onemocnění, kdy pacientky nejsou kandidátkami chirurgického řešení, tak u pokročilého či rekurentního onemocnění. U pacientek, které si přejí zachovat fertilitu nebo u nich není indikována chirurgická léčba, je nitroděložní tělísko s levonorgestrem a perorálním progesteronem možnou léčebnou modalitou. Vzhledem k tomu, že není určen standard léčby ve druhé linii léčby při pokročilém a metastatickém onemocnění, je pro tyto pacientky hormonální terapie široce akceptovanou možností. Kromě progesteronu jsou dalšími léčebnými možnostmi selektivní modulátory estrogenových receptorů, inhibitory aromatázy, agonisté gonadotropin-uvolňující hormon (GnRH), fulvestrant. MTOR inhibitory a CDK 4/6 inhibitory dle proběhlých studií u karcinomu prsu mohou být užitečné ve spojení s hormonální terapií EC, zejména pokud je suspekce na rezistenci anti-estrogenní terapie (38).

V metaanalýze Ethiera zabývající se hormonální terapií bylo zjištěno, že v případě neselektované populace pacientek s EC byla odpověď na léčbu hormonální terapií 21,6 % s PFS (progression free survival) 2,8 měsíce, přičemž větší odpověď byla u pacientek s expresí ER/PR (35,5 %) a 0 % odpověď u pacientek s PR/ER negativními tumory (39).

Imunoterapie

Přibližně 30 % pacientek s EC se řadí do skupiny MSI-H/ MMRd. Tyto nádory mají větší mutační zátěž a jsou náchylné k imunitní bloádě kontrolních bodů.

U pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria vykazujícím MMRd či MSI-H (stanoveno pomocí IHC, PCR nebo NGS) po progresi na chemoterapeutickém režimu obsahujícím platinový derivát lze nabídnout monoterapii dostarlimabem.

Pembrolizumab se užívá u pacientek s MMRd/MSI-H, kde byla verifikována progresse onemocnění po terapii založené na platině v jakémkoliv režimu léčby v případě, že u těchto pacientek není pomýšleno na kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii (40). Do studie Keynote-158 bylo zařazeno 47 pacientek s EC, z nichž 37 mělo redukci velikosti tumoru (33 z 47 mělo $\geq 30\%$ redukci) a u 8 pacientek byla zjištěna kompletní odpověď (41).

Další terapeutickou možností je kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem (perorální multikinázový inhibitor), která se užívá pro léčbu pacientek s MMRp (proficientní MMR)/ MSS (microsatellite stability) (40). Dle KEYNOTE 146/studie 111 a 775/studie 309 byla hodnocena kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem u pacientek dříve léčených pro EC. Ve studii KEYNOTE 146, kde participovalo celkem 108 pacientek předléčených pro EC, mělo 87 % pacientek MMRp/MSS tumory. Po 24 týdnech bylo hodnoceno ORR (objective response rate), kde u 38 % pacientek nastala odpověď bez závislosti na MSI a PD-L1 statusu nebo histologii. Nežádoucí účinky této léčby grade III–IV se projevíly v 66,9 % případů ($n = 75$), nejčastěji se jednalo o hypertenzi, průjem, sníženou chuť k jídlu, nevolnosti a hypotyreózu. Přerušení léčby muselo být u 72 % pacientek a redukce dávky lenvatinibu musela být provedena u 65 % pacientek (42, 43).

Durvalumab (anti-PD-L1) dle studie autorů Oaknin et al. vykazoval celkovou míru od-

povědi tumoru (overall tumor response rate, OTRR) dle irRECIST (immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) u 43 % pacientek s MMRd EC (44).

U pacientek se sérozním karcinomem endometria je doporučeno stanovení HER-2, v případě jeho overexpresie lze využít kombinaci chemoterapie (CBDCA/paklitaxel) s trastuzumabem, trastuzumab se užívá do progresse onemocnění. Bohužel tato léčba nemá v ČR úhradu z veřejného zdravotního pojištění, proto je nutné schválení zdravotní pojišťovnou (40).

Kvalita života

Nejčastější nežádoucí účinky léčby EC zahrnují lymfedém končetin, nevolnost, neurotoxicitu, problémy s vyprazdňováním a močením. Všeobecně je laparoskopie spojována s lepší kvalitou života než laparotomie, stejně jako vaginální brachyterapie vede k lepším výsledkům ve smyslu kvality života než zevní radioterapie. Klimakterium a další problémy spojené s chirurgickou menopauzou jsou horší, než kdyby pacientky přešly do menopauzy spontánně (1, 45). Menopauza u žen před 50. rokem života zvyšuje celkovou mortalitu, onemocnění koronárních cév a mrtvici. Kardiovaskulární onemocnění je nejčastější příčinou úmrtí pacientek, které přežily EC. Samotná léčba nádoru radioterapií a chemoterapií může způsobit nebo zhoršovat osteoporózu.

Závěr

Lepší pochopení patofyziologie této nemoci a hledání biomarkeru nebo určité mutace může pomoci s volbou přesně cílené léčby. Další zkoumání a hlubší pochopení jednotlivých konsekvencí je v tomto směru esenciální. Pro premenopauzální i postmenopauzální pacientky nadále zůstávají nejdůležitějším preventivním opatřením pravidelné gynekologické prohlídky.

LITERATURA

1. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primer. 2021;7(1):88.
2. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/endometrial-cancer-statistics/>.
3. Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. Cancer. 2020;126(10):2225–2249.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Wor-

- ldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–249.
5. Available from: <https://www.svod.cz>. [cited 10.10.2023].
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018: Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7–30.
7. Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: Part I. Gynecol Oncol. 2014;134(2):385–392.
8. McDonald ME, Bender DP. Endometrial Cancer. Obstet Gy-

necol Clin North Am. 2019;46(1):89–105.

9. Liao C, Zhang D, Mungo C, et al. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Gynecol Oncol. 2014;135(1):163–171.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz

Léčba metastatického karcinomu endometria

Veronika Novotná, Denisa Pohanková

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Zhoubné nádory těla děložního jsou nejčastější gynekologickou malignitou vyspělých zemí. V pokročilém stadiu je diagnostikováno přibližně 10–15 % patientek. Léčba metastatického karcinomu endometria v posledních letech pokročila, za což vděčíme také velmi pestrému molekulárnímu profilu nádorového onemocnění. Kromě chirurgického řešení a radioterapie jsou k dispozici nejen cytotoxická chemoterapie, ale také imunoterapie, hormonální terapie a cílená léčba. Článek je přehledem současně používané léčby tohoto onemocnění v ČR.

Klíčová slova: metastatický karcinom endometria, hormonální terapie, imunoterapie, cílená léčba u metastatického karcinomu endometria.

Treatment of metastatic endometrial carcinoma

Malignant tumors of the uterine body are the most common gynecological malignancy in developed countries. In advanced stages, approximately 10–15 % of patients are diagnosed. The treatment of metastatic endometrial carcinoma has advanced in recent years, thanks in part to the diverse molecular profile of the disease. In addition to surgical and radiotherapeutic approaches, not only cytotoxic chemotherapy but also immunotherapy, hormonal therapy, and targeted treatment are available. This article provides an overview of the currently used treatments for this condition in the Czech Republic.

Key words: metastatic endometrial carcinoma, hormonal therapy, immunotherapy, targeted treatment in metastatic endometrial carcinoma.

Úvod

Karcinom endometria je vedle nádorů vaječníků a hrdla dělohy jednou ze tří hlavních malignit ženského reprodukčního systému a je nejčastější u žen v perimenopauze a po menopauze. Výskyt karcinomu endometria se v posledních letech každoročně zvyšuje a jeho incidence roste s věkem žen (1).

Incidence v roce 2021 v ČR byla 33,9 na 100 000 osob, mortalita 6,21 na 100 000, z toho 5 % bylo diagnostikováno ve IV. stadiu (2).

S rozvojem karcinomu endometria je spojeno více rizikových faktorů včetně genové mutace, chronické estrogenní stimulace a životního stylu (jako je obezita, diabetes a hypertenze), mezi nimiž je obezita důležitým nezávislým rizikovým faktorem pro vznik rakoviny endometria (1).

Pokročilé stadium onemocnění je přítomno v době diagnózy přibližně u 10–15 % patientek a je spojeno se špatnou prognózou. U patientek se vzdálenými metastázami je 5leté přežití pouze 17–18 % (3).

Medián přežití u žen s metastatickým karcinomem endometria je krátký, řádově 12 až 15 měsíců (4).

Na základě klinických, histologických a endokrinních znaků byl karcinom endometria klasifikován do dvou podtypů (typ I a II). V posledních 10 letech se však ukázalo, že tento dualistický model je nedostatečný k tomu, aby zahrnoval komplexitu a heterogenitu zhoubného onemocnění endometria. Analýza The Cancer Genome Atlas (TCGA) v roce 2013 vedla k molekulární kategorizaci karcinomu endometria do čtyř různých podskupin: ultramutovaný (DNA polymeráza

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):22-24

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.005>

Článek přijat redakcí: 13. 12. 2023

Článek přijat k tisku: 15. 1. 2024

MUDr. Veronika Novotná

veronika.novotna@fnhk.cz

epsilon – POLE mut), mikrosatelitně nestabilitní (MSI-H/dMMR), p53 mutovaný (p53 abn) a karcinom s nespécifickým molekulárním profilem (NSMP) (5).

Možnosti léčby metastatického onemocnění

Chirurgická léčba

V posledních letech se léčba oligometastatického relapsu nebo primárně metastatického karcinomu endometria vyvinula a vedla ke změně přístupu k léčbě. U pacientek s 1–5 metastázami lze zvážit multimodální přístup a prodloužit tak interval bez přítomnosti nemoci. Na metastázy lze použít chirurgickou metastazektomii, nebo vysokofrekvenční ablaci, alternativou je čím dál tím častěji také stereotaktická radioterapie (6).

Cytotoxická chemoterapie

Chemoterapie na bázi platiny byla tradičně standardem péče o pokročilý nebo recidivující karcinom endometria. I přestože je hormonální terapie méně toxická a jsou hlášeny příležitostně dlouhodobé odpovědi, většina studií prokazuje pouze mírnou účinnost a relativně krátké přežití bez progresu (PFS). Chemoterapie obvykle poskytuje lepší výsledky (7).

Míra odpovědi se pohybuje od 40 % do 62 % pro karboplatinu s paklitaxelem, ačkoli trvání odpovědi a dlouhodobá míra přežití je krátká (3).

GOG0209 byla randomizovaná studie fáze III. Kritéria pro zařazení byly stadium III nebo IV a recidivující karcinomy endometria; výkonnostní stav 0–2; přiměřené funkce ledvin, jater a kostní dřeně. Předchozí radioterapie a/nebo hormonální terapie byla povolena, ale chemoterapie nikoli. Pacientky byly léčeny doxorubicinem 45 mg/m² a cisplatinou 50 mg/m² (den 1), následně paklitaxelem 160 mg/m² (den 2) (režim TAP) s růstovou podporou – faktorem stimulujícím kolonie granulocytů. Ve druhé skupině byly pacientky léčeny paklitaxelem 175 mg/m² a karboplatinou AUC 6 (den 1) (režim TC) každých 21 dní, celkem sedm cyklů. Ačkoli byl TAP více používaným režimem, byl také toxickejší, zejména pokud šlo o neuropatii. Režim karboplatina a paklitaxel (TC), používaný také u léčby ná-

dorů vaječníků, je pohodlnější a nevyžaduje podporu růstovým faktorem, obecně je dobře snášen (7).

Hormonální terapie

U pacientů s ER-pozitivním onemocněním nižšího stupně – low grade, je největší pravděpodobnost, že budou mít prospěch z endokrinní terapie. Ačkoli několik starších randomizovaných studií neprokázalo žádný přínos z použití gestagenů v adjuvantní léčbě, mohou být užitečné v první linii léčby metastatického onemocnění.

Běžně používané režimy zahrnují gestageny samotné, anebo kombinované s tamoxifenem. U neselektovaných pacientek podle biomarkerů, dosud neléčených chemoterapií, vedlo použití gestagenů kombinovaných s tamoxifenem k míře odpovědi od 27 % do 33 % (8).

V analýze GOG 119, jednoramenné studii fáze 2 megestrol acetátu v kombinaci s tamoxifenem zjistili, že exprese ERα byla nejsilnějším determinantem odpovědi na léčbu, zatímco PRα a PRβ s odpovědí nekorelovaly (9).

Obecně se tedy doporučují gestageny. Alternativní možnosti zahrnují inhibitory aromatázy, tamoxifen a fulvestrant. Ve studii PARAGONtrial byla u anastrozolu hlášena míra odpovědi 7 % a míra klinického přínosu 44 % v kohortě 82 pacientek s recidivujícím, hormonálně pozitivním karcinomem endometria (10).

Dle Slomovitz, et al. jednoramenná studie fáze II zase prokázala vysokou míru odpovědi a míru klinického přínosu při kombinaci letrozolu a everolimu (11).

V době recidivy by měla být zvážena rebiopsie k potvrzení stavu hormonálních receptorů, kvůli potenciální změně exprese hormonálních receptorů mezi primárním nádorem a recidivou (6).

Imunoterapie

Na rozdíl od jiných solidních nádorů se má za to, že karcinom endometria je ideálním cílem pro imunoterapii kvůli jedinečné imunitní skladbě nádorových buněk, včetně vyšší zátěže nádorovými mutacemi. Typicky dMMR nebo MSI-H jsou markery pro přítomnost vysoké nádorové mutace a jsou považovány za silný prediktivní marker pro imunoterapii.

V důsledku toho se několik klinických studií zaměřilo na nádory endometria dMMR/MSI-H léčené checkpoint inhibitory (12).

Nedávné studie dostarlimabu (GARNET, RUBY) a pembrolizumabu (KEYNOTE 158 a 775, NRG-GY018) prokázaly velice slibné výsledky imunoterapie u pacientek s recidivujícím a metastatickým karcinomem endometria.

Studie GARNET zkoumala protilátku proti proteinu programované buněčné smrti (PD-1) – dostarlimab. GARNET je jednoramenná studie fáze I, která zahrnuje monoterapii dostarlimabem v rozšířených kohortách více typů nádorů. Kohorta karcinomu endometria (A1, A2) zahrnovala pacientky s recidivujícím/pokročilým karcinomem endometria dMMR/MSI-H (A1) nebo MMR-proficientním (pMMR)/mikrosatelitní nestabilitou (MSS) (A2), které měly ≤ 2 předchozí linie léčby rekurentního nebo pokročilého onemocnění a progresi po terapii platinovým derivátem. Pacientky dostávaly 500 mg dostarlimabu à 3 týdny během prvních čtyř cyklů, následně 1 000 mg à 6 týdnů, dokud nedošlo k progresi onemocnění, úmrtí nebo vysazení. U dMMR/MSI-H karcinomu endometria měl dostarlimab v monoterapii až 43,5 % léčebných odpovědí, které při mediánu sledování 16,3 měsíců přetrvávaly až u 90 % pacientek (13). Dostarlimab v monoterapii byl následně schválen FDA k léčbě pokročilého nebo recidivujícího dMMR/MSI-H karcinomu endometria ve druhé a vyšší linii (14).

Následně byl dostarlimab hodnocen v klinické studii fáze III (RUBY) v kombinaci se standardní chemoterapií u pacientek s recidivujícím nebo primárně pokročilým karcinomem endometria, dosud neléčených chemoterapií pro metastatické onemocnění. Hlavním výsledkem studie bylo, že dostarlimab v první linii v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem významně zvýšil šanci na přežití bez progresu (PFS) u dMMR/MSI-H pacientek o úctyhodných 72 % (HR 0,28; 95% CI: 0,16–0,49; p < 0,001). Šance na celkové přežití (OS) všech pacientek léčených dostarlimabem bylo o 36 % vyšší oproti placebo (HR 0,64; 95% CI: 0,46–0,87), aniž by bylo, při 24 měsících mediánu sledování, dosaženo mediánu přežití. Dostarlimab byl na základě studie RUBY registrován v kom-

binaci s chemoterapií pro první linii léčby metastatického dMMR/MSI-H karcinomu endometria (14).

Další inhibitor PD-1, pembrolizumab, byl rovněž studován v monoterapii metastatického karcinomu endometria druhé a vyšší linie v klinické studii fáze II KEYNOTE 158. Pembrolizumab byl podáván v dávce 200 mg až 3 týdny do 35 cyklů, či do progresu, toxicity, nebo ukončení léčby zkoušejícím. Objektivní odpovědi bylo dosaženo až u 50 % patientek s mediánem trvání odpovědi účtyhodných 63 měsíců a celkovým přežitím 65,4 měsíců. Pembrolizumab byl následně zkoušen a zaregistrován v druhé a vyšší linii v randomizované studii fáze III v kombinaci s lenvatinibem (viz kapitola cílená terapie) (15).

Cílem prospektivní randomizované studie fáze III NRG GY-018 bylo stanovit účinnost pembrolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou u patientek s pokročilým stadiem onemocnění (měřitelné stadium III nebo IVA, stadium IVB a recidivující karcinom endometria stratifikovaný podle stavu MMR), dosud neléčených chemoterapií pro metastatické onemocnění. Pembrolizumab byl nejprve aplikován společně s chemoterapií po 6 cyklů až 3 týdny a následně byl aplikován v udržovací terapii samotný až 6 týdnů po 14 dalších cyklech. Po 12 měsících léčby zlepšilo přidání pembrolizumabu k chemoterapii oproti placebu PFS u dMMR patientek z 38 % na 74 % (HR 0,30; 95% CI 0,19–0,48, $p < 0,001$). U pMMR patientek pak pembrolizumab zlepšil medián PFS z 8,7 na 13,1 měsíců (HR 0,54; 95% CI 0,41–0,71, $p < 0,001$). Výsledky této studie zřejmě povedou k registraci pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií pro 1. linii metastatického karcinomu endometria (16).

Probíhají také další klinické studie s dalšími inhibitory PD-L1. Například AtTend/ENGOT-en7 je multicentrická dvojité zasklená randomizovaná kontrolovaná studie fáze III zkoumající atezolizumab v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou u žen s pokročilým/recidivujícím karcinomem endometria (13). Další studie v této indikaci zkoumají dur-

valumab či avelumab s určitým zpožděním za dostarlimabem a pembrolizumabem, které mají v této diagnóze časový náskok.

Anti-HER2 terapie

Gen HER2 (ERBB2) je amplifikován u 17–33 % děložních karcinosarkomů a serózních adenokarcinomů endometria (17).

Studie NRG Oncology GY-026 zkoumala léčbu HER2 pozitivního serózního adenokarcinomu endometria a karcinosarkomu endometria přidáním trastuzumabu k paklitaxelu a karboplatině a zjistila, že tato kombinace zvyšuje OS. Studie GY-026 je mezinárodní tříramenná studie fáze III u žen s primárním stadiem I–IV, HER2-pozitivním serózním adenokarcinomem endometria a karcinosarkomu endometria. Studie zkoumala roli mono (trastuzumab) nebo duální inhibice HER2 (trastuzumab/pertuzumab) vedle cytotoxické chemoterapie (18).

Cílená léčba

FDA, Australian Therapeutic Goods Administration a Health Canada nedávno udělily urychlené schválení kombinaci perorálního multikinázového inhibitoru lenvatinibu (cílí na receptory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru 1–3, receptory fibroblastového růstového faktoru 1–4, receptor růstového faktoru odvozeného z krevních destiček, RET a KIT) v kombinaci s pembrolizumabem pro léčbu pokročilého endometriálního karcinomu, který není MSI-H nebo dMMR po chemoterapii na bázi platiny. Výsledky byly na podkladě multicentrické otevřené randomizované studie fáze III KEYNOTE-775, která zaznamenala statisticky významné zlepšení celkového přežití pro kombinaci pembrolizumab plus lenvatinib ve srovnání s docetaxelem nebo paklitaxelem bez ohledu na stav MMR/MSI (19).

Také byly zkoumány CDK inhibitory u estrogen pozitivního metastatického karcinomu endometria. V preklinických a klinických studiích bylo prokázáno, že přidáním palbociklibu, selektivního inhibitoru CDK (CDK4 a CDK6), lze zvrátit endokrinní rezis-

tenci a inhibovat růst ER-pozitivních buněk rakoviny prsu synergicky s antiestrogeny (20).

Průběžné výsledky studie fáze II ENGOT EN3 PALEO u dříve léčených endometroidních nádorů, které byly ER pozitivní, ukázaly, že letrozol plus palbociclib signifikantně zlepšily PFS ve srovnání s letrozolem plus placebo medián 8,3 oproti 3,0 měsíce (21).

Několik studií fáze II zkoumají také inhibitory PI3K jak v monoterapii, tak v kombinaci při recidivujícím nebo metastatickém karcinomu endometria.

V dalších studiích se hodnotí také odpověď na bevacizumab, ale výsledky studií nejsou prozatím jednoznačné.

Jednou z dalších léčebných hypotéz zkoumaných je, že inhibitory PARP by mohly také fungovat i u karcinomu endometria, částečně na základě frekvence mutací ARID1A u tohoto onemocnění (22). Jedna z probíhajících studií zaměřených na iPARP je randomizovaná studie fáze 2, studie NRG Oncology NRG-GY012, která porovnává olaparib (iPARP) s cediranibem (inhibitor tyrozinkinázy cílený na receptor VEGF [VEGFR], receptor růstového faktoru odvozeného od destiček [PDGFR] a FGFR) a s kombinací obou těchto látek u žen, které mají metastatický/recidivující karcinom endometria (4).

Závěr

Celkově vzato představuje léčba metastatického karcinomu endometria výzvu v oblasti onkologie. S narůstajícím výskytem počtu případů karcinomu endometria a odhalením jeho molekulární heterogenity došlo k pokroku ve způsobech léčby. Chirurgické zákroky, radioterapie, cytotoxická chemoterapie, imunoterapie, hormonální terapie a cílená léčba jsou všechny dostupnými modalitami.

Klinická praxe ukazuje, že dynamika léčby metastatického karcinomu endometria vyžaduje neustálý výzkum ke zdokonalení výsledků a poskytnutí efektivnější a individuální péče pro pacientky. Nadějnou léčebnou metodou se jeví použití checkpoint inhibitorů, které dokáží navodit dlouhodobou remisi.

LITERATURA

1. Zhang M, Li R, Zhang S, et al. Analysis of prognostic factors of metastatic endometrial cancer based on surveillance, epidemiology, and end results database. *Frontiers in Surgery*. 2023;9:1001791.

2. Available from: www.svod.cz.

3. Tinker AV, Dhani NC, Ghatage P, et al. A rapidly evolving landscape: immune checkpoint inhibitors in pretreated metastatic endometrial cancer. *Therapeutic Advances in Medi-*

cal Oncology. 2023;15:17588359231157633.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz

Systémová léčba karcinomu ovaria

Mária Hanišová¹, Munachiso Ndukwe²

¹Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Porodnická a gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Nejčastějším subtypem ovariálních nádorů je epiteliální high grade serózní karcinom. Již několik desítek let je základem jeho léčby optimální cytoredukční výkon v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny. Vzhledem k faktu, že zhruba 70 % pacientek relabuje v prvních 3 letech po indukční terapii, hledají se strategie jak prodloužit dobu do další progresse nemoci. Udržovací terapie cílenými léky (PARP inhibitory a antiangiogenní terapie) představuje efektivní variantu, která umožňuje prodloužit dobu do progresse nemoci, dle studií zlepšuje i celkové přežití pacientek a pomáhá oddálit toxicitu navozenou chemoterapií. Léčba rekurentního ovariálního karcinomu je trvalou léčebnou výzvou a hledají se nové terapeutické přístupy (imunoterapie, protilátkové lékové konjugáty, inhibitory FRa a další), které by zlepšily špatnou prognózu těchto pacientek.

Klíčová slova: ovariální nádory, PARP inhibitory, antiangiogenní terapie.

Systemic treatment of ovarian cancer

The most common subtype of ovarian cancer is high grade epithelial serous carcinoma. For several decades, the standard of care has been optimal cytoreductive surgery in combination with platinum-based chemotherapy. Due to the fact that roughly 70% of patients relapse in the first 3 years after induction chemotherapy, strategies are being sought to extend the time until further progression of the disease. Maintenance therapy with targeted drugs (PARP inhibitors and antiangiogenesis inhibitors) is an effective option that makes it possible to extend the time until the disease progresses, it also improves the overall survival and helps to delay the toxicity induced by chemotherapy. The treatment of recurrent ovarian cancer is a therapeutic challenge and new therapeutic approaches (immunotherapy, antibody drug conjugates, FRa inhibitors and others) are being sought to improve the poor prognosis of these patients.

Key words: ovarian cancer, PARP inhibitors, antiangiogenesis inhibitors.

Úvod

Nádory vaječníku představují velmi heterogenní skupinu nádorů, a to na klinické, patologické i molekulární úrovni (1). Za rok se v celosvětovém měřítku vyskytnou u více než 313 tis. žen a i přes významné posuny v léčbě představují signifikantní příčinu gynekologické mortality (207 tis. úmrtí/rok) (2). Jejich diagnostika a terapie je výzvou hned z několika důvodů. Především pro vysokou míru rekurence, absenci efektivního screeningu a nespecifické symptomy, kterými se tumory vaječníku prezentují. Nejčastěji je

doprovází bolest břicha nebo pánve, zácpa, nebo naopak průjem, změna frekvence močení, krvácení z pochvy, abdominální distenze a únava. V pokročilých stádiích vede onemocnění k produkci ascitu, tumorózní masy působí nadýmání, nevolnosti, často dyspeptické obtíže či anorexii. Následné rozšíření nádoru do hrudní dutiny může způsobit výpotky a respirační příznaky (1). Až 75 % nádorů vaječníku je tak diagnostikováno ve stadiu lokálně pokročilého či metastatického tumoru (3). Maligní epitelové nádory ovaria (EOC) dle patogeneze, molekulárních změn,

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):25-31
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.006>
Článek přijat redakcí: 1. 12. 2023
Článek přijat k tisku: 5. 1. 2024

MUDr. Mária Hanišová
maria.hanisova@fnhk.cz

klinicko-patologických charakteristik a biologického chování dělíme do dvou základních skupin: karcinomy typu I a II.

Karcinomy typu I jsou většinou pomalu progredující nádory s lokalizovaným typem růstu v ovariu či malé pánvi, s menší tendencí k extraovariálnímu či extrapelvickému peritoneálnímu rozsevu. Často jsou to unilaterální nádory, které jsou diagnostikovány v časných stádiích. Histologicky mají nižší stupeň malignity i nižší proliferační frakci nádorových buněk, z čehož plyne i menší odpověď na chemoterapii, proto je u nich základní léčebnou strategií chirurgická intervence. Do této skupiny patří low-grade serózní karcinom (LGSC), clear cell karcinom (CCC), endometroidní karcinom (EC) a mucinózní karcinom (MC).

Karcinomy skupiny typu II, kam patří high grade serózní karcinom (HGSC), karcinosarkom a nediferencovaný karcinom, jsou naopak velmi agresivní nádory s rychlou progresí a tendencí k extraovariální a extrapelvické peritoneální diseminaci doprovázené tvorbou ascitu. Molekulárně-biologicky se jedná o nádory s chromozomální instabilitou s inaktivací TP53. Histologicky zde vidíme high grade karcinomy s vysokou proliferační frakcí, a tedy s poměrně dobrou odpovědí na podávanou chemoterapii, která vede k přechodnému navození remise nemoci. Nicméně k relapsu a progresi nemoci dochází až v 70 % případů.

Léčba

Základní léčebnou modalitou nově diagnostikovaného EOC je kombinace optimální cytoredukční chirurgie a chemoterapie založená na platině (5). Léčebná strategie by měla být diskutována v rámci multidisciplinárního týmu a je silně závislá na stadiu nemoci, biologii tumoru, performance stavu (PS) pacientky a komorbiditách (6).

Časně tumor ovaria (eOC), tj. FIGO stadium I–II, jsou indikovány k primární cytoredukční operaci (PCS). Cílem chirurgického výkonu je kompletní resekce tumoru, tj. s nulovým makroskopickým nádorovým reziduem (R0) (7). Pro další léčbu je důležitý chirurgický staging. K jeho dosažení je v rámci chirurgického výkonu vyžadováno provedení střední laparotomie s inspekcí a palpací celé břišní dutiny, peritoneální výplach s odběrem vzorku ascitu k cytologickému

vyšetření, biopsie ze všech částí abdominální dutiny, bilaterální salpingo-oophorektomie, hysterektomie, omentektomie a apendektomie (u MC). Systematická pelvická a paraaortální lymfadenektomie pro účel stagingu je doporučovaná u high grade histologických subtypů (1). Naopak u pacientek s low-grade EC nebo expanzivním podtypem MC je uzlinové postižení u méně než 1 % případů, proto lze v těchto situacích od provedení stagingové lymfadenektomie upustit, pokud jsou uzliny radiologicky a klinicky negativní (8). Po provedení optimálního chirurgického výkonu v závislosti na stadiu nemoci a histologii následuje pouze dispenzarizace, nebo v indikovaných případech adjuvantní chemoterapie (CHT). Výsledky studie ICON 1 demonstrovaly benefit v parametru celkového přežití (OS) i doby do rekurence (RFS) při podání adjuvantní CHT. Benefit byl vyšší v případě vysoce rizikových subtypů tumoru. Nejistota ale panuje v souvislosti s optimálním terapeutickým režimem (9).

Standardní adjuvantní CHT eOC se skládá ze 3–6 cyklů CHT na bázi platiny. GOG studie porovnávala 3 versus 6 cyklů adjuvantní CHT paklitaxel + karboplatina (PTX + CBDCA), přičemž delší terapie nevedla k signifikantní redukci rekurence, ale způsobovala větší míru toxicity. Pouze u serózních tumorů je pozorován benefit z delší adjuvance (10).

Pro pacientky ve stadiu IA u LGSC, low grade EC a expanzivního MC stadia IA a B je indikována pouze dispenzarizace. V případě, že se jedná o pacientky s LGSC stadia IB-C, CCC IA-C1, low grade EC IB-C, expanzivní MC stadia IC a infiltrativní MC stadia IA, je podání CHT terapeutickou možností. Pro tyto účely se aplikuje CHT ve složení CBDCA + PTX, a to minimálně 3 cykly nebo 6 cyklů od stadia FIGO IC anebo 6 cyklů CBDCA v monoterapii. HGSC či high grade EC bez ohledu na stadium, CCC stadia IC2-3, infiltrativní MC stadia IB-IC3, a všechny tumory bez ohledu na subtyp u stadia II jsou indikovány k adjuvantní CHT – 6 cyklů CBDCA + PTX nebo karboplatina v monoterapii (1).

Pro pokročilý ovariální karcinom (AOC) dle FIGO klasifikace, nádory stadia III a IV je nejvýznamnějším prognostickým faktorem kompletní resekce makroskopicky viditelné nemoci, která je spojená s prodloužením doby do progresu (PFS) a OS (11, 12). K dosažení

tohoto cíle jsou u AOC často nutné extenzivní chirurgické výkony (stripping peritonea, parciální či kompletní splenektomie, parciální resekce jater, intestinální resekce, případně lymfadenektomie paketů uzlin). To je důvodem, proč jsou tyto pacientky referovány multidisciplinárnímu týmu ve specializovaném centru (13). Pro optimalizaci léčebného plánu je nutné pečlivé posouzení stavu pacientky a správné načasování chirurgického výkonu ve vztahu k podané chemoterapii. Pokud lze na základě předoperačního stagingu očekávat kompletní resekci makroskopické nemoci při akceptovatelné operační morbiditě, PCS následovaný adjuvantní CHT PTX + CBDCA je standardem léčby. PCS je doporučováno u pacientek s méně chemosenzitivními subtypy jako MC nebo LGSC, a to i v případě nejistoty dosažení kompletní resekce a pravděpodobností ponechání malého rezidua (do 1 cm). Dle studií (EORTC55971 a CHORUS) u pacientek stadia IIIc a IV, u kterých je kompletní resekce nepravděpodobná (přítomnost difúzní infiltrace mezenteria, karcinomatóza v oblasti žaludku nebo velké části tenkého či tlustého střeva, infiltrace duodena nebo pankreatu, při infiltraci velkých cév – truncus coeliacus, v. portae, při rozsáhlém postižení bránice, supragenální paraaortální lymfadenopatii, vícečetných jaterních metastázách vyžadujících extenzivní hepatektomii a při extraperitoneálních metastázách – plicních nebo mozkových), anebo by extenzivní chirurgický výkon nebyl tolerován z důvodu křehkosti či jiných signifikantních komorbidit, je podání 3 cyklů neoadjuvantní chemoterapie (NACHT) následované intervalovou operací (IDS) a dokončením chemoterapie noninferiorní v OS v porovnání s PCS (1, 14).

Prvoliniová systémová terapie pokročilého ovariálního karcinomu

Systémová terapie po provedení chirurgického výkonu je doporučována u všech pacientek s AOC. Základem chemoterapeutické kostry je 6 cyklů kombinované CHT PTX 175 mg/m² a CBDCA AUC5-6 i.v. až 3 týdny. Přidání třetího cytostatika k léčebnému dubletu nevede k žádnému benefitu (1). V případě kontraindikace PTX (alergická reakce, intolerance či neuropatie) lze jako alternativní režim použít kombinaci s docetaxelem 75 mg/m² či

PARP INHIBITOR, KTERÉMU MŮŽETE DŮVĚŘOVAT V PERSONALIZOVANÉ LÉČBĚ OVARIÁLNÍHO KARCINOMU^{1,4}

Udržovací léčba BRCAm ovariálního karcinomu s CR/PR odpovědí na platinovou chemoterapii u nově diagnostikovaných i relabujících pacientek.¹

Lynparza[®]
olaparib
tablety

BRCAm PACIENTKY

**POKROČILÝ HG SOC
LYNPARZA MONOTERAPIE**

1L udržovací léčby¹

**ODVAŽTE
SE ŽÁDAT**

prodloužení
doby do progresse^{1,2}

56,0

**měsíce mPFS
s přípravkem
LYNPARZA^{2†}**

¹vs. 13,8 měs. s placebem.
HR = 0,33; 95% CI: 0,25 – 0,43.
Post-hoc analýza primárního cíle¹

**RELABUJÍCÍ HG SOC
LYNPARZA MONOTERAPIE**

2L+ udržovací léčby¹

**ZVYŠTE
OČEKÁVÁNÍ**

díky výsledkům
ze studie SOLO-2^{1,3,4}

51,7

**měsíce mOS
s přípravkem
LYNPARZA^{1,3‡}**

¹vs. 38,8 měs. s placebem. HR = 0,74; 95% CI: 0,54 – 1,00; p = 0,054¹
Primární cíl: mPFS 19,1 měs. s přípravkem LYNPARZA vs. 5,5 měs. s placebem.
HR = 0,30; 95% CI: 0,22 – 0,41; p < 0,0001¹

LYNPARZA: PARP INHIBITOR S NEJDELŠÍ PROKÁZANOU ÚČINNOSTÍ A BEZPEČNOSTÍ⁵

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 vaječníku: 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 vaječníku, 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 (mBRCA1/2) a/nebo genomovou nestabilitou. Karcinom prsu: Přípravek je indikován 1) v monoterapii nebo v kombinaci s endokrinní terapií k adjuvantní léčbě dospělých pacientek se zárodečnou (germinální) mBRCA1/2, s diagnózou HER2-negativního, časného karcinomu prsu s vysokým rizikem recidivy, 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 (ne)adjuvantní terapie nebo léčba generalizovaného onemocnění má zahrnovat antracyklin a taxan, kromě pacientů, kteří nebyli po 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 nevhodní 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 15denní léčbě derivátem platiny v rámci chemoterapie v první linii léčby. Karcinom prostaty – metastazující kastrálně 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 prednisolonelem k léčbě dospělých pacientů s mCRPC, u nichž není klinicky indikována chemoterapie. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem k léčbě karcinomu vaječníku nebo v kombinaci s abirateronem a prednisolonelem k léčbě dospělých pacientů s mCRPC, 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 prednisolonelem nebo prednisolonelem v dávce 5 mg p.o. 2x denně. Viz úplná informace o přípravku pro bevacizumab nebo abirateron. **Dělení podávání:** 1) V první linii léčby HGOC v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem je přípravek podáván do progresse onemocnění nebo do nepříjemné toxicity nebo po dobu až 2 let, pokud v tu dobu není onemocnění radiologicky prokázáno. V případě prokázáného 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 progresse onemocnění nebo do nepříjemné toxicity. 3) V rámci léčby mCRPC má být přípravek v kombinaci s abirateronem a prednisolonelem podáván do progresse onemocnění nebo do nepříjemné toxicity. 4) V rámci adjuvantní léčby karcinomu prsu mají být pacienti léčeni po dobu až do 1 roku nebo do recidivy onemocnění nebo do nepříjemné toxicity, podle toho, co nastane dříve. **Úprava dávkování:** V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávky. Doporučuje se snížit dávku na 250 mg (jedna tableta 150 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 31 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 u 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. Přípravek se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. Přípravek je třeba monitorovat pro klinické známky a příznaky žilní trombózy a plicní embolie a léčit je tak, jak je to z lékařského hlediska vhodné. **Pneumonie:** 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 pneumonie 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 (DILI) je třeba léčbu přerušit. V případě závažného DILI je třeba zvážit ukončení léčby. **Embryofetální toxicita:** Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podávaný 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 vakcíinami 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 nehoronální 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 prováděna 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, anémie, zvracení, průjem, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, neutropenie, dysgezie, kašel, leukopenie, závrať, dyspnoe a dyspepsie. K častým nežádoucím účinkům patří zvýšení hladin aminotransferáz, 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 nebo v kombinaci s abirateronem a prednisolonelem k léčbě karcinomu prostaty, 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 blisterů). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/002, EU/1/14/959/004. **Datum revize textu SPC:** 5. 10. 2023. **Referenční číslo dokumentu:** US102023API. **Výdej léčivého přípravku vázan na lékařský předpis.** Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. 1. u pacientek s karcinomem vaječníku 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 vaječníku, 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 vaječníku v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s relabujícím high-grade epitelovým karcinomem vaječníku, 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 léčeny 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 rizikem negativním karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy 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.: +420 222 707 111, fax: +420 222 704 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Registrovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc. / © AstraZeneca 2023

Literatura: 1. LYNPARZA, Souhrn údajů o přípravku, www.sukl.cz; 2. Banerjee S et al. Lancet Oncol 2021;22:1721-1731; 3. Poveda A et al. Lancet Oncol 2021;22:620-631; 4. Pujade-Lauraine E et al. Lancet Oncol 2017;18:1274-84. 5. DiSilvestro P et al. J Clin Oncol 2022;DOI:10.1200/JCO.22.01549. **BRCAm** – BRCA mutace; **CI** – interval spolehlivosti; **CR** – úplná odpověď; **HG SOC** – high-grade serózní rakovina vaječníku; **HR** – poměr rizika; **OS** – celková přežití; **PFS** – přežití bez progresse; **PR** – částečná odpověď.

pegylovaný lipozomální doxorubicin (PLD) 30 mg/m². Obě cytostatika v kombinaci s CBDCA vykazovala proti standardní kombinaci obdobný počet odpovědí (RR), lišil se pouze profil toxicity. Rameno s docetaxelem i s PLD mělo evidovaný nižší výskyt neurosensorické i neuromotorické toxicity a vyšší výskyt hematologické toxicity (15, 16). CBDCA je stejně efektivní jako cisplatina (cDDP) a přitom lépe tolerována, při indikaci cDDP je používaná dávka 75 mg/m² (7).

Vedle standardně používané systémové chemoterapie se při léčbě OC zkoušejí další přístupy. Použití postoperační intraperitoneální (i. p.) chemoterapie vychází z předpokladu, že při i. p. podání je clearance cytostatika výrazně pomalejší než při i. v. podání, čím se dosáhne protražované expozice cytostatiku a současně se eliminuje faktor horšího průniku cytostatika peritoneem. Limitaci představuje fakt, že cytostatikum proniká do tumoru pouze do hloubky cca 0,5 mm, technické komplikace spojené s touto formou aplikace a samozřejmě vyšší toxicita (4). I. p. podání není běžně léčebnými standardy doporučováno vzhledem k negativnímu výsledku studie GOG 252, která u pacientek s malým reziduem do 1 cm nebo s R0 resekci neprokázala statisticky signifikantní rozdíl v PFS mezi i. v. a i. p. režimem (1). Další léčebnou možností je hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC), která kombinuje extenzivní chirurgický cytoredukční výkon s intraoperační laváží peritoneální dutiny roztokem cytostatika zahřátým zpravidla na 42 °C. Využívá se zde cytotoxického působení vyšší teploty i synergistického účinku hypertermie s chemoterapií, čím je posílen průnik cytostatika do nádorové tkáně (4). Účinnost tohoto přístupu byla zkoumána ve studii OVHIPEC, ve které byla NACHT následována IDS s nebo bez HIPEC. Dle výsledku studie při použití HIPEC došlo k prodloužení PFS i OS bez vyšší toxicity. Design této studie byl ale kritizován a v rámci dalších proběhlých studií nebyla superiorita tohoto přístupu prokázána, proto je jeho použití předmětem dalšího zkoumání a standardně se nedoporučuje (1, 4).

PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemoterapy) spočívá v aplikaci normotermického chemoterapeutického roztoku přímo do peritoneální dutiny ve formě aerosolu pod tla-

kem. V současnosti je tento postup zkoumán jako léčebná možnost v případech neresekabilní peritoneální karcinomatózy (17).

Vzhledem k velkému počtu rekurencí nemoci časně po skončení iniciační terapie se v současné době studie zaměřují na strategii udržovací tzv. **maintenance terapie** s cílem prodloužení platina-free intervalu (PFI), který má prognostickou i prediktivní roli v odpovědi na následnou léčbu rekurentní nemoci (18). Z toho důvodu se již v 1. linii terapie AOC přidává cílená terapie. K dispozici jsou inhibitory angiogeneze, bevacizumab (bev) nebo PARP inhibitory (PARPi).

Bev je rekombinantní monoklonální protilátka, která blokuje vaskulární endoteliální růstový faktor A (VEGF) a brání tak aktivaci VEGF receptoru, interferuje s angiogenezí, která je jedním z klíčových procesů pro růst a metastazování nemoci (6). Dle výsledku studie GOG218 u pacientek s de novo EOC a nekompletní resekci ve stadiu III nebo u pacientek stadia IV přidání bev v dávce 15 mg/kg ke standardnímu dubletu PTX + CBDCA následované udržovací terapií bev v době trvání 21 cyklů signifikantně zlepšilo PFS. Taktéž ve studii ICON 7, která zahrnovala vysoce rizikové pacientky, s EOC (stadia I a IIA, CCC nebo G3 tumory) nebo s AOC stadia IIB až IV byl výsledek PFS obdobný i přes nižší dávku a počet cyklů bevacizumabu (7,5 mg/m² a 18 cyklů). Ani jedna ze studií nepotvrdila benefit v parametru OS pro celkovou populaci. Následná subanalýza podskupin ale prokázala statisticky signifikantní OS benefit u pacientek stadia IV a pacientek FIGO stadia III s pooperačním reziduem > 1 cm. Pro tyto pacientky lze bev přidat ke standardnímu dubletu, v dávce 7,5 mg/kg po dobu 1 roku/18 cyklů nebo do neakceptovatelné toxicity (hypertenze, proteinurie, trombembolické příhody a gastrointestinální toxicita – perforace, krvácení, tvorba píštělí). Z důvodu profilu toxicity je zahájení terapie bevacizumabem nejdříve 4 týdny od provedení operativního výkonu (12). Přidání bev již k NACHT zkoumaly studie ANTHALYA and GEICO 1205/NOVA. Ve studii pacientky dostaly 4 cykly NACHT s 3 cykly bev v dávce (15 mg/kg) s následnou IDS. Ve studii ANTHALYA byl podíl kompletních resekcí vyšší při přidání bev. Naopak studie GEICO 1205/NOVA neprokázala benefit v počtu komple-

tních makroskopických odpovědí, vedla pouze ke zvýšení operability. Bev v neoadjuvanci představuje možnost, která potenciálně zlepšuje chirurgický výsledek, bez prokazatelného zvýšení toxicity při správné selekci pacientek (12). V této indikaci ale není bev v ČR hrazen.

PARP (poly(ADP-ribose) polymerázy) enzymy hrají kritickou roli v opravě jednolávkových zlomů DNA (SSB). Inhibice funkce PARP vede k akumulaci SSB, což v krátkém čase způsobí kolaps replikační vidlice a rozvoj dvoulávkových zlomů (DSB), na jejichž opravě se účastní enzymy homologní rekombinace (HR). Deficit v genech homologní rekombinace (HRD) následně způsobí akumulaci neopravených DNA zlomů, což vede k buněčné smrti. HRD se vyskytuje zhruba u 50 % HGSC. Nejčastější alterací je mutace BRCA 1/2, a to např. při de novo vzniklé somatické mutaci 4 %, z důvodu epigenetických změn – hypermetylace promotoru BRCA 1 anebo při germinální mutaci 16 % (12). Germinální nebo somatická mutace v genech HR je asociována s lepší odpovědí na platinovou CHT, delším DFS (disease free survival) a lepší prognózou (7). HRD tedy představuje zásadní prediktivní faktor odpovědi na léčbu PARPi. Z klinického hlediska je tedy největší výzvou identifikace pacientek BRCA nemutovaných (wt), které jsou nositelkami alterace v genech HR a sdílejí tak stejné molekulární rysy jako BRCAmut pacientky, tzv. BRCAness fenotyp, a budou mít stejný benefit z terapie PARPi. K identifikaci HRD+ pacientek jsou v současnosti dostupné 2 komerční testy. Test MyChoice HRD testuje přítomnost ztráty heterozygosity (LOH), alelickou telomerickou dysbalancí (TAI) a velké tranziční (LST) skrze genom. Výsledek testu je prezentován jako tzv. HRD skóre, přičemž tumory s HRD skóre ≥ 42 jsou označeny jako HRD-pozitivní. Druhým testem je FoundationFocus CDx BRCA LOH, který je vytvořen tak, aby detekoval přítomnost mutace v BRCA genu a procentuální podíl genomu ovlivněného ztrátou heterozygosity v DNA ze vzorku tkáně tumoru. Nádory jsou hodnoceny jako LOH high při hodnotě ≥ 16. Ze studií s PARPi vyplývá, že z PARPi mají větší klinický benefit ty pacientky, které jsou HRD+/BRCA mut (19). V ČR nejsou testy k detekci HRD k dispozici. Olaparib byl prvním PARPi schváleným jako 1. linie udržovací terapie na

základě výsledku studie SOLO1. Následovalo schválení niraparibu na základě výsledku studie PRIMA. U obou studií měl zkoumaný soubor následující charakteristiky. Jednalo se o pacientky stadia FIGO III nebo IV s high-grade serózním či endometroidním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které měly kompletní nebo parciální odpověď po chemoterapii na bázi platiny. Zatímco ve studii SOLO1 byly pouze pacientky s BRCAmut, ve studii PRIMA byly pacientky léčené bez ohledu na BRCA status, tedy i wt a v rámci exclusion kritérií byly vyřazeny pacientky s nulovým makroskopickým reziduem po PCS. Ve studii SOLO1 byly pacientky léčené olaparibem v dávce 300 mg 2× denně po dobu 2 let či do progresu nemoci. U pacientek se známkami nemoci i po 2 letech a jasným klinickým benefitem z terapie bylo povoleno pokračovat ve studijní terapii. Při follow-up 5 let prokázal olaparib vs. placebo statisticky signifikantní zlepšení v parametru PFS 56,0 vs. 13,8 měsíce. Po 5 letech bylo bez známek progresu nemoci 48 % pacientek v rameni s olaparibem vs. 21 % v rameni s placebem. Na základě deskriptivní analýzy celkového přežití při follow-up 7 let bylo prokázáno klinicky významné zlepšení v parametru OS při udržovací terapii s olaparibem (medián OS nebyl zatím dosažen). Po 7 letech bylo naživu 67 % pacientek v rameni s olaparibem vs. 46,5 % pacientek v kontrolním rameni (20). Ve studii PRIMA byly pacientky léčeny udržovací terapií niraparibem vs. placebo po dobu 36 měsíců nebo do progresu nemoci. Zařazení do studie bylo bez ohledu na přítomnost či absenci BRCA mut. Dle protokolu studie byla použita individualizovaná dávka, a to s ohledem na hmotnost a počet krevních destiček (vzhledem ke zvýšenému riziku trombocytopenie). Primární endpoint ve studii byl PFS, který byl hodnocen v podskupině HRD+ pacientek a v celé populaci. Medián PFS byl signifikantně delší v rameni s niraparibem, a to jak v podskupině HRD+ (21,9 vs. 10,4 měsíců), tak i v celé populaci (13,8 vs. 8,2 měsíců). Dle následně provedené explorativní analýzy PFS benefit byl přítomný napříč spektrem pacientek, tj. u pacientek BRCAmut, BRCAwt/HDR+ i HRD-. Data pro OS nejsou k dispozici. Při mediánu follow-up 3,5 roku trvá PFS benefit napříč podskupinami

(21). Vzhledem k prokázanému benefitu PARPi a bev v udržovací terapii OC v monoterapii se studie zaměřily i na jejich vzájemnou kombinaci (22). Efektivita kombinované terapie byla ověřována ve studii PAOLA-1. Pacientky s AOC, s/bez BRCAmut, dostávaly olaparib 300 mg 2× denně po dobu 2 let v kombinaci s bev (15 mg/kg) à 3 týdny po dobu 15 měsíců jako udržovací léčbu 1. linie. Jednalo se o pacientky bez známek nemoci nebo s kompletní či parciální odpovědí po platinové CHT. V rámci studie bylo dosaženo statisticky signifikantní zlepšení PFS při kombinované terapii vs. bev v monoterapii (22,1 vs. 16,6 měsíců) v celé populaci. Při subanalýze bylo významnějšího PFS benefitu dosaženo v podskupině pacientek s HRD+ tumory/BRCAmut 37,2 vs. 17,7 měsíců a u HRD+/BRCAwt 28,1 vs. 16,6 měsíců. Přidání olaparibu k bev u pacientek HR proficientních nevedlo ke zlepšení PFS. V podskupině pacientek s HRD+ bylo dosaženo i statisticky významného OS benefitu. Medián OS v rameni s kombinovanou terapií byl 75 vs. 57 měsíců a podíl pacientek, které jsou naživu i po 5 letech 65,5 % versus 48,4 % (23). Na základě kolektivních výsledků ze studií PAOLA-1, SOLO-1 a PRIMA je doporučována udržovací terapie PARPi pro pacientky s de novo AOC (22). Udržovací terapie PARPi s/bez bev je doporučována pro pacientky BRCA1/2mut nebo BRCA1/2wt/HRD+ bez známek nemoci po skončení CHT na bázi platiny nebo s kompletní či parciální odpovědí po 1. linii CHT.

Pro pacientky s HGSC či EC karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem stadia III nebo IV s prokázanou gBRCA1/2mut nebo sBRCA1/2 mut je v současnosti v ČR dostupný olaparib v dávce 300 mg 2× denně po dobu 2 let s nutností zahájení terapie do 8 týdnů od ukončení CHT 1. linie, která obsahovala platinu a bylo při ní dosaženo odpovědi (parciální či kompletní remise), přičemž odpověď trvá i po ukončení platinové chemoterapie. Po 2 letech lze pokračovat, pouze pokud je přítomno reziduální onemocnění, a to do progresu či nezvratelné toxicity (1, 24). Druhou možností je podání niraparibu 300 mg 1× denně (nebo 200 mg při hmotnosti pod 77 kg a PLT pod 150 tis.) po dobu 3 let se zahájením do 12 týdnů od ukončení CHT. Kombinovaná terapie olaparib + bev po dobu 2 let není v ČR

hrazená ze zdravotního pojištění, při indikaci je nutné schválení zdravotní pojišťovnou. Pro pacientky BRCA1/2wt a HRD+ je k dispozici niraparib na 3 roky nebo kombinace olaparib + bev na 2 roky. Vzhledem k absenci běžně dostupného, ze zdravotního pojištění hrazeného validovaného testu ke stanovení HRD je v této skupině v ČR hrazen pouze niraparib. Pro pacientky HRD- je doporučena udržovací terapie bev nebo niraparib na 3 roky (1).

Systémová terapie pacientek s non-HGSC AOC má některá svá specifika. I když je u LGSC standardním chemoterapeutickým režimem PTX+CBDCA, několik retrospektivních studií prokázalo menší počet léčebných odpovědí i menší benefit v parametru OS v porovnání s HGSC, který vyplývá z relativní chemorezistence této nemoci. Z toho důvodu i provedení debulkingu s reziduální nemocí může zlepšit přežití v případě, že kompletní cytoredukce nelze dosáhnout. Podobné nálezy jsou známy i pro MC a CCC. MC představuje spíše diagnózu per exclusionem, po tom co vyloučíme, že se nejedná o metastázu mucinózního adenokarcinomu původem z GIT do oblasti páneve. Velká část LGSC má zvýšenou expresi ER a PR receptorů. Existují retrospektivní studie, ze kterých vyplývá možný benefit udržovací hormonální terapie (12). Pacientky s MC ovaria mohou mít benefit z gastrointestinálního typu CHT (5-fluorouracil, capecitabine, irinotecan nebo oxaliplatin) (6).

Rekurentní ovarialní karcinom (rOC)

Až 70 % pacientek s tumory stadia III a IV relabuje v prvních 3 letech po úvodní léčbě. Hlavní výzvou terapie rOC je postupně klesající benefit (< 20 %), zvyšující se toxicita a zhoršující se kvalita života pacientek s každou další linií léčby. Z toho plyne potřeba optimalizace léčby rOC.

Hlavní cíle léčby rekurence by měly být: paliace symptomů, prodloužení OS a udržení dobré kvality života (25). Při rozhodování o strategii léčby si musíme říct, zda je pacientka vhodnou kandidátkou protinádorové léčby (dobrý PS) a zda si ji přeje podstoupit. Následně se zváží možnost sekundární cytoredukce, a to v případě, že u pacientky existuje pravděpodobnost kompletní resekce. Úspěšné provedení výkonu favorizuje několik

faktorů: PFI > 6 měsíců, pozitivní AGO scóre (dobrý PS, kompletní resekce v době PCS, absence ascitu o objemu více než 500 ml), absence pravděpodobně neresekovatelné léze dle zobrazovacích vyšetření, absence kontraindikací chirurgického výkonu (závažné komorbiditity či předchozí závažné chirurgické komplikace). Ve studii DESKTOP u pacientek, které dosáhly kompletní cytoredukce a následně absolvovaly CHT, byl prokázán signifikantně lepší PFS a OS (medián OS, 45,2 vs. 19,7 měsíce při reziduu větším než 1 cm) (12, 26). Chirurgický přístup využíváme i při řešení symptomů, nejčastěji maligní střevní obstrukce.

Na základě dalších parametrů (biologie tumoru, histologický podtyp, předchozí terapie, předchozí odpověď na léčbu, perzistující toxicita, preference pacientky, přítomné symptomy) přistupujeme k výběru vhodné systémové terapie. Rozhodující otázkou je, jestli lze očekávat senzitivitu nemoci vůči CHT platinou. V současné době není k dispozici žádný molekulární biomarker, který by predikoval efektivnost platinové terapie. Definice platina free intervalu (PFI) jako hlavního indikátoru senzitivity či rezistence k platině, založeném na cut-off 6 měsíců od poslední platinové CHT, se již v odborné literatuře nepoužívá, i když v klinické praxi se s ní stále setkáváme (12). K platinové rechallenge přistupujeme v případech, že lze předpokládat její možný léčebný benefit. Současně je ale prokázáno, že s každou další rekurencí senzitivita i odpověď k platinové CHT dramaticky klesají (ve 2. linii je odpověď v 50 % případů, ve 3. linii je to již pouze necelých 12 %) (25). Primární rezistence na platinu se projeví progresí již při podání 1. linie CHT. Za těchto okolností je vhodné vybrat režimy bez platiny (1). Standardem systémové léčby v případě, že je platina možností, bývají na karboplatině založené dublety. Dle retrospektivních studií mají benefit v parametru PFS i OS proti monoterapii CBDCA. Možným partnerem CBDCA je PTX, gemcitabine nebo PLD. Standardně podáváme 4–6 cyklů (1). U pacientek, u kterých bylo CHT dosaženo odpovědi, je doporučováno pokračovat v udržovací terapii vzhledem k očekávané progresi v budoucnu (27). K dispozici jsou 2 možnosti maintenance (udržovací) terapie: antiangiogenní terapie bev a PARPi.

Přidání cílené terapie bev ke kombinaci s chemoterapií na platině založené (pokud je PFI > 6 měsíců) je schváleno, ale v ČR není hrazeno. Bev + CBDCA+ (PLD/gemcitabine) s následnou udržovací terapií bev – do progresu nebo nezvladatelné toxicity zlepšuje počet odpovědí a PFS. Doporučován je především u vysoce symptomatických pacientek, které vyžadují rychlou odpověď (1).

Pro udržovací terapii PARPi jsou schválené olaparib (na základě studie SOLO2) a niraparib (studie NOVA), a to za podmínek, že se jedná o relabující HGSC/EC tuboovariálního původu/ primární peritoneální tumor, u kterého bylo po platinové rechallenge 2. linie dosaženo odpovědi (tj. došlo k úplné či částečné remisi) (1). V ČR je k použití hrazen olaparib pro pacientky s gBRCA/sBRCA mut. V terapii lze pokračovat do progresu či nezvladatelné toxicity (29). Toxicita PARPi je obecně dobře řešitelná, a to díky individualizaci dávky, její redukci, případně přerušení. Nejzávažnějším AE je rozvoj myeloidní leukemie nebo myelodysplastického syndromu, které jsou frekventnější u nosiček BRCA mutace vs. BRCA wt a častěji při léčbě rekurence než v 1. linii. Mnohem častěji se při léčbě potkáváme s hematologickými nežádoucími účinky (NÚ) – anémie, neutropenie, trombocytopenie. Z nehematologických NÚ jsou časté astenie, únava, nauzea, zvracení a bolesti hlavy (22).

V případě, že na základě časné progresu či progresu při léčbě není platinová re-challenge nejvhodnější možností (dříve PFI kratší než 6 měsíců), jsou k dispozici jiné, alternativní léčebné možnosti. U pacientek v dobrém klinickém stavu je preferovanou možností zařazení pacientky v rámci klinické studie. Neplatinové chemoterapeutické režimy s jedním cytostatikem zahrnují weekly PTX, topotecan, gemcitabine, PLD, orální metronomický cyklofosamid. Tyto režimy mají relativně nízkou efektivitu s 10–15% počtem objektivních odpovědí a mediánem OS 10–12 měsíců. K určení preferenčního režimu neexistují data z randomizovaných studií, které by preferovaly jeden režim před jiným. Z toho důvodu se doporučuje vzít v úvahu preferenci pacientky a profil toxicity cytostatika. Optimální délka léčby není jasně daná, obecným doporučením je pokračovat do progresu či nezvladatelné

toxicity. Přidání anti VEGFi bev ve druhé či třetí linii neplatinové CHT (paklitaxel, PLD anebo topotecan) ve studii AURELIA, vedlo ke zlepšení v parametru PFS, počtu nádorových odpovědí a kvalitě života v porovnání se samotnou CHT (1). V ČR je bev hrazen pouze v kombinaci s paklitaxelem u pacientek, které nejsou předléčené více než 2 liniemi CHT (29). Použití bev po předchozí terapii bev v předešlé linii není schváleno (18). U pacientek se špatným PS a výraznou gastrointestinální symptomatologií lze očekávat časné přerušení terapie (často v prvních 8 týdnech léčby) především, pokud se jedná o pacientky s časným relapsem či po 3 liniích terapie. Měly by být informovány o nízké pravděpodobnosti odpovědi k další platinové či non-platinové CHT. S cílem zlepšení kvality života a zmírnění symptomů by měly být referovány k časné paliativní péči (12).

Jak již bylo zmíněno, pacientky s méně častými subtypy OC (LGSC, CCC, karcinosarkom) mají mnohem menší tendenci k léčebné odpovědi při léčbě režimy s platinou. Proto je u nich silně doporučováno zařazení a léčba v rámci klinické studie. Tyto často pomalu progredující tumory exprimují ER a PR a ačkoliv je objektivní odpověď nízká, hormonální terapii (inhibitory aromatázy, tamoxifen) lze použít ke kontrole nádorového růstu (1).

Vzhledem ke stále špatné prognóze u pacientek s pokročilými OC pokračují snahy o rozšíření terapeutických možností vyhledáváním nových léčebných cílů a strategií.

Jednou z nich je použití imunoterapie. EOC představuje potenciální validní cíl, jelikož u > 50 % pacientek nacházíme v tumoru tumor infiltrující lymfocyty (TILs), EOC také představuje nádor se signifikantní mutační náloží (27). Ukazuje se, že intratumorózní T lymfocyty (IT T ly), hlavně CD8+ T lymfocyty, jsou u léčebně naivního OC asociovány s lepším RR a OS. Na TILs u OC jsou přítomné mnohé imunitní checkpointy PD-1, CTLA-4, TIM-3, jejich rolí je modulovat imunosupresivní účinek. Výsledkem je, že pacientky s OC s vysokou expresí PD-L1 mají signifikantně nižší 5letý OS i PFS. Z těchto faktů by měla plynout opodstatněnost použití inhibitoru kontrolních bodů imunitní odpovědi (ICI) v terapii OC, s cílem obnovit antitumorózní funkci IT T ly. Ve skutečnosti terapie s použitím protilátek

proti PD-1 a PD-L1 ukazují pouze slabé výsledky s response rate mezi 6–22%. A to i u pacientek PD-L1 pozitivních (28). V současnosti jsou testovány kombinované přístupy s cílem zlepšení efektivity a trvání odpovědi. Cílem je přidání terapie, která způsobí poškození DNA, v tomto případě se zdá vhodná kombinace s CHT nebo antiangiogenní terapií (aa). Přidání CHT moduluje dendritické buňky (DCs), zvyšuje efektivitu antigen prezentujících buněk (APCs), zvyšuje počet TILs a vede k imunologické buněčné smrti. Kombinace s aa terapií vychází z faktu, že VEGF je vysoce imunosupresivní molekula, která způsobuje přímou i nepřímou inhibici T-ly, inhibici APCs a indukuje abnormální vaskulaturu tumoru (27).

DCs představují složku imunitního systému, která internalizuje a zpracovává antigeny na prezentaci a aktivaci Tly. DCs jsou aktivovány prostřednictvím antigenů asociovaných s tumorem (TAA) a částečně i při kontaktu s neoantigeny, následně dochází k aktiva-

ci cytotoxických T ly (CTLs). Použití vakcín na bázi DCs představuje léčebnou strategii, při které se izolují nebo in vitro generují autologní DCs, následuje ex vivo manipulace a reinfuze pacientům. Jako zdroj TAA jsou použity alogenní nádorové buňky usmrčené vysokým hydrostatickým tlakem. Po podání vyvolají připravené DCs polyklonální T-buněčnou reakci schopnou zacílit existující maligní buňky (30).

Jiným přístupem je cílená terapie zahrnující vazbu na folátový receptor (FR), a tím doručení léčebného konjugátu (ADCs). Na rozdíl od normální ovariální tkáně 70% de novo a 80% rEOC exprimují FR. Mirvetuximab so-ravtansine je ADC složený z anti-FRα protilátky vázané na maytansinoid DM4, potentní antimetotikum. ADC zajistí doručení antimitotika selektivním způsobem k ovariálním nádorovým buňkám exprimujícím FRα. Navíc aktivní metabolity DM4 difundují k okolním buňkám a indukují tzv. bystander efekt. Dle výsledku

studie MIRASOL vede použití mirvetuximabu u pacientek s platina rezistentním OC, které mají vysokou nádorovou expresi FRα (≥ 75% buněk) k prodloužení PFS i OS (7).

Závěr

Zatímco standard CHT pro OC se nezměnil již několik dekád, s příchodem cílené terapie do léčebného algoritmu AOC v klinické praxi čelíme několika výzvám. Se schválením PARPi v 1. linii terapie je hlavní výzvou zvolení vhodného postupu sekvenční terapie. Poskytneme pacientkám všechna dostupná léčiva up front, kdy je větší pravděpodobnost dobré tolerance léčby, nebo si je ponecháme do pozdějších linií (22)? Ideální udržovací terapie by měla zajistit oddálení progresu a prodloužení intervalu mezi jednotlivými liniemi CHT, umožnit pacientkám vyhnout se toxicitě způsobené CHT, měla by mít dobře řešitelnou toxicitu a měla by být bez negativního vlivu na účinnost následné terapie (18).

LITERATURA

- González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up Annals of oncology. 2023;(34):883333833.
- 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.
- Armstrong DK, Ronald D, Alvarez MD, et al. NCCN guidelines insights: ovarian cancer, version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17:896-909.
- Finek J, Zikán M, et al. Karcinom ovaria. Praha: Farmakon Press; 2019.
- Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. Clin Cancer Res. 2013;19(5):961-968.
- Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article. Cancer Treat Res Commun. 2022;33:100629. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100629. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36127285.
- Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. CA Cancer J Clin. 2019;69(4):280-304.
- Heitz F, Harter P, Ataseven B, et al. Stage – and histologic subtype-dependent frequency of lymph node metastases in patients with epithelial ovarian cancer undergoing systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy. Ann Surg Oncol. 2018;25(7):2053-2059.
- Collinson F, Qian W, Fossati R, et al. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. Ann Oncol. 2014;25(6):1165-1171.
- Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2006;102(3):432-439.
- du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 pro-

- spectively randomized phase 3 multicenter trials. Cancer. 2009;115(6):1234-1244.
- Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO/ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol. 2019;30(5):672-705.
- Moschetta M, Boussios S, Rassy E, et al. Neoadjuvant treatment for newly diagnosed advanced ovarian cancer: where do we stand and where are we going? Ann Transl Med. 2020;8(24):1710.
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2015;386(9990):249-257.
- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2004;96(22):1682-1691.
- Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29(27):3628-3635.
- Taliento C, Restaino S, Scutiero G, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in patients with ovarian cancer: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2023;49(12).
- Lorusso D, Ceni V, Daniele G, et al. Newly diagnosed ovarian cancer: Which first-line treatment? Cancer Treat Rev. 2020;91:102111.
- Pellegrino B, Mateo J, Serra V, et al. Controversies in oncology: are genomic tests quantifying homologous recombination repair deficiency (HRD) useful for treatment decision making? ESMO Open. 2019;4(2).
- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance ola-

- parib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-505.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391-2402.
- Alvarez Secord A, O'Malley DM, Sood AK, et al. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: A review. Gynecol Oncol. 2021;162(2):482-495.
- Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Ann Oncol. 2023;34(8):681-692.
- Available from: www.sukl.cz.
- Gupta S, Nag S, Aggarwal S, et al. Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives – a review. J Ovarian Res. 2019;12(1):103.
- Sehouli J, Grabowski JP. Surgery in recurrent ovarian cancer. Cancer. 2019;125 Suppl 24:4598-4601.
- Buechel M, Herzog TJ, Westin SN, et al. Treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer for whom platinum is still an option. Ann Oncol. 2019;30(5):721-732.
- Caro AA, Deschoemaeker S, Allonsius L, et al. Dendritic Cell Vaccines: A Promising Approach in the Fight against Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2022;14(16).
- ZHOUBNY NOVOTVAR OVARIÍ A TUBY (C56-57). Available from: https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/29-17-zhoubny-novotvar-ovarii-a-tuby-c56-57/.
- Rob L, Cibula D, Knapp P, et al. Safety and efficacy of dendritic cell-based immunotherapy DCVAC/OvCa added to first-line chemotherapy (carboplatin plus paclitaxel) for epithelial ovarian cancer: a phase 2, open-label, multicenter, randomized trial. J Immunother Cancer. 2022;10(1).

HER-2 low karcinom prsu

Adam Paulík

Lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Hradci Králové

Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

HER-2 low karcinom prsu je název pro zcela heterogenní podskupinu karcinomů prsu, jejímž společným znakem je nízká až střední exprese HER-2 receptoru nesplňující kritéria tzv. HER-2 positivity (HER-2 low nádory jsou definovány jako nádory s expresí HER2 na úrovni 1+ nebo 2+ a současně ISH negativní). Pro tuto skupinu je charakteristická vysoká léčebná účinnost protilátkových konjugátů schopných vyvolávat bystander efekt (ADC 3. generace, především trastuzumab-deruxtecan) oproti starším ADC bez této schopnosti (T-DM1) a monoklonálními protilátkami (trastuzumab, pertuzumab, margetuximab), které vzhledem k absenci onkogenní HER-2 signalizace u HER-2 low tumorů mají účinnost téměř nulovou. Kromě HER-2 low nádorů prsu dále můžeme definovat i podtyp „HER-2 ultra low“ (IHC na úrovni nekompletního a slabého barvení u $\leq$ než 10% nádorových buněk), u kterého je též zaznamenána účinnost T-DXd. Vzhledem k časté HER-2 heterogenitě v čase nadále narůstá potřeba pravidelných rebiopsií ke znovuzhodnocení stavu HER-2 exprese a z toho plynoucí možnosti zahájení terapie pomocí T-DXd i v pozdějších fázích léčby metastatického karcinomu prsu s příznivým ovlivněním prognózy.

Klíčová slova: subtypy karcinomu prsu, HER-2 low, ADC (konjugát protilátka-cytostatikum), trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), bystander efekt, intersticiální pneumonitida.

HER-2 low breast cancer

HER-2 low breast cancer is newly established term of completely heterogeneous subgroup of breast cancer sharing one common phenotype which is low to moderate expression of HER-2 protein and not meeting criteria for HER-2 positivity. The specific attribute of this subgroup is high responsiveness to antibody-drug conjugates (ADC's) that can cause bystander killing effect (ADC's of the 3rd generation – especially T-DXd) in comparison to older ADC's lacking this disposition (T-DM1) and to monoclonal antibodies (trastuzumab, pertuzumab, margetuximab) with almost zero efficacy due to the absence of oncogenic HER-2 signalling in HER-2 low tumours. HER-2 ultra-low subtype is defined as $\leq$ 10% of infiltrating cancer cells showing incomplete and faint/weak membrane staining with proven efficacy of T-DXd as well. Due to the frequent HER-2 heterogeneity during the course of time the re-biopsy approach is of crucial importance to reassess the up-to-date HER-2 status enabling subsequent treatment with T-DXd.

Key words: breast cancer subtypes, HER-2 low, ADC (antibody-drug conjugate), trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), bystander effect, interstitial pneumonitis.

Úvod

Subtypy karcinomu prsu a definice HER-2 low karcinomu prsu

Karcinom prsu je heterogenní skupina nádorů lišících se původem vzniku, genovým profilem, mírou transkripce klíčových onkogenů (na úrovni mRNA), klinickým chováním, přirozeným průběhem nemoci i citlivostí/rezistencí k různým modalitám léčby. V klinické praxi se dle exprese

estrogenových (ER) a progesteronových receptorů (PR) a dle exprese HER-2 receptoru rozděluje na nádory luminální (Luminal-A s nižším stupněm proliferace, lepší mírou diferenciaci, vysokou expresí ER/PR, negativitou HER-2 a lepší prognózou versus Luminal-B nádory s agresivnějšími charakteristikami a/nebo s přítomnou expresí HER-2 a horší prognózou), nádory HER-2 pozitivní (bez exprese hormonálních receptorů – HR – tzv. subtyp HER-2 enriched, nebo s expresí

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):32-38
<https://doi.org/10.36290/oxon.2024.007>
 Článek přijat redakcí: 18. 12. 2023
 Článek přijat k tisku: 20. 1. 2024

MUDr. Adam Paulík
 adam.paulik@fnhk.cz

**Konzistentní
mPFS a mOS**
i v celkové populaci
pacientů (HR+ i HR-)³

HR+/HER2-low

os 31 %
snížení rizika
úmrtí vs. TPC³

HR+/HER2-low
PFS 63 %
snížení rizika
progrese vs. TPC³

SCHVÁLENÁ INDIKACE

První a jediná anti-HER2 léčba pro pacienty s metastazujícím karcinomem prsu s nízkou expresí HER2 (IHC1+ nebo IHC2+/ISH-) předléčené chemoterapií.¹⁻³

VÝZNAMNÉ PRODLOUŽENÍ PŘEŽITÍ

U PACIENTEK S METASTAZUJÍCÍM KARCINOMEM PRSU S NÍZKOU EXPRESÍ HER2¹⁻³

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nevolnost a zvracení. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida, jejíž projevy je třeba pečlivě monitorovat.¹⁻³

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

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna injekční lahvička s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje trastuzumab deruxtekan 100 mg. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička o objemu 5 ml roztok trastuzumabu deruxtekanu o koncentraci 20 mg/ml. **Terapeutické indikace:** HER2-**pozitivní karcinom prsu:** Přípravek EnherTU v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem prsu s nízkou hladinou HER2 (HER2-low karcinom prsu), kteří předtím podstoupili chemoterapii v režimu pro metastazující karcinom, nebo u nichž došlo k recidivě onemocnění během adjuvantní chemoterapie nebo do 6 měsíců od jejího ukončení. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** Přípravek EnherTU v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivací mutací HER2 (ERBB2), jejichž stav vyžaduje systémovou léčbu po chemoterapii na bázi platiny s imunoterapií nebo bez ní. **Karcinom žaludku:** Přípravek EnherTU v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým HER2-**pozitivním adenokarcinomem žaludku** nebo gastroezofageální júnky (GEJ), kteří podstoupili program na bázi trastuzumabu. **Dávkování a způsob podání:** **Karcinom prsu:** Doporučená dávka EnherTU je 5,4 mg/kg podávaná ve formě intravenózní infuze jednou za 3 týdny (21denní cyklus). **NSCLC:** Doporučená dávka EnherTU je 5,4 mg/kg podávaná ve formě i.v. infuze jednou za 3 týdny (21denní cyklus). **Karcinom žaludku:** Doporučená dávka EnherTU je 6,4 mg/kg podávaná ve formě intravenózní infuze jednou za 3 týdny (21denní cyklus). Úvodní dávka má být podána v intravenózní infuzi trvající 90 minut. Pokud byla předchozí infuze dobře snášena, mohou být následné dávky EnherTU podávány v infuzi trvající 30 minut. Pokud se u pacienta rozvinou příznaky reakce na infuzi, je možné rychlost infuze zpomalit, nebo infuzi přerušit. V případě závažných reakcí na infuzi je nutné léčbu EnherTU trvale ukončit. Přípravek EnherTU je emetogenní, což zahrnuje opožděnou nauzeu a/nebo zvracení. Za účelem prevence nauzey a zvracení mají být pacienti před každou dávkou EnherTU premedikováni v kombinovaném režimu dvěma nebo třemi léčivými přípravky (např. dexamethasonem s antagonistou receptoru 5-HT₃ a/nebo antagonistou receptoru NK1, případně dalšími léčivými přípravky dle indikace). **Úprava dávkování:** Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem EnherTU. Při prvním snížení se doporučuje snížit dávku na 4,4 mg/kg (v indikaci karcinom prsu a NSCLC) a 5,4 mg/kg (v indikaci karcinomu žaludku). V případě dalšího snížení se doporučuje snížit dávku na 3,2 mg/kg (karcinom prsu a NSCLC), resp. 4,4 mg/kg (karcinom žaludku). Při potřebě dalšího snížení dávky se doporučuje ukončení léčby. Po předchozím snížení se dávka EnherTU nemá opětovně zvyšovat. Podrobný popis úpravy dávkování – viz SPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Při souběžném podání EnherTU s léčivými přípravky, které inhibují CYP3A nebo OATP1B nebo transportéry P-gp, není potřeba žádná úprava dávky. **Zvláštní populace:** Přípravek EnherTU může být podáván pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin bez úpravy dávkování. Vzhledem k nedostatku údajů nelze stanovit případnou potřebu úpravy dávky u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin byla pozorována vyšší incidence ILD stupně 1 a 2. Přípravek EnherTU může být podáván pacientům s lehkou poruchou jaterních funkcí. U pacientů se středním stupněm poruchy funkce jater není dostatek údajů k vyslovení závěru a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Podrobné informace – viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Intersticiální plicní onemocnění (interstitial lung disease: ILD)/pneumonitida: Při léčbě EnherTU byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (ILD) a/nebo pneumonitidy. Byly pozorovány fatální případy. Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili kašel, dyspnoe, horečku a/nebo jakékoli nové nebo zhoršující se respirační příznaky. Pacienti mají být pečlivě sledováni ohledně známek a příznaků ILD/pneumonitidy. Pacienti s podezřením na ILD/pneumonitidu mají být vyšetřeni rentgenologicky (přednostně CT), je třeba zvážit konzultaci s pneumologem. Podrobnosti k managementu toxicity viz SPC. **Léčba EnherTU se má trvale ukončit u pacientů se symptomatickou ILD/pneumonitidou 2. nebo vyššího stupně.** U pacientů s anamnézou ILD/pneumonitidy nebo u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je zvýšené riziko rozvoje ILD/pneumonitidy. **Neutropenie:** V klinických studiích s přípravkem EnherTU byly hlášeny případy neutropenie, včetně febrilní neutropenie s fatálními následky. Před zahájením léčby přípravkem EnherTU, před každou dávkou a dále v případech, kdy je to klinicky indikováno, je nutno monitorovat krevní obraz. V závislosti na závažnosti neutropenie může být potřebné přerušování léčby nebo snížení dávky přípravku EnherTU – viz SPC. **Pokles ejekční frakce levé komory:** U pacientů léčených anti-HER2 terapií byl pozorován pokles ejekční frakce levé komory (LVEF). Standardní testování srdečních funkcí (echokardiografie nebo skenování MUGA) pro účely stanovení LVEF se má provádět před podáním přípravku EnherTU a v pravidelných intervalech v průběhu léčby, dle klinické indikace. Pokles LVEF je zapotřebí řešit přerušením léčby. Podrobnosti o managementu toxicity – viz SPC. **Léčba přípravkem EnherTU má být trvale ukončena u pacientů se symptomatickým kongestivním srdečním selháváním (CHF).** **Embryofetální toxicita:** Vzhledem k mechanismu účinku může přípravek EnherTU podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. Pacienti se středně těžkou nebo s těžkou poruchou funkce jater: U těchto pacientů má být přípravek EnherTU používán s opatrností (viz SPC). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem EnherTU a ještě nejméně 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Podání přípravku EnherTU těhotným ženám se nedoporučuje a ženy mají být informovány o možném riziku pro plod před tím, než otěhotní. Během léčby přípravkem EnherTU nebo v průběhu 7 měsíců po podání poslední dávky ženy nemají kojit. Mužští pacienti nesmí během léčby přípravkem EnherTU a alespoň 4 měsíce po poslední dávce mrazit nebo darovat sperma. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnost byla hodnocena u poolovaného souboru pacientů, kteří v klinických studiích s vícečetnými typy nádorů dostali nejméně 1 dávku EnherTU 5,4 mg/kg resp. 6,4 mg/kg. Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientů užívajících přípravek EnherTU byly nauzea, únava, zvracení, alopecie, anémie, neutropenie, zácpa, snížená chuť k jídlu, průjem, zvýšené hladiny aminotransferáz, muskuloskeletální bolest, leukopenie a trombocytopenie. K dalším velmi častým nežádoucím účinkům ($\geq 1/10$) patří infekce horních cest dýchacích, pneumonie, lymfopenie, hypokalemie, bolest hlavy, závrať, dysgezie, intersticiální plicní onemocnění, dyspnoe, kašel, epistaxe, bolest břicha, stomatitida, dyspepsie, pyrexie, periferní edém, snížení tělesné hmotnosti, snížení ejekční frakce. Častým nežádoucím účinkem ($> 1/100$ až $< 1/10$) dále patří febrilní neutropenie, dehydratace, abdominální distenze, flatulence, gastritida, vyrážka, pruritus, hyperpigmentace kůže, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, reakce spojené s infuzí, syndrom suchého oka a rozmazané vidění. Vybrané nežádoucí účinky: ILD/pneumonitida se vyskytovala u pacientů léčených EnherTU v klinických studiích (v dávce 5,4 mg/kg resp. 6,4 mg/kg). Většina případů byla 1. stupně a 2. stupně. Častější výskyt 3. stupně byl zaznamenán u pacientů léčených dávkou 6,4 mg/kg. Případy 4. stupně se vyskytly pouze u dávkování 6,4 mg/kg, kde byly hlášeny i fatální následky (5. stupeň). ILD/pneumonitida 5. stupně se vyskytla i u malého počtu pacientů léčených dávkou 5,4 mg/kg. Medián doby do nástupu ILD/pneumonitidy byl 5,5 měsíce (dávka 5,4 mg/kg) resp. 4,2 měsíce (dávka 6,4 mg/kg) – podrobně viz SPC. Podrobné informace o nežádoucích účincích – viz SPC. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička 4 roky. Rekonstituovaný roztok 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Nareděný roztok v infuzních vracích s obsahem 5 % roztoku glukózy uchovávaný při pokojové teplotě (≤ 30 °C) 4 hodiny nebo v chladničce 2 °C až 8 °C 24 hodin. **Balení přípravku:** Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/20/1508/001 **Datum revize textu SPC:** 18. 10. 2023 **Referenční číslo dokumentu:** 18102023API. Výdej léčivého přípravku vázan na lékařský předpis. S účinností od 1. 12. 2023 je přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u dospělých pacientů s HER2-**pozitivním** neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po minimálně jednom režimu anti-HER2 terapie. Uhradové podmínky v plném znění jsou k dispozici na www.sukl.cz. V ostatních registrovatelných indikacích úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena. 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: +420 222 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

HER2 – lidský receptor typu 2 pro epidermální růstový faktor; HR+ – exprese hormonálních receptorů pozitivní; HR– – exprese hormonálních receptorů; IHC – imunohistochemie; ISH – hybridizace in situ; mBC – metastazující karcinom prsu; mOS – medián celkového přežití; mPFS – medián přežití bez progrese; OS – celkové přežití; PFS – přežití bez progrese; TPC – léčba podle volby lékaře. **Reference:** 1. EnherTU, Souhrn údajů o přípravku; datum revize textu 18. 10. 2023; 2. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. N Engl J Med. 2022;387(1):9–20. 3. Modi S et al. Presented at: European Society for Medical Oncology 2023; October 20–24, 2023; Madrid, Spain. Presentation 3760

ER/PR v rámci Luminal-B nádorů) a na nádory triple-negativní (tj. ER/PR/HER-2 negativní), z nichž většina spadá do kategorie basal-like karcinomů prsu (původ z bazálních buněk prsní žlázy, častá asociace s BRCA1 mutací). Podrobnější a přesnější členění subtypů karcinomu prsu uvádí většinou šest základních druhů určených oproti zmíněné klinické aproximaci fundamentálněji dle stupně transkripce onkogenních drah, tedy na úrovni mRNA (stanovených většinou metodou PAM50): 1) Luminal-A, 2) Luminal-B, 3) HER-2 enriched, 4) Basal-like, 5) Normal-like a 6) Claudin-low (mezenchymální fenotyp) (1).

Stran HER-2 pozitivitu byly do této doby karcinomy prsu děleny na nádory HER-2 pozitivní (cca 15–20% všech karcinomů prsu) a na nádory HER-2 negativní (80–85%), přičemž pouze nádory HER-2 pozitivní byly léčeny systémovou terapií zaměřenou proti HER-2 receptoru, zatímco nádory HER-2 negativní byly považovány za zcela rezistentní vůči anti-HER-2 terapii. Dle guidelines ASCO/College of American Pathologists guidelines z roku 2018 jsou za HER-2 pozitivní karcinomy prsu definovány ty, které imunohistochemicky vykazují intenzivní a kompletní membránovou pozitivitu u > 10% nádorových buněk (IHC 3+), nebo ty, které pomocí in-situ hybridizace prokazují amplifikaci genu pro HER-2 (tj. poměr HER-2/CEP17 $\geq$ 2 nebo průměrný počet kopií HER-2 $\geq$ 6,0 signálů na buňku) (2).

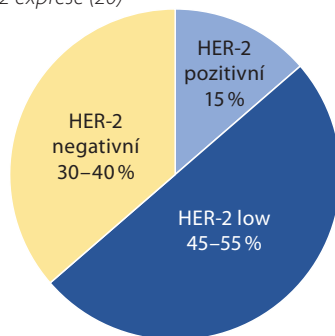
Nádory, které nesplňují kritéria pro HER-2 pozitivitu a současně nejsou HER-2 negativní (tj. dle IHC 0 = není patrné žádné barvení nebo nekompletní barvení membrány, které je slabé/sotva patrné a u $\leq$ 10% nádorových buněk + není prokázána amplifikace genu HER-2) jsou definovány jako karcinomy prsu HER-2 low. Stručně řečeno HER-2 low karcinom prsu je (alespoň v současnosti) definován jako IHC 1+ nebo 2+ bez prokázání amplifikace genu HER-2.

Distribuce HER-2 low karcinomu prsu

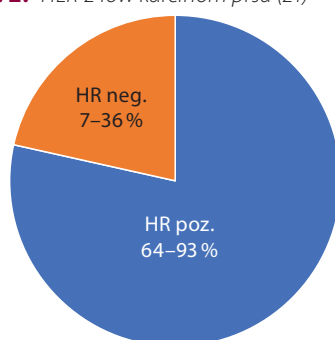
Se zavedením nové HER-2 low entity v rámci karcinomu prsu se dramaticky mění náhled na 80–85% všech karcinomů prsu do této doby hodnocených jako HER-2 negativní, neboť HER-2 low karcinomy prsu tvoří 45–55% všech karcinomů prsu. Většina (64–93%) HER-2 low karcinomů prsu současně vykazuje expresi hormonálních receptorů, zatímco menšina (7–36%) je hormonálně negativních (HR-). Z HER-2 low/HR+ je

většina nádorů luminálních (Luminal-A 59–66%, Luminal-B 25–33%), HER-2 enriched 1–3%, basal-like 2–4%, normal-like 3–4%. Naopak z HER-2 low/HR- je většina basal-like (77–83%), HER-2 enriched 14%, normal-like 8% a Luminal-A 2%. Je zajímavé, že v porovnání nádorů HER-2 low a HER-2 0 jsou u nádorů HER-2 low (IHC 1+ a 2+) více zastoupeny luminální subtypy (Luminal-A 49–54,2%, Luminal-B 28–30,2%, basal-like 15,2–9,8%) zatímco u nádorů HER-2 0 převažuje subtyp basal-like (43,7%), zatímco Luminal-A a Luminal-B zahrnují pouze 28,7% a 18,9% (3). Toto je ve shodě s dalšími pozorováními, kdy je stupeň HER-2 exprese pozitivně korelovan se stupněm exprese ER (triple negativní karcinom prsu: 40% je HER-2 low, ER 1–9%: 46% je HER-2 low, ER > 95%: 62% je HER-2 low) (4).

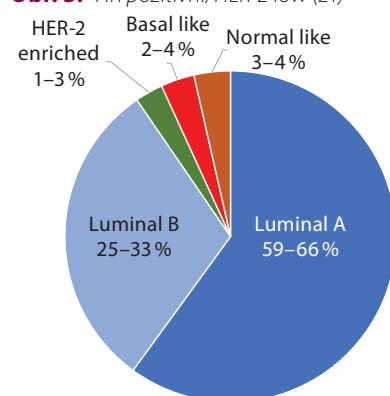
Obr. 1. Rozdělení karcinomu prsu dle stupně HER-2 exprese (20)



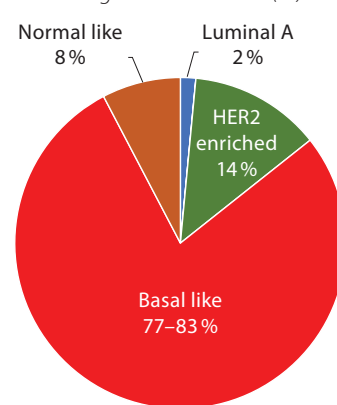
Obr. 2. HER-2 low karcinom prsu (21)



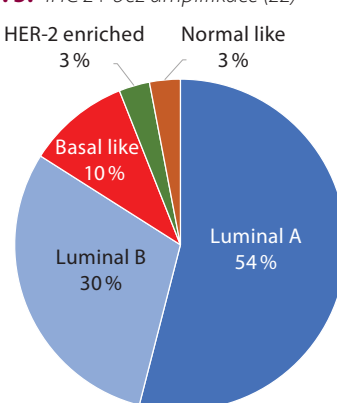
Obr. 3. HR pozitivní/HER-2 low (21)



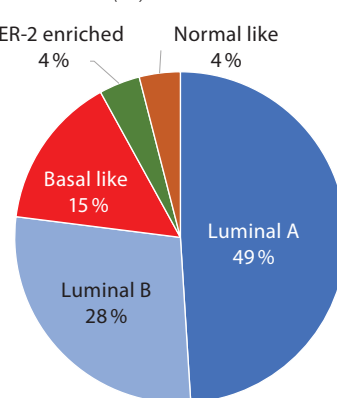
Obr. 4. HR negativní/HER-2 low (21)



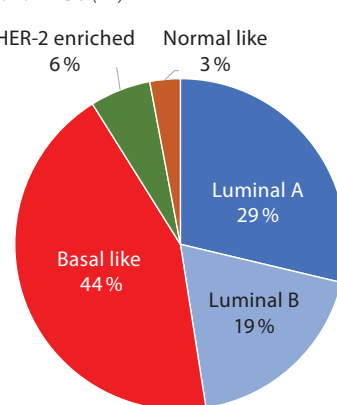
Obr. 5. IHC 2+ bez amplifikace (22)



Obr. 6. IHC 1+ (22)



Obr. 7. IHC 0 (22)



Klinicko-patologické charakteristiky HER-2 low karcinomu prsu

Klinické a patologické rozdíly mezi HER-2 low a HER-2 0 karcinomy prsu jsou nekonzistentní a velmi pravděpodobně jsou určovány nikoliv kvantitativním stupněm exprese HER-2 receptoru, ale fundamentálním genomickým subtypem karcinomu prsu, jak je zmíněno na začátku článku. Například ve Schettiniho studii byl HER-2 low subtyp spojen s častějšími nodálními postiženími ($p = 0,010$) a větší velikostí tumoru ($p = 0,007$) v porovnání s tumory HER-2 0 (3). Na druhou stranu rozsáhlá korejská studie (30 491 pacientek) zaznamenala u HER-2 low karcinomů méně T4 nádorů, vyšší histologický grading a absenci lymfatické invaze (5). Vzhledem k vyššímu zastoupení lumenálních subtypů u HER-2 low karcinomů oproti HER-2 0 není překvapením nižší četnost dosažených patologických kompletních remisí (pCR) po neoadjuvantní chemoterapii u HER-2 low subtypu (29,2 % vs. 39 %, $p = 0,0002$) (6).

Velká pozornost byla věnována možnému prognostickému významu stanovení stupně HER-2 exprese u HER-2 negativního karcinomu prsu. S tímto cílem byla provedena řada rozsáhlých retrospektivních studií, a to jak u časného, tak u metastatického karcinomu prsu. Žádná z těchto studií (největší s 1 136 016 pacientek) ovšem neprokázala jednoznačný a smysluplný rozdíl v celkovém přežití (OS) mezi HER-2 low a HER-2 tumory (samozřejmě po vybalancování stran positivity hormonálních receptorů a tedy základních prognostických podtypů karcinomu prsu) (7, 8). Také v současnosti neexistuje evidence, která by dala odpověď na otázku, zda HER-2 low status může ovlivnit prognózu pacientů po léčbě specifickými druhy terapie (např. CDK4/6 inhibitory) (9).

Změny HER-2 exprese v čase

HER-2 status je dynamický faktor nabývající různých hodnot nejenom ve stejném čase v různých místech tumoru (nádorová heterogenita), ale také měnící se i v čase vlivem:

- 1) přirozeného evolučního vývoje nádorového onemocnění a
- 2) selektivního tlaku aplikované terapie.

Dochází ke změně HER-2 exprese mezi primárním tumorem a relapsem (vzdáleným či lokálním), ale i mezi primárním tumorem před

neoadjuvantní terapií a po ní. Např. Miglietta et al. popisuje (u 547 pacientek) HER-2 diskordanci mezi primárním tumorem a relapsem 38 %. Ke změně z HER-2 0 na HER-2 low došlo v 15,2 % případů, zatímco z HER-2 low na HER-2 0 ve 14,1 % případů. Větší nestabilita HER-2 exprese byla pozorována u HR+ tumorů (47,3 % HER-2 low u primárního tumoru vs. 53,8 % u relapsu) narozdíl od HR- tumorů (35,4 % vs. 36,2 %) (10). Další studie téměř identicky podporuje dané zjištění (11).

Jako klíčový faktor při současných (nových a přelomových) možnostech terapie metastatického HER-2 low karcinomu prsu trastuzumab-deruxtecane (T-DXd) se tedy jeví (ještě více než dříve) provádění opakovaných rebiopsií progredujících/relabujících metastatických ložisek, kdy můžeme očekávat změnu fenotypu nádoru z HER-2 0 na HER-2 low spíše než opačným směrem. Na kongresu ASCO 2023 byla prezentována studie zahrnující 512 pacientek s metastatickým triple negativním karcinomem prsu v době diagnózy. Pacientky, které měly v minulosti prokázán pouze HER-2 0 status z tumoru při progresi, podstoupily rebiopsii progredující léze a v každé následné rebiopsii byla zaznamenána cca 1/3 pacientek s nově diagnostikovanou HER-2 low expresí (a tedy nově vhodných k terapii trastuzumab-deruxtecane): 1. rebiopsie (60 % pacientek nově s dg. HER-2 low tumorem), 2. rebiopsie (32 %), 3. rebiopsie (33 %), 4. rebiopsie (38 %) (12).

Protilátkové konjugáty (ADC) jako zásadní léčebná modalita v léčbě HER-2 low karcinomů prsu

Prvními léky zaměřenými proti HER-2 receptoru, které byly zkoumány u HER-2 low karcinomů prsu, byly monoklonální protilátky. Nicméně ty nezaznamenaly prakticky žádný terapeutický efekt:

- 1) Trastuzumab v kombinaci s adjuvantní chemoterapií nesnížil riziko relapsu invazivního onemocnění (iDFS) u vysoce rizikových HER-2 low pacientek ve studii fáze III NSABP-B47 (13).
- 2) Pertuzumab jako monoterapie u předléčených pacientek s metastatickým HER-2 low karcinomem prsu prokázal parciální remisi pouze u 2 pacientek ze 78 (2,5 %) (14).

- 3) Margetuximab ve studii fáze II nezaznamenal mezi 25 pacientkami ani jednu léčebnou odpověď (15). Tato data silně naznačují, že HER-2 onkogenní dráha je u HER-2 low nádorů oproti nádorům HER-2 pozitivním výrazně méně (pokud vůbec) onkogenně signálně aktivní, a že tedy samotné zablokování její downstreamové signalizace monoklonální protilátkou je nedostatečné a nemůže vést ke smrti nádorové buňky. V duchu této hypotézy není tedy překvapivé, že bylo i pozorováno menší procento dosažených patologických kompletních remisí (pCR) po neoadjuvantní terapii v kombinaci TDM-1 (trastuzumab emtansin) + pertuzumab ve srovnání s kombinací trastuzumab + pertuzumab + chemoterapie, kde právě chemoterapie byla s největší pravděpodobností zodpovědná za bystander killing effect okolních HER-2 negativních buněk v rámci intratumorální HER-2 heterogenity, který nemohl být dosažen starším protilátkovým konjugátem T-DM1 postrádajícím právě schopnost vyvolat bystander efekt (16).

Nově definovaná HER-2 low podskupina karcinomů prsu vzhledem k výše zmíněné absenci onkogenní signalizace HER-2 dráhy tedy tvoří nový subtyp karcinomu prsu, ale zcela heterogenní skupinu rozdílných tumorů, které spojuje jediná společná vlastnost: nízká až střední exprese HER-2 receptoru nesplňující aktuální kritéria HER-2 positivity a z této vlastnosti vyplývající výrazná účinnost protilátkových konjugátů (ADC). Ale (a to je zásadní poznatek!), pouze těch ADC, které jsou schopny indukovat bystander efekt, a tedy eradikovat i okolní, často HER-2 negativní nádorové buňky. Tedy ADC 3. řady a z nich především trastuzumab-deruxtecane (viz dále popis studie DESTINY – Breast04). HER-2 low podskupina karcinomu prsu byla v podstatě vytvořena až *ex post* po vývoji T-DXd a zjištění, že kromě jeho extrémní účinnosti u HER-2 pozitivního karcinomu prsu (bezprecedentně vyšší účinnost oproti T-DM1 ve 2. linii metastatického HER-2 pozitivního karcinomu prsu – studie DESTINY – Breast03) je účinný i u nádorů s nižší až velmi nízkou expresí receptoru HER-2 (17). Přitom bylo prokázáno,

že protinádorová účinnost T-DXd je silně asociována se stupněm HER-2 exprese. Ve studii DAISY byly předlžené pacientky s metastatickým karcinomem prsu rozděleny do 3 kohort podle stupně HER-2 exprese (HER-2 pozitivní, HER-2 low a HER-2 0) a léčeny T-DXd do progresu či neakceptovatelné toxicity. Četnost ORR byla v rameni HER-2 pozitivním 71 %, v rameni HER-2 low 37,5 % a v rameni HER-2 0 30 %. Těmto četnostem ORR odpovídalo i korespondující prodloužení PFS (11,1 vs. 6,7 vs. 4,2 měsíce). Zajímavým nálezem byla pozorovaná četnost ORR 30 % v rameni s tumory HER-2 0 – to může být vysvětleno přítomností HER-2 „ultra low“ subtypu v rámci tumorů HER-2 0, tj. tumorů s inkompletní a slabou pozitivitou HER-2 exprese u < 10 % nádorových buněk (18).

Základní současné poznatky stran terapeutického přístupu k HER-2 low karcinomu prsu jsou tedy založeny na těchto poznatcích:

- 1) HER-2 low karcinomy prsu postrádají onkogenní HER-2 signalizaci: z toho vyplývá neúčinnost monoklonálních protilátek (trastuzumab, pertuzumab, margetuximab) a naopak účinnost protilátkových konjugátů (ADC) schopných vyvolat bystander efekt (především T-DXd).
- 2) Bystander efekt je zcela klíčovým faktorem protinádorového účinku u HER-2 low karcinomu prsu (a nejenom u karcinomu prsu) z důvodu časté intratumorózní HER-2 heterogenity (mechanismus „Trojského koně“ s eradikací okolních nádorových buněk, a to i těch bez exprese HER-2) – to je i hlavním důvodem vyšší účinnosti T-DXd oproti T-DM1, který bystander efekt nevyvolává.
- 3) Mechanismy podmiňující bystander efekt jsou především: a) štěpitelný (cleavable) linker u T-DXd vs. neštěpitelný (non-cleavable) linker u T-DM1, b) vysoká (T-DXd) vs. nízká (T-DM1) membránová permeabilita pro cytostatikum.
- 4) Vyšší poměr dávky cytostika vůči protilátce (DAR = drug to antibody ratio): 8,1 u T-DXd a 3:1 u T-DM1.
- 5) Typ cytostatika: emtansin u T-DM1 (inhibitor tvorby mikrotubulů) a deruxtecan u T-DXd (derivát exatecanu – inhibitor topoizomerázy I – 10× potentnější než SN38, tj. aktivní metabolit irinotecanu

Obr. 8. Porovnání hlavních charakteristik T-DM1 a T-DXd (23)

	Trastuzumab-emtansin (T – DM1)	Trastuzumab-deruxtecan (T – DXd)
Monoklonální protilátka	Trastuzumab	Trastuzumab
Typ protilátky	Humanizovaná IgG1	Humanizovaná IgG1
Cílový antigen	HER2	HER2
Cytostatikum (Payload)	Emtansin	Deruxtecan
Třída cytostatika	Maytansinoid – inhibitor mikrotubulů	Camptothecin – inhibitor topoizomerázy I
Membránová permeabilita pro cytostatikum	Nízká	Vysoká
Bystander efekt	Ne	Ano
Typ linkeru	Neštěpitelný (non-cleavable)	Štěpitelný (cleavable)
Struktura linkeru	Thioéterový	Tetrapeptidový
DAR (drug-to-antibody ratio) = průměrný počet konjugovaných molekul cytostatika vůči jedné protilátce	≈ 3,5:1	≈ 8:1
Poločas	≈ 4 dny	≈ 7 dnů

a vykazující větší cytotoxickou aktivitu v klonech buněk karcinomu prsu).

DESTINY – Breast04

Studie DESTINY – Breast04 byla randomizovaná, open-label studie fáze III zahrnující pacientky s HER-2 low neresekabilním nebo metastatickým karcinomem prsu, které byly předlženy jednou nebo dvěma liniemi chemoterapie pro metastatické onemocnění (nebo musely zaznamenat relaps do 6 měsíců od ukončení adjuvantní chemoterapie) (19). Pacientky s HR+ karcinomem musely být předlženy alespoň jednou linií hormonální terapie pro metastatické onemocnění. Pacientky nesměly být předlženy anti-HER-2 terapií (nesmělo se tedy jednat o původně HER-2 pozitivní tumor se změnou na HER-2 low při relapsu). Hormonální pozitivita byla definována jako ER nebo PR ≥ 1 %. Bylo možné zařadit pacientky s léčenými a stabilními mozgovými metastázami. Naopak nebylo možné zařadit pacientky s historií neinfekční intersticiální pneumonitidy léčené kortikoidy nebo s podezřením na intersticiální plicní nemoc při zobrazovacím vyšetření v rámci screeningu. Stratifikačními faktory byl: 1) HER-2 status (centrálně stanovené IHC 1+ vs. IHC 2+/ISH-), 2) 1 vs. 2 linie předchozí chemoterapie, 3) HR+ (s nebo bez CDK4/6 inhibitoru) vs. HR-. Pacientky (n = 557) byly randomizovány v poměru 2:1 k terapii trastuzumab-deruxtecanem (n = 373) 5,4 mg/kg à 3 týdny i.v. vs. k léčbě dle rozhodnutí zkušejícího (TPC = treatment of physycian choice, n = 184) – capecitabin (20,1 % paci-

entek), eribulin (51,1 %), gemcitabin (10,3 %), paclitaxel (8,2 %), nab-paclitaxel (10,3 %). Primárním cílem bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou komisí u HR+ pacientek. Klíčovými sekundárními cíli bylo PFS hodnoceno nezávislou komisí v celé populaci pacientů (HR+ i HR-), celkové přežití (OS – HR+ i všichni pacienti), ORR (celková léčebná odpověď), DOR (trvání léčebné odpovědi), bezpečnost. Explorativním cílem byla účinnost a bezpečnost u HR- pacientek.

Drtivá většina pacientek měla HR+ tumor (n = 494, 89%), zatímco pacientek s HR- tumorem bylo podstatně méně (n = 63, 11 %). V rameni HR+ (tj. hlavním hodnoceném) převažovaly tumory HER-2 IHC 1+ oproti IHC 2+ (58,3 % vs. 41,7 %). Většina pacientek měla přítomny viscerální metastázy: jaterní (74,6 %), plicní (29,6 %). Cca 5 % pacientek mělo při zařazení do studie přítomné mozkové metastázy. Pacientky byly poměrně předlžené, medián počtu předchozích linií léčby pro metastatické onemocnění byl 3, ≥ 3 předchozí linie absolvovalo celkem 67 % pacientek. Medián počtu předchozích linií chemoterapie byl 1 a hormonálních terapií 2 (pro metastatické onemocnění). 70 % pacientek bylo předlženo CDK4/6 inhibitory.

Hlavní cíl studie (PFS ve skupině HR+ tumorů) byl jednoznačně splněn dle primární analýzy z 11. 1. 2022. V rameni s T-DXd došlo téměř ke zdvojnásobení PFS a redukcí rizika progresu či úmrtí na polovinu. Medián PFS byl v rameni s T-DXd 10,1 měsíců (95% CI: 9,5–11,5) oproti rameni s TPC – mPFS 5,4 měsíce (95% CI: 4,7–7,1), hazard ratio – HR 0,51

(95% CI: 0,4–0,64, $p < 0,001$). Podobný benefit byl zaznamenán i v celkové populaci (HR+ a HR-): mPFS 9,9 vs. 5,1 měsíce (HR 0,50, 95% CI: 0,4–0,63, $p < 0,001$). V malé skupině HR- tumorů byla také nalezena jednoznačná účinnost T-DXd oproti TPC (mPFS 8,5 vs. 2,9 měsíců, 95% CI: 1,4–5,1). V rameni s T-DXd byl mPFS 10,3 měsíců (TPC 4,8 měsíců) u pacientek s HER-2 skóre IHC 1+ a 10,1 měsíců (TPC 5,1 měsíce) s HER-2 skóre IHC 2+ (a ISH-). Benefit T-DXd byl prokázán i bez ohledu na předlécenost CDK4/6 inhibitory: u pacientek předlčených mPFS 10 vs. 5,4 měsíců a u pacientek nepředlčených mPFS 11,7 vs. 5,9 měsíců. V kohortě HR+ tumorů prokázal T-DXd i prodloužení celkového přežití (OS): 23,9 vs. 17,5 měsíců (HR 0,64, 95% CI: 0,48–0,86, $p = 0,003$). Toto bylo očekávaně potvrzeno i v celkové populaci (mOS 23,4 vs. 16,8 měsíce, HR 0,64, 95% CI: 0,49–0,84, $p = 0,001$). U HR- pacientek byl mOS v rameni s T-DXd 18,2 měsíce vs. 8,3 měsíce v rameni s TPC (HR 0,48, 95% CI: 0,24–0,95). Klinicky výrazného benefitu dosáhl T-DXd i v parametru dosažené léčebné odpovědi (ORR). V kohortě HR+ karcinomů (ale výsledky jsou prakticky totožné i u pacientek s HR- tumory) zaznamenal T-DXd četnost ORR 52,6 % oproti 16,3 % v rameni s TPC. Četnost parciálních remisí (PR) byla 49,2 % vs. 15,7 %. Dvanáct pacientek (3,6 %) v rameni s T-DXd dosáhlo kompletní remise (CR) oproti 1 pacientce v rameni s TPC (0,6 %). Kontrola nemoci (DCR = CR + PR + SD) byla výrazně vyšší v rameni s T-DXd:

88 % vs. 66,3 %, stejně tak míra klinického přínosu (tj. CR + PR trvající min. 6 měsíců): 71,2 % vs. 34,3 %.

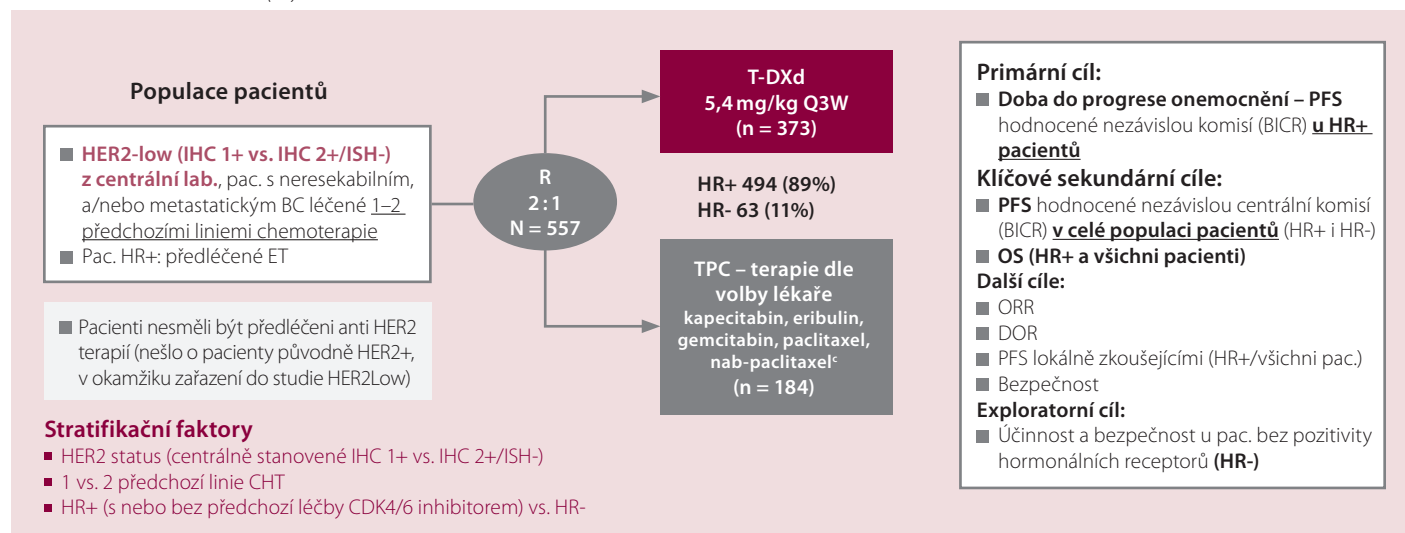
99,5 % pacientek v rameni s T-DXd a 98,3 % pacientek v rameni s TPC se v průběhu studie setkalo alespoň s jednou nežádoucí událostí (TEAE) způsobenou danou léčbou. Závažných nežádoucích událostí (SAE) bylo mírně více v rameni s T-DXd (27,8 % vs. 25 %), ale incidence nežádoucích událostí grade ≥ 3 byla vyšší u pacientek léčených TPC (52,6 % vs. 67,4 %). 16,2 % pacientek v rameni s T-DXd vs. 8,1 % pacientek v rameni s TPC muselo ukončit studiovou léčbu z důvodu nežádoucí události a 22,6 % vs. 38,4 % z tohoto důvodu muselo dávku terapie zredukovat. Čtrnáct pacientek (3,8 %) léčených T-DXd a 5 pacientek (2,9 %) léčených TPC zemřelo v průběhu studie. V rameni s TPC nebyla žádná smrt přisouzena kauzálně studiové medikaci, zatímco v rameni s T-DXd mělo 7 úmrtí vztah k podané medikaci: pneumonitida (2 pacientky), ischemická kolitida, DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace), dyspnoe, febrilní neutropenie, sepse. V rameni s T-DXd byla nejčastější nežádoucí událost nehlédě na stupeň závažnosti nevolnost, únava a alopecie. Nejčastější nežádoucí událostí grade ≥ 3 byla neutropenie, anémie a únava. Nejčastější TEAE spojenou s ukončením léčby u T-DXd byla intersticiální pneumonitida (8,2 %) vs. periferní senzorická neuropatie u TPC (2,3 %) a nejčastější TEAE spojenou se snížením dávky byla u T-DXd nevolnost a únava (4,6 %) vs. neutropenie u TPC (14 %). Klinicky významný

rozdíl ve snížení ejekční frakce levé komory nebo symptomatického srdečního selhání byl zcela zanedbatelný mezi oběma skupinami. Intersticiální pneumonitida byla diagnostikována u 45 pacientů (12,1 %) léčených T-DXd oproti jedné pacientce v rameni s TPC (0,6 %). Tedy především proaktivní přístup k diagnostice pneumonitidy způsobené T-DXd terapií je základním parametrem podpůrné terapie s diagnosticko-terapeutickým postupem prakticky identickým s léčbou pneumonitidy asociované s imunoterapií.

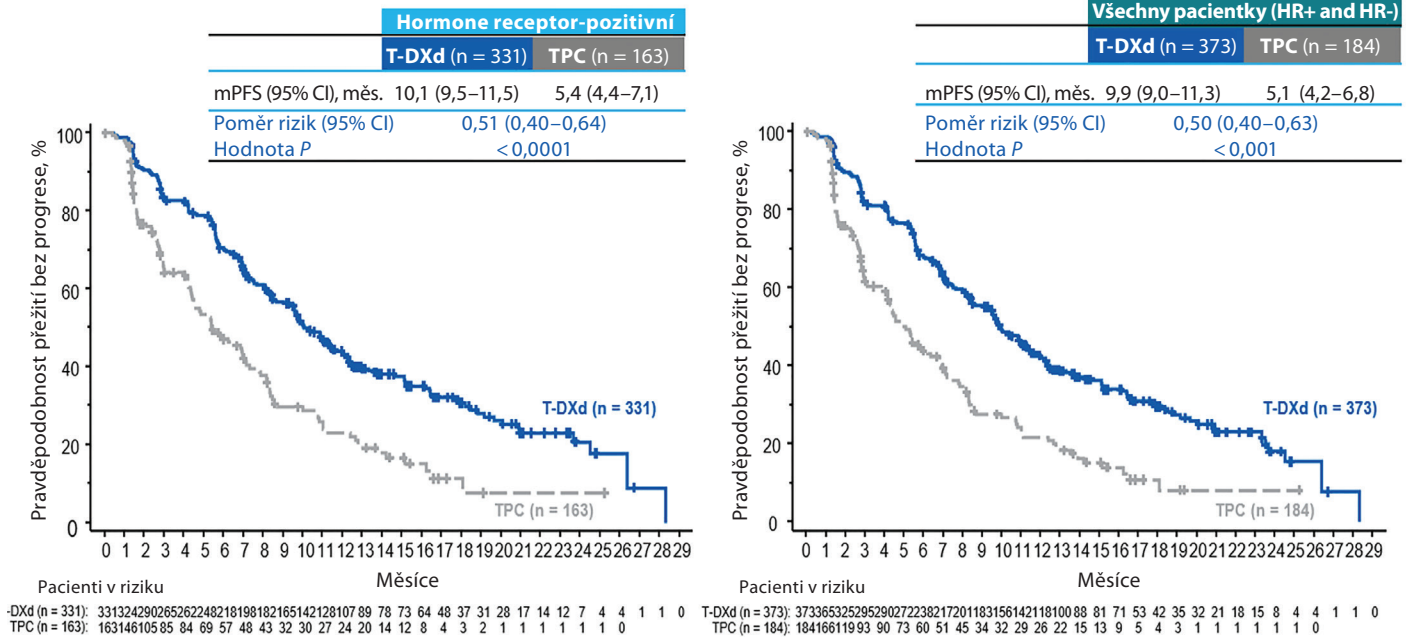
Shrnutí

HER-2 low karcinom prsu je název pro zcela heterogenní podskupinu karcinomů prsu, jejímž společným znakem je nízká až střední exprese HER-2 receptoru nesplňující kritéria tzv. HER-2 pozitivitu. Pro tuto skupinu je charakteristická vysoká léčebná účinnost protilátkových konjugátů schopných vyvolávat bystander efekt (ADC 3. generace, především trastuzumab-deruxtecan) oproti starším ADC bez této schopnosti (T-DM1) a monoklonálním protilátkám (trastuzumab, pertuzumab, margetuximab), které vzhledem k absenci onkogenní HER-2 signalizace u HER-2 low tumorů mají účinnost téměř nulovou. Kromě HER-2 low nádorů prsu dále můžeme definovat i podtyp „HER-2 ultra low“, u kterého je též zaznamenána účinnost T-DXd. Do budoucna bude tedy jistě nutná přesnější a sjednocená patologická identifikace této podskupiny s event. zavedením senzitivnějších metod, které by byly schopny

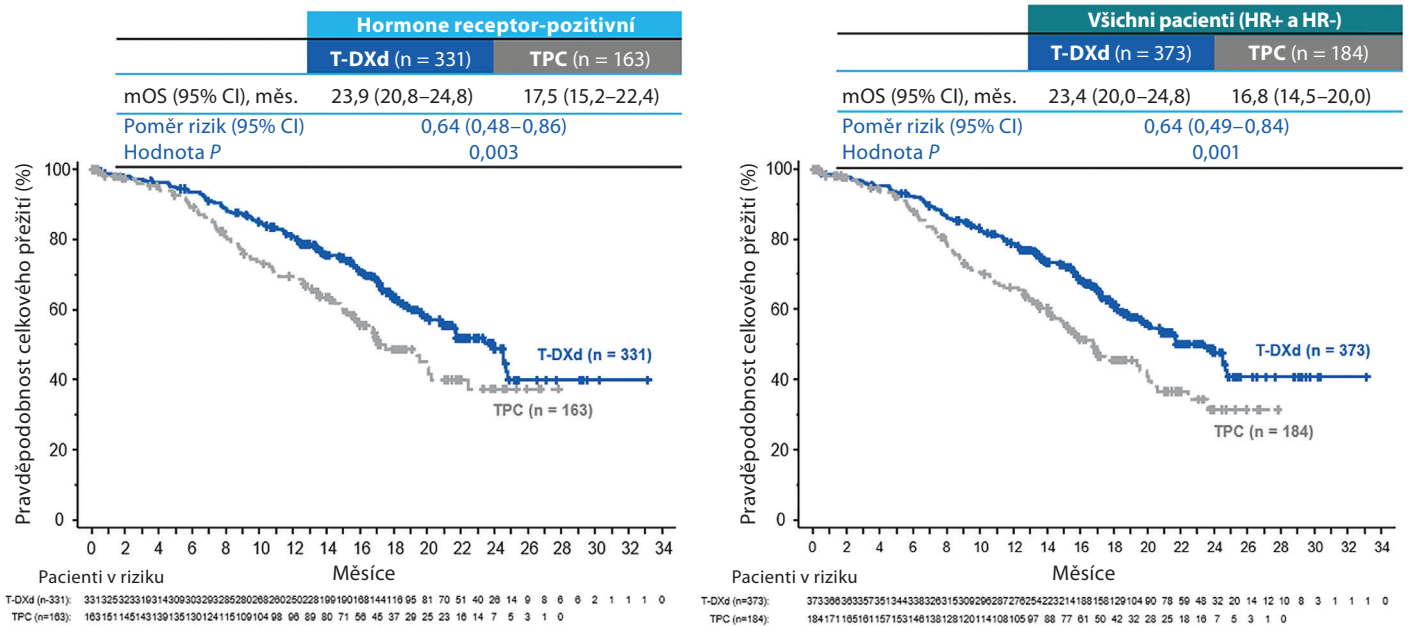
Obr. 9. DESTINY-Breast04 (19)



Obr. 10. DESTINY-Breast04: PFS u HR+ a všech patientek (19)



Obr. 11. DESTINY-Breast04: OS u HR+ a všech patientek (19)



odlišit nádory HER-2 ultra-low od nádorů zcela HER-2 negativních. Vzhledem k HER-2 heterogenitě v čase s poměrně častou změnou HER-2 negativních nádorů na HER-2 low při progresi/relapsu bude nutné ještě

častěji než nyní provádět rebiopsie při progresi onemocnění s vědomím, že při nově diagnostikované HER-2 low pozitivitě máme k dispozici T-DXd, který může výrazně zvrátit prognózu u této stále infaustní diagnózy. Last

but not least bude také jistě zajímavé, jak si s úhradou této přelomové léčby, která se ale bude týkat až poloviny všech patientek s diagnózou metastatického karcinomu prsu, poradí plátcí péče.

LITERATURA

- Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. The Cancer Genome Atlas Network. Nature. 2012;490:61-70.
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline focused update. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:1364-1382.

- Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2021;7(1):1.
- Tarantino P, Jin Q, Tayob N, et al. Prognostic and biologic significance of ERBB2-low expression in early-stage breast cancer. JAMA Oncol. 2022;8:1177-1183.
- Won HS, Ahn J, Kim Y, et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the

Korean Breast Cancer Society. Breast Cancer Res. 2022;24(1):22.

- Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. Lancet Oncol. 2021;22(8):1151-1161.

Další literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz

Změny v přístupu k lokoregionální terapii časného karcinomu prsu

Iveta Kolářová^{1,2,3}, Jaroslav Vaňásek^{3,4}, Igor Sirák^{1,2,3}, Kateřina Horáčková³, Denisa Pohanková¹

¹Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

²Lékařská fakulta, Karlova univerzita v Hradci Králové

³Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

⁴Multiscan, Pardubice, s. r. o.

Volba optimálního terapeutického postupu u nemocných s karcinomem prsu představuje náročný úkol. Onemocnění je tvořeno celou řadou subtypů s rozdílnou biologickou charakteristikou a různou prognózou a může se vyskytovat i u žen staršího věku, pro které standardní terapeutické přístupy mohou znamenat významné zhoršení kvality života bez přínosu v přežití. Řada studií prokázala nejen pro tuto skupinu nemocných s časnými stadii karcinomu prsu různé možnosti redukce chirurgického výkonu i léčby zářením. Deeskalace radioterapie zahrnuje vynechání ozáření u vybraných pacientek, zkrácení délky léčby pomocí hypofrakcionace a ultrahypofrakcionace, snížení ozářeného objemu parciálním ozářením prsu. Za zásadní podmínku je nutná správná informovanost nemocné a možnost podílet se na rozhodování o volbě terapeutického postupu.

Klíčová slova: karcinom prsu, deeskalace, radioterapie, vyšší věk, cílená léčba, toxicita.

Changes in approach to locoregional treatment of early breast cancer

Choosing the optimal therapeutic strategy in patients with breast cancer is a challenging task. The disease comprises a number of subtypes having distinct biological characteristics and variable prognosis, and can occur in elderly women in whom standard therapeutic approaches may result in significant deterioration in their quality of life with no survival benefit. Numerous studies have shown various options for reducing the burden of surgery and radiotherapy not only for the group of patients at early stages of breast cancer. De-escalation of radiotherapy involves omitting radiation in selected patients, shortening the duration of treatment by using hypofractionation and ultra-hypofractionation, and reducing the irradiated volume by partial breast irradiation. It is essential for the patient to be properly informed and to be able to participate in the decision-making process on the therapeutic options.

Key words: breast cancer, de-escalation, radiotherapy, older age, targeted therapy, toxicity.

Úvod

Dlouhou dobu směřoval vývoj léčby karcinomu prsu k intenzifikaci léčby a zavádění nových terapeutických postupů. Současně se stále více ukazovalo, že v řadě případů dochází k overtreatmentu, který se týká především starších pacientek. Tato skutečnost je pod-

statná především v důsledku vysokého počtu nemocných ve vyšším věku. V ČR je podle údajů UZIS medián věku pacientek s karcinomem prsu 65 let (1).

Nádory u starších nemocných jsou často charakterizovány příznivou biologickou charakteristikou, to znamená, že jsou hormonálně

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):39-42
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.008>
Článek přijat redakcí: 7. 11. 2023
Článek přijat k tisku: 5. 12. 2023

doc. MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.
iveta.kolarova@fnhk.cz

dependentní, HER2 negativní a díky screenigovým vyšetřením jsou často diagnostikovány ve stadiu I. Standardní intenzivní léčba nemocných ve vyšším věku může přinášet relativně vysoké riziko nežádoucích účinků, proto vznikla snaha optimalizovat, respektive deeskalovat terapeutické postupy (2).

Možnosti stanovení léčby šité na míru nemocných ve vyšším věku jsou limitovány řadou faktorů, z nichž nejdůležitější je nedostatek specifických studií zaměřených na starší pacientky, omezená účast starších nemocných ve studiích a z toho plynoucí nutnost používání nestandardních léčebných režimů (3).

Individualizace terapie je prováděna na základě rozsahu a biologické charakteristiky tumoru a celkového zdravotního stavu nemocné, včetně life expectancy, předpokládané tolerance terapie a preferencí pacientky. Nemocné ve velmi dobré stavu mohou být léčeny podle standardních postupů, méně zdatné nebo křehké musí však mít léčbu přizpůsobenou konkrétnímu stavu a situaci. Nezbytný je multidisciplinární přístup všech oborů, které se týkají léčby samotného nádoru, ale i komorbidit, přičemž cílem je předcházení overtreatmentu vedoucího k riziku vyšší pravděpodobnosti smrti z jiné příčiny než z progresu nádoru (4).

V současnosti je karcinom prsu chápán jako onemocnění zahrnující širokou škálu biologických subtypů. Výzkum prokázal, že progresi onemocnění způsobuje řada molekul a drah, jejichž ovlivnění přináší příznivý terapeutický efekt. Metody cílené léčby, především anti HER2 preparátů, inhibitorů CDK4/6, PARP inhibitorů a inhibitorů imunitního kontrolního bodu byly zařazeny do běžné klinické praxe a rozšířily tak možnosti multimodální terapie karcinomů prsu (5–8).

Nové léčebné metody přinášejí kromě benefitů také projevy toxicity, které mohou být závažné a o jejich výskytu a důsledcích ve vyšším věku je často málo informací. Vzhledem k tomu, že péče o nemocné s nádory prsu se stává sofistikovanější, s řadou alternativních přístupů, individualizovaná terapie by měla brát v úvahu nejen charakter nádorového onemocnění, ale i preference pacientky, komorbiditu a ovlivnění kvality života terapií (2).

Význam sdíleného rozhodování

Karcinom prsu je jedním z onemocnění, kde je sdílené rozhodování Shared decision making – SDM považováno za přínosné. SDM může pomoci lékařům i nemocným při vytváření terapeutického postupu na míru konkrétní osoby. Tento přístup vyžaduje, aby nemocní a lékaři spolupracovali při volbě diagnostických a léčebných postupů, přičemž každá strana má v rozhodovacím procesu svou nezastupitelnou úlohu. Lékaři jsou zodpovědní za informování pacientů o možnostech léčby a poskytování relevantních informací, zatímco pacienti hrají hlavní roli ve volbě svých preferencí (9).

Často se předpokládá, že starší pacientky preferují při rozhodování o léčbě pasivnější roli. Ve studii, která prospektivně porovnávala preference mladších (40–64 let) versus starších (≥ 65 let) pacientek s nádory prsu se však ukázalo, že většina starších pacientek by raději volila léčebný postup společně se svým lékařem. Starší pacientky, častěji než mladší, negativně vnímaly, že nebyly zapojeny do rozhodování o způsobu léčby. Kliničtí lékaři by tedy měli umožnit pacientkám, aby se mohly podílet na rozhodování a brali v úvahu jejich požadavky bez ohledu na jejich věk (10).

Užitečnou pomůckou pro rozhodování o indikaci chemoterapie starších žen mohou být programy, které dokážou predikovat velikost rizika terapie a mohou tak usnadnit adekvátní volbu léčby. Otázkou ovšem je jejich validita v našich podmínkách (11). Pomůcky jako nomogramy mohou zpřesnit předpovědi účinnosti různých metod terapie a pomoci udělat volbu léčby pro pacientky s karcinomem prsu názornější.

Současné možnosti deeskalace terapie

Prs šetřící operace

Snaha o deeskalaci začala v chirurgické léčbě nádorů prsu odklonem od radikálního přístupu, který byl založen na předpokladu, že čím je operace radikálnější, tím lepších výsledků docílíme. Provedené studie prokázaly, že konzervativní chirurgické přístupy jsou bezpečné a dostatečně efektivní. Jsou založeny na využití multimodální léčby, v tom-

to případě kombinace prs šetřícího výkonu (BCS – breast conserving surgery) a adjuvantní radioterapie (12).

Deeskalace operace v axile

U starších patientek s karcinomem prsu může být vynechání axilární operace zvažováno zejména u nemocných s časným stadiem onemocnění a nízkým rizikem postižení lymfatických uzlin. Biopsie sentinelové lymfatické uzliny (SLNB – sentinel lymph node biopsy) nebo disekce axilárních lymfatických uzlin, mohou být spojeny s komplikacemi a riziky, včetně lymfedému, poruch čítí a dysfunkce ramene. Několik studií neprokázalo žádný rozdíl v úmrtnosti specifické na rakovinu prsu mezi provedením a neprovedením axilární operace u vybraných nemocných (13, 14). Studie International Breast Cancer Study Group 10–93 ukázala, že kvalita života byla významně lepší ve skupině, která se vyhnula výkonu v axile a přežití bez onemocnění (DFS – disease free survival) i celkové přežití (OS – overall survival) byly v obou skupinách podobné. V současnosti The Society of Surgical Oncology nedoporučuje rutinní operaci sentinelových lymfatických uzlin u žen starších 70 let, které mají hormondependentní karcinom, protože vynechání tohoto výkonu neovlivňuje riziko lokoregionální recidivy a nemá nepříznivý dopad na mortalitu (15).

Vynechání adjuvantní radioterapie prsu po BCS

Jednou z dalších možností deeskalace léčby, která dosáhla všeobecného přijetí, je vynechání adjuvantní radioterapie po BCS. Řada studií prokázala, že vynechání radioterapie po operaci zachovávající prs a/nebo vynechání axilární operace u žen ve věku 65–70 let nebo starších se stadiem I, ER+/HER2- neovlivňuje jejich přežití, ovšem za předpokladu současně podávané adjuvantní endokrinní terapie (16–18).

Radioterapie po lumpektomii sice redukuje počet lokálních recidiv, absolutní snížení rizika jejich vzniku je však u žen ve stadiu I menší než 10 % a tento příznivý efekt radioterapie lze prokázat až po řadě let. Skutečností však je, že více než 70 % žen ve věku 70 let nebo starších s nádorem prsu podstoupí parciální operaci s následnou radiační terapií (8). Důvodem

mohou být výsledky řady studií, které ukázaly, že téměř u jedné třetiny pacientek je hormonální terapie ukončena předčasně, ačkoliv pro dostatečnou efektivitu postupu s vynecháním radioterapie je právě nutné dodržení užívání endokrinní léčby (19–20).

Vynechání ozáření prsu na základě biologických charakteristik tumoru

Ve starších studiích například CALGB 9343 a PRIME II bylo vynechání radiační terapie určováno pomocí hodnocení klasických parametrů onemocnění. Do studie PRIME II byly zařazeny ženy ve věku ≥ 65 let, s časným karcinomem prsu ER+/HER2-, léčené lumpektomií a adjuvantní hormonální terapií, s následujícími charakteristikami: pozitivita hormonálních receptorů, bez postižení axilárních uzlin, T1–T2 do 3 cm v největším rozměru, s negativními resekčními okraji. Pacientky s nádory s lymfovaskulární invazí nebo grade 3 mohly do studie vstoupit pouze za předpokladu, že nesplňovaly tato dvě kritéria současně. Pooperační radioterapie celého prsu po BCS v kombinaci s adjuvantní hormonální léčbou vedla v 5 letech od randomizace k mírnému snížení počtu lokálních recidiv. Mezi skupinami nebyly zaznamenány žádné rozdíly ve výskytu regionálních recidiv, vzdálených metastáz, kontralaterálních karcinomů prsu nebo nových karcinomů prsu. 5leté celkové přežití bylo 93,9 % v obou skupinách ($p = 0,34$) (16). Do studie CALGB 9343 byl zařazen žen po lumpektomii léčené tamoxifenem (TAM) ve věku > 70 let v klinickém stadiu I (T1N0M0), s pozitivitou estrogenového receptoru. Ve skupině TAM + RT bylo 317 žen náhodně přiděleno k léčbě TAM s radiační terapií, ve skupině TAM bylo 319 žen léčeno samotným TAM. Mezi těmito dvěma skupinami nebyly žádné významné rozdíly v době do mastektomie, době do vzdálené metastázy, přežití specifickém pro karcinom prsu nebo OS. Desetiletý OS byl 67 % a 66 % ve skupinách TAM + RT a TAM (21).

V probíhající studii Europa je srovnávána kvalita života adjuvantní radiační terapie technikou Partial Breast Irradiation (PBI) nebo samostatné hormonální terapie dle standardu daného pracoviště (22).

V poslední době se soustředila pozornost na použití genomických a imunohistochemic-

kých metod s cílem upřesnit indikace vynechání radioterapie a rozšíření tohoto postupu i do nižších věkových skupin. Nedávno publikovaná studie LUMINA byla jednoramenná prospektivní studie, která hodnotila vynechání radiační terapie u žen > 55 let s tumoru grade 1–2, které byly ≤ 2 cm, s resekčním okrajem ≥ 1 mm, negativními lymfatickými uzlinami a nízkým proliferačním indexem ($Ki67 \leq 13,25\%$). Pětileté riziko lokálně-regionální recidivy u 501 zařazených pacientů bylo extrémně nízké (2,3 %) (23).

Hledají se cesty k identifikaci karcinomů in situ nebo invazivních velmi nízkého rizika. Slouží k tomu metody hodnocení pomocí biologických, klinických a histologických markerů nízkého rizika, v kombinaci s individuálním hodnocením a výběrem pacientů, kteří by se mohli bezpečně vyhnout radioterapii celého prsu (whole breast radiation therapy – WBRT) po BCS (24).

Nadějnou cestou pro identifikaci nemocných nevyžadujících adjuvantní radioterapii je využití genomického vyšetření. Tuto otázku řeší probíhající studie DEBRA, která hodnotí význam genomického testu OncotypeDX pro určení vhodnosti pooperačního ozáření. Low-risk pacientky ve stadiu I, HR+, HER2- s hodnotou skóre OncotypeDX (recurrence score RS) ≤ 18 , léčené adjuvantní hormonální léčbou, jsou randomizovány do větve s ozářením nebo bez něj (25).

Probíhající studie TAILOR RT je zaměřena na hodnocení významu adjuvantního ozáření regionálních lymfatických oblastí u nemocných s nízkým rizikem podle hodnocení testem Oncotype DX. Zařazovány jsou pacientky s T3N0 nebo low-risk s nodálním postižením s RS ≤ 25 po BCS nebo mastektomii s ER+, HER2, které jsou léčené endokrinní terapií (26).

Lze shrnout, že možnost vynechat radioterapii se obvykle uvádí u starších žen (obvykle definováno jako ≥ 65 –70 let) s nádory ≤ 3 cm, pozitivními hormonálními receptory, negativitou HER-2 a negativními resekčními okraji (větší než 2 mm), které jsou ochotny podstoupit hormonální terapii po dobu nejméně pěti let (27).

Redukce radiačního zatížení zdravých tkání

Radioterapie je v současné době aplikována lineárními urychlovači, plánování radioterapie je založeno na 3D, případně 4D zobrazování

s použitím počítačové tomografie a zlepšenými aplikačními technikami, jako je 3D konformní radioterapie s použitím vícelistových kolimátorů. K dispozici jsou také sofistikované techniky, včetně Intensity-modulated radiadiation therapy (IMRT), které vedly ke snížení toxicity léčby (28). Tyto postupy vedly k výraznému snížení dávky záření v kritických orgánech (29).

Redukce doby léčby zářením (hypofrakcionace)

Rozvoj radiobiologie umožnil lepší pochopení vzniku akutní i pozdní toxicity, a tak došlo k hlubšímu pochopení biologické účinnosti různých režimů frakcionace. Díky tomu se v posledních letech stále více využívá hypofrakcionovaná (HF) radioterapie (zvýšení velikosti jednotlivé frakce záření při současném snížení celkového počtu frakcí a celkové dávky záření), vedoucí ke zkrácení délky radioterapie z 5 až 6,5 týdne až na 3 týdny, případně i méně. Hypofrakcionační režimy při ozáření celého prsu jsou nyní považovány za standardní způsob adjuvantní radioterapie (30).

Studie START A a START B, kanadská studie a další prokázaly, že hypofrakcionované režimy vedou k podobným výsledkům kontroly nádoru se stejnou nebo sníženou akutní i pozdní toxicitou jako při konvenční frakcionaci (31–33).

U nemocných indikovaných k ozáření prsu se zvýšením dávky na oblast lůžka tumoru (boost) byla testována možnost aplikovat dávku záření na prs i lůžko tumoru současně s hypofrakcionací. Studie Radiation Therapy Oncology Group 1005 použila HF režim 40 Gy v 15 frakcích na celý prs se současným boostem na oblast nádorového lůžka do dávky 48 Gy v 15 frakcích. Výsledky prokázaly ekvivalentní lokální kontrolu s podobnou akutní a pozdní toxicitou i kosmetickým efektem ve srovnání s WBRT s boostem aplikovaným sekvenčně až po ukončení ozáření prsu (34). Metaanalýza 25 studií srovnávající účinnost a toxicitu hypofrakcionované versus konvenčně frakcionované PMRT neprokázala žádné rozdíly v lokálně-regionální recidivě, DFS, OS nebo v jakékoli časné nebo pozdní toxicitě mezi skupinami (35). Také u pacientek po radikální mastektomii, u kterých je provedena rekonstrukce prsu se studují možnosti hypofrakcionované radioterapie s cílem zkrátit léčbu, snížit toxicitu a její cenu (36).

U pacientek s časným stadiem karcinomu prsu po BCS jsou testovány extrémně krátké režimy parciálního ozáření prsu. Díky pokrokům v technice radioterapie, které podstatně zvýšily konformitu ozáření, jsou užívána frakcionační schémata, v nichž léčba probíhá v jedné až pěti frakcích (37). Doporučení Royal College of Radiologists uvádí, že pro radioterapii celého prsu je možné ozařovat dávkou 26 Gy v 5 frakcích během jednoho týdne. U pacientek s významnými komorbiditami a/nebo křehkostí, které komplikují každodenní radioterapii, je možné nabídnout ozáření 28,5 Gy v 5 frakcích během pěti týdnů místo 26 Gy v 5 frakcích. Tato HF radioterapie se výrazně uplatnila v období covidové pandemie. Pro pacientky vyžadující radioterapii s nádory s negativními uzlinami, které nevyžadují boost, byla doporučena aplikace radioterapie pouze v pěti frakcích. Během pandemie covidu-19 ve Spojeném království se použití frakcionace 26 Gy v 5 frakcích zvýšilo z 0,2 % v 4/2019 na 60,6 % v 4/2020 (38).

Akcelerované parciální ozáření prsu

Většina rekurencí nádorů v prsu se nachází do 1 cm od původního lůžka nádoru. To vedlo k řadě klinických studií porovnávajících WBRT s PBI, které se zaměřuje na lůžko nádoru. Všechny formy PBI využívají HF, i když některé režimy jsou podávány dvakrát denně se středně velkými frakcemi (3,4–3,85 Gy × 10 frakcí), zatímco některé jsou podávány denně se standardním HF (2,67 Gy × 15 frakcí) a jiné jsou podávány každý druhý den s velkými jednotlivými frakcemi (6 Gy na frakci × 5 frakcí). Při intraoperační radioterapii se aplikuje jednorázově vysoká dávka (20–21 Gy) buď fotony, nebo elektrony. PBI by měla být zvažována jako alternativa k WBI u vybrané populace nemocných, konkrétně u pacientek ve věku ≥ 50 let s karcinomem prsu stadia I, bez postižení lymfatických uzlin (pT1 pN0), ER+/HER2-. Napříč všemi technikami a schématy frakcionace je při použití PBI (nebo WBI) počet recidiv nádoru v 10 letech přibližně 2 % (39).

Závěr

V současné době se snahy o další deeskalaci léčby nádoru prsu zaměřují na kombinaci terapeutických postupů tak, aby bylo dosaženo optimálních výsledků a zároveň se zabránilo overtreatmentu s ohledem na riziko vzniku nežádoucích účinků léčby. V tomto ohledu je personalizovaná onkologická léčba založena na pečlivém výběru nejvhodnější léčebné strategie pro konkrétní pacientku. Genetika, genomika a vývoj matematických nástrojů, jako jsou nomogramy, pomáhají lékařům vhodně zvolit léčbu a identifikovat přístupy, které vedou k lepší kvalitě života nemocných i uspokojivým výsledkům. Pokroky v indikacích chirurgické léčby a radioterapie upřesnily jejich význam a dovolily tyto metody ve specifických případech redukovat. Radioterapie se díky moderním technologiím a pokroku v radiobiologii stala pro nemocné méně náročnou. Důležitou roli při volbě léčebného postupu musí hrát samotné nemocné, a to především ty, které jsou ve vyšším věku.

LITERATURA

- Národní onkologický registr ČR. ÚZIS ČR; Český statistický úřad; GLOBOCAN 2020, diagnóza C50, počet na 100 000 žen, věkově standardizováno na světový standard. Available from: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8528>.
- Tseng J, Bazan JG, Minami CA, et al. Not Too Little, Not Too Much: Optimizing More Versus Less Locoregional Treatment for Older Patients With Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e390450.
- Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(3):801-807.
- Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*. 2004;101(6):1302-1310. doi: 10.1002/cncr.20535. PMID: 15316944.
- Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. monarchE Committee Members. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1571-1581.
- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-821.
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-2405.
- Sacchini V, Norton L. Escalating de-escalation in breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;195(2):85-90.
- Barry M, Levin C, MacCuaig M, et al. Boston ISDM Planning Committee. Shared decision making: vision to reality. *Health Expect*. 2011;14 Suppl 1(Suppl 1):1-5.
- Hamelinck VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, et al. Preferred and Perceived Participation of Younger and Older Patients in Decision Making About Treatment for Early Breast Cancer:

A Prospective Study. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(2):e245-e253.

- Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, et al. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):608-618.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241.
- Agresti R, Martelli G, Sandri M, Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: a randomized clinical trial (INT09/98). *Cancer*. 2014;120(6):885-893.
- Castelo M, Sutradhar R, Faught N, et al. The Association Between Surgical Axillary Staging, Adjuvant Treatment Use and Survival in Older Women with Early Stage Breast Cancer: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(7):3901-3912.
- Welsh JL, Hoskin TL, Day CN, et al. Predicting Nodal Positivity in Women 70 Years of Age and Older with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer to Aid Incorporation of a Society of Surgical Oncology Choosing Wisely Guideline into Clinical Practice. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):2881-2888.
- Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):266-273.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2382-2387.
- Martelli G, Boracchi P, Ardoino I, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: 15-year results of a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2012;256(6):920-924.
- Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emer-

gent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):936-942.

- Collin LJ, Cronin-Fenton DP, Ahern TP, et al. Early Discontinuation of Endocrine Therapy and Recurrence of Breast Cancer among Premenopausal Women. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1421-1428.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2382-2387.
- Meattini I, Poortmans PMP, Marrazzo L, et al. Exclusive endocrine therapy or partial breast irradiation for women aged ≥70 years with luminal A-like early stage breast cancer (NCT04134598 – EUROPA): Proof of concept of a randomized controlled trial comparing health related quality of life by patient reported outcome measures. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(2):182-189.
- Whelan TJ, Smith S, Parpia S, et al. LUMINA Study Investigators. Omitting Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Luminal A Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(7):612-619.
- Carvalho ÍT, Rezende ACP, Bernardo RJC. Pros and cons of radiotherapy omission in elderly breast cancer patients following breast conservative surgery. *Transl Cancer Res*. 2020;9(Suppl 1):S236-S241.
- De-Escalation of Breast Radiation trial for hormone sensitive, HER-2 negative oncotype recurrence score less than or equal to 18 breast cancer (DEBRA). Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04852887>.
- Regional radiotherapy in biomarker low-risk node positive and T3N0 breast cancer (TAILOR RT). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488693>.
- Reddy JP, Woodward W. Early-stagebreastcancer (ESBC) in: Pocketradiationoncology: the MD Anderson CancerCenter handbookofradiationoncology, edited by Chad Tang, Ashan-Farooqi. Philadelphia: WoltersKluwer; 2020.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz

Chirurgická léčba karcinomu endometria

Dominik Karásek¹, Munachiso Ndukwe¹, Ivan Práznovec¹, Jiří Špaček¹, Denisa Pohanková², Igor Sirák²

¹Porodnická a gynekologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové, Lékařská fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova

²Klinika onkologie a radioterapie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice,
Hradec Králové

Karcinom endometria nadále zůstává nejčastější malignitou v gynekologii v rozvinutých zemích. Prevalence roste s věkem a zároveň výskyt onemocnění je častější mezi obézními ženami. Jedná se o onemocnění s relativně nízkou mortalitou, protože převážně bývá zachyceno v časném stadiu, kdy je onemocnění omezeno pouze na dělohu. Chirurgická léčba hraje klíčovou roli v léčbě jeho raných, lokalizovaných stádií. V posledních letech zaznamenáváme odklon od tradičních metod operačního přístupu z otevřené laparotomie ve prospěch minimálně invazivních chirurgických výkonů, ať už laparoskopických, nebo robotických, které v kombinaci s biopsií sentinelových uzlin nabízí alternativu s nízkou morbiditou bez kompromisů stran výsledků onkogynekologické léčby. Nelze bez povšimnutí ponechat rozvoj molekulární diagnostiky u karcinomu endometria, která je zahrnutá i v novém stagingovém systému FIGO 2023 (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) a umožňuje přesněji stratifikovat pacientky do jednotlivých rizikových kategorií a individualizovat následnou péči.

Klíčová slova: karcinom endometria, minimálně invazivní přístup, FIGO 2023, stagingový výkon, molekulární klasifikace.

Surgical treatment of endometrial cancer

Endometrial cancer is the most common gynecological malignancy in resource-abundant countries. Prevalence grows with age and it is more frequent among obese women. It tends to have relatively low mortality, because of its early presentation and diagnosis in early stages of disease, when it is confined to the uterus. In the last decade, we can observe a decline in the open abdominal surgical approach and a rise and dominance of minimally invasive approaches to surgical staging, those combined with lymph nodes evaluation provide an alternative to previous surgical management with no compromise to the onco-gynecological outcomes. Recently, a new surgical staging system for endometrial cancer has been introduced by the International Federation of Gynecology and Obstetrics, which includes the molecular classification and shall better define prognostic groups to ensure optimal treatment.

Key words: endometrial cancer, minimally invasive surgery in gynecology, FIGO 2023, surgical staging, molecular classification.

Úvod

Karcinom endometria nadále zůstává nejčastější malignitou v gynekologii v rozvinutých zemích (1). Prevalence roste s věkem a zároveň výskyt onemocnění je častější mezi obézními ženami (2). V České republice

incidence onemocnění vykazuje v posledních letech postupnou stabilizaci po dekádách růstu. V roce 2021 byla incidence 33,9 na 100 000 osob, což znamená v absolutních číslech 1 806 nových případů. Incidence onemocnění kulminuje u pacientek ve věkové

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):43-47
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.009>
Článek přijat redakcí: 7. 12. 2023
Článek přijat k tisku: 15. 1. 2024

MUDr. Dominik Karásek
dominik.karasek@fnhk.cz

skupině 60–74 let. Z hlediska klinického stadia bývá onemocnění zachyceno v časném stadiu, kdy je onemocnění omezené pouze na dělohu, nejčastěji pak v I. stadiu, a to v až 65,3 % v roce 2021. Jedná se o onemocnění s relativně nízkou mortalitou, která za rok 2021 činila 6,21 na 100 000 osob (3). Hlavním klinickým projevem bývá abnormální děložní krvácení, které může být přítomno až v 90 % procentech případů (4). V menší míře se onemocnění může projevit abnormálním nálezem z cervikální cytologie (5).

Chirurgická léčba hraje klíčovou roli v léčbě jeho raných, lokalizovaných stadií (6, 7). V posledních letech zaznamenáváme odklon od tradičních metod operačního přístupu z otevřené laparotomie ve prospěch minimálně invazivní chirurgických výkonů ať už laparoskopických, nebo robotických, které v kombinaci s biopsií sentinelových uzlin nabízí alternativu s nízkou morbiditou bez kompromisů stran výsledků onkogynekologické léčby (8, 9). Nelze bez povšimnutí ponechat rozvoj molekulární diagnostiky u karcinomu endometria, která je zahrnutá i v novém stagingovém systému FIGO 2023 a umožňuje přesněji stratifikovat pacientky do jednotlivých rizikových kategorií a individualizovat následnou péči (10, 11).

Staging

Chirurgický (operační) staging

Stagingový výkon zahrnuje totální extrafasciální hysterektomií, bilaterální adnexektomií a lymfadenektomií (6, 7). Pro nádory endometria je nově platný stagingový systém FIGO 2023 s prominentními změnami v I. a II. stadiu, týkající se zavedení tzv. neanatomických parametrů (12). Biologické chování karcinomu děložního těla je determinováno na základě jejich histologického a molekulárního profilu. Histopatologická analýza by měla být provedena u všech stadií. Zahrnuje grading, histologický typ a LVSI (Lymphovascular space involvement) a na její základě můžeme rozdělit karcinomy do 2 kategorií: neagresivní typ (low risk) a agresivní typ: (high risk) (10).

Molekulární klasifikace FIGO 2023

Jako předloha pro novou subklasifikaci navrhovaného molekulárního a histologického

systému posloužila data a analýzy z nedávno vytvořeného ESGO/ESTRO/ESP 2021 guidelineu (10). Tento guideline definoval na základě molekulárních markerů prognostické skupiny dle rizika na low risk, intermediate risk, high-intermediate risk, high risk a pokročilé/metastatické onemocnění (11).

V případě dostupnosti by měla být provedena molekulární klasifikace, jednak pro prognostickou stratifikaci do rizikových hladin (skupin), druhak jako faktor ovlivňující rozhodnutí o adjuvantní a systémové léčbě, protože může být prediktorem rizika rekurence, potažmo přežití. Kompletní molekulární klasifikace zahrnuje stanovení POLEmut (POLE mutation), MMRd (Mismatch repair-deficient), NSMP, p53abn (10).

Klinický staging

Klinický staging může být alternativou pro pacientky, které by nezvládly operační výkon, nebo pro ty, které si přejí zachovat fertilitu. U těchto pacientek se rozhodujeme na základě anamnézy, klinického vyšetření, biopsie endometria a zobrazovacích metod.

Chirurgická léčba

Při výběru typu chirurgické léčby musíme mít na paměti, že jejím úkolem je odstranit primární tumor, identifikovat prognostické faktory a stanovit, zdali bude nutná adjuvantní terapie. Preferujeme tedy přístup s nejmenší perioperační morbiditou, který přitom nezkracuje očekávanou délku přežití (8, 9). Ve většině případů to bude minimálně invazivní přístup laparoskopický, pacientky s vysokým rizikem konverze na laparotomii pak mohou profitovat z robotické chirurgie (13).

Prognostické faktory

Mezi nejvýznamnější prognostické faktory řadíme staging a histologii (subtyp nádoru a grading). Dále sem patří invaze do lymfovaskulárního prostoru, která je nezávislým rizikovým faktorem pro metastázy do lymfatických uzlin (14) a rekurenci onemocnění (15). Molekulární faktory mohou pomoci v up-stagingu a down-stagingu onemocnění v časných stadiích (10). Studie PORTEC 1 a 2 (Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer) naznačují, že molekulární faktory

mohou predikovat odpověď na pooperační radioterapii (16).

Výběr vhodného chirurgického přístupu

Kritéria pro výběr přístupu se v čase mění, ale laparotomie nadále zůstává možnou volbou, typicky při objemné děloze, metastatickém onemocnění, BMI (Body mass index) větší 35 kg/m², i když se zdá, že rozhodující roli při výběru hraje operátor a zvyklosti pracoviště (17). U pacientek s agresivní formou onemocnění plní zobrazovací metody v předoperační rozvaze důležitou roli stran detekce peritoneální diseminace, při které je nutné zvolit laparotomický přístup a cytoredukční výkon na místo minimálně invazivního.

Onemocnění ohraničené na dělohu

Minimálně invazivní přístup

Minimálně invazivní přístup je preferovanou modalitou u časných stadií onemocnění včetně high risk endometriálního karcinomu. Během výkonu bychom měli zabránit intra-peritoneálnímu rozsevu nádorových hmot včetně prasknutí tumoru či morcelace, která se nedoporučuje ani při použití endobagu. Pokud při vaginální extrakci preparátu hrozí jeho prasknutí, je vhodné přijmout adekvátní opatření (endobag, nebo extrakce preparátu z mini-laparotomie). Relativní kontraindikací pro minimálně invazivní přístup je tumor s metastázami mimo dělohu a hrdlo (vyjma metastáz do lymfatických uzlin) (11).

Operační (chirurgický) standard

Standardním operačním výkonem je totální hysterektomie s bilaterální adnexektomií bez resekce poševní manžety. Infrakolická omentektomie by měla být provedena u klinického stadia I v případě serózního karcinomu, karcinosarkomu a nediferencovaného karcinomu. Naopak může být vypuštěna v případě clear cell karcinomu a endometroidního karcinomu v I. stadiu. Re-stagingový výkon můžeme zvažovat u pacientek s nekompletním stagingem u high-intermediate a high-risk onemocněním, pokud kompletní staging má vliv při rozhodování o adjuvantní terapii. Peritoneální cytologie není zahrnuta

ve stagingovém systému FIGO, i když pozitivní nález bývá nepříznivým faktorem přežití (11). Na otázku, zdali použití děložního manipulátoru je spojeno s horšími onkogynekologickými výsledky, zatím nemáme jednoznačnou odpověď (18–20).

Laparoskopický přístup

Randomizované studie jako LACE (The Laparoscopic Approach to Cancer of the Endometrium) a LAP2 (Gynecologic Oncology Group Study LAP2) prokázaly, že minimálně invazivní přístup není spojen s inferiorními výsledky onkologické léčby, co se týká cancer free intervalu a rekurence onemocnění (8, 9). Mezi významnými výhodami pak můžeme zařadit kratší hospitalizaci, nižší krevní ztrátu, nižší spotřebu analgetik a nižší perioperační morbiditu v porovnání s otevřeným chirurgickým přístupem (21). I přes všechny výhody není laparoskopický přístup zcela bez rizika. Mezi hlavní potenciální komplikace řadíme poranění cév a nervů, lymfedém (22) a dále také poranění ureteru a močového měchýře (23), střev (24) a dehiscence poševní manžety (25).

Robotická chirurgie

V porovnání s laparoskopickým přístupem dosahuje robotický přístup podobných krátkodobých výsledků a frekvence komplikací (26). Oproti laparoskopii však zkracuje operační čas, má nižší poměr konverzí na laparotomii, a to zejména u obézních pacientek pro intoleranci operační polohy (13). Relativní nevýhodou je vyšší finanční nákladnost samotného výkonu v porovnání s laparoskopickým (27) a laparotomickým přístupem (28), která je podmíněna pořizovací cenou robotického systému, tréninkem operačního týmu, náklady spojenými s údržbou a cenou instrumentária (29). Oproti laparotomickému přístupu mohou být výhody, i když pouze částečně, kompenzovány nižšími náklady spojenými s léčbou komplikací po dimisi, rehospitalizacemi a neplánovanými ambulantními vyšetřeními (30).

Robotický přístup z jednoho portu (RSS robotic single site staging/hysterectomy)

Poměrně novým přístupem je provedení operace z jednoho vícekanalového robotického portu, kdy výkon je po stránce techniky

bezpečně proveditelný, postup reprodukovatelný a mohl by tedy být volbou pro pacienty v časných stádiích (31).

Laparotomický přístup

Laparotomický přístup v porovnání s laparoskopickým vyžaduje delší hospitalizaci, je spojen s vyšší krevní ztrátou a vyšší frekvencí peri- a pooperačních komplikací (6). Tento přístup volíme v případech, ve kterých není vhodný laparoskopický přístup např. objemná děloha, intolerance Trendelenburgovy polohy nebo nám dříve známý extenzivní adhezivní proces.

Laparotomický přístup provádíme z dolní střední laparotomie. Možné je provedení operace z Pfannenstiela řezu, které při vhodné selekci pacientek a adekvátním provedení nevykazuje ani zvýšenou morbiditu, ani mortalitu (32).

Vaginální přístup

Vaginální hysterektomie s možností doplnění o bilaterální adnexektomii přichází úvahu u předpokládaných časných stádiích onemocnění, kde anestetická rizika nebo celkový stav pacientky neumožňuje abdominální přístup nebo minimálně invazivní přístup. U časných stádií onemocnění se neprokázalo, že by volba vaginálního přístupu měla negativní vliv na přežití (33).

Lymfatický staging

Důležitou součástí v rozhodovacím algoritmu o adjuvantní terapii je histologický status retroperitoneálních uzlin. Biopsie sentinelové uzliny může být zvažována u stagingu u low až intermediate-risk onemocnění. Není nutnost ji provádět u onemocnění bez myometrální invaze. V této skupině rizika není doporučena systematická lymfadenektomie. Operační staging (kompletní bilaterální pánevní a paraaortální lymfadenektomie) je doporučen ve skupině high-intermediate až high risk pacientek. Biopsie SNL (Sentinel lymph node) pro lymfatický staging je možnou alternativou pro stadia I a II. LVSI je hodnocena jako výrazná či extenzivní dle kritérií WHO 2021, pokud je postiženo ≥ 5 lymfatických cév.

Při systematické lymfadenektomii je doporučena disekce pánevních a paraaortálních infrarenálních uzlin. Přítomnost makro i mik-

rometastáz (< 2 mm, pN1_{mi}) je hodnocena jako metastatické postižení. Prognostický význam ITCs (Isolated tumor cells) – pN0 (i+) je stále nejasný. Při perioperačním nálezu infiltrace pánevních lymfatických uzlin by mělo být od další systematické disekce upuštěno. Nicméně, je na zvážení debulking zvětšených uzlin a dokončení stagingu paraaortálních uzlin (11).

Doporučení při vyšetření sentinelové uzliny

Preferovanou metodou detekce je ICG (Indocyanine green) injikována do cervixu. Reinjekci ICG můžeme zopakovat v průběhu výkonu, pokud nedojde ke zbarvení po iniciální injekci. Stranová systematická lymfadenektomie je doporučena, když nedojde k detekci SNL ani na jedné straně pánve a to u pacientek ve skupině high-intermediate až high risk (11).

Zachování fertility (Fertility sparing/preservation procedures)

Pokračuje nárůst incidence karcinomu endometria v I. stadiu u pacientek mladších než 40 let, které by si přály zachování fertility (34). Kandidátky pro fertilitu zachovávající léčbu musí být léčeny a referovány multioborovým týmem ve specializovaných centrech. Pacientky musí být poučeny, že standardním léčebným postupem je operační odstranění dělohy a oboustranné odstranění adnex (35). Fertility sparing léčba přichází v úvahu pouze u pacientek s AH/EIN (Atypical hyperplasia/Endometrial intraepithelial neoplasia) nebo grade 1 endometroidním karcinomem bez myometrální invaze a bez rizikových genetických faktorů (11). Onkologická bezpečnost je odvozena od znalosti, že přežívání pacientek s karcinomem v stadiu Ia, které podstoupily fertilitu zachovávající léčbu, je obdobná jako u pacientek po hysterektomii. Navíc v případech, kdy došlo k selhání terapie, je progresse onemocnění vzácná a zůstává tedy možnost definitivní chirurgické léčby (34). Neexistuje konsenzus, které léčivo, dávka a délka léčby je nejefektivnější. Nejčastěji se z progestinových léčiv používá MPA (Medroxyprogesterone acetate), MA (Megestrol acetate) a LNG IUS (Levonorgestrel-intrauterine system) a v klinických studiích se zkoušejí i jejich kombinace. Další léčivem s pozitivním vlivem je metformin užívaný často v kombinaci s MPA. Léčba zahr-

Tab. 1. FIGO staging karcinomu endometria 2023 (10)

Stadium FIGO	Popis
Stadium I	Ohraničení na dělohu a ovaria
IA	Onemocnění omezené na endometrium NEBO neagresivní histologický typ např. low-grade endometroidní, s invazí < ½ myometria s žádnou NEBO fokální LVSI NEBO s dobrou prognózou onemocnění
IA1	Neagresivní histologický typ omezený na endometriální polyp NEBO na endometrium
IA2	Neagresivní histologické typy s invazí < ½ myometria s žádnou NEBO lokální LVSI
IA3	Low-grade endometroidní karcinomy omezené na dělohu a ovarium
IB	Neagresivní histologické typy s invazí ≥ ½ myometria s žádnou NEBO lokální LVSI
IC	Agresivní histologické typy omezené na polyp NEBO na endometrium
Stadium II	Invaze cervikálního stromatu bez extrauterinního šíření NEBO výrazné LVSI NEBO agresivní histologické typy s myometrální invazí
IIA	Invaze do cervikálního stromatu neagresivním typem
IIB	Výrazné LVSI u neagresivních histologických typů
IIC	Agresivní histologické typy s jakýmkoliv prorůstáním do myometria
Stadium III	Lokální A/NEBO regionální šíření nádoru nezávisle na histologickém podtypu
IIIA	Postižení děložní serózy, adnex NEBO obojí přímým šířením nebo metastaticky
IIIA1	Postižení ovaria nebo tuby (nesplňující kritéria IA3)
IIIA2	Postižení děložní subserózy a prorůstání skrze sérozu dělohy
IIIB	Metastatické NEBO přímé šíření do pochvy A/NEBO do parametří NEBO na pánevní peritoneum
IIIB1	Metastatické NEBO přímé šíření do pochvy A/NEBO do parametří
IIIB2	Metastatické postižení pánevního peritonea
IIIC	Metastatické postižení pánevních NEBO paraaortálních uzlin NEBO obou skupin
IIIC1	Metastázy do pánevní lymfatických uzlin
IIIC1i	Mikrometastázy
IIIC1ii	Makrometastázy
IIIC2	Metastatické postižení paraaortálních uzlin až k renálním cévám bez NEBO s metastatickým postižením pánevních uzlin
IIIC2i	Mikrometastázy
IIIC2ii	Makrometastázy
Stadium IV	Šíření do sliznice močového měchýře A/NEBO sliznice střev A/NEBO vzdálené metastázy
IVA	Nádor se šíří na sliznici močové měchýře A/NEBO střev
IVB	Intraabdominální peritoneální metastázy mimo pánev
IVC	Vzdálené metastázy, zahrnující metastázy intra a extra abdominálních lymfatických uzlin nad renálními cévami, metastázy do plic, jater, mozku a kostí

Tab. 2. FIGO staging s molekulární klasifikací (10)

Stadium	Výsledek molekulární analýzy u pacientek v časném stadiu karcinomu endometria (Stadium I a II po stagingovém výkonu)
Stadium I Am POLEmut	POLEmut karcinom endometria, ohraničený na tělo děložní s nebo bez šířením do hrdla, bez ohledu na LVSI nebo histologický typ
Stadium II Cm p53abn	p53abn karcinom endometria, ohraničený na tělo děložní s nebo bez šířením do hrdla, bez ohledu na LVSI nebo histologický typ
■ Dobrá prognóza: patogenní POLEmut (POLE mutace) ■ Střední prognóza: MMRd (mismatch repair deficiency) nebo mikrosatelitní nestabilita, bez specifického molekulárního profilu (NSPM – microsatellite instability and no specific molecular profile) ■ Špatná prognóza: p53 abn (p53abnormal)	

nující fotodynamickou terapii či kombinace hysteroskopické resekce léze s léčbou progestinem nebo GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) dosahuje také ve studiích příznivých výsledků (36).

Odpověď na hormonální léčbu trvá 6 až 12 měsíců a nejsou zatím známy žádné ověřené biomarkery, které by předpovídaly odpověď na léčbu, nebo následnou plodnost. Tento časový úsek lze s výhodou využít k optimalizaci zdravotního stavu, včetně normaliza-

ce tělesné hmotnosti a tím zlepšení nejen výsledků onkogynekologické léčby, ale také plodnosti (37).

Během léčby je doporučena pravidelná dispenzarizace ke zhodnocení regrese či rekurence zobrazovacími metodami a hysteroskopickou biopsií endometria nejčastěji doporučováno po 3 měsících (36). Pokud není odpověď na léčbu, nebo došlo k rekurenci onemocnění, které nastává až ve 35 % případů po úspěšné šetřící léčbě, je třeba přistoupit

k totální hysterektomii (34, 38). Stejně tak je nutné přistoupit k hysterektomii ihned po splnění reprodukčních plánů (36).

Zachování ovarii

Ke zvážení u premenopauzálních žen do 45 let s low grade endometroidním karcinomem, myometrální invazí menší než 50 % a bez známek postižení ovarii nebo šířené onemocnění mimo dělohu. Při zachování vajecníků se doporučuje oboustranná salpingektomie. Prezervace ovarii se nedoporučuje u pacientek s pozitivní rodinnou anamnézou (př. BRCA – Breast cancer gene, Lynchův syndrom). Nicméně, lze zvážit kryoprezervaci oocytů (11).

Pokročilá stadia

Radikální operační výkon se provádí včetně resekce suspektních či zvětšených uzlin u pokročilých stadií karcinomu dělohy (včetně karcinosarkomu). V prvním kroku je nutné selektovat vhodné kandidátky pro cytoredukční terapii a na druhou skupinu, pro kterou bude adekvátní volbou systémová terapie, protože u nich nelze dosáhnout kompletní makroskopické resekce při zachování uspokojivé morbidit (11). Pro pacientky s klinickými příznaky nebo radiodiagnosticky potvrzeným metastatickým onemocněním se provádí operační výkon k definitivnímu potvrzení diagnózy, nebo jako paliativní výkon k úlevě při symptomatickém onemocnění a v neposlední řadě jako cytoredukční výkon ke zlepšení výsledku onkologické léčby, který závisí především na ponechaném reziduu nádorové tkáně (39). V tomto případě volíme laparotomický přístup z dolní střední a horní střední laparotomie. Samotnému výkonu by mělo předcházet multioborové konzilium.

Diskuze a závěr

Karcinom endometria je nejčastější malignitou v gynekologii s relativně nízkou mortalitou. Chirurgická léčba hraje výsadní roli v léčbě jeho časných lokalizovaných stadií a díky časně diagnóze se stala minimálně invazivní chirurgie dominující modalitou, z důvodu nižší peri a postoperační morbidit a prokázané ekvivalenci účinku onkogynekologické léčby. I když v posledních letech

došlo odklonu od otevřené operativy ve prospěch minimálně invazivního přístupu, má stále své výsadní místo v léčbě pokročilých stadií při cytoredukčních, paliativních výkonech a ve specifických klinických scénářích. Nadále se rozvíjí robotická chirurgie včetně

single site operací, které pokračují v trendu minimalizace invazivnosti výkonu a potažmo zkracování rekonvalescence. Bez povšimnutí nelze také nechat nový stagingový systém FIGO 2023, které po vzoru konsenzu ESGO/ESTRO/ESP nově integroval molekulární

klasifikaci a uvidíme, jakého se mu dostane přijetí. Do budoucna lze s napětím očekávat výsledky navazujících klinických studií, které pomohou v dalším zlepšování adjuvantní a fertility sparing léčby založené na molekulárních faktorech u karcinomu endometria.

LITERATURA

- 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: A Cancer J Clin*. 2021;71:209-249.
- Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, et al. Reversal of Relation Between Body Mass and Endogenous Estrogen Concentrations With Menopausal Status. *JNCI: J Natl Cancer Inst*. 1996;88:756-758.
- Dušek L, Jan M, Miroslav K, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit 2023-12-02]. Available from: www.svod.cz/Verze_70 [2007].
- Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer*. 2009;9:460.
- Frias-Gomez J, Benavente Y, Ponce J, et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol*. 2020;128:792-802.
- Haddad S, Ghadimi K, Abrishamkar R, et al. Comparing laparoscopy and laparotomy procedures in the radical hysterectomy surgery for endometrial cancer: a basic review. *Am J Transl Res*. 2020;13:2456-2461.
- Siráč I, Špaček J, Petera J. Standardní léčebný postup – protokol pro léčbu karcinomu těla dělohy. Standardní léčebný postup – Protokol pro léčbu karcinomu těla dělohy; 2023. Available from: www.fnhk.cz/fs3943/protokol-pro-lecbu-karcinomu-tela-delohy.pdf.
- Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and Survival After Random Assignment to Laparoscopy Versus Laparotomy for Comprehensive Surgical Staging of Uterine Cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*. 2012;30:695-700.
- Janda M, Gebiski V, Davies LC, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317:1224-1233.
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;162:383-394.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:12-39.
- McCluggage WG, Bosse T, Gilks CB, et al. FIGO 2023 endometrial cancer staging: too much, too soon? *Int J Gynecol Cancer*. 2023;ijgc-2023-004981.
- Cusimano MC, Simpson AN, Dossa F, et al. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:410-428.e19.
- Ørtoft G, Lausten-Thomsen L, Høgdall C, et al. Lymphovascular space invasion (LVI) as a strong and independent predictor for non-locoregional recurrences in endometrial cancer: a Danish Gynecological Cancer Group Study. *J Gynecol Oncol*. 2019;30:e84.
- Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, et al. Substantial lymphovascular space invasion (LVI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51:1742-1750.
- Horeweg N, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Molecular Classification Predicts Response to Radiotherapy in the Randomized PORTEC-1 and PORTEC-2 Trials for Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41:4369-4380.
- Mouraz M, Ferreira C, Gonçalves S, et al. Laparoscopic Approach in Surgical Staging of Endometrial Cancer. *Rev Bras Ginecol e Obstet RBGO – Gynecol Obstet*. 2019;41:306-311.
- Uccella S, Bonzini M, Malzoni M, et al. The effect of a uterine manipulator on the recurrence and mortality of endometrial cancer: a multi-centric study by the Italian Society of Gynecological Endoscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:592.e1-592.e11.
- Ito H, Moritake T, Isaka K. Does the use of a uterine manipulator in robotic surgery for early-stage endometrial cancer affect oncological outcomes? *Int J Méd Robot Comput Assist Surg*. 2022;18 e2443.
- Padilla-Iserte P, Lago V, Tauste C, et al. Impact of uterine manipulator on oncological outcome in endometrial cancer surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224:65.e1-65.e11.
- Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:763-771.
- Practice Bulletin No. 149. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1006-1026.
- Adelman MR, Bardsley TR, Sharp HT. Urinary Tract Injuries in Laparoscopic Hysterectomy: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:558-566.
- Llarena NC, Shah AB, Milad MP. Bowel Injury in Gynecologic Laparoscopy. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1407-1417.
- Hur H-C, Donnellan N, Mansuria S, et al. Vaginal Cuff Dehiscence After Different Modes of Hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2011;118:794-801.
- Wright JD, Burke WM, Wilde ET, et al. Comparative Effectiveness of Robotic Versus Laparoscopic Hysterectomy for Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:783-791.
- Ind T, Laios A, Hacking M, et al. A comparison of operative outcomes between standard and robotic laparoscopic surgery for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Méd Robot Comput Assist Surg*. 2017;13:e1851.
- Tandogdu Z, Vale L, Fraser C, et al. A Systematic Review of Economic Evaluations of the Use of Robotic Assisted Laparoscopy in Surgery Compared with Open or Laparoscopic Surgery. *Appl Heal Econ Heal Polic*. 2015;13:457-467.
- Iavazzo C, Gkegkes ID. Cost-benefit analysis of robotic surgery in gynaecological oncology. *Best Pr Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;45:7-18.
- Lundin ES, Carlsson P, Wodlin NB, et al. Cost-effectiveness of robotic hysterectomy versus abdominal hysterectomy in early endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:1719-1725.
- Corrado G, Mereu L, Bogliolo S, et al. Robotic single site staging in endometrial cancer: A multi-institution study. *Eur J Surg Oncol (EJSO)*. 2016;42:1506-1511.
- Horowitz NS, Powell MA, Drescher CW, et al. Adequate staging for uterine cancer can be performed through Pfannenstiel incisions. *Gynecol Oncol*. 2000;38:404-410.
- Praiss AM, Huang Y, Clair CM, et al. Long-term outcomes of vaginal hysterectomy for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2022;164:105-112.
- Schubert M, Mettler L, Tolani AD, et al. Fertility Preservation in Endometrial Cancer – Treatment and Molecular Aspects. *Medicina*. 2023;59:221.
- Gallo A, Catena U, Saccone G, et al. Conservative Surgery in Endometrial Cancer. *J Clin Med*. 2021;11:183.
- Won S, Kim MK, Seong SJ. Fertility-sparing treatment in women with endometrial cancer. *Korean J Fertil Steril*. 2020;47:237-244.
- Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022;399:1412-1428.
- Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2011;125:477-82.
- Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2010;118:14-18.

Cholangiocelulární karcinom – možnosti léčby

Marián Liberko, Renata Soumarová

Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Cholangiocelulární karcinom, i když se nejedná o častou malignitu, představuje vzhledem k vysoké mortalitě s ním spojené závažný medicínský problém. Pacienti v časných stádiích po potenciálně kurativním chirurgickém výkonu jsou indikováni k pooperační terapii s cílem snížit riziko lokoregionálního nebo vzdáleného relapsu. Nicméně většina pacientů s cholangiocelulárním karcinomem je diagnostikována v lokoregionálním pokročilém a/nebo metastatickém stadiu. Standardem léčby pro tyto pacienty je systémová terapie. Po letech stagnace je i v této populaci pacientů posun ke zlepšení přežití s využitím imunoterapie. Současně prohlubování poznatků o molekulární biologii onemocnění umožňuje volit léčbu na míru konkrétnímu pacientovi dle přítomnosti specifické targetabilní alterace. Článek poskytuje přehled aktuálních možností terapie tohoto onemocnění.

Klíčová slova: cholangiocelulární karcinom, NGS testování, systémová léčba, imunoterapie, cílená terapie.

Cholangiocellular carcinoma – treatment options

Cholangiocellular carcinoma represents major medical issue owing to its high mortality rate, despite not being frequent malignancy. Patients diagnosed at early stages are treated with postoperative treatment after surgery with the aim to decrease rate of locoregional or distant relapse. Nevertheless, majority of patients are diagnosed in locoregionally advanced and/or metastatic stage. These patients are treated with systemic treatment. After years of stagnation there is proven survival benefit with the use of immunotherapy. Moreover, due to our better understanding of molecular biology of disease, we are able to better tailor treatment based on presence of targetable alteration. We provide an overview of current treatment options for cholangiocarcinoma across stages.

Key words: cholangiocellular carcinoma, NGS testing, systemic treatment, immunotherapy, targeted therapy.

Úvod

Nádory žlučových cest tvoří méně než 1 % všech nádorů. Cholangiocelulární karcinom (CCA) je druhým nejčastějším nádorem jater po hepatocelulárním karcinomu a představuje asi 10–15 % primárních nádorů jater (1).

Etiologie CCA je multifaktoriální a do jisté míry závisí na specifických rizikových faktorech jednotlivých regionů. Společným rizikovým faktorem pro nádory žlučových cest je chronický zánět epitelu žlučových cest.

Je známá asociace mezi výskytem cirhózy, infekce HBV, HCV a CCA. Nezanedbatelným rizikovým faktorem vzniku CCA je i diabetes mellitus, obezita, resp. metabolický syndrom. V případě nádoru žlučníku je obecně přijímaným rizikovým faktorem chronická cholecystitida, žlučnickové kameny, porcelánový žlučník, polypy žlučníku (1).

Incidence CCA je odlišná v jednotlivých regionech, nicméně globálně je patrný trend k vzestupu incidence intrahepatálního (iCCA)

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):48-52
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.010>

Článek přijat redakcí: 14. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 31. 1. 2024

MUDr. Marián Liberko

marian.liberko@fnkv.cz

a pokles incidence distálního cholangiokarcinomu (dCCA).

Vzhledem k asymptomatickým časným stadiím iCCA je toto onemocnění v naprosté většině diagnostikováno jako lokálně pokročilé nebo metastatické, zatímco v případě dCCA, kde je častým prvním příznakem obstrukční ikterus, je vyšší procento pacientů diagnostikováno v non-metastatickém stadiu (2).

Z anatomického hlediska lze nádory žlučových cest rozdělit na intrahepatální (iCCA), perihilární (pCCA) a distální cholangiokarcinom (dCCA). V naprosté většině případů se jedná o adenokarcinomy.

V současnosti vzhledem k pokrokům v molekulární biologii dochází obecně v onkologii k odklonu od přístupu one-size-fits-all k více personalizovanému přístupu, při kterém je terapie volena dle ne/přítomnosti specifických prediktivních a prognostických markerů. Ukazuje se, že CCA je onemocnění velmi bohaté na potenciálně targetabilní alterace. Frekvence výskytu a zastoupení jednotlivých alterací je odlišná mezi jednotlivými anatomickými lokalizacemi s nejvyšším výskytem potenciálně targetabilních alterací v případě iCCA (zejména IDH1, FGFR). V případě dCCA jsou to zejména alterace BRAF a HER2 (typicky u nádorů žlučníku) (3, 4).

Optimální terapie CCA je výsledkem diskuze v rámci multidisciplinárního týmu. V časných stadiích je potenciálně kurativní modalitou chirurgický výkon následovaný adjuvantní terapií. V případě lokálně pokročilého a/nebo metastatického onemocnění je základem terapie systémová léčba chemoterapií. Nicméně v současnosti ale roste podíl pacientů, kteří jsou léčeni specifickými preparáty dle přítomnosti identifikované targetabilní alterace (Tab. 1).

Nemetastatický cholangiocelulární karcinom

V případě časných stadií CCA je metodou volby chirurgický výkon s následnou adjuvantní terapií ke snížení rizika recidivy onemocnění, která se uvádí až v 80 % ve 3 letech od resekce (5, 6). BCAT, randomizovaná studie fáze III, hodnotila efekt podání adjuvantního gemcitabinu po resekci vůči observaci. 225 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 mezi jednotlivá ramena. Do studie byli

randomizováni pouze pacienti s pCCA a dCCA. Výsledky studie neprokázaly přínos gemcitabinu pro přežití (mOS 62,3 vs. 63,8 měsíce, HR 1,01, $p = 0,964$). Rovněž nebyl pozorován rozdíl v parametru doby do relapsu (mRFS: 36,0 vs. 39,9 měsíce, HR 0,93, $p = 0,693$). Signifikantní benefit nebyl nalezen ani v případě podskupin stratifikovaných dle postižení lymfatických uzlin a R0 vs. R1 resekce. Nicméně plánovaných 6 cyklů gemcitabinu dle protokolu dokončilo pouze 52 % pacientů z důvodu toxicity (7).

PRODIGE 12, randomizovaná studie fáze III, hodnotila efekt intenzifikované adjuvantní chemoterapie (GEMOX vs. observace) u pacientů s CCA bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru. Primárním cílem studie byl RFS. Celkem 196 pacientů bylo randomizováno 1:1 mezi jednotlivá ramena. Ani tato studie nepřinesla lepší výsledky s chemoterapií pro přežití bez relapsu (mRFS 30,4 vs. 18,5 měsíce, HR 0,88, $p = 0,48$). Obdobně nebyl nalezen benefit ani v parametru mOS (75,8 vs. 50,8 měsíce, HR 1,08, $p = 0,74$). Zajímavým poznatkem studie bylo, že adjuvantní GEMOX neměl negativní vliv na čas do deteriorace kvality života pacientů ve srovnání s observací (8).

CCA je velmi heterogenní onemocnění, jednak co se týká anatomické lokalizace, výskytu potenciálně targetabilních alterací, dosažení R0 vs. R1 resekce, N0 vs. N1 onemocnění. Vzhledem k tomu, že studie, které zahrnovaly pacienty bez ohledu na anatomickou lokalizaci, resp. bez ohledu na R status nebo N pozitivitu či negativitu, byly negativní, byla snaha zjistit, zda u více selektované populace pacientů s CCA bude benefit adjuvantní terapie prokázán.

STAMP byla studie, která randomizovala 101 pacientů s nádory extrahepatálních žlučových cest (pCCA, dCCA) a N1 onemocněním v poměru 1:1 mezi rameno cDDP + gemcitabin vs. kapecitabin. Primárním cílem studie byl DFS. Dvouletý DFS byl 38,5 % vs. 25,1 % (HR 0,96, $p = 0,430$) a mOS byl 35,7 vs. 35,7 měsíce (HR 1,08, $p = 0,404$) pro cDDP + gemcitabin vs. kapecitabin. Dle očekávání byla vyšší toxicita G3–4 v rameni s kombinovanou terapií (84 % vs. 16 %). Lze tedy konstatovat, že ani tato studie nebyla pozitivní a kombinovaný režim nepřinesl benefit pro pacienty ve srovnání s adjuvantním kapecitabinem (9).

BILCAP, randomizovaná studie fáze III, randomizovala 447 pacientů bez ohledu

na anatomickou lokalizaci v poměru 1:1 k adjuvantnímu kapecitabinu vs. observaci. Primárním cílem bylo OS. V ITT populaci byl mOS 51,1 měsíce v rameni s kapecitabinem a 36,4 měsíce v rameni s observací (HR 0,81, $p = 0,097$). V per protocol populaci byl mOS 53 měsíců v rameni s kapecitabinem a 36 měsíců v rameni s observací (HR 0,75, $p = 0,028$). BILCAP je první studií s adjuvantní terapií u CCA, která prokázala benefit adjuvantní terapie ve srovnání s observací (10). Benefit adjuvantního kapecitabinu byl prokázán i při delším mediánu sledování populace (11). Rovněž byl prokázán benefit bez ohledu na R0 vs. R1 resekci, N0 vs. N1 onemocnění, dobře/středně vs. špatně diferencované nádory (11).

ASCOT, randomizovaná studie fáze III, randomizovala 440 pacientů bez ohledu na anatomickou lokalizaci v poměru 1:1 mezi adjuvantní S-1 a observací. Primárním cílem byl OS. Tříletý OS byl 77,1 % vs. 67,6 % pro rameno S-1 (HR 0,69, $p = 0,0080$). Tříletý RFS byl 62,4 % vs. 50,9 % ve prospěch ramene s adjuvantní terapií (HR 0,80, $p = 0,088$). Studie prokázala benefit adjuvantního S-1 u pacientů po resekci (12).

Vzhledem k poměrně častým lokálním/lokoregionálním recidivám bylo předmětem zájmu i postavení radioterapie v adjuvantní terapii CCA. Nicméně vzhledem k heterogenitě a relativní vzácnosti tohoto typu onemocnění jsou data většinou retrospektivní. Jednou z mála prospektivních studií je SWOG 0809, multicentrická studie fáze II, která zahrnovala 79 pacientů s extrahepatálním CCA a karcinomem žlučníku. Zařazováni byli pouze pacienti s T2–4, nebo N1, nebo R1 resekci. Pacienti byli léčeni 4 cykly adjuvantní kombinované chemoterapie gemcitabin + kapecitabin s následnou chemoradioterapií (konkomitantně byl podáván kapecitabin). Dvouletý OS byl 65 %, mOS byl 35 měsíců (13). I přes limitované množství pacientů se zdá, že postavení radioterapie v adjuvantní terapii dCCA, pCCA a karcinomu žlučníku může být zvažováno, zejména v případě R1 resekce.

Aktuálně jsou očekávány výsledky studie ACTICCA-1, která testuje adjuvantní chemoterapii cDDP + gemcitabin vs. observaci (původní protokol), resp. cDDP + gemcitabin vs. kapecitabin, který je aktuálním standardem adjuvantní terapie pacientů s CCA (14).

Výsledky jednotlivých prezentovaných studií s adjuvantní terapií u pacientů s CCA nelze přímo srovnávat (velikost souboru, anatomická lokalizace, evropská/asijská populace), nicméně v současnosti je dle mezinárodních guidelines doporučována adjuvantní terapie kapecitabinem pro naprostou většinu pacientů s CCA po chirurgickém výkonu.

Lokoregionálně pokročilé a metastatické onemocnění – bez targetabilních alterací

Vzhledem k asymptomatickým časným stadiím je naprostá většina pacientů s CCA diagnostikována v lokoregionálně pokročilém nebo metastatickém stadiu. Také často dochází ke generalizaci u pacientů po operaci a adjuvantní terapii. Standardem léčby pro tyto pacienty je paliativní chemoterapie. Již od roku 2010 je indikována pro pacienty s metastatickým onemocněním kombinace cDDP + gemcitabin. Registrační studie fáze III, ABC-02, randomizovala 410 pacientů k cDDP + gemcitabin vs. gemcitabin samotný. Studie prokázala benefit kombinovaného režimu, mOS byl 11,7 vs. 8,2 měsíce (HR 0,64, $p < 0,001$). Byl prokázán i benefit v parametru mPFS pro kombinovaný režim, 8,0 vs. 5,0 měsíce (HR 0,63, $p < 0,001$). Intenzifikace terapie vedla i ke zlepšení kontroly onemocnění (CR + PR + SD), 81,4 % vs. 71,8 %, $p = 0,049$ (15).

Nádory hepatobiliárního traktu mají obecně velmi nepříznivou prognózu, a proto byly hledány možnosti zlepšení těchto neuspokojivých výsledků. Analogicky ke karcinomu pankreatu byl u pacientů s CCA testován mFOLFIRINOX proti standardu cDDP + gemcitabin. V rámci studie fáze II–III, PRODIGE 38 AMEBICA, byl tento přístup hodnocen na populaci 191 pacientů s CCA. Primárním cílem studie bylo 6měsíční PFS. U pacientů s mFOLFIRINOX byl 6měsíční PFS 44,6 % vs. 47,3 % u pacientů s cDDP + gemcitabin. mPFS byl analogicky 6,2 vs. 7,4 měsíce a mOS 11,7 vs. 13,8 měsíce. Intenzifikace režimu nevedla k signifikantnímu zlepšení ORR (35 % vs. 19,4 %). Ani analýza podskupin neidentifikovala populaci pacientů, která by měla větší benefit z mFOLFIRINOX než cDDP + gemcitabin. Nicméně toxicita vyššího stupně G3 byla mezi rameny srovnatelná (72,8 % vs. 72 %) (16).

Efektivitu tripletu u pacientů s CCA hodnotila i studie fáze II, ve které byl testován režim cDDP + gemcitabin + nab-paclitaxel (GAP). V rámci 60 zařazených pacientů bylo dosaženo velmi slibných výsledků – mPFS byl 11,8 měsíce, mOS 19,2 měsíce a ORR 45 % (17). Velmi slibné výsledky režimu GAP vedly k iniciaci studie fáze III, SWOG 1815, která měla za cíl prokázat superioritu GAP vs. cDDP + gemcitabin. Celkem bylo do studie zařazeno 441 pacientů s randomizací 2 : 1. Prezentované výsledky nepotvrdily očekávání na základě pozitivních signálů ze studie fáze II. mOS byl 14,0 měsíce pro GAP vs. 12,7 měsíce pro cDDP + gemcitabin, $p = 0,65$. Obdobně nebyl pozorován signifikantní rozdíl v parametru mPFS (8,2 vs. 6,4 měsíce, $p = 0,43$). Nebyl pozorován signifikantní rozdíl ani v podskupinách dle lokalizace onemocnění (iCCA, pCCA, dCCA), nebo stadia (lokoregionálně pokročilý, metastatický). Nicméně byl patrný nesignifikantní trend k delšímu mOS u pacientů s nádory žlučníku (17,0 vs. 9,3 měsíce) a u pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocněním (19,2 vs. 13,7 měsíce). Jedná se ale o podskupinové analýzy s malým počtem pacientů, a proto je potřeba tyto výsledky validovat na větších souborech pacientů (18). I vzhledem k vysokému ORR režimu GAP a slibným výsledkům u pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocněním je ke zvážení studovat tento režim u pacientů v rámci neoadjuvantního přístupu.

V současnosti tedy intenzifikace chemoterapie není cestou ke zlepšení výsledků u pacientů s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým onemocněním.

Obecně jsou nádory žlučových cest považovány za imunitně chladné nádory, u kterých je malý předpoklad přínosu imunoterapie. Nicméně jsou k dispozici práce, které ukazují, že i nádory žlučových cest vykazují expresi PD-L1 a CTLA 4 v nádorovém mikroprostředí (19). Navíc je obecně přijímáno, že kombinace chemoterapie s imunoterapií může být efektivní i u tzv. imunitně chladných nádorů, kdy chemoterapie zvyšuje expresi neoantigenů, a vede tak k synergii s imunoterapií. Tato hypotéza byla potvrzena ve studii fáze II, kde byli pacienti s CCA léčeni jednou ze 3 kombinací: cDDP + gemcitabin → cDDP + gemcitabin + durvalumab + tremelimumab ($n = 32$), cDDP + gemcitabin + durvalumab ($n = 49$), nebo

cDDP + gemcitabin + durvalumab + tremelimumab ($n = 47$). Rameno cDDP + gemcitabin + durvalumab bylo spojeno s ORR 72 % a mOS 20,2 měsíce a vedlo k iniciaci registrační studie fáze III – TOPAZ-1 (20, 21).

V rámci studie TOPAZ-1 bylo 685 pacientů randomizováno v poměru 1 : 1 k cDDP + gemcitabin + durvalumab vs. cDDP + gemcitabin + placebo. Pacienti mohli být léčeni až 8 cykly chemoimunoterapie, a pokud byli bez progresu, pokračovali v monoterapii durvalumabem až 4 týdny do progresu. Studie splnila primární cíl, jelikož prokázala superioritu chemoimunoterapie (mOS 12,8 vs. 11,5 měsíce, HR 0,80, $p = 0,021$). Navíc v průběhu sledování došlo ke zvyšování numerického rozdílu přežívajících pacientů (ve 12 měsících: 54,1 % vs. 48 %, v 18 měsících: 35,1 % vs. 25,6 %, ve 24 měsících: 24,9 % vs. 10,4 %). Přidání durvalumabu vedlo i ke zlepšení parametru mPFS (7,2 vs. 5,7 měsíce, HR 0,75, $p = 0,001$). Přidání imunoterapie ke standardní chemoterapii vedlo i ke zvýšení ORR (26,7 % vs. 18,7 %). Jednalo se v naprosté většině o PR. CR byla popsána u 2,1 % pacientů. Nebyla identifikována podskupina pacientů, která by neměla z přidání durvalumabu benefit. S ohledem na toxicitu je nutno konstatovat, že přidání imunoterapie nevedlo k negativnímu ovlivnění toxicity G3–4 (75,7 % vs. 77,8 %), nebo k ukončení některé složky režimu (13 % vs. 15,2 %) (21). Kombinace cDDP + gemcitabin + durvalumab je v současnosti preferovaným léčebným režimem pro pacienty s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým onemocněním řadou mezinárodních onkologických společností.

Obdobnou studií TOPAZ-1 je KEYNOTE-966, ve které byl k cDDP + gemcitabinu přidán pembrolizumab. I v této studii mohli pacienti obdržet až 8 cyklů cDDP + gemcitabin + pembrolizumab, následně ale pokračovali v kombinaci gemcitabin + pembrolizumab do progresu (monoterapie durvalumabem u studie TOPAZ-1). I studie KEYNOTE-966 prokázala superioritu chemoimunoterapie pro pacienty s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým CCA (mOS 12,7 vs. 10,9 měsíce, HR 0,83, $p = 0,0034$) (22).

Studie TOPAZ-1 a KEYNOTE-966 nelze přímo srovnávat vzhledem k odlišnostem v designu a populaci pacientů. Nelze hodnotit superioritu jednoho z možných režimů, nicméně

2 velké pozitivní studie s chemoimunoterapií u CCA potvrzují opodstatněnost tohoto přístupu.

Naprostá většina pacientů s CCA dospěje v průběhu léčby 1. linie k progresi onemocnění s nutností změny režimu s cílem navození stabilizace onemocnění a udržení stávající kvality života. Dlouhou dobu nebyla k dispozici randomizovaná studie pro tuto populaci pacientů. Nicméně v roce 2021 byly publikovány výsledky studie ABC-06, která pacienty s progresí onemocnění na cDDP + gemcitabin randomizovala k FOLFOX + aktivní kontrola symptomů (ASC) vs. ASC. Studie na populaci 162 pacientů prokázala benefit FOLFOX + ASC v parametru OS (6,2 vs. 5,3 měsíce, HR 0,69, $p = 0,031$). I když mOS je delší jen o měsíc, více pacientů v rameni s FOLFOX + ASC přežilo 6 měsíců (50,6 % vs. 35,5 %) a 12 měsíců (25,9 % vs. 11,4 %). Navíc FOLFOX + ASC nevedl ke zhoršení kvality života těchto pacientů (23).

Alternativou FOLFOX ve druhé linii CCA mohou být režimy s irinotecanem, konvenčním, nebo nanolipozomálním. NIFTY, studie fáze IIb, testovala u pacientů s CCA a progresí na cDDP + gemcitabin v 1. linii kombinaci 5-FU, leucovorin, nanolipozomální irinotecan (režim používaný u pacientů s karcinomem pankreatu) vs. 5-FU, leucovorin. 178 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1. Primárním cílem bylo PFS (4,2 vs. 1,7 měsíce, HR 0,61, $p = 0,004$), který byl dosažen. Studie rovněž dosáhla sekundárního cíle OS (8,6 vs. 5,3 měsíce, HR 0,68, $p = 0,02$) (24).

Lokoregionálně pokročilé a metastatické onemocnění – s targetabilními alteracemi

CCA je onemocnění, které je velmi bohaté na potenciálně targetabilní alterace. Frekvence výskytu a zastoupení jednotlivých alterací je odlišná mezi jednotlivým anatomickými lokalizacemi s nejvyšším výskytem potenciálně targetabilních alterací v případě iCCA (zejména IDH1, FGFR). V případě dCCA jsou to zejména alterace BRAF a HER2 (typicky u nádorů žlučníku) (3, 4).

Vzhledem k dostupnosti testování NGS je doporučováno u pacientů v dobrém celkovém stavu toto vyšetření indikovat již v průběhu 1. linie léčby s cílem využít výsledky v případě progresi onemocnění (2). Aktuální ESMO gui-

delines v případě progresi na 1. linii paliativní chemoterapie doporučují personalizovanou terapii dle přítomné alterace (IDH1, FGFR, HER2, BRAF, dMMR).

IDH mutace u CCA

IDH1 mutace je nejčastější alterací u iCCA, která je přítomná u 10–20 % pacientů. Nejčastěji se jedná o IDH1 mutaci R132 (3). Mutace IDH1 (enzymu účastnícího se buněčného metabolismu) vede k získání funkce enzymu IDH1, která vede k akumulaci onkometabolitu 2-hydroxyglutarátu. Ten blokuje buněčnou diferenciaci a vede k iniciaci tumorigeneze. Ivosidenib je nová molekula specificky působící proti mutovanému formě IDH1 enzymu. Ivosidenib byl testován ve studii fáze III, ClardIDHy, ve které 185 předléčených pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 k ivosidenibu, nebo placebu. Studie splnila primární cíl PFS, kdy experimentální rameno bylo spojeno s delším mPFS (2,7 vs. 1,4 měsíce, HR 0,37, $p < 0,0001$). Šestiměsíční PFS byl 32 % vs. 0 %, 12měsíční PFS bylo 22 % vs. 0 % ve prospěch ivosidenibu (25). V aktualizované analýze byly publikovány i výsledky sekundárního cíle studie, OS. I v parametru mOS byl numerický benefit pro ivosidenib (10,3 vs. 7,5 měsíce, HR 0,79, $p = 0,09$), který ale nebyl statisticky signifikantní vzhledem k vysokému procentu cross-over (cca 70 % pacientů). Analýza mOS, která brala v úvahu vysoké procento pacientů, kteří po progresi na placebo přešli na ivosidenib, prokázala již statisticky signifikantní benefit pro ivosidenib v parametru mOS (10,3 vs. 5,1 měsíce, HR 0,49, $p < 0,001$). Ivosidenib lze tedy považovat za standard léčby pro tyto pacienty (26).

FGFR alterace u CCA

FGFR alterace (fúze, mutace, amplifikace) jsou přítomné asi u 9 % pacientů s CCA, s vyšší frekvencí výskytu v případě iCCA (27).

Pemigatinib je potentní inhibitor FGFR 1, 2, 3. Ve studii fáze II, FIGHT, byl pemigatinib testován u pacientů s progresí onemocnění na alespoň jedné linii předchozí terapie. Studie měla 3 kohorty: 107 pacientů s FGFR fúzí, 20 s jinými typy FGFR alterací a 18 bez FGFR alterací. Benefit pemigatinibu byl prokázán pouze v kohortě s FGFR fúzí, kde ORR byl 35,5 %. V této kohortě byl mPFS 6,9 měsíce a mOS 21,1 měsíce (28).

Infigratinib, inhibitor FGFR 1, 2, 3, byl v rámci studie fáze II, testován na obdobné populaci pacientů jako pemigatinib. Při znatelnosti efektivity pemigatinibu pouze u pacientů s FGFR fúzí byli zařazováni pouze pacienti s těmito alteracemi. Do studie bylo celkem zařazeno 122 pacientů. Infigratinib vedl k ORR 23,1 % a mPFS byl 7,3 měsíce (29).

Pemigatinib a infigratinib jsou reverzibilními inhibitory FGFR a obdobně jako u jakékoliv jiné cílené léčby dochází díky selektivnímu tlaku ke vzniku rezistentních klonů buněk a selhání terapie. S cílem zvýšit efektivitu FGFR inhibice byly syntetizovány ireverzibilní FGFR inhibitory. Jednou z těchto molekul je futibatib. Jedná se o kovalentní inhibitor FGFR 1, 2, 3, 4, který byl testován ve studii fáze II, PHOENIX-CCA2, u předléčených pacientů. Ve studii bylo celkem zařazeno 103 pacientů. ORR byl 42 %, mPFS 9,0 měsíce a mOS 21,7 měsíce. Numericky vyšší hodnoty ORR, mPFS, mOS mohou být důsledkem kovalentní vazby a ireverzibilní inhibice FGFR alterací futibatibem. Navíc se ukazuje, že futibatib je účinný i v případě mutací ve FGFR2 kinázové doméně, kde jiné FGFR inhibitory mají malou, resp. žádnou účinnost (30).

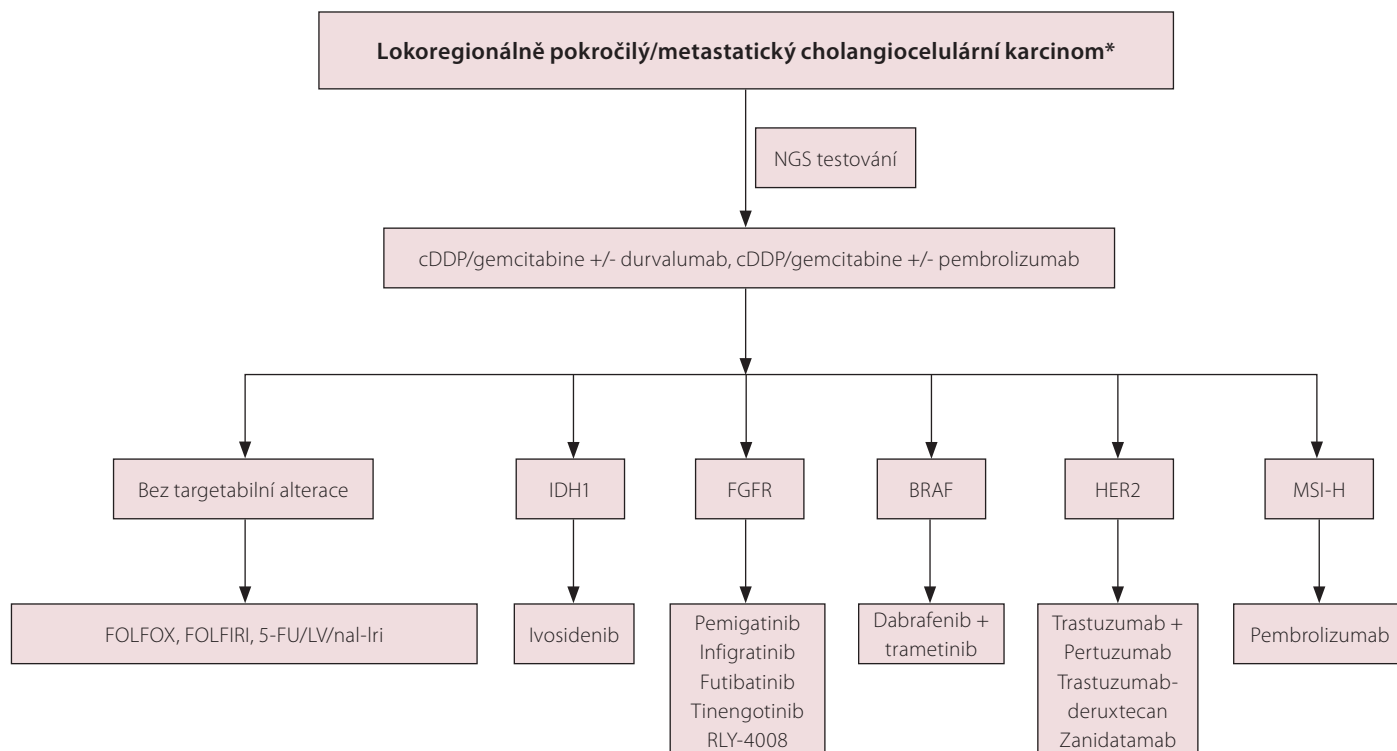
Společnou vlastností všech neselektivních FGFR 1–4 inhibitorů je toxicita (zejména hyperfosfatémie a průjem) a vznik rezistence. Jednou z nových molekul, které eliminují tyto skutečnosti, je RLY-4008, vysoce selektivní, ireverzibilní FGFR2 inhibitor (31). Výsledky byly prezentovány na ESMO 2022. Jeho efektivita byla testována ve studii fáze I/II ReFocus, kde byl RLY-4008 testován na populaci pacientů FGFR naivních. Ve studii bylo hodnoceno 38 pacientů a ORR u těchto nepředléčených pacientů byl 88 % (32).

Tinengotinib je další z FGFR2 inhibitorů, které mají díky své unikátní vazebné kapacitě schopnost inhibovat i rezistentní mutace, kde jsou jiné FGFR inhibitory neúčinné. První výsledky byly prezentovány na ESMO 2023, kde v populaci 36 pacientů s FGFR refrakterním CCA byl ORR 31 % a mPFS 6,01 měsíce (33).

BRAF mutovaný CCA

BRAF mutovaný CCA se vyskytuje přibližně u 5 % pacientů s vyšší incidencí v případě eCCA (3). Efektivita inhibice BRAF mutovaného CCA kombinací dabrafenib + trametinib

Obr. 1. Přehled možností terapie lokoregionálně pokročilého a/nebo metastatického cholangiocelulárního karcinomu



*uvedeny možnosti léčby i bez EMA, FDA registrace

byla studována v rámci studie fáze II, ROAR. Do studie bylo zařazeno 43 pacientů s BRAF V600E mutovaným předléčeným CCA. Studie prokázala ORR 47 %, mPFS byl 9,0 měsíce a mOS 14,0 měsíce (34).

HER2 pozitivní CCA

HER2 pozitivní CCA se vyskytuje přibližně u 19 % nádorů žlučníku, 17 % eCCA a 5 % iCCA (3). Jedná se o amplifikace, overexpresi, mutace. V rámci basket studie fáze IIa, MyPathway, byli pacienti s předléčeným CCA a HER2 alterací (amplifikace, overexpresi, nebo obojí) zařazeni k léčbě kombinací trastuzumab + pertuzumab. Celkem bylo zařazeno 39 pacientů, u kterých byl ORR 23 %, mPFS 4,0 měsíce a mOS 10,9 měsíce (35).

Další studií, která hodnotila benefit anti-HER2 terapie u pacientů, byla studie DESTINY-PanTumor02, kde jednou z kohort byl HER2 pozitivní CCA. Celkem bylo zařazeno do studie 267 pacientů napříč spektrem HER2

pozitivních nádorů, ze kterých bylo 41 CCA. Testovaným preparátem byl trastuzumab-deruxtecan. I v této studii se jednalo o předléčenou populaci. Dosažený ORR byl 22 % pro všechny CCA pacienty, mPFS 7,4 měsíce. Navíc, ORR byl až 56,3 % pro IHC3+ CCA pacienty, nicméně u IHC2+ byl ORR 0 % (36).

Další anti-HER2 molekulou, která byla testována v populaci HER2 pozitivního CCA, je zanidatamab, bispecifická anti-HER2 protilátka. Zanidatamab byl hodnocen ve studii fáze IIb, HERIZON-BTC-01. Do studie bylo zařazeno 80 předléčených pacientů a dosažený ORR byl 41,3 % s mPFS 5,5 měsíce (37).

dMMR/MSI-H CCA

dMMR/MSI-H CCA je velmi vzácná jednotka, vyskytující se s frekvencí přibližně u 1 % pacientů (3). Studie fáze II, KEYNOTE 158, zařadila 233 pacientů, napříč 27 typů nádorů, k monoterapii pembrolizumabem. Ve studii bylo zařazeno celkem 22 CCA pacientů, u kterých monoterapie

pembrolizumabem vedla k ORR 40,9 %, mPFS byl 4,2 měsíce a mOS 24,3 měsíce. Jedná se tedy o potenciální možnost terapie u této velmi vzácné podskupiny pacientů s CCA (38).

Závěr

Cholangiocelulární karcinom se řadí mezi malignity s nepříznivou prognózou bez ohledu na stadium, ve kterém je diagnostikován. Klasická chemoterapie dosáhla zjevně svého stropu jak v adjuvantním, tak v metastatickém stadiu a ani intenzifikace terapie nepřinesla lepší výsledky. Na druhou stranu je zřejmé, že zavádění nových molekul do terapie cholangiocelulárního karcinomu je po letech spojeno s prodloužením přežití. Studie s imunoterapií jsou již toho důkazem. Budoucnost terapie tohoto onemocnění je v časném komplexním testování pomocí NGS s následnou personalizovanou terapií dle jednotlivých alterací. Cholangiocelulární karcinom je také dalším onemocněním, u kterého je přístup one-size-fits-all neudržitelný.

LITERATURA

1. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(9):557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606456; PMCID: PMC7447603.
2. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treat-

- ment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(2):127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36372281.
3. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Molecular targeted therapies: Ready for „prime time“ in biliary tract cancer. *J Hepatol*. 2020;73(1):170-185. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.007. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32171892.

4. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023;78(3):614-626. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.030. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36528236.

Další literatura u autora a na www.onkologics.cz

Definitivní protonová chemoradioterapie u nádorů krčního jícnu – předběžná analýza výsledků

Pavel Vítek¹, Jiří Kubeš¹, Kateřina Jiránková², Vladimír Vondráček¹

¹Proton Therapy Center Czech, Praha

²2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Nádory krčního úseku jícnu jsou vzácným onemocněním, které se standardně léčí samostatnou (definitivní) chemoradioterapií bez chirurgického výkonu. Chemoradioterapie je prováděna několika kontroverzemi, z nichž hlavní je nejistota v účinné dávce a přínosu dávkové eskalace. Běžná aplikovaná normofrakcionovaná dávka je přes 60 Gy. Příznivá dávková distribuce predikuje benefit protonové radioterapie (PRT). V PTC Praha lze výsledky PRT hodnotit u 29 nemocných, kteří byli ozařováni do c. d. 70 GyE technikou „pencil beam scanning“ IMPT s konkomitantní chemoterapií carboplatina + paclitaxel. U 18, resp. 7 nemocných byla dosažena kompletní, resp. parciální regrese, response rate je 86,3 %. Medián sledování je 14 měsíců (2,6–66,0). Medián přežívání je 13,7 měs., 2leté přežívání 45 %. Medián doby do relapsu/progrese je 28,7 měs., 2leté přežívání bez relapsu je 52 %. V době analýzy přežívá 13 nemocných, 12 z nich v kompletní regresi onemocnění. Akutní toxicita nepřesahuje stupeň 2 kromě kožní (st. 3 u 22,6 %). Chronická toxicita nepřesahuje st. 2 kromě 2 případů tracheoezofageální píštěle v místě primárního postižení u onemocnění stadia T4.

PRT v mírně eskalované dávce s konkomitantní chemoterapií dosáhla vysokou protinádorovou účinnost, naproti tomu parametry přežívání jsou zřejmě vlivem velkého podílu primárně lokoregionálně pokročilých onemocnění méně příznivé. Přesto určitý podíl nemocných dlouhodobě přežívá s kompletní regresi onemocnění. Obligátní výskyt lymfopenie a řada recentních poznatků v protinádorové imunologii vyžaduje rozvalu nad dosavadním konceptem určování objemu a frakcionace.

Klíčová slova: protonová radioterapie, ca esophagu, definitivní radioterapie, chronická toxicita, lymfopenie.

Definitive proton chemoradiotherapy in cervical esophageal tumors – a preliminary analysis results

Cancer of cervical esophagus belongs to rare diseases. Its standard treatment includes definitive chemoradiotherapy without subsequent surgery. There are several controversies concerning chemoradiotherapy, the most substantial of them being uncertain effective dose and uncertain benefit of dose escalation. The doses exceeding 60 Gy in 30 fractions are frequently administered. A benefit of proton radiotherapy (PRT) is predicted by favorable dose distribution. The results of PRT administered in PTC Prague have been assessed in 29 patients who have been irradiated up to 70 Gy (equivalent) in 35 fractions using pencil beam scanning technique with concomitant weekly chemotherapy carboplatinum plus paclitaxel.

A complete and partial regression has been achieved in 18 and 7 patients respectively, response rate 86,3%. The median follow up time is 14 months (2,6–66,0). Median survival time is 13,7 months, 2-year survival 45%, median time to relapse/progression 28,7 months and 2-year relapse free survival 52%. 13 patients survive at the time of

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(1):53-58

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.011>

Článek přijat redakcí: 22. 9. 2023

Článek přijat k tisku: 5. 11. 2023

MUDr. Pavel Vítek, Ph.D.

pavel.vitek@ptc.cz

analysis, 12 in complete regression. The acute toxicity does not exceed the grade 2, except radiation dermatitis (22,6% grade 3). The late toxicity does not exceed grade 2, except tracheoesophageal fistulation in 2 patients with primary T4 lesion. The PRT in moderately escalated dose with concomitant chemotherapy achieved a high antitumor efficacy opposed to less favorable survival results, presumably originating of substantial number of locoregionally advanced diseases. Still a durable complete regression long time survival is being observed in a certain share of patients. A lymphopenia is obligatory and in a scope of recent observations in antitumor immunology it desires a deeper contemplation on target volume and fractionation concept.

Key words: proton radiotherapy, esophageal cancer, definitive radiotherapy, chronic toxicity, lymphopenia.

Úvod

Nádory krčního úseku jícnu jsou vzácné onemocnění a na celkové incidenci nádorů jícnu se podílí cca 5 %. Tyto nádory lze jen obtížně resekovat. Obvykle by resekce souvisela se současnou laryngektomií, a proto se chirurgický výkon jako léčba první volby neindikuje. Jeho indikace se omezuje na léčbu lokálních a lokoregionálních recidiv. Léčbou první volby je samostatná chemoradioterapie, která se indikuje s radikálním záměrem. Označuje se také nepřilíš výstižným názvem „definitivní“ (chemo)radioterapie. Z anatomického hlediska jsou nádory krčního jícnu, zejm. v pokročilém stadiu, obtížně odlišitelné od nádoru hypofaryngu, naproti tomu ale léčebné postupy v radiační onkologii jsou u nádorů krčního jícnu odlišné a provázené řadou nejistot. V první řadě je to nejednoznačně určené dávkování samostatné radioterapie. Nejistoty se ale také vztahují k neověřené úloze neoadjuvantní chemoterapie a rozdílným režimům v konkomitantní chemoterapii.

Studie INT 0123, RTOG 94-05 dodnes „petrifikuje“ dávky v definitivní radioterapii na 50,4 Gy (ve 25–28 frakcích). Ve studii se nepodařilo prokázat benefit navýšení dávek na 64,8 Gy ve 36 frakcích. (Byla dokonce předčasně ukončena pro několik úmrtí ve skupině s vyššími dávkami, která ale v 7 z 11 případů nastala před dosažením dávky 50,4 Gy, za použití 2D technik) (1). Přes řadu kontroverzí a diskuzí a evidentní nedostatečnost 50,4 Gy pro definitivní radioterapii není dávková eskalace v léčebných standardech jednoznačně doporučena (na rozdíl od nádorů hypofaryngu). Zajímavá je v tomto ohledu recentní metaanalýza De Virgilia et al. (2), která ve 22 studiích u celkového počtu 1222 probandů prokazuje medián celkových dávek 61,2 Gy. Jsou analyzovány výsledky fotonové radio-

terapie. Technika je referována u 1062 probandů (86,9 %): IMRT (48,5 %), 3D-CRT (37,7 %). Analýza také poskytuje důležitá přehledná data v parametrech přežívání (3leté přežívání 48,4 % (43,2–54,3), 3leté přežívání bez progresu 38,0 % (33,5–45,5)). Další metaanalýza také prokazuje benefit dávkové eskalace nad 60 Gy v normofrakcionovaných režimech (3).

Dozimetrické výhody protonové radioterapie (PRT) byly dostatečně popsány a lze je dobře využít právě v oblasti krčního jícnu podobně jako v oblasti ORL (kde indikace PRT již neevokuje žádné rozpaky). Nicméně s ohledem na raritu onemocnění a nekonzistentní data neproběhly a neprobíhají žádné srovnávací studie. Nejvíce referencí o protonové radioterapii přichází z východní Asie. Léčebné výsledky nejsou obvykle referovány specificky pro oblast krčního jícnu, ale pro „definitivní radioterapii“ u onemocnění inoperabilních z chirurgických i interních příčin.

Zatím nejrozsáhlejší retrospektivní studie definitivní PRT u ca jícnu má celkem 202 nemocných s různými příčinami inoperability (včetně lokálně pokročilých stadií T4). 83 z nich podstupuje definitivní protonovou radioterapii. Studie prezentuje medián dávek BED10 87,2 GyE* (67,2–96,1), tzn. relevantní 72 GyE ve 36 frakcích při $\alpha/\beta = 10$. Parametry účinnosti jsou příznivé. Tříleté, resp. pětileté přežívání dosahuje 66,7 %, resp. 56,3 % (5leté přežívání u klinického stadia III, resp. IV 43,2 %, resp. 28,3 %). (Data z předchozích studií u lokálně pokročilých nádorů jícnu udávají 5leté přežívání v rozmezí 25–37 %.) „Lokální kontrola“ ve 3, resp. 5 letech dosahuje 70,2 %, resp. 64,4 % (4). I další studie prokazují přinejmenším stejnou účinnost protonové radioterapie ve srovnání s fotonovou terapií („non-inferiority“), některé v nepřímém srovnání vyšší (kupř. 89% dosažení kompletní regrese, 5leté přežívání přes 20–30 %) („superiority“) (5, 6).

Radioterapie per se je v definitivní terapii nádorů jícnu účinná. Fotonová i protonová terapie dosahují příznivé výsledky v parametru lokální kontroly, včetně podílu kompletních regresí. Méně příznivé jsou parametry přežívání. Doby přežívání jsou někdy kratší než doba „lokální kontroly,“ což metodika hodnocení dat nevylučuje. Je proto k řešení otázka, do jaké míry lokální (lokoregionální) efekt radioterapie ovlivňuje přežívání a jak významné konsekvence má akutní a chronická toxicita.

V České republice je protonová radioterapie dostupná již přes 10 let na jediném pracovišti – PTC Praha. Metodika radioterapie nádorů jícnu je zde vyvinuta, včetně definitivní chemoradioterapie nádorů krční oblasti. V souboru nemocných s nádory krčního úseku jícnu lze hodnotit parametry účinnosti vs. přežívání.

Metodika

V období let 2015–2022 bylo v PTC Praha léčeno 31 nemocných s dg ca krční části jícnu. Demografické údaje a staging onemocnění jsou uvedené v tabulce 1.

Všichni nemocní byli ozařováni metodou PBS-IMPT – Pencil Beam Scanning – Intensity Modulated Proton Therapy. Dávkový předpis byl 70 GyE (Cobalt Gray Equivalent) ve 35 frakcích, 5 frakcí za týden.

Objem CTV byl definován pro 2 fáze ozařování:

1. fáze: 50 GyE – postižená část jícnu logitudinálními a radiálními lemy do 5 cm, postižená lymfatika a elektivní objem lymfatických uzlin v riziku – skupina III, IV krční, supraklavikulární, oblast horního, středního a zadního mediastina.

2. fáze: 14–20 GyE – postižená část jícnu s redukovánými longitudinálními lemy do 2 cm, postižená lymfatická regie.

Předpis zahrnoval i konkomitantní chemoterapii režimem carboplatina + paclitaxel

v týdenních intervalech (carboplatina AUC = 2 podle Calvertova vzorce, paclitaxel 50 mg/m²).

Příklady zákresů cílových objemů jsou uvedené na Obr. 1, příklady izodózních plánů na Obr. 2.

Po ukončení radioterapie byli nemocní dále sledováni radiačním onkologem a efekt byl hodnocen zobrazovacím vyšetřením – CT splachnokrانيا a hrudníku. První vyšetření 2 měsíce po skončené radioterapii, dále v pololetních intervalech. Při perzistujících nebo nových dysfagických potížích následovala endoskopie jícnu s odběrem biopsie z jakékoliv suspektní slizniční léze.

Parametry přežívání a přežívání bez relapsu onemocnění byly hodnoceny Kaplan-Meierovou analýzou.

Výsledky

Konkomitantní chemoradioterapie byla zahájena u 31 nemocných, ve sledování s dokončenou terapií zůstalo 29 nemocných, u nichž lze hodnotit efekt. Medián doby sledování je 14 měsíců (2,6–66 měs.). Medián dosažené dávky je 70 GyE (56–70 GyE). V době hodnocení souboru žije 13 nemocných, 16 nemocných zemřelo.

Dozimetrie

Technika PBS-IMPT dosahuje při daných, výše specifikovaných, cílových objemech

Tab. 1. Demografické údaje a staging

Počet nemocných	31 (muži 17, ženy 14) zařazeno do hodnocení – 29
Věk	Medián 59 (44–81)
Morfologie	Spinocelulární ca – 29 Adenoca – 1 Nediferencovaný ca – 1
Obstrukce vyžadující nasogastrickou sondu nebo jejunostomii před zahájením léčby	3
Kontraindikace resekce	Chirurgická – 31 Interní – 0
Lokoregionálně pokročilé onemocnění	27 (93 %)
TNM stadia	
T2N0M0	2
T3N0M0	8
T1N1M0	1
T2N1M0	1
T3N1M0	13
T4N1M0	3
T3N2M0	3

Tab. 2. Dozimetrické údaje

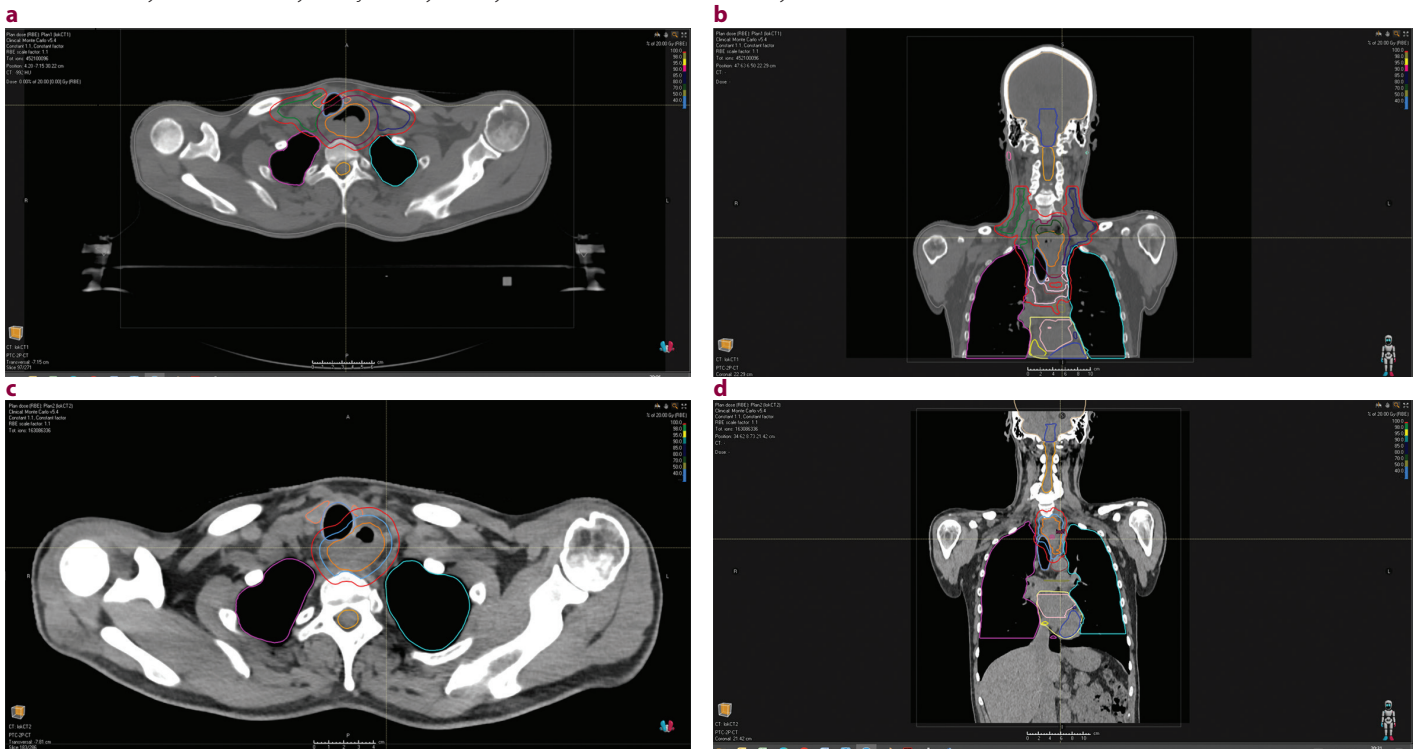
Orgán v riziku	Specifikace dávky	Medián dosažených hodnot	Rozsah	Interní constraint
Pľíce (bilat.)	Dmean	5,63 GyE	(0,22–11,84 GyE)	< 14,3 GyE
Srdce	Dmean	1,94 GyE	(0,00–9,46 GyE)	< 18,0 GyE
Larynx	Dmean	41,79 GyE	(10,89–69,62 GyE)	< 40 GyE
Mícha	D2%	40,2 GyE	(24,15–46,23 GyE)	< 50 GyE

CTV příznivé dozimetrické parametry, především v oblasti plic. Interní dávkové limity se nedaří plnit pouze v oblasti laryngu, který je v různém rozsahu podle pozice a velikosti primárního nádoru zahrnut v CTV a PTV. Některé dávkové parametry jsou uvedené v tabulce 2.

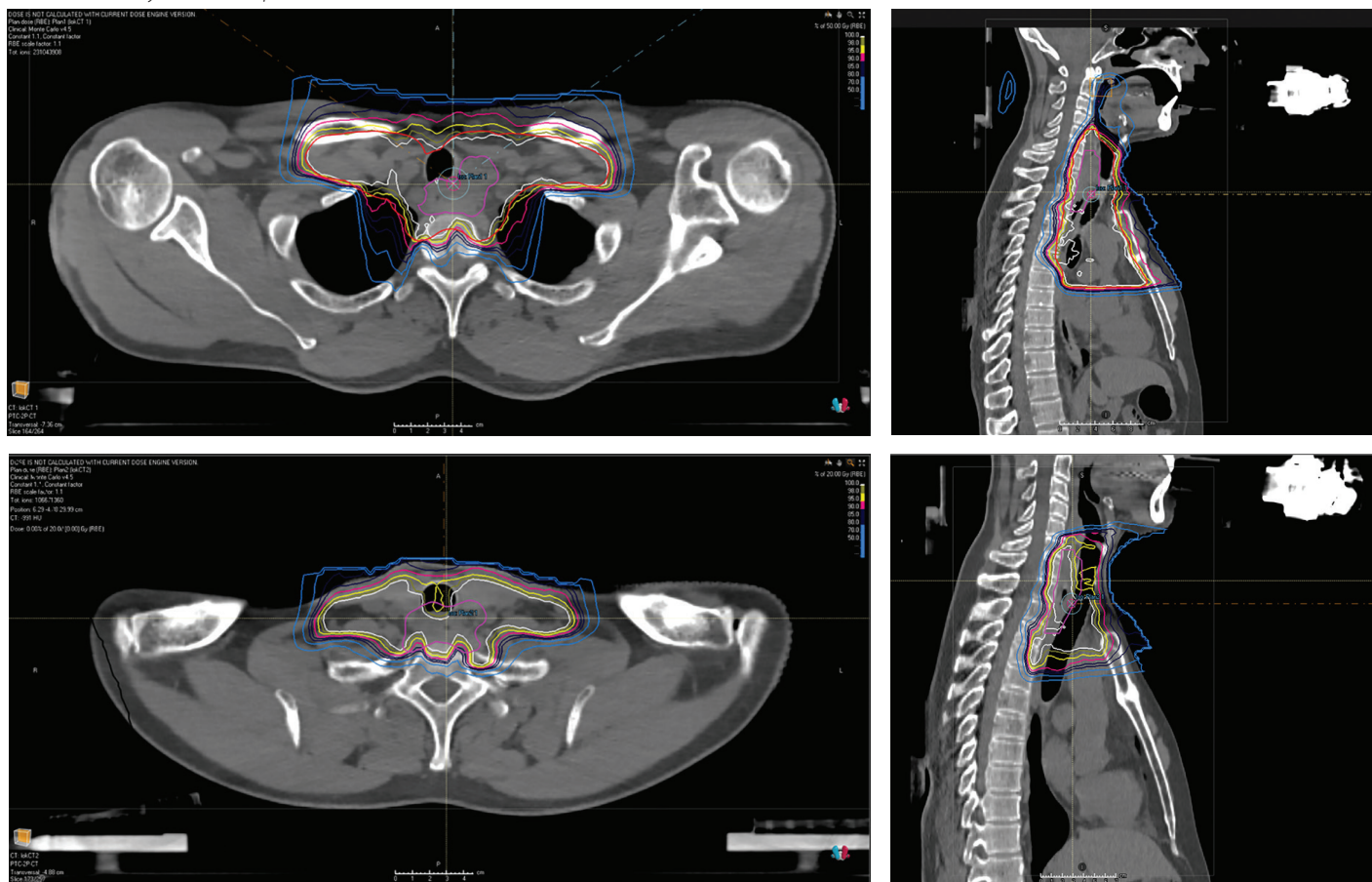
Efekt léčby

Kompletní regrese onemocnění byla dosažena u 18 nemocných (62,1 %), parciální regrese u 7 nemocných (24,2 %), tzn. „response rate“ je 86,3 %. U 3 nemocných je nález beze změn a u 1 nemocného progreduje během radioterapie.

Obr. 1. Příklady zakresení cílových objemů s lymfatickými (a, b) v 1. fázi ozařování a bez lymfatických (c, d) ve 2. fázi



Obr. 2. Příklady izodózních plánů



Parametry přežívání

Celkové přežívání a přežívání bez relapsu onemocnění lze hodnotit u 29, resp. 25 nemocných. Dobu do relapsu nebo progresu onemocnění hodnotíme u nemocných, kteří dosáhli kompletní nebo parciální regrese. Medián doby sledování je 14 měsíců (2,6–66,0).

Relaps/ progresu onemocnění jsou patrné u 9 nemocných (36%), z toho lokální progresu

u 4, mnohočetné plicní metastázy u 4 a kostní metastázy (krční páteř) u 1 nemocné.

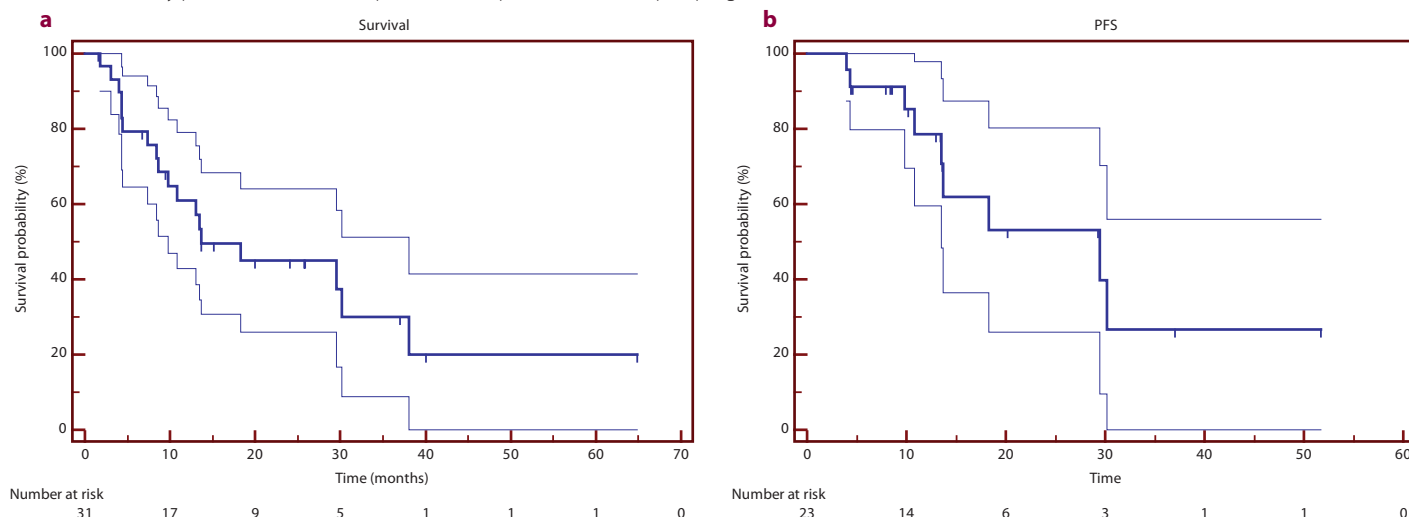
Medián doby do relapsu nebo progresu je 28,7 měsíce, 2leté přežívání bez relapsu/ progresu je $52 \pm 25\%$. Medián přežívání je 13,7 měsíce, 2leté přežívání $45,0 \pm 9,7\%$ (odchylky na 5% hladině významnosti).

V době analýzy přežívá 13 (44,8%) nemocných, u 12 (41,4%) trvá kompletní re-

grese. Příčiny úmrtí u 16 nemocných jsou: Nedostatečná odpověď na léčbu nebo lokální relaps/progrese – 4 (25%), vzdálené metastázy 5 (31,25%), komplikace léčby (tracheoezofageální píštěl) 2 (12,5%), příčiny nesouvisející se základním onemocněním (resp. úmrtí bez progresu základního onemocnění) 5 (31,25%).

Křivky přežívání jsou na Obr. 3.

Obr. 3. KM křivky přežívání, a – celkové přežívání, b – přežívání bez relapsu/progrese



Toxicita

Radioterapie je dobře tolerována, u všech nemocných proběhla v ambulantním režimu. Incidence akutní a chronické toxicity je uvedena v tabulce 3, resp. 4. Pouze kožní toxicita dosahuje stupně 3. Specifickou formu akutní toxicity představuje lymfopenie, zcela asymptomatická, patrná v různých stupních u 29/31 nemocných.

V oblasti chronické toxicity představuje zásadní a fatální efekt tracheoezofageální píštěl, a to u 2 nemocných. Píštěl v obou případech vzniká v místě rozpadající se lokálně pokročilé léze rozpadající se lokálně pokročilé léze stadia T4.

Diskuze, závěry

Protonová radioterapie nádorů krčního úseku jícnu měla příznivou účinnost, bylo dosaženo vysokého stupně regrese, naproti tomu prognóza onemocnění zůstává špatná a ukazatele přežívání jsou srovnatelné s výsledky referovanými z větších studií s konvenčními metodami radioterapie, včetně 3D-CRT. Při srovnání s jedinou větší metaanalýzou konvenční radioterapie, která prezentuje parametry přežívání, vycházejí nálezy horší. Vedle malého rozsahu souboru a velkého rozptylu hodnot se na špatné prognóze podílí i vysoký podíl lokálně (lokoregionálně) pokročilých onemocnění v souboru – 93 %, výrazně vyšší než v citované metaanalýze

72,5 % (2). Zřejmě ze stejné příčiny vycházejí parametry přežívání horší i ze srovnání s výše citovanými studiemi PRT (4–6). Přitom účinnost (response rate) je srovnatelná.

55 % (16/29) nemocných nežije v době analýzy při mediánu sledování 14 měsíců (2,6–66,0). Přežívá 13 nemocných, z toho 12 v kompletní regresi onemocnění. Je tedy patrné, že u cca 1/3 nemocných dosahujeme kompletní regresi onemocnění s následným přežíváním, jehož délku lze s ohledem na medián sledování zatím jen hrubě odhadovat. Při delší době sledování bude možné regresi označit jako „trvalou“ (mj. u 4 nemocných je v době analýzy trvání kompletní regrese delší než 36 měsíců). Medián přežívání byl dosažen a to 13,7 měs. Je otázkou, do jaké míry je tento parametr reprezentativní pro referovaný soubor s velkým podílem lokoregionálně pokročilých onemocnění. Přínosnější parametr bude tří a víceleté přežívání, které zatím hodnotit nelze. Dvouleté přežívání $45,0 \pm 9,7\%$ připouští možnost dlouhodobého efektu u některých nemocných.

Příčiny úmrtí jsou rozložené přibližně rovnoměrně mezi lokální relaps, progresi při nedosažení kompletní regrese, vzdálené metastazování a příčiny nesouvisející se základním onemocněním a léčbou. Selhání radioterapie – tzn. lokoregionální relaps/progrese a komplikace jasně související s radioterapií se na příčinách úmrtí podílí 37,5 %.

Iniciální analýza výsledků protonové radioterapie u nádorů krčního jícnu prokazuje podle očekávání dobrou toleranci dávek do 70 GyE. Tuto dávkovou eskalaci lze v kontextu dostupných analýz a referencí (2, 3) považovat za přínosnou. Další hodnocení po delší době sledování bude nezbytné. Při 44,8 % přežívajících a 41,4 % v kompletní regresi je třeba dále dobu do relapsu, délku přežívání i potenciální rozvoj chronických nežádoucích efektů analyzovat.

Určitá neshoda mezi příznivou účinností (stupněm regrese) a méně příznivými parametry přežívání vede k širším rozvahám ohledně konceptu terapie. V kontextu recentního „boomu“ referencí na téma protinádorové imunity a jejích modulací v souvislosti s odezvou na ozařování (7–10) jsou při popsaném poměrně extenzivním pojetí protonové radioterapie patrné nejméně 3 kontroverze vyžadující další rozvahu. Patří k nim normofrakcionovaný režim, elektivní ozařování lymfatických oblastí a velký objem cirkulující krve v ozařovaném objemu. Při normofrakcionovaném ozařování, na rozdíl od hypofrakcionovaných režimů, bylo prokázáno snížení hladiny tumor infiltrujících CD8+ cytotoxických lymfocytů (CD8+). To omezuje možnosti potenciálně vysoce účinné kombinace s imunoterapií check-point blokátory (ICB) (11, 12). Podobný efekt má i elektivní ozařování nepostižených lymfatických oblastí, resp. extenzivní rozšiřování ozářeného objemu, jehož důsledkem může při event. kombinaci s imunoterapií ICB být antagonismus (13, 14). Rozsáhlý mediastinální objem při elektivním ozařování lymfatických oblastí také vede k distribuci dávek do velkých cév s vysokým průtokem krve. V důsledku významně klesá hladina cirkulujících lymfocytů s negativním vlivem na protinádorovou imunitní reakci (15, 16). Lymfopenie, byť asymptomatická, byla evidována u téměř všech nemocných. Přestože je tato rozvaha možná předčasná, může zohlednění složitých dějů protinádorové imunity objasnit nepříznivou prognózu i po ozařování s vysokou účinností. A potenciální kombinace s imunoterapií ICB může vést k zásadní revizi stávajícího konceptu radioterapie ve smyslu omezení ozařovaného objemu, ústupu od extenzivního elektivního ozařování lymfatických oblastí a současně k preferenci hypofrakcionovaného režimu.

Tab. 3. Akutní toxicita (CTCAE verze 5) – v průběhu terapie a do 8 týdnů po skončení terapie

	Stupeň	Počet	
Dysfagie	1–2	28	90,30 %
Odynofagie	1–2	10	32,30 %
Obstrukce	1–2	18	58,10 %
Kožní reakce	3	7	22,60 %
Laboratorní nálezy			
Hypalbuminémie	1–2	9	29,00 %
Hypoproteinémie	1–2	8	25,80 %
Leukopenie	1–2	10	32,30 %
Neutropenie	1–2	4	12,90 %
Lymfopenie	Jakýkoliv stupeň	29	93,55 %
Anémie	1–2	10	32,30 %
Others (transaminases elevation)	1–2	7	22,60 %

Tab. 4. Chronická toxicita (CTCAE verze 5) – kdykoliv v průběhu sledování

	Stupeň	Počet	
Esofageální stenóza	1–2	3	9,68 %
Tracheoezofageální píštěl*	4	2	6,45 %
Slizniční ulcerace	1–2	2	6,45 %
Xerostomie	1	1	3,23 %
Paréza hlasivky	1	2	6,45 %

*V obou případech u nádorů stadia T4

Závěr

Protonová radioterapie nádorů krčního úseku jícnu v pokročilém stadiu je dobře tolerována a lze aplikovat do dávek 70 GyE. Dosahuje

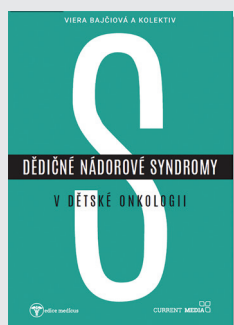
vysokou účinnost. Zatím, při krátké době sledování, nelze prokázat benefit v parametrech přežívání, byť je patrné, že u některých nemocných lze dosáhnout dlouhodobou kompletní regresi.

Je nezbytná delší doba sledování. Recentní poznatky z oblasti protinádorové imunity a její interakce s ozařováním mohou zásadně změnit koncept a technologii radioterapie.

LITERATURA

1. Minsky B, Pajak TF, Ginsberg R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:1167-1174.
2. De Virgilio A, Costantino A, Festa BM, et al. Oncological outcomes of squamous cell carcinoma of the cervical esophagus treated with definitive (chemo-)radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149:1029-1041.
3. Luo HS, Huang HC, Lin LX. Effect of modern high-dose versus standard-dose radiation in definitive concurrent chemo-radiotherapy on outcome of esophageal squamous cell cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol.* 2019;14:178.
4. Ono T, Wada H, Ishikawa H, et al. Clinical results of proton beam therapy for esophageal cancer: Multicenter retrospective study in Japan. *Cancers.* 2019;11:993.
5. Sugahara S, Tokuyue K, Okumura T, et al. Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;61:76-84.
6. Mizumoto M, Sugahara S, Okumura T, Hashimoto M, et al. Hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy for esophageal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81:601-606.
7. de la Cruz-Merino L, Illescas-Vacas A, Grueso-López A, et al. Cancer Immunotherapies Spanish Group (GETICA). Radiation for Awakening the Dormant Immune System, a Promising Challenge to be Explored. *Front Immunol.* 2014;5:102.
8. Haikerwal SJ, Hagekyriakou J, MacManus M, et al. Building immunity to cancer with radiation therapy. *Cancer Lett.* 2015;368:198-208.
9. Gandhi SJ, Minn AJ, Vonderheide RH, et al. Awakening the immune system with radiation: Optimal dose and fractionation. *Cancer Lett.* 2015;368:185-190.
10. Janiak MK, Wincenciak M, Cheda A, et al. Cancer immunotherapy: how low-level ionizing radiation can play a key role. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66:819-832.
11. Filatenkov A, Baker J, Mueller AM, et al. Ablative Tumor Radiation Can Change the Tumor Immune Cell Microenvironment to Induce Durable Complete Remissions. *Clin Cancer Res.* 2015;21:3727-3739.
12. Demaria S, Guha C, Schoenfeld J, et al. Radiation dose and fraction in immunotherapy: one-size regimen does not fit all settings, so how does one choose? *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002038.
13. Marciscano AE, Ghasemzadeh A, Nirschl TR, et al. Elective Nodal Irradiation Attenuates the Combinatorial Efficacy of Stereotactic Radiation Therapy and Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2018;24:5058-5071.
14. Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med.* 2009;206:1717-1725.
15. Wang X, Wang P, Zhao Z, et al. Review of radiation-induced lymphopenia in patients with esophageal cancer: an immunological perspective for radiotherapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920926822.
16. Fang P, Shiraishi Y, Verma V, et al. Lymphocyte-Sparing Effect of Proton Therapy in Patients with Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiation. *Int J Part Ther.* 2018;4:23-32.

KNIŽNÍ NOVINKA



Viera Bajčiová a kolektiv

DĚDIČNÉ NÁDOROVÉ SYNDROMY V DĚTSKÉ ONKOLOGII

Kniha „Dědičné nádorové syndromy v dětské onkologii“ poskytuje přehled dědičných syndromů asociovaných s dětskými typy nádorů. Jde o velmi širokou škálu syndromů vyžadujících většinou multioborovou péči a sledování. Dosud bylo popsáno kolem 200 dědičných nádorových syndromů, ale pouze kolem 75 je asociovaných s dětskými typy nádorů. Syndromy jsou vzácné, většinou s autozomálně dominantním přenosem. Na základě objevení predispozičních genů pro různé dědičné nádorové syndromy je možné předcházet vzniku nádorů mnohem účinněji než dříve a začít se specializovanou prevencí již v mladém věku. Identifikace dědičné predispozice k nádorům je důležitou součástí cílené onkologické prevence v populaci. Kniha má za cíl podat přehled nejčastěji se vyskytujících dědičných nádorových syndromů asociovaných s dětskými typy nádorů, doporučený věk pro genetické vyšetření, doporučení pro multioborovou péči, typ a frekvenci jednotlivých vyšetření dle typu syndromu a nádorové predispozice. S různými typy hereditárních nádorových syndromů se můžou ve své praxi setkat neonatologové, pediatri primární péče, onkologové, ale i lékaři mnoha dalších specializací (neurologové, kardiologové, nefrologové, gastroenterologové, kožní lékaři, oční lékaři atd.). Kniha je tedy určena nejen onkologům nebo genetikům, ale prakticky všem lékařům a pediatriům, kteří se starají o mladou generaci pod 20 let věku.

Dostarlimab v 1. linii léčby metastatického a rekurentního karcinomu endometria

Igor Sirák

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Metastatický karcinom endometria představuje stále veliký medicínský a společenský problém a pacientky i jejich lékaři dosud čelili velmi nepříznivé prognóze onemocnění a malé šanci na navození dlouhodobé remise. Dlouhé dekády byla paliativní léčba založena převážně na chemoterapii, případně hormonální terapii a výzkumy cílené terapie či novodobých cytostatik nepřinášely uspokojivé výsledky. Díky lepším molekulárně-genetickým poznatkům dnes dovedeme nádory endometria lépe kategorizovat a také lépe předpovědět léčebnou odpověď nejen na chemoterapii, ale především na stále rychleji se rozvíjející imunoterapii cílenou na PD-1 receptor a jeho ligandy. Cílem této práce je představit PD-1 inhibitor dostarlimab (JEMPERLI) a jeho nebývale významný přínos v léčbě pacientek s touto malignitou.

Klíčová slova: dostarlimab, karcinom endometria, imunoterapie, PD-1.

Dostarlimab in the 1st line treatment of metastatic and recurrent endometrial cancer

Metastatic endometrial cancer still represents a major medical and social problem, and patients and their doctors have so far faced a very unfavorable prognosis of the disease and little chance of inducing long-term remission. For many decades, palliative treatment was based mainly on chemotherapy or hormone therapy, and research into targeted therapy or modern cytostatic therapy did not yield satisfactory results. Thanks to better molecular-genetic knowledge, we can better categorize endometrial tumors and better predict the treatment response to chemotherapy and especially to the increasingly rapidly developing immunotherapy targeting the PD-1 receptor and its ligands. This work aims to present the PD-1 inhibitor dostarlimab (JEMPERLI) and its unprecedentedly significant contribution to treating patients with this malignancy.

Key words: dostarlimab, endometrial carcinoma, immunotherapy, PD-1.

Úvod

Karcinom endometria byl dlouhá léta považován za onemocnění s poměrně dobrou prognózou a nízkou úmrtností. Zejména to platilo pro endometroidní adenokarcinomy, které se dařilo vyléčit v naprosté většině případů jen primární operační léčbou, případně pooperační radioterapií. Agresivní histologické typy karcinomů endometria, jako jsou zejména karcinosarkomy či serózní a světlouněčné karcinomy, představují naopak stále velkou výzvu pro onkogynekologický tým

a často ani extenzivní chirurgický výkon s adjuvantní chemoterapií a radioterapií nevede k dlouhodobým remisím onemocnění.

Výzkum genomu zhoubných nádorů dělohy navíc přesvědčivě prokázal, že karcinomy endometria nelze považovat za jedno onemocnění, ale že existují minimálně 4 molekulárně-genetické subtypy, které se značně liší nejen prognózou, ale i očekávanou odpovědí na jednotlivé léčebné modalitty (1). Například karcinomy s mutací p53 mají významně horší prognózu a současně větší

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(1):59-62
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.012>
Článek přijat redakcí: 12. 12. 2023
Článek přijat k tisku: 2. 1. 2024

doc. MUDr. Igor Sirák, Ph.D.
igor.sirak@fnhk.cz

benefit z adjuvantní chemoterapie, zatímco karcinomy s deficientním systémem opravy chybného párování bází (dMMR) a vysokým stupněm mikrosatelitové nestability (MSI-H) nemají prakticky žádný benefit z pooperační chemoterapie, avšak mohou být velmi citlivé na imunoterapii PD-L1 inhibitory, zejména v případě recidivujícího či metastatického onemocnění (2).

Nádory s dMMR/MSI-H mají vlivem poruchy opravy DNA až 10–100× více somatických mutací než nádory MMR proficientní (pMMR)/mikrosatelitově stabilní (MSS), jsou tak pro imunitní systém lepším cílem a pokud není imunitní odpověď ničím tlumena, má imunita vysoký potenciál tyto nádory zcela eradikovat (2). Karcinomy endometria pak mají ze všech běžných malignit nejvyšší prevalenci dMMR/MSI-H, která činí přibližně 25 % napříč všemi stadii (3). Dostarlimab, IgG4 humanizovaná monoklonální protilátka navržená k blokování interakce PD-1 s jeho ligandy (PD-L1 a PD-L2), představuje novou a účinnou možnost léčby metastatického karcinomu endometria u pacientek s dMMR/MSI-H.

Léčba metastatického či rekurentního karcinomu endometria

Chemoterapie a endokrinní terapie

Standardní léčbou metastatického karcinomu endometria byla dosud jen chemoterapie, případně hormonální terapie. Chemoterapie založená na platinovém derivátu (cisplatina, karboplatina) standardně v kombinaci s paclitaxelem působí zejména mechanismem přímého poškození nádorových buněk. Oproti tomu hormonální terapie (megestrol-acetát, medroxyprogesteron-acetát, tamoxifen či inhibitory aromatázy) funguje především na mechanismu blokování účinku steroidních hormonů, které mohou stimulovat růst nádoru. Hormonální terapie se v léčbě metastatického karcinomu endometria používá místo chemoterapie zejména u křehkých pacientek, případně tam, kde chemoterapie již selhala a lepších výsledků dosahuje u nádorů lépe diferencovaných, případně imunohistochemicky pozitivních na estrogenové receptory. Chemoterapie i hormonální terapie může být účinná při

zpomalení růstu nádoru a prodloužení přežití pacientek s karcinomem endometria, jejich efekt však bývá obvykle dočasný a standardně nevede k dlouhodobým remisím onemocnění.

Imunoterapie

Imunoterapie takzvanými „checkpoint inhibitory“ začala být testována u metastatického karcinomu endometria po selhání chemoterapie založené na platině už v roce 2017, a to s velmi slibnými výsledky. Procento léčebných odpovědí, a to zejména u pacientek s dMMR/MSI-H onemocněním, bylo překvapivě vysoké a vedlo k rychlému výzkumu různých molekul blokujících PD-1 receptor. První molekulou schválenou k léčbě karcinomu endometria ve druhé a vyšší linii byl pembrolizumab (4), následovaný dostarlimabem (5). Zatímco pembrolizumab je v kombinaci s lenvatinibem jako první hrazen v ČR k léčbě pacientek s karcinomem endometria druhé a vyšší linie nezávisle na stavu MMR, dostarlimab získal jako první registraci FDA i EMA v kombinaci s chemoterapií první linie, a to u pacientek s dMMR/MSI-H nádory.

Studie GARNET

Dostarlimab v monoterapii byl FDA schválen v roce 2021 pro léčbu pokročilého nebo recidivujícího dMMR/MSI-H karcinomu endometria ve druhé a vyšší linii, a to na základě výsledků klinické studie fáze I GARNET, která srovnávala účinnost a bezpečnost dostarlimabu v monoterapii u více typů dMMR/MSI-H solidních nádorů (6). Dostarlimab v dávce 4 cykly po 500 mg až 3 týdny následovaný dávkou 1 000 mg až 6 týdnů dosáhl u dMMR/MSI-H karcinomu endometria až 45,5 % úplných nebo parciálních odpovědí (ORR), které při mediánu sledování 16,3 měsíců přetrvávaly až u 90 % pacientek. Nežádoucí účinky dostarlimabu byly obvykle mírné až středně závažné, objevily se již během prvních 4 cyklů terapie, vymizely během několika týdnů po ukončení léčby a vedly k předčasnému ukončení léčby jen u 5,5 % pacientek. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, průjem, nevolnost a zvracení (7). Tyto výsledky vedly k výzkumu zařazení dostarlimabu do 1. linie léčby, v kombinaci se standardní chemoterapií založenou na platině.

Studie RUBY

Prospektivní randomizované klinická studie fáze III RUBY, která srovnávala účinnost dostarlimabu oproti placebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem, zařadila celkem 494 pacientek (z toho 118 pacientek mělo dMMR/MSI-H) s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria dosud neléčených pro metastatické či rekurentní onemocnění. Do studie byly zařazeny i pacientky s nově diagnostikovaným III. stadiem onemocnění, u kterých ale nešlo očekávat vyléčení od operace či radioterapie, případně zůstal pooperační nález měřitelného a jinak inkurabilního reziduálního onemocnění. V případě adjuvantní chemoterapie muselo od této uběhnout alespoň 6 měsíců. Dostarlimab byl podáván v dávce 500 mg až 3 týdny v 6 cyklech společně s chemoterapií a následovala udržovací léčba monoterapií v dávce 1 000 mg až 6 týdnů do maximální délky podávání 3 roky nebo do progresu, úmrtí, či nepřijatelné toxicity. Hlavním výsledkem studie bylo, že dostarlimab v první linii v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem významně zvýšil šanci na přežití bez progresu (PFS) u dMMR/MSI-H pacientek o úctyhodných 72 % (HR 0,28; 95% CI: 0,16–0,49; $p < 0,001$) (8). Podle předpokladů studie GARNET zlepšil dostarlimab PFS i u pMMR/MSS pacientek (HR 0,76; 95% CI: 0,59–0,98), avšak statisticky značně méně signifikantně.

Šance na celkové přežití (OS) všech pacientek léčených dostarlimabem byla o 36 % vyšší oproti placebo (HR 0,64; 95% CI: 0,46–0,87), aniž by bylo, při 24 měsících mediánu sledování, dosaženo mediánu přežití. Mnohem příznivější vliv na OS měl dostarlimab opět u dMMR/MSI-H pacientek (HR 0,30; 95% CI: 0,13–0,70) než u pacientek pMMR/MSS, u kterých nebyl benefit dostarlimabu statisticky signifikantní (HR 0,73; 95% CI: 0,52–1,02). Součástí studie bylo i hodnocení kvality života léčených pacientek, která dopadala signifikantně lépe u pacientek léčených dostarlimabem.

Nežádoucí účinky dostarlimabu byly mírné a zahrnovaly zejména nechutenství, nauzeu, průjem a únavu. Z imunitně podmíněných nežádoucích účinků se objevovala nejčastěji hypotyreóza (11 %), kožní vyrážka (6,6 %) a elevace ALT (5,8 %).

1 DÁVKA DENNĚ

Zejula
niraparib
capsules 100 mg

GSK

...čekám od života víc

**Pro pacientky
s ovariálním
karcinomem
v 1L i 2L bez ohledu
na přítomnost
BRCA mutace¹**

Více informací o přípravku Zejula
www.gskpro.cz

Zkratky: 1L – 1. Linie léčby; 2L – 2. Linie léčby; **FIGO** - International Federation of Gynecology and Obstetrics
Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Zejula, 2023. 2. NPM Rozhodnutí Zejula SÚKL S98381 2021, sukl.cz.
Ochranné známky jsou vlastněny nebo licencovány skupině společností GSK. ©2021 skupina společností GlaxoSmithKline. Všechna práva vyhrazena.

Zkrácená informace o přípravku. Zejula 100 mg tvrdé tobolky, Zejula 100 mg potahované tablety

Složení: Niraparibi tosilas monohydricum odpovídající niraparibum 100 mg v jedné tobolce či v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Přípravek Zejula je indikován jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s pokročilým high-grade epiteliálním karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení první linie chemoterapie založené na platině. Jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s rekurentním a na léčbu platinou senzitivním high-grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená počáteční dávka přípravku Zejula je 200 mg (dvě 100mg tobolky nebo dvě 100mg tablety) užívaná jednou denně. U pacientek s hmotností ≥ 77 kg a výchozím počtem trombocytů $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ je doporučená počáteční dávka přípravku Zejula 300 mg (tři 100mg tobolky nebo tři 100mg tablety) užívaná jednou denně. S léčbou se doporučuje pokračovat do progresu onemocnění. V závislosti na nežádoucích účincích lze přistoupit ke snížení dávky. Minimální denní dávka je 100 mg. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Kojení:** **Zvláštní upozornění:** Hlášeny hematologické nežádoucí účinky (trombocytopenie, anémie, neutropenie). Doporučuje se kompletní vyšetření krevního obrazu a monitorování krevního tlaku v pravidelných intervalech. Pokud se rozvine závažná hematologická toxicita přetrvávající 28 dnů i po přerušení podávání přípravku, je nutné léčbu ukončit. Je nutné postupovat s opatrností při používání antikoagulancií a léčiv snižujících počet trombocytů. Pokud je v průběhu léčby potvrzen MDS, a/nebo AML, hypertenzní krize či nekorigovaná závažná hypertenze, má být léčba přípravkem Zejula ukončena. V případě výskytu syndromu PRES se doporučuje léčbu přerušit, bezpečnost opětovného nasazení není známa. U středně těžké poruchy jater doporučená dávka 200 mg. Přípravek Zejula se nemá podávat v průběhu těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě měsíc po poslední dávce přípravku Zejula používat spolehlivou antikoncepci. Přípravek obsahuje laktózu a tartrazin. **Interakce:** Při podávání s inhibitory nebo induktory CYP enzymů není nutná úprava dávkování. Při podávání s léčivými látkami transportovanými OCT1 (metformin) je nutná opatrnost. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání niraparibu těhotným jsou omezené nebo nejsou k dispozici. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacientky s astenií, únavou, závratěmi a potížemi se soustředěním by měly být obezřetné při řízení a obsluze strojů. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější jsou nauzea, trombocytopenie, únava/astenie, anémie, zácpa, zvracení, bolesti břicha, neutropenie, insomnie, bolest hlavy, poruchy soustředění, snížená chuť k jídlu, nazofaryngitida, průjem, dyspnoe, hypertenze, dyspepsie, bolest zad, závrať, kašel, infekce močových cest, artralgie, palpitace a dysgeuzie. Riziko vzniku MDS/AML. **Uchovávání:** Při teplotě do 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko. **Registrační číslo:** Zejula tvrdé tobolky EU/1/17/1235/00-003; Zejula potahované tablety EU/1/17/1235/004-005. **Datum poslední revize textu:** Zejula tvrdé tobolky 5/2023; Zejula potahované tablety 11/2023. **Výdej léčivého přípravku:** Je vázán na lékařský předpis. Přípravek Zejula je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci udržovací léčby ovariálního karcinomu po ukončení 1.linie chemoterapie na bázi platiny. Před předepsáním se seznámete s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s. r. o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Podezření na nežádoucí účinky nám prosím hláste na cz.safety@gsk.com

PI-12394

Do studie RUBY byly kromě endometroidních adenokarcinomů zařazovány také nádory s agresivnější histologií, zejména pak karcinosarkomy a serózní adenokarcinomy, jejichž zastoupení v pokročilých a metastatických stádiích onemocnění je značně vyšší než u stadií časných. Dobrou zprávou však je, že i u těchto histologií přináší dostarlimab oproti placebo velice slibné léčebné výsledky. Na kongresu ESMO v Madridu v roce 2023 byly navíc prezentovány výsledky účinnosti dostarlimabu ve studii RUBY v závislosti na nyní již standardní molekulárně-genetické klasifikaci (4 skupiny). Zajímavé bylo, že dostarlimab signifikantně zvýšil PFS i OS nejen u pacientek s dMMR/MSI-H nádory, ale také u p53 mutovaných onemocnění, které mají ze všech podskupin dosud nejhorší prognózu.

Závěr

Léčba metastatického či rekurentního karcinomu endometria byla dlouhou dobu

pouze paliativní a chemoterapie ani hormonální terapie obvykle nepřinášely šanci na navození dlouhodobé remise onemocnění. Dostarlimab, jako první monoklonální protilátka proti PD-1 receptoru registrovaná pro 1. linii léčby metastatického a recidivujícího dMMR/MSI-H karcinomu endometria, je velmi významným novým pokrokem v léčbě našich pacientek. Přidání dostarlimabu k chemoterapii založené na platině dokáže velmi výrazně prodloužit celkové přežití i trvání léčebné odpovědi oproti samotné chemoterapii. Léčebné schéma je pro pacientky i ošetřující lékaře velmi vstřícné, léčba je pacientkami dobře tolerovaná a vede ke zlepšení kvality jejich života. Nežádoucí účinky, jako je nejčastěji únava, průjem a nevolnosti, jsou obvykle mírné až středně závažné a vymizí během několika týdnů po ukončení léčby.

V České republice je dostarlimab registrován SÚKL jako přípravek Jemperi a ne-

má schválenou úhradu, tzn. jeho podávání podléhá schválení žádosti revizním lékařem podle paragrafu 16. Dostarlimab je registrován v monoterapii s progresí onemocnění po předchozí terapii preparáty s platinou nebo při progresi na této léčbě a nově od prosince 2023 i v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem u primárního pokročilého nebo rekurentního karcinomu endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high) s pokračováním v monoterapii do celkové doby podávání 3 roky nebo do progresce; podle toho, co nastane dříve.

Typ nádoru musí být stanoven validovanou testovací metodou (imunohistochemie, PCR, next generation sequencing – NGS) a musí se jednat o dMMR/MSI-H nádor, tím je daná účinnost preparátu a PD1 abilita tumoru se tudíž nemusí prokazovat.

LITERATURA

1. Mitric C, Bernardini MQ. Endometrial Cancer: Transitioning from Histology to Genomics. *Curr Oncol.* 2022;29(2): 741-757.
2. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26): 2509-2520.
3. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et al. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol.* 2020;2020.

4. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1): 1-10.
5. Markham A. Dostarlimab: First Approval. *Drugs.* 2021;81(10):1213-1219.
6. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high

(dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: Interim results from GARNET – A phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer.* 2022;10(1).

7. Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, et al. Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. *Clin Cancer Res.* 2023;29(22):4564-4574.
8. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(23):2145-2158.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázích **EBSCO** a **Scopus**

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



Androgen deprivační léčba a antagonist relugolix v praxi

Samuel Vokurka

Onkologická a radioterapeutická klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

Androgen deprivační léčba s využitím analogů gonadoliberinu je základním prvkem léčby u indikovaných případů karcinomu prostaty. Agonisté se využívají častěji, ale v úvodu pro potlačení flare fenomenu je nutné zajištění antiandrogenní terapie, pokles hladiny testosteronu je pozdější. Antagonisté mají rychlý nástup účinku s poklesem testosteronu, zdá se i snížené riziko kardiovaskulárních komplikací a p.o. relugolix není zatížen bolestí a reakcemi v místě s.c. injekce jako degarelix. Pozornost je nutné věnovat rizikovým lékovým interakcím.

Klíčová slova: karcinom prostaty, androgenní deprivace, kastrace, relugolix.

Androgen deprivation therapy and antagonist relugolix in practice

Androgen deprivation therapy with gonadoliberein analogues are an essential element of treatment in indicated cases of prostate cancer. Agonists are more often used, but in the beginning, antiandrogen therapy is necessary to suppress the flare phenomenon, and the decrease in testosterone levels is later. The antagonists have a rapid onset of testosterone level decrease, there appears to be a reduced risk of cardiovascular complications, and p.o. relugolix is not burdened with pain and reactions at the site of s.c. injection like is in degarelix. Attention should be paid to risky drug interactions.

Key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, castration, relugolix.

Úvod

Analoga gonadoliberinu GnRH (gonadotropin-releasing hormone, gonadotropin uvolňující hormon, tedy LH a FSH uvolňující hormon), respektive v užším smyslu analoga LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone, luteinizační hormon uvolňující hormon), představují důležitou a plně doporučovanou součást léčby u pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým karcinomem prostaty v rámci neoadjuvantního a adjuvantního záměru při radioterapii, jsou nedílnou a základní léčbou metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC), ale také již kastrálně rezistentního karcinomu prostaty (kastrační hladiny testosteronu arbitrárně stanoveny < 50 ng/ml nebo 1,7 nmol/l). Zajištění androgenní deprivace prostřednictvím bilaterální orchiektomie je v současnosti poměrně vzácné, není preferováno, je ireverzibilní a pro většinu mužů psychologicky nepřijatelné (1, 2).

Analoga, agonisté, antagonisté

Analoga GnRH (resp. LHRH) z podskupiny agonistů způsobují svým vlivem počáteční nárůst hladiny testosteronu (flare fenomén), který může mít u pacientů s karcinomem prostaty za následek klinické vzplanutí symptomů, jako jsou bolesti, obstrukční močové a jiné příznaky nebo i komprese míchy, a v rámci potlačení tohoto jevu je doporučeno užívat zpočátku antiandrogeny, např. bicalutamid, a teprve následně dochází k down-regulaci a potlačení produkce testosteronu v horizontu několika týdnů (3, 4). Kromě toho tito agonisté plně neinhibují sekreci folikulostimulačního hormonu (FSH), který je potenciální mitogen- ní růstový faktor pro karcinom prostaty (5) (pozn.: pro tento vliv dominantě na uvolnění luteinizačního hormonu se tedy používá spíše označení jako analoga, resp. agonisté LHRH, nežli komplexnější GnRH). Agonisté navíc nej- spíše mohou podporovat destabilizaci a rup-

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):63-67
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.013>
Článek přijat redakcí: 9. 2. 2024
Článek přijat k tisku: 13. 2. 2024

prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.
vokurka@fnplzen.cz

turu cévních plátů a zvýšit riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (6).

Analoga ze skupiny antagonistů navozují potlačení jak luteinizačního hormonu (LH) tak folikulostimulačního hormonu (FSH) prostřednictvím inhibičního účinku na receptory hypofýzy. Aplikace degarelixu, prvního zástupce antagonistů, má za následek rychlé potlačení testosteronu bez počátečního nárůstu jeho hladiny, a tedy flare fenoménu. Jeho zavedení v klinické praxi však není široké, možným důvodem je především potřeba měsíčních injekcí a poměrně častý výskyt reakcí v místě vpichu blížící se 40 % (7, 8). Další a nový zástupce z této skupiny je relugolix – perorální, vysoce selektivní antagonist, který rychle inhibuje uvolňování LH a FSH z hypofýzy, a tím snižuje hladinu testosteronu. Podává se jednou denně s účinným poločasem rozpadu 25 hodin. Jeho účinnost a bezpečnost v dávce 120 mg jednou denně (nasycovací 360 mg první den) ve srovnání s injekční aplikací leuprorelu (leuprorelin) prokázala u mužů s pokročilým karcinomem prostaty studie fáze 3 HERO (9).

Relugolix ve studii HERO

Ve studii HERO bylo randomizováno celkem 934 pacientů v poměru 2:1 k užívání relugolixu (p.o. denně) nebo leuprorelu 22,5 mg s.c. každé 3 měsíce (resp. 11,25 mg v Japonsku a na Tchaj wanu) po dobu 48 týdnů. Populace v obou léčebných skupinách měla medián věku 71 let, 32 % představoval karcinom metastatický (M1), 31 % lokálně pokročilý (T3/4 NX M0 nebo jakékoli T N1 M0), 28 % lokalizované (T1 nebo T2 N0 M0) a 10 % nebylo možno klasifikovat. U pacientů s relugolixem udrželo kastracní hladiny (<50 ng/dl, 1,7 nmol/l) po dobu 48 týdnů 96,7 % (95 % CI, 94,9–97,9) ve srovnání s 88,8 % ve skupině s leuprorelinem. Tento rozdíl 7,9 % (95 % CI, 4,1–11,8) prokázal noninferioritu a superioritu relugolixu ($p < 0,001$ pro superioritu). Procento pacientů s kastracními hladinami testosteronu 4. den bylo 56,0 % při relugolixu a 0 % při leuprorelinu. V podskupině 184 pacientů sledovaných pro obnovu testosteronu po ukončení deprivace léčby byly průměrné hladiny testosteronu 90 dní po ukončení relugolixu 288,4 ng/dl oproti 58,6 ng/dl ve skupině leuprorelu. Výskyt závažných nežádoucích účinků v podobě kardiovaskulárních příhod byl 2,9 % ve skupině s léčbou relugolixem a 6,2 % ve skupině s leuprorelinem

(HR 0,46; 95 % CI, 0,24–0,88) a po 48 týdnech léčby byl rozdíl rizika 54 %, přičemž subanalýzy naznačily, že by tento rozdíl mohl být ještě větší u pacientů s již existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory. Tato zjištění by odpovídala závěrům rozsáhlé metaanalýzy, která shromáždila údaje ze šesti prospektivních, randomizovaných studií fáze 3, do nichž bylo v letech 2005 až 2012 zařazeno 2 328 mužů – u pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním bylo riziko srdečních příhod do jednoho roku po zahájení léčby významně nižší u mužů léčených antagonisty než u mužů léčených agonisty LHRH (HR 0,44; 95 % CI, 0,26–0,74; $p = 0,002$) (10).

Na základě prokázané účinnosti a bezpečnosti je relugolix indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. Léčba má být zahájena první den nasycovací dávkou 360 mg (tři tablety), po které následuje dávka 120 mg (jedna tableta) užívaná jednou denně, každý den přibližně ve stejnou dobu. Pokud je léčba přerušena na dobu delší než 7 dní, musí být podávání zahájeno opět nasycovací dávkou 360 mg první den a následně 120 mg jednou denně s užíváním s jídlem nebo bez jídla. Pozornost je ale potřeba věnovat lékovým interakcím, když relugolix je substrátem P-gp a ovlivněn tedy může být inhibitory P-gp (např. azithromycin, erythromycin, klaritromycin, gentamicin, ketokonazol, itraconazol, karvedilol, verapamil, amiodaron, propafenon, ritonavir, telaprevir) nebo s kombinovanými induktory P-gp a silnými induktory CYP3A (např. apalutamid, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, třezalka tečkovaná, ritonavir a efavirenz). Na základě omezených údajů ($n = 20$) u mužů, kteří v hodnocení fáze 3 dostávali současně dávku 120 mg relugolixu a dávky 80 až 160 mg enzalutamidu (silný induktor CYP3A a inhibitor P-gp) po dobu až 266 dnů, se nejnižší úroveň relugolixu v plazmě a koncentrace testosteronu v séru nezměnily klinicky významně po přidání enzalutamidu k monoterapii relugolixem (11).

Relugolix na příkladu pacienta

Uvedená kazuistika není prezentována s cílem hodnotit původní přístup k metastazujícímu karcinomu prostaty u pacienta, když nejsou známy přesné okolnosti, za jakých a proč byly zvolené postupy v diagnostice a léčbě upřednost-

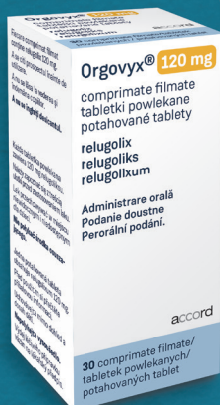
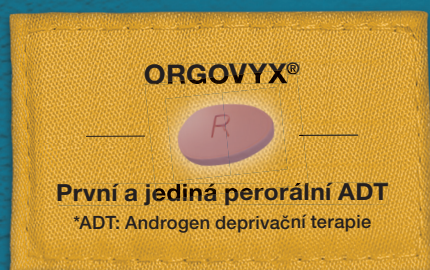
něny, či jiné možnosti nebyly využity: Pacient v roce 2008 ve věku 65 let podstoupil radikální prostatektomii pro acinární adenokarcinom prostaty (pT3a pNX M0, GS 7(4+3), Pn1, R1) se zajištěním adjuvantní radioterapie 65 Gy a hormonální terapie s bicalutamidem do 7/2010. V 6/2022 mu byla provedena radikální plicní lobektomie pro metastatické postižení z karcinomu prostaty a o rok později v 7/2023 mu byla při rozvoji frustní hemiparézy provedena stereotaktická radioterapie oligometastatického postižení mozku, přičemž dle CT zobrazení nebyla prokázána jiná diseminace nebo lokální recidiva, hodnota PSA v té době 16 µg/l. Měsíc po radioterapii v 8/2023 ve svých 80 letech se přihlásil z důvodu změny bydliště do péče našeho centra. Byl patrný vzestup hodnoty PSA na 29,49 µg/l, přirozená hodnota TST v té době byla 2,2 nmol/l, pozvolna snižoval antiedematózní kortikoterapii s dexametazonem 2 mg/den, nebyla zavedena jiná léčba pro metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty. Pacient byl spíše biologicky mladší, s mírným prosáknutím DK nad kotníky, bez zjevného neurologického deficitu, kromě občasného mírného pocitu spazmu a tremoru rukou a zapomnětlivosti byl aktivní, mobilní, soběstačný, s kvalitním zázemím v rodině a motivací k léčbě, celkově v době časně po radioterapii a při zavedené kortikoterapii spíše stavu ještě dle WHO/ECOG 2, ale se zřejmou a rychlou tendencí ke zlepšování na WHO/ECOG 1. Po vzájemné domluvě o možnostech postupu při jednoznačném přání pacienta o p.o. léčbu byla nejprve zahájena androgen deprivací léčba s volbou p.o. relugolixu s cílem dosáhnout dalšího snížení hodnot hladiny TST na administrativně hodnotitelné jako kastracní a s možností vlivu na pokles hladiny PSA a potenciálně i další kontroly nad onemocněním. Při zavedené ADT byl za 4 týdny patrný pokles PSA z původně 29,49 na 10,55 µg/l při současném dosažení kastracní hladiny TST <0,4 nmol/l. Dle kontrolní MR mozku v 11/2023 byly dvě metastázy s patrnou další regresí (t.č. 19 mm a 21 mm) a třetí drobná mikrometastáza stacionární. Aktuální hodnoty PSA v 1/2024 jsou 0,07 µg/l, pacient je celkově nadále v dobrém stabilizovaném stavu a klinicky bez podezření na progresi malignity, s dobrou tolerancí léčby. U pacienta s ohledem na charakteristiky onemocnění a celkově zlepšující se stav byla splněna indikační a úhradová kritéria pro doplnění ARTA cílené terapie, která byla zaháje-

ORGOVYX® ▼
(relugolix) 120 mg
tablets

accord

One & Only oral ADT*

Terapeutická indikace:
Orgovyx® je indikován
k léčbě dospělých
pacientů s pokročilým
hormon senzitivním
karcinomem prostaty.¹



accord

healthcare s.r.o.

Budova Trimaran
Na Strži 2097/63, 140 00 Praha 4
Tel: +420 234 234 400
e-mail: czech-info@accord-healthcare.com

www.accord-healthcare.com/cz

Reference

1. ORGOVYX® Souhrn údajů o přípravku.

CZ-01588-12/2023

ORGOVYX[®]
(relugolix) 120 mg
tablets

One & Only oral ADT*

Zkrácená informace o přípravku

▼ **Orgovyx 120 mg potahované tablety. Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje relugolixum 120 mg. **Terapeutické indikace:** Orgovyx je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým hormon-senzitivním karcinomem prostaty. **Dávkování a způsob podání:** Léčba má být zahájena první den nasycovací dávkou 360 mg (tři tablety), po které následuje dávka 120 mg (jedna tableta) užívaná jednou denně, každý den přibližně ve stejnou dobu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** – Androgen-deprivační léčba může prodloužit QT interval. – V lékařské literatuře byla u pacientů s androgen-deprivační léčbou hlášena kardiovaskulární onemocnění, jako je infarkt myokardu a cévní mozková příhoda. Proto je třeba vzít v úvahu všechny kardiovaskulární rizikové faktory. – Dlouhodobá suprese testosteronu u mužů, kteří podstoupili orchiektomii nebo kteří byli léčeni agonistou receptoru GnRH nebo antagonistou GnRH, je spojena se sníženou densitou kostí. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Orgovyx a perorálních inhibitorů P gp. – Je nutné se vyhnout současnému podávání přípravku Orgovyx s kombinovanými induktory P gp a silnými induktory CYP3A. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky při léčbě relugolixem jsou fyziologické účinky suprese testosteronu, včetně návalů horka (54 %), muskuloskeletální bolesti (30 %) a únavy (26 %). Mezi další velmi časté nežádoucí účinky patří průjem a zácpa (oba 12 %). **Hlášení nežádoucích účinků:** Státní ústav pro kontrolu léčiv; webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> **Doba použitelnosti:** 3 roky **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Accord Healthcare S.L.U., Barcelona, Španělsko. **Registrační číslo:** EU/1/22/1642/001-002 **Datum první registrace:** 29. dubna 2022 **Způsob výdeje:** léčivý přípravek vydáván na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** přípravek je hrazen z veřejného zdrav. pojištění. **Pro úplné informace viz schválené SPC.**
▼ – Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování

CZ-01588-12/2023

accord
healthcare s.r.o.

Budova Trímaran
Na Strži 2097/63, 140 00 Praha 4
Tel: +420 234 234 400
e-mail: czech-info@accord-healthcare.com

www.accord-healthcare.com/cz

na s volbou enzalutamidu, přičemž motivace pacienta a další domluva s ním umožnila přechod na ADT s aplikacemi degarelixu, když úhrada léčby s relugolixem je vázána na monoterapii.

Závěry

Androgenní deprivace navozená u indikovaných pacientů s karcinomem prostaty je jedním z pilířů komplexní péče a léčby. Mezi širší skupinou agonistů LHRH a dvěma antagonisty (degarelix a relugolix) je podstatný rozdíl především v přítomnosti nebo chybění flare fenoménu, který může být spojen s vyšším rizikem komplikací z útlaku, resp. vyžaduje profy-

laktické podávání antiandrogenu. Antagonisté rychle a účinně navozují rozvoj kastrálních hladin testosteronu, ukazuje se i jejich význam pro snížení rizika kardiovaskulárních komplikací u rizikových pacientů a inhibují také sekreci FSH jako významného prvku v kancerogenezi. Nevýhoda u antagonisty degarelixu ve formě injekcí v měsíčním intervalu s poměrně častou lokální reakcí v místě (bolest, erytém) odpadá v případě spolehlivě účinného p.o. antagonisty relugolixu, který kromě rychlého a spolehlivého udržení kastrální hladiny (při dobré compliance pacientů) naopak zase umožňuje po ukončení užívání následný vzestup testos-

teronu a vymizení příznaků z jeho nedostatku. Pozornost, není-li pacient samoplátce, je nutné věnovat omezením úhrady pro monoterapii a také rizikovým lékovým interakcím s využitím možnosti konzultace klinických farmakologů. Relugolix a jeho volba v léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním onemocněním v dobrém nebo následně zlepšeném stavu naráží reálně na omezení s ohledem na potřebu v těchto případech doporučovat cílenou terapii s ARTA do kombinace s ADT. V případě pacientů nevhodných k léčbě s ARTA, typicky např. s ohledem na celkový stav, je pak rozhodování o užívání relugolixu snazší.

LITERATURA

1. Pracovní skupina pro uroonkologii. Zhoubný novotvar prostaty (C61). In: Igor Kiss (ed.). Modrá kniha České onkologické společnosti. 29. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2023. Linkos [Internet]. 1.3.2023 [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/22/868.pdf>.
2. Svoboda T. Karcinom prostaty. In: Vokurka S, Tesařová P et al. Onkologie v kostce. Current Media: Praha; 2018: p. 174-178.
3. Oh WK, Landrum MB, Lamont EB, et al. Does oral antiandrogen use before leuteinizing hormone-releasing hormone therapy in patients with metastatic prostate cancer prevent clinical consequences of a testosterone flare? Urology. 2010;75:642-647.
4. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation the-

rapy for prostate cancer. JAMA 2005;294:238-244.

5. Crawford ED, Tombal B, Keane T, et al. FSH suppression and tumour control in patients with prostate cancer during androgen deprivation with a GnRH agonist or antagonist. Scand J Urol. 2018;52:349-357.

6. Knutsson A, Hsiung S, Celik S, et al. Treatment with a GnRH receptor agonist, but not the GnRH receptor antagonist degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE(-/-) mice. Sci Rep. 2016;6:26220.

7. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int. 2008;102:1531-1538.

8. Van Poppel H, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. Int J Urol. 2012;19:594-601.

9. Saad F, Shore ND. Relugolix: a novel androgen deprivation therapy for management of patients with advanced prostate cancer. Ther Adv Med Oncol. 2021;13:1758835921998586.

10. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. Eur Urol. 2014;65: 565-573.

11. Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. Detail varianty léčivého přípravku ORGOVYX (0267835 - 120MG TBL FLM 30). [cited 2024 Feb 4]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0267835.



Pro vás
a vaše pacienty
vysíláme
PODCASTY

NOVĚ:

**Kdy nám zdravotní
a sociální systém podává
pomocnou ruku?**

Medicínské informace ze Solenu můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.

Více na **www.solen.cz**



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

Dlouhodobé kvalitní přežití mladého muže s metastatickým karcinodem pankreatu předléčeného režimem gemcitabin + nab-paklitaxel při kombinaci nal-IRI + 5-FU/LV

Petra Klimčíková

Onkologická klinika, FN Ostrava

Karcinom pankreatu je onemocnění s vysokou mortalitou, často zachycené v pozdním stadiu. Jedinou kurativní léčbou je chirurgická resekce, výsledky zlepšuje adjuvantní chemoterapie. U pacientů s pokročilým nálezem je v 1. linii paliativní léčby doporučen režim FOLFIRINOX nebo doublet gemcitabin + nab-paklitaxel, ve 2. linii pak po terapii založené na gemcitabinu nal-IRI (pegylovaný lipozomální irinotekan) + 5-fluorouracil (5-FU) + leukovorin (LV), nebo režim s 5-FU, a po terapii s 5-FU gemcitabin v monoterapii či v kombinaci. Nové výsledky prezentované na kongresu ESMO 2023 ukázaly, že v 1. linii paliativní léčby je větším přínosem doublet gemcitabin + nab-paklitaxel než FOLFIRINOX. Prezentujeme kazuistiku 50letého muže s progresí karcinomu pankreatu po chirurgické a adjuvantní léčbě, u něhož bylo po selhání gemcitabinu + nab-paklitaxelu v 1. linii paliativní léčby dosaženo již ročního přežití s dobrou kvalitou života při kombinaci nal-IRI + 5-FU/LV.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, FOLFIRINOX, gemcitabin, pegylovaný lipozomální irinotekan, kazuistika, GENERATE.

Long-term good-quality survival in a young man with metastatic pancreatic cancer pretreated with gemcitabine + nab-paclitaxel regimen achieved with nal-IRI + 5-FU/LV combination therapy

Pancreatic cancer is a disease with high mortality rates, often detected at late stage. Surgical resection is the only curative treatment, and the outcomes are improved by adjuvant chemotherapy. In patients with an advanced finding, the FOLFIRINOX regimen or the doublet gemcitabine + nab-paclitaxel are recommended in the first-line of palliative treatment; in the second-line, following the gemcitabine-based treatment, nal-IRI (pegylated liposomal irinotecan) + 5-fluorouracil (5-FU) + leucovorin (LV), or the regimen with 5-FU are recommended; and following the therapy with 5-FU, gemcitabine in monotherapy or in combination. New results presented at the 2023 ESMO Congress showed that, in the first-line of palliative treatment, the doublet gemcitabine + nab-paclitaxel had a greater benefit than the FOLFIRINOX regimen. We report a case of a 50-year-old man with progression of pancreatic cancer after surgical and adjuvant treatment in whom, after failure of gemcitabine + nab-paclitaxel in the first-line of palliative treatment, one-year survival with a good quality of life was achieved with the combination of nal-IRI + 5-FU/LV.

Key words: pancreatic cancer, FOLFIRINOX, gemcitabine, pegylated liposomal irinotecan, case report, GENERATE.

Úvod

Karcinom pankreatu je onemocnění s vysokou mortalitou, s 5letým přežitím zhruba

10%. Rizikové faktory zahrnují pozitivní rodinnou anamnézu karcinomu pankreatu, obezitu, diabetes 2. typu a kouření. Vzhledem k absen-

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):68-73

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.014>

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 9. 2. 2024

MUDr. Petra Klimčíková

petra.klimcikova@fno.cz

STANDARD 2. LINIE LÉČBY METASTATICKÉHO KARCINOMU PANKREATU¹



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 SPC. Poslední revize textu 08/2022. **2.** Lamb YN, Scott LJ. Drugs. 2017;77:785–792. **3.** Drummond DC et al. Cancer Res 2006;66:3271–3277. **4.** Kalra AV et al. Cancer Res. 2014;74:7003–7013. **5.** Carnevale J, Ko AH. Future Oncol. 2016;12:453–464. **6.** eUpdate -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):v56–v68. **8.** Tempero MA et al. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(4):439–457. **9.** Sohal 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 – 29. 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 koncentrátu obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecanum sucrososatum v pegylované lipozomální formě). **INDIKACE***: Léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, v kombinaci s fl uoruracilem (5-FU) a leukovorinem (LV), u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal smí pacientům předepisovat a podávat pouze lékaři a zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s protinádorovými terapiemi. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal není ekvivalentem nelipozomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorin a fluoruracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku ONIVYDE pegylated liposomal je 70 mg/m² intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut a poté 5FU 2400 mg/m² intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nemá podávat jako monoterapie. Sníženou počáteční dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² je třeba zvážit u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28. V následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/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 3. a 4. stupně souvisejících s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. **Porucha funkce jater**: přípravek se nemá používat u pacientů s hodnotami bilirubinu > 2,0 mg/dl nebo AST a ALT > 2,5násobek horní meze normálu (ULN) nebo > 5násobek ULN, pokud jsou v játrech přítomny metastázy. **Porucha funkce ledvin**: U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Přípravek se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). **KONTRAINDIKACE***: Anamnéza závažné hypersenzitivity na irinotekan nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: **Obecná**: Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal není ekvivalentem jiných nelipozomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován. **Myelosuprese/neutropenie**: Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Febrilní neutropenie je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal je třeba pozastavit, pokud se vyskytne febrilní neutropenie nebo klesne absolutní počet neutrofilů pod 1500/mm³. Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. Předchozí ozařování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. U pacientů s ozařování 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 ozařováním, je třeba postupovat s opatrností. U pacientů s nedostatečnou glukuronidací bilirubinu může při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal existovat zvýšené riziko myelosuprese. U asijských pacientů existuje zvýšené riziko závažné a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely *28 genu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie. **Imunosupresivní účinky a vakcíny**: Je nutné vyvarovat se vakcinaci živými vakcínami. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být snižena. **Interakce se silnými induktory CYP3A4, silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1**: lze podávat se silnými induktory enzymu CYP3A4 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. Je třeba zvážit substituční terapii neindukující enzymy, a to nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. se nesmí podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Podávání je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. Lze podávat se silnými inhibitory UGT1A1 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. **Průjem**: Průjem se může objevit časně (nástup během ≤ 24 hodin po zahájení léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal) nebo opožděně (> 24 hodin). U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmu, je třeba zvážit terapeuticky a profylakticky podávaný atropin, pokud není kontraindikován. Podávání loperamidu je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmu. Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podpůrnou léčbu perorálními antibiotiky. Loperamid se nesmí podávat déle než 48 po sobě následujících hodin z důvodu rizika paralytického ileu. Jestliže průjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamidu, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podpůrné léčbě. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal je třeba odložit do doby, než průjem dosáhne ≤ 1. stupně (0–2 stolice/den více než v době před léčbou). Nesmí se podávat pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zánětlivým onemocněním střev, dokud neodezní. **Cholinergní reakce**: Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou rinitida, zvýšená salivace, zrudnutí, diaforéza, bradykardie, mióza a hyperperistaltika. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin. **Akutní reakce na infuzi a související reakce**: V případě závažných hypersenzitivních reakcí, včetně akutní reakce na infuzi, anafylaktické/anafylaktoidní reakce a angioedému**, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal ukončit. **Předchozí Whippleova operace**: Je třeba sledovat známky infekcí. **Cévní onemocnění**: ONIVYDE pegylated liposomal je spojován s tromboembolickými příhodami, jako je plicní embolie, žilní trombóza a arteriální tromboembolismus. Pro odhalení pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního novotvaru má být odebrána důkladná anamnéza. Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich takové známky nebo symptomy objeví. **Plicní toxicita**: U pacientů léčených nelipozomálním irinotekanem se vyskytly případy 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. Objeví-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. U pacientů s potvrzenou diagnózou ILD je třeba léčbu přípravkem ukončit. **Porucha funkce jater**: Pacienti s hyperbilirubinemií měli vyšší koncentrace celkového SN38, a proto je u nich zvýšené riziko neutropenie. U pacientů s celkovým bilirubinem 1,0–2,0 mg/dl je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. U pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin > 2násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 5násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. Pokud se přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podává v kombinaci s jinými hepatotoxickými léčivými přípravky, je zapotřebí opatrnosti. **Porucha funkce ledvin**: Použití přípravku ONIVYDE pegylated liposomal u pacientů s významnou poruchou funkce ledvin nebylo stanoveno. **Pacienti s podvážou**: u pacientů s body mass indexem < 18,5 kg/m² je třeba postupovat opatrně. **Pomocné látky**: obsahuje 33,1 mg sodíku v lahvičce, což odpovídá 1,65 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. **INTERAKCE***: Souběžné podávání s induktory CYP3A4 (antikonzulziva (fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin), rifampin, rifabutin a třezalka tečkovaná) může snížit a souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 (např. grapefruitovou šťávou, klarithromycinem, indinavirem, regorafenibem, itakonazolem, lopinavirem, nefazodone, nelfinavirem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, vorikonazolem) a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem, regorafenibem) může zvýšit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Současné podávání s cytostatickými látkami (včetně fl ucytosinu) může zhoršit nežádoucí účinky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal**. **FERTILITA***: Před zahájením podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal zvažte možnost poučit pacienty o zachování pohlavních buněk**. **TĚHOTENSTVÍ***: Nedoporučuje se. **KOJENÍ***: kontraindikováno. **ANTIKONCEPCE***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 7 měsíců po ukončení léčby u žen a 4 měsíce u mužů. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: Dbát zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: **Velmi časté**: neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalemie, hypomagnezémie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrať, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení hmotnosti. **Časté**: septický šok, seps, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, lymfopenie, hypoglykemie, hyponatremie, hypofosfatémie, insomnie, cholinergní syndrom, dysgeuzie, hypotenze plicní embolie, embolizace, hluboká žilní trombóza, dyspnoe, dysfonie, kolitida, pruritus**, hemoroidy, hypoalbuminémie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený INR. **Méně časté**: bilární seps, hypersenzitivita, trombóza, hypoxie, ezofagitida, proktitida, kopřivka**, vyrážka**, makulopapulózní vyrážka, diskolorace nehtu. **Není známo****: anafylaktická/anafylaktoidní reakce, angioedém, erytém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI***: Irinotekan (inhibitor topoizomerazy I) zapouzdřený v lipidové dvouvrstvé vezikule nebo lipozomu. Irinotekan je derivátem kamptothecinu. Kamptotheciny působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoizomerazy I. Irinotekan a jeho aktivní metabolit SN-38 vytvářejí reverzibilní vazbu s komplexem topoizomeraza I-DNA a indukují jednoštetčové léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotekan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-38. SN-38 je z hlediska inhibice topoizomerazy I purifi kované z nádorových buněčných linií člověka a hlodavců přibližně 1000krát silnější než irinotekan. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **BALENÍ***: 1 injekční lahvička obsahující 10 ml koncentrátu. **Datum poslední re-vize textu**: 08/2022. **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 viz **Seznam cen a úhrad léčivých přípravků**: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111.

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

** Všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku ONIVYDE pegylated liposomal

ci časných příznaků lokalizovaného onemocnění jsou pacienti diagnostikováni obvykle v pokročilém stadiu. K záchytu karcinomu pankreatu a stanovení resekability se obvykle používá CT s i. v. kontrastem a stále častěji je využívána endoskopická ultrasonografie, která umožňuje také odběr tkáně pro potvrzení diagnózy. Kategorie karcinomu pankreatu podle rozsahu onemocnění zahrnují resekabilní, hraničně resekabilní, lokálně pokročilé a metastatické onemocnění. Významným parametrem při rozhodování o terapeutickém postupu je také celkový klinický a výkonnostní stav pacienta. Jedinou kurativní léčbou je chirurgická resekce, přičemž dlouhodobé výsledky zlepšuje adjuvantní chemoterapie. U pacientů s pokročilým onemocněním je základem léčby systémová chemoterapie režimem gemcitabin + nab-paklitaxel nebo FOLFIRINOX (5-fluorouracil, leukovorin, irinotekan a oxaliplatin) (1).

Podle doporučení České onkologické společnosti (2) je paliativní systémová léčba karcinomu pankreatu stadia IV doporučena u pacientů s výkonnostním stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS 0–2), u nichž prokázala prodloužení celkového přežití (OS) a kvality života. Paliativní chemoterapie by měla být zahájena bezprostředně po potvrzení diagnózy a histologické, popř. cytologické verifikaci. V 1. linii léčby je terapií volby u pacientů s ECOG PS 0–1 kombinovaná chemoterapie režimem gemcitabin + nab-paklitaxel nebo FOLFIRINOX. Gemcitabin v monoterapii je doporučen u pacientů v horším celkovém stavu anebo s omezujícími komorbiditami. Udržovací léčba olaparibem je indikována u pacientů s ECOG PS 0–1 s prokázanou germinální mutací BRCA1/2, u nichž nedošlo k progresi po nejméně 16 týdnech iniciální chemoterapie s platinovým derivátem. Ve 2. linii paliativní léčby při progresi karcinomu pankreatu po terapii založené na gemcitabinu je doporučen nal-IRI (pegylovaný liposomální irinotekan) v kombinaci s 5-FU/LV, který prokázal významné prodloužení OS v porovnání s 5-FU/LV. Ve 2. linii léčby lze také použít režim s kontinuálním 5-FU (případně v kombinaci s oxaliplatinou) u pacientů, kteří byli v 1. linii léčeni režimem s gemcitabinem, a gemcitabin v monoterapii či v kombinaci u nemocných léčených v 1. linii režimem s 5-FU (2).

Na kongresu ESMO byly v roce 2023 prezentovány výsledky klinické studie GENERATE (3), která porovnávala doublet gemcitabin + nab-paklitaxel s režimem mFOLFIRINOX a s režimem S-IROX (S-1, irinotekan, oxaliplatin) v 1. linii paliativní léčby metastatického karcinomu pankreatu. Výsledky překvapivě ukázaly delší OS u pacientů s doubletem v porovnání s triplety chemoterapie při nižší incidenci nehematologické toxicity. Po režimu gemcitabin + nab-paklitaxel lze na základě doporučení použít kombinaci nal-IRI + 5-FU/LV (3). Tuto kombinaci uvádějí ve 2. linii paliativní léčby u pacientů v dobrém výkonnostním stavu po předchozí léčbě gemcitabinem + nab-paklitaxelem všechna stěžejní mezinárodní doporučení (ESMO, NCCN, ASCO) (5–7). Uvádíme kazuistiku relativně mladého pacienta s primárně operabilním karcinodem pankreatu s následnou progresí po adjuvantní léčbě, u něhož po půlroční léčbě kombinací gemcitabin + nab-paklitaxel vedlo podávání nal-IRI + 5-FU/LV ve 2. linii paliativní léčby k již rok trvajícímu významnému snížení aktivity infaustního onemocnění při zvládnutelné snášenlivosti a dobré kvalitě života.

Popis případu

Anamnéza a diagnóza

Osmačtyřicetiletý muž bez závažných interních komorbidit byl v prosinci 2020 vyšetřen pro bezbolestný ikterus. Jde o ženatého otce 2 nezletilých dětí, který žije s rodinou a živí se jako programátor. V osobní anamnéze má alergickou konjunktivitidu, dyslipidemii, artrózu kolen, neužívá žádnou chronickou medikaci, nekouří a udává příležitostný abúzus alkoholu. Byla u něj provedena ERCP (endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie), při které byla popsána stenóza středního žlučodu.

V únoru 2021 byl při reERCP zaveden stent a provedena brush biopsie. Výsledek byl nekonkluzivní, na CT byl negativní nález. Endoskopická ultrasonografie ale odhalila ložisko v hlavě pankreatu o velikosti 2×2 cm a provedená biopsie ukázala suspektní cytologický nález. Hladina CA 19-9 byla 340 U/ml a pacient uváděl váhový úbytek 13 kg za 4 měsíce. Na aktualizované CT byla již patrná akcentace ductus Wirsungi. Doplněné PET/CT

bylo bez známek generalizace a pacient byl indikován k operačnímu výkonu.

Chirurgická a adjuvantní léčba

Operaci podstoupil ve FN Olomouc v květnu 2021, kdy byla provedena pravostranná duodenopankreatektomie s resekci pyloru, rekonstrukce na 1 Roux kličku, pankreatikojejunooanastomóza, hepatickojejunooanastomóza, gastrojejunooanastomóza (end to side), lymfadenektomie a cholecystektomie. Histologické vyšetření prokázalo duktální adenokarcinom pankreatu s fokální „foamy cell“ morfologií, grade 2. Makroskopická velikost tumoru byla 30×25×30 mm, zjištěna byla invaze do duodena, ductus choledochus, retroperitonea, přítomna byla i perineurální invaze, lymfangioinvaze, angioinvaze. Resekční okraje byly kompletně negativní (R0), nalezeno bylo 5 uzlinových metastáz z 12 vyšetřených lymfatických uzlin (TNM klasifikace: pT2 pN2 pMX). Pooperační průběh byl bez závažných komplikací, hojení operační rány sekundární. Pacient byl odeslán k adjuvantní léčbě do místa bydliště (FN Ostrava). Onkoboard doporučil došetření somatické mutace BRCA1/2 a mikrosatelitové nestability (MSI) z tumoru. Pacient byl schopen pooperační chemoterapie, výkonnostní stav (ECOG PS) byl 1, při výšce 184 cm vážil 93 kg a byla přítomna mírná elevace CA 19-9 (55,0 U/ml, norma do 37 U/ml). V červnu 2021 proběhl vstupní pohovor před onkologickou léčbou a byla indikována adjuvantní chemoterapie modifikovaným režimem FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) na 6 měsíců.

Od června do prosince 2021 pacient absolvoval celkem 12 sérií adjuvantní chemoterapie, 1× režim mFOLFOX6 a 11× mFOLFIRINOX s postupnou redukcí dávky oxaliplatinu až na 75 % z důvodu senzitivní periferní polékové neuropatie, pro kterou byl medikován magnezem a přípravkem Neuritogen. Chemoterapie byla aplikována cestou PICC katétru (periferně zavedený centrální žilní katétr). Po léčbě bylo onemocnění bez relapsu, nález na PET/CT byl negativní a onkomarkery v normě (CA 19-9 23,3 U/ml). Genetické vyšetření bylo negativní – germinální ani somatické mutace BRCA 1 a BRCA 2 nebyly prokázány, exprese vyšetřených MMR (mismatch repair) proteinů v nádorové tkáni zachovalá. Pacient byl dále dispenzarizován v remisi onemocnění.

1. linie paliativní léčby

V květnu 2022 byla ale zjištěna elevace CA 19-9 na 949,4 U/ml, na CT infiltrát při radix mesenterii a byl popsán relaps onemocnění. Klinicky byl pacient bez zhoršení, bez váhového úbytku, přetrvávaly u něj mírné dyspeptické potíže s vazbou na příjem stravy a defekaci a sklon k obstipaci, které byly přítomné po celé pooperační období. Informaci o nevléčitelnosti onemocnění pacient slyšel od onkologa poprvé. Myslel si, že je na ni připraven, ale nebylo tomu tak, proto začal pravidelně navštěvovat nemocničního psychologa k lepšímu zvládnutí nové životní situace. Antidepressiva odmítl.

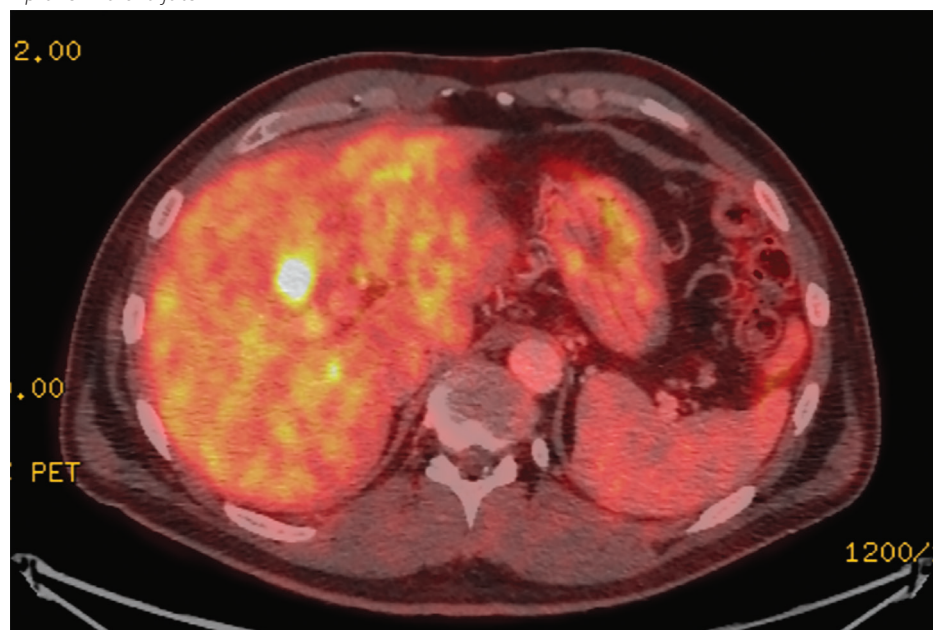
Od května do listopadu 2022 podstoupil paliativní chemoterapii 1. linie gemcitabinem + nab-paklitaxelem v 7 cyklech s redukcí dávky na 80 % pro hemato- a neurotoxicitu. Při vyšetření v září 2022 byla popsána stabilizace onemocnění s poklesem CA 19-9 na 172 U/ml, v listopadu byla ale zjištěna výrazná elevace onkomarkeru CA 19-9 na 2503 U/ml. PET/CT provedené v prosinci 2022 ukázalo nové ložisko hypermetabolismu glukózy v pravém jaterním laloku s centrální lokalizací o velikosti 15 mm (Obr. 1) svědčící pro přítomnost viabilní nádorové tkáně, infiltrát při radix mezenterii zůstal stacionární. Stav byl vyhodnocen jako progresse onemocnění a režim gemcitabin + nab-paklitaxel ukončen. Klinicky během 1. linie paliativní chemoterapie došlo k dalšímu zhoršení periferní neuropatie, do medikace byl přidán pregabalin ke zmírnění neuropatických potíží.

2. linie paliativní léčby

Doporučení České onkologické společnosti i NCCN uvádějí jako doporučený postup po selhání režimu 1. linie paliativní chemoterapie s gemcitabinem u dospělých pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu režim s nal-IRI v kombinaci s 5-FU/LV, jehož účinnost byla potvrzena v klinické studii NAPOLI-1. Tento režim vedl v porovnání s kombinací 5-FU/LV k prodloužení mediánu OS ze 4,2 na 6,1 měsíce.

Pacientovi bylo v té době 50 let, klinicky byl ve výborném stavu (ECOG PS 0–1) s velmi dobrou kvalitou života. Měl pouze intermitentní mírný břišní dyskomfort špatně ovlivnitelný jakoukoliv medikací, který trval od

Obr. 1. PET/CT snímek z prosince 2022 (před zahájením léčby režimem nal-IRI + 5-FU/LV ve 2. linii paliativní léčby metastatického karcinomu pankreatu u 50letého muže) – patrná 15mm metastáza v pravém laloku jater



operace a nezhoršoval se. Po sdělení informace o zhoršení onkologického onemocnění pokračovala intenzivní psychologická podpora u nemocničního psychologa.

V lednu 2023 byla po zajištění žilního vstupu s implantací PICC katétru zahájena léčba režimem nal-IRI + 5FU + LV ve 2. linii léčby (hrzená ze zdravotního pojištění). Vstupní hladina CA19-9 činila 4523 U/ml. Režim léčby zahrnoval nal-IRI v dávce 70 mg/m² i.v., LV v dávce 400 mg/m² i.v. vždy 1. den cyklu s opakováním celého režimu každé 2 týdny. Pro opakované dermatitidy v okolí PICC katétru byl v dubnu 2023 implantován i.v. port do v. subclavia.

Výsledky léčby režimem nal-IRI + 5FU/LV

Pokud se týká tolerance léčby, zaznamenali jsme u pacienta mírnou únavu (astenii stupně II), byla přítomna gastrointestinální toxicita stupně I–II projevující se nauzeou a pálivými bolestmi ve střední části břicha s vazbou na jídlo a defekaci jako akcentace obtížně zvladatelných chronických obtíží. Potíže byly výraznější 1.–3. den cyklu, tedy během aplikace chemoterapie, a pacient byl pro tyto potíže odeslán do centra bolesti, kde mu byl předepsán konopný preparát v kombinaci se slabým analgetikem. Tato léčba měla střední efekt.

Účinnost protinádorové léčby byla hodnocena v květnu 2023 po 7. cyklu. Zjištěna byla parciální remise s metabolickou i morfoloickou regresí ložiska v pravém laloku jater a výrazným poklesem onkomarkeru CA 19-9 na 613 U/ml. Lokoregionální infiltrát podél větvení tr. coeliacus a a. hepatica communis byl morfoloicky bez vývoje pouze s chabou metabolickou aktivitou.

V srpnu 2023 (po 15. cyklu léčby) přetrvávala parciální remise bez hypermetabolismu glukózy, v játrech byly pouze nejednoznačné fokusy ke sledování, došlo k dalšímu poklesu CA 19-9 na 290 U/ml, subjektivně pacient uváděl uspokojivou toleranci léčby a dobrou kvalitu života (pacient byl s rodinou na dovolené v zahraničí a celou ji odřídil). Zjištěna byla pouze perikateérová trombóza v terénu zavedeného portu a pacient byl zajištěn nízkomolekulárním heparinem, od září 2023 byla i.v. aplikována altepláza k rozpuštění trombózy s následnou redukcí dávky antikoagulační terapie.

V listopadu 2023 bylo zjištěno zvýšení CA 19-9 na 566 U/ml, což bylo provázáno zhoršením psychických obtíží pacienta, nicméně na PET/CT v prosinci 2023 byl popsán negativní nález (Obr. 2). Pro klinický benefit a příznivý nález na PET/CT bylo doporučeno pokračovat v terapii.

V lednu 2024 byl podán již 24. cyklus režimu nal-IRI + 5FU/LV. Pacient má ECOG PS

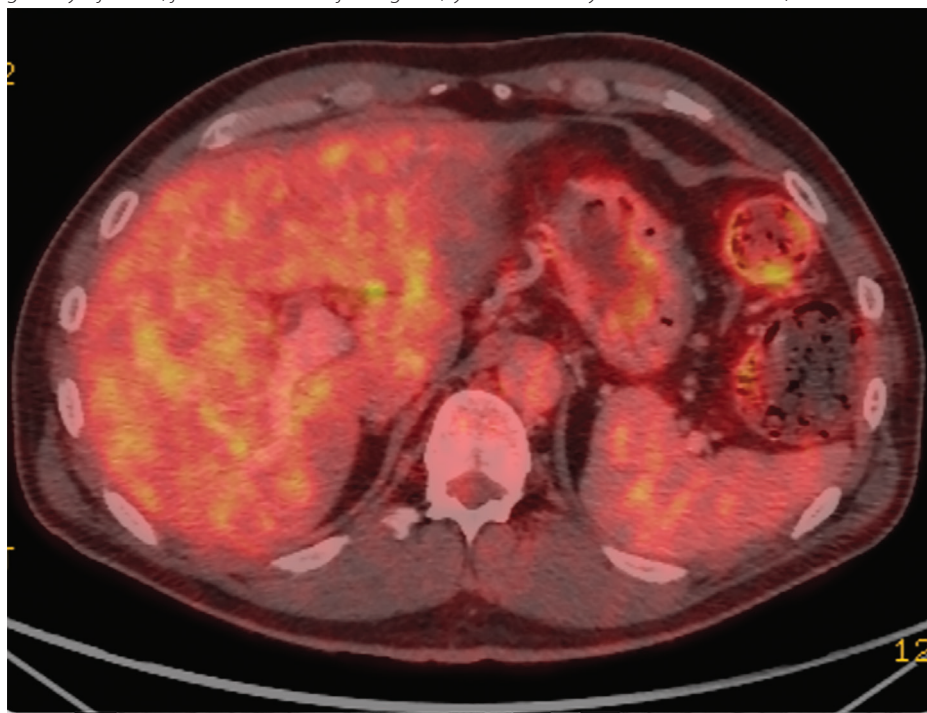
0–1, je bez váhového úbytku, bez zhoršení stavu, žije s rodinou s dobrou kvalitou života, absolvuje rodinné dovolené a pracuje jako programátor.

Diskuze

Tato kazuistika je příkladem pacienta, u něhož bylo možné využít ve 2. linii paliativní léčby metastatického karcinomu pankreatu kombinaci nal-IRI + 5-FU/LV. Tu je podle českých i mezinárodních doporučení vhodné podávat na základě výsledků studie NAPOLI-1 (8) u pacientů předlěčených režimem s gemcitabinem + nab-paklitaxelem.

Doublet chemoterapie gemcitabin + nab-paklitaxel podávaný v 1. linii léčby prokázal zcela nedávno ve studii GENERATE větší přínos ohledně OS a nižší toxicitu v porovnání s tripletem mFOLFIRINOX a S-IROX (3, 4). Jak bylo prezentováno na kongresu ESMO v říjnu 2023 v Madridu, plánovaná předběžná analýza dat 527 pacientů z této multicentrické randomizované otevřené studie fáze II/III porovnávala režim nab-paklitaxel (125 mg/m²) + gemcitabin (1 000 mg/m² 1., 8. a 15. den každého 4týdenního cyklu) s modifikovaným režimem FOLFIRINOX (oxaliplatin 85 mg/m², irinotekan 150 mg/m², l-leucovorin 200 mg/m² a fluorouracil 2 400 mg/m² 1.–3. den každého 2týdenního cyklu) a s režimem S-IROX (oxaliplatin 85 mg/m², irinotekan 150 mg/m² a S-1 80 mg/m²/den 1.–7. den každého 2týdenního cyklu) v 1. linii léčby metastatického nebo recidivujícího karcinomu pankreatu. Výsledky otevřely na kongresu zajímavou diskuzi o tom, jaký režim má být u těchto nemocných preferován. Autoři studie uvádějí medián OS 17,0 měsíců s nab-paklitaxelem + gemcitabinem, 14,0 měsíců s mFOLFIRINOX (HR = 1,29, 95% CI 0,98–1,70) a 13,6 měsíce s režimem S-IROX (HR = 1,29, 95% CI 0,98–1,70) ke květnu 2023. Tyto výsledky jsou podobné

Obr. 2. PET/CT snímek z prosince 2023 po 11 měsících léčby režimem nal-IRI + 5-FU/LV ve 2. linii paliativní léčby metastatického karcinomu pankreatu u 50letého muže – není patrný hypermetabolismus glukózy v játrech, jaterní metastáza je v regresi (vymizení aktivity trvá od května 2023)



jako výsledky předchozí předem plánované analýzy, která proběhla v březnu 2023, a studie byla ukončena pro marnost. Léčba každým z tripletů chemoterapie byla navíc provázena častějším výskytem nehematologické toxicity stupně ≥ 3 (anorexie): u 22, 8 % pacientů s mFOLFIRINOX, u 27,6 % pacientů s režimem S-IROX v porovnání s 5,2 % pacientů s doubletem nab-paklitaxel + gemcitabin. Do studie GENERATE byli zařazeni pacienti ve věku 20–75 let s ECOG PS 0 nebo 1 (3, 4).

Závěr

U mladého pacienta ve věku 50 let s pokročilým adenokarcinomem pankreatu po chirurgické a adjuvantní léčbě režimem mFOLFIRINOX bylo po selhání režimu gemcitabin + nab-paklitaxel v 1. linii paliativní léčby dosaženo velmi dobrého efektu režimu nal-IRI

+ 5-FU/LV ve 2. linii léčby. Při této terapii, kterou pacient užívá již 1 rok, došlo k významnému snížení aktivity generalizovaného onemocnění a zcela jistě k prodloužení života pacienta s infaustní prognózou. Toxicita léčby je akceptovatelná, pacient má velmi dobrou kvalitu života, přes náhled na své onemocnění je pro něj velmi důležitá i psychologická podpora. Tato kazuistika demonstruje přínos režimu nal-IRI + 5-FU/LV u metastatického karcinomu pankreatu po předchozí léčbě režimem s gemcitabinem. Jedná se o sekvenci doporučenou v českých i mezinárodních doporučeních, jejíž využití podporují i výsledky studie GENERATE prezentované na kongresu ESMO 2023, která překvapivě ukázala větší přínos doubletu chemoterapie nab-paklitaxel + gemcitabin v porovnání s tripletem mFOLFIRINOX v 1. linii paliativní léčby karcinomu pankreatu.

LITERATURA

- Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer. Lancet. 2020;395(10242):2008–2020.
- Modrá kniha České onkologické společnosti. Platnost od 1. 3. 2023. Dostupné na: <https://www.links.cz/lekar-a-multi-disciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
- Ohba A, et al. Nab-paklitaxel plus gemcitabine versus modified FOLFIRINOX or S-IROX in metastatic or recurrent pancreatic cancer (JCOG1611, GENERATE): a multicenter, randomized, open-label, three-arm, phase 2/3 trial. ESMO Congress 2023, Abstract 16160.

- Triplet therapy does not outperform doublet treatment first line in metastatic pancreatic cancer. Q&A discussion during the Proffered Paper Session 2 – Gastrointestinal tumours, upper digestive, at the ESMO Congress 2023 (Madrid, Spain, 20–24 October). Available from: <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2023/gastrointestinal-cancers/triplet-therapy-does-not-outperform-doublet-treatment-first-line-in-metastatic-pancreatic-cancer>.
- Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagno-

- sis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(11):987–1002.
- NCCN Guidelines. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1. 2024. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>.
- Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(27):3217–3230.
- Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. Eur J Cancer. 2019;108:78–87.

Svetlobunkový variant atypického fibroxantómu u pacienta s viacpočetnými keratinocytovými karcinómami kože

Vladimír Bartoš

Martinské bioptické centrum, s. r. o., Martin

Úvod: Atypický fibroxantóm (AFX) je zriedkavý mezenchýmový nádor kože s nejasným histogenetickým pôvodom a neurčitým biologickým správaním. Charakteristický je výraznou štrukturálnou variabilitou, ktorá spôsobuje pri bioptickom vyšetrení značné diagnostické rozpaky. Stanovenie diagnózy sa nezaobíde bez použitia širokého spektra imunohistochemických markerov.

Kazuistika: 79-ročný muž s anamnézou viacpočetných keratinocytových karcinómov kože pozoroval vznik ďalšej tumoróznej lézie na ľavom líci, ktorá imponovala ako bazocelulárny karcinóm. Odstránená bola totálnou chirurgickou excíziou. Tumor pozostával z pomerne ohraničeného intradermálne rastúceho nodulu tvoreného populáciou pleomorfných nádorových buniek so svetlou cytoplazmou. Imunohistochemicky bol pozitívny na vimentín, CD163, CD68, CD10 a CD99. Histomorfologický obraz a imunofenotyp zodpovedali svetlobunkovému variantu AFX. Po stanovení diagnózy bol pacient ďalej sledovaný onkodermatológom bez ďalšej terapeutickej intervencie.

Záver: Svetlobunkový AFX je veľmi zriedkavý nádor postihujúci preferenčne oblasť hlavy u starších mužov. Zvyčajne je ťažko diagnostikovateľný, pretože imituje široké spektrum primárnych aj sekundárnych nádorov kože. Vždy musí byť správne odlíšený od iných kožných malignít so svetlobunkovou diferenciáciou, ktoré majú omnoho agresívnejšie biologické správanie, horšiu prognózu a vyžadujú úplne inú liečebnú stratégiu.

Kľúčové slová: atypický fibroxantóm, svetlobunková diferenciácia, nádory kože.

Clear cell atypical fibroxanthoma in a patient with multiple keratinocytic carcinomas of the skin

Introduction: Atypical fibroxanthoma (AFX) is a rare mesenchymal skin tumor of unknown histogenesis and unclear biological behaviour. It is characterized by marked structural variability, which causes great diagnostic embarrassment during biopsy examination. Establishing a correct diagnosis can not be done without using a wide spectrum of immunohistochemical markers.

Case report: A 79-year-old man with a history of multiple keratinocytic skin carcinomas noticed another lesion arising in the left cheek. It looked like basal cell carcinoma and was completely removed by surgical excision. The tumor consisted of a relatively circumscribed intradermal nodule composed of pleomorphic neoplastic cell population with clear cytoplasm. It immunohistochemically expressed vimentin, CD163, CD68, CD10 and CD99. A pathologic diagnosis of clear cell AFX was done. After establishing the diagnosis, the patient was followed-up by an oncodermatologist without further therapeutic intervention.

Conclusion: Clear cell AFX is a unique tumor preferentially affecting the head region in older men. It is usually difficult to diagnose because it mimics a wide range of

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(1):74-77

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.015>

Článek přijat redakcí: 21. 9. 2023

Článek přijat k tisku: 3. 10. 2023

MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH

vladim.bartos@gmail.com

primary and secondary skin neoplasms. It must always be correctly distinguished from other cutaneous malignancies with clear cell differentiation, which have a much more aggressive biological behaviour, worse prognosis and require a completely different therapeutic strategy.

Key words: atypical fibroxanthoma, clear cell differentiation, skin tumors.

Úvod

Atypický fibroxantóm (AFX) je zriedkavý mezenchýmový nádor patriaci do kategórie „nemelanómovej rakoviny“ kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). V poslednej WHO klasifikácii tumorov kože (1) je kategorizovaný ako nádor s nejasným histogenetickým pôvodom a neurčitým biologickým správaním (kód 8830/1). Najčastejšie vzniká na častiach tela chronicky exponovaných slnečnému žiareniu, najmä na hlave a krku u starších osôb s výraznou prevahou mužov (1–4). Incidencia AFX nie je známa, ale v jednej novozélandskej štúdii (5) predstavoval iba 0,002 % všetkých biopsovaných prípadov NMSC. Histologicky pozostáva z mixtúry vretenovitých, histiocytoidných a epiteloidných nádorových buniek, ktoré zvyčajne vykazujú výraznú pleomorfiiu a početné mitózy (1–4). Okrem „bežného“ typu existujú aj zriedkavé varianty AFX s predominujúcou určitou bunkovou populáciou či rastovým vzorom, napr. „čistý“ vretenobunkový, keľoidálny, granulárny, svetlobunkový, rabdoidný, pigmentovaný hemosiderotický, pseudoangiomatózny či myxoidný variant (1, 3, 4). Uvedená štruktúrna variabilita spôsobuje pre patológa značné diagnostické rozpaky, pretože podobný mikroskopický obraz zdieľajú rôzne iné nádory a keďže AFX nemá špecifický imunofenotyp, je vylučovacou diagnózou (1, 3, 4). V predkladanom článku autor opisuje prípad svetlobunkového variantu AFX u staršieho pacienta. Snaží sa v ňom poukázať na problematiku stanovenia správnej diagnózy a spôsob diagnostického myslenia pri biopsickom vyšetrení tejto zaujímavej nádorovej jednotky.

Kazuistika

Predmetom kazuistiky je 79-ročný muž, ktorý bol dlhodobo dispenzarizovaný v dermatoonkologickej ambulancii s viacpočetnými keratinocytovými karcinómami kože. Vo veku 70 rokov mal diagnostikovaný a chirurgicky odstránený keratoakantóm vyrastajúci za ľavou ušnicou a následne aj solídno-cystický bazocelulárny karcinóm lo-

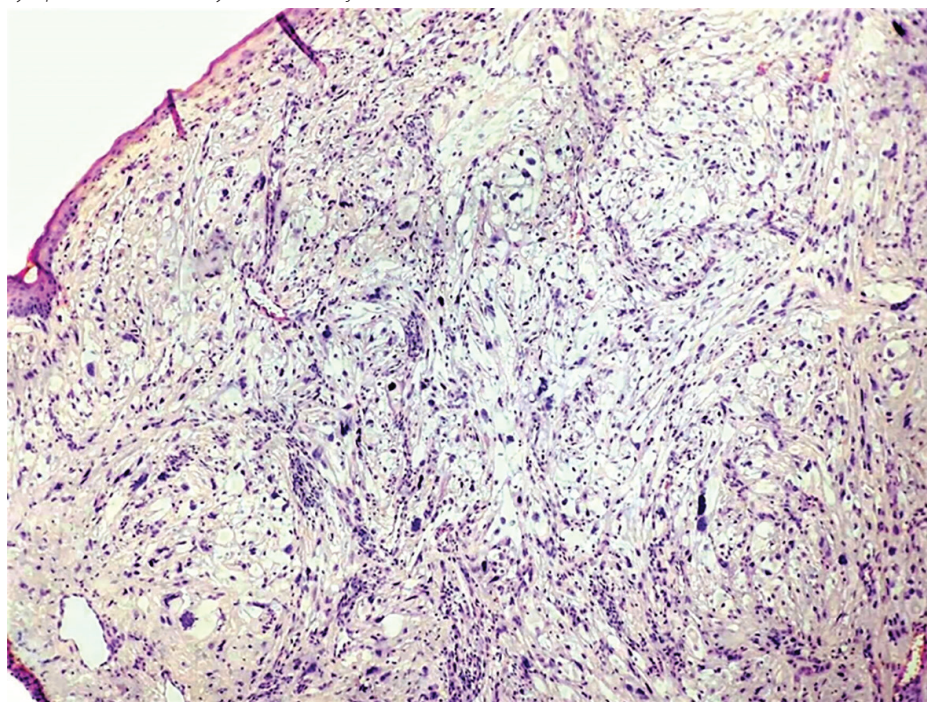
kalizovaný za pravou ušnicou. Ako 75-ročný mal extirpovaný dobre diferencovaný vekuálny skvamocelulárny karcinóm v ľavej infraaurikulárnej oblasti. O rok neskôr mal resekovaný dobre diferencovaný skvamocelulárny karcinóm na čele vľavo. Všetky nádory boli odstránené kompletne s intaktnými resekčnými okrajmi a v sledovanom období bez známkov lokálnej recidívy. Vo veku 79 rokov pacient pozoroval niekoľko mesiacov rast ďalšej kožnej lézie na ľavom líci. Klinicky išlo o nebolestivý mierne prominujúci hnedobelavý nodul priemeru 5 mm imponujúci ako bazocelulárny karcinóm. Odstránený bol totálnou chirurgickou excíziou. Histologické vyšetrenie potvrdilo v kóriu pomerne ohraňované solídne ložisko pozostávajúce z pleomorfnej nádorobunkovej populácie (Obr. 1). Bunky mali voluminóznou svetlú až jemne eozinofilnú cytoplazmu a vykazovali zjavnú pleomorfiiu, miestami až monštruóznym vzhľadom s veľkými laločnatými hyperchrómnymi jadrami (Obr. 2). Dôkaz hlienu aj polysacharidov v cytoplazme (farbenie alcianovou modrou a metodikou PAS) bol negatívny. Mitózy sa vy-

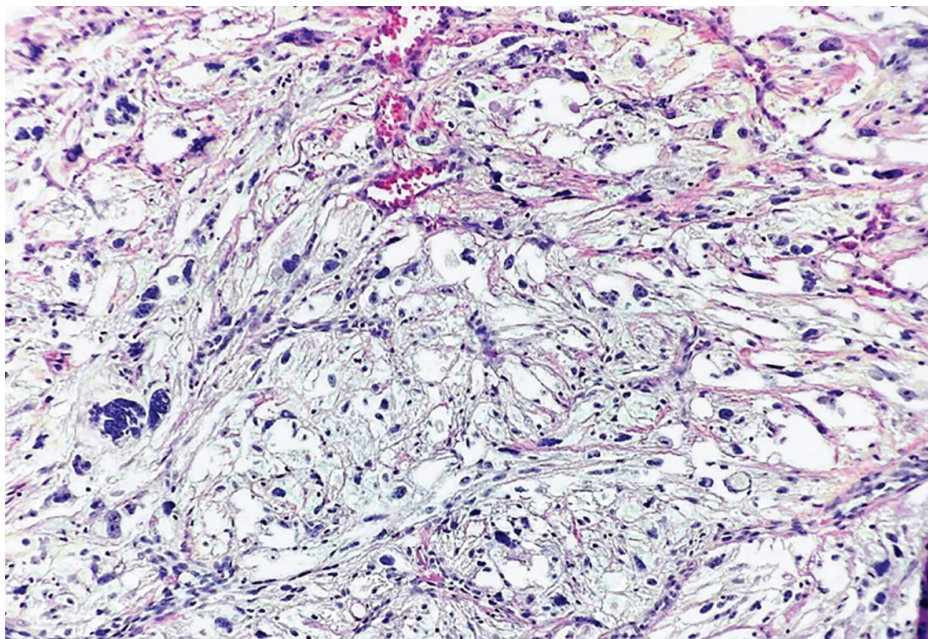
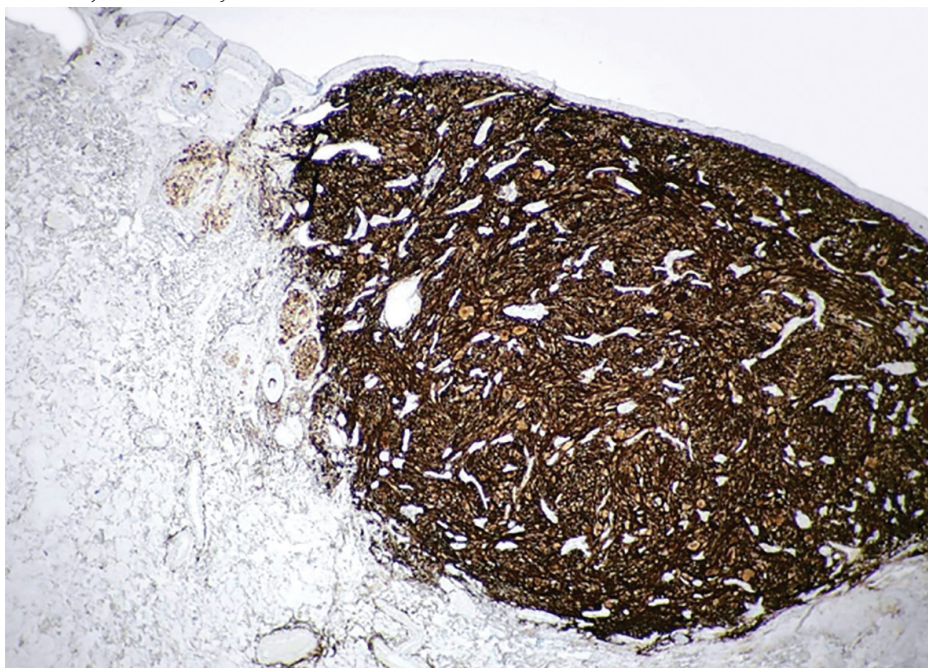
skytali len sporadicky. Nádor rástol striktnie intradermálne a nezasahoval do podkožného tuku. Imunohistochemicky bol pozitívny na vimentín, CD163, CD68, CD10 (Obrázok 3) a CD99 a negatívny na polyklonové cytokeratíny AE1/AE3, CD45, proteín S100, melan A, dezmin a alfa-hladkosvalový aktín. Bez nekroz, bez lymfovaskulárnej či perineurálnej nádorovej propagácie. Histomorfologický obraz a imunofenotyp zodpovedali svetlobunkovému variantu AFX. Nádor bol odstránený celý s minimálnou vzdialenosťou od resekčných línií 3,0 mm. Po stanovení diagnózy bol pacient ďalej sledovaný onkodermatológom bez ďalšej terapeutickú intervencie.

Diskusia

Hoci je AFX dlho (viac ako pol storočia) známa onkologická jednotka, stále je zdrojom kontroverzných diskusií týkajúcich sa histogenézy, terminológie a biologického správania (1, 3, 4). Pôvod tumoru je síce nejasný, ale väčšina znakov napovedá o fibroblastovom/histiocytovom origu (3, 4), čo potvrdzuje aj náš prípad. Štruktúrne aj imunofenotypovo je

Obr. 1. Solídny intradermálne rastúci nádor pozostávajúci z populácie pleomorfných buniek so svetlou cytoplazmou (hematoxylín & eozín, obj. 10x)



Obr. 2. Detail na pleomorfnnú nádorovobunkovú populáciu (hematoxylín & eozín, obj. 20×)**Obr. 3.** Imunohistochemická pozitivita nádoru na CD10. Zreteľné je jeho ostré ohraničenie od strómy (hematoxylín & eozín, obj. 4×)

príbuzný pleomorfnému dermálnemu sarkómu (PDS), ktorý je klasifikovaný ako invazívny zhubný nádor (1) a podľa názorov niektorých autorít môže ísť o morfológické spektrum jednej neoplázie (1, 3, 4, 6). Obidva nádory totiž pozostávajú z takmer identickej populácie atypických/pleomorfných buniek, ale zatiaľ čo AFX je zvyčajne dobre ohraničený, intra-dermálne lokalizovaný a neobsahuje nekrózy, PDS rastie infiltratívne, invaduje hlboko až do podkožia a často je sprevádzaný nekrózami a perineurálnou či lymfovaskulárnou nádorovou propagáciou (1, 2, 4).

Aj napriek „hrozivému“ mikroskopickému obrazu je AFX klinicky indolentný a prognosticky veľmi priaznivý tumor s nízkym podielom lokálnych recidív a minimálnym (ak vôbec nejakým) metastatickým potenciálom (1, 2, 4). Doteraz najväčšia metaanalýza (2) revidujúca 2912 pacientov s celkom 2939 AFX potvrdila, že k lokálnym recidívam dochádza v 7,6 % prípadov a k metastázam v 2,7 % prípadov. O metastatickom potenciáli AFX sa však v literatúre stále polemizuje. Niektoré zdroje k nemu pristupujú veľmi rezervovane a predpokladajú (1, 4–6), že väčšina dokumentovaných metastáz-

zujúcich AFX v skutočnosti predstavuje inú malignitu, napr. PDS, ktorá bola nesprávne diagnostikovaná. Midden et al. (6) retrospektívne analyzovali 40 nádorov pôvodne diagnostikovaných ako AFX, z ktorých po dôkladnej revízii až jedenásť reklasifikovali na PDS a jeden dokonca na vretenobunkový skvamocelulárny karcinóm. Až tretina prípadov AFX teda v skutočnosti predstavovala inú prognosticky závažnejšiu kožnú malignitu. Dôležité je pripomenúť, že na spoľahlivú diferenciáciu AFX a PDS je dôležité kompletne odstránenie celého tumoru s dostatočným lemom intaktnej strómy, keďže kľúčovým znakom na ich odlišenie sú hĺbka infiltrácie a rastový charakter nádorovobunkovej populácie na periférii lézie (4, 6).

Zaujímavosťou nášho príspevku je svetlobunkový variant AFX, ktorý je raritný a tvorí asi 5 % všetkých typov AFX (7). Podľa posledných informácií bolo doposiaľ publikovaných len 21 prípadov, ktoré sumarizuje vo svojej recentnej práci Katafygiotis (8). Priemerný vek pacientov je 78 rokov s pomerom mužov a žien 6 : 1. Prevažná väčšina lézií (76,2 %) vyrastá na hlave (8). Klinicky sa svetlobunkový AFX prejavuje ako nebolestivý hnedastý alebo načervenalý kožný plak alebo nodul (8). Zvyčajne rastie pomerne rýchlo, takže interval medzi nástupom ochorenia a diagnózou je relatívne krátky (8). V tomto smere náš prípad korešponduje s literárnymi údajmi. Hoci samotný mikroskopický vzhľad AFX nemá žiadny prognostický význam, AFX s dominujúcimi svetlobunkovými črtami si zasluhuje pozornosť z pohľadu diferenciálnej diagnostiky. Tá totiž zahŕňa rôznorodé svetlobunkové nádorové jednotky rôznej histogenézy, ktorých odlišenie sa nezaobíde bez širokého panelu imunohistochemických vyšetrení. AFX je pozitívny na vimentín, CD68, CD10, CD1a, procollagen 1, fascín, α 1-antichymotrypsín a variabilne pozitívny na CD99, CD163, α -hladkosvalový aktín a Faktor XIIIa (2, 7–10). Prevažná väčšina uvedených markerov svedčí o myofibroblastovej/fibrohistiocytovej diferenciácii. Negatívny je pri dôkaze proteínu S100 a melan A/MART1 (melanocytový pôvod), cytokeratínov (epitelový pôvod), dezminu (svalový pôvod), CD34 a CD31 (endotelový pôvod) (2, 7–10). V rámci diferenciálnej diagnostiky pripadajú do úvahy najmä svetlobunkový variant maligného melanómu kože (clear cell/balloon cell melanoma), svetlobunkový sarkóm mäkkých

tkanív, svetlobunkový variant skvamocelulárneho a bazocelulárneho karcinómu, svetlobunkový hidradenokarcinóm, trichilemálny karcinóm, pleomorfný liposarkóm, nádor z perivaskulárnych epitelioidných buniek (PECómy) a v neposlednej miere metastáza svetlobunkového karcinómu z viscerálnych orgánov, najmä renálneho pôvodu (7–11). Detailný opis týchto jednotiek by výrazne presahoval rámec tohto článku, preto sú v nasledujúcom texte uvedené len ich základné imunofenotypové znaky. Svetlobunkové karcinómy exprimujú spektrum rôznych cytokeratínov, ktoré pri AFX konštantne absentujú. Potrebné je spomenúť, že svetlobunkový renálny karcinóm aj bazocelulárny karcinóm kože sú zvyčajne pozitívne na CD10, ktorý je aj markerom AFX, na čo treba myslieť najmä pri probatórnych biopsiách kožných tumorov so zachytením len časti nádorového tkaniva. Malígny melanóm aj svetlobunkový sarkóm mäkkých tkanív exprimujú základné melanocytové markery melan A, HMB45 a S100

(hoci nie vždy všetky konštantne), ktoré taktiež pri AFX absentujú. Aj PECómy sú imunoreaktívne na melanocytové markery s koexpresiou svalových markerov. Pleomorfný liposarkóm obsahuje aspoň malé množstvo lipoblastov, ktoré sú reaktívne na S100 a pri AFX sa nevyskytujú.

Samotný klinický manažment AFX sa neodlišuje od manažmentu „bežnej“ formy NMSC. Štandardne je odporúčaná široká chirurgická excízia, na spodine aj so zahrnutím intaktného tukového tkaniva (5). Po operácii by mal byť pacient sledovaný každých 6 mesiacov po dobu 2 rokov (5). V prípade nemožného kompletného odstránenia nádoru a pri recidivujúcich léziách môže byť benefitom lokálna rádioterapia (5), hoci neexistujú konsenzuálne odporúčania týkajúce sa optimálnej dávky a frekvencie tejto formy adjuvantnej liečby (8).

V našej kazuistike stojí za zmienku koincidencia AFX s ďalšími typmi kožných malignít, konkrétne keratinocytových karcinómov.

V literatúre sme našli tri väčšie súborné práce (12–14) vyjadrujúce sa aj ku komorbidite pacientov s AFX. Pridružené malignity kože (najmä bazocelulárny a skvamocelulárny karcinóm, menej melanóm) sa u nich vyskytovali v 50,9–64,1 % prípadov (12–14). Možno teda konštatovať, že ide o častý fenomén, ktorý pravdepodobne odzrkadľuje spoločný etiologický faktor NMSC a tým je nadmerná expozícia slnečnému žiareniu.

Záver

Svetlobunkový AFX je veľmi zriedkavý nádor postihujúci preferenčne oblasť hlavy u starších mužov. Zvyčajne je ťažko diagnostikovateľný, pretože imituje široké spektrum primárnych aj sekundárnych nádorov kože. Vždy však musí byť správne odlišený od iných kožných malignít so svetlobunkovou diferenciáciou, ktoré majú omnoho agresívnejšie biologické správanie, horšiu prognózu a vyžadujú úplne inú terapeutickú stratégiu.

LITERATÚRA

1. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, et al. WHO Classification of Skin Tumours. 4th Edition, IARC: Lyon; 2018: p.368-369.
2. Koch M, Freundl AJ, Agaimy A, et al. Atypical Fibroxanthoma – histological diagnosis, Immunohistochemical markers and concepts of therapy. Anticancer Res. 2015;35(11):5717-5735.
3. Agaimy A. The many faces of atypical fibroxanthoma. Semin Diagn Pathol. 2023; 40(4):306-312.
4. Mentzel T, Requena L, Brenn T. Atypical fibroxanthoma revisited. Surg Pathol Clin. 2017;10(2):319-335.
5. Withers AH, Brougham ND, Barber RM, et al. Atypical fibroxanthoma and malignant fibrous histiocytoma. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64(11):e273-278.
6. Van Midden D, Flucke UE, Amir AL, et al. Atypical fib-

- roxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma: Is superficial infiltration in subcutaneous tissue acceptable in AFX? Ann Diagn Pathol. 2022;58:151915.
7. Tardío JC, Pinedo F, Aramburu JA, et al. Clear cell atypical fibroxanthoma: Clinicopathological study of 6 cases and review of the literature with special emphasis on the differential diagnosis. Am J Dermatopathol. 2016; 38(8):586-592.
8. Katafygiotis P. Clear cell atypical fibroxanthoma: A case report and review of the literature. World Acad Sci J. 2021;3(4) No.38.
9. Brau Javier CN, Valentín Colón DC, Sánchez JL, et al. Clear-cell atypical fibroxanthoma: a combined immunohistochemistry analysis. Am J Dermatopathol. 2016;38(10):775-779.
10. Nguyen CM, Chong K, Cassarino D. Clear cell atypical fib-

roxanthoma: a case report and review of the literature. J Cutan Pathol. 2016;43(6):538-542.

11. Bedir R, Agirbas S, Sehitoglu I, et al. Clear cell atypical fibroxanthoma: a rare variant of atypical fibroxanthoma and review of the literature. J Clin Diagn Res. 2014;8(6):FD09-11.
12. Wollina U, Schönlebe J, Ziemer M, et al. Atypical fibroxanthoma: a series of 56 tumors and an unexplained uneven distribution of cases in Southeast Germany. Head Neck. 2015;37(6):829-834.
13. Bitel A, Schönlebe J, Krönert C, et al. Atypical fibroxanthoma: An analysis of 105 tumors. Dermatologic Therapy. 2020;e13962.
14. Phelan PS, Rosman IS, Council ML. Atypical fibroxanthoma: the Washington university experience. Dermatol Surg. 2019;45(12):1450-1458.

VÁŽENÍ ČTENÁŘI, DĚKUJEME, ŽE PŘÁVĚ DOČÍTÁTE LETOŠNÍ PRVNÍ ČÍSLO ONKOLOGIE

a protože v redakci známe ediční plán na rok 2024, víme, že se máte na co těšit. Na stránkách našeho časopisu se s předními odborníky z oboru zaměříme na témata věnovaná imunoterapii, precizní medicíně, ale i onkourologii, léčbě karcinomu pohlavních orgánů nebo žaludku.

Prostor dostanou i mladí lékaři k představení zajímavých kazuistik ze své praxe.



Pokud byste přesto měli pocit, že vám na stránkách některá oblast či téma chybí, napište nám do redakce na email: kultanova@solen.cz své postřehy.



Rekonštrukcia Limbergovým lalokom po excízii bazocelulárneho karcinómu

Júlia Bartková^{1, 2, 3}, Dominika Miklišová³, Miroslava Verbat⁴, Ema Šutaková⁵, Jana Bartošková⁶,
Iva Tresnerová², Břetislav Lipový^{2, 3}

¹Klinika popáleninové medicíny, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Klinika popálenin a plastické chirurgie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

³Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁴I. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁵II. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁶Klinika estetické medicíny a plastické chirurgie, Relief Clinic Znojmo

Bazocelulární karcinóm (basal cell carcinoma, BCC) je najčastejším kožným tumorom u jedincov so svetlou pokožkou s neustále narastajúcou celosvetovou incidenciou. Pacienti s BCC predstavujú narastajúcu záťaž pre systém zdravotnej starostlivosti, práve aj z dôvodu ich vysokého výskytu čím sa neustále zvyšujú náklady na poskytovanú zdravotnú starostlivosť. Je preto veľmi dôležité pracovať na neustálom zlepšovaní preventívnych programov venujúcich sa problematike a riešeniu rastúceho problému rakoviny kože.

Kľúčové slová: bazocelulárny karcinóm, nemelanómová rakovina kože, Limberg lalok, rekonštrukcia.

Limberg flap reconstruction after basal cell carcinoma excision

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin tumor in fair-skinned people with a constantly increasing worldwide incidence. Patients with BCC represent a great burden on the health care system, because of their high incidence, which constantly increases the costs of the provided health care. It is therefore very important to work on the continuous improvement of preventive programs dedicated to the issue and solving the growing problem of skin cancer.

Key words: basal cell carcinoma, non melanoma skin cancer, Limberg flap, reconstruction.

Úvod

Onkologické ochorenie kože rozdeľujeme na dve hlavné kategórie – malígnu melanóm a nemelanómový karcinóm kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Existujú dva hlavné podtypy NMSC, BCC a spinocelulárny karcinóm (squamous cell carcinoma, SCC). Patofyziológia rakoviny kože je multifaktórová, aj keď hlavným rizikovým faktorom je ultrafialové žiarenie (ultra violet radiation, UVR), ktoré spôsobuje poškodenie DNA, génové mutácie, imunosupresiu, oxidačný

stres a zápal. Udáva sa, že najčastejšou premalígnou kožnou léziou je aktinická keratóza (AK), ktorá sa prejavuje ako keratotická lézia na mieste vystavenom slnku. Ak sa nelieči, môže prejsť do malígnej transformácie (1). Približne 25 % až 60 % SCC pochádza z AK (2). Chronické zápalové zmeny, jazvy po popálení, trauma alebo chronický vred, môže tiež viesť k rozvoju rakoviny kože. Transplantácia orgánov je ďalším rizikovým faktorom, uvádza sa, že medicínsky indukovaná imunosupresia je významným rizikovým faktorom rakoviny

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):78-82
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.016>
Článek přijat redakcí: 20. 9. 2023
Článek přijat k tisku: 10. 10. 2023

MUDr. Júlia Bartková, MBA
bartkovaj@yahoo.com

kože (3). Pri imunosupresii je najvyššie riziko vzniku SCC, menej častý je BCC. Pacienti, ktorí v minulosti prekonalí nemelanómovú rakovinu kože, majú zvýšené riziko vzniku ďalšieho tumoru. Socioekonomické faktory, ako napríklad nižšia úroveň vzdelania, môžu tiež zvýšiť riziko rakoviny kože, pretože práve títo jedinci môžu mať nižšie znalosti o dôležitosti a možnostiach preventívnych opatrení (4). Je dôležité uvedomiť si, že BCC je komplexné ochorenie, pri ktorom kľúčovú úlohu v etio-patogenéze zohráva súhra medzi fenotypom (UVR-senzitívny) a genotypom (somatické mutácie a zárodočné mutácie/polymorfizmy).

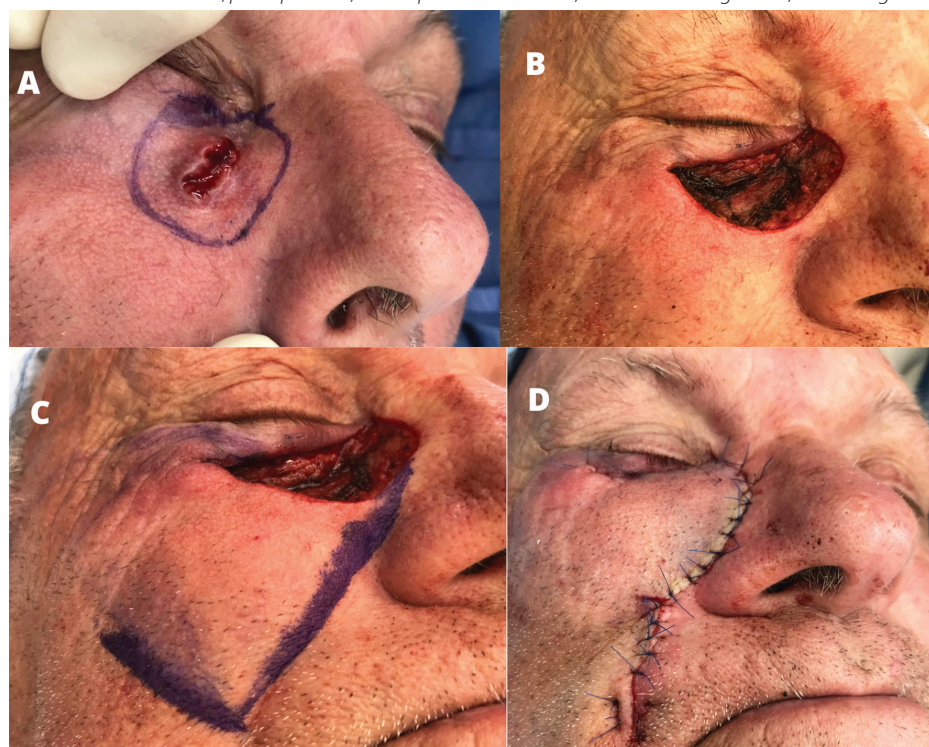
Popis prípadu

73-ročný muž navštívil Kliniku popálenín a plastickej chirurgie Fakultnej nemocnice Brno na základe odporúčania kožného lekára s podozrením na bazocelulárny karcinóm pravej periokulárnej oblasti. Suspektná lézia sa pod mediálnym kútikom pravého oka prvýkrát objavila šesť mesiacov predtým ako vyhľadal lekára. Pacient sa v danom čase liečil s hypertenziou a hyperlipidémiou na medikácii (bisoprolol, perindopril, rosuvastatín), benígnou hypertrofiou prostaty, hepatopatiou a depresívnou poruchou. Pred približne 20 rokmi, ochorel na hepatitídu C a bol hospitalizovaný na infekčnom oddelení. Má za sebou niekoľko operácií, dvakrát podstúpil operáciu inguinálnej hernie a artroskopiú ľavého kolena. Pacient je nefajčiar, bez alergií, bez rodinej anamnézy onkologického ochorenia. Vzhľadom na lokalizáciu lézie sme zvolili excíziu a uzáver defektu – Limberg lalokom v jednom kroku a to v lokálnej anestézii, 1% mezokainom s prídavkom adrenalínu. Predoperačne bol exulcerovaný tumor s rozmermi 15×7 mm v pravej periorbitálnej oblasti pod mediálnym kútikom. V okolí suspektných lézií neboli žiadne známky začervenania alebo opuchu. Chirurgická excízia bola v celom obvode lézie s bezpečnostným lemom 1,5 cm, do hĺbky až k *musculus orbicularis oculi*. Vzhľadom k lokalizácii defektu, veku a preferenciám pacienta sa zvolil širší bezpečnostný lem excízie, aby bolo možné ranu hneď v následnom kroku uzavrieť bez nutných ďalších reoperácií. Vzniknutý defekt po excízii bol veľkosti približne 3×4 cm. Na uzavretie primárneho defektu sme zvolili Limberg lalok z pravého líca pacienta. Limberg lalok bol nakreslený vo forme

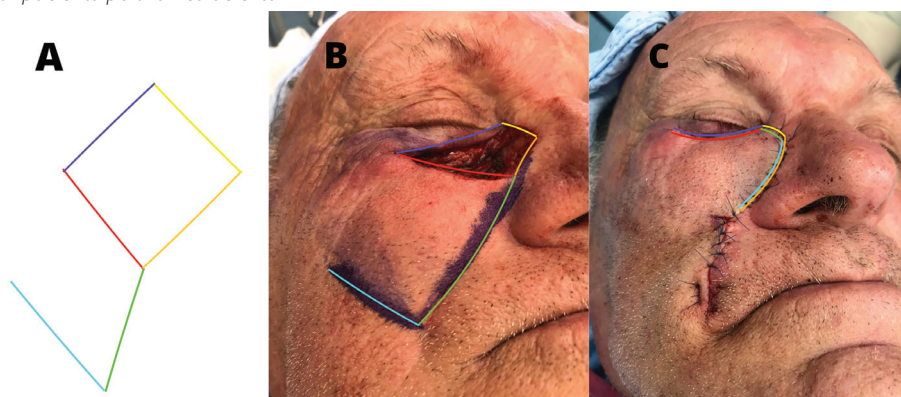
kosoštvorca so štyrmi rovnakými stranami, s dvoma uhlami 60° a dvoma uhlami 120°. Prvý rez bol vedený priamo ako predĺženie malej uhlopriečky a tým vytváral uhol 120°. Druhý rez bol vedený pod uhlom 60° oproti prvému rezu. Lalok bol navrhnutý tak, aby rekonštruoval primárny defekt, zatiaľ čo sekundárny defekt sa uzavrel paralelným natiahnutím pozdĺž línií štiepiteľnosti kože (Relaxed Skin Tension Lines, RSTL) (Obr. 1, 2). V pooperačnom sledovaní, prvý deň po operácii bol prítomný otok v oblasti rany, pacientovi bol predpísaný aescin pre jeho protizápalové a antiedematózne účinky. Štyri dni po operácii sa pacient sťažoval na silný otok oboch viečok pravého oka s mierou sekréciou, v rane sa objavilo začervenanie.

Pacient dostal antibakteriálnu masť – na báze bacitracínu a neomycínu a bolo mu odporučené denne aplikovať umelé slzy, aby sa predišlo vysychaniu oka. Jedenásť dní po operácii začal otok pomaly ustupovať, rana bola bez sekrécie a sťahy boli extrahované (Obr. 3). Pätnásť deň po operácii prišiel pacient na poslednú kontrolu. Rana bola čistá a pevná, bez otoku alebo dehiscencie (Obr. 4). Histologické vyšetrenie potvrdilo diagnózu nodulárneho bazaliómu so skvamóznymi znakmi, excízia tumoru bola *in sano* v celom svojom rozsahu. Pacientovi sa vzhľadom k potvrdenej diagnóze doporučilo ďalšie sledovanie cestou dermatologickej ambulancie. Pacient bol s celkovým funkčným i estetickým výsledkom operácie veľmi spokojný.

Obr. 1. A. Lokální nález, předoperačně; B. Kompletná excízia BCC; C. Návrh Limberg laloku; D. Limberg lalok



Obr. 2. A. Jednoduchý náčrt – kosoštvorec/Limberg lalok; B. Schématický náčrt rekonstrukcie Limberg lalokom na tvár pacienta pred uzavretím vzniknutého defektu; C. Schématický náčrt rekonstrukcie na tvár pacienta po uzavretí defektu



Obr. 3. A, B. Ambulantná kontrola 15. deň od excízie



Diskusia

NMSC sa dlhodobo zaradzuje k najčastejším diagnostikovaným onkologickým ochoreniam v Českej republike (ČR) a incidencia každým rokom narastá. V roku 2018 bolo v ČR novo diagnostikovaných 28 520 ochorení, tj. 268,4 na 100 000 osôb, čo predstavuje takmer tretinu (32,6 %) všetkých novo diagnostikovaných zhubných novotvarov (ZN) v tomto roku. Incidencia je dlhodobo vyššia u mužov ako žien, v pomere 1,2 : 1 (5). V rámci Európy stojí ČR v incidencii NMSC na 19. mieste (6). V roku 2018 zomrelo na NMSC 178 osôb, tj. 1,7 na 100 000 osôb (5). Pri medzinárodnom porovnaní úmrtnosti na NMSC obsadzuje ČR v Európe 21. miesto (6). Regionálne porovnanie výskytu NMSC ukázalo medzi jednotlivými krajinami ČR značné rozdiely. V období 2014–2018 bola najnižšia hrubá incidencia zaznamenaná pre Ústecký a Stredočeský kraj, naopak najvyššiu hrubú incidenciu dosiahol kraj Olomoucký (5).

Spinocelulárny karcinóm je malígny nádor z epidermálnych keratinocytov invadujúci do dermi. SCC predstavuje približne 16 % prípadov rakoviny kože. Obvyklá expozícia slnku má najsilnejšiu súvislosť s výskytom SCC. V skorých štádiách je lokálne invazívny, ale v pokročilých štádiách môže metastázovať lymfatickým alebo hematogénnym šírením. Odhadovaný výskyt metastáz je 3 % až 10 % (7). SCC sa môže prezentovať ako nehojace sa lézie na povrchu vystavenom slnku, klinické prejavy sa líšia od papúl, nodulov, plakov alebo erozívnych lézií, ktoré v pokročilých štádiách napadajú spodné tkanivo. Najprv sa môže prejaviť ako nehojaca sa erytematózna papula s drsným povrchom prechádzajúcim do nodulárnej papule alebo

plaku. Aj po minimálnej provokácii je vysoké riziko krvácania z nádoru. Pri odstránení v počiatočnom štádiu sa prognóza pacienta považuje za vynikajúcu. V pokročilých štádiách je zvyčajne potrebný rozsiahly chirurgický zákrok. SCC sa šíri najskôr regionálne do okolitej kože, potom metastázuje do lymfatických uzlín cez lymfatické cievy a do okolitých orgánov hematogénnym šírením. Malígny melanóm je najzávažnejším typom rakoviny kože. Predstavuje síce len 4 % všetkých druhov rakoviny kože (7), ale je zodpovedný za 65 % úmrtí na rakovinu kože (8). Celkovo v Českej republike incidencia zhubného melanómu kože narastá. V roku 2018 bolo v ČR novo diagnostikovaných celkom 2 625 prípadov, teda 24,7 na 100 000 osôb s pomerom zastúpenia mužov a žien 1,2 : 1 (5). Pri medzinárodnom porovnaní stojí ČR v incidencii tohto ochorenia v Európe na 15. mieste (6). Toto ochorenie bolo v rámci onkologických diagnóz 19. najčastejšou príčinou úmrtí v roku 2018. V súvislosti so zhubným melanómom kože v roku 2018 zomrelo 410 osôb, tj. 3,9 úmrtí na 100 000 osôb (5). Pri medzinárodnom porovnaní mortality na toto ochorenie obsadzuje Česká republika v Európe 17. – 22. priečku (6). Najnižšia hrubá incidencia v období 2014 – 2018 bola zaznamenaná u mužov aj u žien pre Ústecký kraj. Naopak najvyššia hrubá incidencia tohto ochorenia bola viditeľná u mužov v Pardubickom kraji a u žien v Královohradeckom kraji (5). Malígny melanóm pochádza z epidermálnych melanocytov a môže sa vyskytovať v akomkoľvek tkanive obsahujúcom tento typ buniek. Podľa histologického vzoru existujú 4 hlavné podtypy melanómu: povrchový, nodulárny, lentigo maligna a akralny lentiginózný (7).

Obr. 4. Ambulantná kontrola 11. deň od excízie



Povrchový melanóm predstavuje najbežnejší podtyp a predstavuje 75 % všetkých melanómov. Melanóm tohto histologického podtypu rastie najskôr horizontálne a potom sa začne šíriť vertikálne. Najčastejšou lokalizáciou sú dolné končatiny u žien a chrbát u mužov. Prognóza pacienta s melanómom závisí od hĺbky primárneho nádoru a prítomnosti alebo neprítomnosti metastáz (7). BCC sa klinicky javí ako pomaly rastúci nodulárny uzlík, na periférii sprevádzaný typickým ružovým perličkovým lemom, ktorý má tendenciu postupne centrálne ulcerovať, často s tvorbou sprievodnej krusty, ktorá má tendenciu krváčať. Koža v okolí BCC zvyčajne vykazuje známky solárneho poškodenia, a tiež v okolí vidieť početné telangiektázie (lokalizované rozšírené drobné krvné cievy – vlásoknice). Pri výbere najlepšej možnosti liečby je potrebné vziať do úvahy množstvo faktorov, ako je vek, pohlavie pacienta, umiestnenie, veľkosť a typ lézie. Osobitné postavenie majú agresívne typy BCC – mikronodulárna, infiltrujúca, morfeaformna/sklerozujúca a skvamózna diferenciácia (9). Typické klinické prejavy pre tieto agresívne typy sú infiltratívny rast okrajov, lokalizácia tumoru (nasolabiálna rýha, nosná alárna oblasť, oblasť očí a uší), histologický podtyp, rekurentné tumory, rádioterapia a imunosupresia v anamnéze (10, 11). Medzi hlavné piliere liečby BCC považujeme prevenciu jeho recidívy, a to úplným chirurgickým odstránením BCC, dôležitá je náprava akéhokoľvek funkčného nedostatku vznikajúceho z nádoru a zároveň

vytvoriť čo najlepší estetický výsledok (12). Liečba voľby môže zahŕňať chirurgickú, lokálnu, imunoterapiu alebo cieleňú molekulárnu terapiu. Možnosti pre dobre lokalizovaný BCC môžu zahŕňať chirurgickú excíziu, Mohsovu mikrografickú chirurgiu (Mohs micrographic surgery, MMS), liečenie ožiarením, kynetáž a elektrodeseikáciu, kryochirurgiu, fotodynamickú terapiu (Photodynamic therapy, PDT), lokálnu chemoterapiu alebo imunoterapiu (imichimod, 5-fluóruracil), laserovú operáciu. Pre metastatický BCC s nemožnosťou lokálnej liečby môžu byť možnosťou cieleňá liečba inhibítorom prenosu signálu (vismodegib, sonidegib) alebo účasť v klinických štúdiách. Pri riešení recidivujúceho nemetastatického BCC možno zvážiť jednoduchú excíziu alebo MMS (13). Zlatým štandardom v prípade menej agresívnych BCC, veľkosti menšej ako 2 cm s výskytom na trupe a končatinách, kde šetrenie tkaniva nie je až tak kritické, je jednoduchá chirurgická excízia (14). Pri recidivujúcich BCC kritických oblastí ako hlava, krk, genitálie, pre nádory veľkosti > 2 cm a nádory agresívnej histológie sa odporúča MMS (15). MMS je odstránenie BCC, ktorá šetrí tkanivo, vynašiel ju Frederick Mohs. Pri tomto zákroku sa postupne odstraňujú tenké vrstvy tkaniva s viditeľným tumorom s okamžitou kontrolou mikroskopu. Tento proces trvá, kým sa postihnutá oblasť nezbaví celého tumoru. MMS poskytuje presnú mikroskopickú kontrolu celého okraja nádoru a minimalizuje množstvo odstráneného tkaniva (16). Štúdia z roku 2020 publikovaná v Cureus Journal of Medical Science zhrnula doterajšie poznania týkajúce sa bezpečného rozsahu chirurgických okrajov excízie BCC. Podľa nej miera výskytu neúplnej excízie klesá so zväčšením

veľkosti chirurgického okraja. Najbezpečnejší okraj pre všetky BCC je 5 mm. Udržiavanie širokého bezpečnostného rozpätia môže byť náročné, najmä pri karcinómoch v periokulárnej, perinazálnej a periaurikulárnej oblasti. V týchto lokalitách, pre BCC lézie < 2 cm, v skupine s nízkym rizikom postačuje 3 mm chirurgický okraj. Okraj 2 mm možno použiť pre malé lézie s nízkym rizikom s podrobným sledovaním, ak nie je možná široká excízia kvôli anatomickým pomerom. Pre lézie > 2 cm alebo v skupine s vysokým rizikom sa udáva, že okraj 5 mm je dostatočný na získanie jasných okrajov. Pre opakujúce sa lézie sa odporúča 6 mm okraj alebo MMS (17). Výsledky štúdie z roku 2020 naznačili, že väčšia veľkosť nádoru bola kľúčovým faktorom pri predpovedaní recidívy, posudzujúc lézie na ušiach, očiach, pokožke hlavy, nosa alebo tváre. Konkrétne, riziko recidívy pre veľké BCC predstavovalo 9 %, zatiaľ čo malé BCC boli spojené s oveľa nižším rizikom 0,8 % (18). The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines pre dobre definované nádory s nízkym rizikom odporúča 4 mm periférne okraje, aby sa dosiahla úplná excízia 95 %, zatiaľ čo pre vysokorizikové lézie sa odporúčajú periférne okraje 4 až 6 mm (19). The European Dermatology Forum (EDF) odporúča 3 až 4 mm periférne okraje pre BCC s nízkym rizikom a 5 až 10 mm periférne okraje pre BCC s vysokým rizikom (17). K dosiahnutiu optimálnych estetických i funkčných výsledkov pri rekonštrukciách v tvári je dôležité pri výbere vhodnej rekonštrukčnej metódy zobrať do úvahy lokalizáciu lézie, anatomickú polohu kľúčových štruktúr a laxnosť okolitej kože. Práve aj dizajn Limberg laloku svojou všestrannosťou

umožňuje jeho použitie takmer kdekoľvek na tele a je možno ho individuálne upraviť potrebám chirurga a pacienta. Spolu s jednoduchosťou techniky a rýchlym hojením z neho robí preferovanú voľbu najmä pri rekonštrukciách po rakovine kože hlavy a krku. Štruktúra a farba kože zostáva rovnaká ako okolitá koža, aj vďaka čomu je miestna rekonštrukcia lalokom uprednostňovaná napríklad na rozdiel od autológneho kožného štepu. Tiež sa udáva, že celková rekonvalescencia je u pacientov s lokálnymi lalokmi oveľa kratšia (20). Hlavným obmedzením pri prevedení Limberg laloku môže byť nedostatok kože spôsobený zníženou elasticitou kože alebo nižším indexom telesnej hmotnosti. Ak je veľkosť defektu príliš veľká, môže sa zvážiť iný lalok alebo kombinácia viacerých lalokov. Nikotinizmus, ako aj diabetes mellitus sú relatívne kontraindikácie pre rekonštrukciu Limberg lalokom (21).

Záver

K dosiahnutiu optimálnych estetických výsledkov pri rekonštrukciách v tvári je dôležité pri výbere vhodného laloku/miestneho posunu zobrať do úvahy lokalizáciu lézie, anatomickú polohu kľúčových štruktúr a laxnosť okolitej kože. V našom prezentovanom prípade bol pacient s funkčným i estetickým výsledkom rekonštrukcie veľmi spokojný. Histologické vyšetrenie u prezentovaného pacienta potvrdilo diagnózu nodulárneho bazaliómu so skvamóznymi znakmi. Ako adekvátne prevencia recidív nodulárnych BCC sa, aj po samotnej excízii s odberom potrebného bezpečnostného lemu, odporúča pravidelné sledovanie cestou dermatológa a zredukovanie expozície UV žiarenia (22).

LITERATÚRA

- Davies A. The effective management of squamous cell carcinoma. Br J Nurs. 2009;18(9):539-543. doi:10.12968/bjon.2009.18.9.42256.
- Firnhaber JM. Diagnosis and treatment of Basal cell and squamous cell carcinoma. Am Fam Physician. 2012;86(2):161-168.
- Thet Z, Lam AK, Ranganathan D, et al. Reducing non-melanoma skin cancer risk in renal transplant recipients. Nephrology (Carlton). 2021;26(11):907-919.
- Linares MA, Zakaria A, Nizran P. Skin Cancer. Prim Care. 2015;42(4):645-659.
- Novotvary 2018 ČR, Cancer incidence in the Czech Republic, 2018 [online]. Praha: Ústav zdravotníckých informací a statistiky ČR; 2018 [cit.2023-08-14]. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [cit. 14. 08. 2023]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
- Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. Seminars in oncology nursing 2013;29(3): 160-169.
- Cummins DL, Cummins JM, Pantle H, et al. Cutaneous malignant melanoma. Mayo Clinic proceedings. 2006;81(4):500-507.
- Pyne J, Sapkota D, Wong JC. Aggressive basal cell carcinoma: dermatoscopy vascular features as clues to the diagnosis. Dermatol Pract Concept. 2012;2(3):203a02.
- Tchernev G, Wollina U, Temelkova I. High-Risk Basal Cell Carcinomas of the Head and Neck: Selected Successful Surgical Approach in Three Bulgarian Patients!. Open Access Maced J Med Sci. 2019;7(10):1665-1668.
- Yalcin O, Sezer E, Kabukcuoglu F, et al. Presence of ulceration, but not high risk zone location, correlates with unfavorable histopathological subtype in facial basal cell carcinoma. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(11):15448-15453.
- McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal Cell Carcinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022; September 19.
- Adult Treatment Editorial Board. PDQ Skin Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. [cit.2023-08-05]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/skin/patient/skin-treatment-pdq>.
- Totonchy M, Leffell D. Emerging concepts and recent advances in basal cell carcinoma. F1000Res. 2017;6:2085.
- Ad Hoc Task Force, Connolly SM, Baker DR, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs

micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery [published correction appears in J Am Acad Dermatol. 2015;72(4):748]. J Am Acad Dermatol. 2012;67(4):531-550.

16. Prickett KA, Ramsey ML. Mohs Micrographic Surgery. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023; April 14.

17. Quazi SJ, Aslam N, Saleem H, et al. Surgical Margin of Ex-

cision in Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Literature. Cureus. 2020;12(7):e9211.

18. Morgan FC, Ruiz ES, Karia PS, et al. Factors predictive of recurrence, metastasis, and death from primary basal cell carcinoma 2 cm or larger in diameter. J Am Acad Dermatol. 2020;83(3):832-838.

19. Kopf AW, Bart RS, Schragger D. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. Arch Dermatol. 1977;113(4):439-443.

20. Aydin OE, Tan O, Algan S, et al. Versatile use of rhomboid flaps for closure of skin defects. The Eurasian journal of medicine. 2011;43(1):1-8.

21. Kang AS, Kang KS. Rhomboid flap: Indications, applications, techniques and results. A comprehensive review. Ann Med Surg (Lond). 2021;68:102544.

22. Nemet AY, Deckel Y, Martin PA, et al. Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: a series of 485 cases. Am J Ophthalmol. 2006;142(2):293-297.

Připravujeme do Onkologie

2024

2

HLAVNÍ TÉMA – HEMATOONKOLOGIE

- Současné možnosti cílené terapie u chronické lymfocytární leukemie
- Rituximab-venetoklax ve druhé linii léčby chronické lymfocytární leukemie u pacienta s mutací TP53
- Aktuální postavení CAR T-lymfocytů v terapii non-Hodgkinských lymfomů
- Novinky v terapii difuzního velkobuněčného B-lymfomu
- Význam mikrobiomu u hematologických pacientů

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Hepatocelulární karcinom – možnosti léčby
- Péče o kůži u onkologických pacientů
- Imunoterapie u karcinomu močového měchýře
- Kam se ubírá léčba CLL v roce 2024
- Nežádoucí účinky radioterapie a radiobiologické modelování
- Scemblix – 1. linie léčby CML
- Ruxolitinib v léčbě PV – co všechno ještě nevíme

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Atypický intradermální hladkosvalový tumor (kožný leiomyosarkóm)
- Hypofosfatemie – přehlížený elektrolyt
- Komplikace v léčbě primárního mediastinálního velkobuněčného B-lymfomu

PRO SESTRY

- Strategie zvládání u onkologicky nemocných seniorů – implikace pro ošetrovatelskou péči

Z HISTORIE MEDICÍNY

- Stručná historie léčby karcinomu ovaria

Zajímavá suplementa, nové publikace a mnoho dalších zajímavostí z oboru...

▼
VYCHÁZÍ
V
DUBNU

 **SOLEN**
let s vámi

Diagnostika a léčba karcinomu z Merkelových buněk

OBSAH KURZU

- ▶ **Javelin Merkel 200**
MUDr. Ivana Krajsová, MBA
- ▶ **Praktický pohled onkologa na diagnostiku a léčbu MCC***
MUDr. David Šulc
- ▶ **Praktický pohled patologa na diagnostiku a léčbu MCC***
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.
- ▶ **Imunoterapie u karcinomu z Merkelových buněk**
doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
- ▶ **Avelumab v léčbě diseminovaného karcinomu z Merkelových buněk**
doc. MUDr. Igor Sirák, Ph.D.
- ▶ **Karcinom z Merkelových buněk**
MUDr. Zdeněk Linke
- ▶ **Avelumab v léčbě karcinomu z Merkelových buněk**
MUDr. Ivona Mrázová

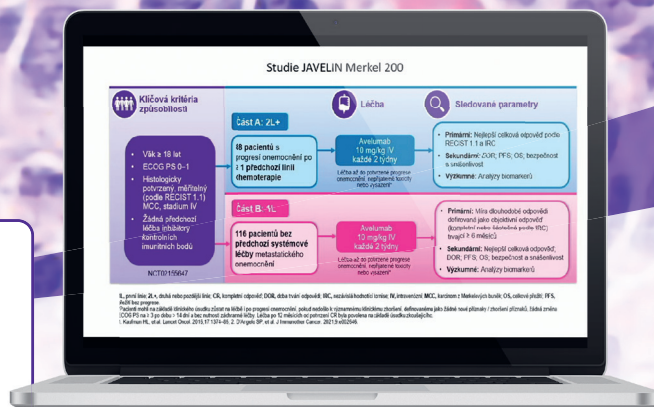
*MCC = Merkel Cell Carcinoma

ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Ivana Krajsová, MBA

POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci
s Dermatovenerologickou klinikou VFN a 1. LF UK v Praze



TERMÍN

leden
až prosinec 2024
dostupné na
online.solen.cz →



POČET KREDITŮ 2

Kurz je ohodnocen kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

Registrace je ZDARMA

Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

Onkologie na rok 2024

Už máte předplaceno?

**PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU NA ROK 2024
ZÍSKÁTE**

5 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

**Čtení na tabletech,
PC a telefonech**

**Přístup do archivu
časopisu on-line**

**Cena předplatného
na rok 2024: 1 350 Kč**

OBJEDNÁVEJTE

www.onkologiecs.cz

předplatne@solen.cz

585 204 335

