Onkologie

2025

1

www.solen.cz | www.onkologiecs.cz | ISSN 1802-4475 | Ročník 19 | **2025**

HLAVNÍ TÉMA – INTERSTICIÁLNÍ BRACHYTERAPIE

Intersticiální brachyterapie nádorů hlavy a krku

Intersticiální HDR brachyterapie nádorů penisu

Akcelerovaná parciální 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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Terapie KRAS pozitivního metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu ve druhé linii léčby

Možnosti léčby KRAS G12C mutovaného metastatického kolorektálního karcinomu

SDĚLENÍ Z PRAXE

Kazuistika pacienta s dlouhodobým efektem trifludin/tipiracilu

Pleomorfný dermálny sarkóm

Časopis je indexován v: Bibliographia Medica Čechoslovaca, 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

Intersticiální brachyterapie

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

vítám vás při čtení tohoto vydání časopisu Onkologie, které je věnované intersticiální brachyterapii.

Intersticiální brachyterapie je forma radioterapie, při které je zdroj záření zaváděn přímo do, nebo do těsné blízkosti nádorového ložiska, případně do oblasti po jeho chirurgickém odstranění, přičemž cesta k cíli není anatomicky připravena a musí být vytvořena narušením integrity tkání (tzv. punkcí). Historie brachyterapie započala chemickou izolací radia Marií Curie-Skłodowskou v roce 1910 a od té doby se stále rozvíjí. Místo přirozeného radia (^{226}Ra) s nízkým dávkovým příkonem a poločasem přeměny 1 600 let dnes používáme především uměle vyráběné iridium (^{192}Ir) s vysokým dávkovým příkonem a poločasem přeměny 74 dnů. Aplikace brachyterapie se tak zkrátila z jednotek dnů na jednotky či desítky minut a personál už nevdechuje nebezpečný radon, který vznikal emanací radia. Radioaktivní materiál už nezavádíme manuálně (tzv. preloading), ale automatizovaně, do předem připravených neaktivních katétrů (tzv. afterloading). K plánování rozložení dávky už nepoužíváme pravítko a kalkulačku, ale moderní zobrazovací metody (MR, CT, UZ) a pokročilý software pro přesný výpočet ozařovacího plánu. Poznatky radiobiologie pak zdokonalily frakcionaci a bezpečnost používání brachyterapie.

Intersticiální brachyterapie s sebou nese ze své podstaty i některá rizika, jako je například krvácení, infekce operační rány, případně radionekrózy zdravých tkání při nedodržení homogenity ozáření, a i díky značnému rozvoji zevní radioterapie je dříve rutinní využití brachyterapie ve světě spíše na ústupu. Brachyterapie však nadále přináší neocenitelné výhody, mezi které patří především vysoký lokální účinek a minimální poškození okolní zdravé tkáně a umožňuje ozáření i u nádorů, které by byly jinak obtížně dostupné pro standardní zevní radioterapii, a to jak z hlediska velikosti, tak i umístění.

V řadě indikací tak brachyterapie zůstává nenahraditelnou metodou léčby, případně přináší konformnější ozáření než fotonová či protonová zevní radioterapie. Toto speciální číslo časopisu se zaměřuje na využití intersticiální brachyterapie v léčbě vybraných nádorů hlavy a krku, penisu, hrdla dělohy a prsu. Zvlášť jsou uveřejněny články týkající se fyzikálních aspektů plánování brachyterapie a péči o pacienty z pohledu sestry.

Přejeme příjemné čtení a věříme, že vám tento časopis přinese nové vhledy a inspiraci pro vaši vlastní praxi.

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

ONKOLOGIE ROČNÍK 19, 2025, ČÍSLO 1 **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, 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
Mgr. Zuzana Filová, filova@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, mob.: 607 632 481

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

3 Igor Sirák
Intersticiální brachyterapie

HLAVNÍ TÉMA – INTERSTICIÁLNÍ BRACHYTERAPIE

6 Miroslav Hodek, Denisa Pohanková, Petr Paluska, Martina Šůnová, Igor Sirák
Intersticiální brachyterapie nádorů hlavy a krku

11 Denisa Pohanková, Igor Sirák, Miroslav Hodek, Petr Paluska, Jakub Grepl, Linda Kašaová, Martina Šůnová, Miroslava Čapková, Jiří Petera
Intersticiální HDR brachyterapie nádorů penisu

15 Denisa Pohanková, Igor Sirák, Miroslav Hodek, Linda Kašaová, Martina Šůnová, Miroslava Čapková, Petr Paluska, Jakub Grepl, Jiří Petera
Akcelerovaná parciální radioterapie časného karcinomu prsu pomocí perioperační intersticiální HDR brachyterapie

18 Petr Paluska
Fyzikální aspekty plánování HDR intersticiální brachyterapie

22 Martina Šůnová, Igor Sirák, Denisa Pohanková, Miroslava Čapková, Miroslav Hodek
Péče o pacienty podstupující intersticiální brachyterapii z pohledu sestry

25 Igor Sirák, Denisa Pohanková, Miroslav Hodek, Petr Paluska, Linda Kašaová, Jakub Grepl, Munachiso Onyedikachi Ndukwe, Ivan Práznovec, Martin Kopeček, Petra Bretová, Jiří Petera
Intersticiální brachyterapie v komplexní léčbě karcinomu hrdla dělohy

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

29 Martin Svatoň
Terapie KRAS pozitivního metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu ve druhé linii léčby

33 Marián Liberko
Možnosti léčby KRAS G12C mutovaného metastatického kolorektálního karcinomu

SDĚLENÍ Z PRAXE

38 Anna Nohejlová Medková
Kazuistika pacienta s dlouhodobým efektem trifludin/tipiracilu

42 Vladimír Bartoš, Dagmar Hurtová
Pleomorfný dermálny sarkóm

PRO SESTRY

46 Olga Klepáčková, Milan Tomka
Strategie zvládání zátěže v období léčby a rekonvalescence u onkologických pacientů zapojených do pacientských skupin

ZAZNĚLO NA KONGRESE

50 Zuzana Zafarová
Imunoonkologická léčba NSCLC napříč stadii

55 Zuzana Zafarová
Nové možnosti terčové léčby v kombinaci s chemoterapií

58 Zuzana Zafarová
Trastuzumab deruxtecan u pacientů s předléčeným metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic s HER2 (ERBB2) mutací

FIREMNÍ INFORMACE

61 **Onkologická péče v digitální éře**
Rozhovor s prof. Tomášem Büchlerem o přínosech digitalizace a moderních aplikací

S NÁMI SE NEZTRATÍTE
Časopis je indexován v databázích EBSCO a Scopus
Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



Intersticiální brachyterapie nádorů hlavy a krku

Miroslav Hodek, Denisa Pohanková, Petr Paluska, Martina Šůnová, Igor Sirák
Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové
Lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Hradci Králové

Intersticiální brachyterapie (BT) je efektivní metodou pro léčbu nádorů v ORL oblasti, zejména jako doplněk k externí radioterapii (EBRT) a chirurgii, a v některých případech i jako samostatný léčebný postup. Tato metoda spočívá v zavedení radionuklidového zdroje přímo do nádoru nebo pooperačního lůžka, což umožňuje cílené dávkování záření s vysokou lokální kontrolou a minimálním poškozením okolních tkání. BT se nejčastěji využívá pro nádory rtů, jazyka, spodiny úst a bukální sliznice. Samostatné použití BT se hodí pro raná stadia, zatímco pokročilejší případy mohou být léčeny v kombinaci s EBRT, kdy BT představuje dávkový boost. Navíc může sloužit i jako záchranná terapie u recidivujících nádorů v již ozářeném terénu. Díky možnosti přesné distribuce záření BT minimalizuje dlouhodobé nežádoucí účinky a zlepšuje kvalitu života pacientů. Mezi hlavní nevýhody se řadí technická a personální náročnost a také invazivita zákroku.

Klíčová slova: intersticiální brachyterapie, radioterapie, nádory hlavy a krku, dávková eskalace, reiradiace, plánování, zobrazovací techniky.

Interstitial brachytherapy of head and neck tumors

Interstitial brachytherapy (BT) is an effective method for the treatment of head and neck tumours, especially as an adjunct to external beam radiotherapy (EBRT) and surgery, and in some cases as a stand-alone treatment. This method consists in the implantation of a radionuclide source directly into the tumour or the postoperative bed, allowing targeted radiation dosing with high local control and minimal damage to surrounding tissues. BT is most commonly used for tumours of the lips, tongue, floor of the mouth and buccal mucosa. The use of BT alone is suitable for early stages, while more advanced cases can be treated in combination with EBRT, when BT represents dose boost. In addition, it can serve as salvage therapy for recurrent tumors in an already irradiated site. Due to the possibility of precise radiation distribution, BT minimizes long-term side effects and improves the quality of life of patients. However, the main disadvantages include the technical and personnel requirements as well as the invasiveness of the procedure.

Key words: interstitial brachytherapy, radiotherapy, head and neck tumors, dose escalation, reirradiation, planning, imaging techniques.

Úvod do intersticiální brachyterapie nádorů hlavy a krku

Intersticiální brachyterapie (BT) je jednou z možností léčby nádorů hlavy a krku. Jedná se převážně o doplňkovou metodu terapie, která se používá k lokální dávkové eskalaci a tím současně umožnuje snížit toxicitu aplikované léčby. Dále zvyšuje šance na zachování funkce a struktury přilehlých rizikových orgánů po proběhlé radioterapii. Jedná se o podstatný faktor ovlivňující kvalitu života pacientů po terapii. BT nachází využití zejména v léčbě nádorů rtů, jazyka, spodiny ústní, bukální sliz-

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. 2025;19(1):6-10**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.001**
Článek přijat redakcí: 4. 11. 2024
Článek přijat k tisku: 12. 11. 2024

MUDr. Miroslav Hodek
miroslav.hodek@fnhk.cz

nice, v menší míře orofaryngu. V oblasti hlavy a krku se lze setkat i s BT tumorů nosohltanu, vedlejších nosních dutin a dutiny nosní, zde se nejedná o intersticiální BT, ale o BT intrakavitální, proto nejsou v tomto textu podrobně popisovány. BT umožňuje přesnou aplikaci dávky záření přímo do oblasti nádoru nebo pooperačního lůžka nádoru, čímž poskytuje výhodu vysoké lokální kontroly při současném šetření okolních zdravých tkání. Metodu lze využít v různých indikacích. Může se jednat o samostatnou léčebnou metodu (radikální BT) a využívá se hlavně u časných klinických stadií nádorů (např. tumory rtů, jazyka), kde nahrazuje chirurgický výkon. Další možností je samostatná pooperační BT při nálezu pooperačních rizikových faktorů pro lokální recidivu (pozitivní resekční okraje s nemožností rozšíření operačního výkonu), kde snižuje riziko lokálního relapsu. BT lze využít také v kombinaci se zevní radioterapií (EBRT) jako BT dávkový boost v radikální nebo pooperační léčbě. V neposlední řadě je BT také možností záchranné terapie (reiradiace) v případě lokálního relapsu nádoru v již ozářeném terénu (1). Z výše zmíněných skutečností vyplývá, že jde o metodu vhodnou pro relativně úzké spektrum pacientů v přísně cílených indikacích.

Brachyterapie se jako samostatná léčebná metoda etablovala již na konci 19. století po objevu radioaktivity. V průběhu 20. století prošla významným vývojem, kdy se zdokonalily techniky implantace, zdroje záření a systémy pro kontrolu kvality léčby. Posun od BT s nízkým příkonem (LDR) k BT s vysokým dávkovým příkonem (HDR) a pulzním dávkovým příkonem (PDR) v kombinaci s moderními afterloadingovými a výpočetními systémy umožnil optimalizaci dávky záření v cílových objemech. U LDR BT byla optimalizace dávky určena geometrií zavedení katétrů. U PDR/HDR se využívá tzv. technologie krokujícího zdroje (stepping source), která využívá různé časy setrvání zdroje v bodech v průběžné délce aplikátoru, tím se dosáhne výrazně lepší modulace dávkové distribuce než jenom samostatnou geometrií aplikátorů. Krokovací zdroj (kroky v řádu jednotek mm) může rychle měnit dobu expozice (v řádu desetin sekundy) a optimalizovat dávkové rozložení v cílové oblasti. V této souvislosti lze v literatuře narazit i na termín brachyterapie s modulovanou intenzitou záření, který odkazuje na podobnost moderních technik brachyterapie s moderními technikami zevní radioterapie (EBRT). Využití 3D zobrazovacích technik, jako je magnetická rezonance (MRI), počítačová tomografie (CT), pozitronová emisní tomografie (PET) a případně kombinace metod, neoddělitelně patří k moderní brachyterapii, a nelze si bez nich současnou brachyterapii představit.

Díky těmto technologickým pokrokům lze pomocí BT aplikovat vysokou dávku záření i v oblasti hlavy a krku, kde se nachází velký počet rizikových orgánů. Je to obzvláště výhodné v oblastech, kde prudký spád dávky od zdroje záření (zákon inverzní druhé mocniny) umožní dokonalejší šetření zdravých tkání. V některých lokalitách nádorů hlavy a krku se jedná o benefit, který doposud nebyl překonán ani moderními technikami EBRT (šetření velkých i malých slinných žláz, žvýkacích svalů a chuťových buněk). Tato přesná distribuce snižuje riziko převážně pozdních nežádoucích účinků, které ovlivňují dlouhodobou kvalitu života. Z BT to činí efektivní volbu v případech, kde EBRT nepřináší dostatečnou míru ochrany zdravých tkání.

V Evropském regionu vycházíme převážně z doporučení společnosti Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). Od prvního vydání komplexního léčebného doporučení GEC-ESTRO (2) pro BT nádorů hlavy a krku v roce 2009 se standardy a možnosti BT výrazně posunuly a odrážejí celkovou evoluci brachyterapie od LDR k HDR/PDR technologiím. Standardy BT dále rozvinuly integraci moderního obrazového navádění trojrozměrného zobrazování a plánování léčby. Magnetická rezonance (MRI) je preferována pro detailní definici rozsahu nádoru, počítačová tomografie (CT) je užitečná při vyšetření infiltrace kostí a pozitronová emisní tomografie (PET) může pomoci při určování metabolicky aktivních nádorových oblastí.

Vzhledem k omezenému spektru indikací a specifickým požadavkům na přesnost plánování je intersticiální BT vyhrazena zejména pro pacienty s nádory v anatomicky vhodných lokalizacích a pro situace, kdy jsou splněny podmínky pro její maximální efektivitu a bezpečnost. U pokročilých stadií nádorů se BT používá spíše v kombinaci s EBRT, kdy poskytuje dávkovou eskalaci pro zajištění optimální lokální kontroly. EBRT nižší dávkou sterilizuje elektivní lymfatické oblasti od mikroskopického metastatického postižení (eliminace rizika uzlinového relapsu). Kombinace BT s chirurgickými přístupy a systémovou léčbou umožňuje rozšířit léčebné možnosti, kdy lze dosáhnout dlouhodobé kompletní remise i u pacientů s vyšším rizikem recidivy. Jde hlavně o pacienty s pozitivními resekčními okraji, kde je radikalizace chirurgického výkonu nemožná nebo možná pouze za cenu výrazné mutilace. Současné poznatky ukazují, že BT je srovnatelně účinná jako EBRT a často přináší výhodu nižší toxicity (2, 3, 4). Díky přesně cílené aplikaci a pokročilým technologiím plánování se BT stala nedílnou součástí moderní onkologické péče. I tak BT zůstává metodou vhodnou pouze pro vybrané pacienty a indikace, kdy dosahuje maximálního terapeutického účinku a omezuje dlouhodobé následky léčby.

Výhody a nevýhody intersticiální brachyterapie v ORL oblasti

Lokoregionální selhání je nejčastějším typem relapsu u karcinomu hlavy a krku, a většina těchto selhání je nalezena v oblastech s vysokou dávkou záření po předchozí radioterapii (5). Nedostatečná kontrola nádoru na lokální úrovni představuje významný problém. Výsledky kohortových studií ukazují, že lokální kontrola je zásadní prediktivní faktor pro vznik vzdálených metastáz (6). Proto se BT jeví jako perspektivní metoda k dosažení vyšší lokální dávky a tím i lokoregionální kontroly. Metoda má kromě svých nesporných výhod i některé podstatné nevýhody, které omezují její masivnější rozšíření.

Výhody BT

Jednou z hlavních výhod BT je schopnost dodávat vysokou dávku záření přímo do cílového objemu s prudkým poklesem dávky v okolních tkáních. Tato vlastnost je klíčová při snaze o ochranu zdravých tkání a minimalizaci dlouhodobých vedlejších účinků, jako jsou xerostomie (sucho v ústech) a dysfagie (potíže s polykáním), které bývají častými komplikacemi EBRT. BT také umožňuje zkrátit celkovou dobu ozařování ze 7 na 2–3 týdny,

což minimalizuje riziko repopulace nádorových buněk během léčby a zvyšuje šance na úspěšnou lokální kontrolu nádoru a také zvyšuje komfort pacientů. U pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro rozsáhlou chirurgickou resekci, nabízí BT efektivní a méně invazivní alternativu léčby. Kromě toho lze BT použít v kombinaci s externí radioterapií (EBRT) a/nebo chirurgickým zákrokem. Tento kombinovaný přístup umožňuje eskalaci dávky pro dosažení vyšší míry lokální kontroly, zejména u pokročilých stadií nádorů, a často vede k lepším výsledkům než samotná EBRT. U pacientů, kteří již dříve podstoupili radioterapii, je BT cennou možností pro reiradiaci, neboť umožňuje zacílení na oblast s nízkým rizikem poškození dříve ozářených tkání.

Nevýhody BT

Ačkoli BT přináší řadu výhod, není vhodná pro všechny pacienty. Její využití je omezeno na případy, kdy je nádor dobře definovaný a anatomicky přístupný pro implantaci radioaktivních zdrojů. U nádorů s nejasnými hranicemi nebo u hluboko uložených lézí může být BT nevhodná kvůli riziku nerovnoměrného rozložení dávky a vzniku tzv. horkých (předávkování – riziko nekrózy) nebo studených (poddávkování – riziko relapsu) míst v nádorovém ložisku. K dosažení optimálních výsledků je nezbytná vysoká přesnost implantace i malé posunutí zdrojů mimo požadované pozice může vést k neočekávaným dávkovým anomáliím. Další výzvou BT je, že vyžaduje pokročilé technologie a odborné dovednosti pro správné umístění zdrojů a plánování léčby. To zahrnuje použití pokročilého obrazového navádění (MRI, CT) a krokového zdroje s modulací intenzity. Z tohoto důvodu je BT náročná na technické zázemí a vysokou odbornost týmu (dlouhá učící křivka), což omezuje její dostupnost a uplatnění na specializovaných pracovištích. S technologickým vývojem a obměnou BT přístrojů souvisí i vysoká pořizovací cena zařízení a relativně vysoká cena pravidelné výměny radionuklidového zdroje. Další relativní nevýhodou oproti EBRT je invazivita výkonu. Implantace v oblasti rtů se provádějí nejčastěji v lokální anestezii a jsou relativně snadné a jednoduché. Proti tomu implantace v oblasti jazyka, spodiny ústní, bukální sliznice a orofaryngu a další vyžadují anestezii celkovou, a vzhledem k riziku nejrůznějších komplikací musí být prováděny na operačním sále za přítomnosti chirurga a je potřeba počítat s nejrůznějšími komplikacemi. Mezi nejzávažnější se řadí masivní žilní nebo tepenné krvácení, aspirace a těžké infekce v místě zavedení katétrů. Pacient musí být po celou dobu terapie hospitalizován a pod odborným dohledem, tím se riziko komplikací minimalizuje. Povětšinou je vyžadována profylaktická antibiotická terapie a současně i intermitentní kortikoterapie jako léčba antiedemová při rozsáhlejších otocích měkkých tkání po implantaci katétrů.

Technika implantace

Techniky LDR BT jsou na výrazném ústupu, proto se jimi tento článek nezabývá. U HDR nebo PDR brachyterapie se do cílové tkáně neimplantuje přímo radioaktivní zdroj, nejprve jsou implantovány cesty, kudy bude následně radioaktivní zdroj tkání procházet. Jedná se o inertní katétry nebo jehly, historicky bývaly ocelové, v současné době převažují plastové. Tento zákrok probíhá v přísných aseptických podmínkách na operačním sále, kde je připraveno veškeré vybavení a personál pro řešení případných komplikací. U nádorů na rtu lze implantaci provést v lokální anestezii, zatímco implantace v oblasti dutiny ústní a orofaryngu obvykle vyžaduje celkovou anestezii s nasotracheální intubací, aby dýchací přístroj nezasahoval do zákrokového pole. První fází zákroku je zavedení dutých kovových jehel s otevřeným ostrým koncem. Do jehel jsou následně zavedeny vlastní flexibilní BT katétry a ocelové jehly jsou odstraněny. Katétry jsou na vstupních a výstupných místech fixovány gumovými zarážkami. Počet katétrů je dán rozsahem klinického cílového objemu (CTV; nádor a lem předpokládaného mikroskopického šíření), přičemž doporučená separační vzdálenost mezi katétry je 0,8–1,2 cm, s maximem 1,5 cm. Větší separační vzdálenost již zvyšuje riziko tvorby horkých a studených bodů (7, 8). Vlastní radioterapie probíhá ve formě jednotlivých frakcí, kdy je celková předepsaná dávka záření rozdělena do jednotlivých dílčích aplikací (frakcí). Při každé frakci jsou všechny aplikované katétry napojeny na afterloadingový přístroj, ve kterém je odstíněně ukrytý vlastní radionuklidový zdroj. Poté je radionuklidový zdroj postupně zaveden do jednotlivých katétrů, kde proběhne vyzáření předepsané dávky. Následně se zdroj opět vrací do afterloadingového přístroje. Po aplikaci předepsaného počtu frakcí je BT ukončena a katétry extrahovány. Extrakce by měla probíhat optimálně opět na operačním sále pro zvládnutí případného krvácení. Silné krvácení je nejzávažnější komplikací celé procedury. Ačkoliv je arteriální krvácení vzácné, je třeba s ním počítat, častější bývá silné žilní krvácení, které je ale dobře zvládnutelné povětšinou pouhou bimanuální kompresí. Z toho důvodu je nutné, aby byly přítomny alespoň dvě kompetentní osoby.

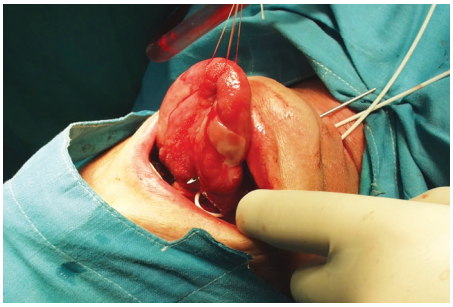
Nádory horního a dolního rtu

Operační léčba v oblasti rtů zanechá i u relativně malých tumorů výrazné kosmetické i funkční změny. Nádory lze léčit samostatnou BT do velikosti zhruba 5 cm v největším rozměru. U pokročilejších tumorů je již vysoké riziko postižení lymfatických uzlin, je nutné uvažovat i o elektivním EBRT příslušných lymfatických oblastí (brachyterapeutický dávkový boost). Může být použita technika rigidních kovových jehel nebo technika flexibilních plastových katétrů zavedených v lokální anestezii. Riziko 5letého selhání je hluboce pod 10 %, dobré jsou i funkční a kosmetické výsledky. Komplikace se vyskytují u 2–10 % pacientů, kdy se jedná hlavně o nekrózu měkkých tkání a přilehlých kostí (2–4, 8). LDR a HDR BT vykazují podobnou účinnost s mírou lokální kontroly 90–95 % a podobnou toxicitou. Dávkovací schémata jsou doporučena pro HDR 3 Gy × 18 frakcí; 3,5 Gy × 14 frakcí; 4 Gy × 13 frakcí; pro malé tumory and adjuvantní radioterapii 4,5 Gy × 9 frakcí, pro objemné tumory 5 Gy × 9 frakcí. Doporučené dávkování PDR je 60–70 Gy v 0,4–0,6 Gy/h/24 h (8, 9).

Nádory bukální sliznice

Implantace plastových trubiček se provádí ve jedné maximálně dvou rovinách. Implantace se provádí na operačním sále v celkové anestezii. Doporučené dávkovací schéma pro HDR je 3,5 Gy × 10–14 frakcí alternativně 4 Gy × 13 frakcí. V kombinované léčbě po 50–54 Gy EBRT jako boost 3–3,5 Gy × 6 frakcí. Pro PDR se doporučuje aplikovat

Obr. 1. *Příklad implantace BT katétrů při léčbě karcinomu jazyka. Výkon v celkové anestezii na operačním sále. Je viditelná dutá kovová jehla, která bude následně nahrazena flexibilním plastovým katétrem*



Obr. 2. *Pohled do dutiny ústní u pacienta před koncem 2týdenní BT série. Viditelné je usazování debritu v oblasti vnitřních konců katétrů*



Obr. 3. *Ukázka brachyterapie spinocelulárního karcinomu dolního rtu*



Obr. 4. *Ukázka brachyterapie spinocelulárního karcinomu horního RT*



Obr. 5. *Ukázka brachyterapie karcinomu bukální sliznice*



Obr. 6. *Nález zhruba 3 měsíce po ukončení BT a extrakci katétrů. Na levé hraně jazyka je viditelná pouze vyhlazená sliznice po proběhlé terapii. Kosmetický i funkční efekt velmi dobrý*



60–70 Gy v 0,4–0,6 Gy/h/24 h nebo 10–24 Gy jako boost k EBRT (10).

Nádory jazyka a spodina ústní

Jako primární terapie by vždy měla být zvažována chirurgická resekce. Menší léze lze léčit BT. U nádorů pod 3 cm (T1–2) lze BT použít jako rovnocennou alternativu k chirurgickému výkonu. V adjuvantní (pooperační) indikaci se BT užívá v případě pozitivních nebo blízkých resekčních okrajů (pod 5 mm) nebo při nálezu dalších rizikových faktorů, lymfoangioinvaze či perineurálního šíření. U pokročilejších tumorů s rizikem postižení lymfatických uzlin se používá kombinace EBRT a BT (11). Obvyklá aplikovaná dávka HDR je 4 Gy × 11–12 frakcí; pro menší tumory lze volit 5–6 Gy × 9–10 frakcí. V pooperační indikaci 3,4–3,5 Gy × 10–12 frakcí nebo 4 Gy × 10–11 frakcí nebo 3 Gy × 13–18 frakcí, případně 6 Gy × 5 frakcí. U samostatné PDR se užívá 50–64 Gy v 0,4–0,6 Gy/h/24 h. Při kombinaci s 50–60 Gy EBRT lze aplikovat HDR boost 4 Gy × 4–6 frakcí nebo 3 Gy × 5–8 frakcí. Eventualitou je i PDR boost 10–24 Gy v 0,4–0,6 Gy/h/24 h (12, 13). Interval mezi EBRT a BT by měl být co nejkratší (omezení repopulace nádorových buněk), obvykle bývá 2–3 týdny a je ovlivněn hlavně rozvojem akutní toxicity EBRT.

Nádory orofaryngu

BT pro karcinomy orofaryngu je v současné době spíše na ústupu v důsledku rozvoje moderních technik EBRT. Ve většině případů je užívána jako dávkový boost k EBRT. Oblast orofaryngu je typická bohatou sítí lymfatických cév, proto je zde i vyšší riziko mikroskopického postižení lymfatických uzlin. Samostatné ozáření orofaryngu pomocí EBRT se indikuje velmi vzácně a pouze u brzkých stadií tumorů, obdobný princip se používá i v indikaci BT. Kombinace BT s EBRT snižuje riziko relapsu v lymfatických uzlinách. Možností je také pooperační BT lůžka tumoru (pozitivní nebo blízké chirurgické okraje, lymfovaskulární nebo perineurální invaze) nebo v kombinaci s EBRT. Pro kombinovaný přístup jsou dávky EBRT v rozmezí 45–50 Gy. Dle závažnosti akutní toxicity se BT aplikuje s přestávkou 1–3 týdny. Doporučená dávka BT je 3 Gy × 7–8 frakcí nebo 4 Gy × 4–6 frakcí pro HDR a 10–24 Gy 0,4–0,6 Gy/h/24 h pro PDR. U samostatné HDR 4 Gy × 10 frakcí nebo 6 Gy × 8 frakcí pro malé tumory. Při samostatné PDR 60–66 Gy v 0,4–0,6 Gy/h/24 h. U pooperační BT lze zvažovat adjuvantní HDR 4 Gy × f frakcích pro resekci R0 (negativní resekční okraj) a 4 Gy × 6 frakcí pro resekci R1 (pozitivní resekční okraj) s EBRT 45 Gy/25 frakcí (14).

Záchranná brachyterapie

Záchranná BT v oblasti hlavy a krku se využívá především ve dvou obecně platných scénářích. Jednak u nádorů, které perzistují/progredují po předchozím ozáření, jednak u nádorů indukovaných předchozí radioterapií (duplicitní tumor v ozářeném poli). Možnost záchranné EBRT reiradiace existuje, ale z důvodu vysoké míry komplikací a nízké účinnosti je využívána velmi omezeně. Pro resekovatelné tumory je preferována chirurgická resekce, avšak její účinnost často omezuje vysoké procento pozitivních okrajů. V takových případech je adjuvantní reiradiace pomocí brachyterapie vhodnou léčebnou možností. U pacientů nevhodných pro chirurgický zákrok může být intersticiální brachyterapie proveditelnou alternativou, pokud lze dostatečně pokrýt cílový objem (CTV) smysluplnou dávkou a nejsou přítomny kontraindikující faktory, jako jsou invaze kostí, fistulace tumoru nebo krátká předpokládaná délka přežití. Při brachyterapii v dříve ozářených oblastech je nutné dbát na přísnější dávkové a objemové limity než při primární brachyterapii, protože

se pohybujeme v již jednou ozářeném terénu, kde jsou tolerační limity zdravých tkání fakticky vyčerpány (již byly aplikovány dávky 60–70 Gy). Několik studií podporuje efektivitu záchranné intersticiální brachyterapie, pokud je prováděna ve zkušených centrech a při pečlivém výběru pacientů. V případech, kdy se BT používá jako jediný způsob léčby (inoperabilní nálezy), se doporučuje aplikovat HDR 3,4 Gy × 15–17 frakcí, alternativně 4 Gy × 10 v případě krční lymfadenopatie 3 Gy × 10 frakcí. Při samostatné PDR 60–66 Gy v 0,4–0,6 Gy/h/24 h. V případě proběhlé operace a indikované pooperační reiradiace jsou dávky HDR 2,5 Gy × 12 frakcí nebo 3,4 Gy × 10 frakcí nebo 4 Gy × 8 frakcí. Pro PDR ve stejné indikaci 50–60 Gy 0,4–0,6 Gy/h/24 h. Pokud je v reiradiace použita kombinace EBRT 30–40 Gy s následným BT boostem jsou doporučené dávky HDR 2,5 Gy × 8 frakcí nebo 3 Gy × 6 frakcí nebo 4 Gy × 5 frakcí, pro PDR 20–27 Gy/0,4–0,6 Gy/h/24 h.

Celková dávka 30–40 Gy, při kombinaci EBRT reiradiace 16–24 Gy. Intersticiální brachyterapie může být rovněž účinná při recidivách v lymfatických uzlinách, kde je často úspěšně využívána při dávkách okolo 30 Gy s dosažením vysoké míry lokální kontroly a relativně nízkým výskytem závažných komplikací (15–16).

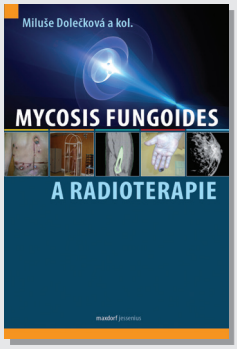
Závěr

Intersticiální BT představuje inovativní přístup v léčbě nádorů hlavy a krku, který umožňuje vysokou míru lokální kontroly díky přesnému dávkování záření s minimálním poškozením okolních tkání. Přesná distribuce dávky minimalizuje riziko dlouhodobých vedlejších účinků, jako jsou xerostomie a dysfagie, což vede ke zlepšení kvality života pacientů. Navzdory výhodám však intersticiální HDR brachyterapie vyžaduje značné technické a personální zajištění, to omezuje její širší dostupnost. Procedura je zároveň invazivní a nese s sebou riziko komplikací, jako je krvácení nebo infekce v místě implantace katétrů, je tedy nutný pečlivý výběr pacientů a plánování výkonu. Vhodnost metody závisí na lokalizaci a charakteristice nádoru, indikace musí být zvažována individuálně. Se stále se rozvíjejícími technologiemi, včetně pokročilých zobrazovacích metod a precizního plánování, existuje potenciál pro další zlepšení účinnosti a bezpečnosti této terapie.

LITERATURA

1. Bussu F, Tagliaferri L, Mattiucci G, et al. HDR interventional radiotherapy (brachytherapy) in the treatment of primary and recurrent head and neck malignancies. Head Neck. 2019;41(6):1667-1675.
2. Mazeron JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol. 2009;91(2):150-156.
3. Guinot JL, Bacorro W, Budrukkar A, et al. GEC-ESTRO recommendations for head & neck cancer brachytherapy (interventional radiotherapy): 2nd update with focus on HDR and PDR. Radiother Oncol. 2024;201:110533.
4. Kovacs G, Martinez-Monge R, Budrukkar A, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations for head & neck brachytherapy in squamous cell carcinomas: 1st update – Improvement by cross sectional imaging based treatment planning and stepping source technology. Radiother Oncol. 2017;122(2):248-254.
5. Farrag A, Voordeckers M, Tournel K, et al. Pattern of failure after helical tomotherapy in head and neck cancer. Strahlenther Onkol. 2010;186(9):511-516.
6. Due AK, Vogelius IR, Aznar MC, et al. Recurrences after intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma more likely to originate from regions with high baseline [18F]-FDG uptake. Radiother Oncol. 2014;111(3):360-365.
7. Hennequin C, Mazeron JJ, Chotin G. How to use the Paris system in the year 2001? Radiother Oncol. 2001;58(1):5-6.
8. Tucek L, Sirák I, Hodek M, et al. High-dose-rate brachytherapy at 3 Gy per fraction for lip carcinoma: Treatment outcomes and toxicity at 5-years. Brachytherapy. 2023;22(4):496-502.
9. Mut A, Guinot JL, Arribas L, et al. High dose rate brachytherapy in early stage squamous-cell carcinoma of the lip. Acta Otorrinolaringol Esp. 2016;67(5):282-287.
10. Bhalavat R, Budrukkar A, Laskar SG, et al. Brachytherapy in head and neck malignancies: Indian Brachytherapy Society (IBS) recommendations and guidelines. J Contemp Brachytherapy. 2020;12(5):501-511.
11. Strnad V. Treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer. Indications, technical aspects, and results of interstitial brachytherapy. Strahlenther Onkol. 2004;180(11):710-717.
12. Takacsi-Nagy Z, Ferenczi Ö, Major T, et al. Results of sole postoperative interstitial, high-dose-rate brachytherapy of T1-2 tongue tumours. Strahlenther Onkol. 2022;198(9):812-819.
13. Ferenczi O, Major T, Akiyama H, et al. Results of postoperative interstitial brachytherapy of resectable floor of mouth tumors. Brachytherapy. 2021;20(2):376-382.
14. Budrukkar A, Murthy V, Kashid S, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy Alone Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy and Brachytherapy for Early-Stage Oropharyngeal Cancers: Results From a Randomized Controlled Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024;118(5):1541-1551.
15. Li Y, Jiang Y, Qiu B, et al. Current radiotherapy for recurrent head and neck cancer in the modern era: a state-of-the-art review. J Transl Med. 2022;20(1):566.
16. Rodin J, Bar-Ad V, Cognetti D, et al. A systematic review of treating recurrent head and neck cancer: a reintroduction of brachytherapy with or without surgery. J Contemp Brachytherapy. 2018;10(5):454-462.

KNIŽNÍ NOVINKA



Miluše Dolečková a kolektiv

MYCOSIS FUNGOIDES A RADIOTERAPIE

Mycosis fungoides je závažné maligní onemocnění s obtížnou diagnostikou i léčbou. Jde o nejčastější formu kožního T-buněčného lymfomu. Onemocnění postihuje nejčastěji kůži, časem však může progredovat i do vnitřních tkání a orgánů. Přes poměrně viditelné kožní příznaky zůstává onemocnění často dlouho nediagnostikované nebo diagnostikované mylně. Většina případů se vyskytuje u osob starších 20 let a častěji se vyskytuje u mužů než u žen.

Publikace by měla zaplnit mezeru v české odborné literatuře a přispět jak k zlepšení diagnostiky, tak terapie. Hlavní autorkou je renomovaná expertka v oblasti radioterapie mycosis fungoides, MUDr. Miluše Dolečková, která působí na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice. Recenzentem knihy je prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

Kniha je kromě onkologů (zejména radioterapeutů) určena rovněž dermatologům, užitečná bude však také pro širší okruh lékařů, kteří se s tímto velmi závažným onemocněním mohou setkat.

Maxdorf 2024, 208 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-805-8, Cena: 895 Kč, Formát: 154 × 230 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

Intersticiální HDR brachyterapie nádorů penisu

Denisa Pohanková, Igor Sirák, Miroslav Hodek, Petr Paluska, Jakub Grepl, Linda Kašaová, Martina Šůnová, Miroslava Čapková, Jiří Petera
Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Intersticiální high-dose rate brachyterapie (HDR BRT) představuje slibnou metodu léčby časného karcinomu penisu, která v mnoha případech slouží jako alternativa k primární chirurgické léčbě. Tato technika umožňuje zachování celistvosti penisu až u 80 % pacientů, kteří by jinak museli podstoupit radikální operaci. Výsledkem je nejen lepší kvalita života pacientů, ale také výrazně nižší výskyt psychických problémů spojených s léčbou. Důležitým přínosem je rovněž možnost zachování sexuálních funkcí na úrovni srovnatelné s obdobím před zahájením léčby.

Klíčová slova: intersticiální brachyterapie, časné nádory penisu, HDR brachyterapie.

Interstitial HDR brachytherapy of penile cancer

Interstitial high-dose rate brachytherapy (HDR BRT) is a promising treatment method for early-stage penile cancer, which in many cases serves as an alternative to primary surgical treatment. This technique allows for the preservation of the penis integrity in up to 80% of patients who would otherwise require radical surgery. As a result, patients experience not only a better quality of life but also significantly fewer post-treatment psychological issues. An important benefit is also the ability to maintain sexual function at a level comparable to that before the treatment.

Key words: interstitial brachytherapy, early penile cancer, HDR brachytherapy.

Úvod

Karcinomy penisu (KP) jsou relativně vzácnou malignitou. V oblastech Evropy a Severní Ameriky se incidence pohybuje kolem < 1/100 000 obyvatel. Významně vyšší incidence je v rozvojových oblastech světa (Asie, Jižní Amerika), kde může dosahovat hodnoty až 19/100 000 obyvatel (1). Nejčastějším histologickým podtypem je skvamózní karcinom (95 % případů), jiné typy (sarkomy, melanom či lymfom) jsou velmi vzácné (2, 3). KP je onemocněním spíše starších mužů s maximem v 7. a 8. dekádě života, přibližně 70 % karcinomů je diagnostikováno v I nebo II stadiu onemocnění. Nejčastější lokalizací výskytu je oblast glandu a preputia.

Mezi nejdůležitější rizikové faktory vzniku KP patří chronický zánět předkožky, lichen sclerosus či neléčená fimóza. Dále je toto onemocnění spojeno s přítomností infekce HPV (Human papillomavirus, nejčastějšími podtypy jsou HPV 16 a 18). Předpokládá se, že až 50 % nádorů je způsobeno infekcí HPV virem (4). Cirkumcize snižuje riziko vzniku tohoto onemocnění, preventivní význam má zejména při provedení v dětském věku. V zemích, kde je standardně tento zákrok prováděn již dětem (některé asijské a africké oblasti), je riziko KP sníženo až o 70 % (3). Mezi další rizikové faktory se řadí také závislost na tabákových výrobcích (zvyšující riziko vzniku karcinomu až 4×) či malhygiena (5).

Chirurgická léčba

U časných karcinomů penisu jsou v současné době k dispozici různé orgán-záchovné metody léčby zahrnující laserovou terapii, excizi tumoru, kryoablaci či resurfacing glandu penisu. Tyto metody jsou porovnatelné s radikálním chirurgickým výkonem, kdy je možné zachovat sexuální a močové funkce, které jsou

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. 2025;19(1):11-14**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.002**
Článek přijat redakcí: 16. 9. 2024
Článek přijat k tisku: 17. 10. 2024

Denisa Pohanková
denisa.pohankova@fnhk.cz

také neodmyslitelně spojené s psychickým zdravím pacientů.

Radikální chirurgická léčba (totální nebo subtotální penektomie) vedoucí k velmi dobré lokální kontrole a přežití pacientů je celosvětově nejčastější léčebnou metodou. Tato léčba však může vést k významným psychologickým problémům vzhledem k orgánové mutilaci. Přibližně 40 % pacientů, kteří podstoupili chirurgickou léčbu, mají signifikantní zhoršení kvality života, u 50 % pacientů se objevují dlouhodobé psychologické problémy, v 60 % případů se zhoršují sexuální funkce (4, 6). Z těchto důvodů je důležitá možnost volby různých léčebných metod, které by penis mohly zachovat a přitom pacientovi nezhoršovat celkové přežití.

Léčba pomocí ionizujícího záření

Další léčebnou možností v případě časného onemocnění je využití ionizujícího záření – zevní radioterapie, intersticiální brachyterapie či brachyterapie pomocí muláží.

Zevní radioterapie (EBRT)

Léčba pomocí EBRT je metodou umožňující zachránit pacienta před mutilujícím chirurgickým výkonem, v současnosti se spíše využívá u lokálně či regionálně pokročilejších nádorů. Nutné je zajištění reprodukovatelné polohy, pacient je proto na ozařovací stůl položen v supinační poloze, penis je následně připevněn do krytu tvořeného plexisklem k reprodukovatelnosti dávky záření do cílové oblasti. Radioterapie může být kombinovaná s chemoterapií ve formě neoadjuvantní léčby, eventuálně jako definitivní léčba u neresekovatelného onemocnění (7).

Brachyterapie

Všeobecně maximální velikost nádorového ložiska vhodného k brachyterapii (BRT) je 4 cm, při větší lézi by docházelo k většímu riziku ulcerace a nekrózy. V léčbě karcinomu penisu se mohou využívat různé brachyterapeutické metody. Základní charakteristikou BRT je prudký dávkový spád, díky kterému dochází k šetření okolních zdravých tkání.

1) **Intersticiální low-dose rate brachyterapie (LDR BRT)** je starší metodou, využívanou zejména v minulosti, dávkový příkon je 0,2–2 Gy/hod. Nevýhodou je nutnost manuálního zavádění iridiových drátů do ozařované oblasti, s čímž je spojené zvýšené riziko radiační zátěže pro ošetřující personál. Radioaktivní zdroj je zaváděn v celkové nebo regionální anestezii za využití různých templátů, pomocí kterých se zavádí duté ocelové jehly. Zavedení jehel se řídí pomocí Pařížského dozimetrického systému, jehly jsou zavedeny paralelně ve stejné vzdálenosti od ostatních jehel. Klinický cílový objem (CTV) je 1 cm lem okolo nádorového ložiska. Předepsaná dávka je 60–65 Gy během 5 dní. Po dokončení ozáření jsou opět v lokální nebo celkové anestezii odstraněny ocelové jehly.
2) **High-dose rate brachyterapie (HDR BT)** je v současnosti preferovanou léčebnou metodou, kdy dávkový příkon je > 12 Gy/hod (8). Výhodou je vyšší stupeň radiační bezpečnosti oproti LDR BRT, zlepšení dávkové distribuce v cílovém objemu, pohodlí pacienta (krátké ozáření 2× denně), v neposlední řadě také nákladová efektivita metody (9). Na druhé straně je tato léčebná metoda spojená se zvýšeným rizikem komplikací, proto je velmi důležité zvolení optimální dávky a frakcionačního schématu (10, 11).

Další výhodou brachyterapie je možnost využití chirurgické léčby jako záchranné léčebné metody v případě rekurence onemocnění po této léčbě. Dle výsledků studií porovnávajících primární chirurgickou léčbu a brachyterapii je 5letý OS v obou skupinách velmi podobný (76 % po chirurgické léčbě vs. 73 % po brachyterapii), na druhou stranu penektomie vede k vyššímu 5letému LC v porovnání s brachyterapií (84 % vs. 74 %) i přes vyšší morbiditu (12).

Metodika HDR BRT

Léčbu HDR BRT u karcinomů penisu používáme na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové již od roku 2001. K intersticiální HDR brachyterapii jsou indikováni pacienti s časným karcinomem penisu. Před zahájením léčby podstupují pacienti fyzikální vyšetření, stagingové UZ pánevních a tříselných lymfatických uzlin, ev. CT či MR k vyloučení diseminace onemocnění, nutná je histologická verifikace nádorového ložiska. Ve většině případů pacienti přicházejí z urologické ambulance s již provedenou cirkumcizí.

Zavedení vodičů k brachyterapii se provádí v krátkodobé nitrožilní celkové nebo spinální anestezii. Nejdříve je zaveden Foleyův močový katétr k verifikaci lokalizace uretry. V minulosti jsme využívali techniku zavedení dutých ocelových jehel o průměru 1,6 mm k dosažení rigidní geometrie implantátu. Před samotnou implantací jsme plánovali konfiguraci jehel označením bodů na pacientově kůži, kudy měly jehly vstoupit přes kůži do ložiska a následně na druhé straně vystoupit tak, abychom zajistili pokrytí CTV podle pravidel Pařížského systému. Jehly byly zavedeny a zafixovány pomocí mamárního intersticiálního brachyterapeutického templátu se čtvercovou geometrií a separací 10 mm mezi jehlami. Templát se skládá ze 2 čtvercových plastových destiček s vícečetnými otvory vzdálenými od sebe v 1 cm intervalech. Obě destičky jsou spojené můstkem, který je udržuje v paralelním postavení po celou dobu terapie. Na penis se dále nasazuje molitanový límec k zajištění stabilní pozice orgánu během léčby. V rámci plánování je určen počet rovin (1–3) podle individuálních charakteristik každého pacienta. U některých pacientů jsou využívány vnější roviny zavedených jehel, procházejících mimo penis, čímž získáme optimální dávkové pokrytí povrchu ozařované oblasti (Obr. 1–4).

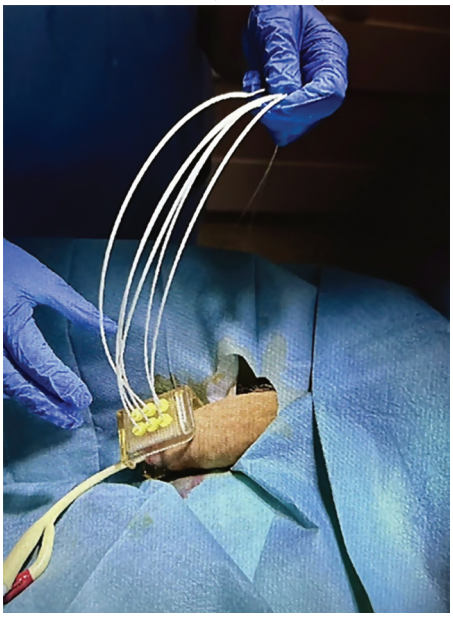
Plánování v minulosti

Při zahájení léčby HDR brachyterapie v roce 2001 jsme neměli k dispozici žádné doporučení, proto byla tato léčba založená pouze na naší zkušenosti s LDR-BRT. Zhodnocení velikosti GTV (gross tumor volume) bylo založeno na inspekci a palpaci ložiska lékařem. Na GTV byl následně vytvořen okraj 0,5–1 cm za vytvoření CTV (clinical target volume).

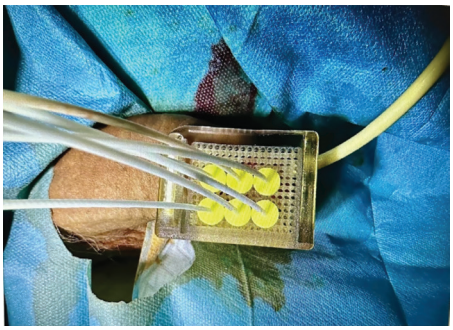
Obr. 1. *Nález před léčbou*



Obr. 2. *Zavedení brachyterapeutických vodičů*

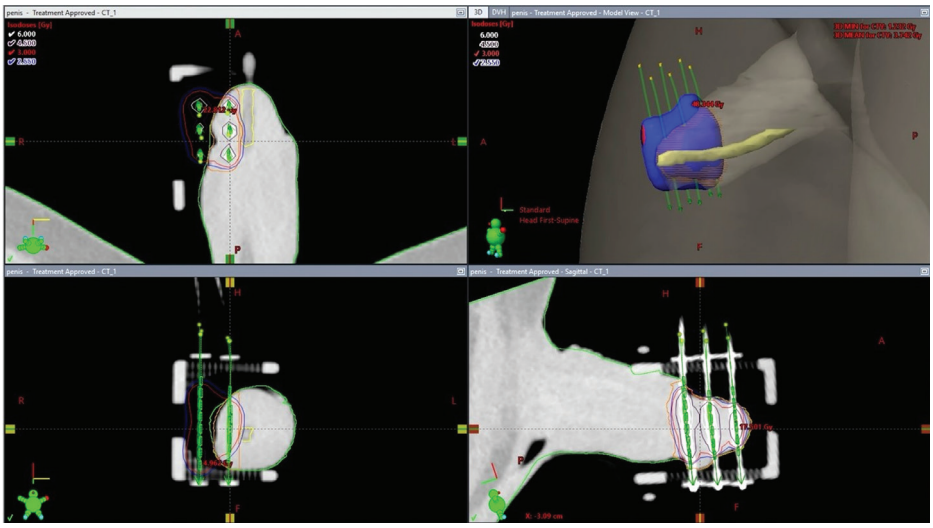


Obr. 3. *Zavedení brachyterapeutických vodičů*



Vzhledem ke vzniku artefaktů způsobených ocelovými jehlami jsme pro plánování nemohli použít plánovací CT k zakreslení cílových objemů a rizikových orgánů. Využívali jsme doporučení Pařížské školy, kdy v případě aplikace rigidních jehel a templátu může být vynecháno zobrazování pro kalkulaci dávky. Takový přístup předpokládá, že byla dosažena standardní dávková distribuce implantátů a může být použita standardní dávková kalkulace. Musí být zajištěno precizní měření vzdálenosti mezi šablonami a délek aktivních zdrojů s přesností na 1 mm. Přesně jsme měřili vzdálenosti mezi 2 destičkami fixačního templátu, mezi špičkou jehly a destičkou, mezi špičkou jehly a bodu výstupu jehly z mukózy a mezi špičkou jehly a bodem vstupu jehly do mukózy. Tyto hodnoty byly přesunuty do plánovacího systému (program pro čtvercovou geometrii). Referenční bod byl určen v 5 mm od roviny jehel a na povrchu mukózy. Geometrická optimalizace byla použitá pro výpočet dávky.

Obr. 4. *Příprava ozařovacího plánu*



Plánování HDR BRT v současnosti

Od roku 2020 byly nahrazeny rigidní ocelové jehly plastickými brachyterapeutickými katétry, které již netvoří artefakty na CT, a proto můžeme využívat 3D-CT plánování.

Pacient je přijat k hospitalizaci v pondělí, kdy podstoupí celkové interní a anesteziologické vyšetření. Následující den se v lokální nebo celkové anestezii na brachyterapeutickém zákrokovém sálku provádí aplikace brachyterapeutických jehel a templátu. Finální zavedení vodičů kontroluje fyzik, který dle potřeby doporučuje navýšení počtu vodičů i mimo oblast penisu ke zlepšení dávkové distribuce. Celý zákrok trvá přibližně 20 minut, poté pacient odjíždí na oddělení, zahajuje se léčba kortikosteroidy k prevenci otoku penisu a ATB profylaxe (Amoksiklav 1,2 g i. v. à 8 hodin). Během třetího dne hospitalizace je u pacienta provedeno plánovací CT, na jehož základě se vytváří izodózní plán. Ve většině případů pacienti obdrží první frakci již v odpoledních hodinách 2. den po zavedení brachyterapeutických vodičů (tzn. 3. den od přijetí k hospitalizaci). Aplikace brachyterapie je prováděna 2× denně ve všední dny s minimálním rozestupem 6 hodin mezi jednotlivými frakcemi, o víkendech brachyterapie neprobíhá. 16. den hospitalizace je aplikována poslední (18.) frakce, po které jsou odstraněny brachyterapeutické vodiče a močový katétr, pacient je propuštěn do domácího prostředí (Obr. 5).

Předepsaná dávka je 18 frakcí po 3 Gy (celkem 54 Gy), která se aplikuje 2× denně s minimálně 6hodinovým intervalem mezi jednotlivými frakcemi. 90 % CTV musí být pokryto nejméně 90 % předepsané dávky (D90), V150 by mělo být menší než 35 % předepsaného objemu. Ozáření je aplikováno pomocí HDR automatického afterloadingového přístroje GammaMed (MDS Nordion, Haan, Germany). Dávková distribuce se na našem pracovišti v současné době počítá pomocí plánovacího systému BrachyVision (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA).

Obr. 5. *Nález 7 měsíců po léčbě*



Díky HDR brachyterapii jsme schopni v současné době zachránit celistvost penisu přibližně u 80 % pacientů, přičemž u 20 % pacientů se po brachyterapeutické léčbě vyskytne lokální rekurence, která je ve většině případů řešena chirurgicky. Akutní toxicita se objevuje u všech pacientů, ve většině případů se jedná o mukozitidu G2, ustupující do 8 týdnů od ukončení BRT. V rámci pozdní toxicity se objevují nejčastěji angiektázie G1, v ojedinělých případech může dojít ke stenóze uretry, výjimečně k ulceraci.

Po dokončení léčby jsou pacienti pozváni na první kontrolu za měsíc po dokončení

léčby, poté jsou sledováni v 3 měsíčních intervalech první 3 roky, à 6 měsíců další dva roky a následně 1× ročně za pravidelných kontrol v onkologické i urologické ambulanci.

Závěr

HDR-BRT v léčbě časných karcinomů penisu je alternativou chirurgického zákroku u dobře selektovaných pacientů. Důležitou výhodou je možnost zachování orgánu, která vede k lepší kvalitě života, zlepšení psychiky a zachování sexuálních funkcí. V případě recidivy je stále v záloze provedení záchranné chirurgické léčby, přičemž tento léčebný postup nezhoršuje celkové přežití pacientů.

LITERATURA

1. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing World. Lancet Oncol. 2004; 5(4):240-247.
2. Mosconi AM, Roila F, Gatta G, et al. Cancer of the penis. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;53(2):165-177.
3. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. Transl Androl Urol. 2017;6(5):785-790.
4. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, et al. Incidence trends in primary malignant penile cancer. Urol Oncol Semin Orig Investig. 2007;25(5):361-367.
5. Büchler T. In: Speciální onkologie. Praha: Maxdorf, s r. o.; 2020.
6. Maddineni SB, Lau MM, Sangar VK. Identifying the needs of penile cancer sufferers: A systematic review of the quality of life, psychosexual and psychosocial literature in penile cancer. BMC Urol. 2009;9(1):8.
7. Korzeniowski MA, Crook JM. Contemporary role of radiotherapy in the management of penile cancer. Transl Androl Urol. 2017;6(5):855-867.
8. Pohanková D, Sirák I, Vošmik M, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy as an Organ-Sparing Treatment for Early Penile Cancer. Cancers. 2022;14(24):6248.
9. Petera J, Sirák I, Kašaová L, et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of penile carcinoma--first experience. Brachytherapy. 2011;10(2):136-140. https://doi.org/10.1016/j.brachy.2010.05.007.
10. Martz N, Bodokh Y, Gautier M, et al. High-dose rate brachytherapy in localized penile cancer: 5-Year clinical outcome analysis. Clin Transl Radiat Oncol. 2021;27:89-95.
11. Marbán M, Crook J, Keyes M, et al. High-dose-rate brachytherapy for localized penile cancer: Evolution of a technique. Brachytherapy. 2020;19(2):201-209.
12. Hasan S, Francis A, Hagenauer A, et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. Brachytherapy. 2015;14(4):517-524.

ON-LINE KURZ

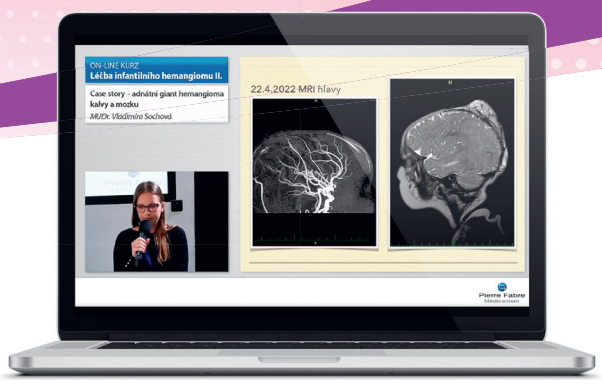
Léčba infantilního hemangiomu II.

OBSAH KURZU

- **Současné a budoucí postupy léčby infantilních hemangiomů**
  MUDr. Josef Mališ
- **Case story – adnátní giant hemangioma kalvy a mozku**
  MUDr. Vladimíra Sochová
- **Case story infantilní hemangiomy pohledem dermatologa**
  MUDr. Dana Prusíková
- **GLUT-1 receptor – pomocník v diagnostike IH**
  MUDr. Michaela Murgašová

ODBORNÝ GARANT:
MUDr. Josef Mališ

POŘADATEL:
Společnost Solen, s. r. o.,
ve spolupráci s Klinikou dětské hematologie a onkologie 2. LF a FN Motol



POČET KREDITŮ **2**

Registrace **ZDARMA**

TERMÍN
prosinec 2023
až listopad 2024
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ PARTNER
Pierre Fabre Médicament

Akcelerovaná parciální radioterapie časného karcinomu prsu pomocí perioperační intersticiální HDR brachyterapie

Denisa Pohanková, Igor Sirák, Miroslav Hodek, Linda Kašaová, Martina Šůnová, Miroslava Čapková, Petr Paluska, Jakub Grepl, Jiří Petera
Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Akcelerovaná parciální iradiace prsu (APBI) je ověřená metoda ozáření pacientek s časným karcinomem prsu, které splňují indikační kritéria. Perioperační zavádění brachyterapeutických vodičů zkracuje celkovou dobu léčby z několika týdnů na přibližně 14 dní a umožňuje zavádění vodičů pod přímou vizuální kontrolou ihned po odstranění nádorového ložiska. Díky screeningovému programu a časné diagnostice pacientek stále roste počet pacientek vhodných pro tuto léčbu.

Klíčová slova: HDR brachyterapie prsu, časný karcinom prsu, APBI.

Accelerated partial radiotherapy of early breast cancer using perioperative interstitial HDR brachytherapy

Accelerated partial breast irradiation (APBI) is a well-established technique for irradiating patients with early-stage breast cancer who meet the indication criteria. The perioperative insertion of brachytherapy catheters reduces the overall treatment time from several weeks to approximately 14 days and allows for catheter placement under direct visual control immediately after tumor removal. Thanks to screening programs and early-stage diagnosis, the number of patients eligible for this treatment continues to rise.

Key words: HDR breast brachytherapy, early breast cancer, APBI.

Úvod

Karcinom prsu je nečastějším nádorovým onemocněním žen v České republice. Incidence karcinomu prsu ve vyspělých zemích neustále stoupá, v roce 2021 bylo v České republice s tímto onemocněním diagnostikováno 7 437 pacientek (139,6 nových případů na 100 000 obyvatel), mortalita má klesající tendenci, v roce 2021 podlehlo v ČR této diagnóze 1 786 pacientek (335 úmrtí na 100 000 obyvatel) (1). Intenzivní screeningový program v posledních letech vede k nárůstu počtu pacientek diagnostikovaných v časném stadiu onemocnění (I. a II. stadium, přibližně 70 % pacientek) a k poklesu počtu pacientek diagnostikovaných v pokročilém stadiu (III. a IV. stadium) (2).

Mezi rizikové faktory onemocnění patří pozitivní rodinná anamnéza na karcinom prsu u příbuzných 1. řádu, ženské pohlavní hormony (zejména estrogeny), časná menarché a pozdní menopauza, krátké období laktace, BMI a mnohé další (3).

Léčba časného karcinomu prsu

Zásadní je správně zvolený terapeutický postup, o kterém rozhoduje multidisciplinární tým, jehož součástí je patolog, chirurg, klinický onkolog, radioterapeut a radiolog. U většiny pacientek s časným karcinomem prsu je indikován chirurgický výkon (výjimkou jsou pacientky straší 75 let v době diagnózy, polymorbidní pacientky, histologie silně hormonálně dependentního nádoru nebo samotná preference pacientek – v těchto případech může být od chirurgického výkonu ustoupeno). Nejčastějším operačním výkonem je

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. 2025;19(1):15-17**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.003**
Článek přijat redakcí: 16. 9. 2024
Článek přijat k tisku: 17. 10. 2024

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

parciální mastektomie s odběrem sentinelové lymfatické uzliny (SLU).

Další důležitou léčebnou složkou po provedené chirurgické léčbě je zahájení hormonální terapie u premenopauzálních i postmenopauzálních pacientek s pozitivními steroidními hormony (ER > 1 %). U premenopauzálních pacientek se buď zahajuje terapie tamoxifenem účinkujícím nezávisle na menopauzálním stavu pacientek, eventuálně se může aplikovat inhibitor aromatáz spolu s ovariální ablací/supresí. U postmenopauzálních pacientek můžeme využít tamoxifen i inhibitor aromatázy.

Radioterapie je druhou významnou součástí léčby karcinomu prsu po primární chirurgické operaci. Neprovedení pooperačního ozáření je možné, pokud se jedná o starší pacientky (> 70 let) s dobře diferencovaným karcinomem do 2 cm velikosti vykazujícím hormonální senzitivitu, pokud v rámci operace bylo dosaženo dostatečných resekčních okrajů.

Pooperační ozáření

U časného karcinomu prsu bývá běžně provedena zevní radioterapie (EBRT) celého prsu (WBI) pomocí lineárního urychlovače, kdy pacientka leží v supinační poloze s horními končetinami za hlavou. U pacientek s levostranným karcinomem je v současné době léčebným standardem tzv. radioterapie v hlubokém nádechu (Deep Inspitiradion Breath Hold, DIBH), která má za cíl snížení kardiální morbidity při snížení dávek na srdce a koronární cévy.

Až 85 % lokálních recidiv se objevuje v blízkosti primárního lůžka tumoru. Z tohoto důvodu může při zevní radioterapii u některých pacientek docházet k přeléčenosti (4). Další nevýhodou EBRT je celková doba léčby, která je 3–7 týdnů (v závislosti na vybraném frakcionačním schématu). U pacientek s nízkým rizikem recidivy může být proto alternativou pouze ozáření lůžka tumoru s bezpečnostním okrajem, což vede ke zkrácení celkové doby radioterapie (accelerated partial breast irradiation, APBI). K APBI se dají využít různé techniky:

1) zevní radioterapie (3D, IMRT, intraoperativní radioterapie elektronovým svazkem, Intrabeam)
2) balónková brachyterapie (MammoSite)
3) multikatetrová intersticiální brachyterapie (MIB)

Pomocí velkých studií byla prokázána noninferiorita APBI v porovnání s ozářením celého prsu (WBI). Největší zkušenosti a nejdelší doba sledování jsou s MIB kombinovanou s brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem (MIB HDR BRT). Tato léčebná metoda navazuje na tumorektomii a exstirpaci sentinelové lymfatické uzliny, po které jsou zaváděny duté ocelové jehly nebo plastické brachyterapeutické trubičky do oblasti lůžka tumoru s bezpečnostním okrajem. Do těchto jehel nebo trubiček následně zajíždí malý zdroj záření s vysokou aktivitou, který po předem určenou dobu zastavuje ve stanovených pozicích, díky čemuž dochází k vysoce konformnímu ozáření cílového objemu. Základní charakteristikou brachyterapie je prudký dávkový spád do okolí, čímž dochází k šetření okolních zdravých tkání. Běžná dávka je 34 Gy v 10 frakcích, které se aplikují 2× denně s minimálním rozestupem 6 hodin mezi jednotlivými frakcemi.

Brachyterapie může být také využitá jako boost k WBI, kdy dochází k navýšení dávky do lůžka tumoru, kde je nevyšší riziko rekurence onemocnění. Provádí se při těsných nebo mikroskopicky pozitivních okrajích po odstranění tumoru, další možností je využití této metody u hluboko uložených tumorů, kdy při jiných metodách by mohlo dojít ke zhoršení kosmetického efektu (vznik teleangiektázií jako pozdního nežádoucího účinku) (5).

APBI

APBI (akcelerovaná parciální iradiace prsu) je prověřenou technikou ozařování využívanou u dobře selektovaných pacientek s časným karcinomem prsu a vhodnou finální histologií. HDR BRT APBI se na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové využívá již od roku 2012. Ve světě se běžně tato metoda zahajuje několik týdnů až měsíců od chirurgického zákroku (snaha o snížení komplikací s hojením rány, čekání na finální histologii). Na našem pracovišti jsme od roku 2012 začali zavádět brachyterapeutické vodiče již přímo během chirurgického zákroku ihned po odstranění nádorového ložiska a exstirpaci sentinelové lymfatické uzliny. Základním cílem tohoto léčebného postupu je celkové zkrácení doby terapie, nespornou výhodou je potom zavádění brachyterapeutických vodičů pod přímou vizuální kontrolou.

Díky preciznímu mamografickému screeningovému programu i přes striktní indikační kritéria stále roste počet pacientek vhodných k léčbě pomocí APBI díky verifikaci pacientek v časném stadiu onemocnění.

Pro APBI musí mít pacientky splněná vstupní kritéria (6):

- věk alespoň 55 let
- histologická verifikace invazivního duktálního/lobulárního karcinomu nebo duktálního karcinomu in situ
- maximální velikost ložiska 3 cm
- pN0 M0
- unifokální a unicentrický karcinom
- R0 resekce
- hormonální senzitivita
- HER2 negativita
- BRCA negativita
- nepřítomnost lymfangioinvaze a angioinvaze

Vstupními vyšetření, které pacientka musí podstoupit, jsou mamografie a UZ prsu, core cut biopsie k histologické verifikaci nádorového ložiska, RTG S + P a UZ břicha k vyloučení vzdálených metastáz.

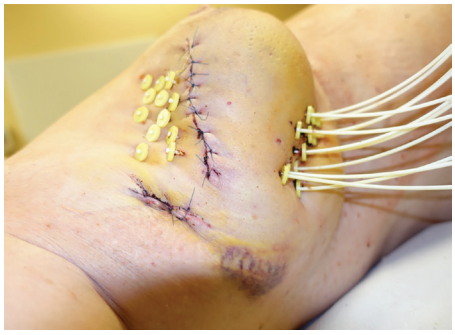
Chirurgická léčba a brachyterapie

Na operačním sále je provedena tumorektomie s bezpečnostním lemem alespoň 1 cm, poté jsou do oblasti lůžka tumoru vloženy 4 titanové klipy označující kraniální, kaudální, mediální a laterální okraj ohraničující ložisko tumoru. Do oblasti kavity po resekci se vloží drén, který odvádí přebytečnou tekutinu, ke snížení rizika postoperativního séromu. Dalším krokem je odběr sentinelové lymfatické uzliny, aby mohl být proveden kompletní staging. V tuto chvíli přichází na řadu radiační onkolog, který zavádí duté ocelové jehly přes oblast celé nádorové kavity. Snahou je zachování vzdálenosti alespoň 5 mm od žeber pod operovanou oblastí a 10 cm od povrchu kůže nad kavitou. Vzdálenost mezi jehlami by měla být 15 mm v trojúhelníkovém rozložení v jedné až čtyřech rovinách. Roviny implantátu jsou vloženy podle předpokládaného klinického cílového objemu (CTV) k překrytí okrajů CTV. Následně jsou duté jehly nahrazeny plastovými katétry a je zajištěna jejich pevná fixace pomocí fixačních knoflíků. Poté chirurg zašije operační ránu a pacientka opouští operační sál (Obr. 1–3).

Obr. 1. *Perioperační zavedení brachyterapeutických vodičů*



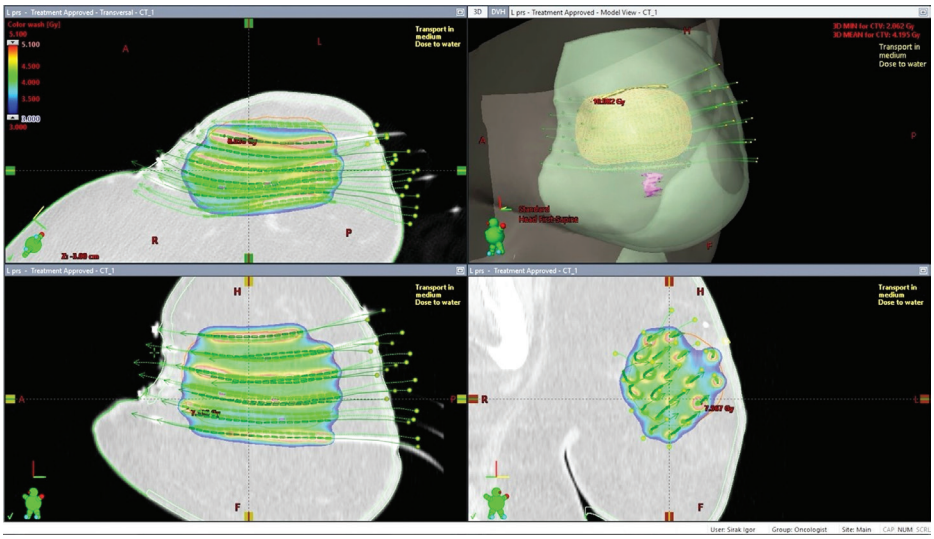
Obr. 2. *Zavedené brachyterapeutické vodiče*



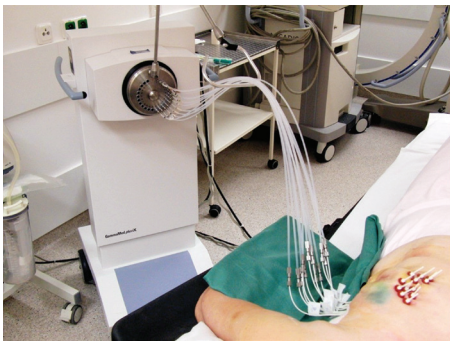
Obr. 3. *Zavedené brachyterapeutické vodiče*



Obr. 4. *Příprava ozařovacího plánu*



Obr. 5. *Příprava pacientky na ozáření*



Čtvrtý až pátý den po operaci jsou pacientky přeloženy z Chirurgické kliniky na Kliniku onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové. V den překladu je pacientkám provedeno plánovací CT, před kterým je odstraněn drén z operační rány. Plánovací CT je provedeno s 1 mm vzdálenostmi mezi jednotlivými řezy, abychom mohli exaktně zobrazit pozice brachyterapeutických vodičů (Obr. 4).

Do plánovacího systému je zakreslena 3D pozice brachyterapeutických katétrů, chirurgické titanové klipy a kůže. Umístění tumoru je zrekonstruováno pomocí chirurgické jizvy, klipů a preoperativní mamografie. CTV je zakresleno tak, aby byl bezpečnostní okraj alespoň 20 mm v okolí předpokládaného nádorového lůžka. Léčba je zahájena přibližně 6. den od operace, vždy po verifikaci výsledku finální histologie (Obr. 5). Dávka na oblast CTV je 34 Gy/10 frakcí aplikovaná 2× denně s minimálním rozestupem 6 hodin mezi jednotlivými frakcemi, o víkendech ozařování neprobíhá. Po poslední frakci jsou odstraněny brachyterapeutické katétry a pacientka je propuštěna do domácí péče s nově zahájenou adjuvantní hormonální terapií (anastrozol nebo tamoxifen) na 5 let.

Vzhledem k tomu, že při samotném zavádění brachyterapeutických vodičů v průběhu operace ještě není známá finální histologie, objevuje se přibližně u 10 % pacientek v této histologii nepříznivý prognostický faktor, kvůli kterému nemůže být provedená plánovaná APBI (pozitivní sentinelová lymfatická uzlina, multicentricita tumoru, pozitivní resekční okraje). Zavedené katétry ale velmi dobře v tuto chvíli poslouží k podání boostu do kavity nádoru v kombinaci s WBI, kdy se nejdříve aplikuje boost na lůžko tumoru pomocí brachyterapeutických vodičů, které jsou následně odstraněny a pacientky podstoupí zevní radioterapii.

Mezi akutními komplikacemi APBI se mohou objevit dehiscence rány, infekce, sérom, přechodná radiodermatitida grade I. Pozdní toxicita se objevuje v malém počtu případů, jedná se zejména o vznik fibróz či angiektázií.

Poléčebné sledování

První kontrola v ambulanci radiačního onkologa je přibližně za 1 měsíc po dokončení brachyterapeutického kurzu, poté každé 3 měsíce po dobu 5 let a 1× ročně po tomto období. První mamografie a UZ vyšetření je u pacientek prováděno za 6 měsíců od brachyterapie, poté 1× ročně.

Závěr

Perioperativní MIB APBI je léčebnou metodou u dobře selektovaných pacientek s časným karcinomem prsu, která vede k velmi dobrým léčebným i kosmetickým výsledkům. Výhodou je zkrácení celkové doby léčby z několika týdnů na přibližně 14 dní (doba od operace po vytažení vodičů) a možnost využití vizuální kontroly při zavádění brachyterapeutických vodičů perioperačně.

LITERATURA

1. Úzis. Available from: https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf.
2. SVOD. Available from: https://old.svod.cz/analyse.php?modul=stadia#.
3. Prausová J. Karcinom prsu – problém i v 21. století. Interní Med. 2010;12(1):26-32.
4. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. Radiother Oncol. 2010;94(3):274-279.
5. Kauer-Dorner D, Berger D. The Role of Brachytherapy in the Treatment of Breast Cancer. Breast Care. 2018;13(3):157-161.
6. Pohanková D, Sirák I, Jandík P, et al. Accelerated partial breast irradiation with perioperative multicatheter interstitial brachytherapy – a feasibility study. Brachytherapy. 2018;17(6):949-955.

Fyzikální aspekty plánování HDR intersticiální brachyterapie

Petr Paluska
Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (high dose rate brachytherapy, HDR BRT) je dnes prováděna výhradně automatickými afterloadingovými ozařovači. Nejčastějšími jsou aplikace intrakavitární a intersticiální, případně jejich kombinace. Důležitým aspektem plánování intersticiální brachyterapie je spolupráce lékaře s fyzikem již ve fázi zavádění aplikátorů. Úprava geometrie zavedených aplikátorů v pozdější fázi již často není realizovatelná. Pro výpočet ozařovacích plánů brachyterapie lze využít řadu zobrazovacích modalit. V článku jsou shrnuty fyzikální parametry hodnocení kvality ozařovacích plánů a cíle jejich optimalizace.

Klíčová slova: HDR brachyterapie, intersticiální brachyterapie, plánování radioterapie.

Physical aspects of HDR interstitial brachytherapy planning

High dose rate brachytherapy is realized solely by automatic afterloading irradiators nowadays. The most common are intracavitary and interstitial applications. Cooperation between a physician and a physicist before insertion of applicators is a very important aspect. Changes of applicators' geometry are usually not possible afterwards. A range of imaging modalities can be used for brachytherapy planning. A physical parameters useful for quality assessment and optimization of the plans are presented in this article.

Key words: HDR brachytherapy, interstitial brachytherapy, radiotherapy planning.

Úvod

Brachyterapie je ozařovací technika využívající ozařování cílového objemu z velmi malé vzdálenosti. V případě intersticiální brachyterapie jsou aplikátory zaváděny přímo do nádoru či nádorového lůžka. Oproti zevní radioterapii tak lze dosáhnout vysokého dávkového gradientu mezi ozařovanou oblastí a okolní zdravou tkání. Ionizující záření využívané v brachyterapii je produkováno tzv. uzavřenými radionuklidovými zdroji, malými zapouzdřenými radionuklidovými gama zářiči o vysoké aktivitě. Použitím uzavřených radionuklidových zdrojů se brachyterapie liší od nukleární medicíny, kde se používají radionuklidové zdroje otevřené. V minulosti byla brachyterapie nejčastěji prováděna pomocí radia ^{226}Ra, dnes se používají radionuklidy ^{192}Ir, ^{137}Cs, ^{198}Au, ^{125}I a ^{103}Pd.

Na našem pracovišti používáme zdroj ^{192}Ir o nominální aktivitě 370 GBq, s poločasem přeměny 74 dní. Nominální aktivita je udávána v čase na počátku životního cyklu zdroje. Aktivita zdroje postupem času klesá a po čtyřech měsících dosáhne hodnoty nižší než je třetina aktivity počáteční. Abychom dlouhodobě udrželi časovou efektivitu léčby, vyměňujeme pravidelně třikrát ročně starý zdroj za nový s vysokou aktivitou.

Technika afterloadingu

K provádění intersticiální brachyterapie se dnes využívá technika afterloadingu, tedy dodatečného zavedení zdroje záření do aplikátoru. Automatické afterloadingové přístroje (Obr. 1) přesunují zdroj záření ze stíněného trezoru, umístěného v přístroji, skrze propo-

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. 2025;19(1):18-21**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.004**
Článek přijat redakcí: 12. 11. 2024
Článek přijat k tisku: 28. 11. 2024

Ing. Petr Paluska, Ph.D.
petr.paluska@fnhk.cz

jovací trubice do aplikátoru v těle pacienta. Po ozáření, trvajícím zpravidla několik málo minut, je zdroj opět zasunut do bezpečné polohy ve stíněném trezoru.

Oproti technikám manuálního zavádění radioaktivních zdrojů, které se prováděly od zrodu využívání ionizujícího záření v medicíně již od počátku 20. století, poskytuje technika automatického afterloadingu inherentně vyšší radiační ochranu personálu. Zdravotnický personál již není přítomen zavádění vlastního radioaktivního zdroje, lékař má dostatek času k umístění neaktivního aplikátoru. Polohu zaváděných aplikátorů je navíc možné dodatečně upravit tak, aby výsledné rozložení dávky ionizujícího záření bylo co nejlepší. Rovněž použití různých zdrojů záření prošlo více než stoletým postupným vývojem: od radiových či radonových zdrojů s nízkým dávkovým příkonem (LDR = low dose rate), přes kobaltové jehly, tantalové či iridiové drátky až po umělé radioizotopy s vysokým dávkovým příkonem (HDR = high dose rate). Širší využití automatických afterloadingů v osmdesátých letech 20. století umožnilo využívání vysokoaktivních radionuklidových zdrojů, a tedy i rychlejší dodání požadované dávky záření. Nicméně zvýšení dávkového příkonu má i své konsekvence radiobiologické (1).

Zobrazovací modality pro plánování brachyterapie

Pro výpočet ozařovacího plánu se standardně používá trojrozměrné zobrazení výpočetní tomografií (CT). Pro lepší zobrazení měkkých tkání je ve specifických případech vhodné doplnit zobrazení magnetickou rezonancí (MR) a obě tato zobrazení vzájemně zregistrovat. Pro výpočty ozařovacích plánů brachyterapie lze v principu využít i samotné MR zobrazení. V případě CT zobrazení je vhodnější namísto kovových jehel volit jehly či katétry plastové. Kovové materiály vytváří v CT obraze nechtěné artefakty, které mohou znemožnit kvalitní zobrazení nádorového ložiska. Podobná situace nastává, pokud se ve zobrazované oblasti nacházejí kovové implantáty. Např. přítomnost zubních výplní velmi komplikuje zobrazení nádorů jazyka. MR zobrazení nelze využít, jsou-li zavedeny feromagnetické aplikátory. Proto je vhodnější namísto ocelových jehel použít jehly titanové nebo plastové, případně plastové katétry. Z výše uvedených důvodů se jako optimální jeví použití plastových aplikátorů, nicméně proti hovoří jejich cena, běžně několikanásobně vyšší v porovnání s aplikátory kovovými.

Při intersticiální brachyterapii prostaty využíváme zobrazení transrektálním ultrazvukem. Při této aplikaci zavádíme do prostaty ocelové jehly. Ultrazvukové zobrazení jehel přímo při jejich zavádění nám umožňuje jejich přesnou polohu průběžně upravovat. Nasnímáním série rovnoběžných řezů vytvoříme trojrozměrný obraz prostaty i zavedených jehel, použitelný pro výpočet ozařovacího plánu.

Do jednotlivých řezů trojrozměrného obrazu, ať už CT, MR nebo UZ, zakresluje lékař tzv. cílové objemy a kritické orgány. Nádorový objem GTV (gross tumor volume) je makroskopický zhoubný nádor, jehož rozsah a umístění jsou buďto hmatná, nebo viditelná, či jinak prokazatelná. U intersticiální brachyterapie nelze často GTV definovat, neboť předchozím chirurgickým zákrokem byl tumor odstraněn (např. u sarkomů měkkých tkání nebo karcinomu prsu). Klinický cílový objem CTV (clinical target volume) je tkáňový objem obsahující makroskopicky prokazatelný GTV a/nebo subklinický mikroskopický rozsev zhoubného onemocnění, který je nutné odstranit. Tento objem musí být léčen tak, aby se dosáhlo léčebného záměru. Plánovací cílový objem PTV (planning target volume) jako geometrický koncept, bez kterého se neobejdeme v zevní radioterapii za účelem zohlednění všech možných geometrických změn a nepřesností, je v intersticiální brachyterapii ve většině případů identický s CTV (2, 3).

Výpočet a optimalizace ozařovacího plánu

Záměrem brachyterapie je dodat předepsanou dávku ionizujícího záření, pokrývající cílový objem, a zároveň dosáhnout nejvyšší možné homogenity dávkové distribuce v cílovém objemu. K dosažení vhodné dávkové distribuce v cílovém objemu byly vypracovány tzv. dozimetrické systémy, jejichž účelem je určit pravidla, jak nejlépe umístit zářiče pro dosažení co nejlepší dávkové distribuce při zachování homogenity a pokrytí cílového objemu, umožnit stanovení dávky a poskytnout data pro porovnání jednotlivých aplikací jak na jednom pracovišti, tak i mezi různými pracovišti.

Obr. 1. *Automatický afterloadingový přístroj pro HDR brachyterapii GammaMed plus iX, výrobce Varian Medical Systems. Vysokoaktivní radionuklidový zdroj vyjíždí ze stínění přístroje do aplikátorů zavedených v těle pacienta. Lze zapojit až 24 propojovacích trubic, kterými zdroj postupně putuje do jednotlivých aplikátorů*



Manchesterský dozimetrický systém, uveřejněný v roce 1934, byl koncipován pro aplikace s radiovými zdroji. Výpočet distribuce dávky byl prováděn ručně, bez použití výpočetní techniky, a vycházel z uspořádání jehel pro ideální aplikaci. V roce 1944 vznikl dozimetrický systém podle Quimbyové jako adaptace Manchesterského dozimetrického systému na americké poměry, kde bylo k dispozici radium o vyšších aktivitách než ve Velké Británii. Dnes se radiové implantáty ani výše uvedené dozimetrické systémy v klinické praxi již nepoužívají. Pro LDR intersticiální aplikace s novým typem zdroje, flexibilními iridiovými drátky, byl v roce 1966 vytvořen Pařížský dozimetrický systém. Teoreticky může být použit též pro zdroje s vysokým dávkovým příkonem (HDR), které se pohybují krokově se stejnou délkou kroku a ve všech pozicích setrvávají po stejný čas (2).

Moderní automatické afterloadingové přístroje umožňují, aby se zdroj pohyboval krokovým způsobem a v jednotlivých pozicích („dwell positions“) setrvával po různě dlouhé časové intervaly („dwell times“). Přizpůsobením Pařížského dozimetrického

systému těmto možnostem včetně optimalizace časů, po které zdroj setrvává v určité pozici vznikl Stepping source dozimetrický systém. Pozice zdroje jsou obvykle definovány ekvidistantně, s krokem 3–5 mm. Tato technika bývá nazývána brachyterapií s modulovanou intenzitou (intensity-modulated brachytherapy, IMBT).

Nutnou podmínkou pro dosažení optimální dávkové distribuce je optimální zavedení aplikátorů (jehel či plastových katétrů) s ohledem na lokalizaci cílového objemu a kritických orgánů, tedy prostorová geometrie implantace. Již ve fázi zavádění aplikátorů je nutná úzká spolupráce radiačního onkologa s radiologickým fyzikem, který vytváří ozařovací plán. Nevhodné geometrické rozložení aplikátorů již nelze vyvážit sebelepší optimalizační procedurou. Proto je často vhodné provést zobrazení ozařované oblasti ještě před zavedením aplikátorů a dopředu důkladně zvážit nejvhodnější geometrii aplikátorů. V případě intersticiální brachyterapie karcinomu prostaty je zobrazení transrektálním ultrazvukem jeden den před plánovanou brachyterapií standardem. Na tomto zobrazení lze dopředu vytvořit ozařovací plán, který se následně při vlastní aplikaci již pouze mírně upraví na základě aktuální geometrie. Podobně lze doporučit provedení MR zobrazení ještě před aplikací kombinované intrakavitární a intersticiální brachyterapie karcinomu hrdla dělohy.

Nejvhodnější se zpravidla jeví pravidelné rozložení aplikátorů souběžně ve vzdálenosti 5–10 mm ve čtvercové či trojúhelníkové mřížce tak, aby co nejlépe pokrývaly cílový objem. Výjimkou není ani rozložení aplikátorů pouze v jedné řadě (ret, tvář, hrudní stěna). Celkový počet implantovaných aplikátorů se pohybuje od 1–2 (ret), přes 2–8 (tvář, jazyk, penis) až po cca 10–20 (prs, prostata) (Obr. 2).

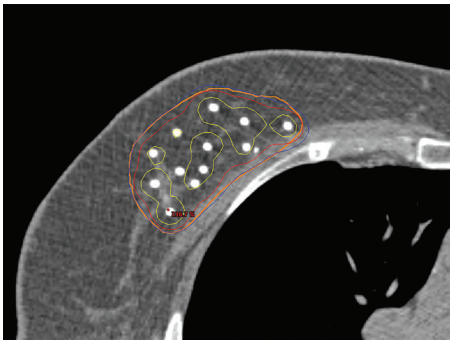
Rozvoj výpočetní techniky a moderních plánovacích systémů umožnil přesný výpočet trojrozměrné dávkové distribuce. Optimalizační algoritmy nabízejí řadu možností pro dosažení optimálního pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou a maximalizaci homogenity dávkové distribuce. Vstupem do plánovacího systému jsou 3D zobrazení cílové oblasti se zavedenými aplikátory. V nich lékař zakreslí cílové objemy a kritické orgány. Dále lékař předepisuje požadovanou dávku a její frakcionaci, tedy dávku na jednu ozařovací frakci, celkový počet frakcí a počet frakcí denně. Radiologický fyzik identifikuje jednotlivé aplikátory a vytvoří tak 3D model pro výpočet dávkové distribuce, kterou následně optimalizuje. Princip automatické inverzní optimalizace je obdobný jako u optimalizace ozařovacích plánů s modulovanou intenzitou v zevní radioterapii: po zadání požadavků na dávky v cílových objemech a kritických orgánech je vypočtena optimální dávková distribuce v závislosti na relativních váhách (důležitost splnění požadavku) jednotlivých požadavků. Po automatické optimalizaci zpravidla následuje přímá grafická úprava dávkové distribuce specifickými softwarovými nástroji plánovacího systému v jednotlivých řezech 3D zobrazení. Výstupem z plánovacího systému jsou časy setrvání zdroje záření v jednotlivých pozicích a zobrazení příslušné 3D dávkové distribuce.

Hodnocení ozařovacího plánu

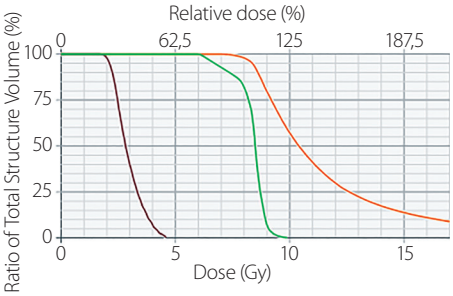
Hodnocení kvality ozařovacího plánu probíhá hodnocením dávkové distribuce v jednotlivých transverzálních řezech ozařovacího plánu. Hodnotí se zde, zda je dostatečné pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou a zda nejsou překročeny dávky na kritické orgány. Komplexní zhodnocení 3D dávkové distribuce poskytuje tzv. dose-volume histogram (DVH). Z něj lehce vyčteme, jaká část objemu dané struktury (relativní objem v % nebo absolutní objem v cm^3) obdrží určitou (nebo vyšší) dávku (absolutní hodnoty dávky v Gy nebo relativní hodnoty v % vztažené k předepsané dávce) (Obr. 3). Každá zakreslená sktruktura je v DVH reprezentována monotónní křivkou. Z křivky pro cílový objem CTV jsou pro nás zajímavé zejména parametry V100 (objem, který obdrží předepsanou dávku či dávku vyšší), V90 (objem, který obdrží 90 % předepsané dávky či dávku vyšší), V150 (objem, který obdrží 150 % předepsané dávky či dávku vyšší), případně D90 (dávka, kterou obdrží 90 % cílového objemu). Vše za předpokladu, že 100 % dávky odpovídá dávce předepsané, tj. dávka je předepsána tzv. na 100% izodózu.

Pro hodnocení homogenity používáme tzv. index dávkové homogenity (dose homogenity index – DHI). Ten vypočteme z objemů V100 (objem, který obdrží předepsanou dávku

Obr. 2. *Rozložení aplikátorů (dutých plastových katétrů, CT provedeno se zavedenou kontrastní výplní) v CTV (oranžová kontura) při intersticiální brachyterapii pravého prsu, transverzální řez. Červeně zobrazena 100% izodóza (tj. předepsaná dávka 3,4 Gy/frakci, plánováno 10 ozařovacích frakcí, 2 frakce denně), žlutě 150% izodóza, modře 80% izodóza*



Obr. 3. *Příklad dose-volume histogramu jedné frakce intersticiální brachyterapie karcinomu prostaty. Vodorovná osa odpovídá absorbované dávce v Gy (resp. v procentech dávky předepsané), svislá osa udává odpovídající část objemu dané struktury. Oranžová křivka cílového objemu CTV, zelená uretra, hnědá rektum. Z DVH je zřejmé 98% pokrytí CTV předepsanou dávkou 8 Gy, tj. V100 = 98 %. Z DVH pro CTV lze vypočítat DHI = 69 %. Maximální dávka na uretru 10 Gy, maximální dávka na rektum 4,6 Gy. Generováno plánovacím systémem BrachyVision, výrobce Varian Medical Systems*



či dávku vyšší) a V150 (objem, který obdrží 150 % předepsané dávky či dávku vyšší) vztahem DHI = 1 – V150/V100. DHI může v principu nabývat hodnot v intervalu od 0 do 1 – čím vyšší hodnota, tím lepší homogenita dávkové distribuce. Teoreticky by byla ideální hodnota DHI = 1, v praxi se snažíme dosáhnout hodnot alespoň DHI ≥ 0,8.

Ideální ozařovací plán splňuje následující požadavky. Obecně se snažíme dosáhnout alespoň 90% pokrytí cílového objemu 90 % předepsané dávky, tj. parametr V90 ≥ 90 % cílového objemu, při maximalizaci indexu dávkové homogenity. Samozřejmě nesmí být překročeny toleranční dávky pro všechny kritické orgány. Požadavky na ozařovací plány se mohou lišit dle lokality. Vždy postupujeme v sou-

ladu s Národními radiologickými standardy, relevantními mezinárodními doporučeními, i se zohledněním vlastní klinické zkušenosti.

Po konsenzuálním schválení ozařovacího plánu lékařem i radiologickým fyzikem je výsledný plán exportován z plánovacího systému do ovládací konzole afterloadingového ozařovacího přístroje. Zde musí každý den proběhnout odpovídající prodloužení ozařovacích časů s ohledem na postupně klesající aktivitu zdroje záření. Tak se zajistí, že bude při každé ozařovací frakci aplikována vždy správná předepsaná dávka.

Závěr

Během první dekády 21. století počet aplikací brachyterapie prostaty, prsu i gynekologických malignit v Evropě stabilně rostl. Od té doby však využití brachyterapie celosvětově opět klesá, obzvláště v USA. Důvodů poklesu lze identifikovat několik: invazivní charakter výkonů, znevýhodnění úhrad brachyterapie, nižší priorita brachyterapie při vzdělávání odborných pracovníků, nedostatečná komunikace s pracovníky jiných odborností i laickou veřejností. V neposlední řadě má vliv širší využití moderních technologií zevní radioterapie – radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), objemově modulované radioterapie (VMAT) a zejména stereotaktické radioterapie (SBRT). Tyto pokročilé technologie zevní radioterapie z fyzikálního hlediska rovněž umožňují dosažení vysokých dávkových gradientů a související efektivní šetření kritických orgánů. Přesto se intersticiální brachyterapie jeví stále dozimetricky výhodnější, především s ohledem na šetření kritických orgánů (4). Rovněž intrakavitární brachyterapie má v léčbě gynekologických malignit stále své nezastupitelné místo, což potvrzují i současná mezinárodní doporučení (5). Zde se odrážejí nejen fyzikální benefity dané ozařovací techniky, ale hlavně klinické výsledky léčby.

Lepší dostupnost zobrazení magnetickou rezonancí se promítá do širšího využití MR zobrazení pro plánování radioterapie obecně. V případě brachyterapie karcinomu hrdla dělohy je největší výhodou MR plánování nekompromisně přesná informace o uložení a rozsahu nádorového procesu ve vztahu k zavedenému aplikátoru a kritickým orgánům. Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové je prvním pracovištěm v České republice, kde byla zavedena adaptivní brachyterapie karcinomu hrdla dělohy plánovaná při každé frakci výhradně magnetickou rezonancí, bez nutnosti registrace obrazu s CT vyšetřením. Kombinace intrakavitární a intersticiální brachyterapie je vhodná až u poloviny léčených pacientek, což představuje asi největší změnu v dosavadní brachyterapii tohoto onemocnění (6).

Trendem poslední doby je tvorba individuálních aplikátorů pomocí 3D tisku (7). Ve spolupráci s odborníky z Ústavu lékařské biofyziky LF HK vyvíjíme plastové MR kompatibilní nástavce pro uterovaginální aplikátory, které umožňují přesné zavedení plastových jehel při výše uvedené kombinaci intrakavitární a intersticiální brachyterapie karcinomu hrdla dělohy. U karcinomů penisu rovněž využíváme plastové aplikátory vyrobené technikou 3D tisku. Jejich výhodou je nižší hmotnost v porovnání s kovovými, spojená s vyšším komfortem pro pacienta. V kombinaci s plastovými katétry lze využít CT zobrazení bez obrazových artefaktů pro přesný výpočet dávkové distribuce.

Pokrokem v plánování brachyterapie je možnost využití pokročilých algoritmů pro výpočet dávky, tzv. model-based dose calculation algorithms (MBDCAs). Oproti stávajícímu široce využívanému formalismu TG-43, který při výpočtu dávkové distribuce předpokládá homogenní vodní prostředí, jsou nové algoritmy přesnější při výpočtu dávky v nehomogenním prostředí, tedy v blízkosti povrchu těla (fyzikálně rozhraní tkáň–vzduch), kostí či vzduchových dutin. Lépe reflektují přítomnost samotných aplikátorů. V případě intersticiální brachyterapie v oblasti ORL, prsu či penisu by použití pokročilých algoritmů již mělo být standardem.

LITERATURA

1. Steel GG. The Dose-Rate Effect: Brachytherapy. In Basic Clinical Radiobiology; Steel GG, Ed.; Edward Arnold Publishers: London, UK; 1993.
2. Soumarová R, Homola L. Intersticiální brachyterapie. Brno: Masarykova univerzita; 2006.
3. ICRU (INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS): Dose nad Volume Specification for Reporting Interstitial Therapy. Report 58. ICRU, Bethesda, Maryland, USA; 1997.
4. Major T, Fröhlich G, Ágoston P, et al. The value of brachytherapy in the age of advanced external beam radiotherapy: a review of the literature in terms of dosimetry. Strahlenther Onkol. 2022;198:93-109. Available from: https://doi.org/10.1007/s00066-021-01867-1.
5. NCCN guidelines version 4.2024 cervical cancer [Internet]. [cited 2024 Nov 7]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines.
6. Sirák I, Sýkorová P, Grepl J, et al. 4D MR adaptivní brachyterapie karcinomu hrdla dělohy ve FN Hradec Králové. Onkol Revue. 2018;5(6):1-6.
7. Jiřičková J. Unikátní kombinace léčby dokáže nádor zničit do pěti týdnů. Forum – Magazín Univerzity Karlovy [Internet]. 2022; [cited 2024 Nov 7]. Available from: https://www.ukforum.cz/rubriky/veda/8230-igor-sirak-nador-dokazeme-znicit-behem-peti-tydnu.

Péče o pacienty podstupující intersticiální brachyterapii z pohledu sestry

Martina Šůnová, Igor Sirák, Denisa Pohanková, Miroslava Čapková, Miroslav Hodek
Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Brachyterapie je pokročilá metoda radioterapie používaná při léčbě onkologických onemocnění. Umožňuje nám zavedení radioaktivního zdroje přímo do nádoru nebo do jeho těsné blízkosti. Tato metoda umožňuje aplikovat záření s minimálním dopadem na okolní zdravé tkáně a používá se při léčbě u specifických typů nádorů. Avšak i při této metodě mohou vznikat nežádoucí vedlejší účinky, proto je důležitá spolupráce pacienta se zdravotnickým personálem. Je kladen důraz na správnou edukaci pacienta o péči ozařované oblasti a plastových katétrů. Tento článek se zaměřuje na roli všeobecné sestry při ošetřování pacientů podstupujících intersticiální brachyterapii karcinomu penisu, karcinomu prsu a nádorů ORL oblasti.

Klíčová slova: brachyterapie, APBI, karcinom penisu, nádory ORL.

Care of patients undergoing interstitial brachytherapy from the nurse's perspective

Brachytherapy is an advanced method of radiotherapy used in the treatment of cancer. It allows us to introduce a radioactive source directly into the tumour or in close proximity to it. This method allows radiation to be applied with minimal impact on surrounding healthy tissue and is used in the treatment of specific types of tumours. However, this method can also cause unwanted side effects, so it is important that the patient cooperates with the medical staff. Emphasis is placed on proper patient education about the care of the irradiated area and the plastic catheters. This article focuses on the role of the nurse in the care of patients undergoing interstitial brachytherapy for penile cancer, breast cancer and ENT region tumors.

Key words: brachytherapy, APBI, penile cancer, HaN tumors.

Intersticiální brachyterapie karcinomu penisu

Karcinom penisu je vzácné, závažné onkologické onemocnění. Brachyterapie je preferovaná u pacientů s lokalizovaným časným nádorem, kde je prioritou zachování orgánu. Na našem pracovišti se provádí zavedením plastových katétrů s 3D aplikátorem v krátkodobé celkové anestezii (1). Ozařování probíhá 2× denně po dobu 9 pracovních dnů.

Ošetřovatelská péče a reakce na léčbu: Pacienti podstupující tuto léčbu mohou čelit řadě místních reakcí, jako je erytém, edém, ulcerace, bolest a infekce z důvodu zavedení PMK. Úkolem všeobecné sestry je sledování těchto reakcí a poskytování péče, která je zmírní a podpoří hojení.

Všeobecná sestra musí denně monitorovat stav kůže, sliznici penisu v oblasti zavedení plastových katétrů a pečovat o PMK, který je zaveden po celou dobu brachyterapie. Edukuje také pacienta stran „kolíčkování" PMK a vybavuje pacienta potřebnými pomůckami. Je třeba správné edukace pacienta v péči o plastové katétry, aby nedošlo k jejich zalomení a manipulaci s aplikátorem, který umožňuje volný, leč trochu omezený pohyb pacienta.

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. 2025;19(1):22-24**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.005**
Článek přijat redakcí: 4. 11. 2024
Článek přijat k tisku: 17. 12. 2024

Martina Šůnová
martina.sunova@fnhk.cz

Pacienti mohou pociťovat bolest v důsledku zavedení plastových katétrů a radiačního poškození tkání. Všeobecná sestra pravidelně vyhodnocuje úroveň bolesti a dle potřeby koordinuje podávání analgetik a monitoruje jejich účinek.

V péči o ozařovanou oblast se v průběhu léčby na našem pracovišti osvědčil roztok Aqvitox používaný k oplachům, obkladům a čištění PMK v ústí močové trubice. Po ukončení léčby se pacientovi doporučuje provádět v domácím prostředí obklady Aqvitoxem 2–3× denně po dobu 20–30 minut. Po zaschnutí se ozařovaná oblast promaže Infadolanem, Flamigelem. Je vhodné nosit volné bavlněné prádlo. Doporučuje se přibližně měsíční sexuální abstinence až do zhojení reakce.

Kromě fyzických reakcí na léčbu je potřeba také věnovat pozornost psychickému stavu pacienta. Strach z možných následků léčby na sexuální funkce či vzhled může vést k úzkosti a depresím. Všeobecná sestra poskytuje psychickou podporu a v případě potřeby zprostředkuje kontakt s psychologem či sexuologem.

Intersticiální brachyterapie karcinomu prsu pomocí metody APBI (Accelerated partial breast irradiation)

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen. Brachyterapii je možno použít jako adjuvantní léčbu po chirurgickém zákroku, kde je cílem zničit zbylé nádorové buňky a snížit riziko recidivy. Zavedení plastových katétrů se ve FN Hradec Králové provádí peroperačně, což je výhodou pro pacientku, která již nemusí podstupovat další anestezii (2–4). Ozařuje se 2× denně po dobu 5 pracovních dnů.

Ošetřovatelská péče a reakce na léčbu: Pacientky podstupující tuto léčebnou metodu mohou čelit řadě místních reakcí, jako je erytém, edém, dehiscence operační rány a bolest. Úkolem všeobecné sestry je předcházet vzniku příznaků, sledováním a poskytováním péče, která zmírní tyto reakce a vede ke zhojení ozařované oblasti.

Všeobecná sestra denně monitoruje stav operační rány a kůže v místě i okolí zavedených plastových katétrů. Postupuje aseptick-y, aby zabránila infekčním komplikacím. Operační rána je vždy po ošetření sterilně kryta. Samotná péče o ozařovanou oblast spočívá v dezinfekci operační jizvy a ošetření kůže v místě zavedených plastových katétrů pomocí Aqvitoxu. Pokud již vzniká erytém s hnisavou sekrecí, postiženou oblast kryjeme Inadinem. Pro lepší pohodlí pacientky při fixaci sterilního krytí nepoužíváme náplast, ale pruban upravený do tvaru „tílka“. Po ukončení terapie a odstranění plastových katétrů se oblast vpichů kryje Inadinem alespoň na 2 dny, poté se již může pacientka sprchovat a postiženou oblast promazávat např. Infadolanem.

Důležitá role všeobecné sestry též spočívá ve správné edukaci pacientky v péči o zavedené katétry. Doporučuje se převážně ležet na zdravé straně, aby nedošlo k jejich zalomení. Pacientka po dobu léčby nesmí sprchovat ozařovanou oblast. Může také pociťovat bolest v důsledku zavedení plastových katétrů či samotné operace. Všeobecná sestra pravidelně vyhodnocuje úroveň bolesti a informuje pacientku o možnostech úlevy pomocí analgetik, chladivých obkladů a monitoruje jejich účinek.

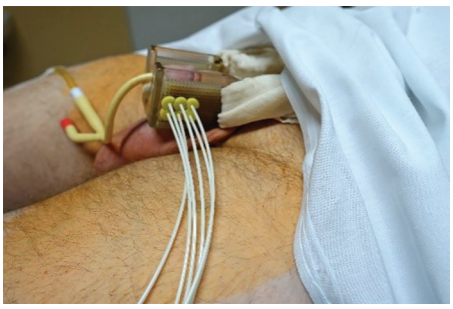
Speciální pozornost by měla být věnována také psychickému stavu pacientek. Léčba karcinomu prsu může výrazně ovlivnit jejich sebevědomí a kvalitu života. Všeobecná sestra by měla být schopna poskytovat emocionální podporu a podat informace, které pacientkám pomohou vyrovnat se s následky léčby.

Brachyterapie nádorů ORL oblasti

Nádory hlavy a krku zahrnují široké spektrum malignit, které mohou postihnout různé struktury včetně dutiny ústní, hltanu, hrtanu, jazyku, nosu a vedlejších nosních dutin. Brachyterapie je často používána jako součást multimodální léčby, která zahrnuje chirurgický zákrok, zevní radioterapii a chemoterapii. Na našem pracovišti se provádí brachyterapie nádorů jazyku, rtu, spodiny ústní a tváře (5–7). Ozařování probíhá 2× denně po dobu 9 pracovních dnů.

Ošetřovatelská péče a reakce na léčbu: Pacienti podstupující brachyterapii v oblasti ORL mohou čelit řadě závažných vedlejších účinků a místních reakcí, jako je erytém, edém, ulcerace, bolest, mukozitida, xerostomie, dysfagie. Tyto komplikace významně ovlivňují kvalitu života a vyžadují pečlivou ošetřovatelskou péči.

Obr. 1. *Intersticiální BRT penisu a 3D aplikátor*



Obr. 2. *APBI intersticiální BRT*



Obr. 3. *Krytí ozařovaného pole pomocí prubanu*



Všeobecná sestra musí pravidelně monitorovat bolest, edém, stav sliznic i kůže v místě zavedení plastových katétrů a informovat pacienty o možnostech používání analgetik a vhodných roztoků na vyplachování dutiny ústní. Je důležitá edukace pacienta v péči o plastové katétry, aby nedošlo k jejich zalomení.

Zavedení plastových katétrů pro brachyterapii jazyku se provádí v celkové anestezii. Důležitá je péče o kůži, v oblasti zevní dolní čelisti, kudy procházejí katétry, čištěním pomocí Aqvitoxu. Pokud se objeví erytém s hnisavou sekrecí, postiženou oblast kryjeme Inadinem.

Na výplach dutiny ústní, kde se nacházejí konce plastových katétrů doporučujeme:

Tantum Verde, Chlorhexidin 0,12% nebo Bikarbonátový roztok – příprava:

1. Vitar soda tbl – 1,5 tbl rozpustit ve 200 ml vody, kloktat 2–5× za den
2. Vitar soda prášek – 1 kávová (mokka) lžička – POZOR! ne čajová lžička, nechat rozpustit ve 200 ml vody, kloktat 2–5× za den

Pacientům by měla být doporučena měkká, snadno polykatelná strava, která je zároveň energeticky bohatá. Je důležité sledovat možný váhový úbytek. Ve vyplachování dutiny ústní se doporučuje pokračovat i v domácím prostředí po ukončení ozařování.

Zavedení plastových katétrů pro brachyterapii rtu se provádí v lokální anestezii. I zde je důležitá edukace pacienta v péči o plastové katétry a opatrnosti při jídle. Ošetřovatelská péče je opět zaměřena na místa zavedení plastových katétrů. Pokud při ozařování dochází ke vzniku ulcerace rtu, provede se obklad pomocí Aqvitoxu a opatrně se odstraní odumřelá tkáň. Po ukončení brachyterapie se pacientům doporučuje v domácím prostředí provádět obklady Aqvitoxem (2–3× denně po dobu 20–30 minut), po zaschnutí je doporučen na promazávání rtu Infadolan, Calcium pantothenicum.

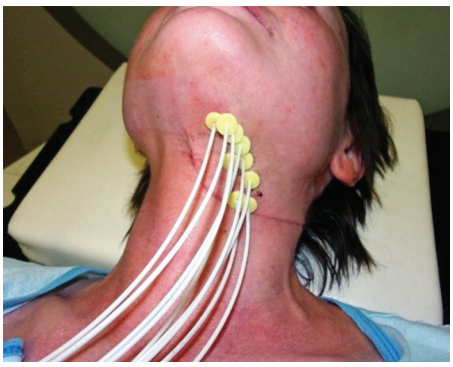
Všeobecná sestra věnuje pozornost psychickému stavu pacientů. Léčba výrazně ovlivňuje jejich kvalitu života, zejména při brachyterapii jazyka. Může docházet k neuspokojení sociálních potřeb z důvodu zhoršené verbální komunikace. Všeobecná sestra poskytuje emocionální podporu a podává informace, které pacientům pomohou vyrovnat se s následky léčby.

Používání běžně dostupných antiseptických přípravků a roztoků k výplachu dutiny ústní, které jsou uvedeny v článku, vychází z naší dlouhodobé zkušenosti v péči o ozařovanou oblast.

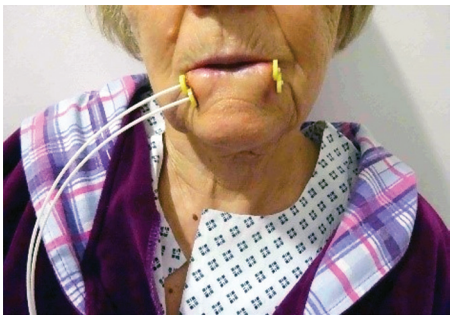
Závěr

Ošetřovatelská péče během brachyterapie je nezbytná pro minimalizaci vedlejších účinků a zajištění co nejvyšší kvality života pacienta. Všeobecné sestry mají klíčovou roli v monitorování pacientů, poskytování edukace, psychologické podpory a v zajišťování péče, která pomáhá zvládat fyzické a emocionální obtíže spojené s léčbou. Pečlivá a odborně vedená ošetřovatelská péče významně přispívá k úspěchu léčby a vede ke zlepšení celkového komfortu pacientů během i po ukončení brachyterapie.

Obr. 4. *Intersticiální BRT jazyka*



Obr. 5. *Intersticiální BRT rtu*



LITERATURA

1. Pohanková D, Sirák I, Vošmik M, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy as an Organ-Sparing Treatment for Early Penile Cancer. Cancers (Basel). 2022;14(24):6248.
2. Sirák I, Hodek M, Jandík P, et al. Accelerated partial breast irradiation in elderly breast cancer patients. J. Transl Cancer Res. 2020;9(Suppl 1):S29-S36.
3. Pohanková D, Sirák I, Jandík P, et al. Accelerated partial breast irradiation with perioperative multicatheter interstitial brachytherapy-A feasibility study. Brachytherapy. 2018;17(6):949-955.
4. Novotná V, Sirák I, Pohanková D, et al. Cardiac doses of accelerated partial breast irradiation with perioperative multicatheter interstitial brachytherapy. Strahlenther Onkol. 2021;197(4):288-295.
5. Petera J, Sirák I, Laco J, et al. High-dose-rate brachytherapy in early oral cancer with close or positive margins. Brachytherapy. 2015;14(1):77-83.
6. Tuček L, Sirák I, Hodek M, et al. High-dose-rate brachytherapy at 3 Gy per fraction for lip carcinoma: Treatment outcomes and toxicity at 5-years. Brachytherapy. 2023;22(4):496-502.
7. Petera J, Sirák I, Tuček L, et al. Predicting factors for locoregional failure of high-dose-rate brachytherapy for early-stage oral cancer. Per Med. 2012;9(8):879-887.

Onkologie
www.onkologiecs.cz

Intersticiální brachyterapie v komplexní léčbě karcinomu hrdla dělohy

Igor Sirák, Denisa Pohanková[1], Miroslav Hodek[1], Petr Paluska[1], Linda Kašaová[1], Jakub Grepl[1], Munachiso Onyedikachi Ndukwe[2], Ivan Práznovec[2], Martin Kopeček[3], Petra Bretová[2], Jiří Petera[1]

[1]Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové
[2]Porodnická a gynekologická klinika FN, Hradec Králové
[3]Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Standardem léčby lokálně či regionálně pokročilého karcinomu hrdla dělohy je definitivní chemoradioterapie, která kombinuje systémovou chemoterapii platinou se zevní radioterapií, kterou následuje intrakavitární, tzv. uterovaginální brachyterapie. Současným standardem brachyterapie karcinomu hrdla dělohy je MR navigovaná 4D-adaptivní brachyterapie. Díky MR navigaci je při každé frakci brachyterapie jasně patrný aktuální rozsah reziduálního nádorového postižení a pokrytí cílových objemů intrakavitární aplikací do dělohy. U více než třetiny pacientek však nejde cílové struktury pokrýt terapeutickou dávkou záření vzhledem k rozsahu onemocnění, aniž by bylo možné současně dodržet bezpečné dávkové limity na okolní zdravé tkáně. Ideálním řešením takové situace je využití možnosti intersticiální aplikace jehel do míst nepokrytých samotnou intrakavitární aplikací. Standardně dodávané aplikátory pro uterovaginální brachyterapii již intersticiální aplikaci obvykle umožňují, případně lze pro aplikaci intersticiálních jehel využít 3D tiskem vyrobené či upravené aplikátory. Cílem tohoto článku je ukázat praktický postup aplikace intersticiální brachyterapie v léčbě karcinomu hrdla dělohy ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové.

Klíčová slova: karcinom hrdla dělohy, radioterapie, brachyterapie, intersticiální, magnetická rezonance.

Interstitial brachytherapy in the treatment of uterine cervical cancer

The standard treatment for locally or regionally advanced cervical cancer is definitive chemoradiotherapy, which combines systemic cisplatin chemotherapy with external-beam radiotherapy followed by intracavitary, so-called uterovaginal brachytherapy. The current standard of brachytherapy for cervical cancer is MR-guided 4D-adaptive brachytherapy. Thanks to MR navigation, the current extent of residual tumor involvement and the coverage of target volumes by intracavitary application into the uterus is visible during each brachytherapy fraction. In more than a third of patients, however, it is impossible to cover the target structures with a therapeutic dose of radiation due to the extent of the disease, without observing safe dose limits for the surrounding healthy tissues simultaneously. The ideal solution to such a situation is to use the interstitial application of needles in places not covered by the pure intracavitary application. The standard supplied applicators for uterovaginal brachytherapy usually allow interstitial application or 3D-printed or modified applicators can be used for the application of interstitial needles. This article aims to show the practical procedure of using interstitial brachytherapy in the treatment of cervical cancer at the University Hospital in Hradec Králové.

Key words: uterine cervix carcinoma, radiotherapy, brachytherapy, interstitial, magnetic resonance.

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.

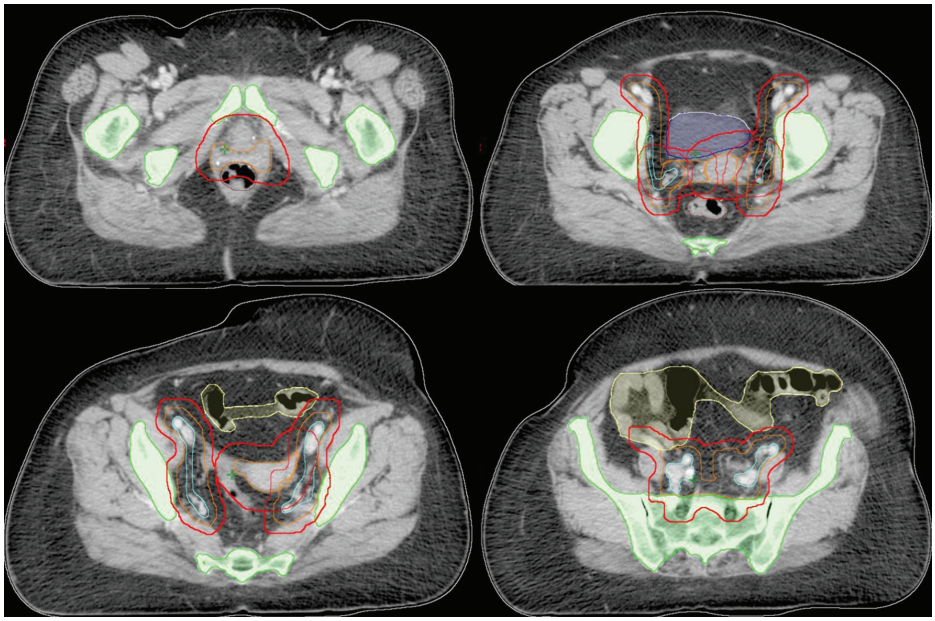
Cit. zkr: **Onkologie. 2025;19(1):25-28**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.006**
Článek přijat redakcí: 12. 9. 2024
Článek přijat k tisku: 20. 10. 2024

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

Úvod

Cervikální karcinom je zhoubné onemocnění vycházející z buněk epitelu hrdla dělohy. V jeho etiologii hraje hlavní roli chronická infekce lidským papilomavirem (HPV). Časná stadia invazivního onemocnění bez graficky zjevného postižení lymfatických uzlin jsou léčena převážně radikálním operačním výkonem. Lokálně či regionálně pokročilá onemocnění jsou již léčena definitivní chemoradioterapií (CHRT), bez operačního výkonu na děloze. Léčebná strategie by měla být od začátku vedena tak, aby pacientka nemusela podstoupit radikální operační léčbu s následným ozařováním. Kombinovaná léčba totiž nevede k lepším výsledkům oproti definitivní chemoradioterapii, ale způsobuje vyšší morbiditu (1).

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



Definitivní chemoradioterapie

Lokálně (T1b3 až T4a) či regionálně (N1) pokročilá stadia onemocnění již nejsou vhodná k chirurgické léčbě a směřujeme je k definitivní CHRT. Ta sestává ze zevní radioterapie (External Beam Radiotherapy; EBRT) cílené nejen na samotné primární onemocnění (Gross Target Volume; GTV-T), ale i na oblast potenciálního mikroskopického šíření (Clinical Target Volume; CTV), představující oblast celé dělohy, proximální pochvy, parametrií a lymfatických uzlin pánve minimálně po úroveň bifurkace aorty (Obr. 1). Cílový objem zevní radioterapie případně rozšiřujeme i na tříselné uzliny (v případě postižení distální třetiny pochvy) či paraaortální uzliny a to v případě jejich postižení, nebo při postižení společných ilických uzlin pánve ve snaze ozařovat uzliny o etáž výše, než je makroskopicky viditelné onemocnění. Dávka zevní radioterapie na oblast celého CTV s bezpečnostním lemem kompenzujícím pohyby cílových struktur a nepřesnost nastavení (Planning Target Volume; PTV) se pohybuje mezi 45 a 50,4 Gy v 25–28denních frakcích, s možností simultánního integrovaného boostu (SIB) na oblast objemné lymfadenopatie (GTV-N) až do dávky 55–60 Gy. Konkomitantně s radioterapií aplikujeme chemoterapii s týdenní aplikací cisplatiny (40 mg/ m^2) či karboplatiny (AUC2), pokud to klinický stav pacientky umožňuje. Konkomitantní chemoterapie působí nejen na mikroskopické onemocnění vyskytující se mimo ozařovaný objem, ale zesiluje také synergisticky účinek samotné radioterapie.

Uterovaginální brachyterapie

Nezbytnou součástí CHRT je i uterovaginální brachyterapie (BRT), kterou zahajujeme obvykle ke konci EBRT, kdy již většinou dojde ke značnému zmenšení objemu GTV. Pomocí BRT navyšujeme dávku na reziduální primární onemocnění o dalších 40–45 Gy dávkového ekvivalentu tak, že celková dávka na primární nádor dělohy činí minimálně 85–95 Gy. Dávku brachyterapie však nelze aplikovat při jednom sezení a musí být rozdělena do několika menších tzv. frakcí, aby byla umožněna reparace zdravých tkání mezi jednotlivými frakcemi. Obvykle tak aplikujeme 4–5 frakcí brachyterapie, 1–2× týdně. Celková doba léčby (EBRT + BRT) by neměla přesáhnout 7 týdnů ve snaze předejít nežádoucí akcelerované repopulaci nádorových buněk.

Uterovaginální BRT nelze spolehlivě nahradit zevní radioterapií fotony, protony ani stereotaktickou RT a pacientky s pokročilým karcinomem by měly být k CHRT odesílány výhradně do center s možností BRT. State-of-the-art uterovaginální BRT dnes představuje tzv. MR-navigovaná 4D-adaptivní BRT, plánovaná při každé frakci pomocí aktuálního MR vyšetření se zavedeným intrakavitárním aplikátorem. Pod pojmem „intrakavitární" aplikátor rozumíme plastový či kovový nástroj, který zavádíme za sterilních podmínek do dutin, které jsou anatomicky v těle pacientky již přítomny. V případě intrakavitární BRT nádorů hrdla dělohy se jedná konkrétně o dělohu a pochvu, proto běžně užívaný pojem uterovaginální BRT. Při zavádění intrakavitárních aplikátorů tak neporušujeme tkáňovou integritu gynekologických orgánů a aplikace je tak poměrně bezpečná a není provázená větším rizikem infekce či krvácení ze zdravých tkání. Vzhledem k bolestivosti výkonu, obvykle s nutností dilatace kanálu hrdla dělohy před zavedením samotného aplikátoru, se provádí výhradně v krátkodobé celkové, či svodné anestezii.

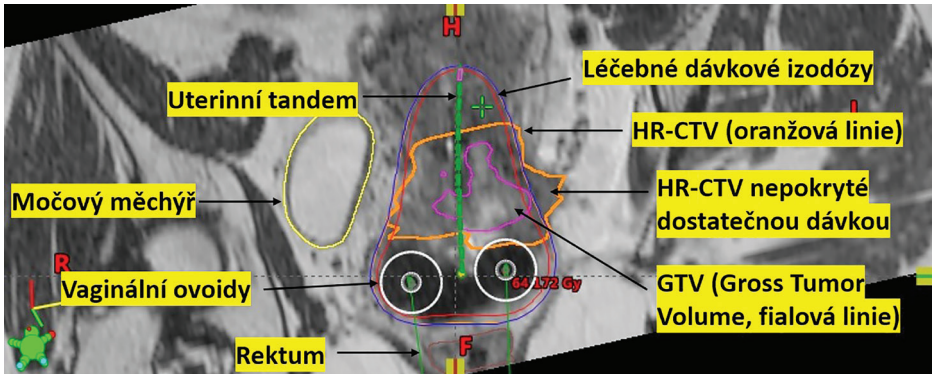
Samotná intrakavitární BRT však u velké části pacientek neumožní dostatečné pokrytí cílových objemů terapeutickou dávkou (Obr. 2), aniž by současně nedošlo k „předávkování" okolních zdravých tkání (zejména rektum, sigmoideum, močový měchýř, tenké střevo, či zdravá část pochvy). Nežádoucí navýšení dávky na tyto tkáně nad bezpečné limity může vést k pozdním nežádoucím účinkům, které se projeví obvykle až měsíce, či roky po skončení BRT a mají trvalé následky. Mluvíme zde zejména o hemoragické proktokolitidě či cystitidě, stenóze rekta či sigmatu, rektovaginálních či vezikovaginálních píštělích, stenózách pochvy, či obstrukčním ileu na podkladě neprůchodnosti tenkého střeva.

Problém nedostatečného pokrytí cílových objemů samotnou intrakavitární aplikací lze vyřešit navýšením dávky na nepokryté oblasti

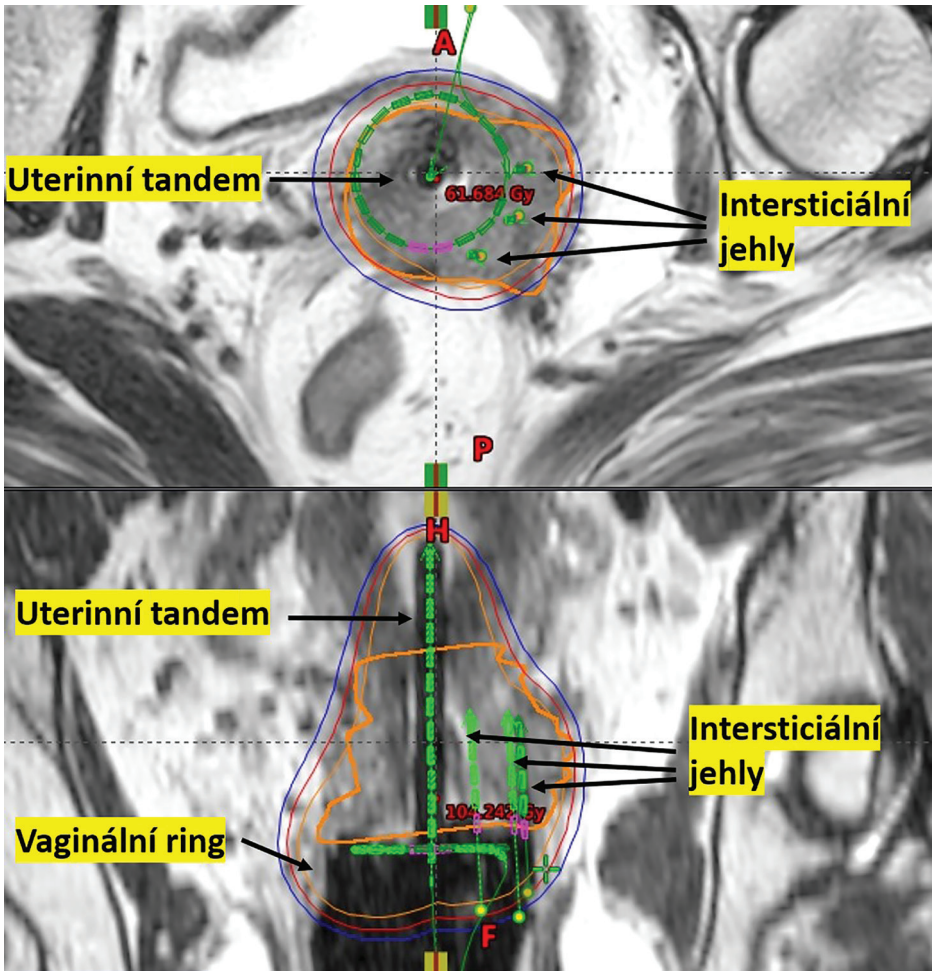
zevním boostem EBRT, případně kombinovanou intrakavitární a intersticiální BRT (Obr. 3). Intersticiální BRT má ve srovnáním s EBRT boostem výhodu vyšší aplikované dávky na cílové objemy při současně nižším riziku nežádoucích účinků (2), a proto by měla být vždy upřednostněna. Pod pojmem „intersticiální" BRT pak rozumíme zavedení intersticiálních jehel do měkkých tkání, do kterých objemnější nádorové onemocnění přesvědčivě prorůstá (zejména parametria, případně asymetrický růst nádoru v samotné děloze). Při intersticiální BRT tak dochází k porušení integrity tkání jejich „propichováním", což zvyšuje riziko krvácivých a infekčních komplikací.

Standardně dodávané komerční aplikátory pro uterovaginální BRT již intersticiální aplikaci obvykle umožňují. Geometrická konstrukce klasického intrakavitárního aplikátoru pak obsahuje i otvory pro vedení intersticiálních jehel do míst s největší pravděpodobností extrauterinního růstu onemocnění (Obr. 4). Obecně se dá říct, že aplikátory kombinující tandem (intrauterinní část aplikátoru) s ringem (vaginální část aplikátoru) mají lepší geometrii a konformnější pokrytí cílových struktur než intrakavitární aplikátory kombinující uterinní tandem s vaginálními ovoidy (3). Aplikátory umožňující současnou intersticiální BRT pak mají prokazatelně lepší výsledky v pokrytí cílových struktur při současném šetření rizikových orgánů oproti čistě intrakavitárním aplikátorům (3, 4). Zejména u nádorů, kde objem high-risk CTV v době brachyterapie překračuje 30 cm^3, dokáže kombinovaná aplikace pacientkám zajistit signifikantně lepší léčebné výsledky a přežití bez rekurence onemocnění (4). Pokud geometrie komerčních aplikátorů nestačí k pokrytí vzácnějších případů, lze pro aplikaci intersticiálních jehel využít 3D tiskem vyrobené či upravené aplikátory (Obr. 4) (5).

Obr. 2. *MR navigovaná intrakavitární uterovaginální BRT titanovým Fletcher-style tandem/ovoidy aplikátorem. Nedostatečné pokrytí HR-CTV terapeutickou dávkou při čistě intrakavitární aplikaci*



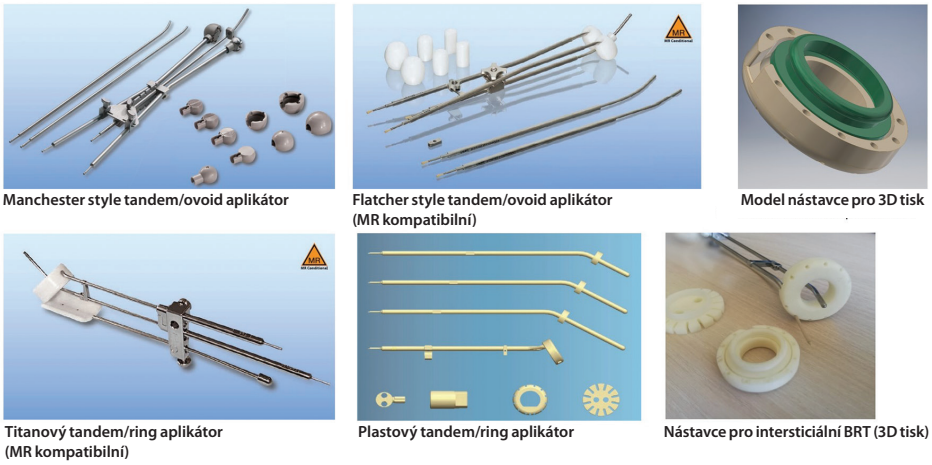
Obr. 3. *Stejná pacientka jako na obrázku 2. Lepší pokrytí HR-CTV pomocí kombinované intrakavitární + intersticiální BRT se zavedením intersticiálních jehel do oblasti postiženého levého parametria. Plastový tandem/ring aplikátor*



Postup aplikace MR navigované intrakavitární + intersticiální uterovaginální BRT ve FNHK

Zdravotní sestra zajišťuje přípravu sterilních instrumentů před samotným výkonem (Obr. 5A). Lékař si před výkonem zkontroluje a sestaví aplikátory a odměří plánovanou hloubku zavedení intersticiálních jehel (Obr. 5B) podle hloubky postižení na kontrolním MR vyšetření před BRT. Samotné zavedení katétrů pro brachyterapii probíhá v krátkodobé intravenózní anestezii, případně ve svodné spinální anestezii. Po dezinfekci zevních rodidel a ústí močové trubice je zaveden nejprve močový Foley katétr k zajištění odchodu moči, který zůstává zaveden po celou dobu BRT až do odstranění aplikátorů. Po dezinfekci pochvy a dilataci hrdla Hegar dilatátory je do dělohy zaveden nejprve uterinní tandem. Následně je zaveden vaginální ring aplikátor (případně vaginální ovoidy). Do otvorů v aplikátoru jsou následně zaváděny intersticiální jehly (Obr. 5C), přičemž přesná lokalita a hloubka zavedení je předem stanovena rozsahem onemocnění na MR, či zkušenostmi z předchozích aplikací. Teprve po zavedení všech jehel (Obr. 5D) provádí aplikující lékař tamponádu pochvy longetami (pro fixaci aplikátoru a oddálení rekta a močového měchýře od aplikátorů), napuštěnými

Obr. 4. *Komerčně dostupné aplikátory pro uterovaginální BRT (Varian Medical systems, Palo Alto, CA, USA). Některé vybavené otvory pro aplikaci intersticiálních jehel. Vpravo 3D-tištěné nástavce s otvory pro jehly v případě použití titanového tandem/ring aplikátoru bez komerčně dostupných otvorů (FN Hradec Králové)*



Manchester style tandem/ovoid aplikátor

Flatcher style tandem/ovoid aplikátor (MR kompatibilní)

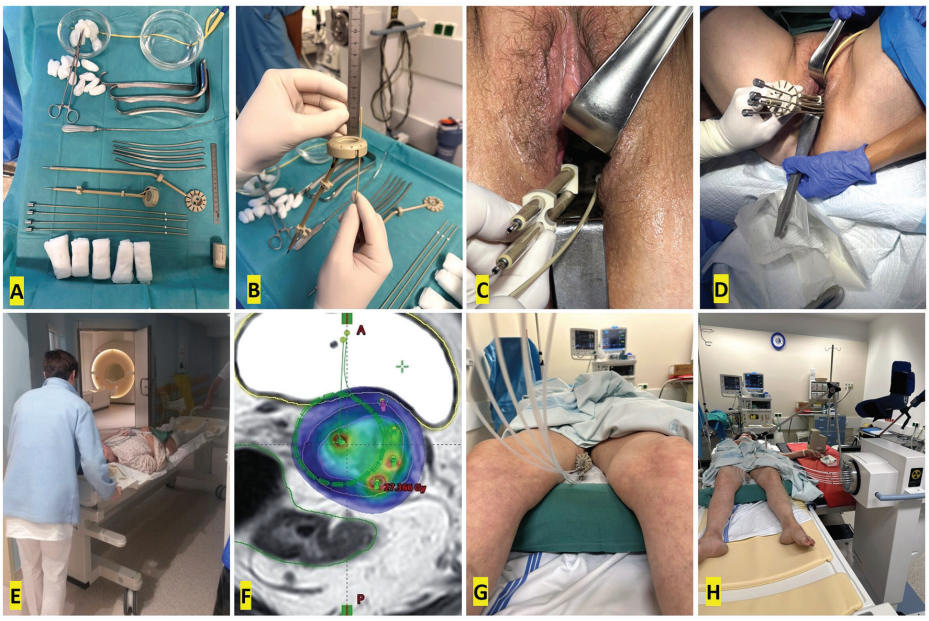
Model nástavce pro 3D tisk

Titanový tandem/ring aplikátor (MR kompatibilní)

Plastový tandem/ring aplikátor

Nástavce pro intersticiální BRT (3D tisk)

Obr. 5. *Postup aplikace intersticiální BRT ve FN Hradec Králové: viz. text*



fyziologickým roztokem, gadoliniem (pro MR kontrastní zobrazení) a 1 % mesokain gelem (pro lokální znecitlivění). Následně je pacientka vyvedena z celkové anestezie (pokud není svodná) a transportována k MR vyšetření s aplikátory in situ (Obr. 5E). Celková doba MR vyšetření v T1 a T2 vážených sekvencích s rekonstrukcí axiálních řezů kolmo na uterinní tandem trvá obvykle 10–15 minut. Následuje rekonstrukce aplikátorů lékařským fyzikem, zakreslení cílových struktur (GTV, High-Risk CTV, Intermediate-Risk CTV) a rizikových orgánů (měchýř, rektum, sigmoideum, ev. tenké střevo) radiačním onkologem. Lékařský fyzik společně s radiačním onkologem následně připraví a schválí optimální ozařovací plán, který sumuje celkovou dávku dodanou pohybujícím se radionuklidem v jednotlivých aplikátorech a jednotlivých ozařovacích pozicích, přičemž v každé pozici zůstává jen předem stanovený počet sekund, aby byla výsledná sumovaná dávka optimální (Obr. 5F). Samotné ozáření probíhá teprve po napojení přenosových trubic na aplikátory (Obr. 5G) a HDR afteroladingový přístroj pro BRT (GammaMed Plus, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Pacientka je během vlastního ozáření při plném vědomí sama ve stíněné aplikační místnosti a pohyb uzavřeného radionuklidu 192Ir o vysokém dávkovém příkonu (High-Dose-Rate, HDR) skrze přenosové trubice a aplikátory je řízen počítačem (Obr. 5H). Po ozáření všech pozic zajede zdroj záření zpět do stíněného trezoru a aplikace je ukončena. Následuje odstranění longet, jehel, aplikátorů a močového katétru a kontrola krvácení. V případě většího krvácení je zavedena vaginální tamponáda, kterou pak odstraňujeme cca 2–3 hodiny po výkonu.

Závěr

MR navigovaná 4D-adaptivní BRT s možností aplikace intersticiálních jehel je standardní součástí definitivní CHRT v léčbě pokročilého karcinomu hrdla dělohy. U řady pacientek není možné bezpečně pokrýt cílové struktury terapeutickou dávkou záření samotnou intrakavitární aplikací. Ideálním řešením takové situace je využití možnosti aplikace intersticiálních jehel do míst nepokrytých samotnou intrakavitární aplikací. Interticiální BRT aplikujeme na našem pracovišti u více než třetiny pacientek, obvykle tam, kde dochází k výraznému šíření nádoru do parametrií, výrazně asymetrickému růstu nádoru v děloze, případně tam, kde těsný vztah měchýře a rektosigmatu k děloze neumožňuje jejich bezpečné šetření při intrakavitární BRT. Tento postup nám zajišťuje excelentní lokální kontrolu onemocnění s minimálním rizikem závažných trvalých nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guideline for the management of patients with cervical cancer – update 2023. Int J Gynecol Cancer. 2023;33:649-666.
2. Mohamed S, Kallehauge J, Fokdal L, et al. Parametrial boosting in locally advanced cervical cancer: combined intracavitary/interstitial brachytherapy vs. Intracavitary brachytherapy plus external beam radiotherapy. Brachytherapy. 2015;14(1):23-28.
3. Serban M, Kristis C, de Leeuw A, et al. Ring versus ovoids and intracavitary vs. Intracavitary-Interstitial applicators in cervical cancer brachytherapy: results from the EMBRACE I study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;106(5):1052-1062.
4. Fokdal L, Sturdza A, Mazeron R, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: analysis from the retroEMBRACE study. Radiother Oncol 2016;120:434-440.
5. Lindegaard JC, Madsen ML, Traberg A, et al. Individualised 3D printed vaginal template for MRI guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol. 2016;118:173-175.

Terapie KRAS pozitivního metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu ve druhé linii léčby

Martin Svatoň
Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) s mutací KRAS představuje nejčastější typ plicního tumoru se senzitivní mutací. Zároveň je mutace KRAS spojena se špatnou prognózou pacientů. Vyhlídky na delší přežití pacientů s metastatickým NSCLC s mutací KRAS proto nebyly dlouhou dobu dobré. Osud těchto nemocných se však v posledních letech dramaticky změnil. To především díky novým možnostem léčby – jednak imunoterapie a rovněž cílené léčby pomocí tyrosinkinázových inhibitorů pro bodovou mutaci KRAS G12C. Článek představuje možnosti cílené léčby pro druhou linii léčby a poukazuje i na srovnání s dříve užívanou chemoterapií. Rovněž jsou v textu zmíněny možnosti vzniku rezistence na cílenou léčbu. V neposlední řadě pak text popisuje i vyhlídky do blízké budoucnosti s rozšířením možností cílené léčby i mimo bodovou mutaci KRAS G12C.

Klíčová slova: NSCLC, KRAS, sotorasib, adagrasib, imunoterapie.

Second-line therapy for KRAS-positive metastatic non-small cell lung cancer

Non-small cell lung cancer (NSCLC) with a KRAS mutation is the most common type of lung tumour with a sensitive mutation. At the same time, KRAS mutation is associated with a poor prognosis for patients. Therefore, the outlook for longer survival of patients with KRAS-mutated metastatic NSCLC has not been good for a long time. However, the prognosis of these patients has changed dramatically in recent years. The possibility of immunotherapy treatment as well as targeted treatment using tyrosine kinase inhibitors for the KRAS G12C point mutation has increased prognosis of this patients. The article presents these option of targeted therapy for the second line of treatment and also points out a comparison with previously used chemotherapy. The possibility of developing resistance to targeted treatment is also discussed. Last but not least, the text also describes the prospects for the near future with the expansion of targeted treatment options beyond the KRAS G12C point mutation.

Key words: NSCLC, KRAS, sotorasib, adagrasib, immunotherapy.

Úvod

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) s mutací genu KRAS (Kirsten rat sarcoma virus) je v kavkazské populaci nejčastěji zastoupeným typem plicního adenokarcinomu s řídící mutací s výskytem v cca 30 % případů adenokarcinomů (1). V asijské populaci jsou KRAS mutované adenokarcinomy naopak vzácnější s výskytem 5–12 % (1). Nejčastěji se KRAS mutace nacházejí na kodónu 12, z čehož je nejčastěji v celé populaci zastoupena bodová mutace KRAS G12C (1). Její výskyt u adenokarcinomů je v Evropě udáván na 9–18 % (1). Zastoupení mutace KRAS G12C není vázáno na pohlaví, ale je méně časté mezi nekuřáky (kde z KRAS mutací dominuje bodová mutace KRAS G12D) (2).

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 projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPl, 00669806.

Cit. zkr: **Onkologie. 2025;19(1):29-32**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.007**
Článek přijat redakcí: 8. 7. 2024
Článek přijat k tisku: 14. 11. 2024

doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D.
svatonm@fnplzen.cz

Mutace KRAS G12C představuje zároveň negativní prognostický faktor ve srovnání s KRAS wild type (wt) tumory (3). Obdobně patrně fungují mutace KRAS jako takové – tj. zhoršení prognózy nemocných (4). Nalezení nových léčebných možností pro tyto pacienty představovalo proto klinickou výzvu. To se v posledních letech povedlo jak díky možnosti imunoterapie, tak i díky možnosti cílené léčby.

Léčba metastatického NSCLC s KRAS mutací ve 2. linii

Možnosti cílené léčby

Prvním cíleným lékem zaměřeným na pacienty s mutací KRAS G12C, který se dostal do klinické praxe, byl sotorasib. Svoji účinnost doložil zejména studií fáze III CodeBreak200 (5). V této studii bylo srovnáváno podávání sotorasibu (960 mg/den) vůči docetaxelu (75 mg/m^2 à 3 týdny) u pacientů s pokročilým NSCLC s mutací KRAS G12C předléčených chemoterapií a imunoterapií. Primárním cílem studie byla doba do progrese onemocnění (PFS). V době mediánu sledování 17,7 měsíce bylo PFS pacientů léčených sotorasibem signifikantně delší oproti pacientům léčeným docetaxelem (medián 5,6 vs. 4,4 měsíce, HR 0,66 s 95 % CI 0,51–0,86). PFS bylo konzistentně lepší u pacientů léčených sotorasibem ve všech předefinovaných podskupinách. Lepší účinnost sotorasibu podporovala i data stran lepší objektivní odpovědi na léčbu (ORR) – 28,1 % pro sotorasib vs. 13,2 % pro docetaxel (p < 0,001). Data pro celkové přežití (OS) se zatím nelišila, ale byla ještě nezralá. Z pacientů, kteří progredovali na léčbě docetaxelem, obdrželo následnou linii léčby 73 (42 %) pacientů. Nejčastějším typem léčby byla cílená léčba KRAS G12C inhibitorem, kterou obdrželo 59 pacientů. Co se týče nežádoucích účinků, data rovněž hovořila pro sotorasib, kdy byly nežádoucí účinky stupně ≥ 3 méně časté pro sotorasib (33 %) než docetaxel (40 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly při léčbě sotorasibem průjmy (12 %) a elevace jaterních enzymů (8 %) (5).

Dalším lékem, který prokázal svou účinnost ve studii fáze III, je adagrasib. Výsledky studie KRYSTAL-12 byly zveřejněny na konferenci ASCO 2024 (6). Design studie byl obdobný. Léčba adagrasibem (600 mg 2× denně) byla porovnávána s docetaxelem (75 mg/m^2 à 3 týdny) u pacientů s pokročilými NSCLC s mutací KRAS G12C po předléčení platinovým doubletem a imunoterapií. Primárním cílem bylo opět PFS. Při mediánu sledování 9,4 měsíce bylo dosaženo signifikantně delšího PFS u pacientů léčených adagrasibem vs. docetaxelem (medián 5,5 vs. 3,8 měsíce, HR 0,58 s 95 % CI 0,45–0,76). ORR bylo rovněž signifikantně lepší (31,9 % pro adagrasib vs. 9,2 % pro docetaxel, p < 0,0001). Zastoupení nežádoucích účinků stupně ≥ 3 bylo srovnatelné (47 % pro adagrasib vs. 45,7 % pro docetaxel). Tato data tedy potvrzují nadějné výsledky z již publikované studie fáze II (6). Mezi toxicitou opět převažovaly gastrointestinální obtíže (zde oproti sotorasibu spíše nauzea nežli průjmy) a elevace jaterních enzymů (7).

Mezi další KRAS G12C inhibitory můžeme zařadit i divarasib či garsorasib (8, 9). Divarasib je čínský preparát, který prozatím ve studii fáze I dosáhl nadějného mediánu 7,6 měsíce (8). Mezi nežádoucí účinky opět patřila gastrointestinální toxicita a elevace jaterních enzymů (8). Garsorasib prokázal ve studii fáze I u pacientů s NSCLC ORR 53,4 % a mediánu PFS 13,1 měsíce (9). Zdá se tedy, že by mohl velmi účinným KRAS inhibitorem, což dokládaly i in vitro data, kdy byl několikanásobně potentnější i selektivnější než sotorasib a adagrasib. Mezi nežádoucí účinky divarasibu opět patřila gastrointestinální toxicita a elevace jaterních enzymů (9).

Souhrnně účinnost KRAS G12C inhibitorů pro druhou linii léčby pacientů s NSCLC dokládá metaanalýza Luo et al. (10). Metaanalýza obsahovala 593 pacientů, kdy medián PFS dosáhl 6,4 měsíce a ORR 37 %. Incidence nežádoucích účinků stupně ≥ 3 byla 44 %. Z jejich spektra a dosavadních publikovaných studií se zdá, že gastrointestinální toxicita a elevace jaterních enzymů bude společným efektem této skupiny léčiv (10).

Data z reálné klinické praxe

Klinické studie nabízejí dosti selektované skupiny pacientů. Proto je dobré se podívat i na účinnost dané léčby v reálné klinické praxi (RWE). Při srovnávání KRAS G12C inhibitorů toto mohou ilustrovat RWE data pro docetaxel a sotorasib. Gray et al. publikovaly rozsáhlou RWE studii pro docetaxel u pacientů s KRAS mutacemi (11). Mezi 677 pacienty bylo 295 pacientů s KRAS G12C mutací. Medián PFS pro pacienty s mutací KRAS G12C léčených druhou či vyšší linií léčby dosáhl 3,4 měsíce. Medián OS pro tuto skupinu pacientů pak činil 3,4 měsíce (11). RWE data pro sotorasib představilo několik autorů (12–15). Medián PFS činil 4,8–6,2 měsíce, medián OS pak 8,2–9,8 měsíce. I RWE data tedy poukazují na lepší účinnost sotorasibu v nepřímém srovnání s docetaxelem (12–15).

Vznik rezistence na cílenou léčbu

Primární rezistence

Účinnost léčby KRAS inhibitorů může být ovlivňována na mnoha úrovních. Jednou z nich je i možný vliv dalších komutací. Tímto tématem se zabývala metaanalýza Chen et al., která neprokázala vliv TP53 a STK11 komutace na účinnost KRAS G12C inhibitorů stran ORR (16). Naopak komutace KEAP1 vedla v této metaanalýze ke snížení ORR a je proto zapotřebí dalšího výzkumu, zda je léčba KRAS inhibitory vhodná i u této podskupiny pacientů. Obdobně mohou mít negativní prediktivní efekt komutace SMARCA4 a CDKN2A (17).

Rovněž další mutace v samotném genu KRAS či genetické změny podporující guanosin nukleotidovou výměnu (hrající důležitou roli pro aktivní formu KRAS genu spojenou s GTP) mohou vést k primární rezistenci (17, 18). Obdobně k tomu může vést i heterogenita tumoru, kdy některé klony mohou více využívat k podpoře svého růstu jiné dráhy. Stejně tak mutace v dráze „nad" KRAS (př. EGFR) i „pod" KRAS (př. aurora kináza A) mohou vést k obejití KRAS inhibice (17, 18). V neposlední řadě se uplatňuje i vliv upregulace KRASwt isoforem (17).

Sekundární rezistence

Obdobně jako u jiných druhů cílené léčby je můžeme rozdělit na další sekundární mutace v genu KRAS a pak na jiné mechanismy mimo KRAS gen. Zde jde zejména o genetické změny (mutace, amplifikace apod.) v přidružených molekulárních cestách (zejména cesty RAF/MEK a PIK3/AKT) či RAS homolozích (mutace v genech HRAS, NRAS a MRAS)

(17, 18). Další možností je pak histologická/fenotypová transformace tumoru (19).

Cílená léčba vs. imunoterapie

Ačkoliv ve studiích fáze III se sotorasibem a adagrasibem byli pacienti v drtivé většině předléčeni jak imunoterapií, tak platinovým doubletem (ať už odděleně, tak v kombinaci v podobě chemoimunoterapie) (5, 6), v reálné klinické praxi může nastat i situace jiná. Například pacient stadia III po chemoradioterapii bez konsolidačního užití durvalumabu časně progreduje a je otázkou, zda i tomto případě volit spíše imunoterapii či dát v tomto přednost cílené léčbě. Přímé srovnání dat pro tuto situaci nemáme, nicméně nám mohou napovědět data pro účinnost imunoterapie u pacientů s KRAS mutacemi po předchozí léčbě chemoterapií. Zde dosáhla imunoterapie ve srovnání s docetaxelem v metananalýzách jak lepšího OS (HR = 0,65–0,69 – dle vybraných studií), tak i PFS (HR 0,57) (20–22). Vezmeme-li v úvahu její relativně příznivý bezpečností profil, pak se zdá na základě těchto dat jako optimálnější postup nejprve užít imunoterapii a až poté cílenou léčbu.

Cílená léčba vs. chemoterapie platinovým doubletem

Obdobně může nastat situace, kdy byl pacient léčen imunoterapií, ale ještě nebyl předléčen platinovým doubletem (zejména pacient s mutovaným NSCLC s expresí PD-L1 ≥ 50 % léčen pouze monoimunoterapií v první linii léčby). Zde je třeba si nejprve položit otázku, zda má chemoterapie stejný účinek u KRASwt a KRAS mutovaných pacientů – tedy zdali je KRAS prediktorem účinnosti chemoterapie. Menší retrospektivní studie prezentují protichůdná data, kdy některé studie poukazují na možný prediktivní vliv KRAS mutace vůči chemoterapii, jiné toto naopak vyvracejí (23–26). Goulding et al. pak ve své metaanalýze shrnují, že neexistuje zatím dostatek dat, které by potvrdily jednoznačný prediktivní vliv KRAS mutace (4). Dle studie Wang et al. se též nezdá, že by v tomto zásadní roli hrál typ KRAS mutace (27). Vzhledem k nejistotě dat stran predikce účinnosti chemoterapie u KRAS mutovaných pacientů jsme se tedy pro další úvahu rozhodli tuto problematiku zanedbat.

Data o účinnosti platinového doubletu po imunoterapii jsou značně omezená. Lewis et al. poukazovali na srovnatelnou účinnost chemoterapie v první a druhé linii léčby (28). Cortellini et al. pak publikovali rozsáhlou multicentrickou retrospektivní RWE studii pacientů (n = 974) léčených v druhé linii léčby po monoterapii pembrolizumabem Mezi 191 pacienty, kteří obdrželi v druhé linii platinový doublet, bylo dosaženo mediánu PFS 4,1 měsíce a mediánu OS 7,5 měsíce (29). Vezmeme-li v úvahu tato účinností data a vyšší procento nežádoucích účinků platinového doubletu oproti monoterapii (pozn. i samotný docetaxel v monoterapii vykazoval mírně více nežádoucích účinků stupně ≥ 3 než sotorasib), pak se v tomto případě jeví užití KRAS G12C inhibitorů v druhé linii po imunoterapii (tj. před užitím platinového doubletu) jako smysluplný postup.

Výhled do budoucna

Přehledový článek Jimeneze et al. nabízí ucelený pohled na vývoj KRAS inhibitorů v blízké budoucnosti (30). Zatímco nepřímá KRAS inhibice dosud nevedla k uspokojivým výsledkům, u přímé inhibice KRAS se jeví nové nadějné skupiny. Jednak k současně zavedeným KRAS G12C OFF inhibitorům (inhibují KRAS v jeho neaktivním stavu a snaží se tak předejít jeho aktivaci) přibydou patrně KRAS G12C ON inhibitory (váží se na aktivní GTP formu KRAS), které by mohly překonat některé mechanismy rezistence současných inhibitorů. Dalším směrem je pak rozšíření KRAS inhibice i mimo bodovou mutaci KRAS G12C na ostatní formy KRAS mutací. Zde se objevují jednak selektivní inhibitory pro jiné KRAS mutace (např. KRAS G12D) a pak i tzv. panKRAS inhibitory, které by měly cílit na širší skupinu KRAS mutací. Další strategií je kombinace KRAS inhibitorů s jinými preparáty (zejména chemoterapií či imunoterapií), což by mohlo posunout cílenou léčbu KRAS mutovaných NSCLC i do první linie léčby. Limitem zde ale může být nadměrná toxicita, jak dokládala např. kombinace sotorasibu a imunoterapie se značně vysokými jaterními nežádoucími účinky (30).

Závěr

Možnosti léčby druhé linie pacientů s metastatickým NSCLC s mutací KRAS se v posledních letech dramaticky změnily. V minulosti byla de facto jedinou možností chemoterapie. V druhé linii léčby přibyla i možnost imunoterapie. Druhou možností je pak cílená léčba, která se týká prozatím pouze pacientů s bodovou mutací KRAS G12C. Nové studie časných fází však naznačují, že by se toto mohlo změnit a cílená léčba proniknout mezi pacienty s dalšími typy KRAS mutací. Samotnou otázkou by pak byl případný posun cílené léčby do první linie, kde prozatím také probíhá několik nadějných studií obvykle kombinované léčby s chemoterapií/imunoterapií.

LITERATURA

1. Lim TKH, Skoulidis F, Kerr KM, et al. Kras g12c in advanced nsclc: Prevalence, co-mutations, and testing. Lung Cancer. 2023;184:107293.
2. O'Sullivan É, Keogh A, Henderson B, et al. Treatment strategies for kras-mutated non-small-cell lung cancer. Cancers (Basel). 2023;15.
3. Wankhede D, Bontoux C, Grover S, et al. Prognostic role of kras g12c mutation in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Diagnostics (Basel). 2023;13.
4. Goulding RE, Chenoweth M, Carter GC, et al. Kras mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. Cancer Treat Res Commun. 2020;24:100200.
5. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with kras(g12c) mutation: A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023;401:733-746.
6. Mok TSK, Yao W, Duruisseaux M, et al. Krystal-12: Phase 3 study of adagrasib versus docetaxel in patients with previously treated advanced/metastatic non-small cell lung cancer (nsclc) harboring a krasg12c mutation. Journal of Clinical Oncology. 2024;42:LBA8509-LBA8509.
7. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a kras(g12c) mutation. N Engl J Med. 2022;387:120-131.
8. Li Z, Song Z, Zhao Y, et al. D-1553 (garsorasib), a potent and selective inhibitor of kras(g12c) in patients with nsclc: Phase 1 study results. J Thorac Oncol. 2023;18:940-951.
9. Sacher A, LoRusso P, Patel MR, et al. Single-agent divarasib (gdc-6036) in solid tumors with a kras g12c mutation. N Engl J Med. 2023;389:710-721.
10. Luo W, Zhu J, Zhang W, et al. Efficacy and toxicity of drugs targeting kras(g12c) mutation in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther. 2023;23:1295-1303.
11. Gray JE, Hsu H, Younan D, et al. Real-world outcomes in patients with kras g12c-mutated advanced non-small cell lung cancer treated with docetaxel in second-line or beyond. Lung Cancer. 2023;181:107260.
12. Stratmann JA, Althoff FC, Doebel P, et al. Sotorasib in kras g12c-mutated non-small cell lung cancer: A multicenter real-world experience from the compassionate use program in germany. Eur J Cancer. 2024;201:113911.
13. Julve M, Kennedy O, Lindsay C, et al. 1116p united kingdom real-world experience of sotorasib in kras g12c mutant

non-small cell lung cancer: A british thoracic oncology group review. Annals of Oncology. 2022;33:S1061-S1062.
14. Novello S, Maimon N, Stevenson JP, et al. 7mo sotorasib in kras g12c-mutated advanced non-small cell lung cancer (ansclc): Overall survival (os) data from the global expanded access program (eap study-436). Journal of Thoracic Oncology. 2023;18:S40-S41.
15. Passiglia F, Reale ML, Lo Russo G, et al. Sotorasib in krasp.G12c mutated advanced nsclc: Real-world data from the italian expanded access program. Lung Cancer. 2024;187:107444.
16. Chen QA, Lin WH, Zhou XX, et al. Outcomes following kras(g12c) inhibitor treatment in patients with kras(g12c)--mutated solid tumors: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res. 2024;200:107060.
17. Di Federico A, Ricciotti I, Favorito V, et al. Resistance to kras g12c inhibition in non-small cell lung cancer. Curr Oncol Rep. 2023;25:1017-1029.
18. Batrash F, Kutmah M, Zhang J. The current landscape of using direct inhibitors to target kras(g12c)-mutated nsclc. Exp Hematol Oncol. 2023;12:93.
19. Santarpia M, Ciappina G, Spagnolo CC, et al. Targeted therapies for kras-mutant non-small cell lung cancer: From preclinical studies to clinical development-a narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2023;12:346-368.
20. Zhang L, Chen W, Wei H, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients with kras mutations: A network meta-analysis. Clin Respir J. 2024;18:e13745.
21. Chen W, Li L, Cheng S, et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors vs. Chemotherapy for kras-mutant or egfr-mutant non-small-cell lung cancers: A meta-analysis based on randomized controlled trials. Dis Markers. 2022;2022:2631852.
22. Landre T, Justeau G, Assié JB, et al. Anti-pd-(l)1 for kras--mutant advanced non-small-cell lung cancers: A meta-analysis of randomized-controlled trials. Cancer Immunol Immunother. 2022;71:719-726.
23. Mellema WW, Dingemans AM, Thunnissen E, et al. Kras mutations in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy have no predictive value. J Thorac Oncol. 2013;8:1190-1195.
24. Brady AK, McNeill JD, Judy B, et al. Survival outcome according to kras mutation status in newly diagnosed patients with stage iv non-small cell lung cancer treated with platinum doublet chemotherapy. Oncotarget. 2015;6:30287-30294.
25. Hames ML, Chen H, Iams W, et al. Correlation between kras mutation status and response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer☆. Lung Cancer. 2016;92:29-34.
26. Levy B, Seetharamu N, Richardson S, et al. Kras mutations and outcomes for patients with stage iv nsclc treated with frontline platinum/pemetrexed based chemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 2012;30:e18139-e18139.
27. Wang MM, Zhang Y, Wu S, et al. Clinical outcomes of kras--mutant non-small cell lung cancer under untargeted therapeutic regimes in the real world: A retrospective observational study. Transl Lung Cancer Res. 2023;12:2030-2039.
28. Lewis J, Woodhouse L, Adderley H, et al. 78 – outcomes for platinum doublet chemotherapy before and after first-line immune checkpoint inhibition in advanced non-small cell lung cancer (nsclc). Lung Cancer. 2023;178:S34.
29. Cortellini A, Cannita K, Tiseo M, et al. Post-progression outcomes of nsclc patients with pd-l1 expression ≥ 50% receiving first-line single-agent pembrolizumab in a large multicentre real-world study. Eur J Cancer. 2021;148:24-35.
30. Torres-Jiménez J, Espinar JB, de Cabo HB, et al. Targeting kras(g12c) in non-small-cell lung cancer: Current standards and developments. Drugs. 2024;84:527-548.

33. MORAVSKÝ MEZIKRAJSKÝ SEMINÁŘ PRO PNEUMOLOGY

11. BESKYDSKÉ PNEUMOONKOLOGICKÉ DNY

11.–12. 4. 2025
Hotel Soláň, Karolinka

ODBORNÍ GARANTI AKCE
- MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.
- prim. MUDr. Gustáv Ondrejka, Ph.D.
- prim. MUDr. Jiří Pejchal
- prim. MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.
- prof. MUDr. Jana Skřičková, CSc.
- prof. MUDr. Milan Sova, Ph.D.

POŘADATEL
- SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Klinikou plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc



Hlavní témata

PÁTEK 11. 4. 2025
- Obstrukce dýchacích cest
- Intersticiální plicní procesy
- Funkční vyšetření
- Bronchologie
- Zajímavé kazuistiky

SOBOTA 12. 4. 2025
- Diagnostické metody nitrohrudních nádorů
- Operační léčba karcinomu plic
- Novinky v biologické cílené léčbě karcinomu plic
- Kazuistiky v pneumoonkologii

- **ORGANIZAČNÍ ZAJIŠTĚNÍ A PŘIHLÁŠKY K AKTIVNÍ ÚČASTI**
  Mgr. Marta Boučková
  tel. 770 194 701, bouckova@solen.cz
- **REGISTRACE K PASIVNÍ ÚČASTI A UBYTOVÁNÍ**
  Eliška Pančochová, DiS.
  tel. 607 190 210, pancochova@solen.cz

PŘIHLÁŠKY K PASIVNÍ ÚČASTI
- **do 6. 4. 2025**, prostřednictvím registračního formuláře na **www.kongrespneumologie.cz**, nebo e-mailem na registrace@solen.cz

Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře.

Možnosti léčby KRAS G12C mutovaného metastatického kolorektálního karcinomu

Marián Liberko
Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3. LF UK, Praha

Metastatický kolorektální karcinom je heterogenní onemocnění, kde je léčba individuálně volena dle znalosti molekulárních vlastností nádoru. S přibývajícími poznatky o molekulární biologii onemocnění roste současně počet potenciálních cílů pro specifickou terapii. V posledních letech je novou možností pro pacienty s metastatickým kolorektálním karcinomem s prokázanou *KRAS G12C* mutací terapie KRAS G12C inhibitory. Cílem článku je poskytnout přehled současných možností léčby této jednotky.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, RAS mutace, sotorasib, anti-EGFR terapie.

Treatment options for KRAS G12C mutated metastatic colorectal cancer

Metastatic colorectal cancer is a heterogeneous disease where treatment is individually selected according to the knowledge of the molecular characteristics of the tumour. As the knowledge of the molecular biology of the disease increases, the number of potential targets for specific therapies increases. In recent years, KRAS G12C inhibitor therapy has become a new treatment option for patients with metastatic colorectal cancer with a proven *KRAS G12C* mutation. The aim of this article is to provide an overview of current treatment options for this entity.

Key words: metastatic colorectal cancer, RAS mutation, sotorasib, anti-EGFR therapy.

Úvod

Kolorektální karcinom je časté onemocnění globálně, kde je ročně diagnostikováno přibližně 1,9 milionu nemocných, ze kterých přibližně 900 000 na toto onemocnění umírá (1). Jedná se tak o 3. nejčastěji se vyskytující malignitu a současně je kolorektální karcinom na 2. příčce stran úmrtí na onkologické onemocnění (1).

I přes efektivní screening je přibližně 25 % nemocných zachyceno v primárně metastatickém stadiu (mCRC) a asi 50 % pacientů, kteří byli vstupně diagnostikováni v nemetastatickém stadiu, progreduje do metastatického stadia (2).

Léčba pacientů s metastatickým onemocněním je primárně systémová se selektivním využitím lokoregionálních modalit v indikovaných případech. V současnosti je dobře známá heterogenita mCRC, kde volba adekvátní terapie závisí od ne/přítomnosti specifických molekulárních alterací s cílem maximalizace efektivity léčby. V závislosti od typu přítomné alterace lze definovat různě velké podskupiny mCRC, pro které je dostupná specifická, cílená terapie. mCRC je tak dalším onemocněním, kde je odklon od one-size-fits-all principu k personalizované terapii (2).

RAS onkogen

RAS onkogen patří mezi nejčastěji mutované (20–25 % všech nádorů) v onkologii (3–5). Rodinu *RAS* tvoří tři izoformy s klesající frekvenci výskytu v nádorech: *KRAS* > *NRAS* > *HRAS* (3–6). Byl objevem před více než 40 lety (7–9). Frekvence výskytu muta-

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. 2025;19(1):33-36**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.008**
Článek přijat redakcí: 19. 12. 2024
Článek přijat k tisku: 13. 1. 2025

MUDr. Marián Liberko
marian.liberko@fnkv.cz

ce *RAS* onkogenu se liší v závislosti od typu nádoru, kdy až 90 % nádorů pankreatu má přítomnou mutaci *RAS* onkogenu, zatímco v případě mCRC je to přibližně 45 %. Změna protoonkogenu v onkogen vede v konečném důsledku k nekontrolované proliferaci buněk a maligní transformaci. Současně v případě mCRC je přítomnost mutace *RAS* onkogenu (nejčastěji *KRAS*) spojena s rezistencí vůči terapii anti-EGFR preparáty (10).

Naprostá většina aktivačních mutací *KRAS* onkogenu se nachází v exonu 2 (kodony 12 a 12), exonu 3 (kodony 59 a 61) a exonu 4 (kodony 117, 131 a 146) (11). S ohledem na jednotlivé typy *KRAS* mutace v rámci mCRC jsou nejčastější *KRAS G12D* (přibližně 30 %), *KRAS G12V* (přibližně 20 %) a *KRAS G13D* (přibližně 15 %), což jsou mutace v exonu 2 a představují asi 70–80 % aktivačních *KRAS* mutací (12). Na druhou stranu jsou mutace *KRAS* v exonu 3 a 4 méně časté a jsou identifikovány pouze u přibližně 10 % pacientů s mCRC (13).

KRAS onkogen je s membránou asociovaný protein, kterého aktivita je podmíněná cyklickým přepínáním mezi GTP (aktivním) a GDP (inaktivním) stavem (14). Aktivace KRAS je způsobena primárně vazbou ligandu na extracelulární doménu receptoru (například EGFR, PDGFR, FGFR), která vede následně k dimerizaci, fosforylaci a k přenosu signálů do nitra buňky prostřednictvím kaskády auto/fosforylací. Aktivace KRAS je na intracelulární straně membrány způsobená záměnou GDP za GTP vlivem tzv. guanine exchange proteinů, včetně tzv. son of sevenless (SOS). Na druhou stranu GTP-ázu aktivující proteiny jsou odpovědné za hydrolýzu GTP na GDP a přepnutí KRAS do klidového stavu (15). Navíc KRAS má za fyziologických podmínek schopnost „spontánní" hydrolýzy GTP na GDP, a tím určitou formou sebekontroly. V případě mutace *KRAS* dochází buď k narušení mechanismu GTP-ázové a „spontánní" hydrolýzy GTP na GDP, nebo méně často dochází ke zvýšení aktivity konverze GDP na GTP vlivem tzv. guanine exchange proteinů (15). V důsledku této dysregulace je aktivovaná kaskáda přenosu signálu, například RAF – MEK – ERK, nebo PI3K – AKT – mTOR, která vede ke zvýšení metabolické aktivity, proliferaci, motility buněk a rezistenci vůči apoptotickým signálům.

I přes skutečnost, že funkce *RAS* onkogenu/proteinu byla popsána prvně před více než 40 lety, byly četné snahy o cílení této molekuly neúspěšné a RAS byl považován dlouho za tzv. „undruggable" molekulu. Problémem byla skutečnost, že KRAS váže GTP a jeho afinita ke GTP je v řádech pikomolů, zatímco v buňce je GTP v milimolárních koncentracích, a proto snahy o blokování GTP aktivního stavu byly neúspěšené (14). Teprve v roce 2013 byla identifikována možnost cílení KRAS v inaktivním GDP stavu, konkrétně izoformy KRAS G12C pomocí specifického inhibitoru, který udržoval KRAS v neaktivním GDP stavu (16). Nicméně jeho aktivita nebyla vysoká. Další výzkum v této oblasti vedl k identifikaci více potentních sloučenin s vyšší protinádorovou aktivitou jak v modelech in vitro, tak in vivo (17). Další zvýšení aktivity proti *KRAS G12C* mutovaným mCRC přinesly molekuly sotorasib (18) a adagrasib (19).

Možnost cílené terapie pro *KRAS G12C* mutovaný mCRC tak představuje další krok k personalizaci terapie pro pacienty s touto alterací. Nicméně je potřeba konstatovat, že frekvence výskytu mutace *KRAS G12C* v populaci pacientů s mCRC není vysoká a je přibližně 3 % (20). Význam cílené terapie specifickými inhibitory KRAS G12C dokladuje celkově nižší efekt konvenční chemoterapie a cílené terapie v této populaci pacientů. Konkrétně v roce 2021 byly publikovány výsledky souboru 4 632 pacientů (2,9 % mělo přítomnou *KRAS G12C* mutaci), kde byl prokázán kratší mPFS a mOS u pacientů s mutací (21). Obdobné výsledky byly pozorovány v rámci souboru 6 477 pacientů s mCRC, kde mutace *KRAS G12C* byla identifikována u 238 (3,7 %) pacientů, zatímco 2 947 (45,5 %) pacientů mělo přítomnou *KRAS non-G12C* mutaci. Pacienti s *KRAS G12C* mutací měli horší mOS v rámci 1. linie léčby ve srovnání s *KRAS non-G12C* mutací (16,1 měsíce vs. 18,3 měsíce) (22).

Monoterapie KRAS G12C inhibitory

Sotorasib

Iniciálně byla terapie G12C inhibitory v populaci pacientů s *KRAS G12C* mutací podávaná jako monoterapie. Sotorasib (AMG 510) byl testován v rámci studie fáze I/II CodeBreaK 100, kde bylo zařazeno 129 pacientů s předléčenými nádory, které měly přítomnou *KRAS G12C* mutaci (23). Z celkové populace bylo 42 pacientů s diagnózou mCRC, ze kterých 25 obdrželo později doporučovanou dávku 960 mg 1× denně. Nebyla identifikována dávku limitující toxicita nebo úmrtí v souvislosti s terapií. S ohledem na toxicitu byly nejčastěji přítomné průjmy (30 %), únava (23 %), nauzea (21 %) a elevace jaterních transamináz (AST u 13 %, ALT u 12 %). Efekt monoterapie (parciální odpověď – PR) byl potvrzen u 3 (7,1 %) pacientů (všechny odpovědi byly pozorovány u pacientů s dávkou 960 mg). Míra kontroly onemocnění (DCR) byla pozorována u 73,8 % pacientů s mCRC v rámci celé kohorty a u 80 % pacientů v kohortě s dávkou 960 mg a mPFS byl 4,0 měsíce (23).

V rámci fáze II studie CodeBreak 100 bylo zařazeno 62 pacientů s mCRC, kteří byli léčeni v průměru třemi řadami systémové terapie. Míra objektivních odpovědí (ORR) byla 9,7 % a DCR 82,3 % pacientů a mPFS byl 4,0 měsíce. Profil toxicity odpovídal výsledkům studie fáze I CodeBreak 100 (24).

Adagrasib

Obdobně jako v případě sotorasibu byly iniciální studie s KRAS G12C inhibitorem adagrasibem (MRTX 849) prováděny ve formě monoterapie. V rámci studie fáze I/Ib KRYSTAL-1 bylo zařazeno celkem 25 pacientů s nádory s *KRAS G12C* mutací, ze kterých byli 4 pacienti s mCRC (25). Doporučená denní dávka pro další studie s adagrasibem byla stanovena na 600 mg 2× denně. Profil toxicity adagrasibu byl obdobný sotorasibu ze studií fáze I a II. Na rozdíl od sotorasibu ale adagrasib vykazuje vyšší intrakraniální aktivitu. V rámci fáze I/II studie KRYSTAL-1 byl efekt monoterapie adagrasibem hodnocen v populaci 44 pacientů s mCRC, kde bylo pozorováno 19 % PR a 67 % stabilizací onemocnění (SD) a DCR 86 %, mPFS byl 5,6 měsíce, mOS byl 19,8 měsíce (26).

Divarasib

Dalším inhibitorem *KRAS G12C* mutovaných nádorů je divarasib, který má ve srovnání se sotorasibem a adagrasibem vyšší aktivitu, selektivitu (27). Efektivita divarasibu byla testována v rámci studie fáze I, kde bylo zařazeno celkem 137 pacientů, ze kterých bylo 55 s *KRAS*

G12C mCRC. Preklinicky identifikovaná vyšší aktivita divarasibu ve srovnání s předchozími KRAS G12C inhibitory se promítla i do numericky lepších výsledků. V populaci pacientů s mCRC byl ORR 29,1 % včetně jednoho pacienta, který dosáhl CR, DCR byla 96 %, mPFS byl 5,6 měsíce (28).

Kombinace KRAS G12C inhibitorů a anti-EGFR preparátů

Všechny zmíněné KRAS G12C inhibitory (sotorasib, adagrasib a divarasib) byly v rámci studií fáze I testovány i v populaci pacientů s NSCLC *KRAS G12C* mutovaných nádorů, kde se tato mutace vyskytuje významně častěji než v rámci mCRC. Z nepřímého srovnání účinnosti KRAS G12C inhibitorů u NSCLC vs. mCRC byla patrná výrazně vyšší odpověď na monoterapii u nemocných s NSCLC. Bylo prokázáno, že pacienti s mCRC léčení KRAS G12C inhibitory nadále odpovídají na signalizaci cestou EGFR receptorem mediované kaskády RAS – RAF – MEK – ERK a současně blokování KRAS G12C vede ke zpětnovazebné reaktivaci osy RAS – RAF – MEK – ERK (29). Je tedy zřejmé, že k maximalizaci efektu je potřeba současné blokády receptorových tyrosinkináz anti-EGFR preparáty analogicky *BRAF* mutovanému mCRC. Další výzkum těchto inhibitorů z tohoto důvodu probíhal v kombinaci s anti-EGFR preparáty (panitumumab, cetuximab).

Sotorasib a panitumumab

Kombinace sotorasibu a panitumumabu byla testována ve studii fáze Ib CodeBreaK 101 (30). V rámci dose expansion kohorty bylo zařazeno 40 *KRAS G12C* mutovaných, nepředléčených pacientů k sotorasibu 960 mg 1× denně a panitumumabu 6 mg/kg i. v. à 2 týdny. V této populaci byl ORR 30 %, DCR 92 %, mPFS 5,7 měsíce a mOS 15,2 měsíce (30).

Registrační studií sotorasibu v kombinaci s panitumumabem byla studie fáze III CodeBreaK 300 (31), kde bylo 160 pacientů s chemorefrakterním onemocněním randomizováno v poměru 1 : 1 : 1 k sotorasibu 960 mg a panitumumabu vs. sotorasibu 240 mg a panitumumabu vs. standardní terapii (trifluridin/tipiracil, nebo regorafenib). Primárním cílem studie byl PFS, sekundární cíl byl OS a ORR. Při mediánu sledování 7,8 měsíce byl mPFS 5,6 měsíce, HR 0,49 (sotorasib 960 mg + panitumumab), 3,9 měsíce, HR 0,58 (sotorasib 240 mg + panitumumab) a 2,2 měsíce v rameni se standardní terapií. Analogicky byl ORR 26,4 %, 5,7 % a 0 % v rameni sotorasib 960 mg a panitumumab, sotorasib 240 mg a panitumumab, standardní terapie respektive. S ohledem na toxicitu režimu dominovala toxicita panitumumabu (kožní toxicita a hypomagnezemie). Profil toxicity sotorasibu odpovídal poznatkům ze studií fáze I, II (31). V rámci kongresu ASCO 2024 byly prezentovány výsledky OS, kde mOS pro sotorasib a panitumumab nebyl dosažen (HR 0,70), mOS 11,9 měsíce (HR 0,83) byl pro sotorasib 240 a panitumumab a 10,3 měsíce pro rameno se standardní terapií. Studie CodeBreaK 300 nebyla designovaná k průkazu statisticky signifikantního rozdílu v parametru mOS, nicméně výsledky mPFS, ORR, DCR ve srovnání se standardní terapií dokladují efektivitu této kombinace (32).

Adagrasib a cetuximab

Kombinace adagrasibu a cetuximabu byla hodnocena ve studii fáze I/II, kde bylo zařazeno 32 pacientů s předléčeným *KRAS G12C* mutovaným mCRC (26). Kombinace vedla k výrazně vyššímu ORR 46 %, mPFS byl 6,9 měsíce a mOS byl 13,4 měsíce. I zde byla kombinace uspokojivě tolerována a dominovala kožní toxicita cetuximabu (26).

Divarasib a cetuximab

Další testovanou kombinací KRAS G12C inhibitoru a anti-EGFR preparátu je divarasib a cetuximab v rámci studie fáze Ib u pacientů s *KRAS G12C* mutovaným mCRC předléčeným alespoň 2 liniemi systémové léčby (33). Celkem bylo zařazeno 29 pacientů a navíc 5 pacientů bylo v minulosti léčeno KRAS G12C inhibitory. Předpoklady vyšší účinnosti divarasibu ve srovnání se sotorasibem nebo adagrasibem ze studií in vitro se potvrdily v klinické praxi. V rámci populace KRAS G12C naivních pacientů byl pozorován ORR 62,5 % a mPFS 8,1 měsíce (33).

Závěr

Léčba cílená na *KRAS G12C* mutovaný mCRC představuje další možnost specifické terapie pro poměrně malou podskupinu (3 %) pacientů s mCRC. V případě mCRC jsou významně častější *KRAS G12D* mutace (přibližně 30 %), *KRAS G12V* mutace (přibližně 20 %) a *KRAS G13D* mutace (přibližně 15 %) (12). Existují v zásadě 3 možnosti dalšího vývoje v oblasti inhibice *KRAS* mutovaných nádorů: syntéza specifických KRAS inhibitorů vůči konkrétní izoformě (např. *KRAS G12C, KRAS G12D)* (34), syntéza pan-*KRAS* inhibitorů, které inhibují všechny *KRAS* mutace, ale jsou bez vlivu na fyziologické procesy mediované *NRAS* a *HRAS* (35), nebo syntéza pan-RAS inhibitorů, které blokují všechny *KRAS* mutace, včetně divokého typu *KRAS*, a blokují rovněž *NRAS*, *HRAS* mutace (36). S rostoucí selektivitou potenciálního RAS inhibitoru se snižuje velikost potenciální populace při přijatelném profilu toxicity, zatímco u neselektivních pan-RAS inhibitorů je cílová populace široká při současně předpokládané horší toleranci vzhledem k neselektivní inhibici i nemutovaných forem RAS. Dle současných poznatků se zdá, že terapie pan-RAS inhibitory je ale do jisté míry selektivní vůči mutovaným formám, kde vede k dlouhotrvající blokádě, zatímco v případě nemutovaných RAS forem zdravých tkání je tato blokáda vlivem pan-RAS inhibitoru pouze přechodná (37). V současnosti probíhá řada studií s RAS inhibitory napříč malignitami a objevují se i první studie, ve kterých je terapie RAS inihibitory kombinovaná s chemoterapií a současně se posouvá do časnějších linií léčby mCRC.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-249.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:10-32.
3. Hofmann MH, Gerlach D, Misale S, et al. Expanding the Reach of Precision Oncology by Drugging All KRAS Mutants. Cancer Discov. 2022;12:924-937.
4. Lee JK, Sivakumar S, Schrock AB, et al. Comprehensive pan-cancer genomic landscape of KRAS altered cancers and real-world outcomes in solid tumors. Precision Oncology. 2022;6(1):1-14.
5. Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The frequency of ras mutations in cancer. Cancer Res. 2020;80:2669-2974.

6. Rubinson DA, Tanaka N, Fece de la Cruz F. Sotorasib Is a Pan--RASG12C Inhibitor Capable of Driving Clinical Response in NRASG12C Cancers. Cancer Discov. 2024;14:727-736.
7. Shih C, Weinberg RA. Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. Cell. 1982;29:161-169.
8. Goldfarb M, Shimizu K, Percho M, et al. Isolation and preliminary characterization of a human transforming gene from T24 bladder carcinoma cells. Nature. 1982;296(5856): 404-409.
9. Pulciani S, Santos E, Lauver AV, et al. Oncogenes in human tumor cell lines: molecular cloning of a transforming gene from human bladder carcinoma cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1982;79:2845-2849.
10. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer Res. 2009;66:3992-3995.
11. Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. Nature. 2012;486:532-536.
12. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, et al. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. Pathol Res Pract. 2009;205:858-862.
13. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Annals of Oncology. 2015;26:13-21.
14. Lu S, Jang H, Nussinov R, et al. The Structural Basis of Oncogenic Mutations G12, G13 and Q61 in Small GTPase K-Ras4B. Scientific Reports. 2016;6(1):1-15.
15. Huang L, Guo Z, Wang F, et al. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2021;6(1):1-20.
16. Ostrem JM, Peters U, Sos ML, et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. Nature. 2013;503:548.
17. Janes MR, Zhang J, Li LS, Hansen R, et al. Targeting KRAS Mutant Cancers with a Covalent G12C-Specific Inhibitor. Cell. 2018;172:578-589.e17.
18. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature. 2019;575:217-223.
19. Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, et al. The KRASG12C Inhibitor MRTX849 Provides Insight toward Therapeutic Susceptibility of KRAS-Mutant Cancers in Mouse Models and Patients. Cancer Discov. 2020;10:54-71.
20. Strickler JH, Yoshino T, Stevinson K, et al. Prevalence of KRAS G12C Mutation and Co-mutations and Associated Clinical Outcomes in Patients With Colorectal Cancer: A Systematic Literature Review. Oncologist. 2023;28:E981-E994.
21. Henry JT, Coker O, Chowdhury S, et al. Comprehensive Clinical and Molecular Characterization of KRAS G12C-Mutant Colorectal Cancer. JCO Precis Onco. 2021;5:613-621.
22. Fakih M, Tu H, Hsu H, et al. Real-World Study of Characteristics and Treatment Outcomes Among Patients with KRAS p.G12C-Mutated or Other KRAS Mutated Metastatic Colorectal Cancer. Oncologist. 2022;27:663-674.
23. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2020;383:1207-1217.
24. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23:115-124.
25. Ou SI, Jänne PA, Leal TA, et al. First-in-Human Phase I/IB Dose-Finding Study of Adagrasib (MRTX849) in Patients With Advanced KRASG12C Solid Tumors (KRYSTAL-1). J Clin Oncol. 2022;40:2530-2538.
26. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. N Engl J Med. 2023;388:44-54.
27. Purkey H. Abstract ND11: Discovery of GDC-6036, a clinical stage treatment for KRAS G12C-positive cancers. Cancer Res. 2022;82:ND11–ND11.
28. Sacher A, LoRusso P, Patel MR, et al. Single-Agent Divarasib (GDC-6036) in Solid Tumors with a KRAS G12C Mutation. N Engl J Med. 2023;389:222.
29. Amodio V, Yaeger R, Arcella P, et al. EGFR Blockade Reverts Resistance to KRASG12C Inhibition in Colorectal Cancer. Cancer Discov. 2020;10:1129-1139.
30. Kuboki Y, Fakih M, Strickler J, et al. Sotorasib with panitumumab in chemotherapy-refractory KRASG12C-mutated colorectal cancer: a phase 1b trial. Nat Med. 2024; 30:265-270.
31. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. N Engl J Med. 2023;389:2125-2139.
32. Fakih M, Salvatore L, Esaki T, et al. Overall survival (OS) of phase 3 CodeBreaK 300 study of sotorasib plus panitumumab (soto+pani) versus investigator's choice of therapy for KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42:LBA3510–LBA3510.
33. Desai J, Alonso G, Kim SH, et al. Divarasib plus cetuximab in KRAS G12C-positive colorectal cancer: a phase 1b trial. Nature Medicine. 2023;30(1):271-278.
34. Wei D, Wang L, Zuo X, et al. A small molecule with big impact: MRTX1133 targets the KRASG12D mutation in pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2024;30:655.
35. Kim D, Herdeis L, Rudolph D, et al. Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth. Nature. 2023;619:160-166.
36. Arbour KC, Punekar S, Garrido-Laguna I, et al. 652O Preliminary clinical activity of RMC-6236, a first-in-class, RAS--selective, tri-complex RAS-MULTI(ON) inhibitor in patients with KRAS mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology. 2023;34:S458.
37. Wasko UN, Jiang J, Dalton TC, et al. Tumour-selective activity of RAS-GTP inhibition in pancreatic cancer. Nature. 2024;629:927-936.

Připravujeme do příští **Onkologie**

2025
2

HLAVNÍ TÉMA – NOVINKY V LÉČBĚ UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU
- Role imunoterapie v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu
- Neoadjuvantní terapie karcinomů močového měchýře
- Současné možnosti adjuvantní léčby uroteliálních karcinomů
- Radioterapie jako orgán záchovný postup v léčbě invazivního karcinomu močového měchýře

VYCHÁZÍ V KVĚTNU

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY
- Hypersenzitivní lékové reakce a desenzitizace v onkologii
- Žilní vstupy v onkologii – volba mezi PICC a portem

SDĚLENÍ Z PRAXE
- Pacient s metastazujícím slizničním melanomem léčený imunoterapií
- Manažment epiteloidného inflamatórneho myofibroblastického sarkómu pľúcneho pôvodu

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

25 SOLEN let s vámi

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

Kazuistika pacienta s dlouhodobým efektem trifludin/tipiracilu

Anna Nohejlová Medková
Onkologická klinika FN v Motole a 2. lékařská fakulty UK, Praha

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější zhoubná onemocnění v České republice. Za poslední dekády se výrazně posunula jeho terapie, která prodlužuje celkové přežití pacientů. V roce 2016 byl na základě studie RECOURSE registrován nový lék pro předléčené pacienty – trifludin/tipiracil (TAS-102), který oproti placebu prodlužuje celkové přežití bez zhoršení kvality života. Uvádíme případ pacienta, jenž dlouhodobě profituje z této terapie.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, trifluridin/tipiracil, kvalita života.

Case report of a patient with a long-term effect trifludine/tipiracil

Colorectal cancer is among the most common malignancies in the Czech Republic. Over the past decades, significant advances in its treatment have been achieved, leading to prolonged overall survival of patients. In 2016, based on the results of the RECOURSE study, a new drug for pretreated patients – trifluridine/tipiracil (TAS-102), was approved. Compared to placebo, it prolongs overall survival without compromising quality of life. We present the case of a patient who has experienced long-term benefits from this therapy.

Key words: colorectal cancer, trifluridine/tipiracil, quality of life.

Úvod

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější zhoubná onemocnění v České republice i celosvětově. Za poslední dekády se zlepšila prognóza pacientů díky novým léčebným metodám (systémová terapie, chirurgická léčba) i pro pacienty s metastatickým onemocněním. Již od roku 2016 je pro předléčené pacienty s metastatickým kolorektálním karcinomem k dispozici lék trifluridin/tipiracil (TAS-102). Lék byl registrován na základě dat s placebem kontrolované, randomizované studie RECOURSE. Do studie byli zařazeni pacienti s refrakterním metastatickým kolorektálním karcinomem, jedna skupina dostávala placebo a druhá zkoušený lék, v obou ramenech měli pacienti nejlepší možnou podpůrnou léčbu. Primárním cílem této studie bylo celkové přežití, dále byl mimo jiné hodnocen čas do zhoršení výkonnostního stavu (PS, ECOG). Medián celkového přežití ve skupině s trifluridin/tipiracilem byl 7,1 měsíce a ve skupině s placebem 5,3 měsíce. Přínos trifluridin/tipiracilu na celkové přežití byl zaznamenán prakticky ve všech podskupinách. Medián přežití bez progrese činil ve skupině s trifluridin/tipiracilem 2,0 měsíce oproti 1,7 měsíce ve skupině s placebem. Přidání léčby trifluridin/tipiracilu k nejlepší podpůrné péči ve srovnání s placebem a nejlepší podpůrnou péčí vedlo k významnému zpomalení zhoršení výkonnostního stavu podle ECOG z výchozí hodnoty 0 nebo 1 na hodnotu 2 nebo vyšší. Medián doby do dosažení výkonnostního stavu ECOG 2 nebo vyšší byl 5,7 měsíce ve skupině s trifluridin/tipiracilem oproti 4,0 měsícům ve skupině s placebem (1). Na základě toho byl lék trifluridin/tipiracil postupně zaveden do praxe pro pacienty léčené standardními režimy chemo-

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. 2025;19(1):38-41**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.009**
Článek přijat redakcí: 21. 12. 2024
Článek přijat k tisku: 5. 1. 2025

MUDr. Anna Nohejlová Medková
anna.nohejlova@fnmotol.cz



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

terapie na bázi fluoropyrimidinů v kombinaci s antiVEGF či antiEGFR léčbou (2).

Popis případu

Uvádíme kazuistiku pacienta s kolorektálním karcinomem, který dlouhodobě profituje z terapie trifludinin/tipiracilem za dobré kvality života. Nemocný byl diagnostikován s kolorektálním karcinomem v roce 2014 ve věku 65 let. Původem Slovák, ale již od mládí žil na území České republiky a pracoval jako stavební dělník, na stavbě byl zvyklý kouřit až 20 cigaret za den. Přestože vykonával těžkou práci, zároveň sportoval. I v průběhu onkologické terapie se věnuje sportu a nyní, ve věku 75 let pravidelně cvičí. Má několik sourozenců a jednu dceru. Jedna jeho sestra, žijící na Slovensku, zemřela nedávno na metastatický karcinom prsu, jiná onkologická onemocnění se v rodině nevyskytla. Před diagnózou kolorektálního karcinomu byl zdráv. Pouze v 50 letech prodělal hernioplastiku v pravém třísle.

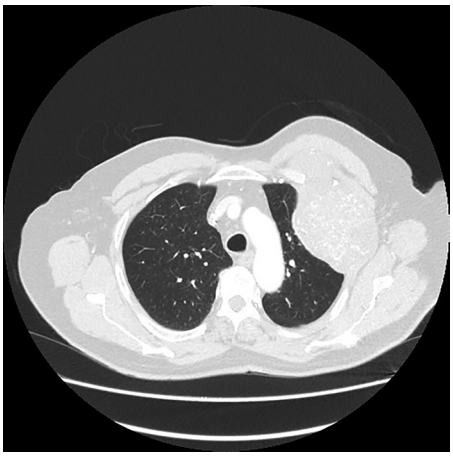
Pro obtíže s vyprazdňováním stolice – střídání zácpy a průjmu, krev ve stolici a hubnutí byl odeslán praktickým lékařem ke kolonoskopii, kde byl zjištěn stenozující tumor v sigmoideu v rozsahu 16–23 cm od anu. Byl přijat k operaci, kdy mu v prosinci 2014 byla provedena resekce sigmoidea, lymfadenektomie a primární descendentorektoanastomóza. Z histologie vyšel invazivní mucinózní karcinom grade 3 s angioinvazí infiltrativně prorůstající stěnou střevní až do subserózy, v jedné lokalitě bylo zastiženo prorůstání karcinomu na povrch viscerálního peritonea, okraje resekátu byly bez nádoru. Bylo vyšetřeno celkem 10 lymfatických uzlin a v žádné z nich nebyl zastižen nádor. Molekulární vyšetření potvrdilo mutaci v genu K-RAS, bez mutace BRAF a bez známek mikrosatelitové instability. Podle TNM klasifikace byl nádor hodnocen jako pT4pN0(10/0)M0 II. klinického stadia.

Pooperačně došlo ke komplikacím charakteru dehiscence anastomózy a poškození levého ureteru, vyžadující opakovanou revizi dutiny břišní, s vícečetnou drenáží, suturou píštěle, s nutností založení terminální axiální transversostomie. Po zvládnutí pooperačních komplikací byl pacient odeslán na Onkologickou kliniku. S ohledem na stadium onemocnění byl indikován k 12 cyklům adjuvantní chemoterapie mFOLFOX6, absolvoval celkem 11 cyklů do srpna 2015. Poslední, 12. cyklus, nemohl být podán pro ileus tenkého střeva způsobený břišními adhezemi. Kromě chirurgické komplikace byla tolerance léčby dobrá, bez známek hematologické toxicity či polyneuropatie po chemoterapii.

Následně byl dispenzarizován v onkologické ambulanci. V březnu 2016 mu byl během kolonoskopie snesen přisedlý benigní polyp colon sigmoideum. Rok poté, v březnu 2017, bylo na CT popsáno ložisko na plicích vlevo v horním laloku, s ohledem na tříletý odstup od ukončené onkologické léčby byl indikován k punkční biopsii pod CT kontrolou. Histologicky byl verifikován mucinózní karcinom metastatického původu primárně z gastrointestinálního traktu (GIT) a pro solitární metastázu byla provedena v červnu 2017 klínovitá resekce horního laloku levé plíce. Nebyla podána systémová terapie na přání pacienta a nemocný docházel na pravidelné kontroly. V březnu 2018 mu byl snesen low grade tubulární adenom z oblasti colon descendens. Kontrolní koloskopie po roce byla s normálním nálezem.

Na CT hrudníku z července 2019 se v místě pooperačních změn po klínovité resekci objevila v hrudní stěně osteolytickosklerotická metastáza s měkkotkáňovou složkou ve 3. mezižebří, propagující se více do hrudní dutiny, zevně splývající s m. pectoralis minor. Došlo i k další progresi onemocnění v plicích, objevila se vícečetná ložiska, dále byly na CT popisované zvětšené lymfatické uzliny v axilách a jaterním hilu. V laboratoři byl i vzestupu tumor markerů CEA a CA 19-9. S ohledem na systémovou progresi byl nemocný indikován k paliativní terapii první linie mFOLFOX6 a bevacizumabem. A zároveň k paliativní radioterapii na oblast osteolytické metastázy. Byla aplikována celková dávka 20,0 Gy v 5 frakcích. Chemoterapie s biologickou léčbou byla ukončena po 7 cyklech pro progresi onemocnění v prosinci 2019. Pacient poté zahájil paliativní léčbu druhé linie FOLFIRI a aflibercept, která musela být po druhém cyklu ukončena pro krvácení z konečníku na podkladě krvácení z hemeroidů, které se v průběhu další onkologické léčby opakovalo. I přes tyto komplikace absolvoval pacient celkem 70. cyklů chemoterapie FOLFIRI do ledna 2023. Tolerance léčby byla dobrá, bez projevů hematologické toxicity či průjmů.

Obr. 1. *Hrudník*



V lednu 2023 došlo dle CT vyšetření k další progresi onemocnění. Pacient byl nejprve screenován do klinické studie, ale následně byl ze screeningu vyřazen pro nevyhovující parametry. Proto byl indikován k terapii 3. linie trifluridin/tipiracilem, v monoterapii pro kontraindikace bevacizumabu (opakovaně krvácení z GIT). Toho času má za sebou 23. cyklů terapie. To významně přesahuje medián doby do progrese (PFS) i celkového přežití (OS).

Podle pravidelně prováděných CT vyšetření došlo ke stabilizaci onemocnění, v laboratoři se snižuje hladina nádorových markerů CEA i CA 19-9.

Tolerance léčby je dobrá. Zahájil doporučeným dávkováním 35 mg/m^2. Od 3. cyklu redukujeme dávky pro neutropenii a od 5. cyklu je pacient zároveň zajištěn filgrastinem (granulocyty stimulujícím faktorem), od té doby nebylo nutné dávku dále redukovat ani cyklus odkládat. Průměrně jedenkrát za 3 měsíce je potřeba pacientovi podat transfuze erytrocytů pro anémii. Hematologická toxicita byla nejčastějším nežádoucím účinkem i v klinických studiích (3). V poslední době si stěžuje na podrážděnost v dny, kdy užívá trifluridine/tipiracil.

Diskuze

Trifluridin/tipiracil je nyní standardem léčby pacientů předléčených pro kolorektální karcinom, naše zkušenosti s tolerancí tohoto preparátu jsou dobré. Při explorativní analýze podskupin pacientů léčených ve studii RECOURSE byly jako nejlepší prognostické faktory identifikovány absence jaterních metastáz při randomizaci, pacienti s méně než 3 lokalitami metastáz a dobou

do vzniku metastáz 18 a více měsíců od diagnózy (4). Všechny tyto faktory splňuje i náš pacient.

V současné době má trifluridin/tipiracil schválenou rovněž indikaci v kombinaci s bevacizumabem na základě výsledků studie SUNLIGHT, kde byli pacienti randomizováni do dvou ramen – trifluridin/tipiracil a trifluridin/tipiracil s bevacizumabem. Pacienti v rameni s bevacizumabem dosáhli prodloužení OS o více než tři měsíce (mOS 7,5 měsíce oproti mOS 10,8 měsíců) (5). U uvedeného pacienta nebyla tato kombinace v době zahájení léčby ještě schválena, zároveň pro opakované krvácení z konečníku při krátké terapii afliberceptem v předchozí linii jsme ani posléze o terapii s antiVEGF protilátkou neuvažovali.

Závěr

Na výše uvedeném případu demonstrujeme, že pacienti s pokročilým kolorektálním karcinomem mohou dosáhnout dlouhodobé stabilizace onemocnění a prodloužení celkového přežití. Trifluridin/tipiracil je perorální cytostatikum, které zlepšuje výsledky léčby pacientů s kolorektálním karcinomem bez negativního dopadu na kvalitu života. To často dovoluje při progresi onemocnění pokračovat v další onkologické terapii. Na dokreslení pozitivního vlivu na našeho pacienta: pro dobrou kvalitu života tohoto nemocného svědčí mimo jiné i to, že je možné ho potkat prakticky každý den v nemocniční jídelně, která je otevřená i pro veřejnost. Je vdovec, dcera bydlí v Plzni. Návštěvu kantýny má nejen jako zdroj teplého jídla, ale také společenskou událost.

LITERATURA

1. Robert JM, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer N Engl J Med. 2015;372:1909-1919.
2. Available from: https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/asd-4-zhoubny-novotvar-kolorekta-c18-20/.
3. Yoshino T, Cleary JM, Van Cutsem E, et al. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil in the RECOURSE and J003 trials, Annals of Oncology. Ann Oncol. 2020;31(1):88-95. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.005. PMID: 31912801; PMCID: PMC7491979.
4. Tabernero J, Argiles G, Sobrero AF. Effect of trifluridine/tipiracil in patients treated in RECOURSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis. ESMO Open. 2020;5(4):e000752. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000752. PMID: 32817131; PMCID: PMC7440836.
5. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer, N Engl J Med. 2023;388:1657-1667.

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

Pleomorfný dermálny sarkóm

Vladimír Bartoš[1], Dagmar Hurtová[2]
[1]Martinské bioptické centrum, s. r. o., Martin, Slovenská republika
[2]Dermatovenerologická ambulancia, Púchov, Slovenská republika

Úvod: Pleomorfný dermálny sarkóm (PDS) je zriedkavý malígny mezenchýmový nádor kože. Klinicky aj histogeneticky zdieľa podobné črty s atypickým fibroxantómom (AFX) a predpokladá sa, že tieto dva nádory predstavujú morfologické spektrum jednej neoplázie.
Kazuistika: 60-ročný muž s anamnézou karcinómu hlasivky pozoroval niekoľko mesiacov rast ulcerovaného tumoru na koži kapilícia. Odstránený bol chirurgickou excíziou. Histologicky išlo o solídne rastúci mezenchýmový nádor pozostávajúci z atypických buniek epiteloidného a histiocytoidného vzhľadu. Na spodine infiltroval podkožný tuk a zasahoval až po hlbokú fasciu. Prítomná bola krvná cieva vyplnená nádorovým trombom. Imunohistochemicky exprimoval CD68, CD10, CD163, CD99 a sčasti aj αSMA a CD31. Nález zodpovedal PDS. Pacient absolvoval PET/CT vyšetrenie s negatívnym výsledkom. Krčné lymfatické uzliny neboli zväčšené. Vykonaná bola široká reexcízia miesta jazvy bez nádorových reziduí. Pacient je ďalej sledovaný, aktuálne bez známok recidívy.
Záver: PDS predstavuje pre patológov diagnostickú výzvu. Najčastejšie vzniká u starých mužov na vlasatej časti hlavy a v tejto lokalite, typickej pre nemelanómovú rakovinu kože, predstavuje významnú diferenciálnu diagnózu. Jeho odlíšenie od histogeneticky a štrukturálne príbuzného, ale klinicky omnoho priaznivejšieho AFX môže byť veľmi obtiažne, ale z hľadiska ďalšej prognózy a klinického manažmentu pacienta zásadné.

Kľúčové slová: pleomorfný dermálny sarkóm, atypický fibroxantóm, sarkómy kože.

Pleomorphic dermal sarcoma

Introduction: Pleomorphic dermal sarcoma (PDS) is a rare malignant mesenchymal tumor of the skin. It clinically and histogenetically shares similar features with atypical fibroxanthoma (AFX) and they are thought to represent the morphologic spectrum of one neoplasia.
Case report: A 60-year-old man with a history of vocal cord carcinoma had observed an ulcerated skin tumor in the scalp growing for several months. It was removed by surgical excision. Histology revealed a solid mesenchymal tumor consisting of atypical cells population of epithelioid and histiocytoid appearance. At the base, it infiltrated the subcutaneous fat and extended into the deep fascia. A blood vessel filled with a tumor thrombus was found. The tumor was positive for CD68, CD10, CD163, CD99 and partly reactive for αSMA and CD31. The diagnosis of PDS was established. The patient underwent PET/CT examination with a negative result. The cervical lymph nodes were not enlarged. A wide re-excision of the scar region was performed without evidence of residual tumor. The patient continues to be monitored, currently without signs of recurrence.
Conclusion: PDS represents a diagnostic challenge for pathologists. It mostly occurs in old men in the capillitium and in this location, which is typical for non-melanoma skin cancer, represents an important differential diagnosis. Its differentiation from the histogenetically and structurally related but clinically much more favorable AFX can be very difficult, but essential in terms of further prognosis and clinical management of the patient.

Key words: pleomorphic dermal sarcoma, atypical fibroxanthoma, cutaneous sarcomas.

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. 2025;19(1):42-45**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.010**
Článek přijat redakcí: 30. 9. 2024
Článek přijat k tisku: 10. 10. 2024

MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH
vladim.bartos@gmail.com

Úvod

Pleomorfný dermálny sarkóm (PDS, v minulosti nazývaný aj superficiálny malígny fibrózny histiocytóm alebo nediferencovaný pleomorfný sarkóm) je zriedkavý zhubný mezenchýmový nádor kože s nejasným histogenetickým pôvodom (1). Etiologicky, štrukturálne aj imunofenotypovo je príbuzný s atypickým fibroxantómom (AFX) a predpokladá sa, že tieto dva nádory predstavujú morfologické spektrum jednej neoplázie (2–5). Aj v literatúre sa niekde označujú spoločne ako AFX/PDS (5). Obidve lézie pozostávajú z identickej populácie atypických/pleomorfných buniek, ale zásadný rozdiel je v tom, že AFX (pôvodne kategorizovaný ako nádor s neurčitým biologickým správaním) je zvyčajne dobre ohraničený, striktne intradermálne lokalizovaný a neobsahuje nekrózy, zatiaľ čo PDS (kategorizovaný ako invazívny malígny nádor) rastie infiltratívne, invaduje do podkožia aj hlbších tkanivových štruktúr a je často sprevádzaný nekrózami a perineurálnou či lymfovaskulárnou nádorovou propagáciou (1–6). Podľa niektorých literárnych zdrojov (2, 3) predstavuje AFX včasné štádium (early stage) a PDS pokročilé štádium (more advanced stage) jednej nádorovej entity. Z uvedených poznatkov pochopiteľne vyplýva agresívnejšie biologické správanie a horšia prognóza PDS v porovnaní s AFX. V časopise Onkologie bola nedávno publikovaná kazuistika 79-ročného muža s AFX na tvári (7). V súčasnej práci by chcel autor spomínanej publikácie bližšie oboznámiť čitateľov aj o PDS, s ktorým sa stretol vo svojej bioptickej praxi.

Kazuistika

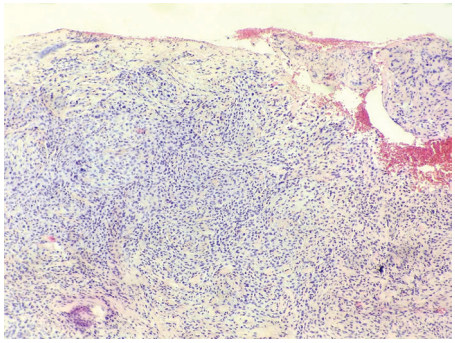
60-ročný muž pozoroval približne 3 mesiace rast tumoróznej rezistencie na koži kapilícia v pravej parietálnej oblasti v teréne androgénnej alopécie. Klinicky mala vzhľad prominujúceho ostro ohraničeného belavejšieho tumoru tuhej konzistencie s centrálnou ulceráciou. V minulosti mal na kapilíciu diagnostikované viacpočetné aktinické keratózy a bazocelulárny karcinóm riešené kryoterapiou, kauterom aj excíziou. Z osobnej anamnézy bolo ďalej významné, že pacient mal pred ôsmimi rokmi diagnostikovaný karcinóm hlasivky v lokalizovanom štádiu (pT1b,pNX,pMX) s nutnými opakovanými reoperáciami. Bol nefajčiar, alkohol negoval. V rámci posledného laryngomikrochirurgického zákroku bola odobratá z hlasivky aj vzorka na bioptické vyšetrenie, ktoré nepotvrdilo známky malignity. Pacient mal zároveň chronický lymfedém dolných končatín s nutnosťou lymfodrenážnych masáží. Zmieňovaný kožný tumor v parietálnej oblasti bol na dermatologickej ambulancii v lokálnej anestézii chirurgicky exstirpovaný a po fixácii vo formalíne zaslaný na pracovisko patológie. Predmetom bioptického vyšetrenia bol resekát kože a podkožia s prominujúcim ulcerovaným nádorom najväčšej dĺžky 15 mm (Obr. 1). Makroskopicky imponoval ako bazocelulárny alebo skvamocelulárny karcinóm.

Histologicky išlo o solídne rastúci „high-grade" mezenchýmový nádor pozostávajúci z atypických buniek epiteloidného a histiocytoidného vzhľadu (Obr. 2). Prítomná bola dilatovaná krvná cieva vyplnená nádorovým trombom (Obr. 3). Na okrajoch bol nádor neostro ohraničený, masívne infiltroval podkožné tukové tkanivo (Obr. 4) a na spodine zasahoval až po hlbokú fasciu, ktorú v jednom úseku aj prerastal a bol v kontakte s dolnou resekčnou líniou. Imunohistochemicky bol difúzne pozitívny na CD68 (Obr. 5), CD10 (Obr. 6), CD163 a CD99, minimálne pozitívny na CD31 a hladkosvalový aktín (αSMA) (Obr. 7), veľmi slabo (nepresvedčivo) pozitívny na faktor XIIIa a negatívny na polyklonálne cytokeratí-

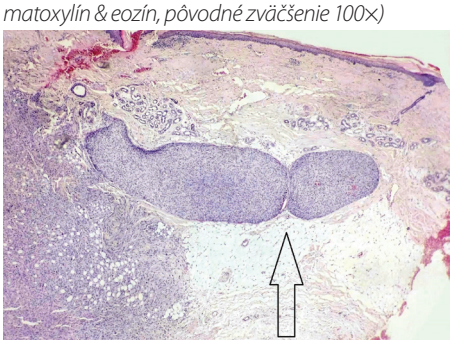
Obr. 1. *Resekát kože s tumorom (po fixácii vo formalíne)*



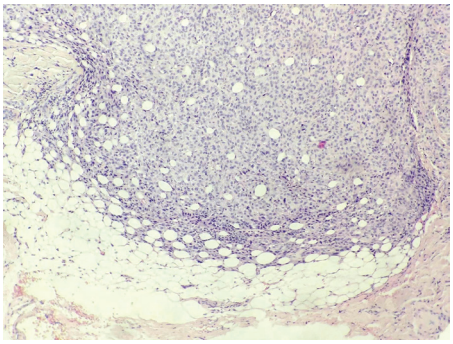
Obr. 2. *Povrchová časť nádoru s ulceráciou (hematoxylín & eozín, pôvodné zväčšenie 200×)*



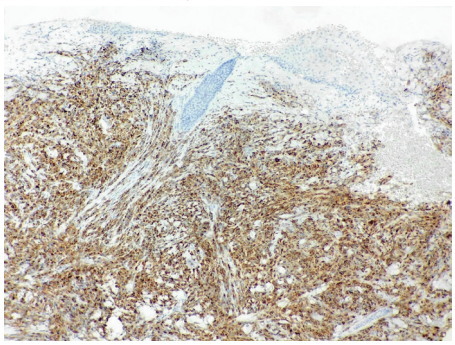
Obr. 3. *Intradermálne rastúci nádor s krvnou cievou vyplnenou nádorovým trombom (šípka) (hematoxylín & eozín, pôvodné zväčšenie 100×)*



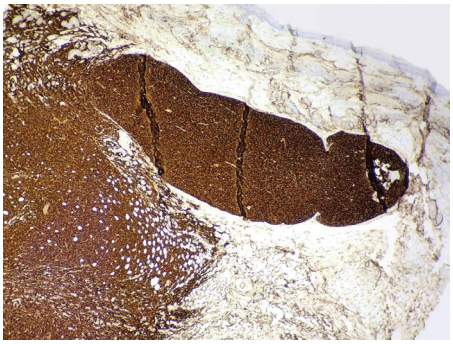
Obr. 4. *Detail na spodinu nádoru zasahujúceho do podkožného tuku (hematoxylín & eozín, pôvodné zväčšenie 200×)*



Obr. 5. *Imunohistochemický dôkaz CD68. Nádor je intenzívne pozitívny (pôvodné zväčšenie 200×)*



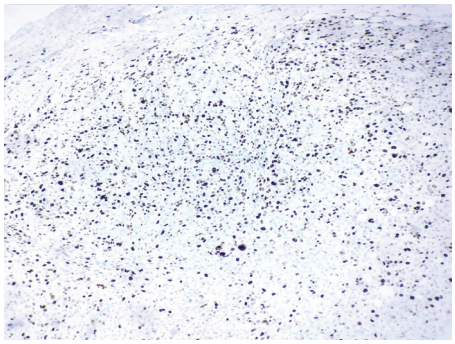
Obr. 6. *Imunohistochemický dôkaz CD10. Nádor je intenzívne pozitívny (pôvodné zväčšenie 100×)*



Obr. 7. *Imunohistochemický dôkaz αSMA. Nádorovobunková populácia v cievnom trombe vykazuje ložiskovú pozitivitu (šípka) (pôvodné zväčšenie 100×)*



Obr. 8. *Vysoký proliferačný index Ki-67 nádoru (pôvodné zväčšenie 200×)*



Obr. 9. *Klinický obraz anatomickej lokality nádoru už po reexcízii*



ny AE1/AE3, S100, dezmín, CD45/LCA, CD1a a CD34. Proliferačný Ki-67 index dosahoval 40 % (Obr. 8). Nález zodpovedal pleomorfnému dermálnemu sarkómu. Patológ vyhodnotil excíziu ako nedostatočnú.

Po stanovení diagnózy pacient absolvoval PET/CT vyšetrenie s negatívnym výsledkom. Regionálne krčné lymfatické uzliny neboli zväčšené. Vykonaná bola široká reexcízia miesta jazvy až po kosť s následnou rekonštrukciou rotačným lalokom (Obr. 9). Histologické vyšetrenie potvrdilo reepitelizované jazvovité tkanivo a solárnu elastózu a v epiderme ložisko bowenoidnej aktinickej keratózy. Bez reziduálnych nádorových štruktúr. V súčasnosti je pacient dôkladne sledovaný v rámci onkodispenzárnej starostlivosti a v pláne je ešte zaisťovacia externá rádioterapia. V čase spracovania príspevku (4 mesiace po operácii) bez známok lokálnej recidívy.

Diskusia

Sarkómy kože sú vo všeobecnosti zriedkavé a histogeneticky predstavujú rôznorodé spektrum zhubných mezenchýmových tumorov. Nádory pochádzajúce z fibrózneho spojivového tkaniva zahrňujú najmä AFX, PDS a dermatofibrosarcoma protuberans. Z hladkej svaloviny pochádza leiomyosarkóm, z endotelu ciev angiosarkóm alebo Kaposiho sarkóm a z tukového tkaniva liposarkóm. V nedávnej nemeckej štúdii analyzujúcej 255 kožných sarkómov (5) sa najčastejšie vyskytoval AFX (49,8 %), v ďalšom poradí dermatofibrosarcoma protuberans (16,5 %), PDS (13,3 %), Kaposiho sarkóm (10,6 %), angiosarkóm (5,1 %) a leiomyosarkóm (4,7 %). Ak by sme považovali AFX a PDS za jednu nozologickú jednotku, tá by potom predstavovala najčastejšie diagnostikovanú malígnu mezenchýmovú neopláziu kože.

PDS vzniká takmer výlučne na častiach tela chronicky vystavených slnečnému žiareniu, najmä na hlave s predilekciou v kapilíciu (1, 6). Klinicky sa prejavuje ako rýchlo rastúci nodul alebo plak, ktorý je často ulcerovaný (1, 6). Podobne ako pri nemelanómovej rakovine kože všeobecne, hlavným etiologickým faktorom je nadmerné UV žiarenie (1). Okolitá koža zvyčajne vykazuje známky aktinického poškodenia a mnohí pacienti majú diagnostikované ďalšie solárne dependentné tumory kože, ako aktinická keratóza, bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm, najmä v blízkosti PDS (1). Aj preto sa PDS vyskytuje prevažne u starých ľudí v 7.–8. dekáde života, pričom muži sú až 8-násobne častejšie postihnutí ako ženy (1, 4, 6). PDS sa môže vyskytovať aj v mladšom veku u ľudí s imunosupresiou a genetickou predispozíciou s mutáciami tumor supresorických génov a zníženou aktivitou reparačných enzýmov (4). V našom prípade sa taktiež dá predpokladať genetická predispozícia, nakoľko išlo o muža v mladšej vekovej kategórii, ktorý napriek tomu že bol nefajčiar, mal v relatívne mladom veku diagnostikovaný aj karcinóm hlasivky.

PDS histologicky pozostáva z intradermálne rastúcej populácie pleomorfných epiteloidných, vretenovitých aj obrovských viacjadrových buniek s početnými mitózami, vrátane atypických (1, 4, 6). Ako už bolo spomenuté, rovnaký vzhľad má aj AFX, preto tieto dva tumory sú v tomto smere nerozlíšiteľné. Jediné kritérium odlišujúce PDS od AFX sú invázia do subkutánneho tuku, nekrózy a perineurálna alebo lymfovaskulárna invázia, ktoré sa pri AFX nevyskytujú (2–4, 6). Odlíšenie PDS a AFX preto nie je možné z povrchovej parciálnej biopsie alebo inkompletnej excízie. Predpokladá sa, že mnohé prípady metastázujúcich AFX opísaných v literatúre boli v skutočnosti nesprávne diagnostikované PDS (2, 6). V tomto smere publikovali zaujímavú štúdiu Ríos-Viñuela et al. (3), ktorí analyzovali 16 prípadov PDS (väčšinou konzultačné prípady nádorových recidív) a retrospektívne zistili, že až 10 z nich (75 %) bolo prvotne diagnostikovaných ako AFX. Z praktického hľadiska teda vyplýva, že pri probatórnych a nedostatočných/nekompletných excíziách by patológ nikdy nemal stanoviť konečnú diagnózu AFX a v bioptickom reporte by mal odkázať na limity diagnostiky a nutnosť reexcízie.

Keďže PDS má nejasný histogenetický pôvod, predstavuje vylučovaciu diagnózu ktorá sa nezaobíde bez širokého spektra imunohistochemických markerov. Imunohistochemický profil je síce nešpecifický, ale nádor je konštantne pozitívny na vimentín, CD10, CD99 a procollagen-1 a môže byť prinajmenej fokálne pozitívny na CD68, αSMA a CD31 (1, 4, 6). Tieto markery sú však len vodítkom k diagnóze, ktorá vyžaduje vylúčenie iných nádorových jednotiek. Okrem spomínaného AFX sú hlavnou diferenciálnou diagnózou vretenobunkový/dezmoplastický melanóm, nízko diferencovaný/sarkomatoidný skvamocelulárny karcinóm, leiomyosarkóm a angiosarkóm (1, 4, 6). V našom prípade imunofenotyp zodpovedal PDS a napovedal o fibrohistiocytovom origu.

Základnou liečbou PDS je kompletné chirurgické odstránenie s „bezpečnostným“ lemom minimálne 1 cm, v ideálnych prípadoch 2 cm (4, 6, 8). Keďže PDS často zasahuje

hlboko do podkožia, dôležité je zamerať sa najmä na dolnú resekčnú líniu na báze excízie. Aj v našom prípade práve táto resekčná línia nebola dostatočná. Ak je klinicky suspektná hlboká invázia, vhodné je pred chirurgickou resekciou realizovať zobrazovacie vyšetrenie na ozrejmenie vzťahu spodiny nádoru s priľahlými mäkkými tkanivovými štruktúrami alebo kosťou (6). Vhodné je aj v prípadoch nádorov väčších rozmerov a dlhodobo rastúcich a recidivujúcich léziách (6). Poznatky týkajúce sa rádiosenzitivity PDS sú veľmi limitované a zatiaľ nebol spoľahlivo preukázaný benefit lokálnej rádioterapie (4). Persa et al. (8) vo svojej štúdii nepotvrdili štatisticky významný pozitívny efekt adjuvantnej rádioterapie na ďalšiu prognózu. Napriek tomu je radiačná terapia rezervovaná pre inoperabilné PDS alebo ako súčasť paliatívnej liečby (4, 6). Zároveň neexistuje ani štandardizovaná systematická liečba metastázujúcich PDS. U pacientov s metastatickým postihnutím sa zvyčajne indikuje klasická chemoterapia doxorubicínom alebo kombináciou doxorubicínu a ifosfamidu (4, 6). V individuálnych prípadoch môže byť efektívna imunoterapia inhibítormi kontrolných bodov, napr. PD-1/PD-L1 (4).

Z prognostického hľadiska sa PDS považuje za vysoko rizikovú formu kožnej malignity (9). K lokálnym recidívam dochádza v 17–28 % prípadov a k metastázam v 9–20 % prípadov (8–11). Recentná štúdia (8) analyzujúca súbor 173 pacientov s PDS potvrdila, že k lokálnym recidívam aj vzdialeným metastázam dochádza v prevažnej väčšine prípadov (93 % resp. 92 %) počas prvých 3 rokov od chirurgickej liečby. Po 4 rokoch klesá predpoklad ich vzniku na 1 %. Z uvedeného vyplýva, že dôsledný „follow-up" musí byť zameraný najmä na prvé 3 roky po odstránení nádoru. Hlavný rizikový faktor lokálnej rekurencie sú „pozitívne" alebo hraničné resekčné okraje (3, 6, 10).

V rámci klinického manažmentu sa odporučuje absolvovať kontrolné vyšetrenia každé 3 mesiace počas prvých 2 rokov a každých 6 mesiacov počas nasledujúcich 3–5 rokov (4). Okrem inspekcie a dermatoskopie kože v postihnutej oblasti majú zahrňovať palpačné vyšetrenie regionálnych lymfatických uzlín a počas prvých 5 rokov aj USG vyšetrenie miesta primárneho tumoru a regionálnych lymfatických uzlín (4). Ostatné zobrazovacie vyšetrenia ako CT a NMR sú indikované v prípade suspektného USG nálezu, špecifických prípadov primárnej lézie (napr. s vaskulárnou inváziou) a recidivujúcich a metastázujúcich nádorov (4).

Záver

Pleomorfný dermálny sarkóm je zriedkavá malignita kože, ktorá pre patológov predstavuje diagnostickú výzvu. Najčastejšie vzniká u starých mužov na kapilíciu a v tejto lokalite, ktorá je typická pre nemelanómovú rakovinu kože, predstavuje významnú diferenciálnu diagnózu. Prezentovaný príspevok zdôrazňuje, že jeho odlíšenie od histogeneticky a štrukturálne príbuzného, ale klinicky omnoho priaznivejšieho atypického fibroxantómu môže byť veľmi obtiažne, ale z hľadiska ďalšej prognózy a klinického manažmentu pacienta zásadné.

LITERATÚRA

1. Brenn T, Wick MR. Pleomorpic dermal sarcoma. In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4th Edition. IARC: Lyon; 2018; 370-371.
2. Mahmood MN. Histopathologic evaluation of atypical fibroxanthoma or pleomorphic dermal sarcoma debulk specimen from Mohs surgery: a requirement for their proper distinction. Dermatopathology. 2024;11(3):184-191.
3. Ríos-Viñuela E, Serra-Guillén C, Llombart B, et al. Pleomorphic dermal sarcoma: a retrospective study of 16 cases in a dermato-oncology centre and a review of the literature. Eur J Dermatol. 2020;30(5):545-553.
4. Helbig D, Ziemer M, Dippel E, et al. S1-guideline atypical fibroxanthoma (AFX) and pleomorphic dermal sarcoma (PDS). J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20(2):235-243.
5. Kuntz T, Siebdrath J, Hofmann SC, et al. Increase of atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma: a retrospective analysis of four German skin cancer centers. J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20(12):1581-1588.
6. Llombart B, Serra-Guillén C, Requena C, et al. Leiomyosarcoma and pleomorphic dermal sarcoma: Guidelines for diagnosis and treatment. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2019;110(1):4-11.
7. Bartoš V. Svetlobunkový variant atypického fibroxantómu u pacienta s viacpočetnými keratinocytovými karcinómami kože. Onkologie. 2024;18(1):74-77.
8. Persa OD, Loquai C, Wobser M, et al. Extended surgical safety margins and ulceration are associated with an improved prognosis in pleomorphic dermal sarcomas. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(8):1577-1580.
9. Ørholt M, Abebe K, Rasmussen LE, et al. Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma: Local recurrence and metastasis in a nationwide population-based cohort of 1118 patients. J Am Acad Dermatol. 2023;89(6):1177-1184.
10. Miller K, Goodlad JR, Brenn T. Pleomorphic dermal sarcoma: adverse histologic features predict aggressive behavior and allow distinction from atypical fibroxanthoma. Am J Surg Pathol. 2012;36(9):1317-1326.
11. Tardio JC, Pinedo F, Aramburu JA, et al. Pleomorphic dermal sarcoma: a more aggressive neoplasm than previously estimated. J Cutan Pathol. 2016;43(2):101-112.

KNIŽNÍ NOVINKA



Monika Arenbergerová, Marek Pásek, Petr Arenberger

MALIGNÍ MELANOM – DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Melanom je nejzávažnější kožní malignitou, v České republice je sedmým nejčastějším zhoubným nádorem vůbec, přičemž jeho výskyt stále narůstá. V devadesátých letech 20. století incidence v Česku přesáhla 1 000 případů ročně, dnes jsou tyto hodnoty více než dvojnásobné. Na melanom u nás každoročně umírá cca 350–400 nemocných. Dříve beznadějná situace pacientů s pokročilejším onemocněním se v posledních 10 letech začala měnit k lepšímu, zejména díky nástupu cílené a biologické léčby, včetně imunoterapie.
Druhé vydání knihy, kterou připravil autorský kolektiv vedený prof. Petrem Arenbergerem, vychází z aktuálního doporučeného postupu (aktualizace k roku 2024) a obsahuje precizní doporučení pro diagnostiku a léčbu této malignity. Kniha je určena především onkologům a dermatologům, užitečná bude rovněž pro všechny lékařské profese, které se mohou podílet na diagnostice a léčbě melanomu.

2. aktualizované a doplněné vydání, Maxdorf 2024, 376 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-796-9, Cena: 995 Kč,
Formát: 154 × 230 mm, pevná

Strategie zvládání zátěže v období léčby a rekonvalescence u onkologických pacientů zapojených do pacientských skupin

Olga Klepáčková, Milan Tomka
Katedra sociální práce, Vysoká škola polytechnická Jihlava

Problematika individuálních strategií zvládání zátěže pacientů patří k výzkumným zájmům v rámci celosvětového trendu rozvoje psychoonkologie a psychosociální podpory v onkologii. Implementace poznatků do ošetřovatelské péče může podpořit efektivnější plánování a naplňování potřeb pacienta v duchu holistického přístupu, který tvoří pilíř moderní péče orientované na člověka. Článek představuje výsledky pilotního výzkumu zaměřeného na strategie zvládání zátěže a obtížných životních situací v období léčby a rekonvalescence u onkologických pacientů zapojených do pacientských skupin zasazené do kontextu ošetřovatelství v onkologii.

Klíčová slova: strategie zvládání, psychoonkologie, ošetřovatelství, psychosociální podpora, pacientské skupiny.

Coping strategies during treatment and recovery among oncology patients engaged in patient groups

The research of individual patient coping strategies is a topic of interest in the current global trend of developing psycho-oncology and psychosocial support in oncology. Implementing knowledge in nursing care can support more effective planning and meeting patient needs in line with a holistic approach, which is central to modern person-centered care. This article presents the findings of a pilot study focused on coping strategies for difficult life situations during treatment and recovery among oncology patients engaged in patient groups within the context of nursing in oncology.

Key words: coping strategies, psycho-oncology, nursing, psychosocial support, patient groups.

Úvod

Strategie zvládání zátěže a obtížných životních situací, které onkologičtí pacienti uplatňují v období nemoci a rekonvalescence, patří v současné době mezi aktuální témata psycholoonkologie i odborníků dalších specializací zapojených do komplexní onkologické péče. Snaha o hlubší porozumění fungování onkologických pacientů z hlediska uplatňovaných strategií zvládání je důležitým krokem k lepšímu pochopení jejich celkového fungování a kvality života i efektivnějšímu zacílení intervencí včetně těch v oblasti ošetřovatelství (1–9). Problematika strategií zvládání úzce souvisí i s pojmem *kvalita života ve vztahu ke zdraví* (HRQoL), který je v současnosti uznávaný jako druhý nejdůležitější ukazatel účinnosti a úspěšnosti onkologické léčby (8). Není výjimkou, že pacienti čelí zátěži spojené s onemocněním a současně se potýkají s mnoha dalšími závažnými problémy v sociálním fungování. Tato kumulovaná zátěž ovlivňuje i jejich volbu a využívání strategií zvládání a představuje nejen rizikový faktor s ohledem na vývoj zdravotního stavu, ale také důležitý aspekt při posouzení celkové psychosociální zátěže a míry psychosociální adaptace pacienta. Prožívaná zátěž a její zvládání v důsledku významně ovlivňuje i postoj pacienta k onemocnění a léčbě, motivaci, míru jeho emoční tísně nebo existenciálního distresu, či vztah se zdravotnickým

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 ze Studentské grantové soutěže 2024 s reg. č. INT/2024/0002.

Cit. zkr: **Onkologie. 2025;19(1):46-49**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.011**
Článek přijat redakcí: 3. 11. 2024
Článek přijat k tisku: 3. 1. 2025

Bc. Olga Klepáčková
klepac03@student.vspj.cz

personálem. Soustředění na pacienta jako jedinečného člověka nacházejícího se ve specifické životní situaci ve vztahu ke zdravotnímu stavu je v kontextu ošetřovatelství jednou z priorit (1, 6, 7, 10). Pokud se potenciál terapeutického vztahu a komunikace jako důležitých nástrojů v psychické péči poskytované sestrami (6, 7) potkává s potřebami pacienta, může to do značné míry pozitivně ovlivnit, jakým způsobem pacient volí a využívá své individuální strategie zvládání a v důsledku jeho celkovou kvalitu života.

Metodika

Cílem pilotního výzkumu realizovaného v období únor–září 2024 bylo identifikovat, jaké strategie zvládání obtížných životních situací využívají pro zachování dobrého sociálního fungování v období léčby a rekonvalescence onkologičtí pacienti zapojení do pacientských skupin. Výzkumný soubor tvořilo 10 onkologických pacientů (věk 31–73 let, 8 žen a 2 muži s různými typy onemocnění, léčení v různých nemocnicích), kteří během léčby a rekonvalescence využívali podporu pacientských skupin. S ohledem na výpovědní hodnotu získaných dat byli záměrně osloveni pacienti tak, aby netvořili homogenní skupinu. Výzkum byl realizován metodou interpretativní fenomenologické analýzy formou polostrukturovaných rozhovorů s následnou obsahovou analýzou, při výběru komunikačních partnerů se částečně uplatnila metoda sněhové koule. Teoretickým východiskem byl zejména Transakční model stresu (11). Hlavním limitem výzkumu byl pouze jednorázový sběr dat u pacientů rekrutovaných z pacientských skupin motivovaných ke sdílení své zkušenosti. Námětem pro budoucí výzkum může být rozšíření sběru dat (např. porovnání výsledků mezi skupinami pacientů se stejným typem onemocnění).

Strategie zvládání u onkologických pacientů

Volba a způsob uplatňování strategií zvládání zátěže u onkologických pacientů představuje dle našich zjištění multifaktoriální proces s individuální dynamikou. Uplatňuje se zejména míra osobní nezdolnosti, postoj k sobě, vnitřní a vnější motivace pacienta či jeho zodpovědnost vůči druhým, významné jsou také faktory vztahující se k onemocnění – jeho povaha a prognóza, průběh a výsledky léčby, pacientova důvěra v léčbu, jeho předchozí osobní zkušenost s vážnou nemocí u sebe či blízkých *(„Když jsem se dozvěděla diagnózu, tak jsem se opravdu loučila se životem, neznala jsem nikoho, kdo by se z onko diagnózy vyléčil, moje švagrová se úplně ztrácela před očima, moje babička zemřela na rakovinu, automaticky jsem myslela, že mě to čeká taky.“)* i se sounáležitostí a vzájemnou podporou mezi pacienty *(„Kamarádku I. jsem poznala v nemocnici, obě jsme měly to samý, to že jsme se potkaly v nemocnici, to byl anděl strážný, byla na stejné operaci o den dřív. Věděla jsem, co mě čeká, protože jsem to viděla u ní a ona mi řekla, co jsem potřebovala. Já jsem předtím měla chemo, ona ne, tak jsem zase s tím radila já jí, ať jsme řešily cokoli, byly jsme na to dvě. Byly jsme na všechno dvě, tři roky.“)* klíčovou roli dále mají vnitřní a vnější zdroje pacienta či kvalita jeho sociálního zázemí. U pacientů ve výzkumném souboru dominovaly aktivní adaptivní strategie zvládání orientované na řešení problému i na vyrovnávání se s emocionálním stavem. Diagnóza onkologického onemocnění představovala pro mnohé pacienty zásadní milník, který je přiměl k **prioritizaci, resp. přehodnocení cílů, přání a problémů** (zvládání situace krok za krokem, **zaměření na krátkodobé cíle**, poznání svých momentálních hranic a schopnost si je chránit), **schopnosti umět pro sebe být na prvním místě i se lépe naučit hájit své zájmy a dbát na sebepéči** (odpočinek, výživa, otužování, cvičení, výživové suplementy, meditace aj). **Dovolit ostatním poskytnout pomoc a podporu a umět ji přijmout či dokázat zabezpečit náhradní zdroje** patřily k dalším obvyklým strategiím, které pacienti využívali *(„Ze začátku beznaděj, proč zrovna já, člověk už se pomalu loučí se životem. První, kdo mi pomohl, byl můj kolega v práci, manžel byl tou dobou v nemocnici na operaci. Ten mi dodal energii, že jsem přestala přemýšlet o konci.“)* **Aktivní získávání informací** je strategií, která měla pro pacienty v našem souboru prioritní význam. Výzkum potvrdil, že „pacienti často málo rozumí tomu, co se jim děje“ (1). Hledají však cesty, jak situaci rozumět lépe, protože porozumění, informace, poznání svého „nepřítele“ a toho, s čím bojují, je posiluje a představuje zdroj rezilience.

Vztahy, komunikace a spolupráce se zdravotnickým personálem zastávaly u pacientů zvláště důležité místo. Ve vztahu s lékaři i sestrami oceňovali otevřenou respektující komunikaci s prostorem se ptát a nechat si vysvětlit nejasné či neúplné, aniž by měli pocit, že zdravotníky obtěžují; dále zajištění komfortu a snahu o eliminaci stresu, např. i prostřednictvím vhodně zvoleného místa a času při komunikaci (*„Musím pochválit veškerý zdravotnický personál, který mi přišel do cesty.“ „Nikdo neřekl: to se nedá vysvětlit nebo něco podobného, nebo tomu byste nerozuměla.“ „Mluvily jsme vždycky takhle otevřeně. Dala mi na výběr. Nebylo to „tohle musíte.“ „Když chci víc informací, tak si o ně řeknu, poprosím, že mi tyhle informace nestačí, nerozumím tomu, potřebovala bych to dovysvětlit.“)* Někteří pacienti uváděli, že pro ně bylo důležité dostat v danou chvíli jen informace, které potřebují nebo o které sami požádají (nikoli např. předbíhání v možném nepříznivém vývoji, vedlejších účincích nebo komplikacích, které mohou, ale nemusí nastat). Zároveň je pro pacienty důležité si umět chránit vlastní hranice. Toto souvisí také s tím, jak se postupem dlouhodobé léčby pacienti cítili sami v této pro ně nové situaci jistější, poznali své tělo a jak na co reaguje i v čem a jak o sebe potřebují pečovat, aby nemoc co nejlépe zvládli *(„V tom prvotním šoku to máme asi všechny, že si to necháme nasypat na hlavu, a pak se to cestou učíme… když mi někdo řekne, ne, já jsem tady sestřička, já to vím nejlíp, tak jí řeknu, já znám svoje tělo nejvíc.“)* Pacienti popisovali také některé náročné situace, ve kterých se promítal mimo jiné i faktor času. Patřilo k nim například, kdy se typicky po upřímném sdělení nepříznivé zprávy „zlobili“ na lékaře nebo v nich jeho slova vyvolala rozhořčení či vztek, s odstupem však docenili jeho přístup a nejednou se stal jejich nejoblíbenějším a zdrojem pocitu jistoty a podpory. Obdobné zkušenosti měli i v komunikaci se sestrami *(„Když je na mě někdo nepříjemný, tak mu to řeknu, podívejte se, já chápu, že toho máte dneska hodně, ale já toho mám taky hodně.“ „Necítila jsem se komfortně, vyvolalo to ve mě stres a stresu se chceme všichni vyhýbat.“ „Já jsem to třeba tenkrát dva dny obrečela, když mi řekl pan doktor, že do roka umřu. Byla jsem zrovna čerstvě po rozvodu a čekalo mě jedno velké vyšetření po roce léčby a on mi řekl, že do roka umřu. Zhroutila jsem se z toho na 14 dní.“)* Empatii, projevy zájmu, podporu pocitu bezpečí a posílení naděje vnímali pacienti jako to pro ně nejvýznamnější ve vztahu se zdravotníky a dalšími pracovníky zapojenými v péči *(„Na onko úplně úžasný, kdybych zavolala ve 2 ráno, dostala jsem*

milionovou péči.") Mnozí si i po mnoha letech pamatovali jménem konkrétního lékaře nebo sestru, kteří jim nějakým způsobem pomohli, ač to byla zdánlivě maličkost. Tato naše zjištění jsou v souladu s tím, co uvádí Pospíchal (3): *„Pokud je pocit bezpečí přítomen, prožívání negativních emocí a strachů bývá mírnější. Také dodržování navržených léčebných postupů pacientem pak bývá preciznější,"* či Svoboda a Halámková (1): *„Zájem a informace vytváří bezpečný vztah a vedou k bazálními zklidnění."* Sdělení pacientů v našem souboru se shodovala i s konstatováním, že *„vše, co sestra řekne nebo udělá, pacient bedlivě sleduje a ovlivňuje to jeho současný i budoucí vztah k sestře, a tím vlastně i k celému zdravotnickému zařízení"* (7).

Úroveň vztahu a komunikace s lékaři a sestrami představuje aspekt, který má značný potenciál ovlivnit i další strategie zvládání významné v kontextu zdravotní péče: **zodpovědnost a disciplinovaný přístup k léčbě**, a to zvláště v rovině spolupráce, respektu k doporučením a ochotě přijmout nevyhnutelné kroky a **vyhledání a využívání odborné péče v oblasti péče o duševní zdraví**. Většina pacientů vítá a využívá psychologickou pomoc, pokud o ní ví (např. z nástěnky v čekárně nebo nabídky lékaře a nemusí ji sami hledat) a je nabízena nestigmatizující formou – psychoonkologická péče jako standardní součást péče; za potřebu této formy podpory se pacient nemusí stydět nebo ji vnímat jako svoji slabost nebo selhání *(„Paní doktorka říkala, že se to zjistí po vyšetřeních a že chápe můj stres a že mi, pokud bych potřebovala, zajistí nějakou psychologickou pomoc.")* U pacientů ve výzkumném souboru se jednalo o péči od jednorázové intervence po několikaletou pravidelnou (onko)psychologickou péči, kterou hodnotili velmi kladně. Vnímali ji jako pomoc pro sebe a zároveň s motivací chránit druhé – mít svůj prostor, kde je možné sdílet i to nejbolestnější, nejděsivější, před čím měli snahu druhé uchránit *(„Využívám jak psychiatrii, tak onkopsychologii, protože tam vypustím zbytek toho děsu, co mě děsí, a čím tady nechci nikoho trápit." „Jsou věci, které neřeknete ani nejlepšímu příteli, protože víte, že z toho bude zraněný a moc bolavý, a že ho to bude trápit minimálně tak, jako to trápí vás, někdy možná ještě víc, protože to za vás nemůže vybojovat.")* Mnozí si i o několik let později detailně vybavovali, co jim nejvíce pomohlo *(„Řekla jsem paní psycholožce: mám pocit, že jsem ten rok proflákala, a ona se na mě podívala a řekla mi: ale vy jste dělala to nejlepší, co jste mohla. Vy jste dávala tělu prostor, aby se uzdravilo, aby se zregenerovalo, abyste byla zdravá, žádné flákání. Ona mě v podstatě postavila jako do latě, když to tak řeknu, ale v dobrém. Přestala jsem si vyčítat, že celý den někdy nic nedělám.")* Drtivá většina pacientů měla zkušenost s momentem či obdobím, které popisovali jako (psychické) zhroucení. Rizikové období představuje nejen sdělení nepříznivé diagnózy nebo prognózy, ale také ukončení aktivní léčby (přechod z hospitalizace do domácí péče) či souběh s dalšími zátěžovými situacemi (např. rozpad vztahu nebo rozvod, finanční nejistota aj.) Slovy jedné pacientky ze souboru (mladé matky s metastatickým onemocněním): *„Nejlíp mi bylo na onkologii, mezi svýma. Zhroutila jsem se, že už nebudu s těma svýma, být mezi svýma pro mě bylo důležitý."* **Seberealizace** (různé formy aktivní činnosti, hobby, zapojení do podpory druhým) byla další častou strategií pacientů. Pro některé se stal nástrojem seberealizace jejich osobní příběh a zkušenost s nemocí, kdy našli své místo v činnosti pacientské skupiny a začali pomáhat druhým.

Strategiím orientovaným na vyrovnávání se s emocionálním stavem dominovala **snaha o plnohodnotný život**. Pacienti nejčastěji popisovali **nové vnímání hodnoty času, přehodnocování priorit a vědomé zaměření na život v přítomném okamžiku (tady a teď** – *„Dopředu nekoukám, to mě naučila rakovina, neříkám si, co bude za týden, žiju abych byla ráno v pohodě", „Co je pro ostatní málo, pro mě je hodně. Tohle mi dala nemoc.")* a **ventilaci emocí** (strach, nejistota, hněv, úleva…) způsobem specifickým pro daného pacienta (v kontextu jeho osobnostních charakteristik, zázemí a zdrojů podpory, celkové situace atd.). Častým jevem byla souběžná **cenzura emocí**, resp. vnějších projevů či rozhodování na jejich základě (s ohledem k dětem, blízkým, okolí: *„Když je hodně špatnej den, tak chodívám brečet na záchod. Sedím třeba čtvrt hodiny, 20 minut na záchodě a tam brečím, pak vylezu, umyju si obličej, a říkám synovi, nepustíme si nějakou hezkou pohádku? A pak, když to u pohádky nevydržím, tak si tu zase 15 minut pobrečím.")* Velkou kapitolu se zásadním významem představuje u pacientů **konfrontace s existenciálními otázkami** a strategie zvládání v této oblasti, specificky především **hledání a nalézání smyslu života či význam spirituality**. Ošetřovatelská péče, resp. vztah s ošetřujícími sestrami představuje prostor, který může pacientům pomoci rozvíjet adaptivní strategie zvládání i je přímo uplatňovat s potenciálem nabídnout *„posvátné momenty uprostřed všedního dění"* (6). Sestry vytvářejí prostředí, ve kterém je možné otevřít duchovní problematiku, která často odráží životní příběhů pacientů a pomoci jim verbalizovat pocity spojené s bolestí a utrpením (6, 10), podpořit je nejen aktivní komunikací, ale častěji doprovázením charakteristickým mlčením, naslouchání, podporou (6), svoji autentickou přítomnost (jednoduché bytí s pacientem) nebo tichými ujištěními (7). Spirituální screening nebo anamnéza patří mezi iniciální kroky ošetřovatelského procesu, sestry se také podílejí na hodnocení míry distresu pacienta včetně identifikace spirituální tísně, která je zařazena mezi ošetřovatelské diagnózy spolu s narušenou religiozitou (00169) (6, 7). V kontextu ošetřovatelského procesu je důležité povědomí o možném uchylování se k maladaptivním strategiím zvládání v důsledku prožívané emoční tísně, která se navenek může projevit pouze v míře a vnímání bolesti. Důraz na pečlivé komplexní posouzení bolesti a management nejen nádorové bolesti je v tomto kontextu nezbytným předpokladem k účinným intervencím (2, 7). *„Tento „bludný" kruh musí být přerušen intervencemi zaměřenými jak na úlevu bolesti, tak na psychické potřeby pacientů"* (13). Mezi další obvyklé strategie patřilo **přerámování, odhodlání situaci přijmout a čelit ji** (nepodlehnout sebelítosti, stále hledat cesty) , úsilí o **znovuzískání pocitu kontroly nad situací a svým životem, autenticita** (kontakt se sebou, kongruentní projev), **sebeocenění** (umět se ocenit a odměnit, být k sobě laskavý a shovívavý), **sebeakceptace** (přijetí dopadu onemocnění a léčby na fyzický vzhled, vnímání vlastní krásy) **a humor** (odstup, nadhled: *„Kdybych se litovala, líp by mi nebylo, snažila jsem se k tomu přistupovat s humorem.")* Pacienti v souboru byli **zapojeni do pacientské skupiny**. Lišila se jejich motivace i délka zapojení, shodně však popisovali **aktivity nebo aspekty činnosti skupiny, které pro sebe hodnotili jako přínosné:** zdroj informací, autentických zkušeností a vzájemného sdílení v prostředí komunity pacientů; zmírnění obav, nejistoty, úzkosti z neznámého na začátku léčby, v jejím průběhu, v období rekonvalescence či při relapsu i při návratu do běžného, aktivního; nové

blízké vztahy, prevence sociální izolace – „druhá rodina"; pozitivní příklad druhých, pozitivní motivace; prostor pro seberealizaci; prostor, kde se cítí jedinec potřebný a kde může předávat dál podporu a pomoc, kterou sám dostal; zlepšení podmínek pro ostatní (nové) pacienty, edukace; podpora v rozhodování ve vztahu k léčbě a onemocnění; iniciace kroků a změn na systémové úrovni, komunikační kanál mezi pacienty a poskytovateli zdravotních služeb, institucemi, různými typy služeb aj.; zprostředkování dalších kontaktů. Více pacientů popisovalo zkušenosti, kdy jim ve vztahu k pacientské skupině velmi pomohla některá ze sester, nejčastěji šířením materiálů o možnostech psychologické péče nebo nabídce podpory pacientské skupiny či zapojením skupiny do edukace např. nových sester *(„Měli jsme nesmírně vstřícnou sestřičku v nemocnici, kde jsem byla operovaná, a tak ona nám to [pozn. letáček o pac. skupině] tam dala na nástěnku a v podstatě to šířila")*[1].

Zajímavým zjištěním, které z našeho pohledu zasluhuje pozornost v praxi i oblasti dalšího výzkumu, je skutečnost, v jaké míře představuje onkologické onemocnění pro pacienty **zdroj pocitů selhání, výčitek nebo viny** s až markantním dopadem v oblasti fyzického a psychického zdraví. Tyto pocity nedostatečnosti primárně ve vztahu k sobě samému a plnění očekávaných sociálních rolí mohou být tak dominující, že výrazně negativně ovlivňují nejen sebevědomí a sebedůvěru pacienta, ale i jeho rozhodování a celkové sociální fungování. Zvláště u mladších pacientů převládají výčitky související se změnami, které pro ně onemocnění znamená v kontextu rodičovství (naplňování role rodiče či plánované rodičovství). Pokud navíc dojde k rozpadu vztahu nebo rodiny, pocit selhání může eskalovat k pochybnostem o vlastní hodnotě i smyslu života a vést až k suicidiálním myšlenkám *(„Brala jsem to jako svoje velké selhání, že jsem si nedokázala udržet ani manžela ani zdraví a že vlastně toho kluka ještě připravím o mámu tím, že jsem nemocná")*. Volba a uplatňování strategií zvládání je u drtivé většiny pacientů ovlivněna i jejich **snahou chránit druhé** a ohleduplností vůči nim i na svůj úkor. Tento faktor zodpovědnosti vůči druhým (zpravidla vůči zranitelným/nezaopatřeným členům rodiny, ale i dalším blízkým osobám) se intenzivně projevuje už v období zjištění diagnózy, resp. závažnosti stavu, kdy pacient čelí rozhodnutí kdy, co přesně a jakým způsobem druhým sdělit. Toto rozhodování bylo patrné zvláště u mladších pacientů, kteří mají rodiče ve vyšším věku, často zranitelné, závislé na péči druhého (z důvodu vlastního závažného zdravotního stavu, ovdovění aj.). Pacienti řešili osobní dilemata a trpěli výčitkami, že před blízkými tají pravdu, zároveň tím přicházeli o své zdroje podpory. Výzkum ukázal, že klíčovým protektivním faktorem je pro pacienty mít někoho, kdo by v ně věřil a dával jim to najevo či jim pomohl udržet naději, a ve své podpoře pro ně byl především uvěřitelný. Tuto roli zastávají nejen nejbližší osoby nebo například spolupacient, ale nejednou i někdo ze zdravotnických pracovníků, nejčastěji lékař nebo sestra *(„Ze začátku to bylo hodně důležitý, najít naději, někoho, kdo se vyléčil")*.

Závěr

Onkologičtí pacienti zvolili a využívali v období léčby a rekonvalescence pro zvládání zátěže a obtížných životních situací obvykle kombinaci strategií, které jim pomáhají vydržet, zvládat a nést to, co právě prožívají. Někdy i s vidinou velmi nejisté, ohraničené budoucnosti. Některým pacientům, které jsme měli možnost při realizaci tohoto výzkumu poznat, až uvědomění smrtelnosti pomohlo plnit život svobodou a přijetí možnosti negativního scénáře v sobě objevit novou sílu. Hlubší porozumění, jak pacienti zvládají zátěž, za porozumění, jakých strategií a proč právě těch, může sestrám pomoci nejen lépe chápat jejich chování a prožívání, ale také vnímat a saturovat i jejich nevyřčené nebo nerozpoznané potřeby (1, 7, 10). Strategie zvládání – adaptivní nebo maladaptivní – mají u pacientů vliv na průběh onemocnění a léčbu, míru utrpení a kvalitu života (1–2, 7–9, 12, 14). Sestry mají nezastupitelné místo nejen v rozpoznání a adresování emočního distresu, ale také v oblasti podpory v péči o duševní zdraví, podpory pacientské sounáležitosti a peer podpory v onkologii (7, 8, 11, 13, 15). Pacienti v našem souboru dokázali zvládnout a vybojovat mnoho navzdory ochromujícím momentům zhroucení a beznaděje, a jak mnozí popisovali, značně k tomu přispěla podpora ze strany sester. Jejich zkušenosti potvrdily, že ošetřovatelská péče je prostorem, který *„…může poskytnout náhradní hodnotný vztah, který bychom nazvali hluboce lidský. Pacient cítí, že není opuštěný, že se někdo o něho zajímá, že někomu na něm záleží a chce mu pomoci"* (7).

1. Seznam všech pacientských organizací, které jsou v České republice zapsané v souladu s § 113f zákona o zdravotních službách, je uveřejněn na webu MZ ČR na Portálu pro pacienty a pacientské organizace (16). K organizacím s oblastí zaměření na onkologická onemocnění a onkologické pacienty a jejich blízké patří například Amelie, z.s., HAIMA CZ, z.s., Klub pacientů mnohočetný myelom, z.s., ONKA, z.s. nebo zastřešující Národní asociace pacientských organizací, z.s. Onkologickým pacientům se věnují také další pacientské a podpůrné organizace, iniciativy či projekty: zastřešující spolek Hlas onkologických pacientů, Aliance žen s rakovinou prsu, o.p.s. včetně jejich projektu Bellis – mladé ženy s rakovinou prsu, Spolek ONKO – Amazonky, Asociace mužů sobě, z.s., Nadační fond Úsměv nejen pro Kryštofa, projekt Nebýt na to sama a další. Úplný seznam všech zastřešujících, celorepublikových i regionálních organizací s podrobnými informacemi lze najít v Katalogu pacientských a podpůrných organizací v onkologii (17)

LITERATURA

1. Svoboda M, Halámková J. Péče o pacienty po ukončení kurativní onkologické léčby. Praha: Grada; 2023.
2. Pospíchal M. Psychoonkologie. Praha: Grada Publishing; 2024.
3. Pospíchal M. Možný vliv psychologických faktorů na progresi onkologického onemocnění. Onkologie. 2018;12(4): 194-197.
4. Hedlund S, Miller B, Christ G, et al. Oncology and Palliative Social Work. New York: Oxford University Press; 2024.
5. Christ GH, Messner C, Behar LC. Handbook of oncology social work: psychosocial care of the patient with cancer. New York: Oxford University Press; 2015.
6. O´Connor M, Aranda S. Paliativní péče pro sestry všech oborů. Praha: Grada Publishing; 2005.
7. Dostálová O. Péče o psychiku onkologicky nemocných. Praha: Grada Publishing; 2016.
8. Zítková M. Ošetřovatelství v hematoonkologii. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta; 2016.
9. Angenendt G, Schutze-Kreilkamp U, Tschuschke V. Psychoonkologie v praxi: psychoedukace, poradenství a terapie. Praha: Portál; 2010.
10. Sováriová Soósová M. Péče o duchovní potřeby nemocných v ošetřovatelské praxi. Praha: Grada Publishing; 2022.
11. Lazarus R, Folkman S. Stress, Appraisal and Coping. New York: Springer Publishing Company, Inc; 1984.
12. Adam Z, Klimeš J, Pour L, et al. Maligní onemocnění, psychika a stres: příběhy pacientů s komentářem psychologa. Praha: Grada Publishing; 2019.
13. Šáteková L. Vybrané kapitoly z ošetřovatelství v onkologii. Olomouc: Univerzita Palackého; 2019.
14. Meneguin S, Alves IG, Camargo HTF, et al. Comparative Study of the Quality of Life and Coping Strategies in Oncology Patients. Eur J Investig Health Psychol Educ. 2024;14(2): 339-350.
15. Lyu XC, Jiang HJ, Lee LH, et al. Oncology nurses' experiences of providing emotional support for cancer patients: a qualitative study. BMC Nurs. 2024;23(1):58.
16. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Seznam pacientských organizací. [Internet]. [cit. 2024-12-13]. Available from: https://pacientskeorganizace.mzcr.cz/index.php?pg=pacientske-organizace--seznam-pacientskych--organizaci.
17. Masarykův onkologický ústav a Hlas onkologických pacientů. Katalog pacientských a podpůrných organizací v onkologii; 2022.

Zaznělo na VII. kongrese ČPFS a XXXII. moravskoslezských pneumologických dnech

Imunoonkologická léčba NSCLC napříč stadii

Přednášel MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.
Komplexní onkologické centrum Nový Jičín, Plicní oddělení nemocnic Agel, Vítkovice

Protinádorová imunoterapie významně ovlivnila léčbu karcinomu plic. Již byla publikována a stále probíhá řada klinických studií, které přinášejí nové poznatky a mění praxi léčby zejména nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), a to ve všech stadiích onemocnění. MUDr. Roubec ve své přednášce na VII. kongresu ČPFS a XXXII. moravskoslezských pneumologických dnech, které proběhly v září 2024 v Ostravě, probral některé z těchto prací, jejichž výsledky vedly ke změně terapeutických postupů u NSCLC. Svou prezentaci doplnil kazuistikou starší pacientky se spinocelulárním karcinomem plic stadia III, u níž chemoradioterapie s konsolidační léčbou durvalumabem vedla k celkovému přežití (OS) 2,5 roku.

Imunoterapie v neoadjuvantní léčbě NSCLC

Imunoonkologická léčba je založena na modulaci imunitního systému pacienta. V léčbě NSCLC má dnes důležité místo ve všech stadiích onemocnění, kromě stadia I, kde se užívá lokoregionální chirurgická léčba nebo kurativní radioterapie.

U pacientů s NSCLC stadia II a III rozhoduje o terapeutickém postupu multidisciplinární tým (MDT). U resekabilních nádorů se využívá neoadjuvantní imunochemoterapie a adjuvantní imunoterapie. V neoadjuvantní imunochemoterapii je na základě výsledků studie CheckMate 816 indikován nivolumab v kombinaci se 3 cykly chemoterapie (ChT) na bázi platiny, podmínkou je exprese PD-L1 ≥ 1 % (1, 2). Nivolumab je první molekula zavedená v imunoterapii NSCLC, dnes již běžně využívaná v klinické praxi, donedávna omezená na použití v pneumoonkologických centrech.

Studie CheckMate 816 (1) zařadila 358 pacientů s nově diagnostikovaným resekabilním NSCLC stadia IB (≥ 4 cm) až IIIA v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0/1), bez známé mutace EGFR (EGFRwt) a alterace ALK (ALKwt). Pacienti byli stratifikováni podle stadia onemocnění (IB/II vs. IIIA) a exprese PD-L1 (≥ 1 % vs. < 1 %) a randomizováni k podávání nivolumabu 360 mg každé 3 týdny a 3 třítýdenních cyklů ChT, nebo k samotné ChT. Poté proběhl radiologický restaging a do 6 týdnů po ukončení neoadjuvantní léčby chirurgická léčba. Pacienti mohli po operaci užívat adjuvantní ChT ± radioterapii (RT). Primární sledované parametry byly dosažení patologické kompletní remise (pCR) a přežití bez příhody (EFS) dle nezávislé komise.

Výsledky ukázaly významný přínos přidání nivolumabu u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %. Podíl pacientů s pCR byl 32,6 % s nivolumabem v porovnání s 2,2 % se samotnou ChT. Přidání nivolumabu k ChT také významně prodloužilo EFS (HR = 0,46, 95% CI 0,28–0,77). Po 3 letech bylo naživu a bez příhody 72 % pacientů s nivolumabem + ChT a 47 % pacientů se samotnou ChT. Podobně prodloužil nivolumab přidaný k ChT celkové přežití (HR = 0,37, 95% CI 0,20–0,71). Po 3 letech bylo naživu 85 % pacientů ze skupiny s nivolumabem a 66 % se samotnou ChT (3).

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:
AstraZeneca Czech Republic, s. r. o.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2025;19(1):50-52**
Článek přijat redakcí: 29. 11. 2024

MUDr. Zuzana Zafarová
zafarova@seznam.cz

Imunoterapie v perioperační léčbě NSCLC

Řada studií byla věnována využití imunoterapie v perioperační léčbě. Ve studiích AEGEAN (4) a MDT-BRIDGE (5) je hodnocen durvalumab.

Studie AEGEAN zařadila 800 pacientů s resekabilním NSCLC stadia IIA–IIIB, EGFRwt/ALKwt s plánovanou lobektomií, bilobektomií nebo sleeve resekcí. Stratifikováni byli opět podle stadia onemocnění (II vs. III) a exprese PD-L1 (≥ 1 % vs. < 1 %). Randomizace v poměru 1 : 1 proběhla k užívání durvalumabu + ChT založené na platině, nebo samotné ChT založené na platině, a to ve 4 třítýdenních cyklech. Poté pacienti podstoupili chirurgickou léčbu s patologickým hodnocením resekátu centrální komisí. Po operaci pokračovali účastníci randomizovaní do skupiny s durvalumabem v léčbě durvalumabem, účastníci původně randomizovaní do skupiny se samotnou ChT dostávali placebo. Primárním sledovaným parametrem jsou pCR a EFS (4).

Durvalumab byl také hodnocen ve **studii MDT-BRIDGE**, do níž bylo zařazeno 140 pacientů s NSCLC, kteří prošli hodnocením v MDT. Neoadjuvantní léčba u nich byla rozdělena do dvou fází: v první dostali 2 třítýdenní cykly durvalumabu + ChT založené na platině. Poté proběhl restaging a rozhodnutí o dalším postupu v rámci MDT. Pacienti s resekabilním nálezem pokračovali v neoadjuvantní léčbě durvalumabem + ChT založenou na platině (1–2 třítýdenní cykly), a poté podstoupili chirurgickou léčbu, pacienti s neresekabilním nálezem byli léčeni standardní chemoradioterapií (ChRT). V adjuvantní/konsolidační léčbě užívali všichni durvalumab v monoterapii každé 4 týdny po dobu 12 cyklů. Primárním sledovaným parametrem je podíl pacientů s resekcí (5).

Imunoterapie v adjuvantní léčbě NSCLC

V adjuvantní léčbě NSCLC jsou z imunoterapie doporučeny atezolizumab a pembrolizumab (2). Atezolizumab je na základě studie IMpower010 indikován u pacientů s NSCLC s expresí PD-L1 ≥ 50 % EGFRwt/ALKwt po úplné resekci a 4 cyklech ChT na bázi platiny (6). Pembrolizumab prokázal v této indikaci přínos ve studii PEARLS/Keynote-091, a to u pacientů s NSCLC po úplné resekci a ChT na bázi platiny s vysokým rizikem recidivy (7).

Podkladem pro dnešní standardní léčbu je studie **IMpower010**. Zařadila 1 280 pacientů s kompletně resekovaným NSCLC stadia IB–IIIA, kteří nejprve podstoupili nejméně 4 cykly ChT založené na cisplatině, a poté byli randomizováni k podávání atezolizumabu 1200 mg každé 3 týdny nebo k nejlepší podpůrné péči (BSC). Léčba probíhala nejvýše po dobu 16 cyklů nebo do recidivy onemocnění či nepřijatelné toxicity. Primárním sledovaným parametrem bylo přežití bez onemocnění (DFS).

U pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50 % a EGFRwt/ALKwt bylo zjištěno významné prodloužení DFS při podávání atezolizumabu (HR 0,43, 95% CI 0,26–0,71). Po 3 letech bylo naživu a bez onemocnění 75,1 % pacientů z ramene s atezolizumabem v porovnání s 50,4 % pacientů s BSC. Přínos atezolizumabu byl zjištěn i z hlediska prodloužení OS. Po 4 letech bylo naživu 84,8 % pacientů s touto imunoterapií a 70,0 % pacientů s BSC (6).

Placebem kontrolovaná **studie PEARLS/Keynote-091** prokázala přínos pembrolizumabu v adjuvantní léčbě NSCLC. Pembrolizumab ovšem v této indikaci dosud schválen není. Do této studie byli zařazeni pacienti s NSCLC stadia IB (≥ 4 cm), II nebo IIIA po kompletní chirurgické resekci s negativními okraji, u nichž byl k dispozici vzorek nádorové tkáně pro testování exprese PD-L1. Toto testování proběhlo centrálně. Pacienti museli mít ECOG PS 0/1 a žádné známky onemocnění po chirurgické léčbě. ChT byla možná u nádorů stadia IB a silně doporučená u nádorů stadia II a IIIA. Nejvýše mohla být podávána ve 4 cyklech. Tito nemocní byli randomizováni k podávání pembrolizumabu 200 mg každé 3 týdny nejvýše v 18 cyklech (tj. cca 1 rok léčby) nebo placeba. Primární sledovaný parametr byl duální a zahrnoval DFS u celkové populace a DFS u populace s expresí PD-L1 ≥ 50 %.

Po 24 měsících bylo naživu bez známek onemocnění 67 % pacientů s pembrolizumabem a 59 % s placebem (HR = 0,76, 95% CI 0,64–0,91) (7).

Imunoterapie v léčbě neresekabilního NSCLC

U pacientů s NSCLC stadia III je v současné době doporučena konkomitantní/sekvenční ChRT + konsolidační imunoterapie. Ve stadiu III s nemožností ChRT a ve stadiu IV doporučuje Česká onkologická společnost paliativní imunoterapii (2).

Konsolidační imunoterapie

V konsolidační terapii je doporučen durvalumab u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po ChRT na bázi platiny, a to na základě výsledků **studie PACIFIC** (8). Tato studie zařadila pacienty s lokálně pokročilým neresekabilním NSCLC stadia III splňujícím výše uvedené podmínky. Museli mít také ECOG PS 0/1 a předpokládanou délku života nejméně 12 týdnů. Za 1–42 dnů po ChRT byli randomizováni k podávání durvalumabu 10 mg/kg každé 2 týdny nejvýše po dobu 12 měsíců (n = 476) nebo placeba (n = 237). Primárním sledovaným parametrem bylo přežití bez progrese (PFS) dle nezávislé komise a OS.

Dnes jsou k dispozici výsledky již 5letého sledování, které dokládají přetrvávající přínos durvalumabu z hlediska prodloužení OS: medián OS 47,5 vs. 29,1 měsíce u placeba (HR 0,72, 95% CI 0,59–0,89). Po 5 letech bylo naživu 42,9 % pacientů z ramene s durvalumabem a 33,4 % z ramene s placebem (9). Nežádoucí příhody provázející imunoterapii umějí již onkologové řešit. Příhody stupně 3/4 se ve studii PACIFIC vyskytly u 30,5 % pacientů s durvalumabem a u 26,1 % s placebem, nežádoucí příhody vedoucí k úmrtí u 4,4 % s durvalumabem a 6,4 % s placebem a závažné nežádoucí příhody u 29,1 % , resp. 23,1 % pacientů. Pneumonitida nebo radiační pneumonitida byla popsána u 33,9 % léčených durvalumabem a u 24,8 % pacientů s placebem (8, 9).

Paliativní imunoterapie 1. linie

Schválená a hrazená imunoterapie v paliativní léčbě **neskvamózního NSCLC** bez řídicí mutace u pacientů s ECOG PS 0/1 zahrnuje v případě exprese PD-L1 ≥ 50 % pembrolizumab, atezolizumab a cemiplimab, bez ohledu na expresi PD-L1 jsou hrazeny kombinované režimy s ChT (pembrolizumb + pemetrexed + platina, atezolizumab + bevacizumab + karboplatina + paklitaxel, atezolizumab + karboplatina + nabpaklitaxel, nivolumab + ipilimumab + ChT na bázi platiny a durvalumab + tremelimumab + ChT) (2).

Poslední uvedená léčba je doporučena na základě výsledků **studie POSEIDON** (11). V té-

to studii bylo randomizováno 1 013 nemocných s NSCLC stadia IV GFRwt/ALKwt s EGOG PS 0/1 bez předchozí léčby metastatického onemocnění v poměru 1 : 1 : 1 k podávání:

1) durvalumabu 1 500 mg + ChT ve 4 třítýdenních cyklech s pokračující léčbou durvalumabem 1 500 mg každé 4 týdny + pemetrexedem (skupina D + ChT), nebo
2) durvalumabu 1 500 mg + tremelimumabu 75 mg + ChT ve 4 třítýdenních cyklech s pokračující léčbou durvalumabem 1 500 mg každé 4 týdny + podáním tremelimumabu v 16. týdnu + podáváním pemetrexedu (skupina D + T + ChT), nebo
3) ChT založené na platině až v 6 třítýdenních cyklech s následnou léčbou pemetrexedem (skupina ChT).

Pokračující léčba byla vždy podávána do progrese onemocnění. Primárním sledovaným parametrem bylo PFS podle nezávislé komise a OS v rameni s durvalumabem + ChT vs. v rameni se samotnou ChT.

Medián OS činil 14 měsíců s D + T + ChT a 11,6 měsíce s ChT (HR 0,76, 95% CI 0,64–0,89). Pětileté OS dosáhlo 15,7 % v rameni s D + T + ChT a 6,8 % s ChT. I porovnání OS u pacientů s D + ChT versus s ChT ukázalo přínos přidání imunoterapie (HR 0,84, 95% CI 0,72–1,00). Pětileté OS při léčbě D + ChT dosáhlo 13,0 %. Tyto výsledky jsou v souladu s primární analýzou této studie. Analýza podskupin prokázala přínos D + T + ChT i D + ChT oproti samotné ChT nezávisle na expresi PD-L1, na histologickém typu nádoru i dalších parametrech. Přínos T + D + CT versus ChT z hlediska prodloužení OS byl více vyjádřen u neskvamózních nádorů (HR 0,69, 95% CI 0,56–0,85) než u nádorů skvamózních (HR 0,85, 95% CI 0,65–1,10). Přínos imunoterapie na prodloužení OS byl zjištěn také u podskupin pacientů s nádory obvykle špatně reagujícími na léčbu, a to s neskvamózní histologií, s mutacemi STK11, KEAP1 a KRAS.

Bezpečnostní profil léčby zahrnující imunoterapii byl dobře zvládnutelný. Závažné nežádoucí příhody související s léčbou byly zaznamenány u 27,6 % pacientů s D + T + ChT, u 19,8 % s D + ChT a u 17,7 % s ChT (11).

U **skvamózních NSCLC** bez řídicí mutace je v 1. linii paliativní léčby pacientů v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0/1) doporučena u nádorů s expresí PD-L1 ≥ 50 % (stejně jako u neskvamózních nádorů) imunoterapie pembrolizumabem, atezolizumabem nebo cemiplimabem a bez ohledu na expresi PD-L1 jsou doporučeny režimy chemoimunoterapie: pembrolizumab + karboplatina + paklitaxel/nabpaklitaxel nebo nivolumab + ipilimumab + ChT na bázi platiny (na základě výsledků studie CheckMate 9LA) (2,12).

Paliativní imunoterapie 2. linie

Ve 2. linii paliativní léčby **NSCLC s řídicími mutacemi EGFR/ALK** je po selhání vhodných možností cílené léčby doporučen atezolizumab (bez ohledu na míru exprese PD-L1 v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou) nebo pembrolizumab (v monoterapii u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %) (2).

U **NSCLC bez řídicí mutace EGFR/ALK** je doporučena monoterapie nivolumabem nebo atezolizumabem bez ohledu na míru exprese PD-L1 nebo pembrolizumab u nádorů s expresí PD-L1 ≥ 1 % (2).

Kazuistika

U 71leté ženy byl v červnu 2020 diagnostikován spinocelulární karcinom horního laloku pravé plíce. Jednalo se o kuřačku, která měla v anamnéze chronickou bronchitidu, arteriální hypertenzi, hypothyreózu na substituci a tromboembolii. Z klinických obtíží byl přítomen jen suchý kašel. CT hrudníku a břicha u ní ukázalo tumor pravé plíce s obturací bronchu pro horní lalok se zavzetím pravé plicní tepny, postobstrukční atelektázu a bronchopneumonii horního laloku pravé plíce. Videobronchoskopie potvrdila kompletní obturaci pravého horního lobárního bronchu zevním útlakem a tumorózními granulacemi. Histologické vyšetření prokázalo spinocelulární karcinom T3N1M0 (stadium III) stupně 2 s expresí PD-L1 40 %.

MDT indikoval konkomitatntní ChRT: 60 Gy na oblast pravé plíce a mediastina + 4 cykly karboplatiny + vinorelbinu. Léčba byla tolerována bez komplikací. Restaging ukázal regresi centrálního tumoru pravé plíce bez progrese do mediastinálních uzlin s 1 výraznější uzlinou v 2R skupině. Na základě rozhodnutí MDT dostávala pacientka konsolidační léčbu durvalumabem od listopadu 2020 po dobu 1 roku bez výraznější toxicity. Průběžný restaging ukazoval opakovaně stabilizaci onemocnění.

Při posledním CT vyšetření v říjnu 2022 bylo popsáno zmenšení horního laloku pravé plíce s kondenzací při centrální stenotizaci bronchu, bez známek progrese tumoru. Poslední klinická kontrola proběhla v únoru 2023. Prostý skiagram hrudníku byl bez známek progrese onemocnění, pacientka byla v dobrém klinickém stavu. V dubnu 2023 doma v klidu zemřela.

LITERATURA

1. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-1985.
2. Modrá kniha České onkologické společnosti (2024). Brno: Masarykův onkologický ústav; 2024.
3. Provencio Pulla M, Forde PM, Spicer JD, et al. LBA57 – Neoadjuvant nivolumab (N) + chemotherapy (C) in the phase III CheckMate 816 study: 3-y results by tumor PD-L1 expression. Annals of Oncology. 2023;34 (suppl_2):S1254-S1335.
4. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. Clin Lung Cancer. 2022;23(3):e247-e251.
5. Reck M, Nadal E, Girard N, et al. MDT-BRIDGE: Neoadjuvant Durvalumab Plus Chemotherapy Followed by Either Surgery and Adjuvant Durvalumab or Chemoradiotherapy and Consolidation Durvalumab in Resectable or Borderline-resectable Stage IIB-IIIB NSCLC. Clin Lung Cancer. 2024;25(6):587-593.e3.
6. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. Ann Oncol. 2023;34(10):907-919.
7. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(10):1274-1286.
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-1929.
9. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(12):1301-1311.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;379(24):2342-2350.
11. Peters S, Cho BC, Luft AV, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. J Thorac Oncol. 2024:S1556-0864(24)02264-0.
12. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):198-211.

IMFINZI®
durvalumab
Injekce k intravenóznímu použití 50 mg/ml

IMJUDO®
tremelimumab
Injekce k intravenóznímu použití 20 mg/ml



DOSÁHNĚTE NA VÍCE MOŽNOSTÍ LÉČBY

NSCLC
STADIUM III

STUDIE **PACIFIC**

HRAZENO[3]

24,9
měsíce mPFS*[4]

V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po konkomitantní chemoradiační léčbě na bázi platiny[1]

NSCLC
1. LINIE

STUDIE **POSEIDON**

VÍCE NEŽ DVOJNÁSOBNÁ
míra 5letého OS
15,7 % vs. 6,8 %[6]

V kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK[1,2]

IMFINZI® durvalumab
Injekce k intravenóznímu použití 50 mg/ml

IMJUDO® tremelimumab
Injekce k intravenóznímu použití 20 mg/ml

SCLC
1. LINIE

STUDIE **CASPIAN**

HRAZENO[3]

3× VÍCE
pacientů přežívá po 3 letech
17,6 % vs. 5,8 %[5]

V kombinaci s etoposidem a platinou v první linii léčby dospělých pacientů s ES-SCLC[1]

AstraZeneca

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

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 500 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek IMFINZI je indikován • v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiační léčbě na bázi platiny • v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK • v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC) • v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest (*biliary tract cancer*, BTC) • v monoterapii k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) • v kombinaci s tremelimumabem k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) • v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem k první linii léčby dospělých pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria, které jsou kandidátkami na systémovou terapii, po níž následuje buď udržovací léčba přípravkem v monoterapii u karcinomu endometria, který je mismatch repair deficientní (dMMR) nebo kombinací s olaparibem u karcinomu endometria, který je mismatch repair proficientní (pMMR). *** Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku IMFINZI • v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 2 týdny nebo (rovněž HCC) 1500 mg každé 4 týdny až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců (maximum 12 měsíců se netýká HCC) • během chemoterapie na bázi platiny (metastazující NSCLC) 1500 mg v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg každé 3 týdny ve 4 cyklech, po chemoterapii na bázi platiny 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity a udržovací léčba pemetrexedem založená na histologii každé 4 týdny, pátá dávka tremelimumabu 75 mg má být podána v 16. týdnu souběžně s přípravkem IMFINZI • v kombinaci s chemoterapií (ES-SCLC) 1500 mg každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity • v kombinaci s chemoterapií (BTC) 1500 mg každé 3 týdny až 8 cyklů, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity • v kombinaci s 300 mg tremelimumabu (HCC) v jedné dávce v cyklu 1/den 1 1500 mg, následně jako monoterapie 1500 mg každé 4 týdny do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity • v kombinaci s karboplatinou a paclitaxelem (karcinom endometria) 1 120 mg každé 3 týdny po dobu min.4 a max. 6 cyklů a následně 1 500 mg každé 4 týdny buď v monoterapii (dMMR pacientky) nebo v kombinaci s olaparibem 300 mg dvakrát denně (pMMR pacientky), oboje do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity ***** Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí přerušení nebo ukončení léčby. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění*:** U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, která je následována kombinací přípravku IMFINZI s olaparibem byly pozorovány • imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny • pneumonitida a radiační pneumonitida, často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy nebo radiační pneumonitidy. Suspektní pneumonitida má být potvrzena radiograficky a mají být vyloučeny jiné infekce a další etiologie související s onemocněním. U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem byly pozorovány • imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před zahájením léčby a před každou další infuzí sledujte hladinu alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Na základě klinického hodnocení je třeba zvážit další sledování • imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny, byly hlášeny nežádoucí účinky perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy / průjmu a perforace střeva. Pokud máte podezření na perforaci střeva JAKÉHOKOLI stupně, ihned se poraďte s chirurgem • imunitně podmíněné endokrinopatie, imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida. Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu • imunitně podmíněná adrenální insuficience. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy adrenální nedostatečnosti • imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu, který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, i fatální, pokud není detekována včas. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu • imunitně podmíněná hypofyzitida / hypopituitarismus. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu • imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby • imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy • imunitně podmíněná myokarditida, která může být fatální. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy • imunitně podmíněná pankreatitida se vyskytla v kombinaci s chemoterapií, je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy • jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myasthenia gravis, transverzální myelitida, myozitida, polymyozitida, rabdomyolýza, meningitida, encefalitida, Guillainův Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie, imunitně podmíněná artritida, uveitida a neinfekční cystitida. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky • reakce související s podáním infuze • již existující autoimunitní onemocnění (AID). U pacientů s již existujícím AID údaje naznačují zvýšené riziko s imunitou související nežádoucích účinků po léčbě inhibitory kontrolních bodů imunity ve srovnání s pacienty bez již existujících AID. Dále často nastalo vzplanutí již existujících AID • cholangitida a infekce žlučových cest (opatření specifická pro BTC) nejsou u pacientů s pokročilým BTC neobvyklé. Pacienti s BTC (zejména se žlučovými stenty) mají být před zahájením léčby a pravidelně během léčby sledování z hlediska rozvoje cholangitidy nebo infekcí žlučových cest • u starších pacientů (≥ 75 let) s metastazujícím NSCLC léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny se doporučuje pečlivé individuální zvážení potenciálního přínosu / rizika tohoto režimu. V kombinaci s olaparibem u karcinomu endometria byla pozorována hematologická toxicita čistá aplazie červené krevní řady (PRCA) a autoimunitní hemolytická anemie (AIHA). Pokud se PRCA nebo AIHA potvrdí, léčba přípravkem IMFINZI a olaparibem má být přerušena. *** Interakce:** Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit či zdržet se léčby durvalumabem. **Nežádoucí účinky*:** Podávání přípravku IMFINZI je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po úpravě léčby. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v monoterapii v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny: nejčastějšími nežádoucími účinky bylykašel, průjem, vyrážka, artralgie, pyrexie, bolest břicha, infekce horních cest dýchacích, svědění a hypotyreóza. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly pneumonie a zvýšení AST / ALT. Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii u pacientů s HCC: nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvýšení AST / ALT, bolest břicha, průjem, svědění a vyrážka. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení AST / ALT a bolest břicha. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií u pacientů se SCLC a BTC a karcinomu endometria: nejčastější nežádoucí účinky byly neutropenie, anemie, únava, nauzea, trombocytopenie, alopecie, zácpa, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest břicha, průjem, vyrážka, zvracení, leukopenie, pyrexie, artralgie, kašel, pruritus, hypotyreóza, zvýšení AST nebo ALT a periferní otok. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně >3 byly neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, únava, febrilní neutropenie, zvýšení AST nebo ALT a pneumonie. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií u pacientů s metastazujícím NSCLC: nejčastějšími nežádoucími účinky byly anemie, nauzea, neutropenie, únava, vyrážka, trombocytopenie a průjem. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, anemie, pneumonie, trombocytopenie, leukopenie, únava, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, febrilní neutropenie, kolitida a zvýšení AST / ALT. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s jednorázovou dávkou tremelimumabu 300 mg u pacientů s HCC: nejčastější nežádoucí účinky byly vyrážka, pruritus, průjem, bolest břicha, zvýšení AST / ALT, pyrexie, hypotyreóza, kašel, periferní edém a zvýšená lipáza. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení AST / ALT, zvýšení lipázy, zvýšení amylázy a průjem. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly kolitida, průjem, pneumonie a hepatitida. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, která je následována kombinací přípravku INFINZI s olaparibem v dávce 300 mg dvakrát denně: nejčastějšími nežádoucími účinky byly anemie, nauzea, únava, periferní neuropatie, alopecie, neutropenie, zácpa, trombocytopenie, průjem, zvracení, artralgie, vyrážka, bolest břicha, snížená chuť k jídlu a leukopenie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, únava, febrilní neutropenie, nauzea, zvýšení AST / ALT a periferní neuropatie. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 3 roky; Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána po dobu až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a až po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení přípravku:** 2,4 ml, resp. 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační čísla:** EU/1/18/1322/001-002 **Datum revize textu SPC*:** 17.10.2024 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny a pro léčbu první linie dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC). V dalších indikacích zatím léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Všimněte si prosím změny ve zkrácené informaci o přípravku. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.

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

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg tremelimumabu. Jedna injekční lahvička s 1,25 ml koncentrátu obsahuje 25 mg tremelimumabu. Jedna injekční lahvička s 15 ml koncentrátu obsahuje 300 mg tremelimumabu. **Terapeutické indikace:** Přípravek IMJUDO je indikován: • v kombinaci s durvalumabem jako první linie léčby dospělých s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) • v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě v první linii u dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez senzibilizujících mutací EGFR nebo pozitivních mutací ALK. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku IMJUDO je u pacientů s • HCC 300 mg tremelimumabu jako jedna dávka podaná v kombinaci s 1500 mg durvalumabu 1. den 1. cyklu, následovaná monoterapií durvalumabem každé 4 týdny do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity • metastazujícím NSCLC 75 mg tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem v dávce 1500 mg a chemoterapií na bázi platiny každé 3 týdny (21 dní) ve 4 cyklech (12 týdnů) a po chemoterapii na bázi platiny durvalumab v dávce 1500 mg každé 4 týdny a udržovací terapie pemetrexedem (dle výsledku histologie) každé 4 týdny, pátá dávka přípravku IMJUDO 75 mg má být podána v 16. týdnu souběžně s 6. dávkou durvalumabu. Pokud dojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě, pacienti mohou dostat méně než pět dávek přípravku. Přípravek IMJUDO se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být nutné pozdržení dávky nebo přerušení léčby. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění*:** U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a případnou chemoterapií se vyskytly: • Imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pneumonitidy. Podezření na pneumonitidu má být potvrzeno radiograficky, mají být vyloučeny jiné infekční a s nemocí související příčiny. • Imunitně podmíněná hepatitida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před zahájením léčby a před každým dalším podání infuze sledujte hladinu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Je třeba zvážit další sledování na základě klinického hodnocení. • Imunitně podmíněná kolitida nebo průjem vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Byla hlášena perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy/průjmu a střevní perforace. Pokud máte podezření na perforaci střeva JAKÉHOKOLI stupně, ihned se poraďte s chirurgem.* • Imunitně podmíněné endokrinopatie, imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida. Hypotyreóza může následovat po hypertyreóze. U pacientů mají být sledovány abnormální funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně v jejím průběhu a dle potřeby na základě klinického zhodnocení. • Imunitně podmíněná insuficience nadledvin. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky nedostatečnosti nadledvin. • Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu, který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, která může být fatální, pokud není zjištěna včas. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky onemocnění diabetes mellitus 1. typu. • Imunitně podmíněná hypofyzitida nebo hypopituitarismus. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu. • Imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba před léčbou a pravidelně během ní sledovat abnormální funkce ledvin. • Imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů léčených inhibitory PD-1 a CTLA-4 byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy. • Imunitně podmíněná myokarditida, která může být fatální. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy. • Imunitně podmíněná pankreatitida – u pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy a léčit je podle doporučení. • Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky, jako myasthenia gravis, myozitida, polymyozitida, meningitida, encefalitida, Guillainův-Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie, neinfekční cystitida, imunitně podmíněná artritida a uveitida. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky. • Reakce související s podáním infuze. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze. **Interakce:** Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby tremelimumabem, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti tremelimumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby tremelimumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby tremelimumabem a po dobu nejméně 3 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci a doporučuje se po toto období nekojit. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnost 300 mg tremelimumabu jako jednorázové dávky podávané v kombinaci s durvalumabem je založena na souhrnných údajích 462 pacientů s HCC. Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky byly vyrážka (32,5 %), svědění (25,5 %), průjem (25,3 %), bolest břicha (19,7 %), zvýšení AST (18,0 %), pyrexie (13,9 %), hypotyreóza (13,0 %), kašel/produktivní kašel (10,8 %), periferní edém (10,4 %). Nejčastějšími (> 3 %) vážnými nežádoucími účinky (≥ stupně 3) byly zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (8,9 %), zvýšení lipázy (7,1 %), zvýšení amylázy (4,3 %) a průjem (3,9 %). Nejčastějšími závažnými (> 2 %) nežádoucími účinky byly kolitida (2,6 %), průjem (2,4 %) a pneumonie (2,2 %). Léčba byla ve studii ukončena kvůli nežádoucím účinkům u 6,5 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byla hepatitida (1,5 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (1,3 %). Bezpečnost tremelimumabu podávaného v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií je založena na údajích od 330 pacientů s metastazujícím NSCLC. Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky byly anemie (49,7 %), nauzea (41,5 %), neutropenie (41,2 %), únava (36,1 %), snížená chuť k jídlu (28,2 %), vyrážka (25,8 %), trombocytopenie (24,5 %), průjem (21,5 %), leukopenie (19,4 %), zácpa (19,1 %), zvracení (18,2 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (17,6 %), pyrexie (16,1 %), infekce horních cest dýchacích (15,5 %), pneumonie (14,8 %) hypotyreóza (13,3 %), artralgie (12,4 %), kašel/produktivní kašel (12,1 %) a pruritus (10,9 %). Nejčastější (> 3 %) závažné nežádoucí účinky (NCI CTCAE stupeň ≥ 3) byly neutropenie (23,9 %), anémie (20,6 %), pneumonie (9,4 %), trombocytopenie (8,2 %), leukopenie (5,5 %), únava (5,2 %), zvýšení lipázy (3,9 %) a zvýšení amylázy (3,6 %). Nejčastější (> 2 %) závažné nežádoucí účinky byly pneumonie (11,5 %), anémie (5,5 %), trombocytopenie (3 %), kolitida (2,4 %), průjem (2,4 %), pyrexie (2,4 %) a febrilní neutropenie (2,1 %). Léčba tremelimumabem byla ukončena kvůli nežádoucím účinkům u 4,5 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly pneumonie (1,2 %) a kolitida (0,9 %). Léčba tremelimumabem byla přerušena kvůli nežádoucím účinkům u 40,6 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení podávání byly neutropenie (13,6 %), trombocytopenie (5,8 %), leukopenie (4,5 %), průjem (3,0 %), pneumonie (2,7 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (2,4 %), únava (2,4 %), zvýšená lipáza (2,4 %), kolitida (2,1 %), hepatitida (2,1 %) a vyrážka (2,1 %). **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční stříkačka: 4 roky při teplotě 2 °C až 8 °C. Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dní při teplotě 2 °C až 8 °C a 48 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud ředění roztoku neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení přípravku:** 1,25 ml, resp. 15 ml koncentrátu v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační čísla:** EU/1/22/1713/001-002 **Datum revize textu SPC*:** 11.12.2024 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Všimněte si prosím změny ve zkrácené informaci o přípravku. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/. Registrovaná ochranná známka IMJUDO je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2024

Reference: 1. SPC IMFINZI. www.sukl.cz. **2.** SPC IMJUDO. www.sukl.cz. **3.** Data SÚKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0232990. **4.** Spigel, D. R. et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. J. Clin. Oncol. 40, 1301–1311 (2022). **5.** Paz-Ares, L. et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. ESMO Open 7, 100408 (2022). **6.** Peters, S. et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. J. Thorac. Oncol. 0, (2024).

Zkratky: NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic; ES-SCLC = extenzivní stadium malobuněčného karcinomu plic; mPFS = medián přežití bez progrese onemocnění; OS = celkové přežití; PD-L1 = ligand 1 receptoru programované buněčné smrti ; EGFR = epidermální růstový faktor; ALK = kináza anaplastického lymfomu; TC = nádorové buňky (tumor cells).

* PD-L1 TC ≥ 1 % populace

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

© AstraZeneca 2025 | Registrované ochranné známky IMFINZI a IMJUDO jsou majetkem AstraZeneca plc. | Datum přípravy: únor 2025 | CZ-7077

AstraZeneca

Zaznělo na VII. kongrese ČPFS a XXXII. moravskoslezských pneumologických dnech

Nové možnosti terčové léčby v kombinaci s chemoterapií

Přednášela MUDr. Martina Gazdičková
Plicní oddělení, Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice, a. s.

Kombinaci osimertinibu s chemoterapií (ChT) v léčbě pokročilého/metastatického nemalobuněčného karcinomu plic (mNSCLC) věnovala svou přednášku na VII. kongrese ČPFS a XXXII. moravskoslezských pneumologických dnech, které proběhly v září 2024 v Ostravě, MUDr. Gazdičková. Rozebrala design a výsledky studie FLAURA 2, která ukázala, že kombinovaná léčba osimertinibem + ChT na bázi platiny vede v 1. linii léčby mNSCLC s alterací EGFR k významnému prodloužení mediánu přežití bez progrese (PFS) o 9 měsíců v porovnání s monoterapií osimertinibem. Toto prodloužení bylo konzistentní ve všech hodnocených podskupinách, přičemž v podskupině pacientů s metastázami do CNS a v podskupině s nádory s mutací L858R činilo dokonce 11 měsíců. Zatím nezralá data po 3 letech sledování ukazují také významné prodloužení celkového přežití (OS) při přidání ChT k osimertinibu. Bezpečnost této léčby odpovídá známému bezpečnostnímu profilu jednotlivých přípravků, který umějí onkologové dobře řešit. Na závěr prezentovala kazuistiku 42leté pacientky s mNSCLC s mutací EGFR bez mozkových metastáz, u níž léčba osimertinibem + pemetrexedem + karboplatinou podávaná v 1. linii vede během prvních 3 měsíců ke klinickému zlepšení.

Účel studie FLAURA 2

FLAURA 2 byla otevřená studie fáze III, která porovnávala kombinaci osimertinibu s ChT oproti osimertinibu v monoterapii v léčbě mNSCLC s mutací EGFR (1).

Účelem hodnocení bylo ověřit teoretický předpoklad synergických mechanismů účinku k řešení heterogenity nádoru a dosažení silnějšího protinádorového účinku. Osimertinib selektivně cílí na senzitizující mutace EGFR (delece exonu 19/L858R) a mutaci T790M, která je odpovědná za získanou rezistenci vůči terapii (2, 3). Prochází také intaktní hematoencefalickou bariérou. Chemoterapie na bázi platiny spouští cytotoxické procesy vedoucí k buněčné smrti (4). Pemetrexed narušuje metabolické procesy nezbytné pro buněčnou replikaci. Hematoencefalická bariéra může být v oblasti mozkové metastázy narušena, což umožňuje průnik některých cytostatik (5, 6).

Design studie

Do studie FLAURA 2 bylo zařazeno 557 pacientů v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0/1) bez předchozí systémové protinádorové léčby. Pacienti mohli mít asymptomatické metastázy v CNS. Byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání osimertinibu 80 mg 1× denně v monoterapii nebo v kombinaci s pemetrexedem 500 mg/m^2 + cisplatiny 75 mg/m^2 nebo karboplatiny 1. den každého 21denního cyklu, a to po dobu 4 cyklů, přičemž od 5. cyklu pokračovala udržovací léčba osimertinibem + pemetrexedem. Monoterapie osimertinibem nebo kombinace osimertinibu s udržovací

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:
AstraZeneca Czech Republic, s. r. o.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2025;19(1):55-57**
Článek přijat redakcí: 29. 11. 2024

MUDr. Zuzana Zafarová
zafarova@seznam.cz

léčbou pemetrexedem pokračovala do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním sledovaným parametrem bylo PFS hodnocené zkoušejícím a také při doplňkové analýze nezávislou komisí. Hlavní sekundární sledované parametry zahrnovaly OS, podíl objektivních léčebných odpovědí (ORR) aj.

Populace ve studii

Vstupní demografické charakteristiky byly mezi terapeutickými skupinami vyvážené. Medián věku byl ve skupině s kombinovanou léčbou 61 let a ve skupině s monoterapií osimertinibem 62 let, muži tvořili 38 %, resp. 39 % populace, ECOG PS 0 mělo v obou skupinách 37 % pacientů, srovnatelné bylo i zastoupení typu mutace EGFR (delece exonu 19 u 61 %, resp. 60 % účastníků, L858R u 38 % v obou skupinách), metastázy mělo 95 %, resp. 97 % zařazených, z toho 53 %, resp. 54 % extrathorakální a 42 %, resp. 40 % v CNS, a srovnatelná byla i výchozí velikost nádoru (medián 57 mm) (1).

Výsledky – účinnost

Pokud se týká primárního sledovaného parametru, kombinovaná léčba osimertinibem + ChT prokázala významné prodloužení mediánu PFS o 9 měsíců oproti monoterapii osimertinibem. Podle hodnocení zkoušejícím dosáhl medián PFS 25,5 měsíce s kombinací a 16,7 měsíce při monoterapii (HR 0,62, 95% CI 0,49–0,79, p < 0,001). Podle hodnocení nezávislé komise činil medián PFS 29,4 vs. 19,9 měsíce (HR 0,62, 95% CI 0,48–0,80) (1).

Výsledky PFS byly konzistentní ve všech předem specifikovaných podskupinách. Kombinovaná léčba byla spojena s nižším rizikem progrese nebo úmrtí nezávisle na věku, typu mutace EGFR, přítomnosti metastáz v CNS, anamnéze kouření či ECOG PS (1).

U pacientů s mozkovými metastázami prodloužila kombinovaná léčba medián PFS dokonce o 11 měsíců (24,9 vs. 13,8 měsíce, HR 0,47, 95% CI 0,33–0,66). V této předem specifikované explorativní analýze výsledků u pacientů s mozkovými metastázami (118 s kombinovanou léčbou a 104 s monoterapií) byl také zjištěn významně vyšší ORR u kombinace osimertinibu s ChT, a to 73 %, včetně 59 % kompletních remisí (CR), oproti ORR 69 % u monoterapie osimertinibem zahrnujícího 43 % CR. U pacientů s nejméně 1 měřitelnou lézí v CNS při vstupu do studie (76 s kombinovanou léčbou a 38 s monoterapií) činil medián největšího zmenšení lézí při kombinované léčbě 94 %, při monoterapii osimertinibem 61 %. Prodloužení PFS téměř o 11 měsíců při přidání ChT k osimertinibu bylo zjištěno také v samostatné analýze u pacientů s mutací L858R. Medián PFS dosáhl 24,7 vs. 13,9 měsíce (HR 0,63, 95% CI 0,44–0,90) (1).

Hodnocení PFS a OS stále probíhají. Hodnoceno je PFS2 definované jako doba od randomizace do progrese onemocnění nebo úmrtí při 2. linii léčby (po úvodní léčbě dle protokolu). Hodnocení OS bude pokračovat až do dosažení zralosti dat. Při druhé průběžné analýze OS (po mediánu sledování 31,7 měsíce s kombinovanou léčbou a 30,5 měsíce s monoterapií) byla celková zralost dat 40,6 %. Po 36 měsících bylo naživu 64 % pacientů ze skupiny s osimertinibem + ChT a 50 % pacientů ze skupiny se samotným osimertinibem (HR 0,75, 95% CI 0,57–0,97, p = 0,0280) (7).

Bezpečnost léčby

Nežádoucí příhody zaznamenané ve studii FLAURA 2 byly konzistentní se známými bezpečnostními profily jednotlivých přípravků. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály. U kombinované léčby se nejčastěji vyskytovala anémie (u 48 % pacientů, včetně 20 % stupně 3), průjem (43 %, včetně 3 % stupně 3), nevolnost (43 %, včetně 1 % stupně 3) a nechutenství (31 %, včetně 3 % stupně 3). Nežádoucí příhody stupně ≥ 3 se týkaly převážně snížení počtu krevních elementů (1, 8). Jde o běžné nežádoucí účinky spojené s užíváním ChT, které již onkologové umějí řešit.

Četnost a závažnost nežádoucích příhod byla nejvyšší během prvních 3 měsíců léčby a postupem času klesala. Ve skupině s kombinovanou terapií činil výskyt nežádoucích příhod stupně ≥ 3 v prvních 3 měsících 49 %, mezi 4. a 9. měsícem již jen 24 %, což znamená 50% pokles (7). Léčbu osimertinibem ukončilo ve skupině s kombinovanou léčbou 11 % pacientů z důvodu nežádoucích příhod, 25 % v důsledku progrese onemocnění a 5 % z jiných důvodů.

Čtyři cykly chemoterapie na bázi platiny dokončilo 76 % léčených (1, 8). Medián počtu podaných cyklů pemetrexedu byl 12 (7). Ke dni uzávěrky sběru dat stále pokračovalo v léčbě 56 % pacientů ze skupiny s kombinovanou léčbou a 25 % pacientů užívalo pemetrexed (1). Ten byl vysazen ve 43 % případů z důvodu nežádoucích příhod, v 11 % z důvodu progrese onemocnění a v 11 % z rozhodnutí pacienta (8). Ukončení nebo modifikace ChT při pokračující léčbě osimertinibem byla ve studii povolena, což umožňovalo flexibilitu v přizpůsobení léčby potřebám pacienta. Medián expozice léčbě dosáhl 22,3 měsíce u osimertinibu, 8,3 měsíce u pemetrexedu a 2,8 měsíce u platinového derivátu.

Kombinovaná léčba osimertinibem s chemoterapií v terapeutických doporučeních

Na základě výsledků studie FLAURA 2 (1) je nyní osimertinib v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny doporučen k léčbě 1. linie u pacientů s mNSCLC s prokázanou aberací EGFR (delecí v exonu 19 nebo mutací L858 v exonu 21), a to v NCCN doporučeních i v Modré knize České onkologické společnosti (9, 10). O úhradě této léčby nebylo v ČR k 1. 9. 2024 zatím rozhodnuto.

Kazuistika

Dvaačtyřicetiletá žena asijského původu byla vyšetřena pro 2 měsíce trvající suchý kašel. Jednalo se o nekuřačku, bez komorbidit, ve výborném výkonnostním stavu (ECOG PS 0). V červnu 2024 jí byl diagnostikován adenokarcinom horního laloku levé plíce, s rozsevem do hilových a mediastinálních lymfatických uzlin bilaterálně, na pleuru, do obratle L3 a pravé kyčelní kosti (T3N3M1c). Molekulární vyšetření ukázalo mutaci EFGR L858R, negativitu ROS1 a ALK a pozitivní expresi PD-L1, skóre nádorového podílu (TPS) 50 %. Bronchoskopicky byla zjištěna stenóza odstupu horního lobárního bronchu vlevo, s rozsedlou (velmi suspektně nádorově) změněnou karinou a difuzně bilaterálně hyperemická sliznice průdušek. Ještě v červnu 2024 došlo k rozvoji fluidothoraxu s maligním výpotkem. Nález byl potvrzen na PET CT v červenci 2024. Multidisciplinární tým rozhodl na základě výsledků studie FLAURA 2 (1, 7, 8) o indikaci osimertinibu v kombinaci s pemetrexedem a karboplatinou. Léčba byla pojišťovnou schválena.

První dávka byla podána v polovině července 2024. Léčba byla doprovázena kožní

toxicitou převážně v oblasti tváře a nechutenstvím, bez dalších významnějších nežádoucích účinků. Jednalo se o drobnou pacientku s nízkou tělesnou hmotností, dávka osimertinibu proto u ní byla z důvodu kožních nežádoucích účinků snížena. Během terapie došlo ke klinickému zlepšení stavu, restaging je plánován po 3 měsících terapie.

LITERATURA

1. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(21):1935-1948.
2. SPC Tagrisso. Available from: www.sukl.cz.
3. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061.
4. Zhang C, Xu C, Gao X, et al. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. Theranostics. 2022;12(5):2115-2132.
5. Ye LY, Sun LX, Zhong XH, et al. The structure of blood-tumor barrier and distribution of chemotherapeutic drugs in non-small cell lung cancer brain metastases. Cancer Cell Int. 2021;21(1):556.
6. Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. Cancer Treat Rev. 2014;40(6):716-722.
7. Planchard D, Janne PA, Cheng Y, et al. 512MO FLAURA 2: safety and CNS outcomes of first-line osimertinib ± chemotherapy in EGFR advanced NSCLC. Annals of Oncology. 2023;34 (suppl_4):S1661-S1706.
8. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(21):1935-1948 (supplementary appendix).
9. NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. version 1.2024. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450.
10. Modrá kniha České onkologické společnosti (2024). Brno, Masarykův onkologický ústav; 2024.

Zaznělo na VII. kongrese ČPFS a XXXII. moravskoslezských pneumologických dnech

Trastuzumab deruxtecan u pacientů s předléčeným metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic s HER2 (ERBB2) mutací

Přednášela MUDr. Andrea Müllerová
Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP a FN Olomouc

První konjugát monoklonální protilátky s léčivem schválený v léčbě karcinomu plic – trastuzumab deruxtecan (T-DXd) – prokázal svou účinnost a bezpečnost ve studii fáze II DESTINY-Lung02. S jejím designem a výsledky seznámila účastníky VII. kongresu ČPFS a XXXII. moravskoslezských pneumologických dnů, které proběhly v září 2024 v Ostravě, MUDr. Müllerová. V této studii byla u pacientů s předléčeným metastatickým NSCLC s mutací HER2 zjištěna srovnatelná protinádorová aktivita T-DXd jako v předchozí studii DESTINY-Lung01, ovšem díky nižší dávce 5,4 mg/kg byla léčba spojena s nižším výskytem nežádoucích účinků, zejm. pneumonitidy, která představovala častou komplikaci při dávce 6,4 mg/kg. Podíl léčebných odpovědí dosáhl s nižší dávkou T-DXd 49 %, podíl pacientů s kontrolou onemocnění 93 %. Medián délky trvání léčebné odpovědi byl 16,8 měsíce. Na závěr prezentovala MUDr. Müllerová kazuistiku 71letého muže, u něhož byl T-DXd nasazen po 30 cyklech léčby cisplatinou, pemetrexedem a pembrolizumabem, když byla zjištěna asymptomatická mozková metastáza. Léčba T-DXd probíhá již 9 měsíců, pacient je bez nežádoucích účinků a onemocnění bez progrese.

Trastuzumab deruxtecan

Konjugáty protilátky s léčivem představují nadějnou skupinu přípravků v onkologii. Novým a prvním konjugátem protilátka-léčivo indikovaným u karcinomu plic je trastuzumab deruxtecan. Je cílený na mutace HER2, které nacházíme u 3 % nemalobuněčných karcinomů plic (NSCLC) (1).

T-DXd je kojugát složený ze 3 částí. Obsahuje humanizovanou anti-HER2 IgG1 monoklonální protilátku, cytotoxické léčivo deruxtecan, což je inhibitor topoizomerázy, a štěpitelný můstek na bázi tetrapeptidu, který kovalentně váže obě komponenty. Samotný deruxtecan je pro člověka příliš toxický. Navázání na protilátku a uvolnění v cílové tkáni jeho toxicitu výrazně snižuje (2, 3, 4).

Účel studie DESTINY-Lung02

Indikace T-DXd k léčbě NSCLC vychází z výsledků studie DESTINY-Lung02 (5). Protinádorovou účinnost T-DXd ukázala již studie DESTINY-Lung01 (6), ovšem vzhledem k častému výskytu pneumonitidy byla provedena studie DESTINY-Lung02, která hodnotila, zda je při nižší dávce T-DXd 5,4 mg/kg zachována protinádorová aktivita prokázaná u dávky 6,4 mg/kg při současném snížení toxicity (5).

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:
AstraZeneca Czech Republic, s. r. o.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2025;19(1):58-60**
Článek přijat redakcí: 29. 11. 2024

MUDr. Zuzana Zafarová
zafarova@seznam.cz

Design studie DESTINY-Lung02

Do této multicentrické randomizované dvojitě zaslepené studie fáze II byli zařazeni nemocní s metastatickým NSCLC s mutací HER2 nejméně po 1 předchozí protinádorové léčbě zahrnující chemoterapii na bázi platiny, v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0/1). Byli stratifikováni podle užívání předchozí anti-PD-L1 terapie a randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání T-DXd 5,4 mg/kg každé 3 týdny (n = 102) nebo 6,4 mg/kg každé 3 týdny (n = 50). Primárním sledovaným parametrem byl podíl pacientů s potvrzenou objektivní odpovědí na léčbu (ORR) dle zaslepeného hodnocení nezávislou komisí (BICR). Sekundárními sledovanými parametry byly ORR podle zkoušejících, délka trvání léčebné odpovědi (DoR), podíl pacientů s kontrolou onemocnění (DCR), přežití bez progrese (PFS), celkové přežití (OS) a bezpečnost (5).

Populace ve studii

Vstupní charakteristiky pacientů v obou terapeutických skupinách byly srovnatelné. Medián počtu předchozích linií léčby činil v obou skupinách 2, přičemž > 2 předchozí linie léčby užívalo 36,3 % pacientů s dávkou 5,4 mg/kg a 38,0 % s dávkou 6,4 mg/kg, předchozí anti-PD-L1 terapii užívalo 73,5 %, resp. 78 % pacientů, a to 50 %, resp. 58 % v kombinaci s platinových derivátem. Radioterapii nádorového onemocnění před vstupem do studie podstoupilo 56,9 %, resp. 50 % zařazených, chirurgickou léčbu 24,5 % resp. 26 %.

Výsledky – protinádorová účinnost

Po mediánu sledování 11,5/11,8 měsíce dosáhl ORR 49 % s dávkou 5,4 mg/kg a 56 % s dávkou 6,4 mg/kg, což je srovnatelný výsledek. Velmi podobné výsledky byly zjištěny také z hlediska DCR, který činil 93,1 % s nižší dávkou (1 % kompletních remisí [CR], 48 % parciálních remisí [PR] a 44,1 % stabilizací onemocnění [SD]) a 92 % s vyšší dávkou (4 % CR, 52 % PR a 36 % SD). Medián DoR činil k datu uzávěrky dat 23. 12. 2022 16,8 měsíce s dávkou 5,4 mg/kg, přičemž s vyšší dávkou nebyl dosažen. Medián OS byl u pacientů s nižší dávkou T-DXd 19,5 měsíce, u pacientů s vyšší dávkou nebyl dosažen. Po 1 roce bylo naživu 67 %, resp. 73 % pacientů. Protinádorová účinnost obou dávek tedy byla vyhodnocena jako srovnatelná.

Bezpečnost léčby

Výskyt nežádoucích příhod byl vyšší ve skupině s vyšší dávkou T-DXd. Jednalo se především o nevolnost: 67,3 % s nižší dávkou (včetně 4 % příhod stupně ≥ 3) vs. 82 % s vyšší dávkou (včetně 6 % příhod stupně ≥ 3); neutropenii: 42,6 % (18,8 %) vs. 56 % (36 %); únavu: 44,6 % (7,9 %) vs. 50 % (10 %); sníženou chuť k jídlu: 39,6 % (2 %) vs. 50 % (4 %) a anémii 36,6 % (10,9 %) vs. 52 % (16 %).

Velmi podstatné jsou výsledky týkající se výskytu pneumonitidy. Pro hodnocení výskytu této nežádoucí příhody byli pacienti rozděleni do skupiny s předchozí anti-PD-L1 léčbou a bez předchozí anti-PD-L1 léčby. Výskyt pneumonitidy u těchto dvou skupin pacientů dle dávky T-DXd a dle stupňů závažnosti ukazuje tabulka 1.

Závěr studie

Ve studii DESTINY-Lung02 vykázaly obě hodnocené dávky T-DXd 5,4 mg/kg a 6,4 mg/kg klinickou aktivitu s kvalitativně podobným profilem bezpečnosti u pacientů s předléčeným metastatickým NSCLC s mutací HER2. U dávky 5,4 mg/kg byl zaznamenán nižší výskyt nežádoucích příhod, zejm. stupně ≥ 3, než v rameni s dávkou 6,4 mg/kg. Výskyt pneumonitidy související s léčbou byl nižší v rameni s nižší dávkou bez ohledu na předchozí léčbu anti-PD-L1.

Kazuistika

Jedním ze 4 pacientů léčených pro NSCLC trastuzumab deruxtecanem na Klinice plicních nemocí a TBC v Olomouci je 71letý muž, který byl poprvé pro toto onemocnění vyšetřen v říjnu 2021. V té době navštívil praktického lékaře z důvodu dušnosti. Rentgen srdce a plic prokázal fluidothorax a pacient byl odeslán na plicní kliniku. Zde podstoupil CT plic a punkci fluidothoraxu. Cytologické vyšetření prokázalo maligní buňky bez specifické subtypizace, bronchoskopie ale byla negativní. Pacient byl odeslán na chirurgické oddělení, kde byla provedena video asistovaná thorakoskopie s talkáží. Následné histologické vyšetření potvrdilo adenokarcinom plic bez alterací EGFR, ALK i ROS, s nízkou expresí PD-L1.

V 1. linii léčby byla nasazena kombinace cisplatina, pemetrexed, pembrolizumab, kterou pacient dobře toleroval. Absolvoval všech 30 cyklů a na CT byla zjištěna parciální remise. Během terapie proběhlo vyšetření NGS na vzdáleném pracovišti. Výsledek ukázal negativitu KRAS, NRAS i BRAF, zjištěna ale byla zvýšená mRNA HER2 a doporučeno další vyšetření. Imunohistochemické vyšetření vzorku a následně metoda FISH potvrdily amplifikaci HER2.

Tento výsledek byl k dispozici v březnu 2023, kdy byl pacient po 30. cyklu léčby a nově u něj byla na CT zjištěna asymptomatická metastáza do frontoparietálního laloku vpravo. Indikována byla stereotaktická radioterapie metastázy v CNS 1 × 20 Gy, kterou pacient podstoupil v prosinci 2023. Mezioborová indikační komise doporučila na základě výsledků stu-

Tab. 1. *Výskyt pneumonitidy u pacientů léčených T-DXd dle předchozí léčby anti-PD-L1, dle dávky T-DXd a dle stupňů závažnosti ve studii DESTINY-Lung02 (5)*

Pneumonitida	T-DXd 5,4 mg/kg (n = 101)	T-DXd 6,4 mg/kg (n = 50)
Pacienti s předchozí léčbou anti-PD-L1	**n = 74**	**n = 39**
Celkem	14,9 %	28,2 %
stupeň 1	5,4 %	5,1 %
stupeň 2	6,8 %	23,1 %
stupeň 3	1,4 %	0 %
stupeň 4	0 %	0 %
stupeň 5	1,4 %	0 %
Pacienti bez předchozí léčby anti-PD-L1	**n = 27**	**n =11**
Celkem	7,4 %	27,3 %
stupeň 1	0	18,2 %
stupeň 2	7,4 %	0 %
stupeň 3	0 %	0 %
stupeň 4	0 %	0 %
stupeň 5	0 %	9,1 %

die DESTINY-Lung02 trastuzumab deruxtecan. Tato léčba byla zahájena taktéž v prosinci 2023.

Nyní je pacient již po 11. podání T-DXd. Kontrolní CT ukázala kompletní regresi mozkové metastázy. Nález na CT plic je stacionární, pouze v pravé plíci subpleurálně bazálně byly zachyceny četnější retikulace, které ale byly unilaterální, unilobární, bez progrese a bez klinického korelátu. Nejednalo se o intersticiální plicní proces. Nález byl uzavřen jako pravděpodobná pozdní fibrotizace po talkáži v minulosti.

Pacient stále žije, onemocnění je bez progrese a léčba T-DXd probíhá bez nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, et al. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. World J Clin Oncol. 2021;12(4):217-237.
2. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019;67(3):173-185.
3. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, A Novel HER-2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5097-5108.
4. Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design. Pharmacol Ther. 2018;181:126-142.
5. Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. J Clin Oncol. 2023;41(31):4852-4863.
6. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(3):241-251.

Onkologická péče v digitální éře

Rozhovor s prof. Tomášem Büchlerem o přínosech digitalizace a moderních aplikací

Prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., je významný český onkolog, profesor 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a přednosta Onkologické kliniky FN Motol. Je autorem více než 180 odborných publikací, několika monografií a učebnic.
V roce 2000 zahájil svou kariéru na Interní hematoonkologické klinice FN Brno. Doktorát získal na Masarykově univerzitě v roce 2003 a následně působil na prestižních britských institucích, včetně University of Oxford, University College Hospital a St. Bartholomew's Hospital v Londýně, kde se věnoval výzkumu i postgraduálnímu vzdělávání v oboru klinická onkologie. Má atestace z klinické onkologie a radiační onkologie.
V roce 2013 byl jmenován docentem, v roce 2022 profesorem v oboru onkologie. V letech 2007 až 2022 pracoval ve Fakultní Thomayerově nemocnici (FTN), kdy byl v letech 2012–2022 přednostou Onkologické kliniky 1. LF a FTN. Od roku 2022 je přednostou Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. Je vědeckým tajemníkem Výboru České onkologické společnosti. Svou práci zaměřuje na klinickou péči, vzdělávání a inovace v léčbě nádorových onemocnění.

Vážený pane profesore, máte za sebou 24 let praxe v onkologii, radioterapii a interní medicíně. Jste profesorem na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy, vedete Onkologickou kliniku Fakultní nemocnice v Motole a jste autorem více než 180 odborných prací. Za tu dobu jste jistě zažil nejen pokroky v léčbě, ale také rostoucí význam digitalizace a dostupnosti informací v medicíně. Jak vnímáte tento trend digitalizace? Jaké výhody Vám přináší, a kde naopak spatřujete její limity?

Psací stroje jsem zažil ještě první dva roky po nástupu do zaměstnání (promoval jsem v roce 2000). Poslední psací stroj na onkologii v Thomayerově nemocnici jsem nechal slavnostně vyhodit asi v roce 2014, už došly pásky. Myslím si, že lékaři obecně digitalizaci vítají. Nicméně většina našich nemocničních informačních systémů stále neumožňuje pokročilejší aplikace, například přímou diktaci, zpracování externích zpráv a výsledků pomocí umělé inteligence, automatický manažment ambulantních diářů a podobně. Další kapitolou jsou různé appky, například Mediately a vzdělávací portály, které šetří čas.Ve vědecké oblasti AI dle mého názoru pomáhá k zrovnoprávnění mezi rodilými mluvčími a nemluvčími, co se angličtiny a stylu týče. Občas AI i vygeneruje novou myšlenku ke zlepšení vašeho článku nebo grantu.

V aplikaci Mediately je dnes registrováno přes 70 % českých lékařů, přičemž velkou popularitu si získala především databáze léčiv. Kromě toho však nabízí i další nástroje, kalkulátory, vzdělávací kurzy a nově i funkci kontroly lékových interakcí. Vy sám jste přispěl svým odborným vhledem a zpětnou vazbou při tvorbě některých nástrojů, jako je klasifikace CTCAE či Léčba imunitně podmíněných nežádoucích účinků při imunoterapii. Jsou nějaké konkrétní funkce, které považujete za své oblíbené a které ve své praxi často využíváte? Doporučil byste některé svým kolegům?

Já ve své praxi používám právě nástroj CTCAE, který umožňuje šikovně najít a vyhodnotit konkrétní nežádoucí účinek podle standardní klasifikace toxicity. To je důležité



zejména v rámci vedení nemocných v klinických studiích. Tento nástroj má velmi zdařilý systém vyhledávání. Nástroj imunoterapie umožňuje se vyznat v obrovském spektru imunitních nežádoucích účinků a nalézt postup a léčbu dle aktuálních guidelines.

Nežádoucí účinky léčby se zdají být dnes v onkologii důležitým tématem. Podle našeho průzkumu Digital doctor

však lékaři primární péče nežádoucí účinky imunoterapie často dostatečně neznají. Zároveň je podle našich zjištění onkologie vnímána jako „nejméně oblíbené" téma mezi lékaři. Často uvádějí, že aktuální postupy a trendy je obtížné sledovat kvůli množství nových dat. Jak bychom mohli přispět k rozšíření povědomí o vedlejších účincích imunoterapie a lépe podpořit lékaře v jejich informovanosti?

Onkologie v posledních letech zaznamenává rychlejší pokrok než velká většina jiných lékařských oborů. Na jednu stranu je proto atraktivní pro nové lékaře s flexibilním uvažováním, na stranu druhou rychlý nárůst a komplexita poznatků odradí již etablované lékaře z jiných oborů. S nezájmem o onkologii například ze strany internistů se setkáváme i na úrovni akcích pořádaných Českou onkologickou společností. Podle mě je nejlepší řešení v zájmu pacientů, aby byli v oblasti nežádoucích účinků imunoterapie vzdělaní alespoň onkologové a aby byli dostupní pro rychlou konzultaci.

Aplikace Mediately nabízí akreditované vzdělávací kurzy zaměřené i na onkologii, kde si lékař může nastudovat odborný text či pustit videoprezentaci a následně mu při úspěšném vyplnění testu připíšeme kredity do celoživotního vzdělávání. V aplikaci je zaregistrováno přes 400 českých klinických onkologů, aplikace má poměrně dosah a může přispět k lepší informovanosti lékařů. Jaká forma průběžného vzdělávání vyhovuje Vám osobně a jaký způsob považujete za nejvhodnější pro vzdělávání ostatních lékařů?

Mně nejlépe vyhovuje forma samostudia – přednášky nebo materiály z výukových webů, aplikací nebo odborných organizací, jako je ESMO. Pak je užitečné občas zajet na konferenci, ale myslím, že stačí jeden zahraniční a jeden český kongres ročně.

Ná závěr bychom se Vás rádi zeptali, usnadňuje Vám aplikace Vaši každodenní praxi?

Jak píšu výše, aplikaci Mediately používám často. Je šikovné mít takového pomocníka v mobilu.

Děkujeme za rozhovor.
Rozhovor připravil tým Mediately.

Onkologie
na rok 2025

Už máte předplaceno?

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

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

5× Onkologie
ve vaší schránce
Tematická suplementa
Přístup do archivu
časopisu on-line



Cena předplatného na rok 2025
1 350 Kč
(5 čísel/rok)

Objednávejte
www.onkologiecs.cz
predplatne@solen.cz

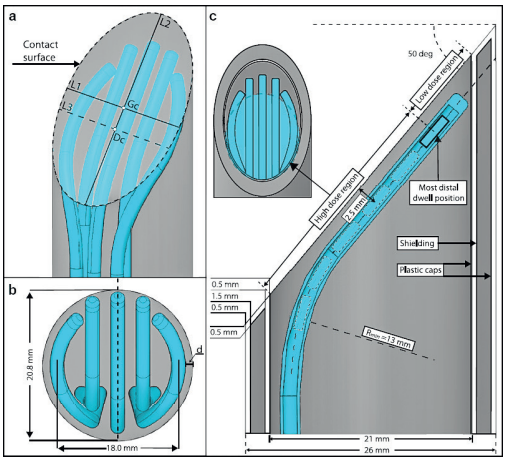
* platí pro kongresy uvedené v seznamu

Novinky v brachyterapii

varian
A Siemens Healthineers Company

Rektální aplikátor MAASTRO

- Brachyterapeutický aplikátor určený k léčbě nádorů rekta.
- Aplikátor je tvořen 5 channels, které jsou umístěny tak, aby dávková distribuce v cílovém objemu byla co nejhomogennější.
- Proktoskop je dostupný ve dvou různých velikostech (30 mm, 26 mm) a z důvodu ochrany okolní tkáně je stíněný.
- Distální konec aplikátoru je zaoblený, aby těsně přiléhal k ozařované oblasti.
- Solid model aplikátoru je dostupný v *Acuros BV*.







varian
A Siemens Healthineers Company

Bravos

- Zdroj: Ir-192.
- Maximální aktivita: 555 GBq.
- 30 ozařovacích channels.
- 1. – 3. channels jsou kódované.
- Step size: 1 – 99 mm.
- Nastavitelná ozařovací délka (50 – 160 cm).
- Až 100 pozic zdroje v jednom channels.
- Ozařovací čas v jedné pozici: 0,1 – 9999 s.
- Připojení do *ARIA*.

CQ MEDICAL™
Formerly CIVCO RT™ and Qfix®

Symphony AirDrive + Lithotomy AirShuttle

- Založeno na systému *AirDrive* (nasávání a vypouštění vzduchu), který umožňuje bezpečný, snadný a plynulý transport pacienta.
- Díky jednoduchému a plynulému pohybu je minimalizováno riziko změny polohy aplikátorů.
- Možné použít i jako vyšetřovací stůl.
- CT, MR kompatibilní (do 3 T).
- Pohyb ve 3 směrech (vrt, lat, lng).
- Držák aplikátorů.



All you need is ...
AMEDIS

AMEDIS, spol. s r.o.
Bobkova 786/4 • 198 00 Praha 9
+420 281 918 191, sales@amedis.cz

www.amedis.cz