Onkologie

2024

5

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

HLAVNÍ TÉMA – NOVÉ MOŽNOSTI V DIAGNOSTICE A TERAPII KARCINOMU OVARIA

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie v léčbě pokročilého ovariálního karcinomu – nový trend, anebo slepá cesta?

Serózní tubární intraepiteliální karcinom a postup při jeho náhodném nálezu

Náhodný nález adenokarcinomu děložního čípku po komplikaci císařského řezu

PARP inhibitory v terapii pokročilého, metastatického nebo recidivujícího karcinomu endometria

HIPEC – kazuistika ovariálního karcinomu

Imunoterapie v léčbě pokročilých a recidivujících stadií karcinomu děložního hrdla

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Inovace a vývoj v terapii chronické lymfocytární leukemie

PICC-port – nový druh dlouhodobého žilního vstupu pro onkologické pacienty

SDĚLENÍ Z PRAXE

Časná oční toxicita cílené léčby metastazujícího melanomu

Emicizumab v léčbě získané hemofilie A – naše první zkušenost

Léčba sekundární imunodeficience u hematoonkologických pacientů

Časopis je indexován v: EMBASE, Scopus

25 SOLEN let s vámi

Uperold®

kalcifediol 255 µg

O KROK NAPŘED
V LÉČBĚ I PREVENCI[1]
NEDOSTATKU VITAMINU D

JEDNODUCHÉ DÁVKOVÁNÍ[1]

RYCHLEJŠÍ EFEKT[2]

ÚČINNÁ LÉČBA[1,2]

PREDIKOVATELNÉ VÝSLEDKY[3]

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ[1,4]



Novinka

Indikace přípravku Uperold®:[1]

- Léčba deficience vitaminu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých.
- Prevence deficience vitaminu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky.
- Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitaminu D nebo s rizikem deficience vitaminu D.

Zkrácená informace o přípravku Uperold®

Složení: Kalcifediol 255 mikrogramů v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Léčba deficience vitaminu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých. Prevence deficience vitaminu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky. Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitaminu D nebo s rizikem deficience vitaminu D. **Dávkování:** Jedna tobolka jednou měsíčně. U některých pacientů mohou být nutné vyšší dávky, maximálně 1 tobolka týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, hyperkalcemie (sérový vápník > 2,6 mmol/l) nebo hyperkalciurie, kalciová litiáza, hypervitaminóza D. **Upozornění:** Je nutný odpovídající příjem vápníku v potravě. Pro kontrolu terapeutických účinků proto mají být kromě 25(OH)D monitorovány následující parametry: sérový vápník, fosfor a alkalická fosfatáza a také vápník a fosfor v moči za 24 hodin. U poruchy funkce ledvin, srdečního selhání, sarkoidózy, tuberkulózy nebo jiného granulomatózního onemocnění podávat s opatrností a monitorovat – viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Kalcifediol může interferovat se stanovením cholesterolu a vést k falešnému zvýšení cholesterolu v séru. **Neužívat během těhotenství a při kojení.** Symptomy a léčba předávkování viz plné znění SPC. **Interakce:** Fenytoin, fenobarbital, primidon a další induktory enzymů; srdeční glykosidy; léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je kolestyramin, kolestipol nebo orlistat; parafin a minerální olej; thiazidová diuretika; některá antibiotika, jako je penicilin, neomycin a chloramfenikol; látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčíku; verapamil, vitamin D; doplňky vápníku; kortikosteroidy. Viz plné znění SPC. **Nežádoucí účinky:** Neznámá frekvence: hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém); hyperkalcemie a hyperkalciurie. **Balení:** 5 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG, Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 86/035/22-C. **Datum poslední revize:** 17. 10. 2023. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis, není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku, kde najdete úplný seznam nežádoucích účinků, kontraindikací a opatření pro použití.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. **2.** Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandi ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2021;36(10):1967-1978. **3.** Pérez-Castrillon JL, Usategui-Martin R, Pludowski P. Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. Nutrients. 2022;14(9):1943. **4.** Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-1513.

Popis studie ref. č. 2 (Peréz et al., 2021): Design studie: Roční dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná multicentrická mezinárodní klinická studie fáze III-IV pro posouzení superiority. Cíl studie: Vyhodnotit účinnost a bezpečnost kalcifediolu 255 µg ve formě měkkých tobolek u postmenopauzálních žen s nedostatkem vitaminu D ve srovnání s cholekalciferolem. Pacienti: Pacientky (n = 303) s výchozí sérovou hladinou 25(OH)D < 50 nmol/l byly randomizovány v poměru 1:1:1 k užívání kalcifediolu 255 µg/ měsíc po dobu 12 měsíců (skupina A1), kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 4 měsíců a placeba po dobu následujících 8 měsíců (skupina A2), nebo k užívání cholekalciferolu 25 000 IU/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina B). Primární cílový parametr: Procentuální podíl pacientek se sérovými hladinami 25(OH) D > 75 nmol/l po 4 měsících. Výsledky: Ve 4. měsíci dosáhlo sérových hladin 25(OH)D > 75 nmol/l 35,0 % postmenopauzálních žen léčených kalcifediolem a 8,2 % žen léčených cholekalciferolem (p < 0,0001). V žádné ze studovaných skupin nebyly hlášeny relevantní bezpečnostní problémy související s léčbou.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 – Michle, tel.: 267 199 333, e-mail: office@berlin-chemie.cz

CZ-UPE-04-2024-v02-press Materiál schválen: červenec 2024

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Nové možnosti v diagnostice a terapii karcinomu ovaria

Vážení kolegové, přátelé,

zdravíme srdečně z Brna, po úspěšně proběhlém již 48. ročníku Brněnských onkologických dnů. Letos podruhé je hlavním tématem čísla onkogynekologická problematika. Sdělení si pro vás připravil autorský kolektiv lékařů Oddělení gynekologické onkologie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Vybrali jsme témata rezonující moderní onkogynekologii, začlenili jsme také informace z kongresu Evropské společnosti gynekologické onkologie (ESGO), který se konal v březnu v Barceloně.

Pravděpodobně nejkontroverznějším postupem v posledních dvaceti letech je využití intraperitoneální hypertermické chemoterapie navazující na cytoredukční operaci (HIPEC). Právě na letošním kongresu ESGO byly prezentovány výsledky longitudinální prospektivní studie, které usazují tuto velmi specializovanou kombinovanou terapii do léčebného portfolia primárně inoperabilních pacientek s pokročilým karcinomem ovaria, tuby a primárním peritoneálním karcinomem. Vůbec celá problematika karcinomu ovaria je drásající vzhledem k dosud nepoznaným možnostem záchytu časných fází onemocnění. Tomu se věnuje částečně i sdělení o zatím identifikovaných prekurzorových lézích především high grade serózního ovariálního karcinomu a deklaruje doporučené postupy při jejich náhodném záchytu při operačních výkonech na vejcovodech z neonkologické indikace.

Karcinom endometria prošel v posledních asi pěti letech nejturbulentnějším procesem ze všech onkogynekologických diagnóz: byly identifikovány molekulární prediktory, které mají jasný přesah do terapeutických postupů, z čehož rezultovala i nutnost změn ve FIGO klasifikačním systému, jež tyto molekulární prediktory implementoval k histopatologickým. Uvedená cesta otevřela možnosti k využití imunoterapie a cílené léčby u karcinomu endometria. Přestože máme všichni inhibitory PARP spojené s udržovací léčbou u karcinomu ovaria, u pokročilého, metastatického, a recidivujícího karcinomu endometria se pravděpodobně budou iPARP využívat v kombinované léčbě nejen pro svůj vlastní účinek na inhibici oprav DNA v nádorových buňkách, ale i pro svůj podpůrný účinek k efektu checkpoint inhibitorů. Druhou diagnózou, kde checkpoint inhibitory patří do léčebné strategie, je pokročilý, metastatický a recidivující karcinom čípku děložního.

Poslední sdělení propojuje mateřský obor gynekologie a porodnictví, a formou komentované kazuistiky se pasuje s nočními můrami této specializace: placenta accreta, život ohrožující peripartální krvácení, náhodný nález adenokarcinomu čípku děložního.

Přejeme vám pokud možno krásné dny pravděpodobně historicky nejteplejšího podzimu. A samozřejmě, co by to bylo za zdravici z Moravy bez naděje na jistě historicky nejlepší vinařský ročník.

Na zdraví, přátelé!

Josef Chovanec
Oddělení gynekologické onkologie
Kliniky operační onkologie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně

ONKOLOGIE ROČNÍK 18, 2024, ČÍSLO 5 TIRÁŽ

Redakční rada: prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. Viera Bajčiová, CSc., prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., MUDr. Miroslav Důra, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., MUDr. Josef Chovanec, Ph.D., doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D., MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., MUDr. Ivana Krajsová, MUDr. Juraj Kultan, 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 Šiffnerová, Ph.D., MUDr. Martin Špaček, 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 Kultanová, kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:
DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:
Ing. Lenka Mihulkova, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, mob.: 734 567 854
Daniela Stojanovski, stojanovski@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, mob.: 721 603 709

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 nenese 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 supplement na rok 2025.

ČR: tištěná 1 350 Kč, elektronická 810 Kč.

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

25 SOLEN let s vámi

SLOVO ÚVODEM

287 Josef Chovanec
Nové možnosti v diagnostice a terapii karcinomu ovaria

HLAVNÍ TÉMA – NOVÉ MOŽNOSTI V DIAGNOSTICE A TERAPII KARCINOMU OVARIA

291 Richard Feranec, Josef Chovanec, Gabriel Jelenek, Magdalena Plch, Jana Kalvodová, Lucie Mouková
Hypertermická intraperitoneální chemoterapie v léčbě pokročilého ovariálního karcinomu – nový trend, anebo slepá cesta?

296 Magdalena Plch, Gabriel Jelenek, Richard Feranec, Josef Chovanec
Serózní tubární intraepiteliální karcinom a postup při jeho náhodném nálezu

300 František Velčický, Monika Náležinská, Jiří Nagy, Josef Chovanec
Náhodný nález adenokarcinomu děložního čípku po komplikaci císařského řezu

305 Monika Náležinská, Josef Chovanec
PARP inhibitory v terapii pokročilého, metastatického nebo recidivujícího karcinomu endometria

311 Gabriel Jelenek, Libor Němec, Magdalena Plch, Jana Kalvodová
HIPEC – kazuistika ovariálního karcinomu

315 Helena Kolářová, Monika Náležinská, Josef Chovanec
Imunoterapie v léčbě pokročilých a recidivujících stadií karcinomu děložního hrdla

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

318 Martin Šimkovič
Inovace a vývoj v terapii chronické lymfocytární leukemie

322 Viktor Maňásek
PICC-port – nový druh dlouhodobého žilního vstupu pro onkologické pacienty



Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Moving forward

Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

CELKOVÉ PŘEŽITÍ VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ[1]

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

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** V kombinaci s bevacizumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové EGFR látky**. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junkce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušení dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Při použití přípravku Lonsurf v kombinaci s bevacizumabem k léčbě metastazujícího CRC je dávka bevacizumabu 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou za 2 týdny**. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** *Útlum kostní dřeně:* Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita:* antiemetika, léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin:* Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie:* doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Pomocné látky:* laktosa. **INTERAKCE*:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA*:** Pacientům, kteří si přejí počít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby přípravkem Lonsurf vyhledali reprodukční poradenství ohledně kryokonzervace vajíček nebo spermií**. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, závratě, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinemie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická sepse, infekce horních cest dýchacích, konjuktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxicita, parestezie, letargie, vertigo, angina pectoris, arytmie, palpitace, hypotenze, zrudnutí, plicní embolie, dysfonie, epistaxe, rinorea, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glositida, onemocnění zubu, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárně-plantární erytrodysestezie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, nepříjemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Vzácné*:* Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestezie, hyperestezie, hypoestezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zápach z úst, bukální polyp, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. *Post-marketingové zkušenosti:* hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektální karcinom a není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: https://sukl.gov.cz/. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

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

SERVIER
moved by you

Reference: 1. Prager GW, for the SUNLIGHT investigators. *N Engl J Med*. 2023;388(18):1657–1667

SDĚLENÍ Z PRAXE

325 Miroslav Důra, Johana Glezgová, Ivana Krajsová
Časná oční toxicita cílené léčby metastazujícího melanomu

330 Eva Drbohlavová
Emicizumab v léčbě získané hemofilie A – naše první zkušenost

334 Alexandra Jungová
Léčba sekundární imunodeficience u hematoonkologických pacientů

INFORMACE

339 Tým Mediately
Cesta k digitální medicíně: Rozhovor s MUDr. Katarínou Petrákovou, Ph.D.
Pohled onkologa na výhody i limity technologií



Hypertermická intraperitoneální chemoterapie v léčbě pokročilého ovariálního karcinomu – nový trend, anebo slepá cesta?

Richard Feranec, Josef Chovanec, Gabriel Jelenek, Magdalena Plch, Jana Kalvodová, Lucie Mouková
Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu, Brno

Ovariální karcinom představuje nejčastější příčinu úmrtí z gynekologických malignit. U dvou třetin pacientek je nemoc diagnostikována v pokročilém stadiu s peritoneální karcinomatózou. Základem léčby je v současné době primární cytoredukční výkon s cílem dosažení mikroskopického rezidua s následnou systémovou léčbou chemoterapií. V případech, kdy není možné dosáhnout optimální cytoredukci, je alternativou podání neoadjuvantní chemoterapie s následnou operací. V současné době lze pozorovat rostoucí zájem o zhodnocení potenciálního přínosu radikální cytoredukční operace v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) především v primární léčbě pokročilého ovariálního karcinomu. Nově jsou k dispozici výsledky III. fáze multicentrických prospektivních studií.

Klíčová slova: karcinom ovaria, HIPEC.

The hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer – new trend, or a dead end?

Ovarian cancer is the most common cause of death in gynaecological malignancies. The disease is diagnosed in advanced stage with peritoneal carcinomatosis in two-thirds of cases. The treatment is based on primary cytoreductive surgery with the aim of microscopic residual disease, followed by chemotherapy. In cases where optimal cytoreduction cannot be achieved, the administration of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery is an alternative. Currently, the increasing interest in evaluation of potential benefit of radical cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) especially in frontline ovarian cancer treatment can be noticed. Newly, the results of ongoing phase III prospective multicentric trials are available.

Key words: ovarian cancer, HIPEC.

Úvod

Ovariální karcinom postihuje každoročně více než 200 tisíc žen na celém světě a způsobí celosvětově 125 tisíc úmrtí. V roce 2021 bylo v ČR nově diagnostikováno celkem 925 nových případů karcinomu ovaria, což odpovídá incidenci 17,36 na 100 000 žen. Mortalita je dlouhodobě vysoká, v roce 2021 byla 11,6 na 100 000 žen, což představovalo celkem 618 případů (1). Celosvětově je pro ovariální karcinom typický pozdní záchyt. Až 2/3 pacientek přichází v pozdním stadiu III a IV. Typické je vysoké procento rekurencí. Pouze 46–49 % pacientek s epiteliálním karcinomem vaječníku přežívá 5 let. Základem léčby je radikální operační výkon a systémová léčba chemoterapií založená na bázi platiny. V posledních letech byl potvrzen přínos implementace normotermické intraperitoneální chemoterapie do 1. linie léčby pokročilého onemocnění. K širšímu využití metodiky ale plošně nedošlo.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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:
Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).
Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(5):291-295**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.060**
Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024
Článek přijat k tisku: 5. 9. 2024

MUDr. Richard Feranec, Ph.D.
richard.feranec@mou.cz

Dlouhodobě se hledá význam hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC). Intraperitoneální aplikace chemoterapie působí i na spoře vaskularizované nádorové tkáně díky vysokým koncentracím cytotoxických agents. Peritoneální bariéra limituje systémový účinek a toxicitu chemoterapeutik. Vysoká teplota navíc vykazuje přímý cytotoxický efekt a potencuje penetraci chemoterapeutik do tumorózní tkáně i jejich vlastní antimitotický efekt. Hypertermie také redukuje buněčné mechanizmy rezistence na platinu. HIPEC navazuje na radikální cytoredukční výkon s maximální snahou dosažení mikroskopického pooperačního rezidua. Existují dva přístupy k HIPEC. V případě uzavřené techniky se po uzavření laparotomie dutina břišní proplachuje zahřátým chemoterapeutikem pomocí systému hadic. Naopak otevřená technika je založená na distribuci farmaka v dutině břišní v rukou chirurga. Standardní teplota proplachovacího média je 42 stupňů Celsia. Z chemoterapeutických agents se používají především cisplatina, karboplatina, oxaliplatina, mitomycin a taxany (paklitaxel/docetaxel) (2).

Mortalita a morbidita HIPEC

Toxicita HIPEC v kombinaci s cytoredukčním operačním výkonem mírně narůstá. Celkově převyšuje riziko chirurgických komplikací, jako jsou intraperitoneální septické komplikace, leakage v oblasti anastomóz, krvácení apod. Na druhou stranu, komplikace specifické pro HIPEC, jsou především hematologické. V případě použití cisplatiny se také zvyšuje riziko renálního selhání (2, 3).

HIPEC v primární léčbě karcinomu ovaria

Standardní léčbou pokročilého ovariálního karcinomu je cytoredukční operace a chemoterapie. Zlatým standardem zůstává režim paklitaxel/CBDCA. Nejdůležitějším prognostickým faktorem v léčbě pokročilého ovariálního karcinomu je dle závěrů recentních studií dosažení mikroskopického pooperačního rezidua primární cytoredukční operací.

Již v roce 1998 Eisenkop et al. (4) prokázal na souboru 163 pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem FIGO III–IV, že kompletní cytoredukce (83 %) je spojená s lepším celkovým přežitím než ponechání reziduální nemoci do 1 cm. V roce 2005 Chi et al. zveřejnil výsledky přežití u 465 pacientek ve stadiu III ovariálního karcinomu v závislosti na ponechaném reziduu po primární cytoredukční operaci. Práce opět prokázala signifikantně lepší přežití ve skupině s nulovým makroskopickým reziduem ve srovnání s ponechanou zbytkovou nemocí (5). Následně v roce 2007 bylo retrospektivně zhodnocených 1 895 pacientek FIGO III, které se účastnily šesti studií skupiny GOG (studie GOG 111, 114, 132, 152, 158, 172). Pacientky s mikroskopickou reziduální nemocí vykazovaly nejlepší celkové přežití (medián 71,9 vs. 42,4 vs. 35 měsíců) ve srovnání s reziduem 0,1–1 cm a nad 1 cm. Prognostický význam kompletní cytoredukce byl opakovaně prokázán autorem du Bois et al. (6) v roce 2009 analýzou 3126 pacientek stadia IIB–IV (AGO-OVAR 3, 5, 7).

V případech, kdy se nepředpokládá dosažení optimálního pooperačního rezidua primárním výkonem, je akceptovanou alternativou zahájení léčby neoadjuvantní chemoterapií (NACT). Po 3–4 cyklech NACT je zvažován operační výkon (interval debulking surgery).

Obecně se za inoperabilní podmínky považuje hluboká infiltrace radixu mezenteria tenkých kliček, karcinomatóza tenkých kliček takového rozsahu, že případná resekce by vedla k syndromu krátkého střeva, difuzní postižení žaludku, duodena, hlavy anebo střední části těla pankreatu, infiltrace trunkus coeliakus, hepatických arterií anebo levé gastrické arterie, centrální anebo multisegmentální metastázy parenchymu jater, mnohočetné parenchymatózní plicní metastázy, neresekabilní uzlinové metastázy a metastázy mozku. NACT představuje metodu volby i pro pacientky ve špatném nutričním a performance stavu.

Dvě velké studie fáze III, EORTC 55971 a studie CHORUS, prokázaly obdobné PFS i OS ve skupině NACT s interval debulking surgery ve srovnání s pacientkami, jenž podstoupily primární cytoredukční výkon a adjuvantní chemoterapii. Tyto studie jsou obecně kritizovány pro nízké procento dosažených kompletních cytoredukcí v obou skupinách (7). Studie SCORPION na 171 pacientkách demonstrovala obdobné výsledky.

V současné době očekáváme výsledky studie TRUST skupiny ENGO a AGO-OVAR a SUNNY šanghajské, korejské a japonské GOG. Tyto studie mají posoudit případnou superioritu primární cytoredukce ve srovnání s NACT. Do studie TRUST bylo zařazeno celkově 797 pacientek a cílem je zhodnocení celkového přežití (OS). Výsledky 5letého follow-up očekáváme koncem letošního roku (8).

Efektivita přidání intraperitoneální chemoterapie k první linii systémové protinádorové léčby u pokročilého karcinomu ovaria byla demonstrována v několika velkých randomizovaných studiích (9, 10, 11). Teoretickou výhodou HIPEC ve srovnání s normotermickou intraperitoneální chemoterapií se jeví možnost aplikace cytotoxického agents do dutiny břišní přímo po operačním výkonu. Zvýšená teplota roztoku navíc sama vykazuje cytotoxický efekt a možnost destrukce mikroskopických tumorózních ložisek.

Landrum et al. zveřejnil data z III. fáze studií GOG114 a GOG172 u pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem s mikroskopickým pooperačním reziduem po primárním cytoredukčním výkonu léčených sekvenční i.v. plus i. p. chemoterapií. Publikovaný medián 110 měsíců znamená dosud nejlepší publikované výsledky celkového přežití (12). Navíc u stejné kohorty pacientek Tewari et al. prokázal, že 5leté přežití se zvyšuje s počtem podaných cyklů intraperitoneální chemoterapie (13).

Počty pacientek v dříve publikovaných studiích zaměřených na evaluaci efektivity HIPEC v primární léčbě ovariálního karcinomu byly dosud limitované (Tab. 1). Jednalo se o studie s malým počtem zařazených pacientek, navíc převážně vedené jako single institution. Aktuálně jsou k dispozici výsledky prospektivních randomizovaných studií.

Tab. 1. *HIPEC v první linii léčby pokročilého ovariálního karcinomu – výsledky přežití (single institution)*

Autor	Počet pacientek	Medián OS	5leté přežití
Helm, 2010	20	58	
Pomel, 2010	31		67 % (2leté)
Deraco, 2011	26		61 %
Bakrin, 2013	92	42	17 %
Gonzalez Bayon, 2013	15	75	72 %

Na ASCO v roce 2017 byly prezentovány výsledky III. fáze studie Lim et al. (Korea). Randomizováno bylo 184 pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem stadia III–IV, u kterých bylo primární cytoredukční operací dosaženo rezidua menšího než 1 cm. Pacientkám v rameni s HIPEC byla uzavřenou technikou aplikována cDDP v dávce 75 mg/m² zahřátá na 41,5 °C. Mezi oběma skupinami nebyly zaznamenány žádné rozdíly v PFS ani OS.

V roce 2022 autor publikoval doplněné výsledky, medián follow-up byl 69,4 měsíců (14). U pacientek, které podstoupily NACT + IDS, bylo zaznamenáno PFS 17,4 měsíců ve skupině s HIPEC vs. 15,4 měsíců ve skupině kontrolní. Medián celkového přežití (OS) byl 61,8 měsíců vs. 48,2 měsíců v prospěch skupiny s HIPEC. U pacientek po primární cytoredukční operaci benefit přidání HIPEC nebyl opět prokázán.

V roce 2018 byly publikovány výsledky III. fáze multicentrické randomizované studie nizozemské skupiny vedené W. J. van Driel (17). Zařazeno bylo celkově 245 pacientek, které podstoupily alespoň tři cykly neoadjuvantní chemoterapie režimu paklitaxel/karboplatina. Následovala IDS s anebo bez HIPEC (cisplatina 100 mg/m², 40 °C). Randomizace proběhla na operačním sále v případě dosažení kompletního anebo optimálního (méně než 1 cm) pooperačního rezidua. Po operaci byly standardně aplikovány 3 cykly adjuvantní chemoterapie. Cílem studie bylo primárně zhodnotit recurrence-free survival. Celkové přežití a nežádoucí účinky byly sekundárním cílem. Medián PFS byl ve skupině chirurgie 10,7 měsíců ve srovnání se 14,2 měsíci ve skupině chirurgie s HIPEC. Medián follow-up byl 4,7 roku. V době sledování 76 pacientek (62 %) ve skupině chirurgie a 61 pacientek (50 %) ze skupiny chirurgie s HIPEC zemřelo. Medián celkového přežití byl 33,9 měsíce u pacientek s chirurgií versus 45,7 měsíců ve skupině chirurgie s HIPEC. Výsledky studie prokazují, že ve skupině pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem ve stadiu III po NACT a IDS s dosaženým optimálním reziduem je přidání HIPEC spojeno s prodloužením recurrence-free survival i celkového přežití. Studie byla podrobena kritice. Za hlavní limity jsou považovány celkově malý počet zařazených pacientek, nevyrovnané zastoupení histologických typů v obou skupinách, příliš dlouhá doba náboru (9 let), ale i časování randomizace na operační sál a rozhodnutí chirurga. Studie navíc nezohlednila stav BRCA mutace ani případnou maintenance terapii.

V roce 2023 byly publikovány výsledky studie OVHIPEC-1 (16) pod vedením autorky S. Lot Aronson ve spolupráci s W. J. van Driel. Jedná se o report výsledků přežití po 10 letech follow-up. Medián celkového přežití byl ve skupině chirurgie 33,3 měsíců, zatímco ve skupině chirurgie s HIPEC 44,9 měsíců. Tyto doplňující výsledky potvrzují benefit přidání HIPEC v dlouhodobém přežití pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem. U pacientek byl dále sledován vliv stavu BRCA 1/2, dosažení optimálního rezidua při operaci, histologického typu a věku pacientek, rozsahu postižení dutiny břišní (počet regionů) a absolvování laparoskopie před výkonem. Pacientky s deficitem homologní rekombinace bez průkazu mutace BRCA 1/2 vykazovaly větší benefit z HIPEC než pacientky s mutací BRCA. Studie dále prokázala signifikantně nižší výskyt peritoneálních rekurencí ve skupině s HIPEC.

Přínos HIPEC po neoadjuvantní chemoterapii a intervalové cytoredukční operaci u pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem byl zhodnocen také studií autorů Lee et al., publikované v roce 2023. Do studie bylo zařazeno celkově 196 pacientek. Medián follow-up byl 28,2 měsíců (3,5–58,6). Ve skupině s HIPEC byl zaznamenán signifikantně vyšší medián PFS ve srovnání s pacientkami bez HIPEC (22,9 vs. 14,2 měsíců). Medián celkového přežití byl rovněž vyšší ve skupině s HIPEC (53 měsíců). Frekvence komplikací 3. a 4. stupně byla podobná v obou skupinách (2,8 a 3,4 %). Frekvence peritoneálních relapsů byla nižší ve skupině s HIPEC.

Recidivující ovariální karcinom a HIPEC

Recidivy karcinomu ovaria vykazují vysokou četnost. Do dvou let zrelabují téměř 2/3 pacientek. Základem léčby relapsů ovariálního karcinomu je systémová léčba chemoterapií. V posledních letech se upozorňuje na význam sekundární cytoredukční operace a upřesňují se i indikační kritéria. U 70 % rekurencí jsou přítomny známky karcinomatózy peritonea. Vzniká tak teoretický předpoklad pro využití HIPEC po radikálním operačním výkonu.

Role cytoreduktivních operačních výkonů u recidivujícího ovariálního karcinomu není striktně determinovaná s ohledem na nedostatek prospektivních randomizovaných studií. Dostupná data prokazují, že kompletní resekce rekurentní tumorózní masy vede k prodloužení přežívání. Dle závěrů AGO DESKTOP byla dosažena kompletní resekce v 79 % rekurencí. V případě peroperačního průkazu rozsáhlé karcinomatózy byla úspěšnost výrazně nižší (17, 18). Skórovací systém sekundárního debulkingu byl prezentován autorem Chi et al. (Tab. 3). Dosažení úplného odstranění tumoru se jeví nejsilnějším prediktivním faktorem celkového přežívání. Závěry německé skupiny AGO prokazují prodloužení celkového přežití po kompletní resekci platina senzitivní recidivy onemocnění ve srovnání s případy ponechaného makroskopického rezidua (medián přežití 45 vs. 20 měsíců).

HIPEC v kombinaci s kompletní cytoredukcí u relabujícího karcinomu ovaria se jeví jako slibná metoda. Ačkoliv jsou referovány závěry většího počtu studií týkajících se využití HIPEC v této indikaci, jejich interpretace a srovnání je vzhledem k heterogenicitě studií obtížné. Navíc většina dostupných výsledků pochází z retrospektivních studií. Prognostickými faktory pro HIPEC v léčbě recidivujícího karcinomu ovaria se jeví Index peritoneální karcinomatózy (PCI), rozsah operačního výkonu a dosažené pooperační reziduum, PS pacientky, věk, přítomnost metastatického postižení lymfatických uzlin a iniciální odpověď na platinu. HIPEC u pacientek po cytoredukčním výkonu s ponecháním jiného než mikroskopického pooperačního rezidua je neefektivní nebo málo efektivní (19). V retrospektivní studii Bakrin et al. prezentoval výsledky léčby chemorezistentních i chemosenzitivních recidiv ovariálního karcinomu (474 pacientek). Medián celkového přežití (OS) byl 45,7 měsíců, 3leté přežití bylo popsáno u 59 % a 5leté přežití u 37 % případů. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v celkovém přežití u pacientek v závislosti na délce DFI (3). Spiliotis et al. ve své práci sledoval roli cytoredukční operace a HIPEC s následnou systematickou chemoterapií versus schéma bez HIPEC u pacientek s recidivou ovariálního karcinomu. Medián přežití byl v obou skupinách 19,5 a 11,2 měsíců a 3leté přežití 50 % vs. 18 % v prospěch HIPEC.

Tato studie srovnává výsledky dosažené u 24 pacientek s kontrolní skupinou bez randomizace (20). Fagotti et al. sestavila studii, ve které srovnala 30 případů s 37 kontrolními pacientkami s platina-senzitivním relapsem karcinomu vaječníku. Sledované pacientky podstoupily sekundární cytoredukční výkon a HIPEC. U kontrolní skupiny nenásledoval po radikálním chirurgickém výkonu HIPEC. Medián follow-up u sledované skupiny byl 46 měsíců, 36 měsíců u kontroly. Autoři zaznamenali 26 měsíců PFS ve sledované skupině ve srovnání s 15 měsíci kontrolní skupiny (21).

Je jednoznačné, že k vyhodnocení skutečného přínosu zařazení HIPEC do léčby recidivujícího ovariálního karcinomu jsou nutné výsledky prospektivních randomizovaných studií.

V roce 2023 byly publikovány závěry III. fáze multicentrické randomizované studie CHIPOR (Francie), dizajnované k posouzení efektivity HIPEC v léčbě první, platina-senzitivní, recidivy ovariálního karcinomu (12). Zařazeny byly pacientky s relapsem karcinomu ovaria s platina-free intervalem delším než 6 měsíců. Bylo podáno 6 cyklů chemoterapie pakli/CBDCA +/- bevacizumab. Randomizace probíhala v případě kompletního sekundárního cytoredukčního výkonu s pooperačním reziduem menším než 0,25 cm. Pacientky byly náhodně rozděleny do skupiny s HIPEC (cDDP 75 mg/m^2 při 41 °C po dobu 60 min) a do skupiny bez HIPEC. Cílem studie bylo primárně zhodnocení celkového přežití (OS) a sekundárně PFS, pooperační morbidity a mortality. Randomizovaných bylo celkem 415 pacientek s medián follow-up 6,2 let. Dle závěru studie HIPEC významně zlepšuje OS a peritoneální PFS u žen s prvním relapsem EOC senzitivním na platinu léčených CHT druhé linie na bázi platiny následovaným sekundární kompletní cytoredukční operací. Čeká se na zhodnocení analýzy závislosti na stavu BRCA a předchozí léčbě bevacizumabem.

Tab. 3. *Sekundární cytoredukční operace u recidivujícího ovariálního karcinomu (11)*

DFI	Jedno ložisko	Více ložisek	Karcinomatóza
6–12 m	Doporučena SC	Zvažována	NE
12–30 m	Doporučena SC	Doporučena SC	Zvažována SC
Více než 30 m	Doporučena SC	Doporučena SC	Doporučena SC

DFI – disease-free interval, SC – sekundární cytoredukce

Tab. 4. *HIPEC u recidivujícího ovariálního karcinomu*

Medián PFS (měsíce)	Medián OS (měsíce)	5leté OS (%)	Autor
	46	37	Bakrin, 2013
	19	50 (3leté)	Spiliotis, 2011
26		68	Fagotti, 2012
57	64		Gori, 2005
		84	Kim, 2010
	69	50	Helm, 2010
		58	Roviello, 2010
56		66	Bae, 2007
49	76	63	Ryu, 2004

PFS – progression free survival, OS – overall survival

Závěr

Radikální cytoreduktivní operační výkon v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií má teoretické předpoklady pro zlepšení výsledků léčby pokročilého a recidivujícího karcinomu ovaria. Peritoneální dutina jako predilekční místo šíření ovariálního karcinomu včetně karcinózy představuje ideální teoretický cíl lokoregionální léčby. Morbidita a mortalita spojená s HIPEC v kombinaci s radikálním operačním výkonem zaznamenaná v dosavadních výsledcích studií je srovnatelná s morbiditou a mortalitou samotného cytoredukčního výkonu. Aktuálně největší impakt pro posouzení významu HIPEC v primární léčbě pokročilého ovariálního karcinomu přinesla studie OVHIPEC-1. Dle závěrů studie je HIPEC u pacientek po NACT a optimální cytoredukční operaci (IDS) spojený se zlepšením recurrence-free intervalu i celkového přežití při 10letém follow-up. Závěry studie korelují s doplněnými výsledky studie autorů Lim et al. a práce autorů Lee et al. Výsledky studií se staly v mnoha státech pokladem pro další výzkum, nakolik byl prospektivně demonstrován přínos HIPEC ve skupině po neoadjuvantní chemoterapii s následnou odloženou cytoredukční operací (IDS). Dle NCCN je tak přidání HIPEC v této skupině pacientek možnou volbou.

Aktuálně probíhající III. fáze studie OVHPEC-2 si klade za cíl zodpovědět otázku, zda přidání HIPEC k primární cytoredukční operaci zlepší výsledky přežití pacientek s ovariálním karcinomem stadia FIGO III. Primárním cílem studie je celkové přežití (OS). Je zohledněna maintenance terapie bevacizumabem anebo PARP inhibitory. Výsledky jsou očekávány v roce 2026 včetně subanalýz v závislosti na histologickém typu a stavu BRCA.

Hodnocení výsledků dosavadních studií zaměřených na léčbu recidivující nemoci je velmi obtížné. Většina dat týkajících se přežití pacientek s relabujícím ovariálním karcinomem léčených HIPEC pochází z retrospektivních studií. Informace jsou nehomogenní, a jejich interpretace je nelehká. Výsledky multicentrické prospektivní studie CHIPOR zaměřené na roli HIPEC u pacientek s platina-senzitivním relapsem karcinomu ovaria jsou povzbudivé. Pro rutinní zařazení metodiky HIPEC do léčby pokročilého ovariálního karcinomu jsou nutná data z dalších prospektivních randomizovaných studií.

LITERATURA

1. Available from: http://www.svod.cz.
2. Feranec R, Chovanec J. Role hypertermické intraperitoneální chemoterapie v léčbě pokročilého a recidivujícího ovariálního karcinomu. Onkologie. 2017;11(5):220-223.
3. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. Eur J Surg Oncol. 2013;39(12):1435-1443.
4. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ, et al. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. Gynecol Oncol. 1998;69(2):103-108.
5. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? Gynecol Oncol. 2006;103(2):559-564.
6. 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 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer. 2009;115(6):1234-1244.

7. 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;386:249-257.
8. Reuss A, du Bois A, Harter P, et al. TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). Int J Gynecol Cancer. 2019;29(8):1327-1331.
9. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cysplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med. 1996;335:1950-1955.
10. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med. 2006;354:34-43.
11. Markman M, Bundy BN, ALberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern kooperative Oncology group. J Clin Oncol. 2001;19:1001-1007.
12. Landrum LM, Jawa J, Mathews CA, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study: Gynecol Oncol. 2013;130(1):8-12.
13. Tewari J, Jawa J, Salani R, et al. Long-term survival advantage of intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: an analysis of a Gynecologic Oncology Group ancillary data study. Gynecol Oncol. 2013;130(1):4.
14. Lim MCh, Chang SJ, Park B, et al. HIPEC for Ovarian Cancer Collaborators Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg, 2022; 157(5):374-383.
15. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;378(3):230-240.
16. Aronson SL, Lpez-Yurda M, Koole SN, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer/OVHIPEC-1): final survival analysis of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(10):1109-1118.
17. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, et al. Surgery for reccurent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol. 2009;16(5):1324-1330.
18. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(2):289-295.
19. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and reccurent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. Ann Surg Oncol. 2012;19:4052-4058.
20. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ther management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. J BUON. 2011;16(1):74-9.
21. Fagotti A, Constantini B, Petrillo M, et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case control study on survival in patients with two year follow-up. Gynecol. Oncol. 2012;127(3):502-505.
22. Classe JM, Meeus P, Leblanc E, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in platinum-sensitive relapsed epithelial ovarian cancer: the CHIPOR randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2023;41(suppl 16):5510.
23. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. Cancer. 2006;109(9):1933-1939.
24. Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2014;134(3):462-467.
25. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010;363(10):943-953.

Poděkování za spolupráci

Rádi bychom v tomto předvánočním čase vyjádřili poděkování všem, kteří se podílejí na vzniku časopisu Onkologie.

Děkujeme **členům redakční rady** za četné nápady, podněty, připomínky a doporučení, díky kterým se může časopis neustále rozvíjet.
Děkujeme **autorům**, kteří mezi množstvím dalších povinností našli čas a energii na napsání článků. A – last but not least – děkujeme i **recenzentům**, díky nimž si časopis udržuje odbornou kvalitu, a to: prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., MUDr. Eduard Cmunt, CSc., MUDr. Martin Čerňan, Ph.D., prof. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., MUDr. Miroslav Důra, Ph.D., MUDr. Michal Eid, doc. MUDr. Karel Ettler, CSc., MUDr. František Folber, Ph.D., MUDr. Stanislav John, MUDr. Bohdan Kadlec, Ph.D., MUDr. Jana Katolická, Ph.D., MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., Mgr. Pavla Kordulová, MUDr. Juraj Kultan, MUDr. Marián Liberko, MUDr. Jana Mergancová, Ph.D., MUDr. Monika Náležinská, MUDr. Zdeňka Pechačová, Ph.D., MUDr. Ján Podhorec, MUDr. Nátalia Podstavková, doc. MUDr. Igor Sirák, Ph.D., MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D., MUDr. Martin Špaček, Ph.D., MUDr. Martin Troubil, MUDr. Peter Turcsányi, Ph.D., doc. MUDr. David Vrána, Ph.D., MUDr. Miroslav Žiaran.
A děkujeme i vám – **čtenářům** – pro vás to děláme a díky vám nás tato práce baví.

redakce časopisu Onkologie

Serózní tubární intraepiteliální karcinom a postup při jeho náhodném nálezu

Magdalena Plch, Gabriel Jelenek, Richard Feranec, Josef Chovanec
Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu, Brno
Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC) je považován za prekurzor high grade serózního karcinomu pánve (HGSC), který zahrnuje karcinomy ovaria, tuby a peritonea. STIC je brzkou morfologicky rozpoznatelnou lézí v patogenezi HGSC a je nalézán převážně v distální části vejcovodu. I přes velký pokrok v objasnění patogeneze ovariálních karcinomů a zavedení nových patologických postupů při diagnostice prekurzorových lézí HGSC zůstává na tomto poli mnoho nezodpovězených otázek.

Klíčová slova: high grade serózní karcinom, serózní tubární intraepiteliální karcinom, BRCA, prekurzorové léze vejcovodu, SEE-FIM protokol.

Serous tubal intraepithelial carcinoma and management after its incidental finding

Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) is considered as a precursor of high-grade serous carcinoma of the pelvis (HGSC), which includes ovarian, tubal and peritoneal carcinomas. STIC is an early morphologically recognizable lesion in the pathogenesis of HGSC and is found predominantly in the distal part of the fallopian tube. Despite a great progress in elucidating the pathogenesis of ovarian carcinomas and the introduction of new pathological procedures for the diagnosis of precursor lesions of HGSC, there remain many unanswered questions.

Key words: high grade serous carcinoma, serous tubular intraepithelial carcinoma, BRCA, precursor lesions of fallopian tube, SEE-FIM protocol.

Úvod

Serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC) je považován za prekurzor high grade serózního karcinomu pánve (HGSC), který zahrnuje karcinomy ovaria, tuby a peritonea. STIC je brzkou morfologicky rozpoznatelnou lézí v patogenezi HGSC. Jako taková byla stanovena na základě podobnosti morfologických, imunofenotypických a transkriptomových profilů s HGSC (1, 2). HGSC vaječníku, vejcovodu a peritonea je nejčastěji se vyskytující histologický typ epiteliálních ovariálních karcinomů (cca 70 %). Má špatnou prognózu – 5leté přežívání se udává nezávisle na stadiu onemocnění v době diagnózy zhruba 43 %. Důvodem je stanovení diagnózy v pokročilém stadiu onemocnění. Celoživotní riziko onemocnění v populaci na ovariální karcinom představuje 2 %. U nosiček mutace v genu BRCA dochází ke značnému zvýšení tohoto rizika. Kumulativní riziko pro onemocnění ovariálním karcinomem do 80 let věku činí 44 % u nosiček BRCA1 mutace a 17 % u BRCA2 mutace (3, 4). 5leté a 10leté riziko vývoje peritoneální karcinomatózy u již přítomného STIC detekovaného u pacientek, které podstoupily profylaktickou bilaterální adnexektomii pro nosičství mutace v genu BRCA1, je velmi variabilní: 10,5 % (95% CI 6,2–17,2) a 27,5 % (95% CI 15,6–43,9). Pro srovnání, riziko vývoje HGSC bez prokázaného STIC představuje 0,3 % (95% CI 0,2–0,6) a 0,9 % (95% CI 0,6–1,4) (5, 6).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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:
Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).
Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(5):296-298**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.061**
Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024
Článek přijat k tisku: 6. 9. 2024

MUDr. Magdalena Plch
magdalena.plch@mou.cz

Patogeneze epiteliálního ovariálního karcinomu

Ovariální karcinomy jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění. Vznikají z tkáně endometria, tuby, zárodečných buněk a z přechodného epitelu. Z toho epiteliální tumory představují přes 95 % ovariálních malignit. Rozšířený pohled na uznávaný dualistický model karcinogeneze epiteliálních ovariálních tumorů poskytla práce publikovaná v roce 2016. Zde jsou karcinomy rozděleny na základě histopatologických a molekulárně-genetických znaků do 2 skupin: Typ I obsahuje 3 podskupiny: 1. s endometriózou asociované – endometrioidní, světlobuněčný, seromucinózní karcinom a smíšený mülleriánský typ; 2. asociované s tubárním epitelem – low grade serózní karcinomy; 3. asociované se zárodečnými buňkami nebo přechodnými buňkami (mucinózní a Brennerův tumor). Do typu II jsou začleněné high grade serózní karcinomy, karcinosarkomy a dediferencované tumory. Důležité je si uvědomit, že prekurzory nádorů typy I jsou benigní procesy, jako jsou endometrióza, tubární papilární hyperplazie a tranzitorní epitel, které vytvoří implantační ložiska na vaječníku a ty se poté postupně přes adenomy a atypické proliferativní tumoru mohou maligně transformovat. Tento proces karcinogenze může být pozvolný, bývají dlouho lokalizovány v místě vzniku. Na rozdíl od toho prekurzory mnoha tumorů typu II jsou již karcinomy (STIC), které vznikají přednostně v distální části vejcovodu a jsou již v této fázi schopné metastazovat na povrch vaječníku i peritonea břišní dutiny. Tím je vysvětlováno rychlé rozšíření a agresivní chování těchto karcinomů (7, 8, 9).

Prekurzorové léze high grade serózního karcinomu

Prekurzorové léze HGSC vycházející z výstelky tuby, která je tvořena sekrečními, řasinkovými a intersticiálními buňkami, se dělí dle morfologických a immunohistochemických znaků na STIC, SCOUTs (secretory cell outgrowths), P53 signatury a STIL (serous intraepithelial lesion) (10, 11). Patologická kritéria v diagnostice prekurzorových lézí hodnotí morfologické a immunohistochemické znaky: atypie stavby buněk, jaderné atypie, proliferační index, apoptickou aktivitu a přítomnost mutací v genu pro TP 53.

1. STIC – jeho morfologické charakteristiky jsou ztráta buněčné polarity, jaderný pleomorfizmus/atypie, vysoký poměr velikosti jádra k cytoplazmě, pseudostratifikace, prominentní nukleoly. Mezi další kritéria patří silně difuzně nebo zcela negativní TP53 určený imunohistochemicky (specifické pro mutace) a vysoký proliferační index určený pomocí imunobarvení proteinu Ki67. Proces vývoje STICu v HGSC trvá jen 6–7 let (11, 12, 13).

2. SCOUTs (secretory cell outgrowths) – jsou definovány jako mírné expanze alespoň 30 sekrečních epitelových buněk , vykazující Bcl2 pozitivitu a neprokazující mutace v genu pro TP53. Polarita buněk zůstává zachována.

3. P53 signatury – jedná se o pruh 10–30 tubárních epitelových buněk, které vykazují imunohistochemicky silnou jadernou p53 pozitivitu epitelií bez atypií. Není u nich pozorován zvýšený růstový index Ki67. Stejně jako prekurzor SCOUT, ne všechny P53 signatury se vyvíjí až do léze STIC a HGSC. Vývojové analýzy prekurzorových lézí ukazují na až několik dekád trvající rozvoj p53 signatury v STIC (12, 13, 14).
4. STIL (serous intraepithelial lesion of the fallopian tube) – vykazují buněčné atypie, ale nedosahují kritériím pro STIC (přítomen je benigní pseudostratifikovaný epitel, zachovalá polarita buněk a nízký index Ki67). Jsou u nich nalézány P53 signatury. Vztah k vývoji STIC ještě nebyl jasně definován (10, 15).

SEE-FIM protokol

Nálezy náhodného HGSC a současného STIC u pacientek podstupující profylaktické adnexektomie a potřeby standardizovaného postupu při patologickém vyšetření vedly k vytvoření protokolu Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End of Fallopian Tube (SEE-FIM). Představen byl v roce 2006 a dnes je standardem vyšetření tuby u pacientek podstupující riziko redukující operace. Z německé dotazníkové přehledové práce z roku 2023 vyplývá, že většina německých onkologických center začala zpracovávat tuby dle tohoto protokolu v roce 2014 (4). Podle tohoto protokolu je po fixaci distální třetina tuby odstřižena. Tato část obsahující infundibulum a fimbrie je zpracována v co možná nejtenčích longitudinálně vedených řezech. Zbytek tuby je nakrájen transverzálně v 1–2mm řezech. Přínos takto provedeného vyšetření tkví v tom, že dochází ke značnému zvýšení výtěžnosti vyšetření fimbriové části vejcovodu, která je pokládána za predilekční místo vzniku STIC, a tudíž k maximalizaci detekce časných tubárních epitelových karcinomu u pacientek se zvýšených rizikem pro karcinom ovaria (1). K detekci časných lézí přispívá i použití imunohistochemického barvení p53 a Ki67. Použití SEE-FIM protokolu v případě všech extrauterinních případů HGSC doložilo STIC ve 40–60 % pacientek s primárních ovariálním či peritoneálním karcinomem (16). Na základě usnesení pracovní skupiny ESGO-ESMO-ESP se aktuálně doporučuje požití SEE-FIM protokolu u materiálu získaného u RRBSO (Risk – reducing bilateral salpingo-oophorectomy). Dále se tento protokol doporučuje v případě pochybnosti, zda se jedná primárně o karcinom endometriální, tubární, ovariální či peritoneální. V případě benigních nálezů je navrhováno mikroskopické vyšetření celé fimbriové části vejcovodu (17).

Snaha o nalezení metody k detekci STIC a časného ovariálního karcinomu

Slibnou metodou k detekci STIC a časného ovariálního karcinomu se zdají výplachové cytologie děložní dutiny a proximální části vejcovodu. Tím se v nedávné době zabývalo několik studií. Studie LUSTIC (Lavage of the Uterine Cavity for the Diagnosis of Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma) zkoumala, zda odlupující se buňky z léze STIC je transportována cestou vejcovodu do dutiny děložní a zda je možné detekovat tyto buňky v laváži děložní dutiny a proximální části vejcovodu, na který byl vyvinut speciální katetr. Do studie byly zařazeny výplachy, které byly provedeny před profylaktickou operací (bilaterální adnexektomie) pro zvýšené riziko vzniku HGSC, převážně pro nosičství mutace v BRCA genu. Vylučující kritérium představoval stav po tubární sterilizaci. Výsledky této studie včetně rozšíření, kde byly ve vzorcích studovány mutace v TP53, nejsou ještě k dispozici (18).

Management při náhodné diagnóze serózního intraepiteliálního tubárního karcinomu (STIC)

I přes velký posun v poznatcích karcinogeneze high-grade serózního karcinomu ovaria, tuby a peritonea není pohled na terapii při

náhodném nálezu izolovaného STIC zcela jednotný a jasně definovaný. Doporučené postupy vycházejí z různých analýz kolektivů, ve kterých byla pozorována spojitost mezi HGSC a nálezem STIC nebo u nálezu STIC byly vyhodnoceny nálezy radikalizujících operačních výkonů (1).

Při přítomné serózní intraepiteliální tubární lézi je třeba si uvědomit, že se může jednat o již probíhající invazivní proces. Nález izolované serózní intraepiteliální tubární léze představuje významné riziko pro vývoj high-grade serózního karcinomu. V době nálezu STIC hrozí také riziko, že je už přítomen pokročilejší invazivní proces. Toto ukazují retrospektivní analýzy náhodných nálezů STIC u „nerizikových" pacientek, které podstoupily gynekologickou operaci pro benigní proces. Jsou popsány případy, kdy byl u stagingové laparotomie diagnostikován již přítomný HGSC (4).

Dle aktuálního doporučení pro ovariální karcinom publikovaného v únoru letošního roku ve spolupráci ESGO-ESMO-ESP by měl být v případě diagnózy STIC proveden peritoneální staging k vyloučení pokročilejšího invazivního procesu. Upřednostněn by měl být miniinvazivní přístup. Měla by být provedena hysterektomie, hlavně u pacientek s prokázanou mutací v genu BRCA1. V případě že BRCA1- pozitivní pacientka si přeje zachovat dělohu, je doporučen endometriální sampling. Lymfadenektomie se v tomto případě nedoporučuje. Je-li proveden chirurgický staging, není indikována adjuvantní chemoterapie. Dále by mělo být provedeno genové vyšetření na přítomnost mutací v genech BRCA1/2 a v jiných rizikových dědičných genech s vysokou penetrací (17).

Na základě současného doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network) by měla být každá pacientka s nálezem STIC referována do onkologického centra. NCCN připouští v případě, že není důkaz o přítomnosti invazivního karcinomu, pouhou observaci s/bez odběru tumormarkeru CA-125. Další možnost postupu je dle tohoto doporučení chirurgický staging s observací nebo v případě doloženého invazivního procesu adjuvantní chemoterapie. V souladu s evropským doporučením by pacientky s nálezem STIC měly podstoupit genetické testování. Zatím nemáme jasná data o tom, zda pacientky s diagnózou STIC profitují z chirurgického stagingu a/nebo adjuvantní chemoterapie (6).

Závěr

I když lze pozorovat značný posun v posledních 20 letech v pochopení molekulárních procesů karcinogeneze epiteliálního karcinomu ovaria, stále nemáme k dispozici efektivní metody, využitelné k detekci prekurzorových lézí či časných karcinomů nebo k prevenci. Stanovení diagnózy STIC má významné prognostické konsekvence, kdy by pacientka měla být informována o možnosti již pokročilejšího procesu a měla by být diskutována stagingová operace. Pochopení karcinogeneze HGSC, jehož prekurzorové léze vznikají ve vejcovodu, otevírá cestu k alternativním možnostem preventivních operačních výkonů, které podstupují ženy se zvýšeným rizikem pro HGSC, jako je v poslední době se prosazující u premenopauzálních žen salpingektomie s odloženou ovariektomií.

LITERATURA

1. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol. 2006;30(2):230-236. doi: 10.1097/01.pas.0000180854.28831.77. PMID: 16434898.
2. van den Berg CB, Dasgupta S, Ewing-Graham PC, et al. Does serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) metastasize? The clonal relationship between STIC and subsequent high-grade serous carcinoma in BRCA1/2 mutation carriers several years after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Gynecologic Oncology. Volume 187. Pages 113-119 (August 2024). doi: 10.1016/j.ygyno.2024.05.010.
3. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. PMID: 28632866.
4. van der Ven J, Linz VC, Anic K, et al. A questionnaire-based survey on the diagnostic and therapeutic approaches for patients with STIC in Germany. Arch Gynecol Obstet. 2023;308(2):527-534. doi: 10.1007/s00404-023-06919-8. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36707423; PMCID: PMC10293341.
5. Steenbeek MP, van Bommel MHD, Bulten J, et al. Risk of Peritoneal Carcinomatosis After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2022;40(17):1879-1891. doi: 10.1200/JCO.21.02016. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35302882; PMCID: PMC9851686.
6. Linz VC, Löwe A, van der Ven J, et al. Incidence of pelvic high-grade serous carcinoma after isolated STIC diagnosis: A systematic review of the literature. Front Oncol. 2022;12:951292. doi: 10.3389/fonc.2022.951292. PMID: 36119503; PMCID: PMC9472545.
7. 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. doi: 10.3322/caac.21559. Epub 2019 May 17. PMID: 31099893.
8. Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. Am J Pathol. 2016;186(4):733-47. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011. PMID: 27012190; PMCID: PMC5808151.
9. Morrison JC, Blanco LZ Jr, Vang R, et al. Incidental serous tubal intraepithelial carcinoma and early invasive serous carcinoma in the nonprophylactic setting: analysis of a case series. Am J Surg Pathol. 2015;39(4):442-453. doi: 10.1097/PAS.0000000000000352. PMID: 25517955.
10. Lee S, Nelson G, Duan Q, et al. Precursor lesions and prognostic factors in primary peritoneal serous carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2013;32(6):547-555. doi: 10.1097/PGP.0b013e31827f3fa8. PMID: 24071870.
11. Bogaerts JMA, Steenbeek MP, van Bommel MHD, et al. Recommendations for diagnosing STIC: a systematic review and meta-analysis. Virchows Arch. 2022;480(4):725-737. doi: 10.1007/s00428-021-03244-w. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34850262; PMCID: PMC9023413.
12. Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007;19(1):3-9. doi: 10.1097/GCO.0b013e328011a21f. PMID: 17218844.
13. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. Nat Commun. 2017;8(1):1093. doi: 10.1038/s41467-017-00962-1. PMID: 29061967; PMCID: PMC5653668.
14. Sowamber R, Lukey A, Huntsman D, et al. Ovarian Cancer: From Precursor Lesion Identification to Population-Based Prevention Programs. Curr Oncol. 2023;30(12):10179-10194. doi: 10.3390/curroncol30120741. PMID: 38132375; PMCID: PMC10742141.
15. Weinberger V, Bednarikova M, Cibula D, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) – clinical impact and management. Expert Rev Anticancer Ther. 2016;16(12):1311-1321. doi: 10.1080/14737140.2016.1247699. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27732120.
16. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol. 2007;31(2):161-169. doi: 10.1097/01.pas.0000213335.40358.47. PMID: 17255760.
17. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. Ann Oncol. 2024;35(3):248-266. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.015. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38307807.
18. Maritschnegg E, Heitz F, Pecha N, et al. Uterine and Tubal Lavage for Earlier Cancer Detection Using an Innovative Catheter: A Feasibility and Safety Study. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(9):1692-1698. doi: 10.1097/IGC.0000000000001361. PMID: 30376484; PMCID: PMC6254778.
19. Chay WY, McCluggage WG, Lee CH, et al. Outcomes of Incidental Fallopian Tube High-Grade Serous Carcinoma and Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma in Women at Low Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(3):431-436. doi: 10.1097/IGC.0000000000000639. PMID: 26807643.

Dvojitá sleva, dvojitá výhoda!

20+20 %

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na **kongresy*** pořádané společností SOLEN

20% slevu na **předplatné** časopisu Onkologie při úhradě **do 15. 12. 2024**

Tematická suplementa

Přístup do archivu časopisu on-line

Uhraďte předplatné (5 čísel/rok) **do 15. 12. 2024** za cenu:

~~1 350 Kč~~

1 080 Kč

Objednávejte

www.onkologiecs.cz
predplatne@solen.cz



* platí pro kongresy uvedené v seznamu

Náhodný nález adenokarcinomu děložního čípku po komplikaci císařského řezu

František Velčický[1, 2], Monika Náležinská[1, 2], Jiří Nagy[3], Josef Chovanec[1, 2]
[1]Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu, Brno
[2]Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno
[3]Gynekologicko-porodnické oddělení, Nemocnice Milosrdných bratří, Brno

Karcinom děložního čípku je jednou z nejčastějších malignit zjištěných v průběhu těhotenství. Většina případů je zjištěna v časném stadiu onemocnění. Časná diagnostika se opírá o screeningové vyšetření v I. trimestru těhotenství. Vzhledem k těhotenským změnám na děložním hrdle jsou nálezy obtížně hodnotitelné, s tendencí k falešné pozitivitě. Péče o pacientku a plod by měla být v rukách multidisciplinárního týmu s individualizovanou léčbou a s respektováním přání pacientky.
Placenta accreta je nejčastějším typem abnormálně invazivní placenty (AIP). Ultrazvukové vyšetření má své nezastupitelné místo zejména v časné diagnostice abnormální invaze trofoblastu. Mezi hlavní rizikové faktory abnormální nidace patří císařský řez v anamnéze (nebo jiné předchozí operace na děloze, kyretáž) a vyšší věk matky.

Klíčová slova: adenokarcinom děložního čípku, těhotenství, krvácivé komplikace porodu, peripartální život ohrožující krvácení, abnormálně invazivní placenta.

Incidental finding of cervical adenocarcinoma after complication of caesarean section

Carcinoma of the uterine cervix is the most frequent malignant disease diagnosed in pregnant women. Most cases are early carcinomas due to cervical screening methods (PAPP smear, HPV DNA testation and colposcopy). However sometimes the results of the examination are unclear due to the physiological pregnancy associated changes of the cervical epithelium (squamous of the vaginal portion and columnar of the cervical canal). Cervical cancer complicating pregnancy is a specific clinical situation, that requires individual approach, multidisciplinary experienced team of specialists in gynaecological oncology and in obstetrics, respecting the opinion of the pregnant woman.
Placenta accreta represents the most frequent type of abnormally adherent placenta, where placental villi are attached to the myometrium. Placenta accreta may be ultrasonically diagnosed antepartum. The main etiological factors are previous caesarean section scar (or other previous uterine incisions, uterine curettage) and older age of pregnant women.

Key words: adenocarcinoma of the uterine cervix, pregnancy, obstetrical hemorrhage, life-threatening obstetrical hemorrhage, abnormally adherent placenta – placenta accreta.

Vlastní kazuistika

Pacientka, 37 let, tercigravida, sekundipara byla pravidelně sledována v těhotenské poradně u registrujícího gynekologa. Onkologická cytologie z čípku děložního a z hrdla byla odebrána měsíc před začátkem těhotenství s negativním výsledkem pro onkologicky suspektní buňky, pacientka neprodělala očkování proti lidskému papilomaviru (HPV), neměla v anamnéze cervikální prekancerózu. Pacientka se dlouhodobě

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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:
Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).
Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(5):300-304**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.062**
Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024
Článek přijat k tisku: 8. 9. 2024

MUDr. František Velčický
frantisek.velcicky@mou.cz

s ničím neléčila, v těhotenství užívala pouze preparáty k suplementaci magnézia a od 29. týdne gravidity (t. g.) i železa, protože v krevním obraze byla zjištěna mírná sideropenická anémie (s hodnotou hemoglobinu – Hb 112 g/l). Pacientka rodila své první dítě císařským řezem pro polohu plodu koncem pánevním. Druhé dítě porodila spontánně záhlavím. V šestinedělí bylo nutno provést instrumentální revizi dutiny děložní pro krvácení a pro rezidua po porodu. Pacientka nemá v anamnéze spontánní potrat ani umělé přerušení těhotenství. V nynějším těhotenství ve 37. týdnu gravidity byla referována do spádové nemocnice. Vstupní vyšetření včetně ultrazvukového zobrazení neshledalo abnormity. Ultrazvukové příjmové vyšetření popisovalo: jeden živý plod v poloze podélné koncem pánevním (PPKP) neúplném řitním, odhad hmotnosti se pohyboval okolo 3 100 g, normohydramnion, placenta byla uložená na zadní stěně, dolní děložní segment se jevil bez dehiscence a bez patologie. Pacientka byla přijata na gynekologicko-porodnické oddělení k plánovanému ukončení těhotenství per sectionem caesaream pro polohu plodu koncem pánevním neúplným řitním a pro císařský řez v anamnéze. Operace byla vedena ve spinální anestezii. Po extrakci plodu koncem pánevním byla vybavena placenta po částech, zbytek placenty byl odstraněn kyretou. Novorozenec byl v dobrém stavu s hmotností 3 160 g a se skórem dle Apgarové (AS): 10-10-10. Z místa inzerce placenty bylo pozorováno středně silné krvácení. Standardně byla aplikována uterotonika (Oxytocin, Methylergometrin, Prostin M15 do myometria), opakovaně naloženy horké roušky na dělohu, na krvácející plochu po inzerci dělohy a opakovaně provedena komprese dělohy. I přes uvedené postupy po 30 minutách krevní ztráta přesahovala 1 500 ml. Proto byla primářem oddělení z vitální indikace (peripartální život ohrožující krvácení při neúspěchu konzervativního postupu) indikována hysterektomie s bilaterální salpingektomií. Pacientka byla toho času ve spinální anestezii a byla informována o dalším postupu, s navrženým postupem souhlasila. Operační výkon pokračoval v celkové anestezii. Byla vybavena děloha ve dvou částech – fundus nad uterotomií a exstirpován čípek děložní. Operace probíhala v obtížně přehledném terénu z důvodů krvácení. Celková krevní ztráta se odhadovala na cca 2 500 ml. Do cavum Douglasi byl zaveden Redonův drén – vyvedený mimo laparotomii, stěna břišní byla uzavřena po anatomických vrstvách zvyklým způsobem. Pacientka byla po operaci přeložena na oddělení ARO. Byl podán krevní převod a mražená plazma, bezprostřední pooperační průběh byl bez komplikací, pacientka byla kardiopulmonálně stabilní. Pro dobrý klinický stav pacientky byla ještě toho dne večer přeložena na standardní oddělení. Zde byl následující den extrahován drén, vedl minimální odpady. Pooperační období na oddělení šestinedělí proběhlo bez komplikací. Spontánně nastoupily všechny fyziologické funkce a aktivně byla podporována laktace. Dle laboratorního vyšetření byla přítomna mírná anémie bez klinicky vyjádřeného anemického syndromu, ta byla dále léčena suplementací perorálně podávaným preparátem se železem. Pacientka byla propuštěna v celkově dobrém stavu do domácí péče 5. pooperační den. Za týden od propuštění byla provedena pooperační kontrola. Pacientka byla v dobrém stavu, bez známek infekce, operační rána se hojila per primam, pacientka plně kojila. Postupně byla pacientka informována o závěrech histologického vyšetření. V myometriu těla děložního byly nalezeny trofoblastické elementy, odpovídající diagnóze placenta accreta. Dále byl prokázán nález akcidentálního adenokarcinomu děložního čípku, HPV asociovaného, s maximální hloubkou invaze 2,8 mm, horizonální cirkumferenční rozměr 6 mm, horizontální longitudinální rozměr 7 mm, byla přítomná lymfangioinvaze, pattern B, stadium FIGO (2018) IA1. Tento nález ale byl v terénu rozsáhlého multifokálního adenokarcinomu in situ (AIS) a HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) v oblasti transformační zóny. Ostatní vyšetřené tkáně (reziduální endometrium a tuby) byly bez atypií. Vzhledem k nálezu akcidentální cervikální neoplazie byla pacientka referována do Komplexního onkologického centra (KOC), resp. na akreditované onkogynekologické pracoviště.

V KOC byly nejprve vyloučeny vzdálené metastázy provedením pozitronové emisní tomografie s magnetickou rezonancí (PET/MR) (negativní pro lymfangiopatii, v oblasti v sigmatu se zobrazovala metabolicky aktivní tkáň suspektní z nádorové infiltrace). Po domluvě s pacientkou byl navržen výkon v rozsahu resekce poševního pahýlu, resp. panovala nejistota o celistvosti původně odstraněného čípku na základě vstupního předoperačního vyšetření, cílená biopsie z oblasti sigmatu (viz nález na PET/MR) a vyšetření sentinelových pánevních uzliny bilaterálně. Bylo dohodnuto, že další postup se bude plánovat až dle histopatologických závěrů z tohoto druhého operačního výkonu. Operace proběhla laparoskopicky ve výše uvedeném rozsahu s nutností rozsáhlé adheziolýzy. Operace i celá hospitalizace proběhly bez komplikací. V histologickém vyšetření byl detekován exstirpát tkáně děložního hrdla se zánětlivými reparativně resorptivními změnami bez reziduálních dysplastických změn či malignity. Sentinelové uzliny (SNLU) bez infiltrace nádorovými buňkami, bez metastáz (0/5). Nesentinelové lymfatické uzliny (LU) bez metastáz (MTS) (0/1). Biopsie ze sigmatu se zánětlivými reparativně resorptivními změnami, bez malignity. Definitivní diagnostický závěr byl: Adenocarcinoma cervicis uteri pT1a1, pN0 M0, LVSI+, FIGO IA1. Onkogynekologickým kabinetem byla navržena dispenzarizace ve specializované ambulanci à 3 měsíce.

Úvod

Adenokarcinom čípku děložního v těhotenství a problematika peripartálního krvácení a poruch placentace

Porodnické krvácení je hlavní příčinou mateřských úmrtí nejen v rozvojových, ale i v některých vyspělých zemích včetně České republiky. Peripartální život ohrožující krvácení (PŽOK) je definováno jako rychle narůstající krevní ztráta, která je klinicky odhadnuta nad 1 500 ml nebo jako jakákoliv krevní ztráta spojená s rozvojem klinických a/nebo laboratorních známek šoku/tkáňové hypoperfuze (1). Včasná identifikace rozvoje PŽOK je klíčovým faktorem dosažení co nejlepšího možného klinického výsledku. Placenta accreta patří do skupiny poruch placentace. Její příčina je v abnormálním prorůstání placenty do děložní stěny, kdy placentární klky prostupují celou stěnu myometria až do děložní serózy (perimetrium) s možností invaze do okolních orgánů (zvláště do močového měchýře) (2).

Ročně se v České republice nově diagnostikovalo do roku 2010 cca 1 000–1 050 maligních nádorů cervixu a v souvislosti s tímto one-

mocněním umíralo 310–400 žen (3), aktuální čísla poukazují na mírný sestupný trend (716 nových případů v roce 2022, 274 případů úmrtí v roce 2022) (4). V oblasti čípku je nejčastějším histopatologickým typem karcinom (3).

Zhoubné nádory patří k hlavním příčinám úmrtí žen v reprodukčním věku. Epidemiologická data nejsou tak přesná, neboť jenom v málo zemích existují specifické národní registry. Z České republiky jsou data publikovaná v monografii prof. Halašky (Onkologická onemocnění během těhotenství), kde se udává, že incidence malignit v graviditě se pohybuje kolem 20–40/100 000 těhotenství (5). Mezi nejčastější malignity patří právě karcinom čípku děložního, prsu, melanom a hematologické malignity, tzn. karcinom čípku děložního je i přes raritní výskyt nejčastější malignitou v průběhu těhotenství. Incidence je přibližně 0,8–1,5 případů na 10 000 porodů (6, 7). Z maligních epitelových nádorů je nejpočetnější skupinou dlaždicobuněčný (spinocelulární) karcinom (80 %), adenokarcinomy jsou zastoupeny jen cca z 10–15 %. Další typy malignit děložního hrdla jsou vzácné (8, 9).

Hlavním etiopatogenetickým činitelem je infekce tzv. high risk typy HPV, verifikování této kauzality bylo oceněno Nobelovou cenou (10). Je známo víc než 100 typů HPV genotypů, z nich nejvíce onkogenní jsou HPV 16 a 18. Tyto dva viry jsou celosvětově zodpovědné za vznik karcinomu děložního hrdla z více než 70 %. (11). Jedinou formou primární prevence proti této infekci je očkování. Očkování proti HPV má nejvyšší deklarovaný účinek (více než 90 %), pokud naočkujeme „HPV naivní" populaci – děti, které se s virem ještě nesetkali (tzn. před koitarché). V České republice je od roku 2012 zavedena celoplošná vakcinace proti HPV infekci pro dívky a chlapce mezi 13. a 14. narozeninami např. vakcínou Gardasil 9® ve dvoudávkovém schématu. Cílem je minimalizace výskytu karcinomů děložního hrdla (resp. prekanceróz a neoplazií souvisejících s HPV infekcí, jako jsou vulvární a anální neoplazie a karcinomy) (12).

V České republice existuje národní screeningový program, při kterém se v pravidelných ročních intervalech vyhodnocuje kolposkopický obraz epitelu děložního čípku a také je odebrán stěr z exocervixu, a kartáčkem z endocervixu (cytobrush). Proces se označuje jako tzv. onkologická cytologie, za jehož kvalitu hodnocení odpovídají akreditované laboratoře. Od roku 2021 je Českou gynekologicko-porodnickou společností doporučeno odebírat v rámci preventivní prohlídky HPV DNA test se selektivní genotypizací viru 16/18 všem ženám ve věku 35 let + 364 dní, 45 let + 364 dní a od roku 2024 i ženám ve věku 55 let + 364 dní (12). Pro provádění OC není stanovena horní věková hranice.

Kolposkopie a stěr na onkologickou cytologii (OC) je součástí prvotrimestrálních vyšetření, nemusejí jej podstoupit pouze ženy, které měly v posledních 6 měsících normální výsledek cytologie a nemají v anamnéze prekancerózu (5). Při nejasných nálezech je vždy možnost odeslat pacientku do specializované ambulance pro expertní kolposkopii. Díky uvedeným opatřením se zachycuje mnoho onemocnění ve fázi prekancerózy či mikrokarcinomu.

FIGO klasifikace karcinomu děložního hrdla přešla v roce 2018 revizí. V tabulce 1 níže je popsán aktuální staging onemocnění (13). Přesné stanovení stagingu je zásadní pro plánování dalšího léčebního postupu.

Většina případů nádorů děložního čípku je v těhotenství zachycena v časném stadiu: 70–80 % (14). Je to dáno zejména tím, že v průběhu těhotenství je žena více sledována a vyšetřována. Věk je jedním z hlavních rizikových faktorů pro vznik maligních onemocnění obecně. Vzhledem ke stárnoucí populaci rodiček stoupá celosvětově i v České republice incidence nádorových onemocnění. Prognóza karcinomu děložního hrdla je srovnatelná s netěhotnými ženami. V případě stadia I a II tedy přichází v úvahu ke zvážení některý z těhotenství zachovávajících postupů (3). Dle výzkumů je nález stadií I náhodný a v případě stadií I a často i u IB téměř asymptomatický. Typické symptomy karcinomu jsou abnormální vaginální krvácení

Tab. 1. *Staging karcinomu děložního hrdla (13)*

Subkategorie TNM	FIGO 2018	Definice
TX		Primární nádor nelze hodnotit
T0		Bez známek primárního nádoru
Tis		Karcinom in situ (preinvazivní karcinom)
T1	I	Nádor omezený na hrdlo (šíření na tělo by nemělo být zohledněno)
T1a	IA	Invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky
T1a1	IAI	Invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky. Stromální invaze s maximální hloubkou < 3,00 mm
T1a2	IA2	Měřená stromální invaze o hloubce ≥ 3,0 mm až < 5,0 mm
T1b	IB	Klinicky zřetelná léze omezená na hrdlo nebo mikroskopická léze ≥ 5,0 mm
T1b 1	IB1	Klinicky zřetelná léze v největším rozměru < 2,0 cm
	IB2	Klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 2,0 až < 4,0 cm
T1b2	IB3	Klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 4,0 cm v největším rozměru
T2	II	Nádor se šíří mimo dělohu, ne však do stěny pánevní či dolní třetiny pochvy
T2a	IIA	Nádor bez šíření do parametria
T2a1	IIA1	Klinicky zřetelná léze v největším rozměru < 4,0 cm
T2a2	IIA2	Klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 4,0 cm se šířením do parametria bez šíření ke stěně pánevní
T2b	IIB	
T3	III	Nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo se šíří na dolní třetinu pochvy a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci a/nebo postižení pánevních lymfatických uzlin a/nebo postižení paraaortálních lymfatických uzlin
T3a	IIIA	Nádor postihuje dolní třetinu pochvy, bez šíření ke stěně pánevní
T3b	IIIB	Nádor se šíří až ke stěně pánevní a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny
N1	IIIC1	Postižení pánevních lymfatických uzlin
M1	IIIC2	Postižení paraaortálních lymfatických uzlin
T4	IVA	Nádor se šíří na sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev
M1	IVB	Vzdálené metastázy (vč. peritoneálního šíření, mts do mediastinálních uzlin, supraklavikulárních uzlin, kostí, plic, jater)

nebo krvavý poševní sekret, pánevní bolest, anémie a dušnost. Avšak v průběhu těhotenství jsou tyto příznaky přítomné i bez souvislosti s malignitou, což činí rozhodovací diagnostický algoritmus obtížnější (3, 8). Důležitým prognostickým faktorem je kromě velikosti nádoru i stav postižených lymfatických uzlin. Lymfadenektomii je možné bezpečně provést do 22.–25. týdne těhotenství (15).

Chirurgický výkon je omezen pouze na časná stadia onemocnění, tj. do klinického stadia IIa (intaktní parametria) včetně. Jestliže si pacientka přeje ukončení těhotenství, pak se v případě onemocnění v časném stadiu doporučuje radikální hysterektomie s plodem in situ a se zachováním vaječníků. V případě pokročilých stadií by měla být pacientka léčena jako netěhotná (5).

V případě, že pacientka projeví vůli pokračovat v těhotenství, léčbu neinvazivního stadia je možné odložit až po porodu. Rozhodování o terapii u invazivních karcinomů se opírá o stadium onemocnění, gestační týden, fetální viabilitu, léčebné možnosti a preference rodičky. Terapie u netěhotných spočívá v primární radioterapii, což u těhotných možné není. Radioterapie může vyvolat spontánní potrat nebo vážně poškodit plod (5, 16).

Do 25. týdne těhotenství je při stadiu IA1 dostatečným výkonem konizace. Vzhledem k riziku postižení parametrií u stadií IA1 a IB1 max. do 1 %, se považuje za metodu volby jednoduchá trachelektomie nebo rozsáhlejší konizace. Za podmínky dokončení stagingových vyšetření (velikost nádoru) včetně ultrazvukové volumometrie k posouzení infiltrace stromatu hrdla. Provedení radikální trachelektomie není vzhledem k častým ztrátám těhotenství indikováno (5).

U stadií IB2 (nádor nad 2 cm) a výše se doporučuje neadjuvantní chemoterapie (CHT) po zjištění negativity lymfatických uzlin. V případě, že stagingová lymfadenektomie nebyla provedena, se doporučuje dokončit staging do 6–8 týdnů po porodu. Chemoterapeutická léčba je možná od 2. trimestru. U stadií IB3 je jedinou možností zahájení neodjuvantní CHT (5, 16).

Neodjuvantní CHT by měla být podávána maximálně do 34.–35. gestačního týdne a porod by měl být plánován s třítýdenním odstupem. Dle Cochranovy databáze je doporučován standardní režim s cisplatinou nebo v kombinaci s paklitaxelem každé 3 týdny, maximálně do 6 cyklů. Standardně se používá cisplatina v dávce 60 mg/m^2 a paklitaxel v dávce 135 mg/m^2; případně sólo cisplatina v dávce 75 mg/m^2. Alternativou k cisplatině je karboplatina, která má nižší nefrotoxicitu ale výrazně vyšší hematotoxicitu (5, 17, 18). Dalším režimem při zjištěném adenokarcinomu může být desetidenní protokol cisplatiny 75 mg/m^2 + adriamycin 35 mg/m^2 (19). Placenta funguje jako bariéra a koncentrace cisplatiny v amniální tekutině při porodu oproti krvi matky byla 11–42 %. Naproti tomu snížení hladiny albuminu v krvi matky může způsobit vyšší koncentraci volné frakce cisplatiny u matky a plodu a tím se podílet na zvýšené toxicitě, především ototoxicitě. Proto by byla vhodná substituce albuminu v léčebném režimu (20, 21).

Při zjištění nádorového onemocnění po 25. týdnu gravidity se vzhledem k velikosti dělohy nedoporučuje lymfadenektomie. Proto se při nižších stadiích do IB1 doporučuje odklad léčby do doby dosažení zralosti plodu nebo až do 6–8 týdnů po porodu. Při podezření na progresi onemocnění je doporučováno zvážit předčasný porod nebo zahájit neadjuvantní chemoterapii (5, 22).

Amant a kol. sledovali novorozence vystavené chemoterapii in utero. Kognitivní vývoj většiny sledovaných dětí byl v normálním rozmezí. Předčasný porod byl důležitým faktorem spojeným se zhoršeným neuromotorickým vývojem. Z dlouhodobého hlediska je důležité sledovat i riziko vzniku maligních nemocí nebo infertility (23).

Načasování porodu je individualizované, závisí zejména na gestačním stáří plodu, stadiu onemocnění, případně progresi onemocnění v průběhu gravidity. Nejlépe je vést porod po 37. dokončeném týdnu gestace (t. g.), ideálně v 39. t. g., v případě indikace k dřívějšímu ukončení těhotenství se podávají kortikosteroidy ke snížení morbidity u dítěte. Spontánní vedení porodu není kontraindikováno ve stadiích IA1 a IA2. Byly však popsány případy implantace a rekurence onemocnění v jizvě po epiziotomii (24). Ačkoli jsou data limitována, u pacientek ve stadiu IB1 a vyšším, je doporučován porod per sectionem a navazuje v jedné operační době radikální hysterektomie se systematickou pánevní lymfadenektomií nebo se plánuje postpartálně (5).

Další management léčby je jako u netěhotných žen. U žen ve stadiu IA1 bez lymfovaskulární invaze, které projevily vůli zachování fertility, není potřebná další léčba mimo konizaci s okrajem in sano. Ve stadiu IA2 je indikována radikální trachelektomie s pánevní lymfadenektomií, pokud již nebyla realizována 6–8 týdnů po porodu. V případě, že žena si nepřeje zachování fertility, v IA1 stadiu je metodou volby extrafasciální hysterektomie i v době porodu. Ve stadiích IA1 s lymfovaskulární invazi, IA2 a IB1 by měla být v jedné době s císařským řezem provedena radikální hysterektomie (25).

Dle NCCN doporučených postupů je stanoveno při přítomné lymfovaskulární invazi provést systematickou pánevní lymfadenektomii (ev. s doplněním sentinelového mapování a dle jeho výsledků další postup) nebo adjuvantní zevní radioterapii a brachyterpii (29).

Velice důležité je pravdivé informování těhotné pacientky a manžela/partnera, kteří se na základě dostupných informací musí rozhodnout o dalším směrování všech životů.

Závěr

V průběhu těhotenství se může tak jako v každém věku rozvinout onkologické onemocnění. Karcinom děložního hrdla je nejčastějším nádorovým onemocněním v těhotenství. Vzhledem ke stárnoucí populaci rodiček lze očekávat i nárůst koincidence gravidity a karcinomu děložního hrdla.

Řešení peripartálního život ohrožujícího krvácení v důsledku abnormálně invazivní placenty odstraněním dělohy s oboustrannou salpingektomií je adekvátním a obhajitelným postupem.

V prezentovaném sdělení byl rozebrán zajímavý klinický příběh do porodu nezjištěného nádorového onemocnění. Byly probrány kontroverze ukončení těhotenství ze zdravotní indikace matky. Těhotná pacientka musí být plně informována k učinění rozhodnutí o pokračování nebo ukončení těhotenství. Léčba v těhotenství je možná. Doufáme, že kombinace pravidelných gynekologických vyšetření s odebráním OC, HPV testace a očkování naivní populace bude postupně vést k snížení incidence karcinomu děložního hrdla v těhotenství a předcházení obdobných případů.

LITERATURA

1. Pařízek A, Binder T, Bláha J, et al. Diagnostika a léčba peripartálního život ohrožujícího krvácení. Česká gynekologie. Praha: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně. 2018;83:151-158.
2. Tunçalp Ö, Souza JP, Gülmezoglu M. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2013;123(3):254-256.
3. Rob L, Martan A, Ventruba P, et al. Gynekologie. Praha: Galén; 2019.
4. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [Internet]. Brno: Masarykova univerzita; 2005. [cit. 2024-8-02]. Available from: www: http://www.svod.cz. Verze 7.0 [2007].
5. Halaška M, Rob L. Onkologická onemocnění během těhotenství. Praha: Mladá fronta; 2015.
6. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. American journal of obstetrics and gynekology. 2003;189(4):1128-1135.
7. Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. Obstet Gynecol. 1993;82(4 Pt 1):598-602. PMID: 8377988.
8. Cibula D, Petruželka L, et al. Onkogynekologie. Praha: Grada; 2009.
9. Chovanec J, Náležinská M. Přehled diagnostiky a léčby karcinomu děložního hrdla. Onkologie. 2014;8(6):269-274.
10. Brůčková M. Nobelova cena za rok 2008 [Internet]. Zprávy epidemiologie a mikrobiologie, Praha: SZÚ. 2009;18(2):71-72. [cit. 2024-08-02]. Available from: http://www.szu.cz/publikace/zpravy-epidemiologie-amikrobiologie/zpravy-em-2-unor-2009.
11. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. Gynecologic onkology. 2008;110(3):S4-S7.
12. Sláma J, Dvořák V, Trnková M, et al. Význam doplnění cytologického screeningu karcinomu děložního hrdla o HPV DNA test a třídění nálezů imunocytochemickým barvením p16/Ki67 u žen ve věku 35 a 45 let. Analýza dat LIBUŠE. Česká gynekologie. Praha: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně. 2020;85(6):368-374.
13. Sehnal B, Kmoníčková E, Sláma J, et al. Současný FIGO staging karcinomu děložního hrdla a léčba jednotlivých stadií. Klinická onkologie. 2019;32:3.
14. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2009;105(2):103-104.
15. Vercellino GF, Koehler C, Erdemoglu E, et al. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: rationale, description of the technique, and outcome. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(2):364-371. doi: 10.1097/IGC.0000000000000064. PMID: 24424374.
16. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. International Journal of Gynecologic Cancer. 2014;24(3):394-403.
17. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD007406. doi: 10.1002/14651858.CD007406.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD007406. doi: 10.1002/14651858.CD007406.pub3. PMID: 20091632.
18. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. American journal of clinical onkology. 2010;33(3):221-228.
19. Robova H, Halaska MJ, Pluta M, et al. Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer. Gynecol Oncol. 2014;135(2):213-216. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.08.021. Epub 2014 Aug 23. PMID: 25159484.
20. Köhler C, Oppelt P, Favero G, et al. How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(2):206.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.022. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25731691.
21. Zemlickis D, Klein J, Moselhy G, et al. Cisplatin protein binding in pregnancy and the neonatal period. Med Pediatr Oncol. 1994;23(6):476-479. doi: 10.1002/mpo.2950230605. PMID: 7935173.
22. Lee JM, Lee KB, Kim YT, et al. Cervical cancer associated with pregnancy: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1006). Am J Obstet Gynecol. 2008;198(1):92.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.077. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17905175.
23. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. N Engl J Med. 2015;373(19):1824-1834. doi: 10.1056/NEJMoa1508913. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26415085.
24. Goldman NA, Goldberg GL. Late recurrence of squamous cell cervical cancer in an episiotomy site after vaginal delivery. Obstetrics & Gynecology. 2003;101(5):1127-1129.
25. Nocarová L, Ondruš D. Zhubné nádory krčka maternice v gravidite. Klinická onkologie. 2020;33(4):268-273.
26. Doležal A, et al. Porodnické operace. Praha: Grada; 2007.
27. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019 [online], NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019, 17.1. [cit. 2024-08-02]. Available from: https://jnccn.org/doi/10.6004/jnccn.2019.0001.

V redakci časopisu **Onkologie** jsme pro vás v roce 2024 připravili:



Ať se naše cesty spojí i v roce následujícím...

SOLEN MEDICAL EDUCATION 25 let s vámi

PARP inhibitory v terapii pokročilého, metastatického nebo recidivujícího karcinomu endometria

Monika Náležinská[1, 2], Josef Chovanec[1, 2]
[1]Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu, Brno
[2]Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Poznatky o molekulárních subtypech karcinomu endometria (EC) vedly v posledních několika letech k velkým změnám v klasifikačním systému, v prognostických skupinách a ve svém důsledku v terapeutických postupech u pacientek s pokročilým, metastatickým a recidivujícím karcinomem endometria. Nejvýznamnějším posunem v obtížně léčitelné kohortě pacientek s pokročilým, metastatickým a recidivujícím EC od dob konvenční chemoterapie je jednoznačně kombinace checkpoint inhibitoru pembrolizumabu s antiangiogenním preparátem lenvatinibem, nezávislá na přítomnosti mikrosatelitové nestability (MSI) nádorových buněk. Ve skupině MSI-high karcinomů se jako velmi úspěšné jeví podání dostarlimabu v monoterapii. iPARP byly vyšetřovány v mnoha terapeutických designech a je evidentní, že jejich léčebné využití bude u pacientek s EC s deficitem v homologní rekombinaci, bez ohledu na BRCA status. Mechanizmus účinku iPARP je u pacientek s EC založený na frekventní přítomnosti PTEN mutace a mutace TP53, jež souvisí právě s deficitem v homologní rekombinaci. iPARP mají jednak vlastní cytotoxický účinek a jednak senzitizují buňky EC k účinkům checkpoint inhibitorů. Ve sdělení je sumarizována současná evidence o preklinickém výzkumu a klinickém využití iPARP u pacientek s pokročilým, metastatickým a rekurentním EC. Nově je v České republice olaparib schválen k podávání v udržovací léčbě v kombinaci s durvalumabem u pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním EC (mismatch repair proficientním – pMMR), které neprogredovaly na I. linii systémové terapie v kombinaci paclitaxel, karboplatina a durvalumab.

Klíčová slova: gynekologická onkologie, karcinom endometria, PARP inhibitory, checkpoint inhibitory, mutace PTEN, mutace p53, deficit homologní rekombinace.

Current status of PARP inhibition in advanced, metastatic and recurent endometrial cancer

Knowledge of molecular subtypes of endometrial cancer (EC) has led to major changes in the classification system, prognostic groups and, as a result, in therapeutic procedures in patients with advanced, metastatic and recurrent endometrial cancer (EC) in the last few years. The most significant shift in the difficult-to-treat cohort of patients with advanced, metastatic and recurrent EC since conventional chemotherapy is clearly the combination of the checkpoint inhibitor pembrolizumab with the antiangiogenic agent lenvatinib, independent of the presence of microsatellite instability (MSI) of tumor cells. In the MSI-high group of carcinomas, the administration of dostarlimab monotherapy appears to be very successful. iPARPs have been investigated in many therapeutic designs and it is evident that their therapeutic use will be in EC patients with homologous recombination deficiency, regardless of BRCA status. The mechanism of action of iPARP in EC patients

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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:
Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).
Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(5):305-310**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.063**
Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024
Článek přijat k tisku: 13. 9. 2024

MUDr. Monika Náležinská
monika.nalezinska@mou.cz

is based on the frequent presence of PTEN mutation and TP53 mutation, which is related to the deficit in homologous recombination. iPARPs have both their own cytotoxic effect and sensitize EC cells to the effects of checkpoint inhibitors. The article summarizes the current evidence on preclinical research and clinical use of iPARP in patients with advanced, metastatic and recurrent EC. In the Czech Republic, olaparib is newly approved for administration in maintenance therapy in combination with durvalumab in patients with primarily advanced or recurrent EC (mismatch repair proficient – pMMR) who have not progressed on first-line systemic therapy in combination with paclitaxel, carboplatin and durvalumab.

Key words: gynaecologic oncology, endometrial carcinoma, PARP inhibitors, PTEN mutation, P53 mutation, homologous recombination deficiency, immune checkpoint inhibitors.

Úvod

Karcinom endometria (EC) je nejčastější gynekologickou malignitou. Incidence v České republice za rok 2021 je udávána 33,9 nových případů za rok na 100 000 žen. To v absolutních číslech představuje 1806 nových pacientek na 100 000 žen za rok. Naopak mortalita tohoto onemocnění je považována za nízkou (6,21 zemřelých pacientek na 100 000 žen za rok 2021). Incidence má mírně vzrůstající nebo kolísající dynamiku, etiologie vzestupu incidence je multifaktoriální, avšak za velmi významný faktor je považováno abnormální množství tělesného tuku (Graf 1) (1).

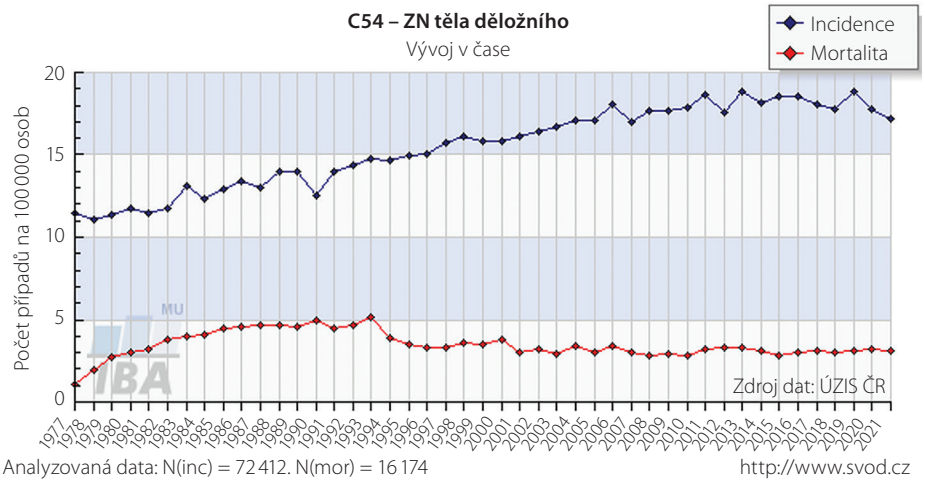
EC vzniká v onkogenně mutovaných buňkách sliznice dělohy – v endometriu. Typicky se vyskytuje u postmenopauzálních žen. Převažuje typ karcinomu, který se vyvíjí vlivem proliferačního účinku vysokých hladin extraovariálního estradiolu. U postmenopauzálních žen estradiol vzniká biochemickou cestou v buňkách tukové tkáně ze steroidů účinkem aromatázových enzymatických systémů. Tím se částečně vysvětluje nárůst incidence tohoto typu karcinomu v souvislosti s narůstající obezitou populace žen po menopauze. Nikoliv vzácně se vyskytují i typy bez hormonální etiopatogenetické souvislosti a smíšené typy karcinomů. Nutno je také zmínit situace, kdy se karcinom endometria vyvíjí u nosiček hereditárních nádorových syndromů: Lynchův syndrom II. U těchto pacientek je typická dřívější manifestace onemocnění, obvykle o dekádu dříve. Preventivně je možno těmto nosičkám (kromě frekventních kontrol) nabídnout odstranění dělohy po ukončení reprodukčních plánů, ideálně po 40. roce věku.

Velmi často se onemocnění projeví vaginálním krvácením v menopauze a zpravidla toto krvácení bývá projevem časného – potenciálně dobře kurabilního onemocnění. Většina EC je diagnostikována v časném stadiu s excelentním 5letým přežitím 95 %. Pokud není onemocnění rozpoznáno, nebo jsou příznaky jinak zanedbávány, šíří se karcinom endometria jednak prorůstáním do stěny dělohy a do pánve, do čípku děložního a do pochvy. Další metastatickou cestou je šíření lymfatiky. Pacientky s metastatickým onemocněním mají statisticky nižší 5leté přežití – 16 %, vyšší riziko recidivy a vyšší pravděpodobnost recidivy mimo pánev. Pacientky s recidivou onemocnění mají 5leté přežití 55 %, pokud se jedná o recidivu v oblasti pánve. Pacientky se recidivou mimo pánev mají 5leté přežití 17 %. Uvedené statistické parametry mají ale pro jednotlivé pacientky omezenou interpretovatelnost a to v závislosti na jejich klinickém stavu a předléčenosti, rozsahu postižení, věku, molekulárních parametrech nádoru a doby, která uplynula od poslední léčby (2). Nové modality systémové onkologické léčby: imunoterapie a cílená léčba jsou aplikovány právě v situaci pokročilého, metastatického a recidivujícího EC.

V současné době standardní systémová terapie u pacientek s pokročilým a recidivujícím karcinomem endometria zahrnuje v první linii podání konvenční chemoterapie v režimu packlitaxel a karboplatina. V druhé linii u hypermutovaného MSI-H/dMMR karcinomu endometria, se podává dostarlimab v monoterapii. V kombinované terapii bylo nejlepších výsledků dosaženo podáváním antiangiogenního preparátu lenvatinibu a checkpoint inhibitoru pembrolizumabu, nezávisle na mutačním stavu buněk karcinomu. Nově potom dle publikovaných výsledků z června 2023 je popsána signifikantní synergická účinnost kombinace dostarlimab + karboplatina s paklitaxelem v kohortě pacientek s hypermutovaným typem karcinomu (3). Imunoonkoterapie u karcinomu dělohy se věnuje i HER2 overexpresi u HG endometrioidních karcinomů, serózních karcinomů a karcinosarkomu. Průkaz HER2 overexprese otevírá možnost podávání trastuzumabu samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií (8).

Soudobý pohled na skupinu karcinomů endometria se od r. 2020 rozšiřuje o parametry molekulární analýzy a doplňuje stávající histopatologické a klinické hodnocení s přímým dopadem na diagnosticko-terapeutické protokoly (4). Molekulární klasifikace tak poskytuje nezávislou prognostickou informaci

Graf 1. *Vývoj incidence a mortality u karcinomu endometria (1)*



Analyzovaná data: N(inc) = 72 412. N(mor) = 16 174 http://www.svod.cz

k tradičním klinicko-patologickým parametrům. K molekulárním parametrům, které patří do nového testování, se řadí mutační analýza genu p53, mutační analýza genu POLE (DNA polymeráza epsilon, ε), mutační analýza genů mismatch repair systému (MMR), resp. mikrosatelitové nestability (Tab. 1).

Systémová léčba u karcinomů endometria patří do armametaria metastatického a recidivujícího onemocnění. Pro časná stadia je základní léčebnou metodou operační výkon v rozsahu radikální hysterektomie s bilaterální adnexektomií a s vyšetřením sentinelových uzlin. Je snahou provádět výkony minimálně invazivně, laparoskopicky a roboticky. Robotická operativa má své nesporné výhody u pacientek s vysokým BMI, zejména při hodnotách nad 40. Adjuvantní radioterapie slouží ke zvýšení lokální kontroly onemocnění. Molekulární klasifikace představuje nástroj, který rozkrývá diskutabilní histopatologické případy a představuje vodítko k zamezení především over-treatmentu pacientek a z něj plynoucích omezení na kvalitu života a morbiditu. Molekulární prognostické parametry byly implementovány do nové FIGO klasifikace karcinomu endometria – FIGO 2023 (Tab. 2) (5).

Tab. 1. *Simplifikovaná molekulární klasifikace karcinomů endometria (4)*

Molekulární subtyp	Charakteristika
1. POLE ultramutovaný	Prognosticky příznivý znak, tyto nádory mívají vysokou přítomnost TILs a jsou potenciálně citlivé k imunoterapeutikům
2. Deficitní MMR/MSI	Nalezeny defekty v genech opravného systém mismatch repair – patřící do Lynchova syndromu, resp. nalezena mikrosatelitová nestabilita. Vysoká přítomnost TILs značící potenciální citlivost k imunoterapeutikům
3. Copy number low	Bez specifického molekulárního profilu, bez TILs
4. Copy number high	S mutacemi genu p53, negativní prognostický znak, bez TILs

PARP inhibitory

Inhibitory poly-ribozo-adenozo polymerázy (iPARP) – inhibitory opravného enzymatického aparátu DNA, vedou k akumulaci kritických mutací v DNA nádorové buňky a k mitotické katastrofě a smrti buňky. Patří do portfolia cílené terapie (target therapy). Mají jednak vlastní cytotoxický účinek a jinak senzitizují nádorové buňky vůči chemoterapii, radioterapii a k účinku cílených léčiv i imunoterapie (6). V soudobé onkologii jsou součástí terapeutických postupů v léčbě karcinomu ovaria, prsu, prostaty a pankreatu.

Stručně k mechanizmu účinku iPARP: obecně v DNA mohou vzniknout tato poškození: poškození bází, vznik abazických segmentů, jednoduché zlomy a dvojité zlomy. Poškození DNA vyvolává celou řadu evolučně starých dějů včetně zástavy průchodu buněčným cyklem a aktivace oprav. V případě masivního poškození DNA buňka umírá. Nejzávažnější poškození – dvojité zlomy se opravují jednak prostým spojováním – nehomologní spojování konců DNA a za druhé homologní rekombinací. Důležité je zmínit i funkční protein – tumor supresorový transkripční faktor p53, který aktivuje širokou paletu cílových proteinů včetně cyklin-dependentních kináz. Zejména jsou to cyklin dependentní kinázy p21, které zastavují buněčný cyklus ve fázi G1-S. Jiný kinázový systém zastavuje cyklus ve fázi G1-2 a G2-M. Proces homologní rekombinace je omezený pouze

Tab. 2. *Nová FIGO Klasifikace karcinomu endometria (5)*

2023 FIGO staging of cancer of the endometrium	
Stage	**Description**
Stage 1	Confined to the uterine corpus and ovary
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometroid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis disease
	IA1 Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium
	IA2 Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI
	IA3 Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary
IB	Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI
IC	Aggressive histological types limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological types with any myometrial involvement
Stage III	Local and/or regional spread of the tumor of any histological subtype
IIIA	Invasion of uterine serosa, adnexa, or both by direct extension or metastasis
	IIIA1 Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria)
	IIIA2 Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa
IIIB	Metastasis or direct spread to the vagina and/or to the parametria or pelvic peritoneum
	IIIB1 Metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria
	IIIB2 Metastasis to the pelvic peritoneum
IIIC	Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes or both
	IIIC1 Metastasis to the pelvic lymph nodes
	IIIC1i Micrometastasis
	IIIC1ii Macrometastasis
	IIIC2 Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes
	IIIC2i Micrometastasis
	IIIC2ii Macrometastasis
Stage IV	Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa and/or distance metastasis
IVA	Invasion of the bladder mucosa and/or the intestinal/bowel mucosa
IVB	Abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvis
IVC	Distant metastasis, including metastasis to any extra- or intra-abdominal lymph nodes above the renal vessels, lungs, liver, brain, or bone

na dobu zástavy cyklu ve fázi G2-M. Při homologní rekombinaci se používá sesterská chromatida jako templát pro přesnou opravu DNA za pomocí multiproteinového komplexu obsahujícího BRCA 1, BRCA 2, RAD51, PALB2, RAD52, RAD54, XRCC2, XRCC3 a další molekuly (6, 7). Pokud je opravný proteinový aparát nefunkční díky vrozené nebo somatické mutaci, tím větší cytotoický efekt iPARP lze očekávat.

Řada hereditárních nádorových syndromů je asociována právě s poškozením regulátorů či efektorů opravných enzymatických procesů, např. mutace ATM, BRCA 1, BRCA 2, TP53, PALB2, CHEK1/2, RAD50, RAD51, FANCA/C/D2/E/F/G/L, ARID1A, ATRX a mnoho dalších (6, 7). Analogicky stejné mutace mohou vzniknout somaticky přímo v buňkách tumoru. Nadměrná aktivita enzymatického systému PARP v poškozených buňkách vede k velké spotřebě NAD+, který je nezbytným kofaktorem fungování PARP, historicky deriváty nikotinamidu byly první generací inhibitorů PARP (6).

iPARP nové generace zahrnují preparáty s vyšším účinkem a lepšími farmakologickými vlastnostmi: olaparib, niraparib, veliparib, rucaparib, talazoparib. Obecně hlavním nežádoucím účinkem iPARP je útlum krvetvorby (6).

iPARP v preklinických studiích pro léčbu karcinomu endometria (EC)

Využití iPARP u karcinomu endometria předcházely studie zkoumající biomarkery pro jejich aplikaci, tedy přítomnost deficitu homologní rekombinace (HRD) v buněčných liniích této velmi heterogenní skupiny EC. V roce 2019 Heeke et al. (14) provedl genetické vyšetření buněk 5 540 karcinomů endometria metodou Next Generation Sequencing (NGS) a výsledek ukázal, že nejvíce mutací bylo v genech ARID1A (27 %), ATM (4,62 %), ATRX (3,13 %) a BRCA 2 (3,05 %) (7). Jiné výzkumné skupiny se zabývaly významem somatických mutací proteinu PTEN, který je v defektní formě extrémně frekventní ve skupině POLE mutovaných EC s excelentní prognózou. Shen et al. zjistili, že deficit PTEN pravděpodobně souvisí s mutací enzymu RAD51, který se účastní HRD (7).

Na protein PTEN se poté zaměřilo ještě mnoho preklinických studií s kontroverzními výsledky. Výzkumné skupiny Dedes et al. (9) a Philip et al. (10) prokázaly souvislost mezi deficitním PTEN a senzitivitou k iPARP, naopak Miyasaka et al. tuto asociaci neprokázal (11).

Studie na myších modelech rovněž vedly k zajímavým výsledkům (Janzen et al.) (15): ve skupině myší s EC PTEN deficitním měl lepší výsledky při podání iPARP u myší s nízkou hladinou estrogenu než ve skupině myší se stejným EC avšak s vysokou hladinou estrogenu. Dalším výzkumem bylo zjištěno, že čím vyšší hladiny estrogenu, tím větší exprese proteinu RAD51 a jeho přesun k místům poškozené DNA. To odpovídá získaným nálezům: více proteinu RAD51 v PTEN deficitních buňkách EC u myší s vysokou hladinou estrogenů. Výsledek vede k předpokladu dobrého efektu podání iPARP zároveň s antiestrogenní terapií (7, 15).

Dále bylo preklinicky zjištěno, že poškození DNA podporuje imunitní systém upregulací PD-1 (protein programované buněčné smrti) a zvyšuje expresi PD-L1 (ligandu pro PD-1). Např. Jiao et al. (16) prezentovali data o synergickém účinku iPARP na expresi PD-L1 a infiltraci nádorových buněk T lymfocyty. Z této znalostní báze se jeví, že účinnou léčebnou strategií bude kombinace iPARP s checkpoint inhibitory (7, 16).

iPARP v klinických studiích

Kromě komentovaných kazuistických případů (např. Forster et al. (12) a Gockley et al. (13) se v revidované literatuře dostupné v databázi PubMed a clinicaltrialsgov nacházejí soudobé běžící klinické studie, a ukončené studie, které hodnotí efekt iPARP u pokročilého, metastatického nebo recidivujícího EC v monoterapii a v kombinaci s ostatními skupinami terapeutik ale i s radioterapií. Níže uvedené informace zdaleka nejsou kompletní, jedná se spíše o ilustrační přehled. Dle databáze clinicaltrialsgov v současné době probíhá nábor do 17 studií a uzavřeno je 28 klinických studií s uvedenou tematikou (17).

1. iPARP v monoterapii

Olaparib v monoterapii je testován ve studii UTOLA (18) – placebem kontrolovaná dvouramenná klinická studie fáze 2, porovnávající olaparib versus placebo v udržovací léčbě po chemoterapii založené na platinovém derivátu u pacientek s pokročilým, metastatickým, recidivujícím EC s HRD. Pacientky dostávají 300 mg olaparibu 2× denně p. o. do progrese nebo do netolerovatelné toxicity. Primárním endpointem klinické studie je prodloužení intervalu do progrese onemocnění (PFS). Tento parametr byl dle publikovaných výsledků vyšší ve skupině s olaparibem (5,4 měsíců; 90% CI = 3,6–9,6) oproti skupině s placebem (3,6 měsíců; 90% CI = 1,8–4,9) se závěrem: olaparib může prodloužit PFS u pacientek HRD pozitivním EC (7, 18).

V podobném designu byly testovány i rucaparib a talazoparib (17).

2. iPARP v kombinaci i checkpoint inhibitory (ICSs) a s antiangiogenním preparátem

ICIs dostarlimab a pembrolizumab přinesly od dob konvenční chemoterapie významný posun v prognóze pro pacientky s pokročilým, metastatickým a recidivujícím EC. Jejich podávání je již soudobým standardem a je ukotveno i v doporučených postupech České onkologické společnosti (ČOS) – Modrá kniha Linkos (8).

Dostarlimab (Jemperli ®) – protilátka proti PD-1 ze skupiny checkpoint inhibitorů vstupuje do léčebného portfolia u progredujícího a metastatického karcinomu endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H) u dospělých pacientek, u kterých došlo k progresi v průběhu léčby režimem obsahujícím platinu nebo po jejím skončení. Účinnost a bezpečnost dostarlimabu jako monoterapie byla ověřena klinickou studií GARNET.

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1. Jako preparát Keytruda® se podává u pacientek s pokročilým nebo recidivujícím EC s progresí onemocnění při léčbě nebo po předchozí léčbě chemoterapií obsahující platinu, které nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii. V současné době se podává v kombinaci s antiangiogencím preparátem lenvatinib. Tato terapie se opírá o výsledky klinické studie fáze I/II – Makker Vicky et al. publikované v r. 2020 (KEYNOTE-146/Study 11, NCT02501096) (27), kde byla testována kombinace **lenvatinib (20 mg denně p. o.), a pembrolizumab 200 mg i. v. 1× za 3 týdny** u pacientek s recidivujícím pokročilým karcinomem

endometria. Tato kombinace měla významný efekt i u MSS subtypu karcinomu (Tab. 1).

V následující tabulce 2 uvádíme některé klinické studie kombinující iPARP, ICIs a +/- antianigogenní preparát bevacizumab u progredujícího, metastatického nebo recidivujícího EC.

DOMEC (19) je prospektivní multicentrická studie fáze II, která má za cíl ověřit účinnost olaparibu v kombinaci s durvalumabem (anti PD-L1) u pacientek s progredujícím, metastatickým nebo rekurentním EC, u kterých selhala předchozí chemoterapie, nebo které nemohou chemoterapii podstupovat. Pacientky dostávají 300 mg olaparibu 2× denně p. o. à 1 500 mg durvalumabu i. v. v intervalu 28 dnů. Primárním endpointem je parametr PFS (19).

ENDOBARR (22) je nerandomizovaná studie fáze II zkoumající účinnost a bezpečnost rucaparibu v kombinaci s atezolizumabem a bevacizumabem u pacientek s progredujícím, metastatickým a rekurentním EC. Teoretická báze studie se opírá o předpoklad, že hypoxie navozená antiangiogenním preparátem způsobuje deficit v kaskádách homologní rekombinace, čímž se taková buňka stává více náchylná k dobrému účinku inhibitoru PARP. Ve studii pacientky dostávají 600 mg rucaparibu p. o. 2× denně, bevacizumab 15 mg/kg i. v. v D1 každého cyklu, který trvá 21 dnů a dále dostávají atezolizumab v dávce 1 200 mg i. v. každý D1 cyklu. Primárním endpointem je počet pacientek odpovídajících na léčbu (ORR – overall response rate) (7, 22).

3. iPARP v kombinaci s konjugátem monoklonální protilátky a cytostatika

Klinická studie fáze I, ve které se kombinuje mirvetuximab soravtansin a rucaparib u pacientek s recidivujícím endometriálním, ovariálním, tubárním nebo primárním peritoneálním karcinomem (7, 25).

4. iPARP v kombinaci s ostatními preparáty cílené terapie

Niraparib v kombinaci s copansilibem (inhibitor fosfatidylinozitol-3-kinázy) (23) u pacientek s recidivujícím endometriálním, ovariálním tubárním nebo primárním peritoneálním karcinomem (23).

Tab. 3. *Vybrané klinické studie kombinující iPARP a ICIs, simplifikovaný zápis (7, 17)*

iPARP	ICIs	Popis klinické studie	Fáze klinické studie
Olaparib	Durvalumab	DOMEC	II
Rucaparib	Nivolumab	Rucaparib a nivolumab u pacientek s karcinomem endometria a u pacientů s karcinomem prostaty	I/II
Rucaparib	Atezolizumab a bevacizumab	ENDOBARR	II
Talazoparib	Avelumab	Avelumab u pacientek s MSS, MSI-H a POLE mutovaným EC. Talazoparib u pacientek s MSS EC	II
Niraparib	Dostarlimab	Niraparib a dostarlimab nebo niraparib samostatně	II

Olaparib v kombinaci s cediranibem – anti-VEGF protilátka, design tříramenné studie fáze II (24).

Studie COPELIA (20) pro pacientky s pokročilým metastatickým nebo recidivujícím EC randomizuje do 3 kohort. V kohortě A pacientky dostávají paclitaxel weekly v dávce 80 mg/m^2 D1, D8, D15 v intervalu 28 dnů celkem 6 cyklů. V kohortě B dostávají pacientky cediranib (anti-VEGF protilátka) v dávce 20 mg denně celkem 28 dnů v kombinaci s 6 cykly paclitaxelu. V kohortě C dostávají pacientky cediranib 20 mg denně p. o. a olaparib 300 mg 2× denně p. o. po dobu 28 dnů. Primárním endpointem studie je parametr PFS (20).

5. iPARP v kombinaci s radioterapií

Talazoparib s radioterapií u pacientek s lokální recidivou gynekologické malignity včetně endometriálního karcinomu (7).

6. iPARP v kombinaci s konvenční chemoterapií

Metronomické podávání cyklofosfamidu (chronické dlouhodobé podávání nižších dávek ve vyšší frekvenci bez prolongovaných pauz) v kombinaci s metforminem a olaparibem (ENDOLA). Cyklofosfamid podávaný v metronomickém modu zvyšuje antiproliferativní účinek olaparibu. Metformin přes inhibici mTOR dráhy rovněž zvyšuje antiproliferativní účinek olaparibu (26).

7. iPARP v kombinaci s konvenční chemoterapií a s ICs

Klinická studie fáze III DUO-E kombinující ve tříramenném designu chemoterapii v režimu paclitaxel/karboplatina v kombinaci s durvalumabem u pacientek s nově zachyceným pokročilým EC nebo s recidivujícím EC. Ramena se liší podle preparátu použitého v maintenence: rameno s placebem v mainetence, rameno s durvalumabem v maintenence, rameno s durvalumabem a olaparibem v maintenence. Výsledky byly publikovány v říjnu 2023: k významnému prodloužení endpointu PFI došlo v obou testovaných ramenem s durvalumabem s i bez olaparibu (28). Nově právě na základě výsledků studie DUO-E je olaparib v České republice registrován k podávání v maintenence terapii u pacientek s pokročilým nebo rekurentním EC, které neprogredovaly na systémové terapii: paclitaxel, karboplatina, durvalumab.

Diskuze

iPARP změnily osudy žen s karcinomem vaječníku, vejcovodu a primárním peritoneálním karcinomem zlepšením parametrů PFS a OS (overall surival – celkové přežití). Podání, dávka a časování je přesně určeno a závisí na klinickém stadiu onemocnění, senzitivitě k platinové chemoterapii a především na přítomnosti germinální nebo somatické mutace BRCA 1/2. Zároveň probíhá mnoho klinických studií s cílem ověřit účinnost iPARP i u jiných gynekologických malignit včetně EC. Přestože ještě nejsou k dispozici přesvědčivá data, na základě klinických zkušeností s podáváním iPARP lze předpokládat, že budou velmi dobře fungovat u nádorů s deficitem homologní rekombinace (HRD). Dle již uvedených výzkumů v tomto sdělení je u EC zřejmá souvislost mezi deficitem tumor

supresorového PTEN genu a HRD. Mutace genu PTEN souvisí s chyběním proteinu RAD51, který má klíčovou roli v systému homologní rekombinace. Mutace v p53 jsou obtížně interpretovatelné, p53 jako strážce genomu je odpovědný za genovou stabilitu. Z preklinických studií u EC se jeví, že mutovaný p53 rovněž zasahuje do ztráty funkce proteinu RAD51 s důsledkem na systém homologní rekombinace. iPARP budou fungovat u POLE-ultramutovaného EC, MSI-H a copy-numer low EC, které jsou asociované s mutovaným PTEN. iPARP ale budou fungovat i u skupiny copy-number-high s mutovaným p53. PTEN a p53 mají zásadní roli v mechanizmu homologní rekombinace. Navíc iPARP zvyšují účinnost checkpoint inhibitorů upregulací receptorů PD-L1.

Závěr

Vědecké poznání a změny v diagnosticko-terapeutických protokolech jsou u EC nejturbulentnější ze všech gynekologických malignit. V posledních 5 letech jsme zažili novou klasifikaci uvnitř skupiny EC na základě molekulárních prognostických parametrů, na kterou úzce navazuje terapeutický management ve snaze maximálně zamezit over-treatmentu u pacientek. Na tato poznání navazuje i nová klasifikace FIGO, do které jsou zavzaté molekulární prediktory. Z výše uvedené evidence je zřejmé, že iPARP budou mít důležitou roli v léčebných strategiích progredujícího, metastatického a rekurentního EC a to zejména jako součást kombinovaných režimů. Nově přicházejí do maintenence terapie analogicky s high grade serózním adenokarcinomem ovaria. Pro vysoce předléčené pacientky je jistě z hlediska compliance příjemné, že se jedná o perorální preparáty.

LITERATURA

1. SVOD (Systém pro vizualizaci onkologických dat). Available from: https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#. [cited 3. 3. 2024].
2. Xu Y, Burmeister C, Hanna RK, et al. Predictors of survival after recurrence in women with early-stage endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2016;26:1137-1142.
3. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972026.
4. Dundr P, Cibula D, Doležel M, et al. Molekulární testování u karcinomu endometria – společné doporučení ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP. Ceska Gynekol. 2021;86(4):264-272.
5. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynaecol Obstet. 2023;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923. Epub 2023 Jun 20. Erratum in: Int J Gynaecol Obstet. 2023 Oct 6. PMID: 37337978.
6. Klener P jr, Klener P. Principy systémové protinádorové léčby. Praha: Grada Publishing a. s., 2013:53-56.
7. Musacchio L, Caruso G, Pisano C, et al. PARP Inhibitors in Endometrial Cancer: Current Status and Perspectives. Cancer Manag Res. 2020;12:6123-6135. doi: 10.2147/CMAR.S221001. PMID: 32801862; PMCID: PMC7383016.
8. Modrá kniha České onkologické společnosti. Available from: https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/29-16-zhoubny-novotvar-tela-delozniho-c54/. [cited 3. 3. 2024].
9. Dedes KJ, Wetterskog D, Mendes-Pereira AM, et al. PTEN deficiency in endometrioid endometrial adenocarcinomas predicts sensitivity to PARP inhibitors. Sci Transl Med. 2010;2(53):53ra75. doi: 10.1126/scitranslmed.3001538. PMID: 20944090.
10. Philip CA, Laskov I, Beauchamp MC, et al. Inhibition of PI3K-AKT-mTOR pathway sensitizes endometrial cancer cell lines to PARP inhibitors. BMC Cancer. 2017;17(1):638. doi: 10.1186/s12885-017-3639-0. PMID: 28886696; PMCID: PMC5591502.
11. Miyasaka A, Oda K, Ikeda Y, et al. Anti-tumor activity of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in cultured endometrial carcinoma cells. BMC Cancer. 2014;14:179. doi: 10.1186/1471-2407-14-179. PMID: 24625059; PMCID: PMC4007824.
12. Forster MD, Dedes KJ, Sandhu S, et al. reatment with olaparib in a patient with PTEN-deficient endometrioid endometrial cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2011;8(5):302-306. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.42. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21468130.
13. Gockley AA, Kolin DL, Awtrey CS, et al. Durable response in a woman with recurrent low-grade endometrioid endometrial cancer and a germline BRCA2 mutation treated with a PARP inhibitor. Gynecol Oncol. 2018;150(2):219-226. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.05.028. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29937315.
14. Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, et al. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. JCO Precis Oncol. 2018;2018:PO.17.00286. doi: 10.1200/PO.17.00286. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30234181; PMCID: PMC6139373.
15. Janzen DM, Paik DY, Rosales MA, et al. Low levels of circulating estrogen sensitize PTEN-null endometrial tumors to PARP inhibition in vivo. Mol Cancer Ther. 2013;12(12):2917-2928. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0572. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24222661; PMCID: PMC3904550.
16. Jiao S, Xia W, Yamaguchi H, et al. PARP Inhibitor Upregulates PD-L1 Expression and Enhances Cancer-Associated Immunosuppression. Clin Cancer Res. 2017;23(14):3711-3720. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3215. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28167507; PMCID: PMC5511572.
17. Clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/. [cited 11. 8. 2024].
18. Clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745950. [cited 11. 8. 2024].
19. Clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04269200. [cited 11. 8. 2024].
20. Clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03570437. [cited 11. 8. 2024].
21. Clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03617679. [cited 11. 8. 2024].
22. Clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03694262. [cited 11. 8. 2024].
23. Clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03586661. [cited 11. 8. 2024].
24. Clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02345265. [cited 11. 8. 2024].
25. Clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03552471. [cited 11. 8. 2024].
26. Clinicaltrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755844. [cited 11. 8. 2024].
27. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(26):2981-2992. doi: 10.1200/JCO.19.02627. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167863; PMCID: PMC7479759.
28. Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. J Clin Oncol. 2024;42(3):283-299. doi: 10.1200/JCO.23.02132. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: J Clin Oncol. 2024 Aug 9: JCO2401660. doi: 10.1200/JCO-24-01660. PMID: 37864337; PMCID: PMC10824389.

HIPEC – kazuistika ovariálního karcinomu

Gabriel Jelenek, Libor Němec, Magdalena Plch, Jana Kalvodová
Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav Brno

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC), jako možná součást radikální cytoredukční operace ovariálního karcinomu s odpovědí nebo se stabilním stavem po neoadjuvantní chemoterapii, si díky výsledkům průlomové studie od roku 2018 získává postupně více pozornosti. Je součástí managementu pacientek s ovariálním karcinomem s možností zařazení HIPEC k samotné operaci při dosažení R0 resekce.

Klíčová slova: HIPEC, ovariální karcinom, cytoredukce, IDS, hypertermie.

HIPEC – ovarian cancer case report

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), as a possible part of a radical cytoreductive surgery for ovarial cancer with responce or stable state after neoadjuvant chemotherapy, from 2018 due to results of game changing study is getting more focus. As a part of management of patients with ovarial cancer with the possibility to ad HIPEC to cytoreductive surgery with R0 resection.

Key words: HIPEC, ovarial cancer, cytoreduction, IDS, hyperthermy.

Úvod

HIPEC (hypertermická intraperitoneální chemoterapie) je součástí chirurgického přístupu v léčbě, je používána u určitých nádorů včetně ovariálního karcinomu. Oproti klasické chemoterapii aplikované systémově do žilního řečiště se jedná o aplikaci chemoterapie přímo do dutiny břišní.

Aplikace je součástí komplexního a intenzivního chirurgického výkonu, který je nabízen pacientkám po neoadjuvantní chemoterapii (3–4 série chemoterapie), a to u těch s odpovědí na chemoterapii nebo se stabilním nálezem. Samotný výkon po neoadjuvantní chemoterapii je v rozsahu buď intervalové cytoredukční operace (interval debulking surgery, IDS), nebo splňuje kritéria pro HIPEC, kdy u karcinomu ovaria ve III. stadiu, bezprostředně po IDS při dosažení R0 resekce nebo optimální cytoredukci (< 10 mm), dochází k intraperitoneální aplikaci chemoterapie. Jako chemoterapeutikum se užívá monoterapie cisplatina 100 mg/m² (2). Aplikace tiosulfátu sodného předchází aplikaci cisplatiny k ochraně ledvin v průběhu HIPEC. Samotné provedení IDS má smysl pouze v případě možnosti dosažení makroskopického R0 rezidua, nebo při dosažení optimální cytoredukce (< 10 mm reziduálního tumoru). Celková délka IDS spolu s HIPEC dle jednotlivých studií byla v rozsahu 300 až 600 minut, zpravidla daný výkon vyžaduje dlouhou periodu zotavení (medián délky hospitalizace ve studiích byl 8 až 24 dní) a je mnohdy nabízen ve specializovaných onkogynekologických centrech s centralizací výkonů. Intraoperativní a postoperativní mortalita (do 30 dní od operace) se pohybuje v rozmezí 0–7 %. Pooperační chirurgické komplikace byly v rozsahu 9–40 % pacientek.

HIPEC začíná cytoreduktivním výkonem (IDS), většinou po neoadjuvantní chemoterapii (NACT), kdy jsou z dutiny břišní odstraněny všechny volným okem viditelné nádorové hmoty se snahou o dosažení makroskopického R0 resekce v dutině břišne pánvi a retroperitoneu (nepřítomnost volným okem viditelného pooperačního rezidua nádoru). Alternativní načasování IDS je možné dle individuálního uvážení a okolností. Takzvaná R0 resekce je nejdůležitější faktor celého výkonu,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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(5):311-314**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.064**
Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024
Článek přijat k tisku: 7. 10. 2024

MUDr. Gabriel Jelenek
gabriel.jelenek@mou.cz

po kterém přichází na řadu samotný HIPEC. Hned po radikálním operačním výkonu následuje přímá aplikace zahřívané chemoterapie do dutiny břišní (perfuze), umožňující lokální, tedy vyšší koncentraci chemoterapeutika s menším množstvím systémových vedlejších účinků.

Klinické studie ukázaly, že HIPEC může zlepšit DFS u některých pacientek s pokročilým a rekurentním ovariálním karcinomem, může zlepšit celkové přežití (overal survival, OS) v porovnání s tradiční léčbou a také může snížit riziko rekurence.

Při IDS je nutné provedení hysterektomie s oboustrannou adnexektomií. Zpracování tub je dle protokolu SEE-FIM. V případě zjištění okultní malignity nebo STIC tuby je nutný následný manažment. V případě adhezí ovaria k peritoneu je nutná resekce i s adherovaným peritoneem. Je potřeba provést vizualizaci všech peritoneálních povrchů, rozvolnění všech míst s adhezemi, které by mohly skrývat ložiska metastatického šíření nádoru s nutnou resekcí nebo extirpací. Minimálně infrakolická omentektomie, v případě nutnosti i suprakolická. Suspektní, zvětšené nebo podezřelé lymfatické uzliny s metastatickým šířením by měly být odstraněny také. U operace je potencionálně nutná střevní resekce, appendektomie, stripping bránice, splenektomie, deperitonealizace pánve a dutiny břišní, cystektomie, nebo resekce močového měchýře, resekce močovodu s utreteroneocystostomií, parciální hepatektomie, parciální gastrektomie, cholecystektomie a je možné i provedení distální pankreatektomie. V případě iniciace operace a rozhodování se o IDS u nejasného nálezu je možné vstupně provést diagnostickou laparoskopii a zhodnotit celou dutinu břišní a pánev dříve, než přistoupíme k laparotomii. Tento postup nám umožní rozhodnout, zda je IDS po NACT již vhodná a s možností dosažení R0 nebo optimální cytoredukce.

Po samotné operační části je zahřátý roztok chemoterapie při teplotě 41–43 °C zaveden do dutiny břišní. Chemoterapie cirkuluje v dutině břišní po dobu 60–90 minut, umožňuje **zvýšenou a tedy více efektivní penetraci chemoterapie** do všech mikroskopických ložisek nádoru (vyšší teplota zlepšuje propustnost buněčných membrán nádorových buněk), **zlepšení cytotoxicity, tedy přímého účinku chemoterapeutika na nádorovou buňku** inhibicí opravy DNA nádorových buněk (vyšší teplota zlepšuje cytotoxický efekt chemoterapie), cílí na imunitní odpověď (hypertermie může stimulovat imunitní odpověď vůči nádorovým buňkám). Po dosažení perfundovaného času je chemoterapie z dutiny břišní vypuštěna a operační výkon je následně ukončen. Teplo zlepšuje efektivitu chemoterapie zvýšením absorpce samotného roztoku chemoterapie, tedy přímým usmrcením nádorových buněk. Tím, že nádorové hmoty jsou lokalizované v dutině břišní, může být použita vyšší koncentrace chemoterapie bez systémových vedlejších účinků typicky asociovaných s nitrožilní aplikací chemoterapie.

Zvýšení nitrobřišní teploty je spojeno s určitými riziky, jsou ale vyvinuty metody k dosažení pouze minimální elevace teploty ve zbytku lidského těla v době perfuze hypertermické chemoterapie.

HIPEC se nejčastěji používá u následujících typů ovariálního karcinomu

Pokročilý ovariální karcinom s peritoneální diseminací: HIPEC se standardně používá v případech, kde ovariální karcinom metastazuje na peritoneum. Nebo jde tedy o pokročilá stadia (III a IV) již v době určení primární diagnózy, jako i v případě, kdy se nádory šíří na peritoneum, nebo také v případě rekurence.

Zvážení: operace dle histologického subtypu (HIPEC je nejvíce účinný u EOC, hlavně u těch šířících se na peritoneum).

1. Epiteliální ovariální karcinomy:

High-grade serózní karcinom (High grade serous carcinoma, HGSC). Nejčastější a agresivní forma epiteliálního ovariálního karcinomu (epithelial ovarian cancer, EOC), častokrát diagnostikována v pokročilém stadiu onemocnění, tedy v době rozsevu po dutině břišní. HGSC je nejčastější typ ovariálního karcinomu léčený pomocí HIPEC a to hlavně v případě pokročilého onemocnění (stadium III a IV) nebo v případě rekurence.

Endometroidní karcinom (endometrial cancer, EC). Tento subtyp může být také léčen pomocí HIPEC, hlavně v případě pokročilého rozsevu s postižením peritonea.

Clear cell karcinom (clear cell carcinoma, CCC). Méně častý, může být také zvažován k léčbě pomocí HIPEC v případě postižení peritoneální dutiny.

Mucinózní karcinom (mucinous carcinoma, MC). Používá se u pokročilých stadií, hlavně v případě postižení dutiny břišní, i když je méně častý.

2. Rekurentní ovariální karcinom: HIPEC je častokrát zvažován u pacientek s rekurentním ovariálním karcinomem, hlavně v případě rekurence onemocnění v dutině břišní po primární odpovědi na léčbu. To zahrňuje případy rekurence izolované na peritoneum, kdy se cytoreduktivní operací očekává odstranění většiny viditelných ložisek nádoru.
3. Peritoneální karcinomatóza ovariálního karcinomu: jde o rozsáhlou diseminaci ovariálního karcinomu na peritoneu. HIPEC je hodnotný hlavně v manažmentu peritoneální karcinomatózy spojené s ovariálním karcinomem, vzhledem k tomu, že léčba může cílit na mikroskopické reziduální onemocnění po cytoreduktivní operaci.
4. Primární peritoneální karcinom: se chová obdobně jako EOC a je častokrát léčen identicky jako EOC. HIPEC zde může být aplikován v případě peritoneální karcinomatózy, hlavně v případě, kdy onemocnění široce postihuje dutinu břišní.

Rozsah postižení: pacientky s masivním postižením dutiny břišní, ale limitujícím postižením mimo dutinu břišní, jsou nejvhodnějšími kandidátkami.

Redukce nádorové masy: úspěch HIPEC je úzce spjatý s efektivitou cytoredukční operace, tedy s odstraněním co největšího rozsahu nádorové masy a tím maximalizací vlivu zahřívané chemoterapie na zbylé nádorové buňky.

Selekce pacientů: ne všechny pacientky jsou potencionální kandidátky k HIPEC. Rozhodnutí je založeno na faktorech jako rozsah postižení, celkový performance status, odpověď na primární léčbu.

Typy nádorů, u kterých je HIPEC možné použít

Ovariální karcinom (HIPEC se často používá u pokročilých stadií, hlavně při diseminaci

onemocnění v dutině břišní a na peritoneu), **kolorektální karcinom** (hlavně v situacích, kdy nádor metastazuje do peritonea), **peritoneální mezoteliom** (vzácný nádor postihující peritoneum), **pseudomyxoma peritonei** (vzácné onemocnění spojeno s přítomností mucin produkujících nádorů v peritoneální dutině.

Benefity HIPEC: zlepšení přežití: klinické studie ukazují, že HIPEC může signifikantně zlepšit míru přežití u selektované skupiny pacientek, hlavně v kombinaci s cytoreduktivním výkonem. Redukce rekurence: cílením na zbylé mikroskopické nádorové buňky po operaci může HIPEC snížit riziko rekurence onemocnění.

Cílená léčba HIPEC umožňuje vyšší koncentraci chemoterapie v dutině břišní, minimalizuje typické vedlejší účinky spojené se systémovou léčbou. Rizika spojená s rozsáhlým operačním výkonem, riziko infekce, krvácení, komplikací spojených s anestezií. Toxicita i navzdory lokalizované aplikaci chemoterapii může dojít k určité systémové absorpci a ke vzniku a projevům vedlejších účinků jako nauzea, zvracení a únava. Prodloužená délka zotavení, která častokrát vyžaduje týdny, někdy i měsíce k plné rekonvalescenci a to vzhledem k rozsahu a intenzitě léčby.

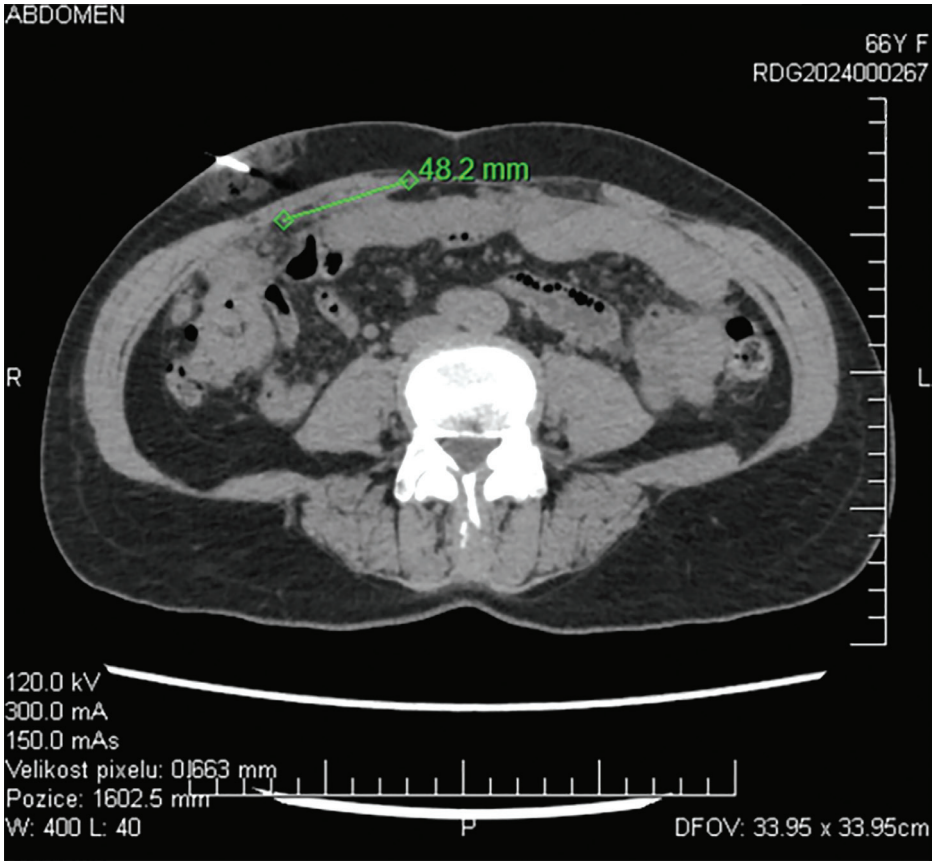
Selekce pacientek v celkově dobrém zdravotním stavu s možností zvládnout rozsáhlý operační výkon a následnou hypertermickou aplikaci chemoterapie. Dalším faktorem je limitovaný rozsah onemocnění. Nejlepší výsledky pacientek podstupujících HIPEC jsou u těch, kde je onemocnění lokalizováno na dutinu břišní a je možné jej i chirurgicky odstranit. Určité histologické typy onemocnění mají lepší léčebnou odpověď na HIPEC.

Data ohledně aplikaci HIPEC po NACT ukazují ve výsledcích na zvýšenou toxicitu. Jakkoliv 2 prospektivní randomizované studie ukazují na benefit použití HIPEC v léčbě pacientek (3, 4).

Kazuistika

Pacientka s anamnézou 2 měsíců trvajícího pocitu plnosti břicha a zvětšování objemu dutiny břišní, s jinak pravidelnými kontrolami u gynekologa, byla referovaná z regionální nemocnice do Masarykova onkologického ústavu při subjektivních potížích pro nález ascitu dutiny břišní, RTG obrazu fluidothoraxu, UZ nejasného nálezu na pravém ovariu solidně-cystické vaskularizované laločnaté léze o velikosti 45 mm

Obr. 1. *CT biopsie tumor infiltrátu peritonea*



v průměru a elevací Ca 125 na 395,9 mmol/L. CT dutiny břišní bez pozoruhodního nálezu, pouze ascites. Vstupně laboratorně Ca 125 518 mmol/l, HE4 2211,2 mmol/l, s mírnou anémií 102 g/l. Provedena punkce ascitu s potvzenými nádorovými buňkami v ascitu. CT biopsie omenta s nálezem metastázy high-grade serózního karcinomu v punkci omenta, ovariálního origa. Nelze vyloučit ani eventuální primární peritoneální origo. U pacientky byla následující den zahájená neoadjuvantní chemoterapie v režimu Taxol/CBDCA AUC 5 v rozsahu 4 sérií s následným přešetřením v rozsahu CT hrudník/břicho/pánev s nálezem velikostní regrese tumor infiltrace pravého ovaria, výraznou regresí množství ascitu, výrazné regresi plastronu omenta v mezogastriu vlevo, přetrvávají pouze drobná rezidua. U pacientky komisí pro gynekologické malignity byla indikována IDS – v případě kompletní cytoredukce ke zvážení HIPEC. U pacientky byl proveden rozsáhlý operační výkon trvající 12 hodin počínající diagnostickou otevřenou laparoskopií při peritoneálním nádorovém indexu 20 (peritoneal cancer index, PCI), cytoredukční operace v rozsahu: hysterektomie s oboustrannou adnexektomií, deperitonealizaci pánve a dutiny břišní, omentectomie, extirpace a argon koagulace drobných ložisek mezenteria, resekce sigmoidea se side-to-side anastomózou, shavingu rekta, appendektomie, aplikace HIPEC (cisplatina), dle citace z protokolu: zvykle zprava založeny 2 vstupní (bránice a malá pánev) a zleva 3 výstupní drény spolu s teploměry k bránici a do pánve. Sutura rány kožním staplerem, poté HIPEC procedura – cisplatina (100 mg/m^2), 90 min. trojfázově (1/2 dávky chemoterapeutika v čase T0, 1/4 v čase T+30 min., 1/4 v čase T+60 min.), cirkulující objem 6 litrů, teplota roztoku 42 °C. Rozpuštění rány, revize dutiny břišní – bez známek krvácení. Extrakce lavážovacích drénů, do malé pánve založen drén, který vyveden v pravém hypogastriu. Sutura fascie a kůže (kožní stapler). Histologicky ve výsledku: karcinosarkom pravostranných adnex po neoadjuvanci s metastázami/rozsevem v podobě high grade serózního karcinomu, s postižením oboustranných adnex, stěny děložní, stěny sigmatu a stěny appendixu (s metastázou v periapendikální LU), omenta, peritonea CD i bránice. Nevýrazná regrese (TRG dle Mandarda 4). Klasifikace: Dg: C570 (morfologie změněna na základě resekátu), pTNM(8): ypT3c, L0 V0, TRG: 4. Dle výsledku Komise pro gynekologické malignity bylo doporučeno do-

končení chemoterapie v zavedeném režimu v rozsahu 3–4 sérií dle tolerance s následným přešetřením a v případě kompletní odpovědi na léčbu (complete response, CR) dle RECIST 1.1 byla doporučena maintenance terapie PARPi. Vzhledem k výsledku genetické testace a negativní BRCA mutaci byla provedena ještě somatická testate z tkáně. V karcinosarkomu pravostranných adnex nebyla prokázána patogenní varianta genu BRCA1/BRCA2, proto byla zahájená maintenance terapie přípravkem Zejula 200 mg denně. Remise omenocnění u pacientky trvá.

Závěr

HIPEC reprezentuje nadějnou komplexní volbu u selektovaných pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem, a to ve spojení s cytoreduktivním výkonem. Je ale potřeba individuálním onkologickým přístupem zhodnotit rozsah onemocnění a rozhodnout, zda je tato metoda léčby vhodná pro danou pacientku se zvážením výhod a rizik s tím spojených. Tak jak se výzkum rozvíjí, stoupá v současnosti význam HIPEC v léčbě ovariálního karcinomu a přináší tak naději pro pacientky s limitovanými možnostmi léčby.

LITERATURA

1. Vergote I, du Bois A, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? Gynecol Oncol. 2013;128(1):6-11. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.09.013. Epub 2012 Sep 21. PMID: 23006973.
2. Bhatt A, Glehen O, Zivanovic O, et al. The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: Epithelial Ovarian Cancer. Ann Surg Oncol. 2023;30(13):8115-8137. doi: 10.1245/s10434-023-13932-3. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37561343.
3. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018378(3):230-240. doi: 10.1056/NEJMoa1708618. PMID: 29342393.
4. Spriggs DR, Zivanovic O. Ovarian Cancer Treatment - Are We Getting Warmer? N Engl J Med. 2018;378(3):293-294. doi: 10.1056/NEJMe1714556. PMID: 29342385.
5. Aronson SL, Lopez-Yurda M, Koole SN, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer (OVHIPEC-1): final survival analysis of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(10):1109-1118. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00396-0. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37708912.
6. Lim MC, Chang SJ, Park B, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2022;157(5):374-383. doi: 10.1001/jamasurg.2022.0143. PMID: 35262624; PMCID: PMC8908225.
7. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2016;374(8):738-748. doi: 10.1056/NEJMoa1516217.

Tip na dárek pro zdravotníky

Potěšte své přátele a blízké z řad lékařů či farmaceutů předplatným některého z časopisů vydavatelství SOLEN.

- ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
- DERMATOLOGIE PRO PRAXI
- MEDICÍNA PRO PRAXI
- NEUROLOGIE PRO PRAXI
- ONKOLOGIE
- PEDIATRIE PRO PRAXI
- PSYCHIATRIE PRO PRAXI
- UROLOGIE PRO PRAXI
- VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



Pro obdarovaného si vytisknete dárkový certifikát.

NÁVOD, JAK POSTUPOVAT

https://www.solen.cz/artkey/inf-990001-2800.php

Imunoterapie v léčbě pokročilých a recidivujících stadií karcinomu děložního hrdla

Helena Kolářová[1], Monika Náležinská[1, 2], Josef Chovanec[1, 2]
Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu, Brno
Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

I přes rozpoznanou etiopatogenezi, primární prevenci a národní screeningový program zůstává pokročilý a metastatický cervikální karcinom (CC) významným klinickým problémem s limitovanými možnostmi léčebného ovlivnění. Imunoterapeutika – checkpoint inhibitory vstupují do léčebného portfolia u pacientek s inoperabilními lokálně pokročilými stadii a u pacientek s progredujícím, metastatickým a rekurentním cervikálním karcinomem. Přinášejí potřebnou naději v kohortě křehkých obtížně léčitelných pacientek. Včlenění imunoterapie v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu do první linie systémové léčby a v monoterapii v druhé linii léčby navazující na chemoterapii založené na platině vedlo k signifikantnímu prodloužení celkového přežití pacientek s CC.

Klíčová slova: gynekologická onkologie, cervikální karcinom, imunoterapie, checkpoint inhibitory.

Current status of immunotherapy for the pacients with advanced, metastatic and recurent cervical cancer

Despite the identified etiopathogenesis, primary prevention and national screening program, advanced and metastatic cervical cancer remains a significant clinical problem with limited treatment options. Immunotherapeutics – checkpoint inhibitors enter the treatment portfolio in patients with inoperable locally advanced stages and bring the necessary hope in patients with progressive, metastatic and recurrent cervical cancer in the cohort of fragile, difficult-to-treat patients. The inclusion of immunotherapy in combination with chemotherapy with or without bevacizumab in first-line systemic therapy and in second-line therapy monotherapy following platinum-based chemotherapy resulted in a significant prolongation of overall survival of patients with CC.

Key words: gynecologic oncology, cervical carcinoma, immunotherapy, checkpoint inhibitors.

Úvod

V souhrnném sdělení se věnujeme systémové terapii u pacientek s pokročilým, metastatickým a recidivujícím karcinomem čípku děložního, kde nově vstupují do léčebného managementu imunoterapeutika – checkpoint inhibitory, jež podstatně zlepšila prognózu obtížně léčitelných pacientek.

Karcinom čípku děložního (CC) je onemocnění s rozpoznanou etiopatogenezí, fungující primární prevencí (HPV vakcinace) a sekundární prevencí – národní screeningový program. Teoreticky by mělo postupně dojít k eradikaci tohoto onkologického onemocnění v souhladu s plánem WHO. Celosvětově můžeme pozorovat dramatickou redukci v incidenci CC ve vysokopříjmových zemích. Oproti tomu v zemích rozvojových bez opatření proti přenostu HPV viru a bez screeningu zůstává CC jednou z významných příčin úmrtí žen

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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(5):315-317**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.065**
Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024
Článek přijat k tisku: 23. 9. 2024

MUDr. Helena Kolářová
helena.kolarova@mou.cz

(obvykle se udává celosvětově 4. příčina úmrtí žen). Celosvětově se udává, že za rok zemře přibližně 350 000 žen v souvislosti s CC, z toho více než 90 % v nízkopříjmových zemích (1).

V České republice je za rok 2021 incidence CC 13,87/100 000 žen za rok, což odpovídá 739 nových onemocnění za rok. Mortalita v roce 2021 byla 5,65/100 000 žen za rok, v absolutních číslech zemře 301 žen za rok v souvislosti s CC (2). I přes výše uvedené možnosti primární a sekundární prevence je více než polovina pacientek diagnostikována ve stadiu FIGO IIB a vyšším (FIGO – mezinárodní klasifikace v gynekologické onkologii, v současné době platí aktualizace z roku 2018, stadium IIB popisuje šíření karcinomu mimo cervix dělohy do parametrií), což jsou inoperabilní stadia dle soudobých guidelines. CC metastazuje predilekčně lymfogenně.

Checkpoint inhibitory vstupují do léčebného portfolia v gynekologické onkologii pozvolna, a je to právě pokročilý a rekurentní CC, a dále pokročilý endometriální adenokarcinom (EC), kde se imunoterapie zatím uplatňuje. U karcinomu ovaria je situace složitá pro nízkou imunogenicitu a vysoce imunosupresivní prostředí. U gynekologických malignit se imunoterapeutika obvykle kombinují s konvenční chemoterapií nebo s cílenou léčbou (3).

Nežádoucí účinky imunoterapie vykazují jisté odlišnosti od dosud známých nežádoucích účinků konvenční protinádorové terapie. Označují se jako immune-related adverse events (irAEs) a probíhají pod obrazem autoimunitní zánětlivě reakce, nejčastěji jako dermatitis, průjmy a kolitida, endokrinopatie: thyreoitida, hypofyzitida, záněty nadledvin, hepatitida, myokarditida, pneumonitida. V managementu nežádoucích účinků se postupuje dle závažnosti, obvykle je nutné přerušení léčby ICs a podávání kortikoidů.

Obecně platí, že pokud účinek ICs nastane, je zpravidla dlouhotrvající.

Imunoterapie u lokálně pokročilého CC

Lokálně pokročilá inoperabilní stadia zahrnují stadia FIGO IIB–IVA. Standardní léčbou v této klinické situaci je konkomitantní zevní chemoradioterapie následovaná brachyterapií. Tato léčba je podávána i pacientkám s nižším stadiem FIGO, které by vzhledem k celkovému stavu a komorbiditám neprofitovaly z operační zátěže.

Klinická studie **KEYNOTE-A18** hodnotila efektivitu podání pembrolizumabu k standardní chemoradioterapii ve dvouramenném placebem kontrolovaném designu u pacientek s lokálně pokročilým onemocněním s výsledkem prodloužení parametrů intervalu do progrese (PFS – progression free survival) a celkového přežívání (OS – overall survival). V tuto chvíli je podání pembrolizumabu ke standardní chemoradioterapii schváleno americkou FDA (Food and Drug Administration) a prochází revizním procesem u Evropské lékové agentury (EMA – European Medicines Agency). V blízké budoucnosti tedy pembrolizumab přibude k chemoradioterapii u lokálně pokročilých inoperabilních stadií CC (4).

Imunoterapie u pokročilého a metastatického CC

Riziko recidivy u časných stadií CC se pohybuje mezi 16–30 %, u lokálně pokročilého onemocnění stoupá až k 70 %. Maximum relapsů CC se objevuje v prvních dvou letech od diagnózy a 50–60 % pacientek má recidivu onemocnění mimo pánev. Pacientky, které jsou primárně diagnostikovány v metastatickém stadiu, jsou výjimečně kurabilní a výjimečně u nich bylo popsáno dlouhodobé přežívání, obvykle tam, kde se jednalo o oligometastatické resekabilní onemocnění (5).

Standardní terapeutický protokol u pokročilého a metastatického CC zahrnuje podání chemoterapie založené na cisplatině, obvykle v kombinaci s paklitaxelem. Od roku 2014 se do kombinace přidává bevacizumab pro svou antiangiogenní účinnost (na základě výsledků klinické studie GOG 240 (6). Popsaný režim vedl k prodloužení OS. Stejně účinná je kombinace bevacizumab, karboplatina a paclitaxel, při srovnatelném riziku gastrointestinálních fistulací či perforací (7, 8).

Pembrolizumab v monoterapii v klinické studii fáze II KEYNOTE-158 zaznamenal odpověď na léčbu ve 14,3 % pacientek s PD-L1 pozitivním CC, které měly v historii jednu nebo více linií chemoterapie a progredovaly při nebo po chemoterapii. Podání pembrolizumabu v monoterapii je schváleno FDA, u EMA schvalovací proces zatím neproběhl (9).

Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií založené na platině s nebo bez bevacizumabu je režim, který byl prověřován v klinické studii KEYNOTE-826. Jednalo se o klinickou studii fáze III dvojitě zaslepenou. Přidáním pembrolizumabu byl zlepšen parametr PFS na 10,4 měsíců z 8,2 měsíců a celkové přežívání (OS) z 16,5 měsíce na 28,6. Podmínkou podání je přítomnost receptorů, tzv. PD-L1 abilita, vyjadřuje se jako CPS a jeho hodnota má být ≥ 1 (10, 11).

Combined Positive Score (CPS) je metoda hodnocení exprese PD-L1 (programmed death-ligand 1). Vypočítá se jako poměr mezi počtem PD-L1 pozitivních buněk (nádorových buněk, lymfocytů a makrofágů) a celkovým počtem viabilních nádorových buněk vynásobený 100. Například, pokud je ve vzorku 10 PD-L1 pozitivních buněk na 100 nádorových buněk, CPS bude 10. CPS umožňuje zohlednit nejen expresi PD-L1 na nádorových buňkách, ale také na dalších imunitních buňkách v okolí nádoru, což dává širší pohled na imunitní prostředí nádoru. Vyšší CPS může indikovat lepší odpověď na léčbu pembrolizumabem. CPS je tedy klíčovým nástrojem pro personalizaci léčby pacientek s karcinomem čípku děložního, umožňující vybrat ty pacientky, kteří pravděpodobně nejvíce využijí benefity imunoterapie. Ve skupině pacientek s CPS < 1 byl efekt přidání pembrolizumabu k chemoterapii minimální (10, 11).

Pembrolizumab v této indikaci je registrován k podávání v České republice.

BEATcc klinická studie fáze III u pacientek s metastatickým onemocněním FIGO IVB, nebo s perzistujícím či rekurentním CC byly náhodně zařazeny v poměru 1 : 1 k podávání bevacizmabu s platinovým derivátem a paklitaxelem **s nebo bez atezolizumabu**. Přítomnost PD-L1 v nádoru nebyla vyšetřována. Medián PFS u pacientek v rameni s atezolizumabem byl prodloužen z 10,4 měsíců na 13,7 a medián parametru OS z 22,8 měsíců na 32,1 měsíců v porovnání se standardní terapií. Tato kombinace zatím nebyla schválena EMA (12). Autoři studie doporučují tento režim jako prvoliniovou terapii pro pacientky s uvedeným stadiem onemocnění CC.

Imunoterapeutika ve druhé linii léčby CC

Cemiplimab v monoterapii byl prověřován v klinické studii fáze 3 GOG 3016/ENGOT – cx9 (EMPOWER Cervical-1). Pacientky byly randomizovány do ramene s cemiplimabem v monoterapii a v druhém rameni dostávaly chemoterapii dle výběru investigátora. Cemiplimab prokázal statisticky významné zlepšení parametru OS oproti rameni s chemoterapií: prodloužení na 12,0 měsíce oproti 8,5 měsíců bez ohledu na PD-L1. Tyto výsledky vedly ke schválení cemiplimabu v monoterapii u pacientek s progredujícím, rekurentním nebo metastatickým onemocněním progredujícím při nebo po chemoterapii založené na platině (13). Cemiplimab v této indikaci je registrován v České republice.

Pro úplnost ještě dodáváme informace o konjugátu monoklonální protilátky a cytostatika (nepatří mezi checkpoint inhibitory) – tisotumab vedotin (TV), který vykazuje slibný a trvající účinek u pacientek s rekurentním nebo metastatickým CC. Nyní probíhá klinická studie fáze III innovaTV301/ENGOT-cx12/GOG-3057, která randomizuje pacientky s recidivujícím nebo metastatickým OC do ramene s monoterapií TV nebo do ramene s chemoterapií dle výběru investigátora. V rameni s TV se prokazuje o 30 % redukce rizika úmrtí na CC než v rameni s chemoterapií. Parametr OS je jeví signifikantně prodloužený z 9,5 měsíce na 11,5 měsíce. TV v současné době prochází schvalovacím procesem EMA, je registrován FDA v USA (14). TV má významnou oční toxicitu, která musí být monitorována.

Závěr

Checkpoint inhibitory zásadně mění prognózu obtížně léčitelné skupiny pacientek s progredujícím, rekurentním či metastatickým CC, a to zcela analogicky jako dříve u jiných obtížně léčitelných malignit: melanomu, renálního karcinomu či nemalobuněčného karcinomu plic. Oproti konvenční chemoterapii, ke které spinocelulární karcinomy obecně vykazují nízkou senzitivitu, jsou jistou nadějí v jinak křehkém klinickém stavu pacientek s CC. Terapii ICs v podmínkách České republiky vede klinický onkolog, pembrolizumab je hrazen v kombinaci s chemoterapií (zahrnující platinový derivát + paklitaxel) s nebo bez bevacizumabu v léčbě perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS více nebo rovno 1 u dospělých pacientek s výkonnostním stavem 0–1 dle ECOG, které nebyly dříve léčeny systémovou chemoterapií pro rekurentní nebo metastatické onemocnění a současně nejsou vhodné ke kurativní léčbě (operační léčba a/nebo radioterapie).

LITERATURA

1. Krejčí D, Mužík J, Dušek L. Současné epidemiologické trendy novotvarů. [online]. Available from: https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf.
2. Manso L, Ramchandani-Vaswani A, Romero I, et al. SEOM-GEICO Clinical Guidelines on cervical cancer (2023). Clin Transl Oncol. 2024; Aug 31. doi: 10.1007/s12094-024-03604-3. Epub ahead of print. PMID: 39215938.
3. UpToDate. Principles of cancer immunotherapy. [online]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy.
4. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2024;403(10434):1341-1350. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38521086.
5. Kim JY, Kim JY, Kim JH, et al. Curative chemoradiotherapy in patients with stage IVB cervical cancer presenting with paraortic and left supraclavicular lymph node metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(3):741-747. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.070. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22898382.
6. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet. 2017;390(10103):1654-1663. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28756902; PMCID: PMC5714293.
7. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol. 2015;33(19):2129-2135. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4391. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25732161.
8. Redondo A, Colombo N, McCormack M, et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2020;159(1):142-149. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.07.026. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763109.
9. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2019;37(17):1470-1478. doi: 10.1200/JCO.18.01265. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943124.
10. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. J Clin Oncol. 2023;41(36):5505-5511. doi: 10.1200/JCO.23.00914. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37910822.
11. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med. 2021 Nov 11;385(20):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534429.
12. Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, et al.Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024;403(10421):31-43. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02405-4. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38048793.
13. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544-555. doi: 10.1056/NEJMoa2112187. PMID: 35139273.

Inovace a vývoj v terapii chronické lymfocytární leukemie

Martin Šimkovič
IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Nejnovější poznatky v biologii chronické lymfocytární leukemie (CLL) mají významný dopad na léčbu tohoto onemocnění. Buňky CLL vykazují závislost na zvýšené expresi BCL-2, autonomní BCR signalizaci a vyznačují se nadměrnou expresí delta izoformy p110 PI3K kinázy a BTK kinázy, která podporuje přežívání nádorových buněk. Cílená léčba monoklonálními protilátkami rituximabem a obinutuzumabem spolu s malými molekulami, jako je ibrutinib, idelalisib a venetoklax, výrazně rozšířila terapeutické možnosti, což vedlo ke zlepšení celkového přežití pacientů. V této souvislosti je pozoruhodné, že pacienti, kteří zahájili léčbu ibrutinibem, vykazují míru přežití srovnatelnou s celkovou populací. Ne všechny problémy spojené s CLL však byly vyřešeny, neboť stále přetrvávají otázky týkající se dysfunkce imunitního systému a sekundárních malignit, jednotnosti léčebných přístupů pro pacienty s vysokým a nízkým rizikem, dlouhodobých strategií pro mladé pacienty a terapie pro pacienty s Richterovou transformací. Přestože inhibitory BTK a BCL-2 mohou pozitivně ovlivnit imunitní systém, problémy spojené s infekcemi a sekundárními nádory přetrvávají. Pokud jde o Richterovu transformaci, identifikace specifických genetických abnormalit může v budoucnu umožnit cílenější a účinnější léčbu, včetně terapie CAR-T a bispecifických protilátek.

Klíčová slova: CLL, BTK inhibitory, BCL-2 inhibitory, venetoklax, Richterova transformace.

Innovations and developments in chronic lymphocytic leukemia therapy

New findings in the biology of chronic lymphocytic leukemia (CLL) have major implications for the treatment of this disease. CLL cells exhibit a dependence on increased expression of BCL-2, an autonomous BCR signaling pathway, and are characterized by overexpression of the p110 PI3K delta kinase isoform and BTK kinase, which promotes tumor cell survival. Targeted therapies such as the monoclonal antibodies rituximab and obinutuzumab, along with small molecules such as ibrutinib, idelalisib, and venetoclax, have dramatically expanded therapeutic options, resulting in improved overall patient survival. In this context, it is noteworthy that patients starting treatment with ibrutinib have survival rates comparable to the general population. However, not all issues have been resolved, as there are questions regarding the immune system, consistency in treatment approaches and long-term strategies for young patients, especially those with Richter transformation. Although BTK and BCL-2 inhibitors can positively influence the immune system, we still face challenges related to infections and secondary tumors. Regarding Richter transformation, identification of specific genetic abnormalities may allow more targeted and effective therapies in the future, including CAR-T therapy and bispecific antibodies.

Key words: CLL, BTK inhibitors, BCl-2 inhibitors, venetoclax, Richter's transformation.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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:
Podpořeno programem Cooperatio, vědní oblast ONCO a projektem RVO MZ ČR (FNHK 00179906).

Author's contributions:
Předlohou tohoto článku byla habilitační práce autora, odevzdaná v květnu 2024.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(5):318-321**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.066**
Článek přijat redakcí: 17. 4. 2024
Článek přijat k tisku: 10. 11. 2024

MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.
simkovicm@lfhk.cuni.cz

Úvod

Nová zjištění v biologii CLL vedla k revolučním změnám v přístupu k léčbě CLL. Nyní shrneme některé klíčové poznatky. Buňky CLL jsou závislé na zvýšené expresi BCL-2, která je často způsobena del13q14.3 kódujícími miR-15/16 (1, 2). Dalším zjištěním byla identifikace autonomní signalizace BCR, zejména u nemutovaných případů IGHV (3). Izoforma delta kinázy p110 PI3K je u CLL nadměrně exprimována a hraje klíčovou roli v přežívání nádorových buněk (4). Důležité je také zmínit, že BTK je u CLL nadměrně exprimována a neaktivní kináza BTK u myší Eu-TCL1 zabraňuje rozvoji CLL (5, 6). V patogenezi CLL mají významnou roli tzv. driver mutace (7). Přestože se jedná o rekurentní mutace, jednotící mutační profil u CLL chybí. Pro CLL jsou rovněž zásadní změny mikroprostředí, které ovlivňují řadu procesů včetně přežívání buněk, jejich homingu, migrace a rezistence na léky (8). Výše uvedené poznatky se staly základním kamenem moderní léčby CLL. Připomeňme si, že dlouhodobě byly pro léčbu CLL dostupné pouze kortikoidy, cyklofosfamid a fludarabin. Až v roce 1997 byla registrována monoklonální protilátka rituximab, která se později stala zásadní v éře chemoimunoterapie, kdy v rámci režimu FCR poskytovala velmi příznivé výsledky, zvláště pro pacienty s mutovaným IGHV. Nicméně z dnešního pohledu je rozhodující období po roce 2013, kdy do léčby vstoupilo hned několik léků, které představovaly doslova revoluci v léčbě CLL. Mezi ně patří obinutuzumab, ibrutinib, idelalisib a venetoklax. Další pokrok představuje zavedení BTK inhibitorů druhé a třetí generace, akalabrutinibu, zanubrutinibu a pirtobrutinibu.

Jaká je situace v léčbě CLL v roce 2014?

Mohlo by se zdát, že všechny problémy u CLL jsou již vyřešeny. Výsledky analýzy studií RESONATE-2, ECOG1912 a iLLUMINATE, prezentované na kongresu ASH v roce 2022, ukazují, že počáteční léčba ibrutinibem jako první linie zlepšuje celkové přežití ve srovnání s tradiční chemoterapií napříč všemi věkovými kategoriemi a úrovněmi zdatnosti (9). Zajímavější zjištění z této analýzy však je, že pacienti zahájivší léčbu ibrutinibem vykazují srovnatelnou míru přežití s věkově odpovídajícími jedinci v běžné populaci během osmiletého sledování. Avšak situace není tak jednoduchá, neboť u CLL stále existuje řada nevyřešených otázek. V rukopisu se nadále zaměříme na několik oblastí: poruchy imunitního systému, které vedou k morbiditě a mortalitě v důsledku infekcí a sekundárních nádorů, a to i u monoklonální B lymfocytózy (MBL) a neléčené CLL; jednotnost v léčebném přístupu v první linii pro onemocnění s nízkým i vysokým prognostickým rizikem; absence optimální dlouhodobé strategie léčby pro mladé pacienty; a velmi špatné výsledky léčby pacientů s Richterovou transformací.

Jak můžeme zlepšit imunitní stav pacientů s CLL?

Pacienti s CLL čelí řadě imunitních dysfunkcí, včetně hypogamaglobulinemie, poruch imunitních synapsí, vyčerpání T lymfocytů, dysfunkce NK buněk a transformace monocytů na tzv. nurse-like buňky (10, 11). Tyto imunitní deficity přispívají k výskytu sekundárních nádorů a infekcí (12), které jsou mezi nejčastějšími příčinami úmrtí u těchto pacientů, konkrétně infekce (8 %) a sekundární rakovina (19 %). Incidence závažných infekcí je 4,43 na 100 pacientoroků, přičemž je vyšší u osob starších 65 let, u pacientů po předchozí terapii CLL, u pacientů s vyšší zátěží onemocnění a u těch s hypogamaglobulinemií. Mezi sekundárními malignitami dominují kožní nádory, solidní nádory a tMDS/AML (13, 14). I pacienti v časném stadiu onemocnění, jako je MBL, vykazují vyšší riziko infekcí a sekundárních malignit (15). V práci australských autorů byl zaznamenán věkově upravený výskyt sekundárních malignit 1 855 na 100 000 pacientů s CLL oproti 487 na 100 000 v běžné populaci (16). Zvýšené riziko sekundárních malignit potvrdili také autoři z Mayo Clinic (17). Podívejme se nyní na vliv cílené terapie CLL. Inhibitory BTK zvyšují celkový počet T lymfocytů a současně snižují expresi markerů spojených s vyčerpáním T lymfocytů. Dále se ukazuje, že tyto inhibitory snižují počet regulačních T lymfocytů. Ibrutinib je spojován s narušením proliferace T-lymfocytů a zhoršením ADCC NK buněk (18, 19, 20). Lze shrnout, že současné poznatky naznačují, že kontinuální terapie BTK inhibitory má spíše prospěšný vliv na imunitní systém. Během léčby venetoklaxem dochází k postupnému zotavení imunitního systému, což se projevuje normalizací hladin imunoglobulinů, T-lymfocytů a NK buněk (21, 22). Ve studii CAPTIVATE vedla kombinace ibrutinibu a venetoklaxu k podobné restituci imunitního systému. Zůstává otázkou, zda jsou tyto změny specifické pro léčbu nebo jsou důsledkem eradikace imunosupresivních buněk CLL. V tomto kontextu lze poukázat na data ze studií, které zahrnovaly časnou intervenci u pacientů, kteří jinak nesplňovali mezinárodní kritéria pro zahájení terapie CLL. Studie CLL12, porovnávající časnou intervenci ibrutinibem u rizikových pacientů proti placebu, neukázala významný rozdíl ve výskytu infekcí, avšak výskyt bazocelulárního karcinomu byl mírně vyšší u pacientů užívajících placebo (23). Lenalidomid se v léčbě CLL sice neprosadil, ale jistě bylo velmi zajímavé zjištění, že u pacientů v časném stadiu onemocnění na dlouhodobé terapii lenalidomidem bylo zaznamenáno nižší riziko závažných infekcí ve srovnání s těmi, kteří byli teprve na začátku terapie lenalidomidem (24).

Jaká je optimální léčba první linie pro pacienty s CLL s nízkým a vysokým rizikem?

Prognóza pacientů s nízkým rizikem CLL (mutované IGHV, bez del17p nebo mutace TP53) je velmi příznivá, bez ohledu na zvolenou první linii léčby (25, 26, 27). Vyléčení pacientů s nízce rizikovou CLL je však komplikováno pozdními relapsy, které se mohou objevit 10–15 let po terapii, i u těch s dlouhodobou léčebnou odpovědí (27). Vzhledem k vyššímu průměrnému věku pacientů v době diagnózy můžeme u některých starších pacientů s nízkým rizikem hovořit o *de facto* funkčním vyléčení. Naproti tomu vysoce rizikoví pacienti obvykle více profitují z kontinuální léčby BTK inhibitory. Ve studii CLL14 dosáhla kombinace obinutuzumabu a venetoklaxu u pacientů s del(17p) a/nebo mutací *TP53* pětileté PFS pouze 40,6 %, což je o třetinu méně než očekávané PFS u celkového souboru léčených touto kombinací (25).

V monoterapii venetoklaxem byl medián PFS 27,2 měsíců (28). Naproti tomu ve studii SEQUOIA vedla dlouhodobá léčba zanubrutinibem k odhadnutému dvouletému PFS 88,9 % (29). Studie A041202, která porovnávala účinnost a bezpečnost ibrutinibu samotného nebo v kombinaci s rituximabem proti chemoimunoterapii bendamustin plus rituximab (BR) u starších pacientů s CLL, překvapivě nepozorovala vliv abnormality *TP53* na výsledky léčby v ramenech s ibrutinibem (30). Podobně pozitivní efekt léčby BTK inhibitory byl zaznamenán u vysoce rizikové CLL ve studii ELEVATE-TN, kde pacienti byli randomizováni k akalabrutinibu v monoterapii, akalabrutinibu s obinutuzumabem nebo k chemoimunoterapii obinutuzumab plus chlorambucil (G-Clb). U 73 pacientů s del(17p) a/nebo mutací *TP53* dosáhla odhadovaná 72měsíční míra PFS 56 %, 56 % a 18 % (31). V současnosti je obtížné odhadnout, kdy a zda vůbec se podaří zavést léčebné postupy u široké populace pacientů s CLL, které by měly kurativní potenciál. Předpokládá se, že taková léčba by musela být zaměřena přímo proti leukemii iniciující buňce, která je jinak zdrojem subpopulací buněk s rozdílným IGHV a odlišnými mutacemi (32). K dosažení takového cíle by mohlo dopomoci zavedení kombinovaných režimů (duplety/triplety) s fixní délkou léčby v časných liniích léčby, aby se zabránilo rezistenci a maximalizovala se doba bez léčby. Stejně tak bude nutné studovat CAR-T, bispecifické protilátky v dřívějších liniích léčby u mladých pacientů. Neméně důležité bude pochopení vlivu sekvenování léčby na celkové přežití pacientů CLL.

Můžeme identifikovat pacienty, u kterých se vyvine RT, a můžeme zasáhnout dříve?

V posledním čtvrtstoletí jsme dosáhli významných pokroků v pochopení biologie Richterovy transformace. Dnes rozlišujeme klonálně příbuznou a nepříbuznou Richterovu transformaci jako samostatné biologické jednotky (33). Byly identifikovány klíčové abnormality v signálních drahách pro rozvoj RT, včetně aktivace *MYC*, ovlivnění buněčného cyklu, signalizace *IRF*, signalizace *NOTCH*, imunitního úniku a oxidativní fosforylace (34). Znalost specifických driver mutací, epigenetické regulace a obcházení imunitního systému může být základem pro léčbu RT (35). Důležité zjištění ukázalo, že klon buněk s mutačním profilem RT může být přítomen již v době stanovení diagnózy CLL, a to i 15–20 let před rozvojem RT (36). Tato informace vyvolává provokativní otázku, zda bychom neměli Richterovu transformaci chápat spíše jako konečnou fázi progrese CLL, která je výsledkem odlišných mutací, vedoucích k rozdílné citlivosti na léčbu, než jako „transformaci". Přes uvedené pokroky je léčba klonálně příbuzné RT stále náročná. Mezi nadějné cílené léky u RT patří venetoklax, jehož podávání v rámci intenzivního režimu Ven-REPOCH dosáhlo mediánu PFS 10,1 měsíců (37). Podobné výsledky byly zaznamenány i ve studii MOLTO, zkoumající ve stejné indikaci kombinaci venetoklaxu, obinutuzumabu a anti-PD-L1 inhibitoru atezolizumabu (38). Medián doby do progrese 10 měsíců byl dosažen i ve studii hodnotící kombinaci tislelizumabu (anti-PD-1) a zanubrutinibu (25). Pro pacienty dosahující kompletní remise pak nabízí velkou naději buněčná terapie CAR-T (39).

Ještě je nutné doplnit, že i v éře cílených perorálních inhibitorů zůstává alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk životaschopnou strategií dlouhodobé kontroly onemocnění u nemocných s Richterovou transformací a u opakovaně relabované CLL. Jedním dechem je nutné dodat, že tento léčebný přístup je vhodný pouze pro vysoce selektovanou populaci mladších pacientů, nikoliv pro běžné pacienty s CLL.

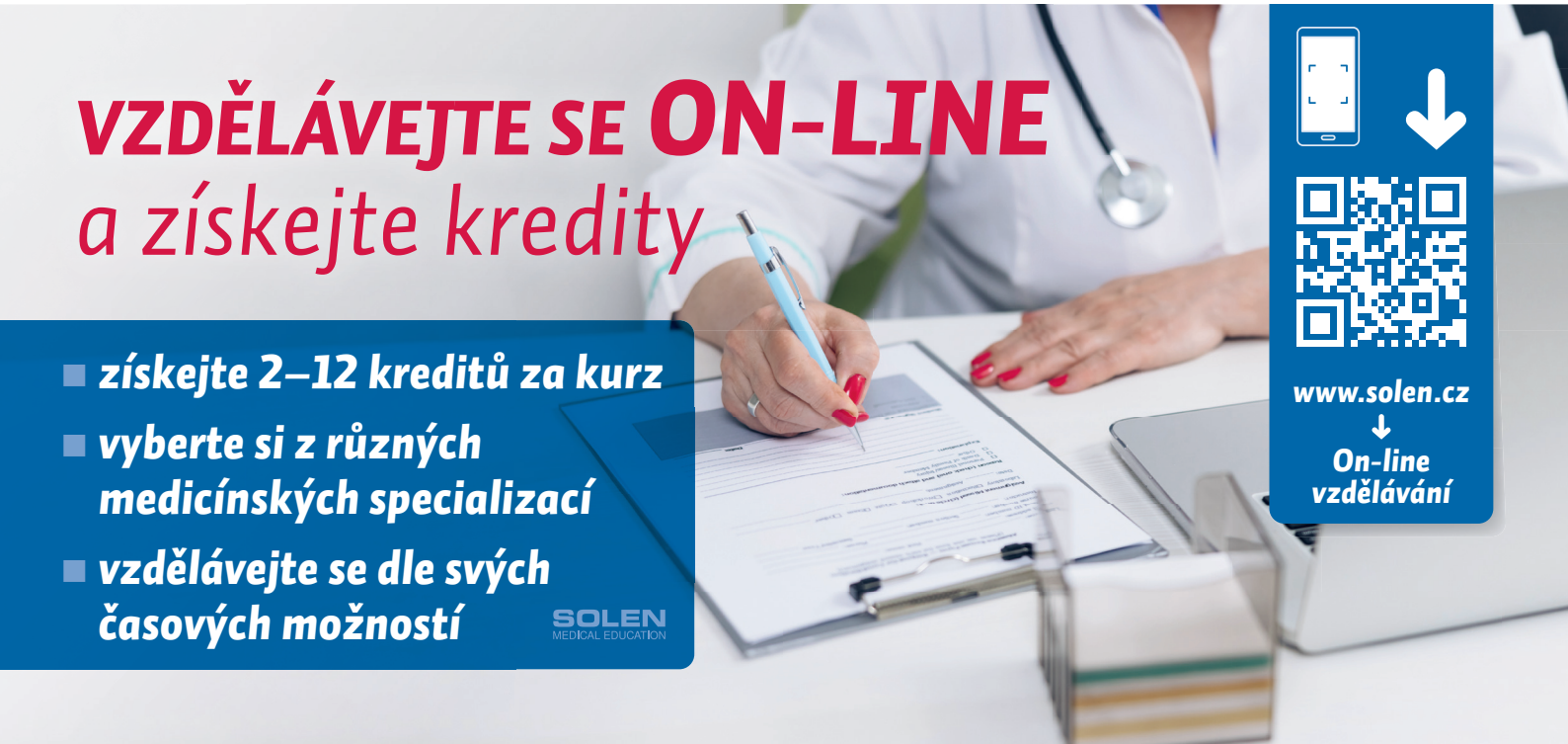
Závěr

V oblasti CLL byl dosažen pozoruhodný pokrok jak v poznání biologie onemocnění, tak v terapeutických možnostech. Přesto zůstává mnoho oblastí, kde je třeba dalšího pokroku, aby naši pacienti mohli dosáhnout vyléčení nebo dlouhodobé remise CLL s příznivou kvalitou života a minimalizací rizika infekcí a sekundárních nádorů.

LITERATURA

1. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al. Cloning of the Chromosome Breakpoint of Neoplastic B Cells with the t(14;18) Chromosome Translocation. Science. 1984;226(4678):1097-1099.
2. Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, et al. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008;105(13):5166-5171.
3. Dühren-von Minden M, Übelhart R, Schneider D, et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. Nature. 2012;489(7415):309-312.
4. Herman SEM, Gordon AL, Wagner AJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase-δ inhibitor CAL-101 shows promising preclinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals. Blood. 2010;116(12):2078-2088.
5. Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. Blood. 2011;117(23):6287-6296.
6. Woyach JA, Bojnik E, Ruppert AS, et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) function is important to the development and expansion of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Blood. 2014;123(8):1207-1213.
7. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. Nature. 2015;526(7574):525-530.
8. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, et al. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies, Haematologica. 2020;105(9):2205-2217.
9. Ghia P, Owen C, Barrientos JC, et al. Initiating First-Line (1L) Ibrutinib (Ibr) in Patients (pts) with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Improves Overall Survival (OS) Outcomes to Rates Approximating an Age-Matched Population of ≥65 Years. Blood. 2022;140(Supplement 1): 4159-4161.
10. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. Seminars in Oncology. 2006;33(2):240-249.
11. Arruga F, Gyau BB, Iannello A, et al. Immune Response Dysfunction in Chronic Lymphocytic Leukemia: Dissecting Molecular Mechanisms and Microenvironmental Conditions. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(5):1825.
12. Murru R, Galitzia A, Barabino L, et al. Prediction of severe infections in chronic lymphocytic leukemia: a simple risk score to stratify patients at diagnosis. Annals of Hematology. 2024;103(5):1655-1664.
13. Strati P, Parikh SA, Chaffee KG, et al. Relationship between co-morbidities at diagnosis, survival and ultimate cause of death in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a prospective cohort study. British Journal of Haematology. 2017;178(3):394-402.
14. Chatzikonstantinou T, Scarfò L, Karakatsoulis G, et al. Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY. eClinicalMedicine. 2023;65:102307.
15. Moreira J, Rabe KG, Cerhan JR, et al. Infectious complications among individuals with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed cases compared to controls. Leukemia. 2013;27(1):136-141.
16. Shen Y, Coyle L, Kerridge I, et al. Second primary malignancies in chronic lymphocytic leukaemia: Skin, solid organ, haematological and Richter's syndrome. eJHaem. 2022;3(1):129-138.
17. Solomon BM, Chaffee KG, Moreira J, et al. Risk of non-hematologic cancer in individuals with high-count monoclonal B-cell lymphocytosis. Leukemia. 2016;30(2):331-336.
18. Long M, Beckwith K, Do P, et al. Ibrutinib treatment improves T cell number and function in CLL patients. Journal of Clinical Investigation. 2017;127(8):3052-3064.

19. Sharpe C, Davis J, Mason KD, et al. More Than a BTK Inhibitor; Ibrutinib Profoundly Impacts the Function of Cell Mediated Immunity. Blood. 2018;132(Supplement 1):4417-4417.
20. Thangavadivel S, Mao C, Long M, et al. T Cell Dysfunction and Exhaustion in Patients with CLL: The Impact of Long Term Ibrutinib Treatment. Blood. 2023;142(Supplement 1):4631-4631.
21. de Weerdt I, Hofland T, de Boer R, et al. Distinct immune composition in lymph node and peripheral blood of CLL patients is reshaped during venetoclax treatment. Blood Adv. 2019;3(17):2642-2652.
22. Kater AP, Eichhorst B, Owen C, et al. Long-Term Host Immune Changes Following Treatment with Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2022;140:Supplement 1:7010-7012.
23. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2022;139(2):177-187.
24. Rogers KA, Zhao Q, Bhat SA, et al. Extended Follow up of a Phase 2 Study of Early Intervention with Lenalidomide in Patients with High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2023;142(Supplement 1):3272-3272.
25. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Nature Communications. 2023;14(1):2147.
26. Niemann CU, Munir T, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2023;24(12):1423-1433.
27. Thompson PA, Bazinet A, Wierda WG, et al. Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very long-term follow-up. Blood. 2023;blood.2023020158.
28. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. J Clin Oncol. 2018;36(19):1973-1980.
29. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2022;23(8):1031-1043.
30. Woyach JA, Perez Burbano G, Ruppert AS, et al. Follow-up from the A041202 study shows continued efficacy of ibrutinib regimens for older adults with CLL. Blood. 2024;143(16):1616-1627.
31. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. Blood. 2023;142(Supplement 1):636-636.
32. Chiang CL, Hu EY, Chang L, et al. Leukemia-initiating HSCs in chronic lymphocytic leukemia reveal clonal leukemogenesis and differential drug sensitivity. Cell Reports. 2022;40(3):111115.
33. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood. 2011;117(12):3391-3401.
34. Parry EM, ten Hacken E, Wu CJ. Richter syndrome: Novel insights into the biology of transformation. Blood. 2023;blood.2022016502.
35. Parry EM, Leshchiner I, Guièze R, et al. Evolutionary history of transformation from chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. Nature Medicine. 2023;1:12.
36. Nadeu F, Royo R, Massoni-Badosa R, et al. Detection of early seeding of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia. Nature Medicine. 2022;28(8):1662-1671.
37. Davids MS, Rogers KA, Tyekucheva S, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. Blood. 2022;139(5):686-689.
38. Frustaci AM, Montillo M, Rossi D, et al. Results of MOLTO, a multicenter, open label, phase II clinical trial evaluating venetoclax, atezolizumab and obinutuzumab combination in Richter syndrome. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):7502-7502.
39. Kittai AS, Bond DA, Huang Y, et al. Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Richter's Transformation: An International Multicenter Retrospective Study. Blood. 2023;142(Supplement 1):108-108.



PICC-port – nový druh dlouhodobého žilního vstupu pro onkologické pacienty

Viktor Maňásek
Komplexní onkologické centrum a Kanylační centrum Nemocnice Agel, Nový Jičín
Společnost pro porty a permanentní katétry, Praha

PICC-port představuje nový druh dlouhodobého žilního přístupu, který je indikován čím dál častěji z důvodu snížení rizika komplikací při zavádění a výborného estetického efektu ve srovnání s porty hrudními. Jedná se o další generaci portů, která nahradila historicky zaváděné pažní nebo brachiální porty, kdy nevhodně prováděná implantace nevedla k rozšíření jejich používání pro vysoký výskyt komplikací. Při dodržení moderních doporučení se stává PICC-port ve specifických klinických situacích žilním vstupem první volby.

Klíčová slova: PICC-port, protinádorová léčba, žilní vstup, onkologie.

PICC-port: a novel type of long-term venous access device for cancer patients

The PICC-port is a novel type of long-term venous access device that is increasingly indicated for use because of the reduced risk of complications during insertion and excellent aesthetic effect when compared with a chest port. It is the next generation of ports that has replaced the previously inserted arm or brachial ports in which inappropriate implantation hindered their widespread use due to high rates of complications. When modern recommendations are followed, the PICC-port can become the first-choice venous access in specific clinical situations.

Key words: PICC-port, anticancer treatment, venous access, oncology.

Úvod

Protinádorová léčba představuje dlouhodobý proces, jehož nedílnou součástí je ve většině případů nitrožilní terapie. Zavedení střednědobých a dlouhodobých žilních vstupů se stalo neodmyslitelnou součástí komplexní protinádorové strategie a při zvažování konkrétního druhu žilního přístupu hodnotíme mnoho faktorů, které vedou k výběru optimálního katétru pro konkrétního pacienta. Při výběru se řídíme především typem malignity, druhem a délkou plánované léčby, celkovým stavem pacienta včetně stavu žilního systému a jeho preferencemi.

Volba konkrétního žilního vstupu v onkologii

Ze tří druhů žilních vstupů, které jsou k dispozici pro náročnou dlouhodobou onkologickou léčbu, jsou nejvíce využívány implantabilní porty a PICC (centrální katétry zaváděné z periferie). Tunelizované centrální katétry s manžetou typu Broviacova katétru jsou u nás spíše doménou nutričních specialistů, indikujících podávání parenterální výživy, ačkoli by jejich využití mohlo být stejně tak účelné u protinádorové terapie. Ve většině případů je tedy indikováno zavedení PICC nebo implantace portu. Indikace obou druhů vstupů se v mnohém překrývají, nicméně jsme schopni definovat klinické situace, kde může být preferován PICC nebo port. Některé uvádí Tab. 1.

PICC je zaváděn nejčastěji z oblasti paže a je dnes většinou indikován pro střednědobou konkomitantní radiochemoterapii různých typů malignit. Obecně představuje vstup volby u pacientů s tracheostomií, u nemoc-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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(5):322-324**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.067**
Článek přijat redakcí: 30. 8. 2024
Článek přijat k tisku: 14. 10. 2024

MUDr. Viktor Maňásek
viktor.manasek@nnj.agel.cz

ných s trombocytopenií a koagulopatií, PICC zavedený cestou vena femoralis (tzv. FICC) je užitečný u pokročilých mediastinálních nádorů v onkologii i hematoonkologii. Mezi hlavní nevýhody patří nutnost časté ošetřovatelské péče (převaz a proplach optimálně 1× týdně) a dyskomfort pro pacienta (ztížené sprchování, koupání, plavání). Porty jsou indikovány na dlouhodobou, intermitentně aplikovanou systémovou léčbu, většinou ambulantního charakteru. Se zlepšením úspěšnosti protinádorové terapie a rozvojem nových léčebných modalit (např. imunoterapie) s prodlužováním přežití pacientů je téma dlouhodobých žilních vstupů stále aktuálnější. Port přináší oproti PICC větší invazivitu, pacient by měl být schopen tolerovat pravidelné nápichy portové komůrky a nevýhodou klasických hrudních portů je jizva, která zůstává ve viditelné oblasti jako následek předchozí léčby.

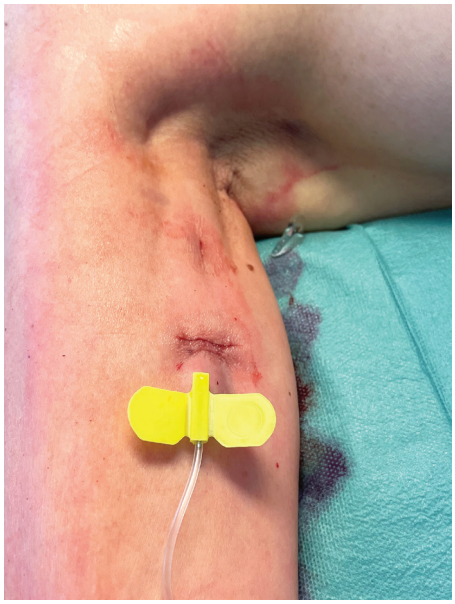
Novou možností žilního vstupu je **PICC-port.** Kombinuje výhody obou druhů žilních vstupů, se kterými je u nás dostatečná zkušenost. Jedná se o i implantaci nízkoprofilového portu cestou periferní žíly paže s umístěním komůrky na její vnitřní stranu. Mezi hlavní výhody PICC-portu patří redukce rizika případných periprocedurálních komplikací, které jsou teoreticky možné u hrudních portů (pneumothorax, hemothorax, iatrogenní poškození brachiálního plexu nebo ductus thoracicus aj.). Výkon se v úvodní fázi podobá zavedení PICC katétru, neboť je napíchnuta některá z žil paže (nejčastěji v. basilica nebo v. brachialis, výjimečně v. cephalica), nicméně u PICC-portů počítáme s tunelizací do střední porce paže, a proto se snažíme o punkci žíly v jejím největším průměru, což bývá v horní třetině paže, případně blízko axilly. Tímto většinou odpadá obava z nedostatečného kalibru žil, které jsou nad hranicí střední a horní třetiny paže v naprosté většině vhodné k punkci. Ukázalo se, že PICC-port je pacienty dobře tolerován a přináší výrazně dobrý kosmetický efekt, jelikož není jizva viditelná v dekoltu, ale je skryta v oblasti vnitřní strany paže.

Bezpečné zavedení PICC-portu definuje protokol SIP-port („Safe Insertion of PICC-Ports“), ve kterém jsou rovněž zmíněny rozdíly mezi PICC-porty a historicky zaváděnými brachiálními porty (1). Ty byly dříve označovány rovněž termínem pažní porty. Byly implanto-

Tab. 1. *Obecná preference pro zavedení PICC nebo portu*

Preference zavést PICC	Preference zavést port
Střednědobá terapie (cca do 3 měsíců)	Dlouhodobá terapie (nad 6 měsíců)
Vstup bude používán frekventně (1× týdně a častěji)	Intermitentní používání (např. 1× za 3–4 týdny)
Horší výkonnostní stav pacienta	Lepší výkonnostní stav pacienta
Symptomatická léčba, dočasná paliativní terapie	Dlouhodobá paliativní i kurativní terapie
Nutnost dlouhodobé hospitalizace	Ambulantní režim léčby
Nádorové postižení v oblasti krku, horních partií trupu	Bilaterální nádory prsu (kanylace jugulární žíly)
FICC (PICC via vena femoralis) u syndromu horní duté žíly	Nedostatečný kalibr periferních žil paže
Trombocytopenie, koagulopatie	Pacient bez zvýšeného rizika krvácení
Fobie z jehel	Alergie na náplast
Názor pacienta (jeho preference, přihlédnutí k denním aktivitám, pracovní anamnéza)	Názor pacienta (jeho preference, přihlédnutí k denním aktivitám, pracovní anamnéza)

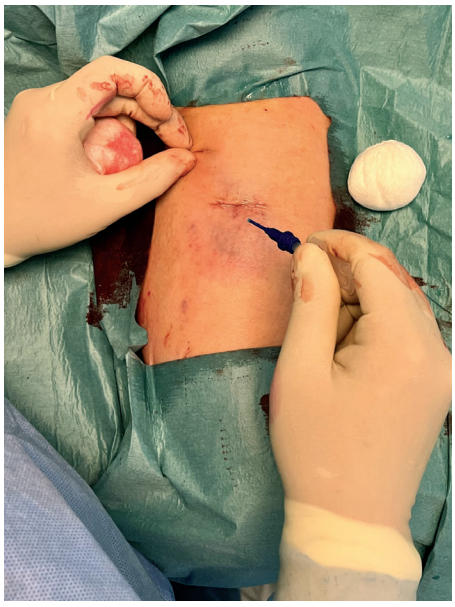
Obr. 1. *PICC-port se zavedenou portovou jehlou ihned po zavedení. Venepunkce v horní třetině paže, tunelizace do střední části paže s umístěním portové komůrky dle metody ZIM (7)*



Obr. 2. *PICC-port se zavedenou portovou jehlou ihned po zavedení. Venepunkce v axille, tunelizace do střední části paže s umístěním portové komůrky dle metody ZIM (7)*



Obr. 3. *Nanesení tkáňového akrylátového lepidla na jizvu po implantaci a na místo po venepunkci*



Obr. 4. *Implantace PICC-portu v režii lékař + sestra dle SIP-port protokolu (1)*



vány v 90. letech 20. století a jelikož byly zaváděny po přímé punkci pažních žil, většinou bez ultrazvuku, někdy i po chirurgické preparaci žíly, byly zatíženy vysokým rizikem komplikací, především trombotických a z tohoto důvodu přestaly být používány (2). V posledních deseti letech zažíváme renesanci portů umisťovaných na paži, které jsou však zaváděny při dodržení zásad definovaných SIP-port protokolem a užíváme jednotného názvu PICC-port. Brachiální nebo pažní porty jsou tedy pojmem historickým, definující skupinu žilních vstupů, které nebyly zaváděny optimálně s ohledem na dnes uznávané doporučené postupy. U takto zavedených PICC-portů není rozdílů v incidenci komplikací ve srovnání s porty hrudními (3, 4).

Zavedení PICC-portu

Před zavedením PICC-portu je důležitý odběr anamnézy, kdy se dotazujeme na předchozí kanylace, neúspěšné venepunkce nebo přítomnost trombózy v minulosti. Důležitá je znalost hladiny trombocytů a vyloučení koagulopatie, stejně jako znalost farmakologické anamnézy, především užívání antikoagulancií. Kontraindikace (KI) pro zavedení PICC-portu se kryjí s KI pro zavedení PICC – obstrukce nebo komprese horní duté žíly, přítomnost chronického renálního selhání stadia 3b, 4 nebo 5, paréza nebo plegie horní končetiny, předchozí disekce axilárních lymfatik, velké ortopedické abnormality atd.

Zavedení PICC-portu obnáší dodržení osmi kroků:

1. ultrazvukové zhodnocení žilního systému s využitím protokolu RaPeVA (Rapid Peripheral Venous Assessment) (5),
   RaPeVA protokol definuje sedm kroků, ve kterých je zhodnocen žilní systém před plánovanou kanylací,
2. vhodná antiseptická technika a dodržení maximálních bariérových opatření. Doporučena je antisepse roztokem 2% chlorhexidinu v 70% izopropylalkoholu,
3. výběr vhodné žíly (dostatečného kalibru a místa pro venepunkci),
   poměr mezi kalibrem katétru a kalibrem žíly by měl být 1 : 3 nebo menší (6). Jelikož jsou při zavádění PICC-portů užívány většinou katétry kalibru 5fr., je nutná přítomnost žíly o kalibru minimálně 5 mm,
4. ultrazvuková identifikace nervus medianus a brachiální tepny během venepunkce,
5. ultrazvukem navigovaná punkce a kanylace žíly,
6. ultrazvukem navigované centrální směrování konce katétru (tento krok může být zbytečný, daří-li se luminizace katétru volně a máme pozitivní zpětnou vazbu o správném umístění konce katétru viz krok 7),
7. periprocedurální hodnocení umístění distální porce katétru pomocí intrakavitárního EKG nebo transtorakální echokardiografie,
8. vytvoření a uzavření podkožní kapsy.

Optimální místo pro umístění komůrky definují protokoly ZIM a RAVESTO (7, 8) a mělo by se nacházet ve střední třetině paže. Podkoží je adaptováno vstřebatelnými podkožními stehy, na kožní ranku je doporučeno nanést tkáňové akrylátové lepidlo.

Pacienti, optimálně indikovaní k zavedení PICC-portu

PICC-port může být zaveden víceméně ve stejné indikaci jako port hrudní. PICC-porty nevolíme preferenčně u obézních pacientů, kde může docházet k porušení kožního krytu nad komůrkou při pohybech mezi paží a laterální stranou hrudníku. Stejně tak není PICC-port ideální pro pacienty s aplikovanou chemoterapií kontinuální pumpou v domácím prostředí s ohledem na praktické potíže při vysvlékání a oblékání. Nicméně tato skutečnost rozhodně není kontraindikací absolutní. PICC-porty jsou v oblibě především u pacientek pro jejich nenápadnost a absenci jizvy v oblasti dekoltu. Volíme jej hlavně pro půlroční neoadjuvantní léčbu. Dále jsou vhodným vstupem při léčbě ovariálního karcinomu, u pacientů s nádory hlavy a krku (především v přítomnosti tracheostomie nebo krční lymfadenopatie), vhodnými adepty jsou nemocní s emfyzémem, kožními afekcemi v oblasti hrudníku, včetně popálenin.

PICC-port představuje nový druh žilního vstupu, který bude nabývat na významu a indikace pro jeho používání se rovněž dostávají do doporučených postupů Společnosti pro porty a permanentní katétry při ČLS JEP.

LITERATURA

1. Brescia F, Annetta MG, Pinelli F, et al. A GAVeCeLT bundle for PICC-port insertion: The SIP-Port protocol. J Vasc Access. 2023 Nov 13:11297298231209521. doi: 10.1177/11297298231209521. Epub ahead of print. PMID: 37953715.
2. Liu Y, Li LL, Xu L, et al. Comparison between arm port and chest port for optimal vascular access port in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2020;2020:9082924.
3. Bertoglio S, Annetta MG, Brescia F,et al. A multicenter retrospective study on 4480 implanted PICC-ports: A GAVeCeLT project. J Vasc Access. 2022 Jan 17:11297298211067683. doi: 10.1177/11297298211067683. Epub ahead of print. PMID: 35034480.
4. Bertoglio S, Cafiero F, Meszaros P, et al. PICC-PORT totally implantable vascular access device in breast cancer patients undergoing chemotherapy. J Vasc Access. 2020;21(4):460-466.
5. Brescia F, Pittiruti M, Spencer TR, et al. The SIP protocol update: Eight strategies, incorporating Rapid Peripheral Vein Assessment (RaPeVA), to minimize complications associated with peripherally inserted central catheter insertion. J Vasc Access. 2024;25(1):5-13. doi: 10.1177/11297298221099838. Epub 2022 May 27. PMID: 35633065; PMCID: PMC10845830.
6. Nifong TP, McDevitt TJ. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central venous catheters. Chest. 2011;140(1):48-53.
7. Dawson RB. PICC Zone Insertion Method™ (ZIM™): a sys tematic approach to determine the ideal insertion site for PICCs in the upper arm. J Assoc Vasc Access. 2011;16(3):156-165.
8. Ostroff MD, Moureau N, Pittiruti M. Rapid assessment of vascular exit site and tunneling options (RAVESTO): a new decision tool in the management of the complex vascu lar access patients. J Vasc Access. 2023;24(2):311-317.

Časná oční toxicita cílené léčby metastazujícího melanomu

Miroslav Důra[1], Johana Glezgová[2], Ivana Krajsová[1]
[1]Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha
[2]Oční klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Autoři popisují klinický případ pacientky s metastazujícím melanomem, u níž se v samém počátku cílené léčby enkorafenibem a binimetinibem objevila oční toxicita ve formě bilaterálního odloučení zevních vrstev sítnice. Subjektivní obtíže se zrakem odezněly do 2 měsíců a kontrolní OCT potvrdilo reparaci odloučení. Cílená léčba dabrafenibem a trametinibem v další linii léčby nevykázala příznaky oční toxicity.
Diskutována je oční toxicita cílené léčby u melanomu, její typy, závažnost a management.
Při každé návštěvě pacienta léčeného cílenou léčbou BRAF a MEK inhibitorem byl měl být pacient tázán na subjektivní obtíže se zrakem. Pro včasnou a správnou diagnostiku oční toxicity je nutná úzká spolupráce se specialistou v oboru oftalmologie.

Klíčová slova: cílená léčba, enkorafenib, binimetinib, melanom, oční toxicita, retinopatie.

Early ocular toxicity of targeted therapy in metastatic melanoma

The authors describe a clinical case of a patient with metastatic melanoma treated with the targeted therapy by encorafenib and binimetinib. In the very beginning of the treatment, the ocular toxicity in the form of the bilateral detachment of the outer retinal layers was detected. Subjective symptoms disappeared in 2 months and follow-up OCT confirmed the restoration of the detachment. The targeted therapy with dabrafenib and trametinib in the subsequent line of the treatment was not complicated by the symptoms of the ocular toxicity.
The article discusses the ocular toxicity of the targeted therapy in melanoma, its types, grading, and management.
During each patient's visit in case the patient is treated with the targeted therapy by BRAF and MEK inhibitor, the patient should be asked about any subjective vision impairment. The close cooperation with the ophthalmology specialist is crucial for the early and correct diagnosis of the ocular toxicity.

Key words: targeted therapy, encorafenib, binimetinib, melanoma, ocular toxicity, retinopathy.

Úvod

Článek se zabývá případem časné oční toxicity u pacientky léčené cílenou léčbou enkorafenibem a binimetinibem s následnou úpravou stavu při vysazení cílených léků. Diskuze shrnuje základní informace o typech, četnosti, hodnocení závažnosti a zvládání této formy toxicity.

Kazuistika

Pacientkou byla žena (*1971) bez významné rodinné anamnézy. Léčena byla telmisartanem pro lehkou arteriální hypertenzi. Kromě toho užívala kloubní výživu.

Pacientka podstoupila v 4/2019 excizi nodulárního melanomu (pT3a, Breslow 2,3 bez ulcerace) na zadní straně pravého stehna.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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(5):325-329**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.068**
Článek přijat redakcí: 13. 8. 2024
Článek přijat k tisku: 20. 8. 2024

MUDr. Miroslav Důra, Ph.D.
miroslav.dura@vfn.cz

Mapování sentinelové lymfatické uzliny v pravém třísle v 5/2019 prokázalo přítomnost mikrometastáz v jedné uzlině (pN1a). Následné vyšetření neprokázalo vzdálené metastázy (M0), jednalo se tedy o stadium IIIB. Potvrzena byla somatická mutace BRAF V600E.

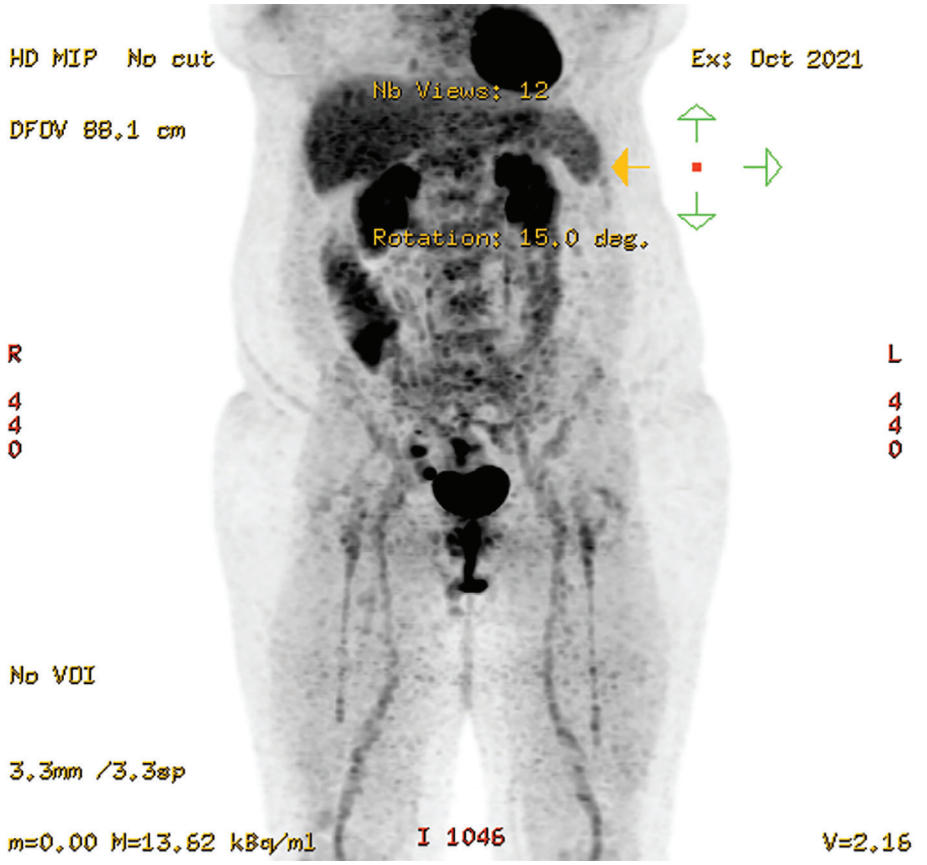
Pacientka byla zařazena do klinického hodnocení COMBI-APlus. Jednalo se o otevřenou klinickou studii fáze III hodnotící přínos a toxicitu adjuvantní cílené léčby dabrafenibem 150 mg dvakrát denně a trametinibem 2 mg jednou denně. Pacientka splnila veškerá vstupní kritéria a absolvovala celou roční studijní léčbu od 6/2019 do 7/2020. Kromě opakovaných pyrexií stupně 1–2 nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky léčby. Po ukončení terapie byla pacientka pravidelně sledována.

V 10/2021, 16 měsíců po poslední dávce dabrafenibu s trametinibem, se na kontrolním PET/CT vyšetření objevila inoperabilní pravostranná parailická lymfadenopatie (Obr. 1). Vzhledem k tomu, že relaps vznikl až v delším časovém odstupu od adjuvantní léčby, jsme se rozhodli iniciovat opět cílenou léčbu BRAF a MEK inhibitory, pouze se změnou preparátu. Ve druhé polovině října 2021 byla zahájena cílená léčba enkorafenibem 450 mg jednou denně a binimetinibem 45 mg dvakrát denně.

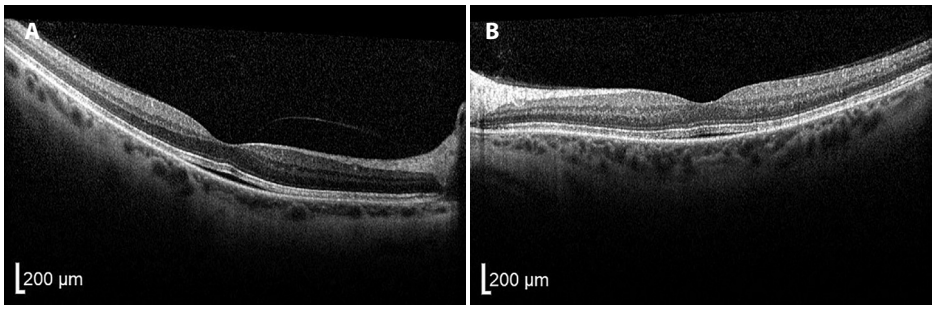
Již během prvních 2 dnů užívání pacientka zaregistrovala rozmazané vidění. Popisovala též, že jí obraz na televizi „plave" a „vše kolem je šedé". Provedeno bylo statimové oční vyšetření, které při OCT (optická koherentní tomografie) potvrdilo ablaci sítnicového smyslového epitelu v makulách obou očí (Obr. 2a, b). Zahájena byla terapie nepafenakem ve formě očních kapek a celkově pacientka užívala aescin. Cílená léčba enkorafenibem s binimetinibem byla přerušena. Subjektivní obtíže s vizem se upravily *ad integrum* do 2 měsíců od jejich vzniku a kontrolní OCT v 1/2022 potvrdilo oboustrannou reparaci odloučené sítnice (Obr. 3a, b).

Pro přetrvávající inoperabilní infiltraci parailických uzlin vpravo jsme v 11/2021 zvolili změnu léčby za imunoterapii nivolumabem v dávce 480 mg à 4 týdny. Na PET/CT vyšetření v tříměsíčním odstupu v 2/2022 došlo k částečné remisi (PR) nálezu (Obr. 4), avšak na kontrolním PET/CT v 5/2022 (Obr. 5)

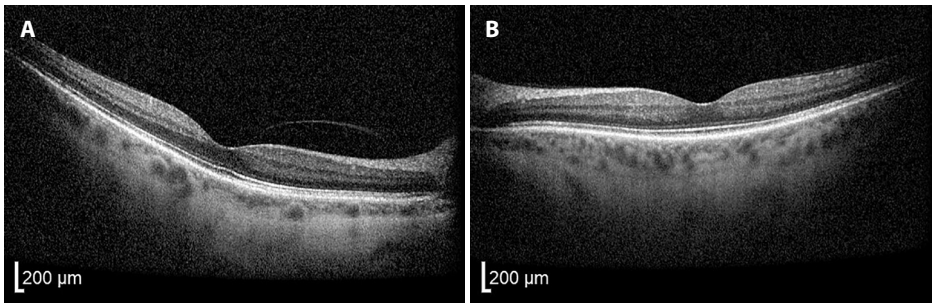
Obr. 1. *PET/CT z 10/2021 s pravostrannou parailickou lymfadenopatií*



Obr. 2. *OCT (optická koherentní tomografie) s nálezem odloučení zevních vrstev sítnice v době příznaků oční toxicity;* ***A*** *– pravé oko,* ***B*** *– levé oko*



Obr. 3. *OCT po 2 měsících s úpravou odloučení;* ***A*** *– pravé oko,* ***B*** *– levé oko*



a následně v 8/2022 byla opakovaně potvrzena morfometabolická progrese parailické lymfadenopatie i se vznikem nově infiltrovaných uzlin.

Indikovali jsme proto chirurgický zákrok, při kterém bylo odstraněno celkem 19 lymfatických uzlin z tříselné a iliakální oblasti vpravo. Histopatologicky však v žádné lymfatické uzlině nebyly metastázy melanomu přítomny, zjištěna byla pouze přítomnost melaninového pigmentu v parenchymu uzlin. Nález jsme tedy hodnotili jako potvrzenou pseudoprogresi a pokračovali jsme v imunoterapii nivolumabem až do 2/2023, kdy byla na CT potvrzena

nová progredující pravostranná parailická lymfadenopatie.

Terapii nivolumabem jsme ukončili a zažádali o schválení a úhradu cílené léčby dabrafenibem a trametinibem v klasickém dávkování v další, tedy v 2. linii léčby. Terapie byla schválena a zahájena v 3/2023. Již po 2 měsících léčby byla na CT popsána výrazná parciální remise a v 2/2024 došlo ke kompletní remisi (CR) uzlinového postižení, která přetrvává nadále, poslední CT bylo provedeno v 7/2024. Pokračujeme v terapii dabrafenibem s trametinibem. Pacientka nepozoruje žádné nežádoucí účinky léčby ani poruchy vizu. Prováděna jsou pravidelná oční vyšetření.

Diskuze

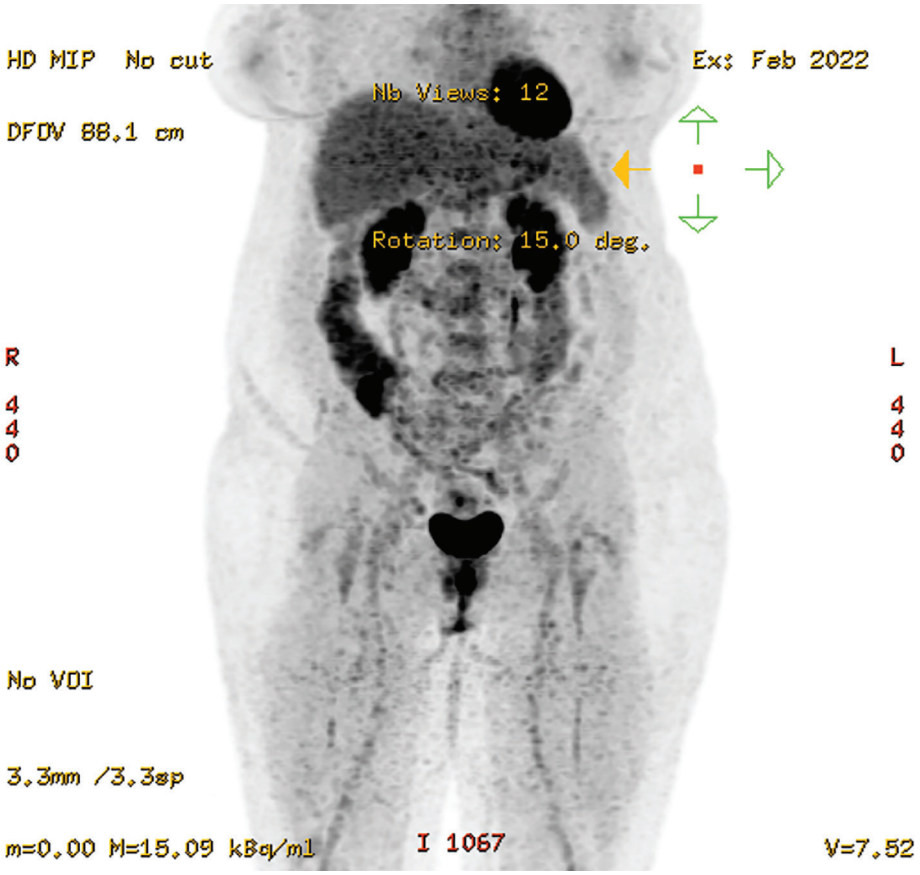
Oční toxicita cílené léčby inhibitory mutované BRAF kinázy v kombinaci s inhibitory MEK kinázy je dobře známou a dokumentovanou komplikací léčby.

U BRAF inhibitorů jsou v rámci oční toxicity popisovány nejčastěji konjunktivitidy, fotosenzitivita, syndrom suchého oka a uveitidy ve formě iridocyklitidy či iritidy (1). Jejich typ a četnost se odvíjí od konkrétního BRAF inhibitoru. Např. fotosenzitivita je signifikantně častější u vemurafenibu nežli u dabrafenibu (2).

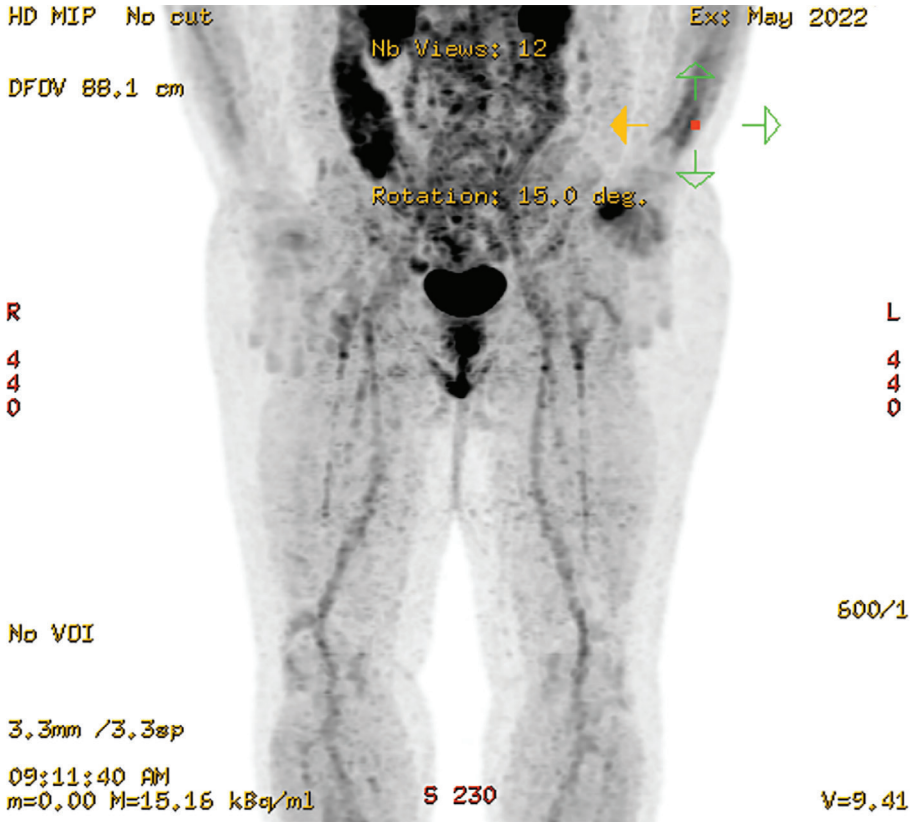
Oproti tomu oční toxicita MEK inhibitorů je v porovnání s BRAF inhibitory častější a potencionálně závažnější. Zahrnuje různé formy retinopatií (v této souvislosti souhrnně označované jako **MEKAR** – MEKi-Associated Retinopathy), odchlípení sítnice (**RPED** – Retinal Pigment Epithelial Detachment), okluzi retinální žíly (**RVO** – Retinal Vein Occlusion) a keratitidu. I u MEK inhibitorů se do jisté míry odvíjí typ oční toxicity od konkrétní molekuly. Např. u trametinibu je v rámci MEKAR častěji popisována tzv. centrální serózní chorioretinopatie (**CSCR**) (2, 3, 4).

Typickým příznakem MEKAR a RPED je neostré vidění, záblesky, „stahování" či „plavání" zorného pole a vznik vícečetných fokálních výpadků vizu. Klinické projevy RVO jsou většinou jednostranné a zahrnují rozmazané vidění, výpadky zorného pole či úplnou ztrátu zraku. Mezi příznaky uveitidy patří tupá bolest, fotosenzitivita, zamlžené vidění a případně slzení.

Obr. 4. *PET/CT z 2/2022 s přechodným obrazem parciální remise*



Obr. 5. *PET/CT z 5/2022 s morfometabolickou progresí pravostranné parailické lymfadenopatie*



Etiopatogeneze oční toxicity u cílené léčby BRAF a MEK inhibitory není zcela známa. Zvažována je blokáda signální kaskády MAPK včetně MEK v sítnicových pigmentových buňkách, kde je tato signální kaskáda zodpovědná za udržování integrity sítnicového pigmento-

vého epitelu (5). Blokáda této cesty vede ke vzniku hyperpermeability a porušení hematoretinální bariéry. Konkrétní typ a frekvence oční toxicity jsou závislé jak na určitém BRAF a MEK inhibitoru, tak i na jeho dávce. Roli hrají farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, kterými se mohou významně lišit. Např. eliminační poločas trametinibu je 90 hodin, binimetinibu je 8,7 hodiny.

Závažnost jednotlivých typů oční toxicity je hodnocena na základě kritérií CTCAEv5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5) z roku 2017, která jsou široce používána pro hlášení nežádoucích účinků v onkologických studiích (6). Hodnotí rozmazané vidění, retinopatii, RPED a uveitidu.

Závažnost rozmazaného vidění a retinopatie může nabývat stupně 1 až 4 dle tíže. Oproti tomu RPED může dosahovat pouze dvou stupňů závažnosti, a to 3 (není-li postižena makula) nebo 4 (s postižením makuly).

Hodnocení závažnosti uveitidy je čtyřstupňové, přičemž stupně 1 a 2 se týkají pouze přední uveitidy. V případě stupně 1 je dále přítomno pouze minimální množství zánětlivých buněk, u stupně 2 je intenzita zánětlivých buněk + až ++, u stupně 3 je tato intenzita minimálně +++ či se jedná o zadní či panuveitidu. Stupeň 4 je rezervován pro případy, kdy korigovaná zraková ostrost dosáhla max. 20/200 dle Snellenova optotypu.

Bezpečnost enkorafenibu a binimetinibu byla hodnocena ve sloučené populaci 274 pacientů, kteří užívali enkorafenib 450 mg jednou denně a binimetinib 45 mg dvakrát denně. Tito pacienti pocházeli ze tří klinických studií, z nichž dvě byly fáze II (CMEK162X2110 a CLGX818X2109) a jedna fáze III (CMEK162B2301, část 1) (7, 8).

RPED byla zjištěna u 81 pacientů (**29,6 %**), z nichž se stupeň 1 vyskytoval u 58 pacientů (21,2 %), stupeň 2 u 18 pacientů (6,6 %) a stupeň 3 u 5 pacientů (1,8 %). U 13 pacientů (4,7 %) bylo nutné přerušení léčby či úprava dávky. Medián do vzniku této toxicity (jakéhokoli stupně) byl **1,5 měsíce** (rozsah 0,03–17,5 měsíce). Je tedy zřejmé, že příznaky oční toxicity vznikly i během prvního dne cílené léčby. Poruchy zraku zahrnující rozmazané vidění a snížení zrakové ostrosti se vyskytly u 59 (21,5 %) pacientů. Hlášené poruchy zraku byly v obecné rovině ve většině případů reverzibilní.

Tab. 1. *Algoritmus redukce dávky enkorafenibu a binimetinibu dle doporučení držitele licence*

enkorafenib						
klasická dávka	→	první redukce	→	druhá redukce	→	**vysazení**
450 mg 1× denně		**300 mg** 1× denně		**225 mg** 1× denně		

binimetinib				
klasická dávka	→	první redukce	→	**vysazení**
45 mg 2× denně		**30 mg** 2× denně		

Oproti tomu ve skupině 257 pacientů užívajících enkorafenib v nižší dávce 300 mg jednou denně a binimetinib v obvyklé dávce 45 mg dvakrát denně byla diagnóza RPED pozorována u 32 pacientů (12,5 %), z nichž stupeň 4 byl přítomen u jednoho pacienta (0,4 %).

Při použití binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem v klasickém dávkování bývá popisována uveitida, a to ve formě iridocyklitidy či iritidy. Ve výše zmíněné analýze 274 pacientů byla uveitida hlášena u 12 pacientů (4,4 %), a to stupeň 1 u jednoho pacienta (0,4 %), stupeň 2 u 10 pacientů (6 %) a stupeň 3 u jednoho pacienta (0,4 %).

Predisponujícími faktory vzniku oční toxicity je nekontrolovaný glaukom, oční hypertenze, nekontrolovaný diabetes mellitus a hyperviskózní či hyperkoagulační syndrom v anamnéze. U těchto pacientů se má binimetinib podávat s opatrností. U pacientů s anamnézou RVO se léčba binimetinibem nedoporučuje.

Pacient by měl být při každé návštěvě v průběhu léčby BRAF a MEK inhibitory cíleně tázán na možné příznaky nově vzniklé poruchy zraku nebo zhoršení zraku, včetně snížení rozsahu centrálního vidění, rozmazaného vidění nebo ztráty zraku. V takových případech je doporučeno neodkladné oftalmologické vyšetření. Základem diagnostiky je vyšetření fundu v mydriáze a OCT.

V managementu symptomatické RPED stupně 2 nebo 3 se uplatňuje přerušení léčby binimetinibem až na 2 týdny a zopakování oftalmologického vyšetření včetně posouzení ostrosti zraku. V případě zlepšení na stupeň 0 nebo 1 je možno znovu zahájit léčbu stejnou dávkou binimetinibu. V případě zlepšení na stupeň 2 je možno s opatrností znovu zahájit léčbu sníženou dávkou binimetinibu. Pokud nedojde ke zlepšení na stupeň 2, je třeba léčbu binimetinibem trvale ukončit. U symptomatické RPED stupně 4 je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem. V případě vzniku RVO je nutné trvale ukončit léčbu binimetinibem.

V případě uveitidy stupně 1 nebo 2 nereagující na specifickou (např. topickou) oční léčbu nebo uveitidy stupně 3 je zapotřebí léčbu enkorafenibem přerušit a po 2 týdnech je doporučeno zopakovat oftalmologické vyšetření. Pokud se uveitida stupně 1 zlepšila na stupeň 0, může se znovu zahájit léčba stejnou dávkou. Pokud se uveitida stupně 2 nebo 3 zlepšila na stupeň 0 nebo 1, může se léčba znovu zahájit sníženou dávkou. Pokud nedojde ke zlepšení do 6 týdnů, je třeba trvale ukončit léčbu enkorafenibem a zopakovat oftalmologické kontroly. V případě uveitidy stupně 4 je nutno léčbu enkorafenibem trvale ukončit a pokračovat s oftalmologickými kontrolami (7, 8). Doporučenou redukci dávky těchto cílených léků uvádí **tabulka 1**.

V literatuře se uvádí i fakt, že ve většině případů retinopatie, provázející léčbu MEK inhibitory, dochází ke spontánnímu zhojení v průběhu 1 až 2 měsíců dokonce i bez nutnosti přerušení či vysazení terapie (9).

V léčbě oční toxicity se v závislosti na jejím typu uplatňuje antiedematózní a protizánětlivá léčba pomocí nesteroidních antiflogistik a kortikosteroidů ve formě očních kapek.

U naší pacientky došlo k velmi časnému vzniku oční toxicity, bilaterálnímu odloučení zevních vrstev sítnice s typickou symptomatologií, a to již po jedné či dvou dávkách enkorafenibu s binimetinibem. Přerušení léčby vedlo k rychlému ústupu subjektivních potíží a postupnému odeznění klinické symptomatologie. Naše pacientka příznaky snášela subjektivně velmi špatně a z pokračování léčby měla obavy, proto jsme podávání enkorafenibu s binimetinibem ukončili a zahájili imunoterapii nivolumabem.

Obecně je možné říci, že oční toxicita provázející terapii BRAF a MEK inhibitory je, zejména při včasném rozpoznání, reverzibilní a nevyžaduje trvalé ukončení terapie. Vždy je ale nezbytná úzká spolupráce onkologa s oftalmologem a také podrobná edukace pacienta.

LITERATURA

1. Fortes BH, Tailor PD, Dalvin LA. Ocular toxicity of targeted anticancer agents. Drugs. 2021;81(7):771-823.
2. Stjepanovic N, Velazquez-Martin JP, Bedard PL. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. Ann Oncol. 2016;27(6):998-1005.
3. Urner-Bloch U, Urner M, Jaberg-Bentele N, Frauchiger AL, Dummer R, Goldinger SM. MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: Long-term ophthalmic effects. Eur J Cancer. 2016;65:130-138.
4. Jeng-Miller KW, Miller MA, Heier JS. Ocular effects of MEK inhibitor therapy: literature review, clinical presentation, and best practices for mitigation. Oncologist. 2024;29(5):e616-e621.
5. Fasolino G, Awada G, Moschetta L, et al. Assessment of retinal pigment epithelium alterations and chorioretinal vascular network analyses in patients under treatment with BRAF/MEK inhibitor for different malignancies: A Pilot Study. J Clin Med. 2023;12(3):1214.
6. U.S. department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
7. Příloha souhrn údajů o přípravku. (n.d.). Retrieved July 14; 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_cs.pdf.
8. Příloha souhrn údajů o přípravku. (n.d.). Retrieved July 14; 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_cs.pdf.
9. Augustyn K, Joseph J, Patel AB, et al. Treatment experience with encorafenib plus binimetinib for BRAF V600-mutant metastatic melanoma: management insights for clinical practice. Melanoma Research. 2023,33:406-416.

Připravujeme do příští **Onkologie**

2025
1

HLAVNÍ TÉMA – BRACHYTERAPIE
- Intersticiální brachyterapie nádorů hlavy a krku
- Intersticiální HDR brachyterapie nádorů penisu
- Akcelerovaná radioterapie časného karcinomu prsu pomocí perioperační intersticiální HDR brachyterapie
- Fyzikální aspekty plánování HDR intersticiální brachyterapie
- Péče o pacienty podstupující intersticiální brachyterapii z pohledu sestry
- Intersticiální brachyterapie v komplexní léčbě karcinomu hrdla dělohy

VYCHÁZÍ V BŘEZNU

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY
- Léčba KRAS mutovaných nádorů GIT
- Terapie KRAS pozitivního metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu ve druhé linii léčby

SDĚLENÍ Z PRAXE
- Toxicita imunoterapie
- Závažná imunitně zprostředkovaná kolitida po terapii inhibitory kontrolních bodů vyléčená infliximabem
- Pleomorfný dermálný sarkóm

Přinášíme také zajímavá supplementa, nové publikace a mnoho dalších zajímavostí z oboru …

25 SOLEN let s vámi

Emicizumab v léčbě získané hemofilie A – naše první zkušenost

Eva Drbohlavová
Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Liberec

Získaná hemofilie A (AHA) je vzácné krvácivé onemocnění vyskytující se především ve vyšším věku. Je způsobená přítomností autoprotilátek proti koagulačnímu faktoru VIII (FVIII). Může být asociována s autoimunitním onemocněním, malignitou či po porodu nebo vzniká idiopaticky. Důležitá je včasná diagnóza a léčba, která spočívá v léčbě krvácení a imunosupresivní léčbě k navození remise onemocnění čili k eradikaci inhibitoru. Zmiňujeme případ pacientky s revmatoidní artritidou s krvácivými projevy z gastrointestinálního traktu (GIT), kožními sufuzemi a protrahovaným krvácením po extrakci zubu. U pacientky byla diagnostikována AHA a bylo nutné zahájit léčbu rekombinantním aktivovaným faktorem VII (rFVIIa). Vstupně zjištěn vysoký inhibitor, který po léčbě kombinované imunosuprese (kortikoidy, cyklofosfamid, rituximab) klesal velice pomalu. Pro nově zjištěné krvácení do musculus psoas byla navýšena substituce rFVIIa a byl indikován emicizumab, k prevenci dalšího krvácení u pacientky s přetrvávajícím inhibitorem. Díky jeho s. c. aplikaci mohla být pacientka propuštěna do ambulantní péče.

Klíčová slova: získaná hemofilie A, bypassové přípravky, imunosuprese, emicizumab.

Emicizumab in treating acquired haemophilia A: our initial experience

Acquired haemophilia A (AHA) is a rare bleeding disorder occurring particularly in the elderly. It is caused by the presence of autoantibodies against coagulation factor VIII (FVIII). It may be associated with an autoimmune disease, malignancy, occur after birth, or arise idiopathically. Early diagnosis and treatment are important, which involves treatment of bleeding and immunosuppressive therapy to induce disease remission or eradicate the inhibitor.

We report a case of a female patient with rheumatoid arthritis with bleeding manifestations from the gastrointestinal tract (GIT), skin suffusions, and prolonged bleeding after tooth extraction. The patient was diagnosed with AHA and had to be started on treatment with recombinant activated factor VII (rFVIIa). Initially, a high inhibitor level was found that decreased very slowly after treatment with combined immunosuppression (corticoids, cyclophosphamide, rituximab). Due to newly detected bleeding into the psoas muscle, rFVIIa replacement therapy was increased and emicizumab was indicated to prevent further bleeding in the patient with persistent inhibitor. Thanks to the subcutaneous route of administration, the patient could be discharged to outpatient care.

Key words: acquired haemophilia A, bypassing agents, immunosuppression, emicizumab.

Úvod do problematiky

Získaná hemofilie A (AHA – acquired haemophilia A) je vzácné krvácivé onemocnění s incidencí 1,4 případů na jeden milion obyvatel za rok dle dat z roku 2007, nyní incidence stoupá nejspíše z důvodu stoupajícího povědomí o tomto onemocnění na cca 6 případů na jeden milion obyvatel za rok. Onemocnění postihuje muže i ženy a může se vyskytnout v kterémkoliv věku. Charakteristické je ale postižení vyššího věku nad 70 let či v souvislosti s graviditou typicky

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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(5):330-333**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.069**
Článek přijat redakcí: 18. 8. 2024
Článek přijat k tisku: 3. 9. 2024

MUDr. Eva Drbohlavová
evadrbi@seznam.cz

postpartálně. Asi polovina pacientů má AHA asociovanou s autoimunitním onemocněním či malignitu. Kolem 5 % případů je AHA spojena s graviditou a ve zbylých případech se příčina vzniku onemocnění nezjistí – idiopatická. Pacienti s AHA mají izolovaně prodloužený APTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) z důvodu deficitu FVIII, proti kterému jsou vytvořeny neutralizující autoprotilátky tzv. inhibitor. Krvácivé projevy mohou být od plošných slizničních krvácení až po život ohrožující krvácení. Důležité je na toto onemocnění myslet (obzvláště když rodinná a osobní anamnéza stran krvácivých projevů byla doposud němá a historicky dohledatelné APTT bylo v normě), protože včasná diagnóza a léčba může výrazně ovlivnit prognózu nemocného.

Léčba pacientů s AHA by měla probíhat na specializovaných hematologických pracovištích, která mají zkušenosti s léčbou vzácných krvácivých onemocnění. Pokud nelze toto zajistit, měl by být konzultován lékař s danými zkušenostmi a léčba by jím měla být vedena. Pilířem léčby je léčba krvácení a eradikace inhibitoru. Cca u 70 % pacientů je nutné léčit krvácivé projevy tzv. bypassovými přípravky – rekombinantní aktivovaný FVII (eptacog alfa activated) či aktivovaný protrombinový koncentrát FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity), jenž jsou standardem léčby. Imunosupresivní léčba je zahajována k navození remise onemocnění, eradikace inhibitoru. Zahrnuje podání kortikosteroidů samotných nebo v kombinaci s cyklofosfamidem, v další linii se do kombinace používá rituximab. Jistě je důležitá léčba základního onemocnění vyvolávající AHA, pokud je známá. Imunosupresivní léčba s sebou nese nemalé riziko infekčních komplikací, které zvyšuji mortalitu pacientů s AHA.

Nově díky dostupnosti emicizumabu, schváleného k profylaxi krvácení u vrozené hemofilie A s/bez inhibitoru a užívaného off label i v prevenci krvácení u získané hemofilie, jenž se dle dostupných studií (AGEHA-Japonsko, GTH-AHA-EMI Německo, Rakousko a AHA-EMI USA) prokázal jako velice efektivní a bezpečný, je možno posunout zahájení imunosuprese do zotavení fragilního pacienta a pro jeho snadnou s. c. aplikaci i možnost ambulantní léčby.

Vlastní kazuistika

Případ pacientky r. 1946 jsme poprvé řešili telefonicky v předvánočním čase se spádovou nemocnicí, kde v průběhu prosince 2023 opakovaně ležela. Jednalo se o polymorbidní, obézní pacientku s revmatoidní artritidou léčenou kortikoidy a methotrexátem, dnavou artritidou, astmatem, hypertenzí, dyslipidemií a anamnesticky prodělanou plicní embolií v r. 2015, aktuálně již bez antikoagulační léčby, z operací prodělala endoprotézu levé kyčle v r. 2007. Byla přijata a vyšetřována pro anémii, vstupně Hb 58 g/l s projevy anemického syndromu a s nutností podání transfuzí. Anemizaci předcházela extrakce zubu s prolongovaným krvácením z rány. Gastroskopicky neprokázán akutní zdroj krvácení, pouze známky chronické gastritidy, kolonoskopie nebyla indikována, melénu neměla a před 2 lety bylo toto vyšetření bez patologie. Sonograficky byl normální nález. Za hospitalizace byl přeléčen uroinfekt cíleně antibiotiky. Byl vysazen methotrexát z důvodu možného podílu na anemizaci. Po týdnu byla pacientka propuštěna s nově zavedenou substitucí Fe a Hb 75 g/l a s ambulantní kontrolou na spádové interní ambulanci. O den později byla akutně hospitalizována pro hematemézu a melénu. Dle akutní gastroskopie byl nález krvácejícího polypovitého útvaru, který byl ošetřen klipem. Byla podávána kyselina tranexamová i. v., etamsylat i. v. a transfuze. Nicméně pacientka nadále anemizovala, proto s odstupem 5 dnů provedena kontrolní gastroskopie, kde recidiva krvácení ze žaludku, proveden opich adrenalinem a nasazení 6 endoklipů. V tuto chvíli byla věnována pozornost prodlouženému APTT, vstupně při první hospitalizaci rAPTT 1,5, aktuálně při rehospitalizaci a po kontrolní gastroskopii pro pokračující anemizaci rAPTT 1,9, ostatní koagulační časy v normě. Telefonicky tedy konzultováno naše pracoviště v rámci krajské nemocnice se statutem HTC (Hemophilia treatment center) a vysloveno podezření na získanou hemofilii. Pacientka byla ihned přeložena do naší nemocnice na oddělení JIP a to v předvánočním čase 2023. Před překladem proběhl u pacientky paroxyzmus fibrilace síní, vzhledem ke krvácení a prodlouženému APTT ponechána bez antikoagulace. V době překladu měla již sinusový rytmus, na kůži četné hematomy až splývající sufuze, hlavně na horních končetinách (Obr. 1–4).

V naší laboratoři doplněna diagnostika prodlouženého APTT, kdy potvrzen získaný inhibitor ve vysokém titru 115 BU (Bethesda unit) a velmi nízká hladina fVIII pod 1 %, čili potvrzena diagnóza získané hemofilie A. Naše výsledky byly v souladu s referenční laboratoří, kam jsme vzorky taktéž zasílali. Ihned byla zahájena léčba krvácení (plošné sufuze a GIT krvácení) pomocí rFVIIa v doporučené dávce 90 µg/kg i. v. bolus a posléze 15 µg/kg/h v kontinuální infuzi po 6 hod. A současně imunosuprese methylprednisolonem 250 mg i. v. Na této léčbě pacientka invazivně zajištěna, zahájena parenterální výživa, substituce albuminu s furosemidem při těžké anasarce, empirické zajištění antibiotiky pro vysoké zánětlivé parametry CRP 147 mg/l, prokalcitonin v normě. Vstupní hodnoty Hb 73 g/l, leukocyty 22,1 × 10^9 l, trombocyty 491 × 10^9 l, kreatinin 32 µmol/l, jaterní testy v normě. Pro vysoký titr inhibitoru druhý den podávání methylprednisolonu i. v. přidán do medikace cyklofosfamid 500 mg i. v. a stejná dávka opakována za 14 dní. Methylprednisolon postupně snižován, avšak hladina fVIII stále nízká a inhibitor ještě vzrostl na 128 BU z referenční laboratoře dokonce 227 BU. Pacientka nadále anemizovala s nutností opakovaného podání transfuze, byla nutná i substituce fibrinogenu (i z důvodu dosažení maximálního účinku rFVIIa), objektivně došlo k dalšímu prokrvácení měkkých tkání na rukou a pravé dolní končetině v oblasti zavedeného katetru do v. femoralis. Převedena z kontinuální infuze rFVIIa na bolusové podání 90 µg/kg i. v. à 3 hod. V rámci pátrání po event. dalším zdroji anemizace a k vyloučení malignity provedeno CT (počítačová tomografie), kde byl nález objemného organizujícího se hematomu v oblasti pravého m. psoas a m. iliacus velikosti 114 × 95 × 60 mm, jinak bez nálezu malignity (Obr. 5). Pro nemožnost zvládnutí anemizace při pokračujícím krvácení přes intenzivní substituci rFVIIa rozhodnuto společným konziliem a po konzultaci s vyšším hematologickým pracovištěm typu CCC (Comprehensive care centre) o podání emicizumabu, což je bispecifická humanizovaná monoklonální protilátka přemosťující akti-

Obr. 1–4. *Rozsáhlé podkožní sufuze na horních končetinách, trupu a v místech invazivních vstupů*

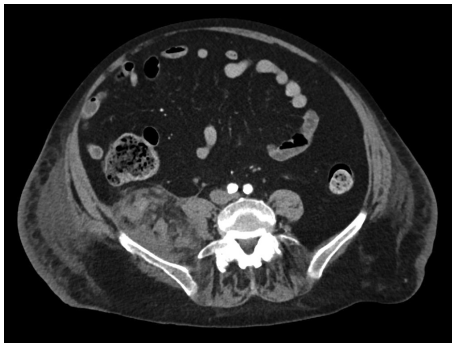


vovaný FIX a FX a tím nahrazuje funkci FVIII v koagulační kaskádě. Emicizumab je indikován k profylaxi vrozené hemofilie A s/bez inhibitoru a jeho podání off label v rámci diagnózy získané hemofilie A bylo ověřeno v několika studiích a case reportech. Emicizumab byl tedy zahájen po 8 dnech intenzivní substituce rFVIIa, kdy byla pacientka jištěna profylaktickou dávkou enoxaparin 0,2–0,4 ml s. c. à 24 hod (paroxyzmus FiS, anamnesticky plicní embolie), která byla při anemizaci a progresi krvácení vysazena. Emicizumab zahájen v nasycovací dávce 3 mg/kg s. c. 1× týdně celkem 4× a současně ještě pokračováno s podáváním rFVIIa s deeskalací dávky a prodlužováním intervalu bolusových dávek do nasycení hladiny emicizumabu. rFVIIa po týdnu podávání spolu s emicizumabem vysazen. Pacientka na léčbě klinicky zlepšena, obnovena diuréza, pokles CRP, trvá sinusový rytmus, dle ECHO (echokardiografie) dobrá systolická funkce obou komor, diastolická dysfunkce, středně těžká aortální stenóza a aortální regurgitace. Avšak inhibitor stále vysoký 128 BU a nízké hladiny FVIII kolem 1 %, na emicizumabu již bez pokračujícího krvácení, stabilní HB nad 100 g/l již bez nutnosti substituce. Rozhodnuto podání II. linie imunosuprese – rituximab v režimu 375 mg/m² celkem 4 dávky 1× týdně. První dávka podána koncem ledna 2024, kdy již byla pouze na dávce prednisonu 40 mg/d p. o. s dalším postupným snižováním na konečnou dávku 5 mg/d (ponechán i z důvodu revmatoidní arthritis), antimykotika podávány jen vstupně v průběhu vysokých dávek methylprednisolonu. V rámci imunosuprese léčena infekce močových cest cílenou ATB léčbou, byl přeléčen antivirotiky herpes zoster v oblasti levého prsu a lopatky a pro influenzu proběhla léčba oseltamivirem. Ke konci ledna již pacientka rehabilituje v chodítku na standardním oddělení, již bez invazivních vstupů, prospívající na enterální výživě. Kontrolní CT bez progrese hematomu v retroperitoneu. Upravována terapie arteriální hypertenze pro nedostatečnou kompenzaci a nastavována zpět chronická medikace. Po 3. dávce rituximabu konečně začíná klesat inhibitor na 74 BU a stoupá FVIII kolem 4 %, v té době již pacientka na emicizumabu v udržovací dávce dle SPC 1,5 mg/kg 1× týdně s. c. a bez krvácení, hladiny emicizumabu byly kolem 25 µg/ml. V naší laboratoři používáme k měření hladiny jednofázovou metodu s ředěním 1 : 80 s kalibrací na emicizumab (lze také použít chromogenní metodu s obsahem humánních reagencií). Ke stanovení hladiny FVIII a inhibitoru při terapii emicizumabem je nutné použít chromogenní test s obsahem bovinních reagencií, který máme v naší laboratoři také zaveden.

V polovině února po 2 měsících v nemocnici se zvládnutým akutním život ohrožujícím onemocněním, byla konečně propuštěna do naší ambulantní hematologické péče. Koncem února jsme ambulantně ošetřili navalitý hematomu na pravém bérci po traumatu (úder o schody), pokračováno s emicizumabem bez nutnosti aplikace rFVIIa, ale pro vysoké CRP kolem 100 mg/l bez elevace PCT zajištěna ATB. Naštěstí došlo ke zhojení a poklesu CRP. Po konzultaci s revmatologem a pro progresi bolesti kloubů změna prednisonu p. o. na methylprednisolon p. o. Vzhledem k dalšímu poklesu inhibitoru na 48… 28… 16 BU (při poslední kontrole) a vzestupu hladiny fVIII 3… 5 % (při poslední kontrole) jsme

prodloužili interval podávání emicizumabu postupně na 1,5 mg/kg s. c. à 14 dní. Doposud je na této dávce s hladinou emicizumabu kolem 15 µg/ml, klinicky je bez krvácení. Pro přetrvávající přítomnost inhibitoru a nízkou hladinu FVIII ponechán emicizumab. Kontrolní CT po půl roce ukázalo významnou regresi nálezu, již jen minimální rezidua hematomu v retroperitoneu vpravo (Obr. 6). Aktuálně se pacientka cítí dobře, jezdí na kontroly v doprovodu syna jednou za 6–8 týdnů. Paní je plně soběstačná, jen je nutný dohled rodiny. V době psaní kazuistiky zatím tedy nebylo dosaženo remise AHA.

Obr. 5. *CT břicha vstupní, axiální skeny, arteriální fáze, retroperitoneální hematom ve struktuře m. psoas vpravo*



Obr. 6. *Kontrolní CT břicha za 1/2 roku, nativní axiální skeny, významná regrese nálezu, minimální rezidua hematomu v retroperitoneu vpravo*



Závěr

Pacienti s AHA jsou v první řadě ohroženi krvácením, přičemž hladina inhibitoru nemusí korelovat s rizikem krvácení a v druhé řadě rizikem infekčních komplikací vyplývajících z imunosupresivní terapie nutné k eradikaci inhibitoru. Bypassové přípravky používané k léčbě krvácení s sebou mohou nést riziko trombotických komplikací v kombinaci s dalšími rizikovými faktory ze strany pacienta (věk, komorbidity aj.) a je zde i nemalá ekonomická zátěž (u naší pacientky bylo celkově použito 555 ml rFVIIa k léčbě krvácení v ceně řádu milionů). Díky použití emicizumabu lze předpokládat snížení množství použití bypassových přípravků, rychlejší zvládnutí iniciálního krvácení, redukci rizika rekurentního krvácení a možnost oddálení či snížení dávky imunosuprese do klinického zlepšení pacienta a snížení rizika infekčních komplikací. Další výhodou emicizumabu je podání s. c. a možnost dřívějšího propuštění pacienta do ambulantní péče a dále možnost dlouhodobé profylaxe u chronické AHA rezistentní na imunosupresi, tak jako u naší pacientky. Účinnost (v prevenci krvácení) a bezpečnost (stran trombotických komplikací) emicizumabu u AHA byla potvrzena ve 3 studiích: japonské AGEHA, německo-rakouské GTH-AHA-EMI a pokračující AHA-EMI v USA, kde ještě nebyly publikovány výsledky. Dokonce německá pracovní skupina doporučuje časné použití emicizumabu (s nasycovací dávkou 6 mg/kg první den a 3 mg/kg druhý den s pokračováním 1× týdně od osmého dne 1,5 mg/kg 1× týdně) u AHA ačkoliv nemá schválenou indikaci. (Aktuálně je emicizumab v indikaci AHA schválený pouze v Japonsku na základě výsledů výše zmiňované studie AGEHA).

LITERATURA

1. Tiede A, Collins P , Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica. 2020;105(7):1791-1801.
2. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, Quehenberger P, Gleixner K, Sperr WR. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. Blood. 2021;137(3):410-419. doi: 10.1182/blood.2020006315. PMID: 32766881.
3. Pfrepper Ch, Klamroth R, Oldenburg J, et al. Emicizumab for the Treatment of Acquired Hemophilia A: Consensus Recommendations from the GTH-AHA. Working Group, Hamostaseologie. 2023.
4. Tiede A, Susen S, Lisman T. Acquired bleeding disorders, Supplement: State of the Art: WFH 2024 World Congress. Spain: Madrid; 21–24 April 2024.
5. Salaj P, Geierová V, Ivanová E, et al. Identifying risk factors and optimizing standard of care for patients with acquired haemophilia A: Results from a Czech patient cohor. 2020;26(4):643-651.
6. Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. J Thromb Haemost. 2004;2(6):899-909.
7. Dolan G, Benson G, Bowyer A, et al. Principles of care for acquired hemophilia, Eur J Haematol. 2021;106(6):762-773.
8. Shima M, Amano K, Ogawa Y, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. J Thromb Haemost. 2023;21(3):534-545.
9. Tiede A, Hart Ch, Knöbl P, et al. Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study, Lancet Haematol. 2023;10(11):e913-e921.
10. Hemlibra SPC.
11. Novoseven SPC.

Onkologie
www.onkologiecs.cz

Léčba sekundární imunodeficience u hematoonkologických pacientů

Alexandra Jungová
Hematologicko onkologické oddělení, FN Plzeň

Sekundární imunodeficience (SID) je velmi častou komplikací hematologických, onkologických či jiných chronických onemocnění a je velmi často podceňována a přehlížena. SID vzniká jak vlivem základního onemocnění, tak vlivem podávané léčby a zvyšuje morbiditu i mortalitu. Nejčastěji se jedná o deficit humorální imunity a klinicky se SID projevuje zvýšenou frekvencí, přítomností neobvyklých komplikací u běžných infekcí a také výskytem oportunních infekcí. Substituční léčba imunoglobuliny je u těchto pacientů indikovaná a významně snižuje nemocnost pacientů včetně spotřeby antibiotik, potřeby hospitalizací pro infekční komplikace a zároveň snižuje mortalitu způsobenou infekčními agens. Moderní terapie, jako je CAR T terapie či bispecifické protilátky, prokazatelně zhoršují imunitu, a proto potřeba substituční terapie imunoglobuliny, ať ve formě subkutánní či intravenózní, bývá nezbytná. V tomto textu není řešena problematika antiinfekční profylaxe ani vakcinace, je řešena až kauzální léčba SID.

Klíčová slova: sekundární imunodeficience, B cell ablativní terapie, SCIG, IVIG.

Treatment of secondary immunodeficiency in hemato-oncological patients

Secondary immunodeficiency (SID) is a very common complication of hematologic, oncologic, or other chronic diseases and is often underestimated and overlooked. SID arises both as a result of the underlying disease and as a consequence of the administered treatment, leading to increased morbidity and mortality. It most commonly involves a deficiency in humoral immunity and clinically manifests as an increased frequency of infections, the presence of unusual complications from common infections, and the occurrence of opportunistic infections. Immunoglobulin replacement therapy is indicated for these patients as it significantly reduces patient morbidity, including the use of antibiotics, the need for hospitalization due to infectious complications, and also decreases mortality caused by infectious agents. Modern therapies, such as CAR-T therapy or bispecific antibodies, have been shown to impair the immune system, making immunoglobulin replacement therapy, whether in subcutaneous or intravenous form, often necessary. This text does not address the issue of anti-infective prophylaxis or vaccination; it only deals with the causal treatment of SID.

Key words: secondary immunodeficiency, B cell ablative therapy, SCIG, IVIG.

Úvod

Hematoonkologie prošla v posledních letech nebývalým rozvojem v oblasti léčby. Ačkoliv se zlepšuje přežívání hematoonkologických pacientů, zároveň narůstá jejich prevalence (jejich celkový počet v populaci) a také kumulace (celkový počet léčených pacientů). V roce 2010 bylo léčeno 4 706 hematoonkologických pacientů a v roce 2020 pak už 8 945 nemocných, což je nárůst o 90 % za 10 let (1). A se zlepšujícími se možnostmi léčby však zároveň stoupá množství a variabilita následných komplikací. O to je tedy důležitější prevence nebo léčba komplikací způsobených komplexní

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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(5):334-338**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.070**
Článek přijat redakcí: 22. 8. 2024
Článek přijat k tisku: 12. 9. 2024

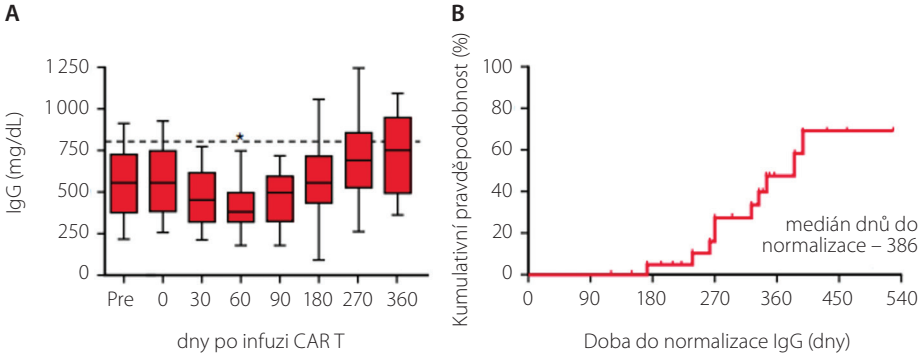
MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D.
jungovaa@fnplzen.cz

terapií. Sekundární imunodeficience (SID) je jednou z nejzásadnějších a nejčastějších komplikací. Jedná se o získanou poruchu imunity – nejčastěji humorální složky imunity – tedy produkce imunoglobulinů a cytokinů. Primárním důvodem SID je u hematoonkologických pacientů základní onemocnění a nejvíce se tedy projevuje u pacientů s nemocemi postihující lymfocytární/plazmocytární populaci (chronická lymfatická leukemie – CLL, mnohočetný myelom – MM, Waldenströmova makroglobulinemie – MW, akutní leukemie). U těchto nemocí je poškození zdravých B lymfocytů největší a tím pádem nemůže docházet k fyziologickému vývoji v plazmocytech produkujících imunoglobuliny, ale navíc také dochází k deficitu a poruše T lymfocytů i složek komplementové kaskády (2). Imunodeficienci navíc dále prohlubuje podání lymfodepleční léčby (fludarabin, bendamustin), imunoterapie cílené na CD 20 antigen (rituximab, obinutuzumab) nebo jiné povrchové antigeny (daratumumab), ale také transplantace kostní dřeně či imunosuprese. Specifickým patofyziologickým podkladem vzniku SID u MM je imunoparéza – tedy útlak zdravých, polyklonálních imunoglobulinů patologickým monoklonálním imunoglobulinem, secernovaným buňkami MM. Také zde dochází k dysfunkci Th lymfocytů a supresi normálních zdravých B-lymfocytů a prekurzorů plazmocytů patologickým klonem.

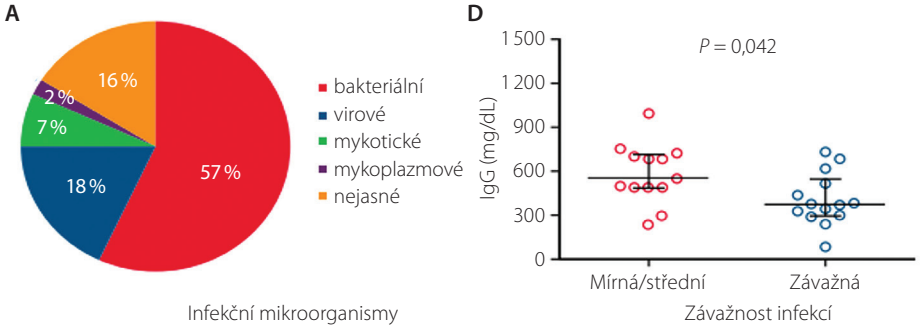
Terapie CAR T

Nejmodernějším trendem léčby je u pacientů s lymfomy, MM či akutními leukemiemi léčba CAR T – kdy jsou *ex vivo* manipulované pacientovy T-lymfocyty upraveny pomocí chimérického antigenního receptoru (CAR). Genetická manipulace zvyšuje efektivitu těchto upravených T-lymfocytů, a proto takto upravené CAR T lymfocyty mohou podstatně efektněji redukovat nádorovou masu, která exprimuje na nádorových buňkách cílový antigen (3). Bohužel přes nespornou efektivitu této léčby je patrný zásadní zásah do imunitních procesů a je jasně vidět, že k rekonstituci polyklonálních IgG nad 50 % normy dochází až zhruba půl roku po podání CAR T (4) (Obr. 1, Obr. B). S tím souvisí právě i výskyt infekcí při této léčbě a na Obr. 2 – Obr. D je vidět, že čím větší pokles IgG, tím větší riziko těžší infekční komplikace, rizikový cut off je hladina IgG pod 4 g/l (4). Největší riziko infekcí se ukazuje v prvním půl roce po podání léčby (Obr. 3) (4), kdy ještě nedošlo k rekonstituci zdravých polyklonálních IgG, a proto je v tuto dobu nutno myslet na včasnou substituci imunoglobulinů jako prevenci zásadních, potencionálně i fatálních infekčních komplikací. A podobné problémy se objevují i u léčby bispecifickými protilátkami (teclistamab, mosenutuzumab, glofitamab a jiné).

Obr. 1. *Rekonstituce imunoglobulinů po CAR T terapii (anti BCMA) u pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem. Zdroj: Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. doi 10.1182/bloodadvances.2021004603*



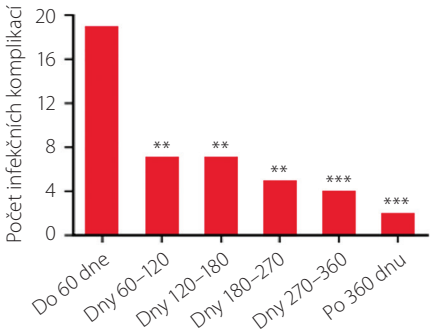
Obr. 2. *Výskyt infekcí po CAR T terapii (anti BCMA) u pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem v závislosti na hodnotě IgG imunoglobulinů. Zdroj: Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. doi 10.1182/bloodadvances.2021004603*



Substituční terapie

Substituční léčba – tedy podávání lidského imunoglobulinu G je možná buď intravenózně (IVIG), či subkutánně (SCIG) (Graf 1). U subkutánní varianty máme 2 možnosti – buď použít 20 % SCIG, kdy podáváme s. c. menší objemy (5–20 ml) v častějších intervalech (1× týdně) nebo ve formě facilitovaného SCIG, kdy se podávají větší objemy s. c. (50–200 ml) včetně podání hyaluronidázy před vlastním podáním Ig, ale aplikace pak probíhají méně často (1× měsíčně). U SCIG forem není nutné podávat premedikaci na rozdíl od IVIG, kdy je premedikace doporučena (5). Dávkování se odvíjí jak od hmotnosti pacienta, hodnot IgG, ale hlavně rizikovosti a nemocnosti pacienta – obvykle zahajujeme dávkou 0,1–0,2 g/kg/3–4 týdny. Dle výše uvedených parametrů dávku následně upravujeme nebo ponecháváme. Sledování hodnot polyklonálních IgG stačí maximálně 1× měsíčně, jelikož poločas hladiny IgG je přibližně 21 až 24 dní. To znamená, že polovina množství IgG v těle se rozpadne nebo je eliminována z krevního oběhu během tohoto období (6).

Obr. 3. *Počty infekčních příhod po CAR T terapii (anti BCMA) u pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem dle doby po podání CAR T léčby. Zdroj: Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. doi 10.1182/bloodadvances.2021004603*



***P < ,01, ***P < ,001, porovnáváno s počty infekcí do 60. dne po aplikaci CAR T terapie*

Indikace podávání (Graf 2):

1) pacientům s opakovanými infekty ve smyslu více než tři infekty vyžadující antimikrobiální terapii za méně než 6 měsíců
2) pacientům s těžkým infektem vyžadujícím péči na JIP
3) pacientům s hladinou IgG pod 4 g/l (zde zvážit aktuální stav a nemocnost)

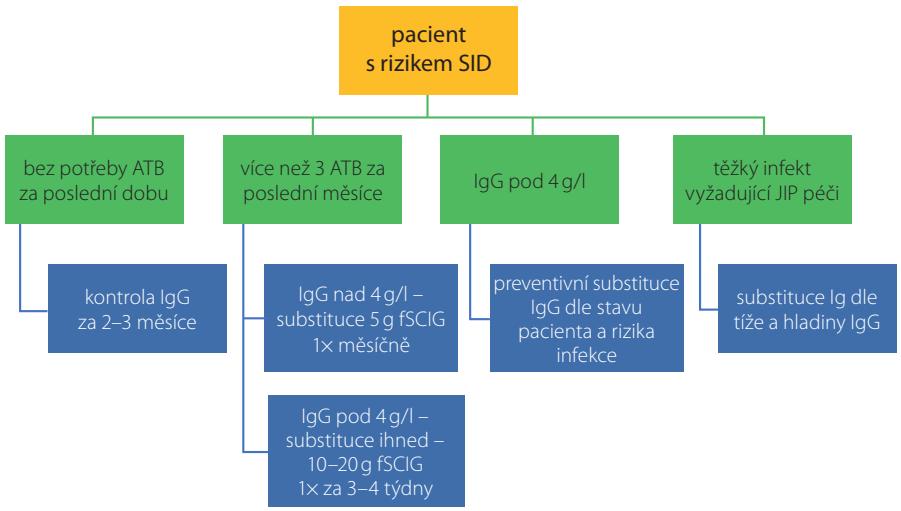
Graf 1. *Možnosti podání imunoglobulinů. Zdroj: autor*

IVIG	▪ i. v. podání ▪ Aplikace 1× za 4 týdny (cca 3–6 hodin) ▪ doporučená premedikace
SCIG 20%	▪ Aplikace 1× týdně ▪ Aplikace běžnou aplikací, cca 40–45 minut ▪ bez premedikace
facilitovaný SCIG	▪ Větší objem, před Ig se podává hyaluronidáza (celkové podání cca 60 minut) ▪ Aplikace 1× za 3–4 týdny ▪ Nutná spec. pumpa ▪ bez premedikace

Možnosti podávání imunoglobulinů

Terapeuticky ekvivalentní podání je: 1× měsíčně IVIG nebo 1× týdně SCIG 20 % nebo 1× měsíčně facilitovaný SCIG (7). S. c. podání umožňuje oproti intravenózní aplikaci udržovat stabilnější sérové koncentrace IgG díky pozvolnějšímu vstřebávání IgG protilátek do systémové cirkulace (Obr. 4). S. c. podávání také udržuje vyšší koncentrace IgG v séru oproti měsíčnímu IVIG při aplikaci stejné měsíční dávky (7). Biologická dostupnost u facilitovaného SCIG (93 %) je vyšší než při podání konvenčního 20 % SCIG podávání (65–69 % dle druhu preparátu) a blíží se IVIG aplikaci. Při přechodu z IVIG na SCIG aplikaci při zachování aplikované dávky imunoglobulinu může dojít až k 17 % nárůstu sérové koncentrace IgG (8). Při porovnávání počtu infekcí za rok byl medián počtu infekcí bez nutnosti hospitalizace 6 vs. 4 pro IVIG vs. SCIG ($p < 0{,}001$). Byla očekávaně vyšší incidence systémových nežádoucích účinků ve skupině IVIG ($p = 0{,}002$) a naopak ve skupině SCIG se častěji jednalo reakce lokální (35,9 % vs. 5,9 %) ($p = 0{,}012$). Ale hladiny polyklonálních IgG nebyly signifikantně rozdílné u IVIG vs. SCIG ($p = 0{,}413$) (9).

Graf 2. *Schéma indikace podání imunoglobulinů. Zdroj: autor*



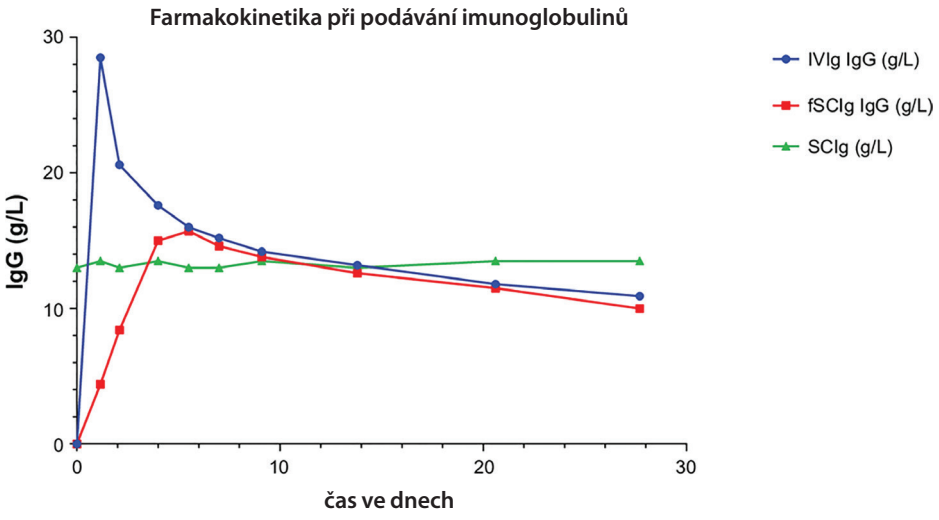
Ukončení léčby

Dosud nebyla vydána jasná doporučení k ukončení substituční léčby imunoglobuliny, z praxe se však léčba nejčastěji ukončuje po 1 roce léčby, eventuálně po půl roce plné léčby s dobrým efektem zahájíme postupné snižování dávek, popř. ukončíme substituce půl roku po posledním infektu. Dále léčbu ukončujeme v případě normalizace hladin polyklonálního IgG nebo při nepřítomnosti infekcí.

Kazuistika

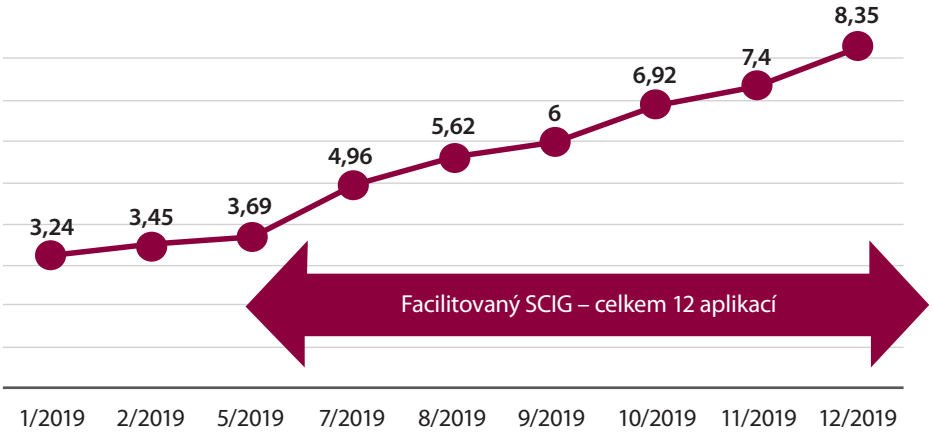
V 1/2006 tehdy 59letý pacient při preventivní prohlídce zjištěna náhodně gamapatie IgM kappa. Laboratorně celkově 9,8 g/l paraproteinu. Pacient bez jiných klinických nálezů. Uzavřeno jako benigní gamapatie nejasného významu (MGUS) IgM kappa. Sledován 12,5 roku bez progrese. Až v 8/2018 byl patrný velmi rychlý nárůst paraproteinu na 39,6 g/l, došlo také k anemizaci na 90 g/l Hb a klinicky se začaly projevovat známky hyperviskozity (nejvíce epistaxe). Z komorbidit byla patrná kardiální dysfunkce při preexistující ischemické chorobě srdeční (ICHS), funkce levé komory (EF) 30 %. Jinak pacient v dobré biologické kondici. Pro symptomatologii nově vzniklého morbus Waldenström byla zahájena

Obr. 4. *Farmakokinetika při podávání imunoglobulinů. Zdroj: Jolles S. Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency. Immunotargets Ther. 2013 Sep 18;2:125-33. doi: 10.2147/ITT.S31136. PMID: 27471693; PMCID: PMC49*



v 9/2021 indukční léčba R-CD ve složení rituxumab 375 mg/m² 1× za 4 týdny, cyklofosfamid 750 mg/m² 1× za 14 dnů, dexamethazon 40 mg 1× týdně. Celkem podáno 5 cyklů a bylo dosaženo parciální remise nemoci – pokles paraproteinu o 60 %, normalizace krevního obrazu a od 2. cyklu již bez známek hyperviskozity. Léčba byla ukončena v 2/2019. První infekční komplikací byla infekce horních cest dýchacích (HCD) s nutností ATB léčby v 1/2019. Brzy po ukončení této ATB léčby bohužel prodělal pacient oboustrannou pneumonii s nutností hospitalizace a podávání ATB i. v. Etiologicky zjištěn *Streptococcus pneumonie*. ATB léčba sice efektní, ale po necelých 2 měsících po ukončení však další recidiva pneumonie. Tentokrát se obešla bez hospitalizace. Etiologicky bez zastiženého agens a bohužel nasazenou ATB léčbu bylo nutné změnit v průběhu léčby pro neefektivitu. Za 5 měsíců pacient tak užíval celkem 4× ATB léčbu. Již v pretreatment období byla patrná imunoparéza polyklonálních IgG 4,97 g/l. Největší pokles IgG byl v době ukončování kombinované léčby (B cell ablativní terapie + cyklofosfamid) – 3,24 g/l a v právě v této době se objevily opakované výše uvedené infekty. Od 5/2019 jsme zahájili substituční léčbu facilitovaným SCIG zpočátku po 3 týdnech a později ve 4týdenních intervalech v dávce 0,1 g/kg. Celkem podáno 12 aplikací za 8 měsíců bez komplikací a bez úpravy dávkování a v této době se pak už neobjevila žádná zásadní infekční komplikace ani nebyl pacient hospitalizován ani neužíval žádná ATB. Základní onemocnění bylo po celou dobu v parciální remisi a po substituci Ig došlo k úplné normalizaci polyklonálních Ig (IgG nad 6,5 g/l od 9/2021) (Graf 3).

Graf 3. *Hodnoty polyklonálních IgG před a během substituce Ig, hodnoty jsou v g/l. Zdroj: vlastní data autora*



Diskuze

Význam substituční terapie dokládají četné studie. Francouzská prospektivní studie zahrnující 21 center zkoumala soubor pacientů s MM, CLL a lymfomy. Byli porovnáváni hematoonkologičtí pacienti před zahájením substituční léčby a během prvního roku podávání imunoglobulinů. Při podávání imunoglobulinů u těchto nemocných došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu počtu infekcí vyžadujících antibiotickou terapii (incidence 2,06 vs. 1,28/rok, p < 0,001) či léčbu infekce s nutností hospitalizace (incidence 0,45 vs. 0,27/rok, p = 0,04). Dále došlo k poklesu počtu podávaných intravenózních antibiotik a počtu infekcí hodnocených dle WHO jako grade 3 a 4 (incidence 0,58 vs. 0,31/rok, p = 0,09) (10). Další studie porovnávala riziko infekcí u pacientů s CLL a MM ve dvou skupinách, a sice se substitucí Ig a bez ní. U pacientů se substituční terapií se riziko těžkých infekcí a celkově infekcí snížilo téměř o polovinu (88 vs. 45 infektů, HR 0,49 (0,39–0,61) p < 0,001) (11, 12, 13) a stejné výsledky byly i obecně u respiračních infektů. V subanalýze u pacientů s MM byly taktéž porovnány skupiny nemocných se substitucí imunoglobulinů a bez ní. Pacienti se substituční terapií byli signifikantně méně dní hospitalizováni (121 vs. 8 dnů/rok, p < 0,001), méně dní pod antibiotickou terapií (217 vs. 28 dnů/rok, p < 0,001), a méně trpěli respiračními infekcemi (10 vs. 2, resp. infekty, p < 0,001) (14). Při substituci Ig u pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně sice nedochází ke zlepšení celkového přežívání, ale dochází k poklesu CMV nemoci až o 50 % (HR 0,48 CI 0,28–0,97, p = 0,04) a také až o 20 % klesá výskyt GvHD (HR 0,78 CI 0,65– 0,94, p = 0,01 (15).

Závěr

Hematoonkologie za poslední dekádu zaznamenala významný pokrok v léčebných možnostech, což sice vede ke zlepšení přežití pacientů, ale zároveň dochází v průběhu času ke zvýšení počtu prevalence hematoonkologických onemocnění a současně ke kumulaci počtu léčených pacientů. S tím bohužel souvisí nárůst komplikací spojených s léčbou, z nichž sekundární imunodeficience (SID) patří mezi nejčastější a nejzávažnější komplikaci, která je často podceňována a přehlížena. SID totiž výrazně zvyšuje riziko infekčních komplikací, které mohou mít pro pacienty i fatální následky. Včasná a správně indikovaná substituční terapie imunoglobuliny je proto klíčovým opatřením, které může snížit jak morbiditu, tak mortalitu u těchto pacientů. V kontextu moderní léčby, jako je např. CAR T terapie, je důležité zdůraznit, že narušení imunitních procesů může přetrvávat i několik měsíců po léčbě. Během této doby je klíčové monitorovat hladiny IgG (zhruba 1× za 1–3 měsíce) a v případě potřeby včas zahájit substituční terapii. Efektivní management SID zahrnuje:

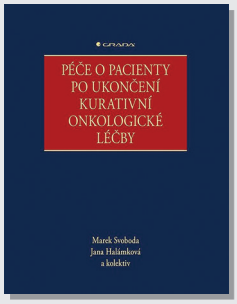
1) pravidelné sledování hladin IgG minimálně 1× za 3 měsíce,
2) časné zahájení substituční terapie dle klinického stavu či typu terapie,
3) u rizikových pacientů nebo rizikového typu terapie (CAR T, bispecifické protilátky) možné i preventivní podání imunoglobulinů.

Tímto postupem se minimalizuje riziko závažných infekčních komplikací a riziko úmrtí na infekční komplikaci. Je také důležité zohlednit snížení spotřeby antibiotik, které přispívá k redukci počtu rezistentních bakterií a zároveň pokles nutnosti hospitalizací, což má významný ekonomický přínos. Vše toto dohromady výrazně zlepšuje kvalitu života pacientů. Možnost subkutánního podání imunoglobulinů (SCIG) nabízí výhodu stabilnějších sérových koncentrací a minimální incidenci systémových nežádoucích účinků ve srovnání s intravenózním podáním (IVIG), což z něj činí preferovanou volbu pro dlouhodobou, plně ambulantní a potencionálně i domácí terapii.

LITERATURA

1. Národní hematoonkologický program České republiky. Praha: ČLS JEP; 2021.
2. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol. 2006;33:240-249.
3. Lysak D. Imunoterapie pomocí CAR T-lymfocytů. Onkologie. 2015;9(1):13-18.
4. Ying W, Chunrui L, Jieyun X, et al. Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Adv. 2021;5(23):5290-5299. doi: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004603.
5. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immunoglobulin (IVIG) [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554446/.
6. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: From structure to effector functions. Frontiers in Immunology. 2014;5:520.
7. Berger M, Rojavin M, Kiessling P, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. Clin Immunol. 2011;139(2):133-141.
8. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, et al. Efficacy and safety of Hizentra(®) in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. Clin Immunol. 2011;141(1):90-102.
9. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, et al. A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(5):595-602. doi: 10.1586/1744666X.2016.1155452. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26902306.
10. Benbrahim O, Viallard JF, Choquet S, et al. The use of octagam and gammanorm in immunodeficiency associated with hematological malignancies: a prospective study from 21 French hematology departments. Hematology. 2019;24(1):173-182.
11. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. Leukemia & Lymphoma. 2009;50:764-772.
12. Debes A, Bauer M, Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam®: a 10-year prospective observational study. Pharmacoepidem. Drug Safe. 2007;16:1038-1047.
13. Ueda M, Berger M, Gale RP, et al. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. Blood Reviews. 2018;32:106-115.
14. Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, et al. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial. Clin Immunol. 2018;191:110-115. doi: 10.1016/j.clim.2017.11.014. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29191714.
15. Ahn H, Tay J, Shea B, et al. Effectiveness of immunoglobulin prophylaxis in reducing clinical complications of hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Transfusion. 2018;58:2437-2452.

KNIŽNÍ NOVINKY



Marek Svoboda, Jana Halámková a kolektiv

PÉČE O PACIENTY PO UKONČENÍ KURATIVNÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBY

Tato publikace je svým komplexním pojetím a rozsahem unikátní nejenom v českém, ale i v evropském měřítku. Tomu odpovídá i autorský tým 141 odborníků působících v rámci Národního onkologického centra Brno (Masarykova onkologického ústavu, Fakultní nemocnice Brno a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně) a na dalších pracovištích v ČR.
Hlavním účelem publikace je seznámit čtenáře s nejčastějšími chronickými a pozdními následky takové léčby a současně s možnostmi jejich diagnostiky, řešení a prevence.
Kniha se tak stává důležitým nástrojem pro zlepšování kvality života onkologicky nemocných. Ostatně tento cíl si klade i Evropský plán boje proti rakovině i Národní onkologický plán ČR 2030.
Ze strany zahraničních odborníků byl projeven zájem o překlad knihy do angličtiny.

Cena: 1 699 Kč, Počet stran: 848

Grada Publishing, a. s., U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, www.grada.cz



Michal Zikán a kol.

ONKOGYNEKOLOGIE

Gynekologické malignity představují v důsledku vysoké prevalence i mortality závažný medicínský i celospolečenský problém. S odhadovanou roční incidencí více než 3,6 milionu případů a úmrtností přesahující 1,3 milionu případů se tyto nádory podílejí téměř 40 % na celkové incidenci nádorových onemocnění a více než 30 % na celkové úmrtnosti na nádorová onemocnění u žen na celém světě. Karcinom prsu a karcinom dělohy jsou celosvětově dvěma nejčastějšími zhoubnými nádory postihujícími ženský reprodukční systém a jsou silně ovlivněny životním stylem.
Kolektiv předních českých onkogynekologů v čele s prof. MUDr. Michalem Zikánem, Ph.D., připravil moderní přehlednou a bohatě ilustrovanou učebnici Onkogynekologie. Kniha je koncipována pro každodenní praxi i pro přípravu ke specializačním zkouškám. Důraz je kladen na moderní diagnostiku i aktuální terapii, včetně nejmodernější cílené a biologické léčby. Kniha bude nezbytnou příručkou jak pro gynekology, tak onkology, užitečná bude rovněž pro další lékařské obory.

Maxdorf 2024, 344 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-786-0, Cena: 1 495 Kč, Formát: 200 × 265 mm, pevná

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz

Cesta k digitální medicíně: Rozhovor s MUDr. Katarínou Petrákovou, Ph.D.

Pohled onkologa na výhody i limity technologií

Paní doktorka Katarína Petráková je významnou osobností v české onkologii. Od roku 1993 působí nepřetržitě v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) v Brně, kde od roku 2001 úspěšně vedla Kliniku komplexní onkologické péče jako primářka a přispěla tak k jeho rozvoji na jedno z největších pracovišť ve střední Evropě. Mezi její další úspěchy patří založení Hospice sv. Alžběty, který vedla v letech 1998–2000, a také dlouholetá práce se specializovaným týmem zaměřeným na karcinom prsu. Dr. Petráková je nejen autorkou a recenzentkou odborných článků a publikací, ale také aktivní přednášející a mentorkou – od roku 2005 se věnuje výuce studentů lékařské fakulty v pregraduálních i postgraduálních programech. Jako členka České onkologické společnosti ČLS JEP a European Society of Medical Oncology se aktivně podílí na rozvoji oboru na národní i evropské úrovni.

Vážená paní doktorko, jste lékařka s bohatou klinickou praxí a spoustou zkušeností, nejen s léčbou onkologických pacientů, ale i s několikaletým vedením kliniky komplexní onkologické péče MOÚ z pozice primářky, založila jste a vedla Hospic u sv. Alžběty v Brně, jste aktivním členem výboru České onkologické společnosti, máte bohatou publikační činnost týkající se zejména rakoviny prsu a věnujete se vzdělávání studentů i lékařů. Jistě by šlo takto pokračovat.

Za dobu Vašeho působení jste jistě sledovala změny nejen v způsobu léčby, ale i v nárůstu informací a jejich dostupnosti. Jak tedy vnímáte současný trend digitalizace medicíny a kde vidíte potenciál na zlepšení?

Digitalizace medicíny je věc, která nás asi nemine. Stejně jako je to v jiných oborech, nebo v běžném životě. Digitalizace hraje svou roli i při vzdělávání lékařů nebo při komunikaci pacienta se zdravotním zařízením, což se osvědčilo i u nás v Masarykově onkologickém ústavu. Určitě je také důležitá pro získávání nových informací. Není možné všechno přečíst a navštívit všechny kongresy, a tak se k vám informace dostanou touto formou.

Jediná situace, vůči které bych se vyhradila, je komunikace lékaře s pacientem. Léčit pacienta na základě vyplněného dotazníku o nežádoucích účincích po chemoterapii, kde popíše své problémy a já si zde pak přečtu, jaké měl vedlejší účinky, zkontroluji jeho krevní obraz a na základě toho rozepíši další chemoterapii, není pro mě. Jsem 30 let v klinické praxi a potřebuji pacienta vidět, jak vejde do ambulance, jestli je dušný při řeči, nebo mu třeba neotekla ruka po chemoterapii.

Takže telemedicínu byste využívala omezeně?

Spíš racionálně. Samozřejmě jsou věci, které můžete vyřešit s pomocí telemedicíny, což se děje u nás v ústavu. Jsou to např. drobné zdravotní problémy, jako je nachlazení, ordinace nových léků jiným lékařem, očkování. Pokud má ale pacient vážnější potíže, nebo mám rozhodnout o další léčbě, potřebuji pacienta vidět a mluvit s ním.

Myslíte si, že aplikace, jako je Mediately, ve které je registrováno dle aktuálních dat téměř 400 českých klinických onkologů, může přispět ke zkvalitnění péče o onkologické pacienty?

Já si myslím, že určitě. Mobil má dnes každý, je to naše třetí ruka. Když zapomenu mobil doma, tak se pro něj vracím. Mám ho



pořád u sebe, databázi léčiv můžu tak kdykoliv otevřít. Funguje velice rychle, což je výborné. Hezky se v ní orientuje, je „user-friendly", což je také důležité.

Podle našich statistik onkologové často používají v aplikaci nástroje pro dávkování léků, jako je Kisqali nebo Lonsurf. Na druhém místě z hlediska používanosti nástrojů je nástroj „Léčba imunitně podmíněných nežádoucích účinků při imunoterapii", nově je v aplikaci nástroj klasifikace CTCAE. Zdá se, že nežádoucí účinky léčby

jsou v současnosti v onkologii velmi důležitým aspektem. Pozorujeme, že lékaři primární péče nežádoucí účinky imunoterapie dostatečně neznají. Onkologie je dle našich průzkumů mezi ostatními lékaři „nejméně oblíbeným" tématem. Často říkají, že je obtížné aktuální postupy a trendy sledovat kvůli množství a četnosti nových dat. Myslíte si, že aplikace, jako je Mediately, může pomoci rozšířit povědomí o vedlejších účincích imunoterapie a zároveň podpořit onkology ve vzdělávání ostatních lékařů, například praktických lékařů, v těchto oblastech?

U praktiků bych možná byla trošku opatrná, protože těch informací, které musí vstřebat z jiných oborů, je strašně moc. Důležité je pro PL vědět, že je pacient léčen imunoterapií a že ta může mít vážné nežádoucí účinky. Znát je nemusí, stačí pacienta zavčas odeslat na pracoviště, kde je léčen. Nežádoucí účinky imunoterapie dopodrobna neznají ani onkologové, kteří pacienty imunoterapií neléčí. Ty ale neznají ani onkologové, kteří imunoterapii nepoužívají dnes a denně. Klasifikace CTCAE je určitě nápomocná, když např. potřebujeme nežádoucí účinek léčby klasifikovat pro účely klinické studie, nebo třeba z důvodu sledování pacienta.

Myslíte tedy, že je vhodné povědomí a nástroje o imunoterapii rozšířit spíše mezi onkology?

Určitě. My ani nechceme, aby tam chodili s těmito obtížemi. Informujeme pacienty, s kterými potížemi se má obracet přímo na onkologické pracoviště. Praktický lékař se s těmito nežádoucími účinky léčby potká zřídka a nemusí odhadnout jejich závažnost. Z toho důvodu bych vzdělávala spíše onkology.

Aplikace Mediately nabízí akreditované vzdělávací kurzy zaměřené i na onkologii. Lékař dostane v aplikaci možnost si téma nastudovat a následně vyplní test, při jehož úspěšném dokončení dostane kredity. Myslíte si, že tato forma vzdělávání může přispět k lepší informovanosti onkologů a dalších lékařů a jaký způsob průběžného vzdělávání lékařů se Vám v dnešní době zdá být nejlepší?

Myslím si, že může. Záleží na tom, co preferujete. Já mám tyto testy ráda a mám ráda i kazuistiky. Najdete je většinou na webu nebo chodí odkazy také poštou. Hodně mě například zajímá, jaký postup by navrhli jiní lékaři.

V oblibě mám taky webinaře, kde jsou prezentace doprovázené slovním komentářem odborníka, nebo diskuze s lékaři z jiných pracovišť. V Masarykově onkologickém ústavu proběhlo setkání onkologů z pracovišť na Moravě, kteří léči pacienty imunoterapii. Byla to zajímavá forma výměny informací.

Myslíte si, že v dnešní době je s přibývající kvantitou informací vůbec možné udržovat si dostatečné povědomí o nových trendech?

Povědomí ano. Ale když chcete jít do hloubky, tak zvládnete dvě, tři diagnózy.

V aplikaci Mediately je zaregistrováno přes 70 % českých lékařů. Zejména oblíbená je funkce databáze léčiv, ale aplikace tedy nabízí i různé nástroje a kalkulátory, vzdělávací kurzy a nově i kontrolu lékových interakcí. Informace zveřejněné v aplikaci Mediately mají tedy poměrně vysoký dosah mezi lékaři všech odborností. V jakých funkcích aplikace vidíte potenciál a na jaký druh obsahu by se aplikace v budoucnu mohla dle Vás zaměřit, aby usnadnila lékařům každodenní praxi? Jsou nějaké funkce aplikace, které Vy osobně v aplikaci ráda používáte?

Už jsme o tom mluvili, ta databáze je výborná. Teď jsem tam například hledala antibiotickou léčbu u některých komplikací. Velice rychle jsem se v aplikaci zorientovala a našla odpověď na svoji otázku. Je to strašně důležité, to máte v Mediately udělané velice dobře.

Guideliny, kde si rychle najdu doporučení pro první linii léčby metastatického karcinomu prsu, druhou linii léčby… to taky není vůbec špatné. V mobilu to má lékař vždy po ruce a pomůže mu to k rychlému rozhodnutí. Nemusí mít vždy přístup na internet.

Na závěr bychom se Vás rádi zeptali, co si myslíte o nástroji Predict Breast Cancer, jehož mobilní verze je ve vývoji společností Mediately. Jaký je potenciál pro použití, jaké jsou možné překážky a v čem vidíte největší výhody nástroje Predict Breast Cancer pro klinickou praxi? Je dostupnost takovýchto nástrojů pohromadě v rámci jedné mobilní aplikace pro lékaře přínosem?

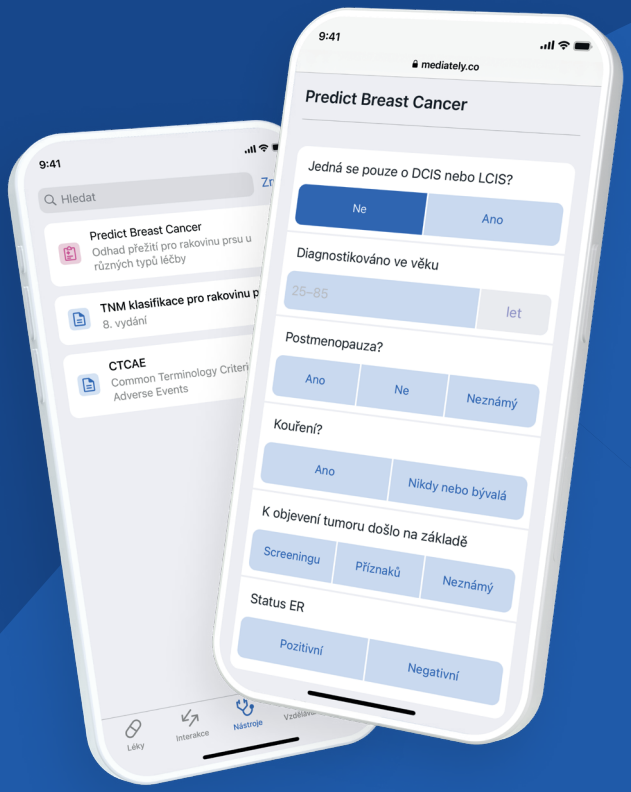
Začnu od konce, já si myslím, že přínosem je. V MOU to rádi využíváme – nejen co se týká chemoterapie, ale i rozhodování o hormonální léčbě např. STEEP analýza pro indikaci LHRH analog plus inhibitoru aromatázy. Máme k dispozici i multigenové testy, jako je MammaPrint, který nám pomůže k rozhodnutí o indikaci adjuvantní chemoterapie. Tyto nástroje jsou důležité i pro komunikaci s pacientkou. Vysvětlíte jí, jaké má riziko, že je to na základě nějaké databáze a jaký asi bude mít tato chemoterapie přínos. Máte zde nějaký graf, výsledek a riziko.

Rozhovor připravil tým Mediately.

Mediately

Mobilní aplikace pro lékaře

- Zobrazte si podrobné informace o lécích
- Podívejte se na indikační omezení
- Rychleji procházejte kapitolu o dávkování
- Zkontrolujte lékové interakce a omezení užívání léčiv



Klinické interaktivní nástroje

Breast Cancer Predict

Algoritmus nástroje byl navržen tak, aby odhadl, jak mohou různé způsoby léčby časného invazivního karcinomu prsu zlepšit míru přežití po operaci.

CTCAE

Je souborem klasifikačních kritérií pro standardizovanou klasifikaci nežádoucích účinků léků a léčby používaných při léčbě rakoviny.

TNM Klasifikace

Popis rozsahu a určení stádia nádorových onemocnění.

Důvěřuje nám více než 250 000 lékařů

Získejte aplikaci Mediately

Download on the App Store

GET IT ON Google Play

4.9 ★★★★★

Více než 36 000 hodnocení

www.mediately.com ∞ info@mediately.com

Čtvrtstoletí zkušeností
se vzděláváním lékařů

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



Počet **zobrazení** webových stránek našich časopisů je **959 120** za měsíc



Spustili jsme podcasty **Hovory o medicíně**





Uspořádali jsme **1 140 kongresů a seminářů**



V našich časopisech jsme vydali **16 523 odborných článků**

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

Řekli o nás…
Podívejte se na krátká videa se zkušenostmi těch, kteří s námi spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz

SOLEN
45 let s vámi

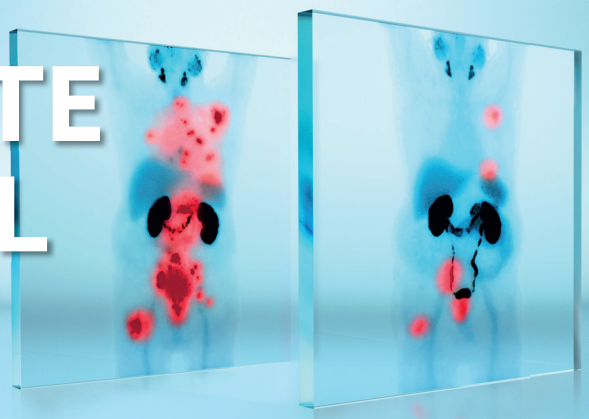


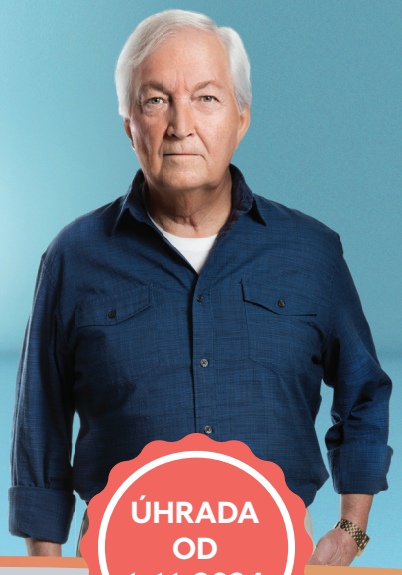
CZ-4857

Váš partner v hematologii

AstraZeneca

POZNEJTE TEN ROZDÍL





Toto není skutečný pacient.

PLUVICTO®
lutecium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetan
INJEKČNÍ/INFUZNÍ ROZTOK

ÚHRADA OD 1. 11. 2024

Úhrada léčivého přípravku Lutecium-(^{177}Lu) vipivotid tetraxetan z veřejného zdravotního pojištění:
Individuálně připravované radiofarmakum lutecium-(^{177}Lu) vipivotid tetraxetan je hrazeno v kombinaci s androgen deprivační terapií s nebo bez inhibice dráhy androgenního receptoru (AR) k léčbě dospělých pacientů s progresivním metastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty pozitivním na prostatický specifický membránový antigen (PSMA), kteří byli léčeni inhibicí dráhy AR a chemoterapií na bázi taxanů. Pacienti můžou být předléčeni inhibicí dráhy AR i v rámci terapie dosud nemetastatického karcinomu prostaty.

Pro úhradu musí být splněny následující podmínky:

A. Pacient má stav výkonnosti (ECOG) 0-2.

B. Pacient podstoupil pozitronovou emisní tomografii (PET) s použitím gallium-(^{68}Ga)-gozetotidu značeným PSMA k vyhodnocení exprese PSMA v lézích a má alespoň jednu PSMA pozitivní lézi s vychytáváním gallium-(^{68}Ga)-gozetotidu větším než v normálních játrech. Zároveň nemá žádnou lézi větší než 1 cm (v případě lymfatické uzliny větší než 2,5 cm) s vychytáváním gallium-(^{68}Ga)-gozetotidu menším než v normálních játrech.

Léčba je hrazena do klinicky nebo radiologicky potvrzené progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity, maximálně v délce 6 cyklů léčby.

Zkrácená informace o přípravku Pluvicto 1 000 MBq/ml injekční/infuzní roztok

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

Složení: Jeden ml roztoku obsahuje 1 000 MBq lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu ke dni a času kalibrace. Indikace: Přípravek Pluvicto v kombinaci s androgen deprivační terapií (ADT) s nebo bez inhibice dráhy androgenního receptoru (AR) je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním metastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) pozitivním na prostatický specifický membránový antigen (PSMA), kteří byli léčeni inhibicí dráhy AR a chemoterapií na bázi taxanů. Dávkování: Pacienti mají být identifikováni pro léčbu pomocí zobrazení PSMA. Doporučený léčebný režim přípravku Pluvicto je 7 400 MBq intravenózně každých 6 týdnů (± 1 týden) až do celkového počtu 6 dávek, pokud nedojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. U pacientů, kteří nejsou chirurgicky kastrováni, má během léčby pokračovat chemická kastrace analogem hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH). Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Zvláštní upozornění/opatření: U každého pacienta musí být radiační expozice odůvodněna pravděpodobným přínosem. Podaná dávka radioaktivity má být v každém případě tak nízká, jak je rozumně dosažitelné, aby bylo možné zajistit požadovaný terapeutický efekt. Přípravek Pluvicto přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici pacienta. Dlouhodobá kumulativní radiační expozice je spojena se zvýšeným rizikem vzniku nádorových onemocnění. Radiační expozice pacientů, zdravotnického personálu a kontaktů v domácnosti má být během léčby přípravkem Pluvicto a po ní minimalizována v souladu se správnou praxí radiační bezpečnosti dané instituce, s postupy péče o pacienty a pokyny pro pacienta ohledně následné radiační ochrany doma. Pacienti mají být vyzváni, aby zvýšili množství perorálních tekutin a zároveň co nejčastěji močili, aby se snížila radiace močového měchýře. Před propuštěním pacienta má radiolog nebo zdravotnický pracovník vysvětlit nezbytná radioprotektivní opatření, která má pacient dodržovat, aby se minimalizovala radiační zátěž ostatních. Před a během léčby přípravkem Pluvicto mají být provedeny hematologické laboratorní testy, které zahrnují hemoglobin, počet leukocytů, absolutní počet neutrofilů a počet trombocytů. Přípravek Pluvicto má být vysazen, dávka snížena nebo léčba trvale ukončena a pacienti mají být klinicky léčeni dle vhodnosti na základě závažnosti myelosuprese. Laboratorní testy funkce ledvin, včetně sérového kreatininu a vypočtené Clcr, mají být provedeny před a během léčby přípravkem Pluvicto. Přípravek Pluvicto má být vysazen, dávka snížena nebo léčba trvale ukončena na základě závažnosti renální toxicity. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je třeba sledovat renální funkce a nežádoucí účinky. Léčba přípravkem Pluvicto se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin s výchozí hodnotou Clcr < 50 ml/min nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu. Radiace lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu může mít potenciálně toxické účinky na mužské pohlavní žlázy a spermatogenezi. Pokud si pacient přeje mít po léčbě děti, doporučuje se genetická konzultace. Interakce: Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí. Těhotenství a kojení: Přípravek Pluvicto není indikován k použití u žen. Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech s použitím lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu k hodnocení jeho účinku na samičí reprodukci a embryofetální vývoj. Neexistují žádné údaje o přítomnosti lutecia-(^{177}Lu) vipivotidu tetraxetanu v mateřském mléce. Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů: Přípravek Pluvicto může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nežádoucí účinky: *Velmi časté:* Anemie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, sucho v ústech, nauzea, zácpa, zvracení, průjem, bolest břicha, infekce močových cest, únava, snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti. *Časté:* Pancytopenie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, suché oko, vertigo, akutní poškození ledvin, periferní edém, pyrexie. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* Podmínky uchovávání: Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před ionizujícím zářením (olověné stínění). Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky. Dostupné lékové formy/velikosti balení: Každá injekční lahvička obsahuje objem roztoku, který se může pohybovat od 7,5 ml do 12,5 ml, což odpovídá radioaktivitě 7 400 MBq ± 10 % ke dni a času podání. Injekční lahvička je uzavřena v olověném kontejneru pro ochranné stínění. Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Registrační číslo: EU/1/22/1703/001. Datum registrace: 9. 12. 2022. Datum poslední revize textu SPC: 9. 12. 2022. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4,
tel.: +420 225 775 111, info.cz@novartis.com, **www.novartis.cz**

CZ/FA-1129486S/09/2024