

Onkologie

2025

2

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

HLAVNÍ TÉMA – NOVINKY V LÉČBĚ UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

Současné možnosti adjuvantní léčby uroteliálních karcinomů

Role imunoterapie v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu

Neoadjuvantní terapie karcinomů močového měchýře

Radioterapie jako orgán zachovný postup v léčbě invazivního karcinomu močového měchýře

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Žilní vstupy v onkologii – volba mezi PICC a portem

SDĚLENÍ Z PRAXE

Pacientka s metastazujícím slizničním melanomem anorekta

Dlouhodobá kompletní remise generalizovaného dlaždicobuněčného karcinomu jícnu

Manažment epiteloidního inflamatorneho myofibroblastického sarkómu pľúcneho pôvodu

VÍCE ZÍTKŮ pro pacienty s renálním karcinomem¹



Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidin-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platinu; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (na)b paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejmenším jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; ⁹ v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii k léčbě dospělých s neresekovatelným jiným než epiteloidním maligním mezoteliomem pleury; 10. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 11. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 12. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 ; 13. v kombinaci s enfortumabem vedotinem v první linii u neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých; 14. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 15. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$ a kteří progredují při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní; 16. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 17. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 18. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recidivy po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 19. Nádory MSI-H/dMMR. **Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC:** - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; **Nádory kromě CRC, v monoterapii u následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s:** - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 20. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluoropyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 21. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triplenegativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 22. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 23. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v první linii u primárního pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu; 24. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii; 25. v kombinaci s chemoradioterapií (zevní radioterapií následovanou brachyterapií) u lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla stadia III - IVA dle FIGO 2014 u dospělých, kteří dosud nepodstoupili definitivní léčbu; 26. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabem u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 27. v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 28. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 29. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let vyšší se chL nebo pacientů od 12 let vyšší s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - bodyweight) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infúzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s enfortumabem vedotinem má být přípravek KEYTRUDA podáván po enfortumabu vedotinem, pokud jsou podány ve stejný den. U lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla mají být pacienti léčeni přípravkem KEYTRUDA konkomitantně s chemoradioterapií a následně přípravkem KEYTRUDA v monoterapii. Pacienti je nutno přípravek KEYTRUDA léčit do progresi nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresi nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresi nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytlý imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání imunitně zprostředkovaných přípravků, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po posledním dávkování přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s chL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, závrat, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): pneumonie, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalémie, hyponatremie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, pankreatitida, gastritida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcémie, zvýšení ALP, bilirubinu a amylázy v krvi. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem, lenvatinibem či enfortumabem vedotinem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s chL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 7 dní při 2 až 8 °C nebo než 12 hodin při pokojové teplotě, pokud řešení neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna nebo dvě injekční lahvičky. Jedna 10ml lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002; EU/1/15/1024/003. **Datum poslední revize textu:** 4. 4. 2025. RCN 000026823-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob uhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,10,11,14,17,18,19-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii,21,22,24,26), více na www.sukl.cz.

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

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

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

Reference: 1. SPC KEYTRUDA®, www.sukl.cz.



Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a přidružené společnosti. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 028462564
Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dproc_czechslovak@merck.com, www.MSD.cz

CZ-RC-00016 (11.0), duben 2025

Pokroky v léčbě uroteliálního karcinomu: Nové horizonty a výzvy

Uroteliální karcinom patří mezi agresivní malignity s vysokou mortalitou, zejména v pokročilých stádiích. Přestože v posledních dekádách došlo k významnému pokroku v diagnostice a léčbě, stále zůstávají otázky týkající se optimálního terapeutického přístupu. V tomto čísle se proto zaměřujeme na aktuální trendy v léčbě uroteliálního karcinomu, a to od neoadjuvantní terapie přes adjuvantní léčbu až po pokroky v terapii metastatického onemocnění a využití radioterapie jako orgán zachovné strategie.

Neoadjuvantní terapie dnes představuje standard u svalovinu invadujícího karcinomu močového měchýře, kde chemoterapie na bázi cisplatiny prokazatelně zlepšuje celkové přežití a zvyšuje pravděpodobnost dosažení kompletní patologické odpovědi. Stále nezodpovězenou otázkou je role neoadjuvantní imunoterapie a jejího přínosu a možnosti v budoucnu redefinovat léčebné standardy.

Adjuvantní léčba, především v podobě imunoterapie, se etablovala jako klíčový prvek v managementu pacientů s vysokým rizikem relapsu po radikální operaci. A etablování této terapie můžeme považovat za jeden z největších pokroků na poli terapie uroteliálního karcinomu. Budoucí vývoj směřuje k personalizaci adjuvantní terapie a identifikaci biomarkerů, jako je cirkulující nádorová DNA, které mohou pomoci s lepší selekcí pacientů vhodných pro adjuvantní imunoterapii.

V oblasti léčby metastatického uroteliálního karcinomu došlo k zásadním změnám díky zavedení imunoterapie a cílených terapií, zejména kombinace enfortumabu vedotinu s pembrolizumabem. Tato inovace posouvá léčbu za hranice klasické chemoterapie a nabízí novou naději pacientům s pokročilým onemocněním.

Významným tématem tohoto čísla je i využití radioterapie v léčbě uroteliálního

karcinomu. Trimodální terapie, kombinující maximální transuretrální resekci s chemoradioterapií, představuje perspektivní alternativu k radikální cystektomii u vybraných pacientů. Rostoucí zájem o tuto strategii reflektuje snahu o individualizaci léčby s cílem zachovat kvalitu života bez kompromisu v onkologických výsledcích.

Budoucnost léčby uroteliálního karcinomu směřuje k ještě větší integraci moderních terapeutických modalit, personalizaci léčby na základě genetických a imunologických charakteristik nádoru a širšímu využití biomarkerů.

Věřím, že přehled nejnovějších poznatků prezentovaných v tomto čísle přispěje k lepšímu porozumění současným trendům a nabídne inspiraci pro další výzkum a klinickou praxi.

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie,
Fakultní nemocnice Hradec Králové

ONKOLOGIE ROČNÍK 19, 2025, ČÍSLO 2

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 Kultán, MUDr. Marián Libenko, MUDr. Zdeněk Linke, prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MUDr. Vladimíra Stáhalová, doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., MUDr. Hana Šíffnerová, Ph.D., 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 Kultánová, kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:

Ing. Krista Macková, mackova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, mob.: 606 657 148

Citační zkratka: Onkologie.

Registrace MK ČR pod číslem 17305

ISSN 1802-4475 (print)

ISSN 1803-5345 (on-line)

Časopis je indexován v: EMBASE, Scopus.

Články prochází recenzí.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné pěti čísel časopisu

včetně supplement na rok 2025.

ČR: tištěná 1 350 Kč, elektronická 810 Kč.

Objednávky na www.solen.cz →

predplatne@solen.cz

nebo 585 204 335.



SOLE
let s vámi

SLOVO ÚVODEM

- 67** Jindřich Kopecký
Pokroky v léčbě uroteliálního karcinomu: Nové horizonty a výzvy

HLAVNÍ TÉMA – NOVINKY V LÉČBĚ UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

- 69** Jindřich Kopecký, Alexandr Poprach
Současné možnosti adjuvantní léčby uroteliálních karcinomů
- 76** Martina Spisarová, Andrea Kopová
Role imunoterapie v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu
- 80** Tomáš Büchler
Neoadjuvantní terapie karcinomů močového měchýře
- 84** Martin Palkovský, Renata Soumarová
Radioterapie jako orgán zachovný postup v léčbě invazivního karcinomu močového měchýře

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 91** Viktor Maňásek
Žilní vstupy v onkologii – volba mezi PICC a portem

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 100** Linda Řandová, Ivana Krajsová, Miroslav Důra
Pacientka s metastazujícím slizničním melanomem anorekta
- 104** Marián Liberko
Dlouhodobá kompletní remise generalizovaného dlaždicobuněčného karcinomu jícnu
- 108** Simona Laštíková, Michal Urda, Robert Vyšehradský, Tomáš Šišmiš
Manažment epiteloidního inflamatorneho myofibroblastického sarkómu pľúcneho pôvodu

Současné možnosti adjuvantní léčby uroteliálních karcinomů

Jindřich Kopecký¹, Alexandr Poprach²

¹Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Uroteliální karcinom (UC) představuje závažný onkologický problém s vysokou mortalitou, zejména u pokročilých stadií. Adjuvantní terapie, ať už chemoterapie, nebo imunoterapie, hraje klíčovou roli ve snižování rizika relapsu a zlepšení přežití po radikální operaci. Tento přehled shrnuje současné poznatky o využití adjuvantní léčby u UC a uroteliálního karcinomu horních cest močových (UTUC), včetně jeho histologických variant. Nejlépe etablovanou modalitou je chemoterapie na bázi cisplatiny, která prokázala přínos zejména u pacientů s vysokým rizikem relapsu (pT3–4, N+) bez předchozí neoadjuvantní chemoterapie. Významný průlom přinesla imunoterapie, zejména nivolumab, jehož účinnost byla potvrzena v randomizované studii CheckMate 274, přičemž největší benefit byl pozorován u pacientů s vysokou expresí PD-L1. Problematické zůstává postavení adjuvantní terapie u histologických variant UC, kde je potřeba dalšího výzkumu. Budoucí směřování adjuvantní léčby zahrnuje identifikaci prediktivních biomarkerů, včetně ctDNA, a vývoj personalizovaných strategií, které zohlední molekulární a imunitní charakteristiky nádoru. Optimalizace selekce pacientů pomocí tekutých biopsií a dalších biomarkerů je klíčem ke zlepšení dlouhodobých výsledků.

Klíčová slova: uroteliální karcinom, karcinom horních močových cest, imunoterapie, chemoterapie.

Current options for adjuvant treatment of urothelial carcinomas

Urothelial carcinoma (UC) represents a significant oncological challenge with high mortality, particularly in advanced stages. Adjuvant therapy, whether chemotherapy or immunotherapy, plays a crucial role in reducing the risk of relapse and improving survival after radical surgery. This review summarises current knowledge on the use of adjuvant treatment in UC and upper tract urothelial carcinoma (UTUC), including its histological variants. The most established modality remains cisplatin-based chemotherapy, which has demonstrated benefits, particularly in patients at high risk of relapse (pT3–4, N+) without prior neoadjuvant chemotherapy. A major breakthrough has been the introduction of immunotherapy, especially nivolumab, whose efficacy was confirmed in the randomised CheckMate 274 trial, with the most significant benefit observed in patients with high PD-L1 expression. The role of adjuvant therapy in histological variants of UC remains unclear and requires further research. The future direction of adjuvant treatment involves the identification of predictive biomarkers, including circulating tumour DNA (ctDNA) and developing personalised strategies that consider the molecular and immune characteristics of the tumour. Optimising patient selection using liquid biopsies and other biomarkers is key to improving long-term outcomes.

Key words: urothelial carcinoma, upper tract urothelial carcinoma, immunotherapy, chemotherapy.

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 z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU21-03-00539. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.“

Cit. zkr.: **Onkologie**. 2025;19(2):69-75
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.015>
Článek přijat redakcí: 4. 12. 2024
Článek přijat k tisku: 10. 2. 2025

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
alexandr.poprach@mou.cz

Úvod

Uroteliální karcinom (UC), nejčastěji lokalizovaný v močovém měchýři (1), představuje významný zdravotní problém s vysokou mortalitou, zejména u pokročilých stadií onemocnění. Uroteliální karcinom horních cest močových (UTUC) je vzácnější a tvoří přibližně 5–10% případů uroteliálního karcinomu (1). Kromě klasického uroteliálního karcinomu můžeme v močových cestách vzácněji (10% onemocnění) diagnostikovat skvamózní karcinomy a adenokarcinomy. Dále ještě existují varianty klasického uroteliálního karcinomu, například mikropapilární, lymfoepiteliomový, skvamózní, glandulární, neuroendokrinní a sarkomatoidní subtypy (2), a tyto mohou představovat asi 20–25% případů. Často jsou spojeny s agresivnějším průběhem choroby (3, 4).

Vzhledem k vysoké míře recidiv a nebezpečí vzniku metastáz po radikální operaci nádorů močového měchýře je vhodné u rizikových pacientů zvážit adjuvantní léčbu (5). Toto platí i u pacientů po nefroureterektomii pro UTUC, kde nejsou pravidla pro adjuvantní léčbu tak jasně definována ve srovnání s pacienty po radikální cystektomii. Klinickou výzvou je též problematika adjuvantní terapie u pacientů s variantní histologií, kde malé počty pacientů vedou k nedostatečné síle dat ze studií.

Adjuvantní systémová terapie se v léčbě UC vyvíjí v posledních dekádách s cílem zlepšit přežití pacientů a minimalizovat riziko relapsu. Tento přehled se zaměřuje na současné léčebné možnosti s adjuvantním záměrem u pacientů s UC.

Chemoterapie v adjuvantní léčbě

Chemoterapie založená na kombinaci cisplatiny s gemcitabinem je dosud nejlépe a nejdéle etablovanou systémovou adjuvantní terapií. Nicméně průkaz o její účinnosti pochází především z metaanalýz. Samotné klinické studie nebyly často dostatečně robustní (6) nebo byl předčasně ukončen nábor (7) nebo nebyly schopny prokázat benefit v celkovém přežití (OS) (8).

Jednou z největších randomizovaných studií III. fáze zaměřených na adjuvantní chemoterapii u pacientů s uroteliálním karcinomem byla studie EORTC 30994 (8). V této studii byla adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny podávána do 90 dnů od radikální operace močového měchýře (RACE) u 141 pacientů. Kontrolní rameno tvořilo 143 pacientů, kterým byla chemoterapie podávána až při návratu onemocnění. Pacienti byli stratifikováni podle stadia onemocnění a počtu vyšetřených lymfatických uzlin při RACE, přičemž jako cut-off bylo stanoveno 15 uzlin.

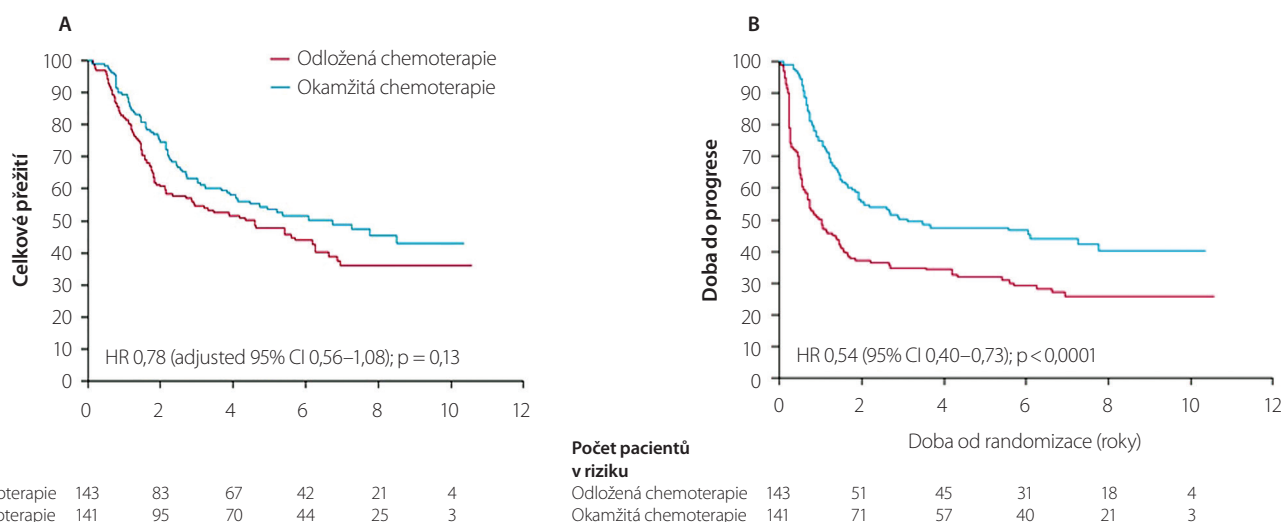
Medián sledování činil 7 let, avšak od roku 2015 nebyla publikována žádná aktualizace této studie. Pravděpodobnost 5letého OS byla ve skupině s adjuvantní chemoterapií 53,6% ve srovnání s 47,7% v kontrolní skupině. Mediány OS činily 6,74 let versus 4,6 let (Hazard ratio [HR] 0,78; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,56–1,08). Pravděpodobnost 5letého přežití bez progresu (PFS) byla 47,6% v adjuvantním rameni oproti 31,8% v kontrolní skupině,

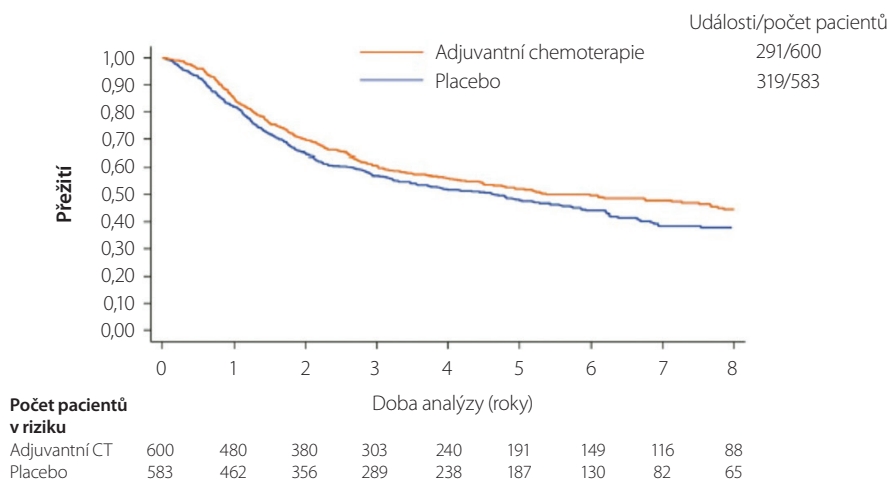
s mediány PFS 3,11 roku oproti 0,99 roku (HR 0,54; 95% CI 0,40–0,73) (Graf 1, 2).

Další analýzy této studie ukázaly benefit adjuvantní chemoterapie zejména u pacientů bez postižení lymfatických uzlin. Pravděpodobnost 5letého OS v této podskupině byla 79,5% u pacientů léčených adjuvantně oproti 59,0% u pacientů s odloženou chemoterapií (HR 0,37; 95% CI 0,16–0,83). Naopak u pacientů s uzlinovým postižením nebyl benefit adjuvantní chemoterapie prokázán, s 5letým OS 42,7% oproti 42,9% (HR 0,94; 95% CI 0,65–1,34). Avšak jednou z hlavních slabin této studie bylo nedosažení předem definovaného počtu odebraných a vyšetřených uzlin při RACE. Ve skupině pacientů bez postižení lymfatických uzlin mělo pouze 34 pacientů (40%) z 86 vyšetřený počet uzlin ≥ 15 . Dalším problémem byl pomalý a nedostatečný nábor pacientů, který mohl ovlivnit výsledky této studie (8).

Provedené metaanalýzy (9, 10) prokázaly benefit v celkovém OS (HR 0,82; 95% CI 0,70–0,96, $p = 0,02$), což odpovídá absolutnímu zlepšení přežití o 6% za 5 let (Graf 2) a 9% absolutnímu přínosu při zohlednění věku, pohlaví, stadia pT a kategorie pN (HR 0,77; 95% CI 0,65–0,92, $p = 0,004$). Adjuvantní chemoterapie v metaanalýze prokázala i zlepšení přežití bez recidivy (HR 0,71; 95% CI 0,60–0,83, $p < 0,001$), přežití bez lokoregionální recidivy (HR 0,68; 95% CI 0,55–0,85, $p < 0,001$) a přežití bez metastáz (HR 0,79; 95% CI 0,65–0,95, $p = 0,01$), s absolutními přínosy 11%, 11% a 8%, respektive (9).

Graf 1. Zobrazení výsledků celkového přežití a přežití bez progresu ve studii EORTC 30994 (převzato z (8))



Graf 2. Výsledky celkového přežití z metaanalýzy (9)

Zdá se, že důležitým faktorem pro účinnost adjuvantní chemoterapie je i čas zahájení pooperační léčby, kdy časné zahájení léčby bylo spojeno s významně zlepšeným OS (HR 1,20; 95% CI 1,06–1,36, $p = 0,004$). Při stratifikaci podle načasování terapie bylo zjištěno, že zahájení chemoterapie do 45 dnů vedlo ke zlepšení přežití ve srovnání se zahájením do 90 dnů (10).

A i když to není současným standardem, byla publikována metaanalýza 6 studií dohromady s více než čtyřmi tisíci pacienty, která poukázala na klinický benefit použití adjuvantní chemoterapie po neoadjuvantní chemoterapii a radikální cystektomii s dopadem na OS (HR = 0,83; 95% CI = 0,74–0,94, $p = 0,002$) a přežití specifické pro rakovinu (HR = 0,56; 95% CI = 0,32–0,99, $p = 0,04$), avšak bez průkazu zlepšení přežití bez recidivy (RFS) (HR = 0,52; 95% CI = 0,27–1,01, $p = 0,05$) (11).

I přes tyto pozitivní výsledky metaanalýz je nutno konstatovat, že neexistují žádné silné důkazy úrovně 1, které by podporovaly rutinní použití adjuvantní chemoterapie u invazivního karcinomu močového měchýře, a některé randomizované studie ukázaly horší výsledky (6). Z tohoto důvodu by měla být v současné době standardem péče aplikace neoadjuvantní chemoterapie následovaná definitivní lokální léčbou u invazivního karcinomu močového měchýře.

Pokud není u pacienta aplikována neoadjuvantní chemoterapie, která je v současné době považována za standardní přístup u svalově invazivního uroteliálního karcinomu, měla by být zvážena adjuvantní chemoterapie. Ta by však měla být indikována pou-

ze u pečlivě vybraných pacientů splňujících jasně definovaná kritéria. V první řadě musí být pacienti vhodní pro léčbu cisplatinou. Vhodnost pro podání cisplatinu je určena podle kritérií Galskyho et al. (2011) (12), která zahrnují například dostatečnou renální funkci a celkový zdravotní stav. Adjuvantní chemoterapie založená na karboplatině by neměla být aplikována, protože nebyla prokázána její účinnost v této indikaci. Dalším zásadním kritériem je vysoké riziko onemocnění. Adjuvantní chemoterapie by měla být zvažována pouze u pacientů s patologickým stadiem pT3, pT4 nebo s přítomností metastáz v lymfatických uzlinách (N+). Tito pacienti představují skupinu s nejvyšším rizikem relapsu, a proto mohou z adjuvantní terapie nejvíce profitovat. Třetím klíčovým faktorem je absence předchozí neoadjuvantní chemoterapie. Pokud pacient již podstoupil neoadjuvantní chemoterapii, není indikace adjuvantní chemoterapie na základě současných dat vhodná. V takových případech je možné další systémovou léčbu zvážit pouze v rámci klinických studií.

Dodržování těchto pravidel zajišťuje, že adjuvantní chemoterapie je aplikována efektivně, minimalizuje zbytečnou toxicitu a maximalizuje její potenciální přínos. Tento selektivní přístup je zásadní pro zlepšení dlouhodobých výsledků léčby u pacientů s vysokým rizikem relapsu.

Imunoterapie

Imunoterapie přinesla zásadní průlom v léčbě UC. Inhibitory kontrolních bodů (ICI), jako jsou atezolizumab, avelumab, nivolumab

a pembrolizumab, prokázaly účinnost v metastatickém postavení (13–17).

Bohužel ne vždy výsledky klinických studií hodnotící efektivitu ICI v adjuvanci přinesly pozitivní výsledky. Například studie s atezolizumabem (IMvigor010) neprokázala statisticky významné zlepšení DFS (18). Na druhou stranu díky této studii se ukazuje, že v budoucnu bude důležitý i výběr optimálního pacienta pro adjuvantní terapii, například pomocí biomarkerů, jako je PD-L1 a TMB (tumor mutational burden) nebo ctDNA (19).

V případě pembrolizumabu byla recentně publikována studie AMBASSADOR (20). V této studii byli pacienti léčeni pembrolizumabem v dávce 200 mg nebo dostávali placebo každé 3 týdny po dobu 1 roku. Zařazení byli pacienti jak po neoadjuvantní chemoterapii, tak bez ní a zastoupeni byli i pacienti s UTUC. Při mediánu doby sledování 44 měsíců byl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v mediánu DFS 15,6 měsíců (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,90, $p = 0,003$) mezi aktivní léčbou a placebem. Prozatím nebyl prokázán benefit pembrolizumabu ve smyslu OS. Třileté procentuální přežití je 60,8 měsíců pro pembrolizumab a 61,9 měsíců pro placebo.

Dalšími studiemi hodnotícími účinnost perioperační léčby jsou studie NIAGARA a KEYNOTE B15. S ohledem na to, že se nejedná o ryze adjuvantní léčbu, uvádíme je zde, aby si čtenář mohl udělat ucelený pohled na danou problematiku.

V případě studie NIAGARA byla hodnocena neoadjuvantní chemoterapie (cisplatinu s gemcitabinem) v kombinaci s durvalumabem a následně po radikální cystektomii bylo pokračováno v samotném podávání durvalumabu (21). V rámci adjuvance byl durvalumab aplikován osmkrát jednou za 28 dní. Tato léčba vedla k významnému zlepšení přežití bez události (event-free survival) a celkovému přežití ve srovnání se samotnou neoadjuvantní chemoterapií. U studie KEYNOTE B15 se jedná o kombinaci pembrolizumabu s enfortumabem vedotinem, která je podávána jak v rámci neoadjuvance (4 cykly), a následně po radikální cystektomii dalšími pěti cykly kombinované terapie s následnými ještě osmi cykly samotného pembrolizumabu (22). Na výsledky této studie si však musíme ještě počkat.

V současné době je v České republice dostupná adjuvantní léčba nivolumabem. Použití nivolumabu v adjuvantní indikaci je podloženo výsledky randomizované klinické studie fáze 3 CheckMate 274 (23). Tato studie zkoumala účinnost nivolumabu po radikální cystektomii jak s, tak bez předchozí neoadjuvantní chemoterapie. Jedná se o studii, která přinesla do léčby vysoce rizikových forem UC novou naději pro pacienty na dlouhodobé přežívání (24) a stala se novým léčebným standardem pro pacienty s rizikovými UC.

Primární cíle studie CheckMate 274 byly zaměřené na přežití bez nemoci (DFS), a to jak v celkové populaci hodnocené podle záměru léčby (ITT), tak v podskupině pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$. Do studie byli zařazeni pacienti dominantně s nádory močového měchýře nebo vzácněji i UTUC, jejichž onemocnění bylo po podání neoadjuvantní léčby a následné radikální cystektomii ve stadiu ypT2-T4a nebo ypN+, zařazení mohli být i pacienti s onemocněním stadia pT3-pT4a nebo pN+ bez předchozí neoadjuvantní chemoterapie, nebo ti, kteří neoadjuvantní chemoterapii odmítli či jí nebyli schopni – všichni však měli radikální operaci. Nivolumab v dávce 240 mg jednou za čtrnáct dní po dobu jednoho roku se v této studii porovnával s placebem. Ve skupině ITT bylo mediánové DFS 22 měsíce u pacientů léčených nivolumabem ve sro-

nání s 10,9 měsíce ve skupině s placebem (HR 0,71; 95% CI 0,58–0,86, $p < 0,001$). U pacientů s PD-L1 expresí $\geq 1\%$ bylo DFS výrazně prodlouženo, medián dosáhl 52,6 měsíce při léčbě nivolumabem oproti 8,4 měsíce ve skupině s placebem (HR 0,52; 98,72% CI 0,37–0,72, $p < 0,001$) (24) (Graf 3). Tyto výsledky potvrzují význam PD-L1 exprese jako biomarkeru, který dokáže identifikovat pacienty s větší pravděpodobností benefitu z imunoterapie. Nicméně data u pacientů ITT jsou taktéž velmi zajímavá.

Sekundární cíle studie zahrnovaly přežití bez recidivy mimo uroteliální trakt (NUTRFS) a přežití bez vzdálených metastáz (DMFS), přičemž obě metriky vykázaly zlepšení u nivolumabu ve srovnání s placebem. Například medián NUTRFS byl u PD-L1 pozitivních pacientů 52,6 měsíce ve skupině s nivolumabem oproti 8,4 měsíce ve skupině s placebem (HR 0,53; 95% CI 0,38–0,74). Významné zlepšení bylo rovněž pozorováno u DMFS (HR 0,58; 95% CI 0,40–0,84) – opět u PD-L1 pozitivních pacientů (24).

Ačkoli data OS zůstávají nezralá, první analýzy naznačují nejen benefit ve skupině ITT, kde byly mediány OS u nivolumabu vs. placebo 69,5 měsíce vs. 50,1 měsíce (HR 0,76; 95% CI 0,61–0,96), ale jednoznačně výrazný přínos u pacientů s PD-L1 expresí $\geq 1\%$, kde nebyl sice medián OS dosažen ani pro jedno ze studijních ramen, ale hovořící ve prospěch ramene s nivolumabem (HR 0,56;

95% CI 0,36–0,86) (Graf 4). Analýzy podskupin ukázaly konzistentní zlepšení DFS napříč většinou charakteristik, včetně nodálního statusu a předchozí neoadjuvantní chemoterapie (24).

Nežádoucí účinky spojené s léčbou nivolumabem byly hlášeny u 17,9% pacientů, což je více než u placeba (7,2%). Na druhou stranu se jednalo o známé nežádoucí účinky a nebyly hlášeny nové toxicity.

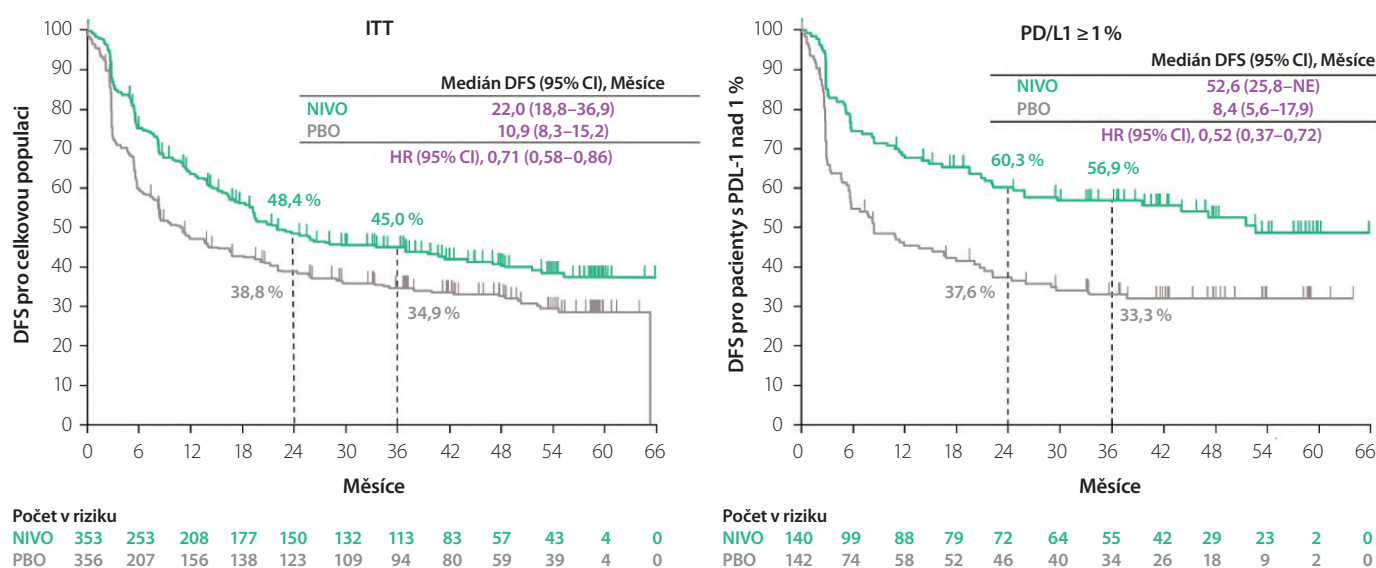
Tato data potvrzují roli nivolumabu jako adjuvantní terapie pro invazivní UC s vysokým rizikem recidivy, přičemž přínos je nejvýraznější u pacientů s PD-L1 pozitivními nádory. Studie CheckMate 274 tak představuje významný pokrok v oblasti adjuvantní imunoterapie a nivolumab se tak stává jednoznačně standardem léčby v této indikaci především u pacientů s pozitivní expresí PD-L1, což odpovídá i indikaci léčby na základě úhradové vyhlášky v ČR.

Adjuvantní terapie horních cest močových

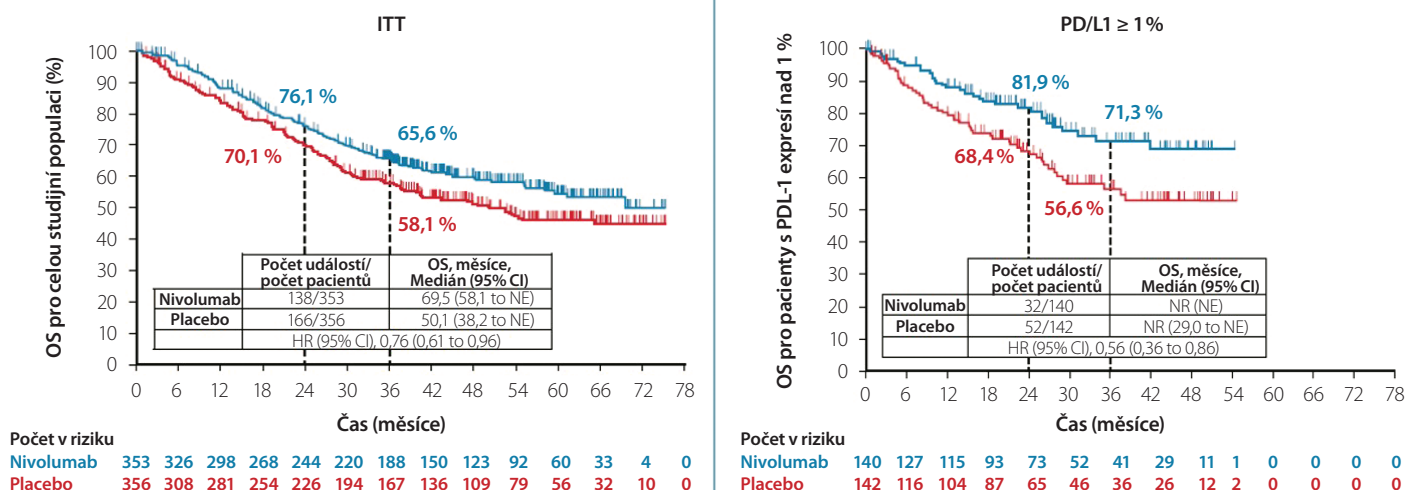
Uroteliální karcinom horních cest močových (UTUC) je vzácnější než karcinom močového měchýře, tvoří přibližně 5–10% případů uroteliálního karcinomu (1). Onemocnění je spojeno s horší prognózou než nádory močového měchýře, role adjuvantní léčby je tak klinickou výzvou a není stále ještě přesně definována.

UTUC se často diagnostikuje v pokročilém stadiu kvůli jeho asymptomatickému

Graf 3. DFS u pacientů ve studii CheckMate 274, grafy podle (24)



DFS – disease free survival, ITT – celková léčená populace, NE – neurčeno, PBO – placebo, NIVO – nivolumab

Graf 4. Celkové přežití u pacientů ve studii CheckMate 274, grafy podle (24)

OS – celkové přežití, ITT – celková léčená populace, NE – neurčeno, NR – nedosaženo

průběhu a omezeným možnostem diagnostických metod v rané fázi. Ačkoliv histologicky se může UTUC zdát podobný karcinomu močového měchýře, existují mezi nimi z hlediska biologických charakteristik rozdíly (25). I přes mnoho společných genetických změn existuje vyšší prevalence ve změnách genu *FGFR3* (35,6 % vs. 21,6 %, $p = 0,065$), *HRAS* (13,6 % vs. 1,0 %, $p = 0,001$) a *CDKN2B* (15,3 % vs. 3,9 %, $p = 0,016$) (26). Zajímavým faktem je i to, že u UTUC je pozorováno více případů s MSI nestabilitou, tak i s Lynchovým syndromem než v případě UC lokalizovaných mimo horní cesty močové (27).

Podobně jako u karcinomu močového měchýře je chemoterapie na bázi cisplatiny základem adjuvantní léčby UTUC. Nejčastěji používané režimy zahrnují gemcitabin s cisplatinou (GC) nebo M-VAC. Zásadní studií pro UTUC byla studie POUT, která hodnotila vliv adjuvantní chemoterapie po radikální nefroureterektomii (28) u pacientů s rizikovým onemocněním (pT2-4 pN jakékoliv M0 nebo jakékoliv pT pN1-3 M0). V této studii byla chemoterapie podávána během 90 dnů po radikálním chirurgickém zákroku a zahrnovala čtyři 21denní cykly s kombinací cisplatinou (70 mg/m²) a gemcitabinu (1 000 mg/m² 1. a 8. den každého cyklu) nebo karboplatinou (AUC 4,5 nebo AUC 5) a gemcitabinu. Výsledky ukázaly zlepšení DFS (HR 0,45; 95% CI 0,30–0,68, $p = 0,0001$). Po 5 letech bylo 62 % pacientů ve skupině s chemoterapií a 45 % pacientů s placebem

bez relapsu. Pětileté OS bylo 66 % oproti 57 %, s HR 0,68 (95% CI 0,46–1,00, $p = 0,049$) a rozdílem střední doby přežití o 11 měsíců (29). Tento přínos byl konzistentní napříč podskupinami, včetně pacientů léčených karboplatinou. Protože vliv na OS nebyl statisticky významný, je v rámci současných doporučení ESMO 2024 indikována u rizikových pacientů s adjuvantní chemoterapií v kombinaci jen s cisplatinou, karboplatina není doporučována.

Krátce po zveřejnění prvotních výsledků studie POUT byly prezentovány výsledky studie CheckMate 274, která porovnávala adjuvantní nivolumab a placebo u pacientů s uroteliálním karcinomem. Do této studie byli zařazeni i pacienti s UTUC (21 %). V rámci analýz podskupin byl vliv adjuvantního nivolumabu na DFS i na pacienty s UTUC, v porovnání s UC močového měchýře nicméně méně patrný u pacientů s UTUC. Nutno však podotknout, že pacienti, kteří byli způsobilí k léčbě cisplatinou, nemohli být zařazeni do studie. Výsledky studie CheckMate 274 lze tedy aplikovat pouze omezeně na pacienty s UTUC nevhodné pro léčbu cisplatinou.

Adjuvantní terapie u histologických variant uroteliálního karcinomu

UC má několik histologických variant, které se liší biologickým chováním, odpovědí na terapii a prognózou. Přestože klasický UC tvoří většinu případů, histologické varianty

představují asi 10–25 % případů (Tab. 1). Vždy je nutné zvažovat procentuální zastoupení těchto složek v nádoru. Nicméně přítomnosti těchto variant jsou obecně spojeny s agresivnějším průběhem onemocnění (2–4). Stále není jasné, zda má podíl nádoru s variantní histologií skutečný klinický dopad a zda by léčba měla být založena na tomto podílu. Velmi obecně lze říci, že kromě skvamózní a glandulární varianty UC (které léčíme podobně jako „klasický“ UC) se léčba diferencuje právě podle agresivnější varianty v histologii (30).

Adjuvantní terapie v případě přítomnosti těchto variant je méně standardizovaná, protože údaje jsou omezené malým počtem pacientů obecně a nedostatkem specifických klinických studií. O něco více údajů a dat máme pro indikaci neoadjuvantní léčby v případě přítomnosti histologických variant. I když to není předmětem tohoto článku, lze konstatovat, že převládá názor podobně jako v případě generalizovaného onemocnění, že pokud se jedná o skvamózní a glandulární diferenciaci, má být podávána neoadjuvantní terapie v kombinaci cisplatinou s gemcitabinem, pokud je přítomna malobuněčná složka, pak je preferovaným neoadjuvantním režimem kombinace cisplatinu a etoposidu. V případě nálezu variant, jako je plazmocytoidní, sarkomatoidní či mikropapilární varianta, je doporučováno přistoupit v prvním kroku k radikálnímu chirurgickému výkonu (31).

Tab. 1. Histologické varianty a jejich charakteristika

1. Mikropapilární varianta ■ Vysoce agresivní s vysokým rizikem lymfovaskulární invaze a metastáz. ■ Často rezistentní na standardní chemoterapii.
2. Lymfoepiteliomový karcinom ■ Vzácný podtyp s lepší odpovědí na imunoterapii, protože je spojen s vysokou expresí PD-L1 a infiltrací lymfocyty. ■ Zkušenosti s imunoterapií (např. nivolumab nebo pembrolizumab) jsou omezené, ale výsledky metastatických studií naznačují slibný potenciál i v adjuvantním prostředí.
3. Skvamózní a glandulární diferenciace ■ Skvamózní diferenciace je spojena s horší prognózou a nižší odpovědí na chemoterapii. ■ Glandulární varianta je velmi vzácná a prognosticky podobná čistě uroteliálním nádorům. ■ Retrospektivní data naznačují, že standardní chemoterapie na bázi cisplatiny může být méně účinná. U těchto variant se zkoumá imunoterapie jako alternativní přístup.
4. Neuroendokrinní karcinom ■ Velmi agresivní podtyp s vysokým rizikem metastáz. ■ Standardní léčba je přejatá z přístupu používaného u neuroendokrinních karcinomů plic, tedy chemoterapie na bázi etoposidu a cisplatiny (EP). ■ Několik případových studií naznačuje, že přidání imunoterapie (např. atezolizumab) by mohlo zlepšit výsledky v adjuvantním prostředí.
5. Sarkomatoidní varianta ■ Extrémně agresivní a špatně diferencovaný subtyp. ■ Chemoterapie má jen omezenou účinnost (preferenční režim M-VAC). Imunoterapie (např. inhibitory PD-L1/PD-1) může být vhodnější díky vysoké expresi PD-L1.

V klinické praxi, pokud je součástí histopatologického nálezu i konvenční typ uroteliálního karcinomu, pak probíhá léčba v drtivé většině stejně jako u UC či UTUC. Adjuvantní terapie na bázi cisplatiny zůstává standardem u většiny agresivních variant, i když je její účinnost zřejmě nižší než u klasického UC. Toto doporučení vychází ze zkušeností s metastatickým onemocněním (32). Kombinace chemoterapie s dalšími modalitami (např. imunoterapií) je předmětem výzkumu. U histologických variant, které jsou spojené s vysokou expresí PD-L1 a infiltrací imunitními buňkami (např. sarkomatoidní varianta), lze zvažovat aplikaci imunoterapie (33). V případě vzácných histologických variant je vhodné provádět molekulární profilování těchto variant, které je zásadní pro identifikaci terapeutických cílů, jako například FGFR alterace, které by mohly být využity v léčbě.

Závěr

Adjuvantní terapie u UC a UTUC prošla významným vývojem od éry chemoterapie po moderní imunoterapii. Adjuvantní chemoterapie sice stále dle současných doporučení ESMO zůstává standardem u pacientů schopných tolerovat cisplatinu bez

předchozí neoadjuvantní chemoterapie. Pokud se však podíváme na recentně publikovaná data ze studie CheckMate 274, patří nivolumab k jasnému novému standardu pro pacienty s rizikovými UC a PD-L1 pozitivitou. Je velká škoda, že tato léčba není dostupná i pro pacienty bez této exprese, protože výsledky i u ITT populace jsou statisticky významné.

Stále ještě ne zcela vyřešenou otázkou je přístup a indikace adjuvantní terapie u méně častých histologických variant nádorů močového měchýře a horních cest močových. Klíčem k dalšímu zlepšení léčebných výsledků je optimalizace selekce pacientů pro adjuvantní terapii.

Do budoucna je proto klíčové získat klinickou validaci biomarkerů prostřednictvím velkých prospektivních studií, stejně jako rozvoj kombinovaných biomarkerů zahrnujících molekulární, imunitní a klinické charakteristiky. Tekuté biopsie, zahrnující ctDNA, exozomy nebo RNA profilování, mohou hrát v této selekci či alespoň monitorování účinnosti významnou roli. Tento přístup by mohl současně zásadně snížit potenciální toxicitu léčby.

LITERATURA

- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):4-34.
- Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-119.
- Ogbue O, Haddad A, Almassi N, et al. Overview of histologic variants of urothelial carcinoma: current trends and narrative review on treatment outcomes. *Transl Androl. J Urol*. 2022;11(6):877-901.
- Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*. 2017;123(22):4346-4355.
- Catto JW, Yates DR, Rehman I, et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol*. 2007;177(5):1715-1720.
- Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23(3):695-700.
- Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(18_suppl):LBA4518-LBA4518.
- Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):76-86.
- Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol*. 2022;81(1):50-61.
- Kronstedt S, Saffati G, Hinojosa-Gonzalez DE, et al. Early Adjuvant Chemotherapy Improves Survival in Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*. 2024;194:289-294. doi: 10.1016/j.urol.2024.08.067. Epub 2024 Sep 2. PMID: 39233282.
- Cai Z, Jin H, Chen J, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy: a systematic review and pooled analysis. *Translational Andrology and Urology*. 2021;10(1):283-291.
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-2438.
- Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(13):1218-1230.
- Bamias A, Davis ID, Galsky MD, et al. Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis from a randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2024;25(1):46-61.
- van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778-1789.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-1026.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1483-1492.
- Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):525-537.
- Powles T, Assaf ZJ, Degaonkar V, et al. Updated Overall Survival by Circulating Tumor DNA Status from the Phase 3 IMvigor010 Trial: Adjuvant Atezolizumab Versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2024;85(2):114-122.
- Apolo AB, Ballman KV, Sonpavde G, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2025;392(1):45-55. doi: 10.1056/NEJMoa2401726. Epub 2024 Sep 15. PMID: 39282902; PMCID: PMC11698643.
- Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(19):1773-1786.
- Hoimes CJ, Loriot Y, Bedke J, et al. Perioperative enfortumab vedotin (EV) plus pembrolizumab (pembro) versus che-

motherapy in cisplatin-eligible patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Phase 3 KEYNOTE-B15/EV-304. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6_suppl):TP5588-TP5588.

23. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2102-2114.

24. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *Journal of Clinical Oncology*. January 2025;(43):1.

25. Liang FX, Bosland MC, Huang H, et al. Cellular basis of urothelial squamous metaplasia: roles of lineage heterogeneity and cell replacement. *J Cell Biol*. 2005;171(5):835-44.

26. Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, et al. Genomic Charac-

terization of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2015;68(6):970-977.

27. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet*. 2010;47(7):464-470.

28. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1268-1277.

29. Birtle AJ, Jones R, Chester J, et al. Improved Disease-Free Survival With Adjuvant Chemotherapy After Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Cancer: Final Results of the POUT Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(13):1466-1471.

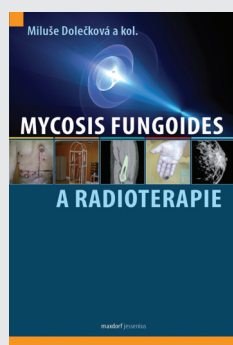
30. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort(†): Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol*. 2020;77(2):223-250.

31. Black AJ and Black PC Variant histology in bladder cancer: diagnostic and clinical implications. *Transl Cancer Res*. 2020;9(10):6565-6575.

32. Minato A, Murooka K, Okumura Y, et al. Efficacy of Platinum-based Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma With Variant Histology. *In Vivo*. 2024;38(2):873-880.

33. Lobo N, Shariat SF, Guo CC, et al. What Is the Significance of Variant Histology in Urothelial Carcinoma? *European Urology Focus*. 2020;6(4):653-663.

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 x 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

Role imunoterapie v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu

Martina Spisarová, Andrea Kopová

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Uroteliální karcinom patří v raných stádiích k nejčastějším nádorovým onemocněním, onkolog se však častěji setkává s pacienty s pokročilým onemocněním. Právě metastatický uroteliální karcinom zůstává velkou terapeutickou výzvou. Tradiční léčba byla a stále je postavena na chemoterapii obsahující platinový derivát, avšak za poslední roky i tato diagnóza prošla velkým vývojem a do léčby přibýly nové léky ze skupiny moderní imunoterapie. Zcela zásadní zlom pak přinesly kombinované režimy imunoterapie s konjugovanými protilátkami, kdy kombinace pembrolizumabu s enfortumab vedotinem přepsala doporučené postupy léčby uroteliálního karcinomu v první linii. Právě kombinovaná terapie se stane budoucností managementu uroteliálního karcinomu, tak jako je to patrné i u jiných nádorových onemocnění.

Klíčová slova: imunoterapie, uroteliální karcinom, rakovina močového měchýře, inhibitory kontrolních bodů imunitního systému.

Immunotherapy in the treatment of metastatic urothelial carcinoma

Urothelial carcinoma is one of the most common cancers in its early stages. Oncologists, however, more frequently encounter patients with advanced disease. Unresectable or metastatic urothelial carcinoma remains a significant therapeutic challenge. Traditional treatment has long relied on platinum-based chemotherapy. In recent years, this approach has evolved with the introduction of checkpoint inhibitors. A breakthrough came with combination immunotherapy regimens involving antibody-drug conjugates. The combination of pembrolizumab and enfortumab vedotin has redefined first-line treatment recommendations for urothelial carcinoma. Combination therapy is poised to become the future of urothelial carcinoma management, mirroring trends seen in the treatment of other cancers.

Key words: immunotherapy, urothelial carcinoma, bladder cancer, immune checkpoint inhibitors.

Úvod

Karcinom močového měchýře byl jedním z prvních maligních onemocnění, u kterého byla úspěšně zavedena léčba imunoterapií jako standardizovaný postup. V roce 1976 byla publikována studie popisující snížení rekurence povrchového karcinomu močového měchýře po použití intravezikální Bacille Calmette-Guérin (BCG) vakcíny, která se od té doby využívá k léčbě nižších stadií nemoci (1).

Pojem uroteliální karcinom v sobě zahrnuje nejen uroteliální karcinom močového měchýře, ale také ureteru, renální pánvičky a uretry a tvoří zhruba 90 % všech histologických variant nádorů močových cest. Pokročilá stadia tohoto onemocnění se řadí mezi agresivní tumory a mají velmi špatnou prognózu. Fakt, že uroteliální karcinom velmi dobře odpovídá na léčbu imunoterapií, je známý již od 18. století. Zavedení immune checkpoint inhibitorů

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(2):76-79
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.016>
 Článek přijat redakcí: 22. 1. 2025
 Článek přijat k tisku: 17. 2. 2025

MUDr. Martina Spisarová, Ph.D.
 martina.spisarova@fnol.cz

(ICIs, immune checkpoint inhibitors) do léčebného postupu uroteliálního karcinomu znamenalo velký přelom. Imunoterapie se ukázala být účinnou v terapii svalovinu invadujícího uroteliálního karcinomu (MIBC, musle invasive bladder cancer) v perioperační indikaci i v léčbě metastatického stadia nemoci (2–6). Protilátky proti kontrolním bodům imunitního systému, anti-PD1 a anti-PD-L1 (anti-programme death 1 a anti-programme death ligand 1) maximalizují imunitní odpověď proti nádorovým buňkám tím, že inhibují tlumící mechanismy vlastního imunitního systému a spouštějí tak protinádorovou imunitní odpověď (7).

Terapie pokročilého onemocnění

Terapie pokročilého uroteliálního karcinomu prošla za poslední roky velkým vývojem. Základem perioperační terapie MIBC jsou chemoterapeutické režimy založené na platině (gemcitabin plus cisplatina nebo dose-dense MVAC (methotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina)) (8). Chemoterapie s platinovým derivátem se uplatňuje nejen u léčby karcinomu močového měchýře, ale i u uroteliálního karcinomu horních močových cest, a je významnou součástí terapie inoperabilního či metastatického onemocnění. Avšak management nemoci se výrazně změnil po zavedení ICIs a kombinované léčby ICI a konjugátu protilátky a léčiva enfortumab vedotinu (EV) do armamentaria léčiv. S příchodem nových léků se zlepšilo přežití nemoci a také možnost léčit pacienty, kteří nejsou vhodní pro léčbu platinou. Nejčastěji jsou pacienti jako tzv. cisplatina-ineligible definováni podle kritérií zavedených M. Galskym (Tab. 1) (9–11).

Imunoterapie byla zkoušena v mnoha studiích, avšak žádný lék v monoterapii neprokázal natolik výrazný efekt, aby změnil postavení platiny v 1. linii léčby. Až zavedení kombinované léčby vedlo ke změně v doporučených postupech.

Jedinou k datu vydání tohoto článku plně hrazenou léčbou kombinující imunoterapii v 1. linii léčby je použití chemoterapie s následnou udržovací léčbou avelumabem po dosažení kontroly onemocnění. Ve studii JAVELIN Bladder 100 bylo zařazeno 700 pacientů, kteří neměli progresi na 1. linii léčby, tedy dosáh-

li stabilizace onemocnění nebo parciální či kompletní odpovědi na chemoterapii (4–6 cyklů chemoterapie gemcitabin plus cisplatina či gemcitabin plus karboplatina). Pacienti byli rozděleni k udržovací terapii avelumabem či nejlepší podpůrné terapii (BSC, Best Supportive Care). Ve skupině s maintenance avelumabem dosáhli mOS 21,4 měsíců vs. 14,3 měsíců na BSC (HR 0,69; 95% CI 0,56 až 0,86; $p = 0,001$). Udržovací léčba avelumabem tak signifikantně prodloužila celkové přežití pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří zaznamenali odpověď na léčbu chemoterapií obsahující platinový derivát (5). Další sledování prokázalo déletrvající benefit avelumabu, kdy mOS byl 29,7 měsíců od zahájení chemoterapie 1. linie. Delší přežití bylo zaznamenáno ve všech sledovaných podskupinách (u pacientů se 4 až 6 cykly chemoterapie, pacientů s kompletní i parciální odpovědí, pacientů se stabilizací onemocnění) (12).

V srpnu 2024 byl EMA (European Medicine Agency) schválen režim EV a pembrolizumab k terapii 1. linie neresekovatelného nebo metastatického uroteliálního karcinomu, a to na základě výsledků studie EV-302. Jednalo se o randomizovanou multicentrickou studii 3. fáze, jejímž primárním cílem bylo PFS (progression free survival) a OS (overall survival) (13). Ve studii bylo zařazeno 886 pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uroteliálním karcinomem bez předchozí terapie pro metastatické onemocnění, kteří byli randomizováni do ramene s třítydenním režimem EV (v dávce 1,25 mg/kg podávaným D1 a D8) plus pembrolizumab (v dávce 200 mg D1), nebo do kontrolního ramene s chemoterapií gemcitabin plus cisplatina či karboplatina. Medián PFS byl delší v rameni EV + pembrolizumab než v rameni s chemoterapií (12,5 měsíců vs. 6,3 měsíců, HR 0,47; 95% CI, 0,38 až 0,58;

$p < 0,001$) (12). Nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší byly reportovány v rameni EV + pembrolizumab s četností 55,9%, v rameni s chemoterapií s četností 69,5%.

Studie EV-302 se tak stala zlomovou studií prodlužující medián doby do progresu i celkové přežívání u nemocných s pokročilým uroteliálním karcinomem s tolerovatelným bezpečnostním profilem u zkoušené kombinace léků. Nejčastějšími nežádoucími účinky specifickými pro EV stupně 3 a vyšším byly kožní reakce, periferní neuropatie a hyperglykemie (13, 14). Vzhledem k unikátní toxicitě byla později autory EV-302 definována tzv. EV-ineligible criteria (EVITA), která pomáhají identifikovat pacienty, kteří nebudou vhodnými kandidáty k podání EV (Tab. 2) (15).

Druhou možností využití imunoterapie v první linii léčby pokročilého uroteliálního karcinomu je podání chemoterapie v kombinaci s nivolumabem (anti-PD1 protilátka). Tato kombinace byla EMA schválena v dubnu 2024 na základě studie CheckMate-901, která zahrnovala pacienty s neresekabilním či metastatickým uroteliálním karcinomem bez předchozí léčby pokročilého onemocnění (16). Celkem 608 pacientů bylo randomizováno do ramene gemcitabin a cisplatina plus nivolumab (v dávce 360 mg až 3 týdny, maximálně 6 cyklů následovaných nivolumabem v dávce 480 mg až 4 týdny) nebo do ramene gemcitabin a cisplatina. Studie dosáhla svého primárního cíle, medián celkového přežití (mOS, median overall survival) ve 33,6měsíčním follow-up v rameni s imunoterapií byl 21,7 měsíců (95% CI, 18,6 až 26,4), v kontrolním rameni s chemoterapií byl 18,9 měsíců (95% CI, 14,7 až 22,4). Medián doby do progresu onemocnění byl 7,9 měsíců vs. 7,6 měsíců (HR 0,72; 95% CI, 0,59 až 0,88; $p = 0,001$). Není překvapující, že výskyt nežádoucích

Tab. 1. M. Galsky kritéria pro nezpůsobilost podání cisplatiny, tzv. unfit pacienti

■ ECOG performance status ≥ 2	■ Senzorická či motorická neuropatie grade 2 a vyšší
■ Sluchové postižení grade 2 a vyšší dle CTCAE	■ Glomerulární filtrace < 60 ml/min
CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group	

Tab. 2. EVITA kritéria. Při identifikaci alespoň 2 kritérií je pacient nevhodný pro léčbu EV

■ Hemoglobin HbA1c $\geq 8\%$ nebo	■ Senzorická či motorická neuropatie $\geq$ Grade 2
■ Glukóza > 150 mg/dl*	
■ Poškození rohovky či sítnice	■ ECOG performance status ≥ 2
■ Glomerulární filtrace < 45 ml/min	■ Srdeční selhání $\geq$ NYHA III

*Ve dvou opakovaných odběrech s odstupem alespoň 1 týden, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, NYHA – New York Heart Association

účinků stupně 3 a vyšších byl častější v rameni s chemoterapií a nivolumabem než u chemoterapie samotné (16).

Bohužel zatím ani jedna z těchto léčebných kombinací inoperabilního nebo metastatického uroteliálního karcinomu nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění, a proto není v České republice standardem léčby. Pro první linii léčby stále zůstává preferovaným režimem chemoterapie na bázi platinového derivátu.

Pro druhou linii léčby jsou po progresi na chemoterapii s platinou v Evropě schváleny tři léky, a to pembrolizumab (6), nivolumab (17) a atezolizumab (18). Po slibných výsledcích studie fáze II IMvigor210, kde byli pacienti po progresi na platinové chemoterapii léčeni atezolizumabem (19), přišlo selhání studie fáze III IMvigor211, kde atezolizumab neprokázal statisticky významné zlepšení přežití oproti druholiniové chemoterapii (18).

Pembrolizumab jako jediný dokázal signifikantně prodloužit přežití pacientů. Ve studii KEYNOTE-045 bylo zařazeno 542 pacientů do ramene s pembrolizumabem, nebo do ramene s chemoterapií podle volby zkoušejícího (vinflunin, docetaxel, paclitaxel). V rameni s pembrolizumabem bylo dosaženo mOS 10,3 měsíců oproti mOS 7,4 měsíců v rameni s chemoterapií (HR 0,73; 95% CI: 0,59 to 0,91; $p = 0,002$). Navíc léčba pembrolizumabem byla zatížena nižším počtem nežádoucích účinků stupně 3–5, a tím i méně častým ukončením léčby pro toxicitu (6). Pembrolizumab v monoterapii je v České republice hrazen u pacientů po vyčerpání efektu léčby s platinou za splnění pravidel úhrady.

Diagnóza pokročilého uroteliálního karcinomu je zatím stále oblastí s velkým potenciálem pro nalezení efektivnější léčby,

kteří by zároveň byla tolerabilní pro větší počet pacientů. Mnoho pacientů s karcinomem močového měchýře a močových cest je již v době diagnózy metastatického onemocnění v hraniční kondici k léčbě, mívají četné komorbiditity a indikace k takto náročné terapii může být obtížně stanovitelná. Slibnou budoucnost by mohly nabídnout kombinace dalších léků zahrnujících konjugované protilátky s imunoterapií, které jsou aktuálně zkoušeny v mnoha klinických studiích (20). Paralelně je zaznamenán pokrok v oblasti agnostické terapie pacientů se specifickými targetabilními znaky, jako jsou HER-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) amplifikované či NTRK mutované uroteliální karcinomy (21–23).

Studie 2. fáze TOPHY-U-01 ve své kohortě 3 zařadila pacienty s progresí na chemoterapii obsahující platinu. Terapie v kombinaci sacituzumab govitecan plus pembrolizumab dosáhla celkové léčbené odpovědi u 41 % pacientů a medián PFS byl 5,3 měsíců (24).

Další studií 2. fáze je JAVELIN Bladder Medley, která hodnotí bezpečnost a účinnost maintenance avelumabu v kombinaci s dalšími léky u pacientů, kteří zaznamenali odpověď na terapii platinovým derivátem v 1. linii léčby (25).

Imunoterapii v léčbě inoperabilního či metastatického uroteliálního karcinomu je v České republice dle platných úhradových podmínek možné použít ve formě udržovací terapie avelumabem u pacientů, kteří dosáhli odpovědi na první linii léčby s chemoterapií na bázi platiny, a také u pacientů, u kterých došlo na této léčbě k progresi onemocnění, je možné použití pembrolizumabu v další linii léčby. Ostatní možnosti využití imunoterapie, ať už v monoterapii, či v kombinovaných režimech, nemají úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Léčba metastatického onemocnění prochází významným vývojem a v mnoha studiích se zkoumají kombinace ICI s tradičními i novými léky. Cílem těchto studií je zlepšit výsledky pacientů a také rozšířit spektrum účinných léčebných postupů, které by bylo možné aplikovat na větší kohortu pacientů, u kterých není možné použít dosavadní standardní terapii.

Tyto poznatky jsou však předmětem studií a nemají uplatnění v běžné klinické praxi v České republice. Zařazení pacienta do klinického hodnocení je tak skvělou šancí pro zlepšení terapeutických výsledků. Zda-li výsledky výše zmíněných studií budou natolik přesvědčivé, aby změnila doporučené postupy, ukáže až jejich finální podoba a případné potvrzení ve studiích vyšší fáze.

Závěr

Terapie uroteliálního karcinomu prochází významným vývojem a v mnoha studiích jsou zkoumány kombinované režimy ICI s novými (konjugované protilátky, PARP inhibitory, agonisté cytokinových receptorů atd.) i tradičními léky. Primárním cílem rozšíření spektra léčiv je prodloužit přežívání pokročilého onemocnění a najít kombinace léků ponechávající pacientům dobrou kvalitu života bez nadměrného zatížení nežádoucími účinky a v neposlední řadě zlepšit možnosti terapie, které povedou k personalizovanému léčebnému přístupu. Tak jako u jiných diagnóz narážíme i zde na nedostatek prediktivních ukazatelů. Výběr pacienta ke vhodné terapii tak zatím není zcela ideální a potřeba markerů předpovídajících efekt léčby zůstává nenaplněna. Přesto se významně posouváme kupředu i u takto agresivního onemocnění a nové léčebné kombinace slibují zlepšení prognózy i kvality života pacientů s metastatickým uroteliálním karcinomem.

LITERATURA

- Morales A, Eideringer D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180-183.
- Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):919-930.
- Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2102-2114.

- Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):525-537.
- Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(13):1218-1230.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-1026.
- Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade in-

- duces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014;515(7528):568-571.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*. 1985;133(3):403-407.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1483-1492.

10. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
11. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer „unfit“ for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-2438.
12. Grivas P, Grande E, Davis ID, et al. Avelumab first-line maintenance treatment for advanced urothelial carcinoma: review of evidence to guide clinical practice. *ESMO Open*. 2023;8(6):102050.
13. Powles TB, Perez Valderrama B, Gupta S, et al. LBA6 EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *Annals of Oncology*. 2023;34:S1340.
14. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(10):875-888.
15. Grande E, Birtle AJ, Kamat AM. Re: Thomas Powles, Begonia Pérez-Valderrama, Shilpa Gupta, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390:875-888. *Eur Urol*. 2024;86(6):e152-e153.
16. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778-1789.
17. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312-322.
18. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10122):748-757.
19. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909-1920.
20. Alhalabi O, Campbell M, Shah A, et al. Emerging treatments in advanced urothelial cancer. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(3):232-239.
21. Kawashima A, Ishizuya Y, Yamamoto Y, et al. Recent developments and future directions of first-line systemic therapy combined with immunotherapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma: a historical perspective on treatment evolution. *Int J Clin Oncol*. 2024;29(8):1096-1104.
22. Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. *Cancer Treat Rev*. 2023;115:102530.
23. Albarrán V, Rosero DI, Chamorro J, et al. Her-2 Targeted Therapy in Advanced Urothelial Cancer: From Monoclonal Antibodies to Antibody-Drug Conjugates. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20).
24. Grivas P, Pouessel D, Park CH, et al. Sacituzumab Govitecan in Combination With Pembrolizumab for Patients With Metastatic Urothelial Cancer That Progressed After Platinum-Based Chemotherapy: TROPY-U-01 Cohort 3. *J Clin Oncol*. 2024;42(12):1415-1425.
25. Hoffman-Censits J, Grivas P, Powles T, et al. The JAVELIN Bladder Medley trial: avelumab-based combinations as first-line maintenance in advanced urothelial carcinoma. *Future Oncol*. 2024;20(4):179-190.



**VÁŠ PARTNER
V ONKOUROLOGII**

Neoadjuvantní terapie karcinomů močového měchýře

Tomáš Büchler

Onkologická klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Svalovinu invadující karcinom močového měchýře (MIBC) je agresivní onemocnění s vysokým rizikem metastáz a recidivy. Standardní léčba zahrnuje neoadjuvantní chemoterapii na bázi cisplatiny následovanou radikální cystektomií, avšak přibližně 50 % pacientů do tří let po operaci zaznamená relaps. Neoadjuvantní chemoterapie zlepšuje celkové přežití (OS) a zvyšuje šanci na patologickou kompletní odpověď (pCR). Nové terapeutické přístupy zahrnují neoadjuvantní imunoterapii, kde klinické studie fáze II s pembrolizumabem a atezolizumabem prokázaly významné zvýšení pCR. Nově publikovaná studie fáze III NIAGARA prokázala, že perioperační durvalumab v kombinaci s chemoterapií snižuje riziko progresu o 32 % (HR = 0,68) a riziko úmrtí o 25 % (HR = 0,75). Perioperační imunoterapie se tak stává novým standardem léčby. Probíhají další studie kombinující ADCs a ICI a využívající ctDNA pro lepší stratifikaci pacientů. Tyto pokroky směřují k personalizované onkologické léčbě a optimalizaci neoadjuvantní terapie.

Klíčová slova: neoadjuvantní terapie, karcinom močového měchýře, imunoterapie, cirkulující nádorová DNA, perioperační léčba.

Neoadjuvant therapy of bladder cancers

Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) is an aggressive malignancy with a high risk of metastases and recurrence. The standard treatment involves neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy followed by radical cystectomy, yet approximately 50 % of patients relapse within three years. Neoadjuvant chemotherapy improves overall survival (OS) and pathological complete response (pCR).

Emerging treatment strategies include neoadjuvant immunotherapy, with phase II trials demonstrating increased pCR rates with pembrolizumab and atezolizumab. The recently published NIAGARA trial established that perioperative durvalumab combined with chemotherapy reduces disease progression risk by 32 % (HR = 0.68) and mortality risk by 25 % (HR = 0.75). This supports perioperative immunotherapy as the new standard of care.

Ongoing studies focus on combining ADCs and ICI and leveraging ctDNA to refine patient selection. These advancements drive personalized oncology and optimize neoadjuvant therapy.

Key words: neoadjuvant therapy, bladder cancer, immunotherapy, circulating tumor DNA, perioperative treatment.

Úvod

Svalovinu invadující karcinom močového měchýře (MIBC) představuje agresivní malignitu s vysokým rizikem metastáz. Léčba

obvykle zahrnuje radikální cystektomii, avšak neoadjuvantní terapie, zejména chemoterapie a imunoterapie, hrají klíčovou roli ve zlepšení prognózy pacientů. Cílem neoadjuvantní

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(2):80-82

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.017>

Článek přijat redakcí: 16. 2. 2025

Článek přijat k tisku: 22. 2. 2025

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

tomas.buchler@ftn.cz

léčby je eradikace mikrometastáz, zvýšení pravděpodobnosti patologické kompletní odpovědi (pCR) a snížení rizika reziduální nemoci v době cystektomie (1).

Standardní léčbou MIBC pro pacienty způsobilé k léčbě cisplatinou je neoadjuvantní chemoterapie (NAC) založená na kombinaci gemcitabinu a cisplatinu, následovaná radikální cystektomií. Přesto přibližně 50 % pacientů zaznamenává recidivu do tří let po operaci, což ukazuje na nutnost hledání nových terapeutických přístupů.

Neoadjuvantní chemoterapie

Cílem podání neoadjuvantní systémové chemoterapie před radikální cystektomií je eradikace potenciálních mikrometastáz (tedy snížení procenta recidiv) a zlepšení resektability primárního tumoru. Neoadjuvantní chemoterapie u CaMM prodlužuje celkové přežití a snižuje procento pacientů s reziduální nemocí v době cystektomie.

Základem neoadjuvantní systémové léčby jsou kombinované režimy na bázi cisplatinu. Kombinace s jiným, méně nefrotoxickým, platinovým derivátem (karboplatina, oxaliplatinu) neprokázaly prodloužení přežití.

Neoadjuvantní terapie je preferována před adjuvantní. Neoadjuvantní podání má vyšší úroveň důkazů o účinnosti a samotná radikální cystektomie představuje pro pacienta značnou zátěž, proto velké procento pacientů není následně schopno podstoupit adjuvantní léčbu v adekvátním časovém intervalu, tedy do 3 měsíců od operace (1–3). Neoadjuvantní chemoterapie je v současnosti standardním léčebným postupem pro nemocné v dobrém výkonnostním stavu u klinických stadií II–IIIA. Vzhledem k heterogenitě publikovaných klinických studií jsme při hodnocení efektu neoadjuvance odkázáni na metaanalýzu publikovanou v roce 2005, do níž bylo zařazeno 3005 pacientů z celkem 11 studií. V této metaanalýze se pro režimy s cisplatinou prokázalo 5% prodloužení celkového přežití (OS) (poměr rizik (HR, hazard ratio) 0,86; 95% CI 0,77–0,95, $p = 0,003$) a 9% zlepšení 5letého přežití bez známek onemocnění (HR = 0,78; 95% CI 0,71 až 0,86, $p < 0,0001$) (3).

Studie VESPER, randomizovaná fáze III, porovnávala režimy ddMVAC a GC. Výsledky ukázaly vyšší 5leté celkové přežití ve skupině

s ddMVAC v neoadjuvantním nastavení (66 % vs. 57 %, HR 0,71) (4).

Doporučenými režimy neoadjuvantní chemoterapie jsou tedy v současnosti intenzifikovaný (dose-dense) režim MVAC (ddMVAC) s podporou růstovými faktory (podávají se 3–4 cykly) a gemcitabin/cisplatinu v 21denní nebo 28denní verzi (podávají se 4 cykly) (1, 5). Kontraindikace léčby cisplatinou jsou uvedeny v tabulce 1.

V neoadjuvantní indikaci není možné cisplatinu nahradit karboplatinou a indikovaná je tedy radikální cystektomie bez neoadjuvantní chemoterapie. V případě mírné renální insuficience je možné rozdělení dávky cisplatinu do dvou dnů (35 mg/m² – den 1 a 2, či den 1 a 8). Nedílnou součástí léčby je dostatečná hydratace (1, 3).

Pro budoucí vývoj terapie je důležité, že cisplatinu se ukazuje jako vhodnější partner pro kombinaci s inhibitory kontrolních bodů než karboplatina, což může ovlivnit budoucí terapeutické přístupy.

Neoadjuvantní imunoterapie

Imunoterapie, zejména inhibitory kontrolních bodů, představuje nadějnou modalitu v neoadjuvantní léčbě MIBC. Klinické studie fáze II s pembrolizumabem prokázaly patologickou kompletní odpověď (pCR) u 42 % pacientů, přičemž u 54 % pacientů bylo dosaženo downstagingu na < pT2 (7). Studie s atezolizumabem hlásila pCR u 31 % pacientů, zatímco kombinace enfortumab vedotinu a pembrolizumabu (studie EV-103) vedla k pCR u 36,4 % pacientů a downstagingu u 50 % (8, 9).

Biomarkery v neoadjuvantní terapii

Identifikace biomarkerů pro predikci odpovědi na neoadjuvantní terapii je klíčová pro personalizaci léčby. Cirkulující nádorová DNA (ctDNA) se ukazuje jako slibný prognostický marker. Studie IMvigor010 prokázala, že pozitivita ctDNA po operaci je spojena s vyšším rizikem recidivy, což naznačuje možnost jejího využití při rozhodování o adjuvantní terapii (10). Dále se zkoumají multimodální deep learning modely, které integrují histopatologii a genovou expresi, což by mohlo zlepšit predikci odpovědi na léčbu (11).

Tab. 1. Kontraindikace léčby cisplatinou. Kromě uvedených se uplatňují obecné kontraindikace chemoterapie: závažné komorbiditry zásadně ovlivňující přežití nebo orgánové funkce, aktivní závažná infekce, nesouhlas nebo nespolupráce pacienta

- Performance status ≥ 2
- Clearance kreatininu < 60 ml/min
- Neuropatie stupně ≥ 2
- Významná ztráta sluchu
- Srdeční selhání stupně III nebo IV

Novinka v neoadjuvanci: perioperační terapie durvalumabem (studie NIAGARA)

V posledních letech se imunoterapie v podobě léčby inhibitory kontrolních bodů ukázala jako účinná při léčbě metastatického karcinomu močového měchýře. Durvalumab, inhibitor programmed death-ligand 1 (PD-L1), prokázal klinický přínos v adjuvantním nastavení. Na základě těchto poznatků byla zahájena randomizovaná studie fáze III NIAGARA (NCT03732677), která měla za cíl vyhodnotit účinnost perioperačního durvalumabu v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií (12).

Primárním cílem bylo posoudit vliv přidání durvalumabu k neoadjuvantní chemoterapii na bezpříhodové přežití (EFS) a patologickou kompletní odpověď (pCR). Sekundárně bylo hodnoceno celkové přežití (OS) a bezpečnost léčby. Výsledky ukázaly, že kombinace durvalumabu a chemoterapie významně zlepšuje prognózu pacientů oproti standardnímu přístupu, aniž by vedla k významnému nárůstu toxicity.

Po dvouletém sledování bylo zřejmé, že přidání durvalumabu vedlo k významnému zlepšení přežití bez recidivy onemocnění (DFS). Ve skupině pacientů, kteří dostávali neoadjuvantní chemoterapii v kombinaci s durvalumabem, bylo 67,8 % pacientů bez známek progresu, recidivy nebo úmrtí. Oproti tomu v kontrolní skupině, kde byla podávána pouze chemoterapie následovaná radikální cystektomií, bylo toto číslo nižší – 59,8 %. Statistická analýza prokázala, že durvalumab snižuje riziko nepříznivého vývoje onemocnění o 32 % (HR = 0,68; 95% CI 0,56–0,82; $p < 0,001$). Tento efekt byl konzistentní napříč podskupinami pacientů bez ohledu na věk, pohlaví nebo stadium onemocnění.

Rovněž bylo pozorováno zlepšení celkového přežití, což potvrzuje význam imunote-

rapie v neoadjuvantním a adjuvantním prostředí. Dvouleté přežití bylo v durvalumabové skupině 82,2 %, zatímco v kontrolní skupině dosahovalo 75,2 %. Přidání durvalumabu tedy snížilo riziko úmrtí o 25 % (HR = 0,75; 95% CI 0,59–0,93; p = 0,01). Tento výsledek podporuje využití perioperační imunoterapie u pacientů s operabilním karcinomem močového měchýře jako standardní součásti léčby.

Jedním z klíčových faktorů hodnotících účinnost neoadjuvantní terapie je podíl pacientů, u nichž se podařilo dosáhnout patologické kompletní odpovědi (pCR), tedy absence zbytkového nádoru v močovém měchýři a lymfatických uzlinách po cystektomii. Primární analýza neprokázala statisticky významný rozdíl mezi skupinami, když pCR dosáhlo 33,8 % pacientů léčených durvalumabem oproti 25,8 % pacientů v kontrolní skupině (p = 0,004, nesplňující hranici významnosti p < 0,001). Nicméně následná podrobná reanalýza, která zahrnuje vzorky chybně vynechané z primární analýzy, ukázala významný rozdíl. Ve skupině s durvalumabem dosáhlo pCR 37,3 % pacientů, zatímco v kontrolní skupině pouze 27,5 %, což naznačuje skutečný přínos imunoterapie v dosažení kompletní regrese nádoru. Tyto výsledky podporují hypotézu, že imunoterapie v kombinaci s chemoterapií

může u některých pacientů vést k úplné eradikaci nádoru, čímž se otevírá prostor pro další výzkum možností individualizované terapie, konkrétně k vynechání radikální cystektomie.

Jedním z klíčových aspektů při hodnocení nových terapeutických přístupů je bezpečnost léčby. Studie ukázala, že přidání durvalumabu k chemoterapii nevedlo k významnému zvýšení závažných nežádoucích účinků. Závažné nežádoucí účinky stupně 3–4 byly hlášeny u 40,6 % pacientů léčených durvalumabem, což bylo srovnatelné s 40,9 % pacientů v kontrolní skupině.

Nejčastější nežádoucí účinky v obou skupinách zahrnovaly nevolnost, anémii, zácpu a únava, což odpovídá běžným toxickým projevům chemoterapie. Úmrtnost související s léčbou byla v obou skupinách nízká (0,6 %), což ukazuje na přijatelný bezpečnostní profil perioperační terapie.

Co se týče imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků, ty byly předvídatelně častější ve skupině s durvalumabem, kde se vyskytly u 20,9 % pacientů oproti 3,0 % v kontrolní skupině. Nejčastěji šlo o hypotyreózu (10,4 %), hypertyreózu (2,5 %), dermatitidu (2,3 %), renální toxicitu (1,7 %), kolitidu (1,5 %) a pneumonitidu (1,3 %). Přestože tyto reakce vyžadovaly lékařský zásah, většina z nich byla

zvládnutelná podpůrnou terapií a nevedla k nutnosti přerušení léčby u většiny pacientů.

Výsledky studie NIAGARA poskytují důkazy o tom, že perioperační imunoterapie durvalumabem v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií významně zlepšuje prognózu pacientů se svalovinu invazivním karcinomem močového měchýře. Přidání imunoterapie vedlo k významnému zlepšení přežití bez progresu (o 8 % po dvou letech) a snížení rizika úmrtí o 25 %, což je klinicky významný přínos.

Závěr a budoucí směry výzkumu

Léčba MIBC se dynamicky vyvíjí a přináší nové terapeutické možnosti. Studie NIAGARA potvrdila, že perioperační imunoterapie durvalumabem v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií zlepšuje přežití. Přesto zůstává otázkou optimální sekvenování neoadjuvantní a adjuvantní složky léčby, a také vůbec role pokračující imunoterapie v adjuvanci (12).

Probíhají nové studie, které zkoumají kombinace ADC s imunoterapií (NCT03924895, NCT04700124, NCT04960709) a využití ctDNA pro predikci rizika recidivy (IMvigor011, NCT04660344; MODERN, NCT05987241). Tento vývoj naznačuje přechod k personalizované terapii a optimalizuje výběr pacientů vhodných pro imunoterapii.

LITERATURA

1. Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, et al. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology (EAU); 2019. Available from: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic>.
2. Teply BA, Kim JJ. Systemic therapy for bladder cancer – a medical oncologist's perspective. J Solid Tumors. 2014;4(2):25-35.
3. Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol. 2005;48(2):202-205.
4. Pfister C, Gravis G, Flechon A, et al. Randomized phase III study comparing dose-dense MVAC with gemcitabine and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer: The VESPER Trial (GETUG-AFU V05). Lancet Oncol. 2024;25(2):255-264.
5. Büchler T. Systémová léčba karcinomu močového měchýře. Urol. praxi. 2016;17(3):102-105.
6. Singh A, Smith CL, Patel K, et al. Neoadjuvant immunotherapy in muscle-invasive bladder cancer: current evidence and future directions. Curr Treat Options Oncol. 2023;24(9):1213-1230.
7. Cockrell DC, Petrylak DP, Galsky MD. Immune checkpoint inhibitors and the evolving role of immunotherapy in bladder cancer. Curr Oncol Rep. 2023;25(5):511-520.
8. Flaig TW, Agarwal N, Comperat E, et al. Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment

- and follow-up. J Clin Oncol. 2023;42:4595-4595.
9. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. Bladder cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Nature. 2021;595(7867):432-437.
10. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. Adjuvant atezolizumab in muscle-invasive urothelial carcinoma. Lancet Oncol. 2020;21(10):1344-1356. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30492-9.
11. Faltas BM, Li Y, Gopa N, Patel D, et al. Circulating tumor DNA analysis in bladder cancer: Predictive and prognostic implications. J Clin Oncol. 2024;42:533-533.
12. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. N Engl J Med. 2024;391:1773-1786.

Onkologie
www.onkologiecs.cz



SERVIER
moved by you

Radioterapie jako orgán zachovný postup v léčbě invazivního karcinomu močového měchýře

Martin Palkovský, Renata Soumarová

Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Invazivní karcinom močového měchýře (MIBC) je tradičně léčen neoadjuvantní chemoterapií (NAC) a radikální cystektomií (RACE). Přestože trimodální terapie (TMT), zahrnující maximální transuretrální resekci (TUR) a chemoradioterapii (CHRT), přináší srovnatelné výsledky, není dosud považována za standardní léčbu. Tato práce analyzuje výsledky recentních studií a doporučení týkajících se TMT v léčbě MIBC.

Retrospektivní analýzy naznačují, že TMT dosahuje podobného přežití bez metastáz (MFS) a přežití bez nemoci (DFS) jako NAC s RACE. Neexistence přímého srovnání TMT a NAC s RACE však omezuje implementaci TMT jako standardní metody léčby. I přesto nová doporučení uznávají TMT jako rovnocennou alternativu pro pacienty s omezenou způsobilostí k NAC nebo RACE nebo preferující zachování močového měchýře. Nové strategie zahrnující imunoterapii ukazují potenciál ke zlepšení výsledků.

Závěrem lze říci, že TMT představuje účinný orgán zachovný postup u vybraných pacientů s MIBC, avšak volba léčebné strategie vyžaduje individuální přístup a multidisciplinární spolupráci.

Klíčová slova: invazivní karcinom močového měchýře, radioterapie, chemoradioterapie, trimodální terapie, orgán zachovná léčba.

Radiotherapy as an organ-preserving approach in treating muscle-invasive bladder cancer

Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) has traditionally been treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC) and radical cystectomy (RACE). Although trimodal therapy (TMT), involving maximal transurethral resection (TUR) and chemoradiotherapy (CRT), yields comparable results, it is not yet considered standard treatment. This paper analyses the results of recent studies and recommendations concerning TMT in the treatment of MIBC.

Retrospective analyses suggest that TMT achieves metastasis-free survival (MFS) and disease-free survival (DFS) rates similar to those obtained by NAC with RACE. However, the lack of direct comparison of TMT and NAC plus RACE limits the implementation of TMT as a standard treatment method. Nevertheless, new recommendations recognise TMT as an equally valid alternative for patients with restricted eligibility for NAC or RACE, or for those who prefer bladder preservation. Novel strategies including immunotherapy show potential for improved outcomes.

In conclusion, TMT is an effective organ-preserving procedure in selected patients with MIBC; however, the choice of treatment strategy requires a tailored approach and multidisciplinary collaboration.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, trimodal therapy, organ-preserving treatment.

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(2):84-90
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.018>
Článek přijat redakcí: 13. 1. 2025
Článek přijat k tisku: 10. 2. 2025

MUDr. Martin Palkovský
martin.palkovsky@fnkv.cz

Úvod

Léčebná strategie invazivního karcinomu močového měchýře (MIBC) se od 80. let prakticky nezměnila. I dnes léčba MIBC spočívá v podání neoadjuvantní chemoterapie (NAC) s následnou radikální cystektomií (RACE) a event. další adjuvantní terapií. Na rozdíl od jiných nádorových onemocnění, u nádorů močového měchýře stále není orgán zachovný postup považován za standard péče, ačkoliv první klinická studie pokoušející se implementovat radioterapii (RT) do terapeutického algoritmu MIBC, RTOG 85-12, probíhala již v 80. letech (1). Od té doby proběhla celá řada RTOG či SWOG studií, které demonstrovaly účinnost a srovnatelné výsledky RT, příp. chemoradioterapie (CHRT) s NAC a RACE. Pro orgán zachovný postup je důležitá úzká spolupráce mezi onkologem a urologem, jelikož v případě perzistence tumoru po RT by měla následovat salvage RACE. Problematickým aspektem zde může být součinnost těchto odborností a kapacitní či časové možnosti chirurgického pracoviště.

Historie

Standardní postup léčby MIBC u pacientů v dobrém výkonnostním stavu bez výraznějších komorbidit představuje neoadjuvantní CHT na bázi cisplatiny (cDDP), preferenčně cisplatina s gemcitabinem (CG), ev. ddMVAC (dose-dense methotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina), s následnou RACE a příp. pooperační terapií. Jako alternativa pro pacienty nevhodné k RACE byl navržen léčebný algoritmus spočívající v RT či CHRT. První studie byly prováděny od roku 1985 (RTOG 85-02) a zahrnovaly různá frakcionační schémata i různá konkomitantně podávaná chemoterapeutika (cDDP, paklitaxel, 5-fluorouracil a další) (1). Přehled těchto studií je uveden v tabulce 1 (1–9).

Jako případná alternativa k RACE se postupně prosadil orgán zachovný postup pomocí trimodální terapie (TMT), která spočívá v maximální transuretrální resekci nádoru močového měchýře (mTURBT) s následnou chemoradioterapií (CHRT). TMT je však v klinické praxi většinou nabízena pacientům, kteří nejsou vhodní pro RACE, možná i proto, že chybí přímé randomizované srovnání TMT a RACE. V rámci TMT bylo hodnoceno něko-

lik konkomitantních režimů, z nichž většina byla založena na cisplatině (např. 5-FU/cDDP, MCV/cDDP a Taxol/cDDP, cDDP/gemcitabin). Míra kompletní odpovědi (CR) se pohybovala v rozmezí 66–88 % a míra 3letého a 5letého celkového přežití byla srovnatelná s dříve publikovanými údaji o RACE.

Povzbudivé výsledky TMT vedly k iniciaci dosud největší randomizované kontrolované studie (360 zařazených pacientů) zaměřené na orgán zachovný postup u MIBC, studie BC2001 (10). Tato studie fáze 3 s poměrně složitým designem randomizovala pacienty s MIBC cT2-T4aN0M0 k samotné RT (178 pacientů) nebo CHRT (182 pacientů) a dále je randomizovala ke standardní normofrakcionované a hypofrakcionované RT (64 Gy ve 32 frakcích à 2 Gy vs. 55 Gy ve 20 frakcích à 2,75 Gy). Nedávno publikované 10leté výsledky ukazují superioritu CHRT v lokoregionální kontrole (5letá kontrola 63 % vs. 49 %, $p = 0,004$), tendenci k méně častému provedení salvage RACE (14 % vs. 22 % v 5 letech, $p = 0,034$) a v přežití specifickém pro karcinom močového měchýře ($p = 0,11$). Nebyl však zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v přežití bez nemoci (DFS), přežití bez metastáz (MFS) ani v celkovém přežití (OS). Navíc nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v kvalitě života při přidání chemoterapie.

Přímé prospektivní srovnání přežití pacientů léčených standardem péče, tedy NAC následovanou RACE, a TMT dosud nebylo publikováno. Na základě dat ze tří kanadských a amerických center byla publikována retrospektivní analýza srovnávající NAC a RACE s TMT u pacientů s MIBC (cT2-T3/4aN0M0). Vyvážené kohorty zahrnovaly dohromady 1 116 pacientů (834 léčených RACE a 282 léčených TMT) (11). Medián sledování byl 4,38 roku v případě radikální cystektomie a 4,88 roku v případě TMT. Pětileté přežití bez metastáz bylo 74 % u RACE a 75 % u TMT, pětileté přežití bez onemocnění bylo 73 % u RACE vs. 74 % u TMT. Salvage RACE byla provedena u 38 (13 %) pacientů léčených TMT. Tyto prakticky shodné výsledky naznačují, že orgán zachovný postup by měl být nabídnut všem vhodným pacientům a neměl by být rezervován pouze pro pacienty v horším stavu neúnosné NAC či RACE.

Ke stejným závěrům dospěla i skupina Brücky et al., kteří na základě dat z nizozemského onkologického registru porovnali dvouleté přežití bez známek onemocnění (DFS) u pacientů léčených TMT oproti NAC a RACE u 1 432 pacientů (1 101 podstoupilo NAC a RACE a 331 TMT, s mediánem sledování 39 měsíců) (12). Dvouletý DFS upravený 61,5 % u TMT oproti 55,3 % u NAC a RACE. Dvouleté celkové přežití (OS) u pacientů léčených TMT oproti NAC a RACE bylo 74 % oproti 66 %. Mezi pacienty léčenými TMT a RC nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve dvouletém DFS nebo OS, což posiluje důkazy, že oba přístupy lze u MIBC nabízet jako standardní léčbu.

Systematická metaanalýza 57 studií (30 293 pacientů) srovnávala přežívání pacientů léčených TMT a RACE, 10leté OS bylo 30,9 % vs. 35,1 % pro TMT vs. RACE (p -hodnota 0,32), nádorově specifické přežití bylo 50,9 % vs. 57,8 % pro TMT vs. RACE (p -hodnota 0,26), přičemž pouze 3 % pacientů podstoupila NAC. Při selekci pacientů T3/T4 však výsledky byly již vyrovnané s 10letým nádorově specifickým přežitím 43,5 % pro TMT skupinu vs. 43,5 % pro skupinu s RACE (p -hodnota 0,49) (13).

Současná doporučení

Doporučení EAU k TMT nebo NAC a RACE v léčbě MIBC jsou nejednoznačná (14). Pacienti by měli být probráni v rámci multidisciplinárního týmu a rozhodnutí by mělo být učiněno individuálně na základě celkového stavu pacienta, komorbidit a preferencí pacienta. V případě preference orgán zachovného postupu, by RT neměla nikdy probíhat samostatně, ale měla by být preferována TMT.

TMT bychom měli zvažovat primárně ve dvou situacích: a) pacienti vhodní pro cystektomii, kteří odmítli RACE, a b) starší pacienti nevhodní k NAC nebo RACE. V tomto případě je zásadní správný výběr pacientů (např. tumor T2, bez CIS) (15, 16). U pacientů, kteří nejsou kandidáty pro NAC nebo RACE, lze použít méně přísná kritéria, ale rozsáhlý CIS a/nebo špatná funkce močového měchýře by měly být považovány za relativní kontraindikace.

Historicky se při TMT užíval formát RTOG studií s intervalovou cystoskopií po 4 týdnech RT, v dnešní době je již upřednostňována jednofázová léčba (17). Konvenční ozařovací schéma zahrnuje EBRT na oblast močového

Tab. 1. Přehled studií RTOG zabývajících se TMT u MIBC

Studie	Počet pacientů	Vstupní staging	RT režim	CHT	Podíl dosažení CR	Konsolidační CHRT režim	OS	Zachování močového měchýře	Medián follow-up	Akutní toxicita Gr 3 a vyšší
RTOG 85-12 (1)	42	T2-4 N0-2 M0	40 Gy à 2 Gy denně na oblast malé pánve	cDDP 100 mg/m ² D1 a D22	66 %	Boost 24 Gy à 2 Gy na oblast močového měchýře konkomitantně s cDDP	3letě: 64 % 5letě: 52 %	5letě: 42%	36 měsíců	1 pacient (2%) – tenké střevo
RTOG 88-02 (2)	91	T2-4 M0	39,6 Gy à 1,8 Gy denně na oblast malé pánve	2 cykly MCV (methotrexát, cisplatin, vinblastin) se sekvenční CHRT s potenciací cDDP	75 %	Boost 25,2 Gy à 1,8 Gy na oblast močového měchýře konkomitantně s cDDP	4letě: 62 %	4letě: 44 %	NA	Skupina A s MCV vyšší incidence příjmů a mukozitidy
RTOG 89-03 (3)	123	T2-4 M0	39,6 Gy à 1,8 Gy denně na oblast malé pánve	Skupina A: 2 cykly MCV se sekvenční CHRT s cDDP, Skupina B: CHRT s cDDP	61 % vs. 55 %	Boost 25,2 Gy à 1,8 Gy na oblast močového měchýře konkomitantně s cDDP	5letě: 49 % vs. 48 %	5letě: 36 vs. 40 %	NA	GU: 4 (7%), GI: 2 (4%)
RTOG 95-06 (4)	34	T2-4 M0	D1, 3, 15, 17 byly aplikovány 3 Gy BID	D1, 2, 3, 15, 16, 17 aplikováno cDDP 15 mg/m ² a 5FU 400 mg/m ²	67 %	D1, 2, 3, 15, 16, 17 cDDP a 5FU a RT ve stejné dny 2,5 Gy BID	3letě: 83 %	3letě: 66 %	NA	Celkově 21 %, GU 6%, hematologická 18%, GI 15 %
RTOG 97-06 (5)	47	T2-4 M0	D1-13 BID 1,8 Gy na malou pánev s večerním boostem 1,6 Gy na močový měchýř	D1, 2, 8, 9 cDDP 20 mg/m ²	74 %	RT 1,5 Gy BID na močový měchýř s weekly cDDP, následně adjuvantní 3 cykly MCV	3letě: 61 %	3letě: 48 %	NA	GU: 2 (8%), GI 1 (4%), 41 % pacientů prodělal toxicitu Gr 3 a vyšší při adjuvantní CHT
RTOG 99-06 (6)	80	T2-4 M0	D1-13 BID 1,6 Gy na malou pánev a večer boost 1,5 Gy D1-5 na celý močový měchýř a D6-D13 pouze na oblast tumoru močového měchýře	Paklitaxel 50 mg/m ² D1, 8 a 15 spolu s cDDP 15 mg/m ² D1-3, 8-10 a 15-17 Skupina B: 5FU 400mg/m ² a cDDP 15mg/m ² D1-3, 8-10 a 15-17	87 %	BID 1,5 Gy na malou pánev konkomitantně s původním CHT režimem, 12 týdnů po CHRT nebo 8 týdnů po RACE byla zahájena adjuvantní CHT gemcitabin 1 000 mg/m ² , paklitaxel 50mg/m ² a cDDP 35 mg/m ² D1 a 8 à 3 týdny (max. 4 cykly)	2letě: 79 %, 5letě: 56 %	2letě: 69 %	30 měsíců	32 % v průběhu CHRT, 29 % Gr 4 v průběhu adjuvantní CHT, 1 případ Gr 5
RTOG 02-33 (7)	93	T2-4 M0	D1-13 BID 1,6 Gy na malou pánev a večer boost 1,5 Gy D1-5 na celý močový měchýř a D6-D13 pouze na oblast tumoru močového měchýře	Skupina A: paklitaxel 50 mg/m ² D1, 8 a 15 spolu s cDDP 15 mg/m ² D1-3, 8-10 a 15-17 Skupina B: 5FU 400mg/m ² a cDDP 15mg/m ² D1-3, 8-10 a 15-17	72 % vs. 62 %	BID 1,5 Gy na malou pánev konkomitantně s původním CHT režimem, 12 týdnů po CHRT nebo 8 týdnů po RACE byla zahájena adjuvantní CHT gemcitabin 1 000 mg/m ² , paklitaxel 50 mg/m ² a cDDP 35mg/m ² D1 a 8 à 3 týdny (max. 4 cykly)	5letě: 71 % vs. 75 %	5letě: 67 %, vs. 71 %	60 měsíců	Skupina A: 35 %, v rámci konsolidace 24 %, Skupina B: 19%, v rámci konsolidace 26 %
RTOG 05-24 (8)	66	T2-4 M0	1x denně 1,8 Gy v 36 frakcích, D1-22 na oblast malé pánve, D23-30 na močový měchýř a D31-36 pouze na bulky tumor	Skupina A (HER2+): weekly paklitaxel a trastuzumab (D1 4 mg/m ² , pak 2 mg/m ²), Skupina B (HER2-): weekly paklitaxel	61,5 % vs. 62,5 %	Neproběhla	1letě: 72 % vs. 68 %	NA	NA	Skupina A: Gr 3 0 %, Gr 4 5 %, Gr 5 5 %, Skupina B: Gr 3 50 %, Gr 4 8,7 %, Gr 5 0 %
RTOG 07-12 (9)	66	T2-4 M0	Skupina A (cDDP-unfit) D1-10 2 Gy denně na oblast malé pánve, D11-14 2 Gy denně na oblast močového měchýře a D15-21 pouze na oblast bulky tumoru močového měchýře; vs. Skupina B (cDDP-fít): D1-13 BID 1,6 Gy na malou pánev a večer boost 1,5 Gy D1-5 na celý močový měchýř a D6-D13 pouze na oblast tumoru močového měchýře	Skupina A: gemcitabin 27 mg/m ² 2x týdně D1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 a 25; vs. 5FU 400mg/m ² a cDDP 15 mg/m ² D1-3, 8-10 a 15-17	88 vs. 78 %	Skupina A: 12x2 Gy na oblast malé pánve, vs. Skupina B: BID 1,5 Gy na malou pánev konkomitantně s původním CHT režimem, 12 týdnů po CHRT nebo 8 týdnů po RACE byla zahájena adjuvantní CHT gemcitabin 1 000 mg/m ² , paklitaxel 50mg/m ² a cDDP 35 mg/m ² D1 a 8 à 3 týdny (max. 4 cykly)	3letě: 67 % vs. 72 %	NA	61 měsíců	Skupina A: hematologická 55 %, GI 6%, GU 6%, Skupina B: hematologická 42 %, GI 9%, GU 6 %

5FU – 5-fluorouracil, BID – dvakrát denně, cDDP – cisplatin, GU – genitourinární, GI – gastrointestinální, CHT – chemoterapie, CHRT – chemoradioterapie, MCV – methotrexát, cisplatin, vinblastin, RT – radioterapie

měchýře a lymfatických uzlin malé pánve s počáteční dávkou 40–45 Gy, s boostem na celý močový měchýř do dávky 50–54 Gy a dalším boostem na nádor do celkové dávky 60–66 Gy. Pokud nelze provést boost na oblast nádoru, je možné zvážit ozáření celého močového měchýře do dávky 59,4–66 Gy. V případě významné lymfadenopatie je doporučeno eskalovat dávku na infiltrované lymfatické uzliny za předpokladu dodržení dávkových limitů na normální tkáň. V případě cN0+ nepanuje jednoznačná shoda a elektivní ozáření pánevních lymfatických uzlin by mělo být individuálně zvažováno s přihlédnutím ke komorbiditám pacienta a případné toxicitě.

V případě RT omezené pouze na močový měchýř je vhodné využít mírně hypofrakcionovaného režimu (55 Gy ve 20 frakcích), který se na základě metaanalýzy studií BC2001 a BCON prokázal být non-inferiorní vůči 64 Gy ve 32 frakcích v lokoregionální kontrole, OS i pozdní toxicitě (18, 19).

Vzhledem k tomu, že neexistují žádné dokončené randomizované studie, byly NAC s RACE a TMT porovnávány pouze v systematických přehledech, metaanalýzách, rozsáhlých populačních studiích a multiinstitucionálních analýzách (11, 13, 20). Tyto studie v souhrnu ukazují podobné onkologické výsledky mezi NAC s RACE a TMT u vybraných pacientů s MIBC. Tyto výsledky podporují názor, že TMT by měla být v rámci multidisciplinárního rozhodování nabízena všem vhodným kandidátům s MIBC, a nikoliv pouze pacientům s významnými komorbiditami, pro které operace není vhodná.

UA/ASCO/ASTRO/SUO doporučuje zvážení TMT u všech pacientů, přičemž by se mělo jednat o metodu volby u pacientů odmítajících či nevhodných k RACE. U pacientů vhodných k NAC s RACE by však měla být upřednostněna tato modalita před TMT (21). Naopak nejnovější doporučení NCCN pro MIBC nyní doporučuje zachování močového měchýře se současnou chemoradioterapií a maximální transuretrální resekci nádoru močového měchýře (TURBT) jako primární možnost léčby u pacientů s onemocněním ve stadiu II (cT2N0) a IIIA (cT3N0, cT4N0, cT1–cT4N1). V důsledku toho již NAC s RACE nepředstavuje jediný standard léčby MIBC a obě léčebné modalitty jsou prezentovány s level of evidence 1 (22).

Obř. 1. Příklad izodózních plánů s modulovanou intenzitou s využitím simultánně integrovaného boostu. 86letý pacient s lokálně pokročilým uroteliálním karcinomem močového měchýře (cT3b cN1 cM0), který odmítl RACE, byl léčen vzhledem ke svému věku a komorbiditám samotnou radioterapií. Předepsaná dávka: 50 Gy ve 25 frakcích na oblast močového měchýře, prostaty a infiltrovanou lymfatickou uzlinu, 45 Gy ve 20 frakcích na oblast lymfatických uzlin malé pánve. Poté následoval boost na oblast původního tumoru močového měchýře



Obř. 2. Dávková distribuce boostu 14 Gy v 7 frakcích u výše zmíněného pacienta



Tab. 2. Přehled studií zabývajících se konkomitantní (chemo-)imunoterapií u MIBC

Protokol ID	Studie	Léčebný režim	Počet pacientů	Primární endpoint	Stav studie	Výsledky
NCT03620433 (23)	MI-39576	SIb: 50 Gy à 2,5 Gy na oblast močového měchýře a 40 Gy à 2 Gy na malou pánev, konkomitantně gemcitabin 1 000 mg/m ² weekly a atezolizumab 1 200 mg triweekly (max. 16 cyklů)	8	Bezpečnost	Ukončená	AE Gr ≥ 3: 62,5 %
NCT02662062 (24)	ANZUP 1502	Konkomitantní RT 64 Gy à 2 Gy na oblast močového měchýře s konkomitantní CDDP (35 mg/m ² 2 weekly) a pembrolizumabem (200 mg triweekly)	28	CR, DMFS, LRPFD, mOS	Ukončená	CR 24 týdnů po CHRT: 88 %, 2leté MFS: 78 %, 2leté LRPFS: 87 %, mOS: 39,0 měsíců
NCT02891161 (25)	BTCCR-GU15-023 (DUAR1)	konkomitantní RT 64,8 Gy à 1,8 Gy na oblast močového měchýře s potenciací durvalumabem (2 x 1 500 mg triweekly) s následným adjuvantním podáváním à 4 týdny na dobu max. 1 roku	26	2leté PFS, DCR	Ukončená	2leté PFS: 73 %, mPFS: 18,5 měsíce, pravděpodobnost 2letého přežití: 76,8 %, mOS nebyl dosažen, 2leté DCR: 70 %
NCT02621151 (26)	MK3475	64 Gy à 2 Gy daily nebo 55 Gy à 2,75 Gy daily konkomitantně s CHT dle investigátora (CDDP + 5FU, 5FU + MMC, gemcitabin) weekly +/- 400 mg pembrolizumab à 6 týdnů (max. 9 cyklů)	54	2leté BIFDS	Problémá, nábor uzavřen	2leté BIDFS: 77 %, 1leté MFS: 85 %, CR dosaženo u 87 % pacientů, AE Gr ≥ 3: 31 %
NCT03617913 (27)		64 Gy à 2 Gy daily nebo 55 Gy à 2,75 Gy daily konkomitantně s CHT dle investigátora (CDDP + 5FU, 5FU + MMC) weekly +/- 10 mg/kg avelumab biweekly (max. 9 cyklů)	2	CR	Ukončená	NA
NCT03697850 (28)	BladderSpar	Maintenance terapie atezolizumabem 1 200 mg triweekly po CHRT (potenciace dle volby examinátorů)	79	2leté BIFDS	Problémá, nábor uzavřen	NA
NCT03702179 (29)	IMMUNO-PRESERVE	46 Gy na oblast malá pánev a následným boostem na močový měchýř do 64–66 Gy, konkomitantně 3 cykly durvalumab 1 500 mg + tremelimumab 75 mg à 4 týdny	32	1leté pCR	Ukončená	81 % dosáhlo pCR (TUR nebo biopsie), 6měsíční DFS: 80 %, 6měsíční zachování močového měchýře: 76 %, 6měsíční OS: 93 %, AE Gr ≥ 3: 31 %
NCT03747419 (30)		64 Gy à 2 Gy daily nebo 55 Gy à 2,75 Gy daily konkomitantně s avelumabem 10 mg/m ² biweekly	24	CR	Problémá	NA
NCT03775265 (31)	SWOG/NRG1806, INTACT	CHRT vs. CHRT + 1 200 mg atezolizumab triweekly	475	BIFDS, bezpečnost	Problémá, nábor uzavřen	AE Gr ≥ 3: 57 %
NCT03844256 (32)	CRIMI	SIb: 40 Gy à 2 Gy na močový měchýř a 55 Gy à 2,75 Gy, konkomitantně CHRT s MMC a kapecitabinem 750 mg/m ² BID a nivolumabem 480 mg à 4 týdny (max. 3 cykly) nebo nivolumabem a ipilimumabem (max. 4 cykly)	50	Bezpečnost	Problémá	Skupina A – nivo: 100 % dokončilo všechny cykly, 2leté DFS: 100 %, AE Gr ≥ 3: 10 %; Skupina B – ipi + nivo: 50 % nedokončilo všechny cykly, 2leté DFS 89 %, AE Gr ≥ 3: 30 %
NCT04186013 (33)	ATEZOBLADDER PRESERVE	60 Gy à 2 Gy s konkomitantním atezolizumabem 1 200 mg triweekly (max. 6 cyklů)	39	pCR	Problémá, nábor uzavřen	NA
NCT04216290 (34)	INSPIRE	CHRT s potenciací CDDP/MMC/gemcitabin + 5FU weekly a 1 500 mg durvalumab triweekly (max. 3 cykly) s adjuvantním durvalumabem à 4 týdny (max. 4 cykly)	95	CR	Problémá, nábor uzavřen	NA
NCT04241185 (35)	Keynote-992	64 Gy à 2 Gy nebo 55 Gy à 2,75 Gy konkomitantně s pembrolizumabem 400 mg à 6 týdnů, a CHT dle volby investigátora	636	BIFDS	Problémá, nábor uzavřen	NA
NCT05200988 (36)	Indi-Blade	Indukční 3 cykly nivolumab + ipilimumab triweekly, 10–12 týdnů od zahájení ICIs CHRT (preferovaný režim 55 Gy ve 2,75 Gy) s potenciací MMC + 5FU	50	BIFDS	Problémá, nábor uzavřen	NA
NCT05879653 (37)	PEVRAD	Indukční 3 cykly enfortumab vedotin + pembrolizumab s následnou konkomitantní RT s potenciací pembrolizumabem	Očekává se 30	2leté BIFDS	Problémá nábor	NA

SFU – 5-fluorouracil, AE – vedlejší účinky, BID – dvakrát denně, BIDFS – přežití bez nemoci a s netknutým močovým měchýřem, CDDP – cisplatin, CR – kompletní remise, CHT – chemoterapie, CHRT – chemoradioterapie, DCR – pravděpodobnost kontroly onemocnění, DFS – přežití bez nemoci, DMFS – přežití bez vzdálených metastáz, ICIs – inhibitory kontrolního bodu, LRPFS – přežití bez lokoregionálního relapsu, MMC – mitomycin, MFS – přežití bez metastáz, mOS – medián celkového přežití, mPFS – medián přežití bez progresu, pCR – patologická kompletní remise, PFS – přežití bez progresu, SIb – simultánní integrovaný boost, RT – radioterapie

Doporučení NCCN a UA/ASCO/ASTRO/SUO je shodné s doporučením EAU v rámci toho, které skupiny pacientů považují za adepty k TMT, jedná se o pacienty s malými nejlépe solitárními tumory T2–T3, bez koexistujícího CIS, bez obstrukce juxtavezikálního ureteru, bez hydronefrózy a s dobrou funkcí močového měchýře (21, 22).

Kontroverze

TMT v kombinaci s imunoterapií

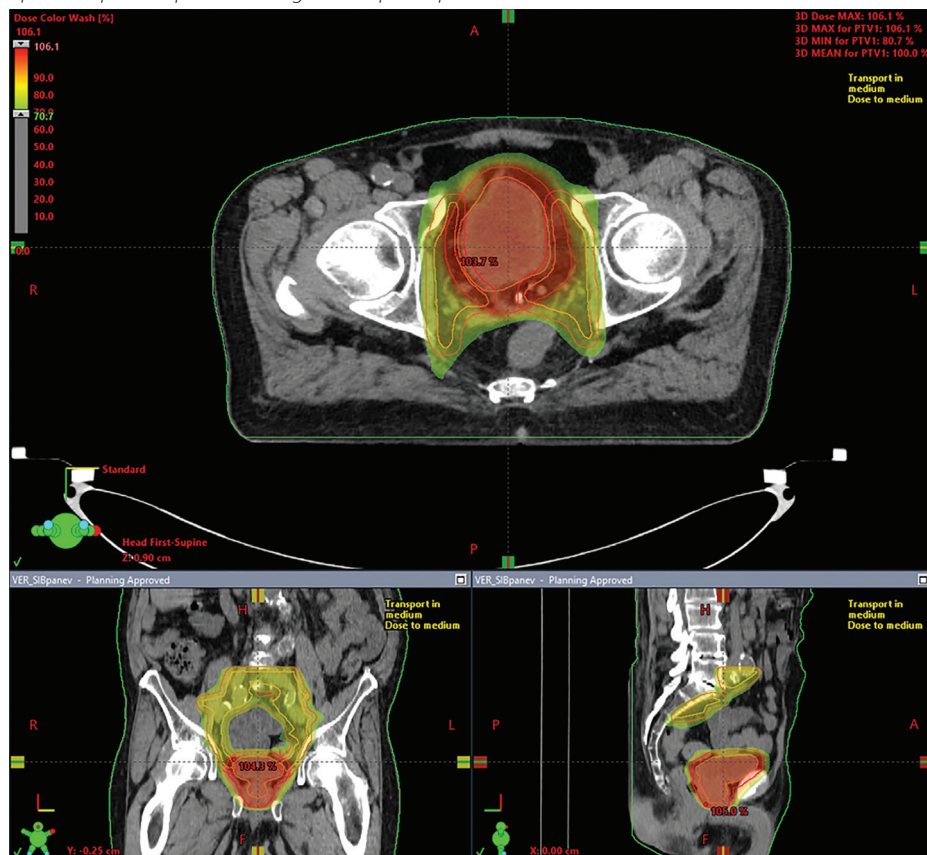
V současné době probíhá několik studií s podobným designem, ve kterých jsou pacienti léčeni standardním TMT protokolem společně s imunoterapií (ICIs) konkomitantně nebo i v maintenance fázi po ukončení TMT.

V rámci studie fáze I NCT03620435 bylo zařazeno pouze 8 pacientů, kteří podstoupili maximální TURBT a následnou CHRT (potenciace gemcitabinem 1 000 mg/m² weekly a atezolizumabem 1 200 mg/m² à 2 týdny, RT probíhala metodou SIB do dávky 55 Gy na oblast močového měchýře à 40 Gy na oblast malé pánve), v atezolizumabu bylo po CHRT následně pokračováno po dobu maximálně 16 cyklů. Hlavním cílem bylo popsat toleranci a toxicitu léčby. Studie byla předčasně ukončena pro výskyt nežádoucích účinků i po redukcí dávky atezolizumabu na 840 mg à 3 týdny. 75 % pacientů vyvinulo toxicitu vyššího stupně (irTRA E G 3 a 4) (23).

Efektivita konkomitantní chemoimunoterapie a/nebo imunoterapie byla demonstrována již v mnoha studiích, přehled je uveden v tabulce 2 (23–37). Studie ANZUP-1502 na 28 pacientech léčených TMT s potenciací cDDP weekly a pembrolizumabem reportovala dosažení CR u 88 % pacientů, 2leté přežití bez metastáz bylo 78 % a 87 % nevykázalo lokoregionální recidivu onemocnění, medián OS dosáhl 39 měsíců (24). Obdobného schématu ale s durvalumabem využila studie DUART, kde bylo dosaženo mediánu PFS za 21,8 a mediánu OS za 30,8 měsíců (25).

Zatím největší takovouto studií se 475 zařazenými pacienty je studie SWOG/NRG 1 806, známá také jako INTACT, randomizovaná studie fáze III zkoumající účinnost současné CHRT (konkomitantní CHT dle volby investigátora) s atezolizumabem podávaným à 3 týdny nebo bez něj u paci-

Obr. 3. Příklad izodózních plánů s modulovanou intenzitou s využitím simultánně integrovaného boostu. 71letý pacient s lokalizovaným uroteliálním karcinomem močového měchýře (pT2 z TUR a cN2 cM0), který podstoupil NAC, avšak pro toxicitu byl následně kontraindikován k výkonu, podstoupil samostatnou hypofrakcionovanou radioterapii. Předepsaná dávka: 55 Gy ve 20 frakcích na oblast močového měchýře a prostaty, 44 Gy ve 20 frakcích na oblast lymfatických uzlin malé pánve. Boost na lymfatické uzliny nebyl aplikován pro kompletní radiologickou odpověď po NAC



entů s lokalizovaným MIBC. Jako primární end-point studie bylo zvoleno přežití bez příhod v močovém měchýři (29). Definitivní data jsou očekávána v roce 2027, ale první výsledky již byly publikovány, a to první výsledky o bezpečnostním profilu této kombinace v roce 2021 na souboru 73 pacientů. Nejčastější toxicita byla hematologická (G 3: 64 % ve skupině s atezolizumabem vs. 30 % ve skupině bez něj), nebyla zaznamenána žádná irTRA E Gr 3 a více (38). Zatím poslední data o toxicitě na souboru 213 pacientů ukazují na vyšší toxicitu v rameni s atezolizumabem. Celkem u 65 pacientů byla hlášena v rameni s atezolizumabem toxicita G 3 nebo vyšší související s léčbou oproti 44 pacientům v kontrolním rameni (57 % vs. 44 %). Nejčastější toxicita byla hematologická (43 % vs. 36 %), nebyla však považována za irTRA E. V rameni s atezolizumabem byly pozorovány tyto irTRA E G 3 nebo vyššího: pankreatitida (1), vyrážka (1), akutní poškození ledvin (2), gastritida (1),

elevace transamináz (1) a dušnost (1), celkově u 5 % zařazených pacientů (39).

V současné době se čeká na výsledky studie KEYNOTE-992 s konkomitantním podáváním pembrolizumabu a nábořem přes 600 pacientů. Zajímavou studií je rovněž japonský trial PEVRAD, který se snaží replikovat skvělé výsledky studie EV302-KEYNOTE-A39. V indukční fázi jsou podány 3 cykly EVP s následným konkomitantním a maintenance podáváním pembrolizumabu. Studie by měla být ukončena 2027.

Neoadjuvantní chemoterapie a TMT

Role NAC v rámci managementu MIBC je pevně zakořeněná již od studie SWOG 8710, která ukazuje, že NAC následovaná RACE zlepšuje OS. Otázku, zda NAC předřadit TMT, řešila studie RTOG 89-03 z roku 1998, která hodnotila účinnost NAC v režimu MCV následované TMT (3). Ve studii nebyl mezi rameny zaznamenán signifikantní rozdíl v 5letém OS (48 % vs.

49%). Na základě této studie bylo na dlouhou dobu přijímáno, že NAC nevede k prodloužení přežití oproti samotné TMT, navíc přidání MCV bylo spojeno s významnou toxicitou, která vedla k předčasnému ukončení studie. Tato studie se stala terčem kritiky, jelikož režim MCV i techniky RT jsou dnes již dávno překonány. Proto byla iniciována kanadská multicentrická studie fáze III zahrnující 785 pacientů s MIBC (cT2-4aNo-2M0), kteří podstoupili RT s nebo bez NAC v režimu MVAC, ddMVAC nebo CG. Tato studie potvrdila závěry studie RTOG 89-03, u pacientů podstupujících NAC s TMT nebyl prokázán přínos pro OS ve srovnání se samotnou TMT (p-hodnota = 0,4) (40).

Rozsah TURBT

V retrospektivní studii hodnotící 757 pacientů s nemetastazujícím MIBC, kteří podstoupili TMT ve stejných 10 kanadských institucích,

byl zkoumán vliv nekompletní transuretrální resekce nádoru močového měchýře. U 484 pacientů byla popisována R0 resekce z TURBT, u 259 pacientů byla TURBT neúplná. Nebyly pozorovány rozdíly v pětiletém OS (48 % vs. 52 %, $p = 0,8$), nádorově specifickém přežití (CSS, 64 % vs. 61 %, $p = 0,7$) ani DMFS (43 % vs. 46 %, $p = 0,8$) (41).

Závěr

Na základě prezentovaných výsledků se TMT jeví léčebnou metodou se srovnatelnými výsledky v porovnání s NAC a RACE. Problematickým však může být srovnání s kontrolní skupinou. Komparace OS, PFS a dalších parametrů, alespoň ve starších studiích, probíhala s NAC a RACE bez další adjuvantní terapie, event. se zvažovanou adjuvantní RT. V současnosti se však standardem péče stává adjuvantní nebo perioperační podání ICI.

Nepřímé srovnání konkomitantní chemoimunitoterapie durvalumabem s perioperačním durvalumabem s CG (studie NIAGARA) snad brzy nabídne studie IMPACT. Tento vývoj podtrhuje slibnou budoucnost léčby karcinomu močového měchýře a nabízí naději na zlepšení výsledků léčby.

Závěrem tedy můžeme shrnout: a) RACE již není jediným doporučeným standardem v léčbě MIBC, b) TMT nabízí u vhodně vybraných pacientů rovnocenné výsledky s RACE, c) je nutné zvážit možnosti podání event. adjuvantní terapie a jejího případného benefitu u pacientů podstupujících RACE. I tak bychom měli být při volbě TMT u pacientů únosných CHT na bázi cDDP a/nebo RACE obezřetní. Prozatím nemáme žádné srovnání účinnosti TMT v porovnání s NAC a RACE s případnou adjuvantní imunoterapií, proto se dá předpokládat, že většina z nás by i tak volila standardní léčebnou sekvenci.

LITERATURA

1. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;25(5):783-790. doi: 10.1016/0360-3016(93)90306-G.
2. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *JCO.* 1996;14:119-126. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.119.
3. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *JCO.* 1998;16:3576-3583. doi: 10.1200/JCO.1998.16.11.3576.
4. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The Initial Results in Muscle-Invasive Bladder Cancer of RTOG 95-06: Phase I/II Trial of Transurethral Surgery Plus Radiation Therapy with Concurrent Cisplatin and 5-Fluorouracil Followed by Selective Bladder Preservation or Cystectomy Depending on the Initial Response. *The Oncologist.* 2000;5(6):471-476. https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-6-471.
5. Hagan M P, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: Initial report of a Phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;57(3):665-672. https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00718-1.
6. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I-II RTOG Study (99-06) of Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Transurethral Surgery, Paclitaxel, Cisplatin, and Twice-daily Radiotherapy Followed by Selective Bladder Preservation or Radical Cystectomy and Adjuvant Chemotherapy. *Urology.* 2009;73(4):833-837. https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.09.036.
7. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncology.* 2013;14(9):863-872. doi: 10.1016/

- 51470-2045(13)70255-9.
8. Michaelson MD, Hu C, Pham HT, et al. A Phase 1/2 Trial of a Combination of Paclitaxel and Trastuzumab With Daily Irradiation or Paclitaxel Alone With Daily Irradiation After Transurethral Surgery for Noncystectomy Candidates With Muscle-Invasive Bladder Cancer (Trial NRG Oncology RTOG 0524). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;97(5):995-1001. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.12.018.
9. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712 – A Randomized Phase II Trial. *JCO.* 2019; 37:44-51. doi: 10.1200/JCO.18.00537.
10. Hall E, Hussain SA, Porta N, et al. Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial. *European urology.* 2022;82(3):273-279. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.04.017.
11. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncology.* 2023;24(6):669-681. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00170-5.
12. Brück K, Meijer RP, Boormans JL, et al. Disease-Free Survival of Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Treated With Radical Cystectomy Versus Bladder-Preserving Therapy: A Nationwide Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2024;118(1):41-49. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.07.027.
13. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2018;36(43). doi: 10.1016/j.urolonc.2017.10.002.
14. Witjes J A, Bruins HM, Carrión A, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *European urology.* 2024;85(1):17-31. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.08.016.
15. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Can-

cer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol.* 2017; 71:952. doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.020.

16. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 2014;32:3801. doi: 10.1200/JCO.2014.57.5548.
17. EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress: Paris; 2024.
18. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BC0N trials. *Lancet Oncol.* 2021;22:246. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30607-0.
19. Amestoy F, Roubaud G, Antoine M, et al. Review of hypofractionated radiotherapy for localized muscle invasive bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;142:76. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.06.010.
20. Qiu J, Zhang H, Xu D, et al. Comparing Long-Term Survival Outcomes for Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients Who Underwent with Radical Cystectomy and Bladder-Sparing Trimodality Therapy: A Multicentre Cohort Analysis. *J Oncol.* 2022; 7306198. doi: 10.1155/2022/7306198.
21. Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DI, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/SUO Guideline (2017; Amended 2020, 2024). *The Journal of urology.* 2024;212(1):3-10. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003981.
22. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer – Version 5.2024. 2024;October 28. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
23. Marq C, Souhami L, Cury FL, et al. Phase 1 Trial of Atezolizumab Plus Trimodal Therapy in Patients With Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021;110(3):738-741. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.12.033.

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

Žilní vstupy v onkologii – volba mezi PICC a portem

Viktor Maňásek

Komplexní onkologické centrum a Kanylační centrum Nemocnice Agel, Nový Jičín
Společnost pro porty a permanentní katétrů, Praha

Volba adekvátního žilního přístupu v onkologii je zásadní pro optimálně vedenou protinádorovou léčbu, je-li nezbytná parenterální aplikace. Léčba je většinou dlouhodobá, a proto preferujeme zavedení takového žilního přístupu, který nabízí maximum výhod pro daného pacienta. Jde tedy nejen o bezpečné zavedení s přihlédnutím k charakteru a délce plánované léčby, celkovému stavu nemocného včetně komorbidit a stavu žilního systému, ale rovněž o strategii péče o vstup během jeho používání. Stěžejní je edukace nemocného a jeho preference. V praxi řešíme nejčastěji situaci, zda indikovat PICC, anebo venózní port. V některých situacích je indikace konkrétního druhu žilního přístupu jasná, někdy se však možnost výběru obou druhů vstupů překrývají. Nicméně dle definovaných kritérií, zmíněných v textu, jsme schopni preferovat optimální žilní přístup u jednotlivých klinických diagnóz. S ohledem na rozšíření dostupnosti ultrazvuku, navigačních metod a širokého portfolia žilních vstupů i fixačních metod a pomůcek k ošetrovatelské péči máme možnost zajistit nemocného žilním přístupem, který přinese maximální benefit při redukci případných komplikací.

Klíčová slova: protinádorová léčba, PICC, hrudní port, PICC-port, chemoterapie, volba žilního vstupu.

Venous access in oncology – the choice between PICC and port

The choice of an adequate venous access in oncology is essential for an optimally managed anticancer treatment, if parenteral administration is necessary. The treatment is usually longterm with the need to prefer to introduce such a venous access that offers the maximum benefits for the patient. It is not only a matter of safe introduction, taking into account the type and duration of the treatment, the patient's general condition, including comorbidities, and the quality of the venous system, but also a strategy for the care of the venous access device during its use. Education of the patient and his preferences are very important. In practice, we most often deal with the situation of whether to indicate a PICC or a venous port. In some situations, the indication for a specific type of venous access is clear, but sometimes the choice of both types of access overlaps. However, according to the defined criteria mentioned in the text, we are able to prefer the optimal venous access for individual clinical diagnoses. With regard to the expansion of the availability of ultrasound, navigation methods and a wide portfolio of venous access as well as fixation methods and aids for nursing care, we have the opportunity to provide the patient with venous access, which will bring maximum benefit while reducing possible complications.

Key words: anticancer treatment, PICC, chest port, PICC-port, chemotherapy, venous access device choice.

Úvod

Onkologie je oborem, ve kterém je podávání nitrožilních léčiv stěžejní podmínkou

komplexní protinádorové terapie a problematika žilních přístupů je tudíž s touto oblastí medicíny těsně spjata. Většina střednědobých

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(2):91-99

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.019>

Článek přijat redakcí: 12. 1. 2025

Článek přijat k tisku: 11. 2. 2025

MUDr. Viktor Maňásek

viktor.manasek@nnj.agel.cz

a dlouhodobých žilních přístupů je indikována právě pro onkologické pacienty. Díky celosvětově narůstající incidenci malignit se předpokládá, že v další dekádě se objeví ještě více nemocných, u kterých bude indikována nitrožilní léčba v první linii. S narůstající úspěšností protinádorových postupů a rozvojem nových léčebných modalit se zdá, že potřeba adekvátního dlouhodobého žilního přístupu bude při zvyšující se prevalenci onemocnění nadále narůstající. Aktuálně se předpokládá, že denně je podáno celosvětově více než milion infuzí protinádorové terapie (1). U některých léčiv, podávaných striktně nitrožilně (např. některé druhy cílené terapie nebo imuno-onkologické léčby), se sice vyskytují nově varianty podkožního podání, nicméně intravenózní podání je stále dominantní. Při volbě optimálního žilního vstupu počítáme s tím, že nebude pravděpodobně použit jen k podání látek s protinádorovým efektem, ale také k doprovodné terapii. Tou může být hydratační podpora, iontová substituce, podávání protiinfekčních látek, parenterální výživy nebo krevních derivátů a celé řady specifických léčiv rozličných vlastností včetně anestetik nebo analgetik. Navzdory širokému používání systémové nitrožilní léčby není ideální žilní vstup jasně definován, nicméně s ohledem na výsledky posledních studií jsme schopni vybrat takový vstup, ze kterého bude největší prospěch (2).

Po zjištění malignity jsou indikována „stagingová“ vyšetření, na základě kterých je možno odhadnout s určitou mírou pravděpodobnosti prognózu onemocnění a vypracovat léčebnou strategii pro konkrétního pacienta. Součástí komplexní rozvahy by neměla být jen volba a načasování druhu jednotlivých léčebných modalit, ale rovněž vypracování plánu podpůrné léčby. Tou je myšlena především včasná a soustavná nutriční intervence, analgetizace, psychologická podpora a řešení symptomů, které doprovázejí přítomnost zhoubného onemocnění. Ideální je situace, kdy je již před zahájením léčby provedena rozvaha týkající se volby adekvátního žilního přístupu. Indikace zavedení vstupu z důvodu vyčerpání periferního žilního systému předchází léčbou by mělo být minulostí, neboť je důkazem zanedbání péče navzdory podávání jinak velmi účinných a drahých léčiv.

Při volbě žilního přístupu v onkologii hodnotíme obecně několik oblastí, které nám pomohou zvolit správný typ žilního vstupu pro konkrétního pacienta tak, abych z něj měl největší prospěch při minimalizaci rizika komplikací. Posuzujeme charakter samotné léčby, zkoumáme stav žilního systému a faktory zohledňující celkový stav pacienta.

Faktory, ovlivňující volbu žilního přístupu

1. Druh a délka plánované léčby

Dle druhu a rozsahu nádorového onemocnění je volena konkrétní léčebná strategie. Někdy je dostatečnou modalitou pouze chirurgická intervence, mnohdy je však nutná kombinace s dalšími možnostmi protinádorové léčby, jako je radioterapie, chemoterapie, cílená léčba včetně imuno-onkologické terapie a další. Záleží rovněž na tom, zda se jedná o kurativní léčebný potenciál, anebo je terapie paliativní. Systémovou nitrožilní léčbu můžeme podávat neoadjuvantně (s cílem zmenšení nádoru před chirurgickým výkonem), konkomitantně (např. současně s ozařováním) nebo adjuvantně.

Jednotlivé onkologické diagnózy jsou léčeny různými protinádorovými režimy, jejichž typ a délka záleží na druhu nádoru a jeho stadiu. Délka plánované léčby je stěžejním faktorem pro rozhodování o druhu žilního vstupu. Dalším podstatným faktorem je pak frekvence podávání parenterální terapie. Důležitým hlediskem je rovněž riziko relapsu malignity, kde má nezastupitelnou úlohu v indikační rozvaze právě onkolog, třebaže nebude daný žilní vstup sám zavádět. Nicméně je schopen vytipovat rizikovou skupinu pacientů, u kterých je vyšší riziko rekurence malignity (typicky u nádorů prsu nebo ovaria) a tato skutečnost může pomoci zavádějícímu zdravotníkovi ve volbě daného žilního vstupu. Vhodná je i informace o rizikovitosti podávaných léčiv (např. plánovaném podávání cytostatik ze skupiny vezikantů, typicky antracyklinů) a schématu konkrétního režimu (bolusová aplikace, protražovaná kontinuální aplikace apod.) (3).

Pro krátkodobou, příp. střednědobou léčbu je důležité, bude-li probíhat za hospitalizace, anebo v domácím prostředí. Netunelizované centrální kanyly nejsou určeny k léčbě v do-

mácích podmínkách, stěžejní pro možnost dimise s trvalým žilním vstupem je pak edukace a správná ošetrovatelská péče.

2. Stav žilního systému

Samotný stav žilního systému je důležitým, ne však rozhodujícím faktorem pro indikaci permanentního žilního vstupu. Každopádně zhodnocení stavu žilního systému je zásadní pro volbu druhu vstupu. Samozřejmostí je rozvaha ohledně možnosti žilního přístupu u tzv. DIVA pacientů („difficult intravenous access“). Pro zavedení daného druhu katétru je důležité zhodnocení kalibru žil a jejich průběhu, definování překážek ke kanylaci (stomie, nádorové rány, stavy po operaci aj.). V případě, že by byla např. medicínská indikace k zavedení PICC (centrální katétr zavedený z periferie), ale kalibr žil v oblasti paže je nedostatečný, je třeba volit jinou alternativu (nejčastěji kanylaci větší žíly v oblasti podklíčku nebo nadklíčku s následnou tunelizací). Stejně tak při okluzi horní duté žíly tumorem je ke zvážení kanylace do povodní dolní duté žíly. Při přítomnosti rizikových faktorů pro extravazaci je vhodné zvážit zavedení centrálního žilního vstupu. Zde řadíme obecně žíly drobné, fragilní, tvrdé, sklerotické, příp. příliš pohyblivé (např. u seniorů). Nápomocným údajem je i anamnéza častých venepunkcí nebo předchozí chemoterapie do periferních žil, vedoucí k devastaci periferního žilního řečiště (Obr. 1–4). Ke správnému zhodnocení stavu žilního systému slouží protokoly využívající ultrazvukové vyšetření – RaPeVA, RaCeVA a RaFeVA (4–6).

3. Faktory, zohledňující celkový stav pacienta

K definitivnímu rozhodnutí o typu optimálního vstupu je důležité zhodnotit faktory na straně pacienta. Jedná se o komorbiditu, parametry srážlivosti, nutriční stav a definitivní postoj a názor pacienta, který se rozhoduje na základě námi podaných informací. Důležitá je v rozhodovacím procesu znalost pracovní a sociální anamnézy – pohyb s pomocí francouzských holí (interference s výstupem katétru na paži) je zatěžující u nemocných s omezenou mobilitou, pacienta limituje při oblékání a osobní hygieně (obtížnější sprchování a koupání). U obézních nebo výrazně

Obr. 1–4. Devastace žilního systému podáváním léčiv nevhodných k aplikaci do periferního řečiště. Obr. 1. archiv Kalodová Hadačová J., IHOK FN Brno, Obr. 2, 3. archiv Vykoukalová E., Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno, Obr. 4. archiv Mgr. Šeflová L., FN Olomouc



kachektických nemocných musíme volbu optimálního vstupu přísně individualizovat.

Specifika žilního přístupu v onkologii:

Přítomnost malignity a její specifická terapie i jedinečné nežádoucí účinky mohou v některých ohledech odlišovat nemocné od těch, kteří zhoubným onemocněním netrpí.

- Léčba je mnohdy dlouhodobá. V případě lokalizovaného onemocnění bez nutnosti systémové parenterální terapie si můžeme vystačit s krátkodobými žilními přístupy, nicméně je-li léčba plánovaná v řádů několika měsíců až let, neobejdeme se bez střednědobých a dlouhodobých žilních vstupů. Při dlouhodobém podávání do periferie je žilní systém výrazně zatěžován, dochází k postupnému vyčerpávání žilního systému. U pacientů jsou navíc indikovány časté krevní odběry a permanentní žilní vstup je prevencí opakovaných venepunkcí, které mohou být pro nemocného samy o sobě zatěžující, zvláště při žilní nedostatečnosti.
- Snaha o sanaci vstupu navzdory komplikacím. Na rozdíl od jiných oblastí medicíny, kdy je při komplikaci žilního katétru (typicky infekční nebo trombotické) indikována

mnohdy jeho výměna, převládá v onkologii s ohledem na potřebu dlouhodobé terapie snaha o řešení této komplikace s ponecháním daného vstupu, je-li to samozřejmě možné. Typickým příkladem je pacient s PICC nebo portem a hlubokou žilní trombózou, která má být léčena při ponechání vstupu (7) nebo infekční komplikace, kdy žilní přístup sanujeme (možnosti protiinfekčních zátek, systémová antibiotická terapie, lokální léčba výstupu katétru apod.).

- Ponechání žilního vstupu po úspěšné léčbě. Obecně platí pravidlo, že žilní vstup je ponechán po celou dobu probíhající léčby a odstraněn po jejím ukončení. Obecně tolerujeme ponechání žilního vstupu do provedení „restagingových“ vyšetření s potvrzením navození celkové remise nemoci. Běžnou variantou je však např. ponechání portu onkologem z důvodu vysokého rizika relapsu. Vždy bychom však měli mít v plánu extrakci vstupu, protože dlouhodobé ponechání je jednak zatěžující pro pacienta z důvodu docházení k ošetřování, jednak se obáváme rizika obtížnější extrakce v budoucnu, což může nastat zvláště při dlouhodobém ponechání PICC-portu.

- Pokrok v rozvoji léčebných metod. Onkologie představuje obor, ve kterém dochází k rychlým změnám v léčebné strategii, dané nástupem nových léčiv, které mění k lepšímu prognózu nemocných. Máme variantu více léčebných linií, velkým milníkem je zavedení imunoterapie. Díky těmto možnostem narůstá indikace dlouhodobých totálně implantabilních vstupů (nejčastěji hrudních portů a PICC-portů) (8,9).
- Omezení přístupových cest pro žilní kanylaci. Mnohdy se setkáváme s anatomickými odchylkami, které jsou dány změnou průběhu žil v důsledku přítomnosti nádoru. Typicky se tak může dít u nádorů v oblasti krku, hrudníku a mediastinu. V pokročilých případech se můžeme setkat i se syndromem horní duté žíly. Pokročilé masy nádoru, případně s přítomností nádorového rozpadu, mohou být překážkou ke kanylaci ze zvyklých lokalit. Přítomnost tracheostomie může být riziková pro zavedení katétru z oblasti nadklíčku nebo podklíčku pro zvýšené riziko infekčních komplikací. Samostatným tématem je kanylace na straně výkonu v axile. Typicky se jedná o pacientky, u kterých je provedena extrakce axilárních mizních uzlin a není doporučeno provádět následné venepunkce na končetině postižené strany z důvodu rizika rozvoje lymfedému, který by mohl nastat následkem zanesené infekce s obliterací lymfatik. Tyto pacientky jsou tedy limitovány venepunkcemi na končetině zdravé strany.
- Vyšší riziko infekčních komplikací. S ohledem na podávání imunosupresivní léčby a cyklické neutropenie jsou onkologičtí pacienti vystaveni vyššímu riziku infekčních komplikací.
- Vyšší riziko krvácivých komplikací. Je dáno obecně přítomností nádoru, který může spontánně krváčet, agresivní protinádorová terapie může vést k rozvoji trombocytopenie (10).
- Vyšší riziko tromboembolické nemoci (CAT, cancer associated thromboembolism, zahrnující hlubokou žilní trombózu a plicní embolii). Incidence CAT u onkologických pacientů vzhledem ke zlepšení možností protinádorové léčby a prodloužení života

nemocných stoupá. Zhoubný nádor je spojen s hyperkoagulačním stavem. U všech malignit je incidence CAT 3 %, u léčených systémovou chemoterapií přes 5 % (7).

Volba druhu žilního vstupu v onkologii

S ohledem na časovou náročnost protinádorové léčby málokdy vystačíme s krátkodobými žilními přístupy, ať už periferními (krátká a dlouhá periferní kanyla, midline) nebo netunelizovaným CICC (centrálně zaváděný centrální katétr). Pro léčbu v řádu měsíců a let je k dispozici tunelizovaný CICC, PICC nebo TIVAD (totálně implantovaný žilní vstup), tedy port (hrudní/femorální port, příp. PICC-port) (Obr. 5–9). Klasický tunelizovaný centrální katétr s manžetou (Broviacův nebo Hickmanův katétr) může sloužit k déletrvajícím protinádorové léčbě, nicméně v našich podmínkách je tento vstup využíván dominantně k podávání parenterální domácí výživy (PV). Při indikaci PV v onkologii přibývá nemocných, kterým je zaveden PICC z nadklíčku nebo podklíčku s tunelizací na přední stěnu hrudní (11).

Je-li indikován dlouhodobý žilní vstup, stojíme nejčastěji před rozhodnutím, zda zvolit PICC nebo port. Obecně jsou čím dál víc zaváděny porty na úkor PICC, a to z těchto důvodů: prodlužování délky protinádorové terapie, možnosti více léčebných linií, nástup imunoterapie (měnící dramaticky prognózu některých malignit), nástup PICC-portů. Zvláště PICC-porty přinášejí benefit, který je dán nižším rizikem periprocedurálních komplikací ve srovnání s implantací hrudního portu a lepším komfortem pro pacienta ve srovnání s PICC, výhodou je rovněž výborný kosmetický efekt (absence jizvy v dekoltu). Praktická doporučení mezinárodních onkologických společností ohledně volby žilního vstupu nejsou průběžně aktualizována (12), v ČR se opíráme především o doporučení národních odborných společností (SPPK, PSNPO při ČOS, SKVIMP), které definovaly doporučení pro volbu žilního vstupu v onkologii v r. 2021 (2).

V případě, že je indikována léčba do 3 měsíců, je ideálním vstupem pro většinu malignit PICC. S kratší léčbou se můžeme setkat např. u germinálních nádorů varlete, kde není podávána chemoterapie s vezikanty, u této diagnózy je navíc zavedení centrálního vstupu

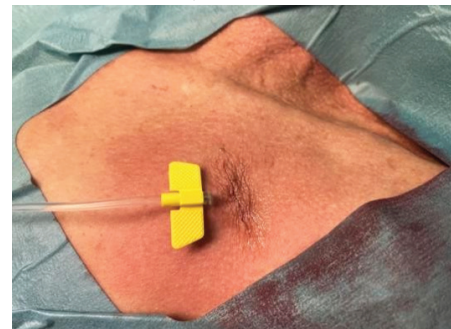
Obr. 5. PICC-port v oblasti pravé paže s napíchnutou Huberovou jehlou. Archiv MUDr. Maňásek V., KOC a Kanylační centrum nemocnice Agel Nový Jičín



Obr. 7. PICC v oblasti levé paže, fixace SecurA cath, krytí Excilon + Tegaderm. Archiv MUDr. Maňásek V., KOC a Kanylační centrum nemocnice Agel Nový Jičín



Obr. 6. Hrudní port zavedený cestou vena axillaris l. sin. s napíchnutou Huberovou jehlou, fixace operační rány kyanokrylátovým lepidlem. Archiv MUDr. Maňásek V., KOC a Kanylační centrum nemocnice Agel Nový Jičín



Obr. 8. Využití PICC (pro jeho dostatečnou délku) ve formě CICC k tunelizaci z pravé jugulární žíly na přední stěnu hrudní. Archiv MUDr. Maňásek V., KOC a Kanylační centrum nemocnice Agel Nový Jičín



Obr. 9. Tunelizace 30 cm CICC z pravé jugulární žíly na přední stěnu hrudní. Archiv MUDr. Maňásek V., KOC a Kanylační centrum nemocnice Agel Nový Jičín



rizikovější (viz dále). Nevyžadují-li vlastnosti léčiva podání do centrálního žilního systému, je možná aplikace do periferie, jinak je možné zavést dočasně CICC. Je však nutno poznamenat, že ze všech periferních vstupů je možno k ambulantnímu ponechání využít

pouze midline. Ostatní periferní vstupy lze využívat pouze za hospitalizace.

Podávání rizikových cytostatik periferními vstupy je hrubou medicínskou i forenzní chybou a rizikem pro pacienta. Je-li zřejmé, že léčba bude delší než 6 měsíců a/nebo

jde o paliativní strategii, kde se očekává aktivní léčba navzdory navození dočasné nebo celkové remise, je zpravidla optimálním vstupem nitrožilní port. S ohledem na délku zavedení je u portu nejméně komplikací, především infekčních, a to při nejlepším komfortu pro pacienta (13, 14). Některé studie rovněž uvádějí, že při léčbě o délce do 6 měsíců je ekonomicky efektivnější PICC, při délce nad 6 měsíců port, obecně se však práce shodují na tom, že pro relevantní zhodnocení ekonomické efektivity není k dispozici dostatek větších studií (15, 16). Nedávná britská studie hodnotila klinické a ekonomické srovnání PICC, portu a tunelizované CICC Hickmanova typu s doporučením preferovat port pro většinu onkologických pacientů, podstupujících systémovou chemoterapii (9). Metaanalýza z r. 2022 u takřka 12 tis. pacientů uvádí, že riziko trombembolické nemoci je u portu nižší než u PICC (17). Recentní analýzy se shodují na tom, že port je preferován v situaci, kdy je potřeba intermitentní dlouhodobá nebo vysokodávkovaná chemoterapie, PICC může být naopak prospěšnější pro krátkodobou chemoterapii nebo kontinuální krátkodobou podpůrnou léčbu (13). Nejsložitější tedy bývá rozhodnutí, jaký vstup zvolit v případě, že je indikována léčba v délce 3–6 měsíců. Je pak nutno přihlédnout k dalším faktorům a vybrat alternativu, se kterou bude pacient spokojen. U každého druhu vstupu je nutné zohlednit specifické spektrum komplikací, kterou mohou daný vstup doprovázet (18).

Bude-li vstup využíván často (tedy denně, anebo minimálně 1× týdně), nabízí se zavedení PICC. Jedná se nejčastěji o situace, kdy je aplikována chemoterapie v týdenním režimu, anebo má pacient doplňkovou PV. V případě, že je léčba nepravidelná nebo bude podávána jednou za 3–4 týdny, nabízí se zavedení portu z důvodu většího komfortu a redukce rizika infekčních komplikací.

Při aplikaci do portu i PICC je třeba dodržovat zásady přísné antiseptiky, pro péči v domácích podmínkách je snazší ošetřování PICC. Výhodou portu je absence nutnosti jakékoliv péče v mezidobí, kdy dostačuje proplach 1× za 8–12 týdnů, naopak výrobci PICC doporučují proplach 1× týdně s výměnou krytí. U pacienta, docházejícího na léčbu každé 3 týdny je pak logickou volbou venózní port.

Indikátorem pro výběr vstupu může být procedura samotná, protože k zavedení portu je nutná tolerance horizontální polohy pacientem po dobu přibližně 30 minut. To může být obtížné, je-li přítomna dechová nedostatečnost nebo dráždivý kašel (metastatické postižení plic, výpotky, kardiální insuficience apod.). S ohledem na menší časovou náročnost a možnost zavedení v semihorizontální poloze nebo vsedě je pak ke zvážení volba PICC.

Pacienti v horším výkonnostním stavu, v symptomatické péči a omezenou délkou přežití mohou profitovat spíše ze zavedení PICC, je-li však pacient v dobrém klinickém stavu a absolvuje ambulantní léčbu, je metodou volby nabídka portu.

Pro zavedení portu je nezbytný uspokojivý koagulogram a hladina trombocytů, požadované hodnoty stanovuje operátor, většinou je požadována hladina INR do 1,5 a hladina trombocytů nad $50 \times 10^9/l$. Zavedení PICC je naopak elegantní možností zajištění centrálního řečiště i v případě těžké trombocytopenie nebo koagulopatie. Italská společnost GAVeCeLT nově rozděluje pacienty do tří skupin dle míry invazivity (a vyššího rizika krvácivých komplikací) jednotlivých druhů kanylací (10). Mezi minimálně invazivní patří zavedení nebo odstranění periferních katétrů, netunelizovaných PICC a FICC cestou povrchové femorální žíly. Mezi středně invazivní řadíme netunelizované CICC a FICC cestou společné femorální žíly, tunelizované PICC a netunelizované dialyzační katetry. Do skupiny vyššího rizika krvácivých komplikací pak tunelizované CICC, FICC a dialyzační katetry, TIVAD (hrudní porty, PICC-porty i FICC-porty). U pacientů s vyšším rizikem krvácení by měly být v případě elektivního výkonu nejprve upraveny parametry krevní srážlivosti.

V emergentní situaci je pak doporučeno volit nejméně rizikový vstup (viz dělení výše). Stejně je použití ultrazvuku, doporučuje se mikropunkční set.

Obecné preference pro zavedení PICC nebo portu uvádí tabulka 1.

Volba žilního vstupu u konkrétních malignit

Nádory hlavy a krku

Systémová terapie nádorů hlavy a krku je indikována nejčastěji jako konkomitantní v kombinaci s radioterapií, anebo paliativní při generalizovaném onemocnění. PICC je vhodným vstupem pro tento typ nádorů. Kanylací v oblasti paže nevstupujeme do oblasti, kde je přítomno nádorové onemocnění, nevádí tedy ani pooperační terén, případně poradiační reakce v dané lokalitě. V případě tracheostomie je PICC vstupem, který je dostatečně daleko od inkriminované oblasti, a to přináší menší riziko infekčních komplikací ve srovnání s CICC nebo portem. Jelikož se jedná o nutričně rizikovou diagnózu, může být indikována rovněž doplňková PV, která je někdy žádoucí navzdory přítomnosti PEG. V případě generalizace a indikace paliativní systémové léčby může být optimální variantou implantace PICC-portu (19, 20).

Nádory jícnu a žaludku

V případě neoadjuvantní konkomitantní radiochemoterapie spinocelulárního nádoru jícnu (indikace u lokálně pokročilého onemocnění cT3-T4 nebo cN1-3 M0) je vhodné zavedení PICC. Podává se chemoterapie na bazi 5-fluorouracilu a platinového derivátu (nejčastěji v 1. a 5. týdnu radioterapie) nebo režim paklitaxel/karboplatina podávaný 1×

Tab. 1. Obecná preference pro zavedení PICC nebo portu

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

týdně 5x. Po provedení restagingu je při příznivém efektu radiochemoterapie indikována operační revize. V případě změny léčebné strategie (nemožnost chirurgické intervence) může být PICC použit k dokončení systémové terapie v paliativním záměru. U lokalizace nádoru v oblasti krčního jícnu může být radikální radiochemoterapie definitivním řešením. U adenokarcinomů gastroezofageálního juncce a žaludku je indikován spíše port, ať už v indikaci sekvenční systémové léčby (neoadjuvance-chirurgie-adjuvance) anebo v paliaci. Pro lokálně pokročilé adenokarcinomy jícnu a gastroezofageálního juncce je indikována perioperační chemoterapie nebo neoadjuvantní chemoradioterapie. Perioperační chemoterapie je založena na kombinaci docetaxelu, oxaliplatinu a fluoropyrimidinu, případně dle stavu pacienta, jeho věku a komorbidit pouze na dvojkombinaci platinového derivátu a fluoropyrimidinu, v celkové délce 8–9 týdnů před a 8–9 týdnů po operaci. Nově existuje i varianta imunoterapie, a to v adjuvanci i v rámci systémové léčby generalizovaného onemocnění nádorů jícnu i žaludku. Port je tedy optimálním vstupem. PICC může být po individuálním zvážení vhodnější v případě horního subileózního stavu pro podávání PV.

Kolorektální karcinom

PICC využíváme především u lokoregionálně pokročilých nádorů rekta, kdy je indikována neoadjuvantní chemoradioterapie a v případě adjuvantní systémové léčby kolorektálního karcinomu, která je indikována na dobu 3–6 měsíců (délka je dána stadiem onemocnění). Generalizovaný kolorektální karcinom je onemocněním, kde však většinou indikujeme zavedení portu. Léčba je zde většinou dlouhodobá (v řádu let), nejčastěji jsou podávány režimy s kontinuálním 5-fluorouracilem +/- cílenou terapií a k dispozici je více terapeutických linií. S ohledem na kožní reakce při terapii cílenou terapií anti-EGFR protilátkami (cetuximab, panitumumab) je navíc port vhodnější z důvodu absence krytí, které v případě PICC může vést k iritaci kůže a lokálním komplikacím v místě výstupu katetru. V případě indikace anti-VEGF terapie (bevacizumab, aflibercept) je vhodná implantace portu před zahájením této léčby, neboť kanylace centrálního žilního systému na již

nastavené léčbě může vést k vyššímu riziku trombotických komplikací. PICC je ke zvažení u nemocných, u kterých jsou přítomny symptomatické peritoneální metastázy s omezením absorpční schopnosti GIT a je podávána PV, případně u pacientů, kteří nejsou indikováni ke specifické protinádorové terapii, ale je indikována domácí parenterální výživa.

Spinocelulární karcinom anu

Primární léčebnou modalitou spinocelulárního karcinomu anu je radikální radiochemoterapie, v 1. a 5. týdnů ozařování je nejčastěji podávána chemoterapie v režimu mitomycin + 5-fluorouracil v kontinuálním režimu, a proto je indikováno zajištění centrální žíly. PICC se osvědčil v této indikaci, kdy jej ponecháváme po celou dobu radikální léčby, v případě rozvoje toxicity používáme dále k tekutinové a elektrolytové substituci během průjmů v rámci enteritidy, příp. k doplňkové PV a ke krevním odběrům. Průměrná doba zavedení u této diagnózy je cca 8–12 týdnů. Postupná regrese nádoru po skončení chemoradioterapie může trvat několik měsíců, proto hodnotíme odpověď na chemoradioterapii za 8–12 týdnů, definitivní výsledek léčby lze hodnotit po 6 měsících. U pacientů IV. klinického stadia je variantou implantace portu.

Nádory jater, slinivky a žlučových cest

Systémová terapie cholangiocelulárního karcinomu a nádorů pankreatu má většinou paliativní charakter a rozhodnutí o volbě mezi PICC a portem je přísně individuální. U nemocných v dobrém klinickém stavu, bez masivní nádorové nálože a s očekávanou delší dobou přežití, je spíše indikován port, u pacientů v horším klinickém stavu, s pokročilým metastatickým postižením jater, obstrukcí žlučových cest nebo recidivujícími cholangitidami se zdá smysluplnější PICC. Nejčastějším režimem u nádorů žlučových cest je režim cisplatina + gemcitabin v dávkování den 1,8 a 3 týdny, nově rovněž možnost kombinace s imunoterapií durvalumab nebo pembrolizumab. U nemocných se stabilizací nemoci na chemoimunoterapii může být benefitem zavedení portu. FOLFIRINOX (podávaná každé 2 týdny) je terapií volby u pacientů s generalizovaným nádorem pankreatu v dobrém celko-

vém stavu (PS 0–1), mladších 75 let, s normální hodnotou bilirubinu a bez limitujících komorbidit, alternativou je režim gemcitabin + nab-paklitaxel (paklitaxel vázaný na albumin) podávaný den 1, 8, 15 každé 4 týdny. U nádorů slinivky a žlučových cest je doporučeno vyšetřování prediktivních markerů na molekulární úrovni s možností podání cílené terapie. Systémová cílená terapie hepatocelulárního karcinomu (atezolizumab + bevacizumab) je podávána nejčastěji do portu každé 3 týdny, nicméně s ohledem na možnosti jiné perorální terapie je tato často také preferována.

Nádory plic vč. syndromu horní duté žíly

Léčba nemalobuněčného plicního karcinomu prošla velkými změnami v posledních deseti letech a hojně využíváme cílené terapie podávané na základě molekulárně-genetického testování nádoru, široké indikace má rovněž imunoterapie. S ohledem na lepší prognózu pacientů s možnostmi kombinované léčby indikujeme v současnosti nejvíce léčbu zavedeným portem. Žilní vstupy jsou využívány pro podávání chemoterapie v neoadjuvanci, adjuvanci i paliaci, na významu nabývá kombinovaná immunochemoterapie. Molekulárně cílená terapie nemalobuněčného karcinomu plic je převážně perorální. U malobuněčného plicního karcinomu v extenzivním stadiu si zachoval své místo PICC, především z důvodu přítomnosti velké nádorové masy, v krajním případě s rozvinutým syndromem horní duté žíly. Při znalosti obturace horní duté žíly nádorovou masou je v praxi běžně využívaným postupem aplikace jednoho cyklu chemoterapie do periferní žíly (nejedná se o cytostatika ze skupiny vezikantů) a po partiální regresi nádoru zavedení definitivního žilního vstupu. Osvědčila se také kanylace via vena femoralis, při zavedení PICC nebo portu touto cestou jsou komplikace minimální a pacienti jsou schopni absolvovat celou první linii systémové léčby.

Nádory prsu

Nádory prsu představují pestrou skupinu diagnóz, které se mohou významně lišit svou agresivitou, prognózou a možnostmi použitelných léčebných modalit (teoreticky může být indikována chirurgie,

chemoterapie, radioterapie, hormonální léčba, cílená terapie, imunoterapie). PICC indikujeme u krátkodobé adjuvantní terapie v délce 3 měsíců (4 cykly chemoterapie v režimu doxorubicin + cyklofosamid nebo 12 aplikací paklitaxelu). Ve studii fáze 2 francouzských autorů byl sledován výskyt komplikací a tolerance PICC nebo portu u pacientek s časným nádorem prsu, indikovaných k adjuvantní chemoterapii. Výskyt komplikací (především trombotických) byl vyšší ve skupině pacientek s PICC, navíc při horším komfortu ve srovnání s portem (21). Nicméně všechny pacientky měly 6měsíční adjuvantní terapii, žilní vstupy nebyly zaváděny za I-EKG navigace. V případě indikace léčby na 6 měsíců se v našich podmínkách rovněž kloníme k zavedení portu. Pacientka, indikována k neoadjuvantní léčbě, by měla mít optimálně zaveden nitrožilní port, neboť terapie je půlroční, následována chirurgickou intervencí a adjuvantní radioterapií. Dle profilu nádoru pak může pokračovat další cílená terapie nebo hormonální léčba, která je však k dispozici v podkožní a perorální formě. Vzhledem k charakteru používaných cytostatik s potenciálem závažného poškození pacienta v případě extravazace (antracykliny i taxany patří mezi zpuchýřňující cytostatika, tzv. vezikanty) je podávání cestou periferní žíly zbytečným hazardem. Rozšiřuje se zavádění PICC-portů s ohledem na příznivý kosmetický efekt, daný absencí jizvy v dekoltu (20). Recentní studie, hodnotící kvalitu života pacientek při neoadjuvantní chemoterapii prsního karcinomu, podávané cestou PICC nebo PICC-portu prokázala, že PICC-porty jsou lépe akceptovány, a to především ve skupině pacientek pod 60 let věku (22). Ve výskytu komplikací v souvislosti s oběma druhy žilních vstupů nebyl signifikantní rozdíl. V případě bilaterálních nádorů prsu po výkonu v axile je optimální zavedení hrudního portu z kanylace jugulární žíly. Zavedení PICC nebo PICC-portu přináší vyšší riziko rozvoje lymfedému. Nicméně v případě neoadjuvantní terapie jsou i tyto vstupy možné, je však nutno počítat s plánovaným výkonem v axile po neoadjuvantní léčbě. Velká část pacientek je i při generalizaci malignity indikována k léčbě, která nemusí být nitrožilní, dlouhodobý žilní vstup pak zavádí-

me až v případě nutnosti systémové chemoterapie v dalších liniích progredující nemoci, anebo z důvodu nedostatečnosti periferního žilního systému pro krevní odběry.

Maligní melanom

Zavedení nových léčebných možností maligního melanomu (cílená terapie a imuno-onkologická léčba) vedlo k dramatické změně prognózy tohoto agresivního onemocnění. Adjuvantní terapie je indikována v délce trvání do 12 měsíců (cílená terapie je perorální, kdežto imunoterapie intravenózní). S ohledem na výrazné prodloužení přežívání pacientů je v případě imuno-onkologické léčby nejčastěji indikováno zavedení venózního portu (s indikací léčby dle typu preprátu buďto do progresu nebo max. do 2 let).

Sarkomy měkkých tkání

Léčba pokročilých a generalizovaných sarkomů měkkých tkání probíhá většinou ambulantně, cyklicky (nejčastěji v 3týdenních intervalech), s ohledem na několikátýdenní období mezi aplikacemi je zaváděn většinou port.

Nádory ovaria

U nádorů ovaria může být PICC zaveden v případě krátkodobé adjuvantní léčby, většinou je však systémová léčba indikována u pacientek klinického stadia III a IV a v tomto případě volíme venózní port. Z důvodu vysokého rizika relapsu u pacientek klinického stadia FIGO IIIC, navzdory radikální operabilitě a navození celkové emise nemoci, je rovněž snaha ponechat port *in situ* pro možnost zahájení dalších linií léčby. PICC je naopak přínosný při rozsáhlém postižení peritonea a nemožnosti podání další léčby (typicky tzv. „frozen abdomen“), kdy mnohdy nejsou přítomny viscerální metastázy a pacientka může být indikována k dlouhodobé domácí parenterální výživě.

Nádory dělohy

U děložních nádorů jsou v rámci radikální radiochemoterapie zaváděny nejčastěji dočasně PICC, při generalizované nemoci porty. S ohledem na narůstající indikace neoadjuvantní chemoterapie před radikální radiochemoterapií lokálně pokročilých nádorů děložního čípku se nabízí varianta PICC (např. režim 6x CHT weekly – 6týdenní RTCHT), je-li však žilní vstup

zaveden včas a počítá se s jeho využitím např. i při následné brachyterapii, je opodstatněné zavedení hrudního portu nebo PICC-portu s ohledem na lepší toleranci pacientkou.

Nádory varlat

Germinální nádory varlat patří mezi malignity s dobrou prognózou ve srovnání s ostatními solidními tumory. Při lokalizované nemoci je mnohdy dostačujícím výkonem radikální orchiektomie, v případě přítomnosti rizikových faktorů pro relaps případně doplněna o podání 1–2 cyklů monoterapie karboplatinou u seminomů nebo 1–2 cykly chemoterapie v režimu BEP (bleomycin, etoposide, cisplatina). U nádorů vyšších klinických stadií bývají indikovány 3–4 cykly režimu, založené na cisplatině. Indikace centrálních žilních vstupů je u této skupiny nemocných velice kontroverzní s ohledem na výsledky studií a praktické zkušenosti onkologických center. Ty dokazují, že u této skupiny nemocných je výrazně vyšší riziko trombotických komplikací (2,326). V mezinárodní československé studii, prezentované v r. 2024 na konferenci WoCoVA, bylo hodnoceno takřka 300 pacientů s nádory varlete podstupujících chemoterapii v režimu BEP. Výskyt trombózy byl 12,5 % v případě zavedeného portu a u PICC dokonce 14,5 % (27). Tato zjištění jsou matoucí, neboť léčba je podávána nejčastěji mladým pacientům bez komorbidit s dostatečně širokým žilním systémem. Hypotéza vyššího rizika trombotických příhod se opírá o rozvoj endoteliální dysfunkce dané podáním cisplatin v kombinaci s podáváním kortikoidů v antiemetické indikaci a následně růstových faktorů krevetvorby. Většina pracovišť tedy volí podávání do periferního řečiště (28), zavedení netunelizované PICC na omezenou dobu 5 dní úvodního cyklu chemoterapie (s dokončením krátké aplikace bleomycinu do periferie ve 2. a 3. týdnu daného cyklu) nebo zavedení PICC či portu za současného nastavení na terapeutickou antikoagulační terapii.

Nádory ledvin

S rozvojem cílené terapie a imunoterapie se radikálně změnila prognóza nemocných s pokročilými nádory ledvin. Z chemorezistentní nemoci s infaustní prognózou se stalo onemocnění s potenciálem navození celkové remise

i přes generalizaci. Např. při indikaci kombinované imunoterapie nivolumab + ipilimumab v 1. metastatické linii je léčba nivolumabem podávána do celkové doby 60 měsíců. Ačkoliv se jedná o krátkou infuzi 1x za 4 týdny a je možná aplikace do periferního řečiště, u velké části nemocných je zaváděn venózní port.

Nádory močového měchýře

V případě nádorů od rozsahu T2 výše může být indikována neoadjuvatní terapie. Jedná se o režim cisplatina + gemcitabin, příp. režim M-VAC, který se s výhodou podával formou PICC s ohledem na 4 cykly neoadjuvatní léčby. Změnu přinesla možnost

adjuvantního podání imunoterapie pro pacienty s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. S ohledem na další roční adjuvanci pak dává smysl implantace portu. U generalizovaných pacientů je k dispozici více možností chemoterapie i imunoterapie checkpoint inhibitory, a proto se nabízí implantace portu.

Nádory prostaty

Terapie generalizovaných nádorů prostaty je dominantně založena na léčbě, která je perorální, anebo podkožní. V případě indikace i. v. chemoterapie se však můžeme setkat s indikací docetaxelu, který má vlastnosti rizikové pro periferní aplikaci. Volba druhu centrálního

vstupu se odvíjí od obecné indikace chemoterapie a celkového stavu pacienta (rizikovitost pacienta, nádorová nálož, citlivost k hormonální léčbě). U hormon-senzitivních nádorů je většinou možno zavést PICC (indikace 6 cyklů chemoterapie à 3 týdny), u kastroché-rezistentních karcinomů můžeme zvážit i port (10 aplikací chemoterapie à 3 týdny).

Parenterální výživa v onkologii

Při volbě žilního vstupu pro parenterální výživu (PV) je stěžejní, je-li podávána jako doplňková PV a má dočasný charakter, anebo se jedná o PV totální a trvalou. Má-li pacient již nějaký dlouhodobý vstup zaveden (ty-

Tab. 2. Volba žilního vstupu u konkrétních malignit

Základní diagnóza	Preference PICC	Preference port (hrudní port nebo PICC-port)
Nádory hlavy a krku	■ konkomitantní RTCHT ■ předpoklad PV	■ generalizované onemocnění ■ optimálně preference PICC-portu u bulky postižení nebo tracheostomie
Nádory jícnu a žaludku	■ neoadjuvantní konkomitantní RTCHT spinocelulárního nádoru jícnu ■ horní subileus/ileus s předpokladem PV	■ perioperační terapie adenokarcinomů jícnu, GEJ a žaludku ■ generalizovaná onemocnění
Kolorektální karcinom	■ konkomitantní RTCHT nádorů rekta ■ adjuvantní CHT CRC délky 3 měsíce ■ předpoklad potřeby PV (symptomatické peritoneální metastázy, subileus)	■ generalizované onemocnění ■ adjuvantní CHT CRC délky 6 měsíců ■ při indikaci anti-VEGF zavedení portu ideálně před nasazením cílené terapie
Spinocelulární karcinom anu	■ radikální radiochemoterapie	■ generalizované onemocnění
Nádory jater, slinivky a žlučových cest	■ ŽC, pankreas neoadjuvance ■ ŽC, pankreas – pacienti v horším výkonnostním stavu, pokročilé metastatické postižení jater, obstrukce ŽC	■ ŽC, pankreas – bez výrazných systémových projevů nemoci, lepší výkonnostní stav ■ HCC na cílenou terapii
Nádory plic vč. syndromu horní duté žíly	■ SCLC ED ■ neoadjuvantní terapie plicních nádorů ■ u SCLC se sy VCS ke zvážení FICC (PICC cestou femorální žíly), příp. aplikace 1. c. CHT do periferie	■ NSCLC st. III, IV
Maligní melanom	■ podpůrná terapie generalizované nemoci	■ adjuvantní imunoterapie ■ generalizované onemocnění
Nádory prsu	■ 3měsíční adjuvantní terapie (např. 4x AC nebo 12x paclitaxel) ■ u bilat. ca mammae vždy kanylace jugulární žíly (PICC, pak tunelizace na přední stěnu hrudní)	■ 6měsíční neoadjuvantní terapie (preference PICC-portu – na rozhodnutí pacientky) ■ generalizované onemocnění s indikací nitrožilní léčby ■ u bilat. ca mamme preference jugulární žíly (a tudíž hrudního portu)
Sarkomy měkkých tkání	■ max. u dočasně indikovaných neoadjuvancí	■ systémová nitrožilní terapie
Nádory ovaria	■ krátká adjuvance ■ horší výkonnostní stav ■ předpoklad potřeby PV (symptomatické peritoneální metastázy, subileus)	■ dobrý výkonnostní stav ■ systémová terapie stadií IIIC a IV
Nádory dělohy	■ konkomitantní RTCHT	■ generalizované onemocnění ■ ke zvážení u sekvence neoadj. CHT – radik. RTCHT
Nádory varlat	■ u indikace 3 cyklů BEP – cave vyšší riziko HVT v souvislosti s katétre! zvážení antikoagulační terapie ■ u 1 cyklu BEP nebo 1 cyklu CBDCA aplikace do periferie nebo CICC	■ při indikaci 4 cyklů CHT, bulky postižení, dop. antikoagulační terapie pro vyšší riziko rozvoje HVT
Nádory ledvin	■ max. v rámci perioperační terapie jako alternativa k CICC	■ preferován pro systémovou terapii
Nádory močového měchýře	■ neoadjuvantní CHT	■ adjuvantní imunoterapie ■ terapie generalizovaného onemocnění
Nádory prostaty	■ docetaxel u hormonsenzitivního nádoru prostaty (6x q3w)	■ docetaxel u hormonrezistentního nádoru prostaty (10x q3q)
Hematoonkologie	■ leukemie ■ frekventní substituce (typicky MDS) ■ lymfomy terapie do 3 měsíců ■ trombocytopenie, koagulopatie ■ velká mediastinální masa ke zvážení FICC	■ lymfomy terapie nad 3 měsíce, převážně NHL ■ CHT a chemoimunoterapie u chronických leukemií

PICC – centrální kanyla zavedená periferní žílou, CICC – centrálně zavedená centrální kanyla (dříve CVK), FICC – PICC zavedený femorální žílou, RTCHT – radiochemoterapie, CRC – kolorektální karcinom, ŽC – nádory žlučových cest

picky nemocný s portem, který byl dosud využíván na podávání protinádorové léčby) a je nově indikována PV, využijeme stávajícího vstupu. U nemocných, u kterých je indikována dočasná doplňková PV, volíme s výhodou PICC. Jedná se nejčastěji o klíčová období protinádorové léčby, kdy je z různých důvodů znemožněn adekvátní enterální příjem – rozvoj mukozitidy při konkomitantní radiochemoterapii nádorů zažívacího traktu, perioperační období, intolerance enterální výživy apod... Totální PV bývá indikována v případě nemožnosti enterálního příjmu, ať už z důvodu chronického ileózního stavu, anebo ztráty střeva navzdory jinak úspěšné protinádorové léčbě. Volba žilního vstupu je

pak dána celkovým stavem nemocného, odhadem celkového přežití a volba mezi PICC, portem a tunelizovaným CICC se zakládá optimálně na dohodě mezi nutricionistou, ošetřujícím lékařem, pacientem, agenturou domácí péče a rodinou. Bude-li v plánu domácí podávání PV a samoobsluha pacientem, je dobré pamatovat na to, že pacient by měl mít „obě horní končetiny plně k dispozici.“ Pro tyto účely jsou vhodnější tunelizované vstupy na přední stěnu hrudní.

Hematoonkologie

S ohledem na specifika klinických diagnóz i komplikace se hematoonkologie částečně odlišuje od solidní onkologie, nicméně oba druhy

vstupů mají kromě tunelizovaných centrálních žilních kanyl své pevné postavení. PICC může volit u některých forem akutních myeloidních leukemií, úspěšně se osvědčil především u APL (akutní promyelocytární leukemie). PICC je vhodným vstupem k frekventní substituční terapii u pacientů s myelodysplastickým syndromem. Dále je obecně vhodný u nemocných s koagulopatií a trombocytopenií a pro nemocné s lymfomy, kdy bude terapie omezena na několik měsíců. U velké mediastinální masy je vhodný přístup do dolní duté žíly (zavedení FICC, případně implantace femorálního portu). Porty obecně indikujeme spíše u lymfomů a výjimečně i u chronických leukemií pro podávání chemoterapie a chemoimunoterapie.

LITERATURA

- Duggan C, Hernon O, Dunne R, et al. Vascular access device type for systemic anti-cancer therapies in cancer patients: A scoping review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;196:104277. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104277. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38492760.
- Maňásek V, Charvát J, Chovanec V, et al. Indications for venous access in oncology – recommendations of national professional societies and current state in the Czech Republic. *Klin Onkol*. 2021;34(3):192-201. English. doi: 10.48095/ccko2021192. PMID: 34362255.
- Vokurka S, Maňásek V, Hrabánková Navrátilová D, et al. Extravasation (paravasation) of chemotherapy drugs – updated recommendations (2020) for standard care in the Czech Republic from the cooperation of the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, Czech Society for Hematology, Oncology Section of the Czech Nurses Association and the Society for Ports and Permanent Catheters. *Klin Onkol*. 2020;33(5):390-395. English. doi: 10.14735/amko2020390. PMID: 33108885.
- Brescia F, Pittiruti M, Spencer T, et al. The SIP protocol update: Eight strategies, incorporating Rapid Peripheral Vein Assessment (RaPeVA), to minimize complications associated with peripherally inserted central catheter insertion. *J Vasc Access*. 2024;25(1):5-13. doi: 10.1177/11297298221099838. Epub 2022 May 27. PMID: 35633065; PMCID: PMC10845830.
- Spencer TR, Pittiruti M. Rapid Central Vein Assessment (RaCeVA): A systematic, standardized approach for ultrasound assessment before central venous catheterization. *J Vasc Access*. 2019;20(3):239-249. doi: 10.1177/1129729818804718. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30286688.
- Brescia F, Pittiruti M, Ostroff M, et al. Rapid Femoral Vein Assessment (RaFeVA): A systematic protocol for ultrasound evaluation of the veins of the lower limb, so to optimize the insertion of femorally inserted central catheters. *J Vasc Access*. 2021;22(6):863-872. doi: 10.1177/1129729820965063. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33063616.
- Tesařová P, Karetová D, Hirmerová J, Malý R, et al. Prevence, diagnostika a léčba trombózy spojené se zhoubným nádorem. *Transfúze Hematol*. Dnes. 2023;29(1):61-67. doi: https://doi.org/10.48095/cctahd202361.
- Bertoglio S, Caferio F, Meszaros P, et al. PICCPORT totally implantable vascular access device in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *J Vasc Access*. 2020;21(4):460-466. doi: 10.1177/1129729819884482. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31674857.
- Moss JG, Wu O, Bodenham AR, et al. Central venous access devices for the delivery of systemic anticancer therapy (CAVA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10298):403-415. doi: 10.1016/S01406736(21)00766-2. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34297997.
- Annetta MG, Bertoglio S, Biffi R, et al. Management of antithrombotic treatment and bleeding disorders in patients requiring venous access devices: A systematic review and a GAVECeLT consensus statement. *J Vasc Access*. 2022;23(4):660-671. doi: 10.1177/11297298211072407. Epub 2022 May 9. PMID: 35533088.
- Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, et al. ESPEN practical guideline: Home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2023;42(3):411-430. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.003. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36796121.
- Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, et al. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:vi152-168. doi: 10.1093/annonc/mdv296. PMID: 26314776.
- Gonella S, Antonuzzo A, Bossi P. Peripherally or centrally inserted central catheters: what is the best vascular access device for cancer patients? *Support Care Cancer*. 2021;29(6):2803-2806. doi: 10.1007/s00520-021-06032-z. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33515107.
- Mielke D, Wittig A, Teichgräber U. Peripherally inserted central venous catheter (PICC) in outpatient and inpatient oncological treatment. *Support Care Cancer*. 2020;28(10):4753-4760. doi: 10.1007/s00520-019-05276-0. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31970514; PMCID: PMC7447660.
- Wang K, Zhong J, Huang N, Zhou Y. Economic evaluation of peripherally inserted central catheter and other venous access devices: A scoping review. *J Vasc Access*. 2020;21(6):826-837. doi: 10.1177/1129729819895737. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31894710.
- Shao G, Zhou X, Zhang S, et al. Cost-utility analysis of centrally inserted totally implanted access port (PORT) vs. peripherally inserted central catheter (PICC) in the oncology chemotherapy. *Front Public Health*. 2022;10:942175. doi: 10.3389/fpubh.2022.942175. PMID: 35937250; PMCID: PMC9354617.
- Wang P, Soh KL, Ying Y, et al. Risk of VTE associated with PORTs and PICCs in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2022;213:34-42. doi: 10.1016/j.thromres.2022.02.024. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35279504.
- Sun Y, Wu X. Complications of implanted port catheters and peripherally inserted central catheters in chemotherapy-treated cancer patients: A meta-analysis. *Adv Clin Exp Med*. 2023;32(5):523-532. doi: 10.17219/acem/156346. PMID: 36530028.
- Bertoglio S, Annetta MG, Brescia F, et al. A multicenter retrospective study on 4480 implanted PICC-ports: A GAVECeLT project. *J Vasc Access*. 2022 Jan 17;11297298211067683. doi: 10.1177/11297298211067683. Epub ahead of print. PMID: 35034480.
- Brescia F, Annetta MG, Pinelli F, et al. A GAVECeLT bundle for PICC-port insertion: The SIP-Port protocol. *J Vasc Access*. 2023 Nov 13;11297298231209521. doi: 10.1177/11297298231209521. Epub ahead of print. PMID: 37953715.
- Clatot F, Fontanilles M, Lefebvre L, et al. Randomised phase II trial evaluating the safety of peripherally inserted catheters versus implanted port catheters during adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2020;126:116-124. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.022. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31931269.
- Pinelli F, Barbani F, Defilippo B, et al. Quality of life in women with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: comparison between PICC and PICC-port. *Breast Cancer*. 2024 Jul 9. doi: 10.1007/s12282-024-01608-z. Epub ahead of print. PMID: 38980572.
- Fankhauser CD, Oldenburg J, Albers P, et al. Recommendations to Balance Benefits and Risks Of Thromboprophylaxis and to Avoid Central Venous-access Devices During First-line Chemotherapy in Men with Metastatic Germ Cell Tumors: The European Association Of Urology Testicular Cancer Panel Position in 2021. *Eur Urol*. 2021;80(1):4-6. doi: 10.1016/j.euro.2021.02.032. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33722419.
- Haugnes HS, Negaard HF, Jensvoll H, et al. Thromboembolic Events During Treatment with Cisplatin-based Chemotherapy in Metastatic Testicular Germ-cell Cancer 2000-2014: A Population-based Cohort Study. *Eur Urol Open Sci*. 2021;32:19-27. doi: 10.1016/j.euro.2021.07.007. PMID: 34667955; PMCID: PMC8505199.
- Ozgun G, Haney L, Kern S, et al. Once Upon a Time... Simple, Sensible Management of Venous Access for Chemotherapy Delivery in Germ Cell Tumors. *JCO Oncol Pract*. 2024;20(3):309-310. doi: 10.1200/OP.23.00730. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38277617.
- Tran B, Ruiz-Morales JM, Gonzalez-Billalabeitia E, et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy and increased risk of venous thromboembolism in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic germ cell tumors: A study by the global germ cell cancer group (G3). *Cancer Med*. 2020;9(1):116-124. doi: 10.1002/cam4.2674. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31715650; PMCID: PMC6943085.
- Vertakova-Krakovská B, Maňásek V, Kunderlík M, et al. Is there an increased risk of PICC-related deep vein thrombosis in patients with testicular cancer undergoing platinum-based chemotherapy? An International Retrospective Evaluation. Prague 2024; Poster WoCoVA.
- Wiesen B, Atwell M, Leavitt C, et al. Use of Peripheral Intravenous Access in Patients Undergoing Chemotherapy for Testicular Cancer. *JCO Oncol Pract*. 2024;20(3):361-369. doi: 10.1200/OP.23.00580. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38127812.

Pacientka s metastazujícím slizničním melanomem anorekta

Linda Řandová¹, Ivana Krajsová¹, Miroslav Důra^{1,2}

¹Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Bioptická laboratoř, s. r. o., Plzeň

Předložená kazuistika popisuje případ pacientky s metastazujícím maligním melanomem anorekta. Vzhledem k synchronní generalizaci do lymfatických uzlin a plic, a tedy nemožnosti kurativního chirurgického či radioterapeutického řešení, byla pacientka léčena několika liniemi systémové léčby. V souladu s doporučenými postupy a též pro BRAF negativitu melanomu byla v 1. linii léčby indikována kombinovaná imunoterapie ipilimumabem a nivolumabem. Následně pro opakované progrese onemocnění absolvovala pacientka ještě dvě linie konvenční chemoterapie a poté s ohledem na metastatický rozsev do mozku ještě 3 cykly léčby temozolomidem. Mozkové metastázy byly ošetřeny Leksellovým gama nožem (LGN), později byla pro další progresi využita možnost paliativního celomozkového ozáření (WBRT – whole brain radiotherapy). V závěru života pacientka podstoupila paliativní radioterapii primárního ložiska anorekta s cílem ulevit od obtěžujících symptomů. Dále využívala ambulance hojení ran a podpůrnou péči paliativní kliniky, později domácího hospicu. Pacientka zemřela 33 měsíců od stanovení diagnózy metastazujícího melanomu a 12 měsíců od zjištění mozkových metastáz.

Klíčová slova: metastazující slizniční melanom, imunoterapie, ipilimumab, nivolumab, dakarbazin, temozolomid, mozkové metastázy.

Patient with primary metastasizing anorectal mucosal melanoma

The presented case report describes the case of a patient with mucosal primary metastasizing malignant melanoma of the anorectum. Due to the synchronous generalization to the lymph nodes and lungs and therefore the impossibility of a curative surgical or radiotherapy solution, the patient was treated with several lines of systemic treatment. In accordance with guidelines and for BRAF negativity, combined immunotherapy with ipilimumab and nivolumab was indicated in the 1st line of treatment. Subsequently, due to repeated progression of the disease, the patient completed two more lines of conventional chemotherapy and then, regarding metastatic spread to the brain, three more cycles of temozolomide treatment. Brain metastases were treated with the Leksell Gamma Knife (LGN), later for further progression the palliative whole brain radiotherapy (WBRT) was used. At the end of her life, the patient underwent palliative radiotherapy of the primary anorectal lesion with the aim of relieving the bothersome symptoms, she used a wound healing clinic and supportive care through a palliative clinic, later a home hospice. The patient died 33 months after the diagnosis of metastatic melanoma and 12 months after the diagnosis of brain metastases.

Key words: metastatic mucosal melanoma, immunotherapy, ipilimumab, nivolumab, dacarbazine, temozolomide, brain metastases.

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(2):100-103

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.020>

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 15. 3. 2025

MUDr. Linda Řandová

linda.randova@vfn.cz

Úvod

Slizniční melanomy jsou vzácná onemocnění lišící se od kožních melanomů nejen incidencí, ale také genetickým profilem a klinickým průběhem. Slizniční melanomy nesou proti kožním melanomům méně často mutaci genu *BRAF* (0–21 % vs. 42–50 %) a genu *RAS* (5–25 % vs. 30 %), naopak je u nich častěji identifikována mutace genu *KIT* (10–15 % vs. 5–10 %). Vlivem lokality vzniku slizničních melanomů, která je ze své podstaty hůře přístupná běžnému klinickému vyšetření a nespecifickou manifestací tohoto onemocnění, dochází často k opožděnému stanovení diagnózy, což vede, spolu s dalšími možnými faktory, k nepříznivé prognóze (1). Melanomy anorektální oblasti mohou být zaměněny za hemoroidy či polypy, takže bývají většinou rozpoznány až ve fázi pokročilého onemocnění. Pouze asi 1/3 pacientů s anorektálním melanomem je diagnostikována v době lokalizovaného onemocnění s možností kurativní chirurgické léčby, zbylé 2/3 jsou odhaleny již v pokročilém stadiu se synchronními regionálními či vzdálenými metastázami (2). I z tohoto důvodu je prognóza melanomů anorektální oblasti nepříznivá. 5leté přežití pacientů s lokalizovaným onemocněním je udáváno 5–33 %, pacienti s pokročilým onemocněním se 5 let nedožívají (3). Management terapie je sice u slizničních a kožních melanomů obdobný, nicméně z dostupných údajů je zřejmé, že léčba slizničních melanomů nedosahuje takových výsledků jako léčba melanomů kožních. Pro nízký výskyt slizničních melanomů a časté vyřazení z klinických studií navíc není k dispozici dostatek dat ohledně léčby (4).

Kazuistika

Pacientkou byla 49letá žena, v jejíž rodinné anamnéze stálo za povšimnutí úmrtí matky ve věku 29 let na blíže nespecifikované nádorové onemocnění. Sama pacientka se léčila s arteriální hypertenzí a endometriózou, dále byla sledována pro celiakii, astma bronchiale a myomy dělohy. Užívala metoprolol a norethisteron. Udávala polyvalentní alergii na pyl, roztoče, plísně a z léků penicilin. Byla nekuřačka, alkohol neužívala.

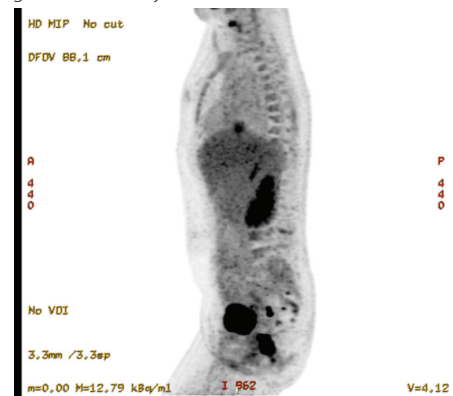
Od léta 2021 pozorovala čerstvou krev po stolici, později se přidaly tenesmy a prolaps části anu. V prosinci 2021 byla vyšetřena

v proktologické ambulanci, kde byla provedena sigmoidoskopie s nálezem křehkého exulcerovaného polypoidního tumoru v análním kanálu. Odebraná biopsie potvrdila diagnózu maligního melanomu. CT vyšetření trupu zobrazilo v pravé plicí dva mikronoduly velikosti 5 mm a 1 mm, ale oblast anu byla obtížně hodnotitelná. Následné MR vyšetření prokázalo tumor anu délky 40 mm zasahující částečně i do dolního rekta, vyplňující lumen análního kanálu, v celém rozsahu bez známek prorůstání přes muscularis propria, bez známek infiltrace intersfinkterického tuku. Pararektálně vlevo byly popsány známky extranodulárních depozit velikosti cca 5 mm, přítomny byly lymfatické uzliny mezorektálního tuku do velikosti 9 mm, dále lymfadenopatie laterálního kompartmentu vpravo do velikosti 13 × 11 mm a jedna suspektní lymfatická uzlina i v laterálním kompartmentu vlevo velikosti 9 mm (Obr. 1). Doplněné PET/CT vyšetření zobrazilo kromě výrazně FDG akumulujícího ložiska stěny anu a aborálního rekta také 6 mm velký nodul v pravé plicí bez zvýšené akumulace FDG, tři kulovité uzliny do velikosti 15 mm se zvýšenou akumulací FDG parailicky vpravo a presakrálně a oboustranně pararektálně drobnější uzliny do velikosti 10 mm se zvýšenou akumulací FDG (Obr. 2, 3). Na následném multidisciplinárním indikačním semináři, vzhledem k postižení laterálních kompartmentů pánve a suspektním plicním metastázám, a tedy nemožnosti dosažení R0 resekce, nebylo doporučeno chirurgické řešení (abdominoperineální amputaci rekta). S ohledem na rozsah onemocnění nebyla indikována ani radioterapie. Pacientka měla negativní *BRAF* V600 mutaci, a proto byla doporučena kombinovaná imunoterapie ipilimumabem a nivolumabem ve schématu ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg – 4 infuze à 3 týdny a následně pokračování v monoterapii nivolumabem – 480 mg à 4 týdny či 240 mg à 2 týdny. Léčba byla zahájena v únoru 2022. Po aplikaci první dávky došlo k rozvoji laboratorní hypertyreózy bez klinické symptomatologie, po konzultaci s endokrinologem bez nutnosti léčby. Po 3. dávce si pacientka stěžovala na suchost v ústech a laboratorně již byly přítomny známky hypotyreózy, proto byla zahájena substituční léčba levothyroxinem. Pacientka absolvovala plánované

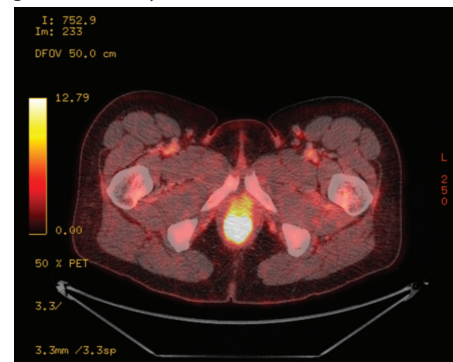
Obr. 1. MR pánve leden 2022. Archiv Radiodiagnostické kliniky 1. LF a VFN v Praze



Obr. 2. PET/CT leden 2022. Archiv Radiodiagnostické kliniky 1. LF a VFN v Praze



Obr. 3. PET/CT leden 2022. Archiv Radiodiagnostické kliniky 1. LF a VFN v Praze



4 dávky kombinované imunoterapie, po nichž bylo provedeno kontrolní CT vyšetření s nálezem progresu velikosti lymfatických uzlin obturatorových, pararektálních a uzlin v pravém tříse. Nález byl hodnocen jako pseudo-progrese a bylo naplánováno opakované CT v odstupu 6 týdnů. Toto vyšetření potvrdilo zvažovanou pseudoprogresi, jelikož byla přítomna výrazná parciální morfologická regrese většiny lymfatických uzlin. Před plánovanou aplikací 1. dávky nivolumabu v monoterapii v květnu 2022 pacientka začala pociťovat bolesti svalů a kloubů a došlo též k elevaci jaterních enzymů stupně závažnosti grade 2

dle CTCAE verze 5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Za účelem parenterální pulzní terapie kortikosteroidy byla 3 dny hospitalizována. Po aplikaci 3 dávek 125 mg methylprednisolonu došlo k ústupu potíží a normalizaci jaterních enzymů, následně byla ještě zahájena perorální léčba prednisonem v iniciační dávce 40 mg denně s postupnou detrakcí během 4 týdnů. Po vysazení prednisonu v červenci 2022 byla zahájena monoterapie nivolumabem v dávce 240 mg à 2 týdny. Po aplikaci 1. dávky došlo k opětovné elevaci jaterních enzymů stupně závažnosti grade 1. Jednorázově byl aplikován methylprednisolon v dávce 125 mg a byla zahájena perorální léčba prednisonem v dávce 40 mg denně. Během 3 týdnů bylo díky poklesu hodnot jaterních enzymů možné prednison vysadit a mohla být aplikována 2. dávka nivolumabu. V září 2022 po podání 6 dávek nivolumabu à 240 mg každé 2 týdny byla na kontrolním CT vyšetření popsána v plicním parenchymu vícečetná drobná ložiska do 7 mm podezřelá z metastatické etiologie a současně progresse lymfadenopatie v pávní. Vzhledem k radiologicky potvrzené další progresi onemocnění byla imunoterapie ukončena. Pacientka byla opětovně prezentována na multidisciplinárním semináři a do další linie byla s ohledem na BRAF negativitu melanomu a přetrvávající nemožnost chirurgického řešení či radioterapie, doporučena kombinace konvenční chemoterapie vinblastin 5 mg + dakarbazin 1 600 mg + karboplatina 400 mg à 4 týdny. Tato léčba byla zahájena v říjnu 2022. V lednu 2023, po absolvování 4 cyklů chemoterapie, došlo dle CT vyšetření ke stabilizaci onemocnění. Pacientka poté absolvovala ještě další 3 cykly, nicméně CT provedené v dubnu 2023 prokázalo postupující progresi onemocnění, došlo ke zvětšení plicních ložisek a lymfadenopatie v tříselech. Do 3. linie léčby byla zvolena další kombinace konvenční chemoterapie vinkristin 2 mg + cisplatina 120 mg à 4 týdny. Pacientka absolvovala celkem 6 cyklů v období od dubna do září 2023. V září 2023 byla v rámci restagingového CT zjištěna další významná progresse onemocnění. Kromě progresse počtu a velikosti plicních metastáz, zvětšení velikosti uzlin v tříselech a v pávní, progresse tumorózní infiltrace anu a rekta nejspíše s infiltrací stěny poševní byla nově pop-

sána suspektně infiltrovaná lymfatická uzlina v jaterním hilu, parailicky a v obou axilách, solitární metastáza jater a také drobná suspektní metastáza mozku vlevo frontálně. Doplněné MR mozku zobrazilo v mozkovém parenchymu nejméně 5 suspektních ložisek do velikosti 5 mm, dvě frontálně vlevo, jedno mediotemporálně vpravo a dvě ložiska v pravé a levé mozečkové hemisféře. Klinicky pacientka udávala pouze dysestezie až parestezie konečků prstů pravé ruky, jiné potíže neměla. Byla referována na pracoviště stereotaktické a radiační neurochirurgie, kde v listopadu 2023 podstoupila ošetření celkem osmi mozkových metastáz Leksellovým gama nožem (LGN). Vzhledem k další progresi onemocnění byla ukončena léčba chemoterapií. Pro zhoršování symptomů v souvislosti s nárůstem nádorové masy v oblasti anorekta jsme konzultovali pracoviště chirurgie ohledně možnosti paliativní redukce nádorové hmoty. V prosinci 2023 pacientka podstoupila neradikální excizi části tumoru s kryalizací spodiny v celkové anestezii s částečným efektem na zmírnění enteroragií. Po krátké rekonvalescenci byla v lednu 2024 ve 4. linii systémové léčby po schválení pojišťovnou zahájena terapie temozolomidem v tzn. off-label indikaci. Celkem pacientka absolvovala 3 cykly v denní dávce 360 mg po dobu 5 dnů à 4 týdny. Léčbu dobře tolerovala, nevyskytly se nežádoucí účinky, nicméně dle dalších restagingových vyšetření provedených v březnu 2024 došlo k další progresi lokálního nálezu v anorektu, tříselné a parailické lymfadenopatie i metastatického postižení plic i jater, v mozku se objevila nová vícečetná metastatická ložiska supra i infratentoriálně. Klinicky si pacientka stěžovala pouze na dysestezie levého předloktí a ruky, někdy až pocity horka a mravenčení, jinou symptomatologii neudávala. Vzhledem k vyčerpaným možnostem systémové léčby byla tato v březnu 2024 ukončena a po konzultaci s oddělením stereotaktické a radiační chirurgie bylo doporučeno paliativní ozáření celého mozku (WBRT). Od dubna do května 2024 probíhala radioterapie v celkové dávce 30 Gy v 15 frakcích à 2 Gy. Průběžně došlo k mírnému zlepšení neurologických příznaků, dysestezie pacientka nyní pociťovala pouze v oblasti levé dlaně. S ohledem na masivní lokální nález v oblasti anorekta, kom-

plikovaným rozvojem ztrátové anémie s nutností transfuzní léčby, byla pacientce navržena možnost paliativního ozáření primárního tumoru a obou třísel, které podstoupila v červnu 2024 v celkové dávce 45 Gy v 15 frakcích. Pacientka byla současně odeslána do ambulance hojení ran k nastavení vhodné lokální terapie a předána do péče paliativní kliniky. Od července 2024 docházelo ke zhoršování bolestí v oblasti anorekta s nutností posílení analgeterapie. Dále se začaly objevovat podkožní metastázy, zhoršovaly se také subjektivní příznaky, pacientka trpěla výrazným nechutenstvím, nauzeou, cefaleou, přidaly se dysestezie a parestezie obličeje, oblast primárního tumoru v oblasti anorekta mokvala, intermitentně krvácela, později se objevila také dušnost. Léčba symptomů byla nadále řešena cestou paliativní kliniky a na přání pacientky byl kontaktován domácí hospic, v jehož péči pacientka v domácím prostředí v září 2024 zemřela.

Diskuze

Stejně jako u kožních melanomů je v léčbě pokročilých slizničních melanomů využívána imunoterapie fungující na principu blokády kontrolních bodů imunity. Jedná se o ipilimumab, monoklonální protilátku proti antigenu CTLA-4 (cytotoxický antigen 4 asociovaný s T-lymfocyty), nivolumab a pembrolizumab, protilátky proti receptoru PD-1 (receptor programované buněčné smrti 1), recentně byl do klinické praxe zaveden také relatlimab, protilátka proti receptoru LAG-3 (gen pro aktivaci lymfocytů 3) (1).

Post hoc analýza klinického hodnocení Keynote-001, -002 a -006 prokázala efekt pembrolizumabu u pacientů s pokročilým slizničním melanomem bez ohledu na předchozí léčbu ipilimumabem (5). Sdružená analýza 5 randomizovaných klinických studií prokázala lepší přínos kombinované imunoterapie nivolumabu a ipilimumabu oproti monoterapii nivolumabem či monoterapii ipilimumabem (6). V klinické studii Relativity-047 prokázala kombinace relatlimabu s nivolumabem delší PFS (přežití bez progresse) oproti monoterapii nivolumabem (7). Nepřímé srovnání efektu kombinace ipilimumabu s nivolumabem oproti relatlimabu s nivolumabem vycházející z klinického hodnocení Relativity-047 a CheckMate

067 prokázalo u slizničního melanomu příznivější efekt kombinace ipilimumabu s nivolumabem, naproti tomu u kožního melanomu je efekt obou kombinací srovnatelný (8).

Z výše uvedených dat vyplývá doporučení kombinované imunoterapie ipilimumabem a nivolumabem do 1. linie systémové léčby u pacientů s pokročilým slizničním melanomem v případě, že klinický stav pacienta umožňuje zvládnutí případných nežádoucích účinků, které mají u této kombinace nejvyšší incidenci (9). V opačném případě je k dispozici kombinace s nižším výskytem nežádoucích účinků relatlimab s nivolumabem či monoterapie nivolumabem nebo pembrolizumabem, které mají oproti kombinovaným režimům nižší incidence nežádoucích účinků (10, 11).

Přestože je výskyt přítomnosti BRAF mutace u slizničních melanomů výrazně nižší než u melanomů kůže, lze v případě prokázání této somatické mutace zvážit cílenou terapii kombinací BRAF a MEK inhibitorů (1). Léky ze skupiny tyrosinkinázových inhibitorů (TKI – např. imatinib, dasatinib) byly zkoušeny u paci-

entů s metastazujícím slizničním melanomem nesoucím mutaci c-KIT, nicméně nejspíše vlivem heterogenity mutací v genu KIT nebyl prokázán jednoznačný klinický přínos (12).

Terapie konvenční chemoterapií je od dob zavedení imunoterapie a cílené terapie využívána zejména do dalších linií léčby. Některé práce poukazují na možný přínos kombinace imunoterapie s chemoterapií dakarbazinem či příznivější efekt dakarbazinu u pacientů předléčených imunoterapií (13, 14).

K rozvoji mozkových metastáz dochází u cca 35–50 % pacientů s pokročilým melanomem, přičemž optimální management tohoto prognosticky nepříznivého stavu zůstává problematický. Nejúčinnějším terapeutickým přístupem se jeví multimodální léčba kombinací stereotaktické radiochirurgie a systémové léčby (15).

Temozolomid patří do skupiny alkylačních cytostatik a pro svou schopnost pronikat hematoencefalickou bariérou je využíván zejména pro léčbu glioblastomu. Existují starší práce popisující srovnatelný efekt tohoto léku

s dakarbazinem u pacientů s mozkovými metastázami melanomu (16).

Případová studie a meta-analýza hodnotila efekt dakarbazinu a temozolomidu v další linii léčby po selhání imunoterapie. Dle této práce nedosáhli pacienti předléčení imunoterapií oproti pacientům, kteří nebyli léčeni imunoterapií, delšího celkové přežití či přežití bez progresu, ale vykazovali vyšší četnost odpovědí na léčbu. To je dáno nejspíše schopností imunoterapie ovlivňovat mikroprostředí nádoru a tím zlepšovat odpověď na následnou léčbu konvenční chemoterapií. Z toho důvodu se doporučuje u pacientů v dobrém klinickém stavu zvážit konvenční chemoterapii do dalších linií léčby po selhání imunoterapie (17).

Kazuistika naší pacientky ukazuje, ve shodě s výsledky řady klinických studií, že i přes významné pokroky v léčbě slizničních melanomů se stále jedná o onemocnění s velmi závažnou prognózou. Nadále trvá nutnost včasné diagnostiky nádoru a multioborový přístup v hledání optimální léčby, nejlépe v rámci randomizovaných klinických studií.

LITERATURA

- Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. *Eur J Cancer*. 2025;215:115152.
- Smith HG, Bagwan I, Board RE, et al. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer*. 2020; 135:22-30.
- Falch C, Stojadinovic A, Hann-von-Weyhern C, et al. Anorectal malignant melanoma: extensive 45-year review and proposal for a novel staging classification. *J Am Coll Surg*. 2013;217:324e35.
- Jung S, Johnson DB. Management of Acral and Mucosal Melanoma: Medical Oncology Perspective. *Oncologist*. 2022;27(8):703-710.
- Hamid O, Robert C, Ribas A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer*. 2018;119:670-674.
- D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol: J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35:226-235.
- Tawbi Hussein A, Schadendorf D, Lipson Evan J, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386:24-34.
- Long GV, Lipson EJ, Hodi FS, et al. First-line nivolumab plus relatlimab versus nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma: an indirect treatment comparison using RELATIVITY-047 and CheckMate 067 trial data. *J Clin Oncol*. 2024;JCO.24.01125.
- Almutairi AR, McBride A, Slack M, et al. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol*. 10:91.
- Kielkowsky B, Mansour D, Ebbert B, et al. Real world comparison of immune-related adverse events with nivolumab-relatlimab versus ipilimumab-nivolumab in patients with advanced cutaneous melanoma. *J Oncol Pharm Pract*. 2024;10781552241303698.
- Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34.
- Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag*. 2018;5(3).
- Apetoh L, Ladoire S, Coukos G, et al. Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure? *Ann. Oncol*. 2015;26(9):1813-1823.
- Bouchereau S, Chaplain L, Fort M, et al. Impact of prior treatment with immune checkpoint inhibitors on dacarbazine efficacy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2021;125(7):948-954.
- Zhang D, Wang Z, Shang D, et al. Incidence and prognosis of brain metastases in cutaneous melanoma patients: a population-based study. *Melanoma Res*. 2019;29:77-84.
- Quirt I, Verma S, Petrella T, et al. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Oncologist*. 2007;12(9):1114-1123.
- Ryden V, El-Naggar AI, Koliadi A, et al. The role of dacarbazine and temozolomide therapy after treatment with immune checkpoint inhibitors in malignant melanoma patients: A case series and meta-analysis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2024;37(3):352-362.

Kompletní remise generalizovaného dlaždicobuněčného karcinomu jícnu

Marián Liberko, Renata Soumarová

Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Metastatický karcinom jícnu je onemocnění s infaustní prognózou, kde je medián přežití přibližně 12 měsíců. Nové možnosti léčby využívající chemoterapii v kombinaci s imunoterapií mohou u části pacientů vést k dlouhodobé kontrole onemocnění a v malém procentu i ke kompletní remisi. Kazuistika popisuje případ pacientky s primárně metastatickým onemocněním, kde chemoimunoterapie vedla k rychlému ústupu klinické symptomatologie, zlepšení klinického stavu a k navození trvalé kompletní remise onemocnění.

Klíčová slova: metastatický karcinom jícnu, imunoterapie, kompletní remise.

Complete remission of metastatic squamous esophageal carcinoma

Metastatic esophageal cancer is a disease with an infaust prognosis, with a median survival of approximately 12 months. New treatment options using chemotherapy in combination with immunotherapy may lead to long-term disease control and, in a small percentage of patients, complete remission. This case report describes a patient with primary metastatic disease, where chemoimmunotherapy led to rapid resolution of clinical symptoms, improvement of clinical status and ultimately to induction of a durable complete remission of the disease.

Key words: metastatic esophageal carcinoma, immunotherapy, complete remission.

Úvod

Dlouhodobě byla standardem léčby metastatického onemocnění paliativní chemoterapie v kombinaci platinový derivát a 5-fluorouracil. V současnosti je standardem léčby těchto pacientů kombinace chemoterapie a imunoterapie, která je doporučována dle recentních pozitivních výsledků multicentrických studií.

KEYNOTE 590

Studie KEYNOTE 590 byla jedna z prvních, která prokázala benefit přidání imunoterapie (pembrolizumab) ke standardní chemoterapii (cisplatina a 5-fluorouracil). Do studie byli zařazeni jednak pacienti s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým dlaždicobuněčným karcinomem jícnu (73 % paci-

entů, 52 % pacientů z nich mělo PD-L1 CPS > 10), jednak pacienti s adenokarcinomem jícnu (27 % pacientů, 12 % z nich mělo PD-L1 CPS > 10). Primárním cílem studie bylo celkové přežívání pacientů v populaci s expresí PD-L1 CPS > 10. Největší benefit kombinace byl prokázán právě v této selektované populaci, u které byl dosažen mOS 13,9 měsíce vs. 8,8 měsíce, HR 0,57, $p < 0,0001$. Kombinace vedla rovněž k delšímu mPFS (7,5 měsíce vs. 5,5 měsíce, HR 0,51, $p < 0,0001$). Benefit chemoimunoterapie byl prokázán i v celkové populaci (dlaždicobuněčný karcinom a adenokarcinom), i když největší absolutní benefit léčby byl pozorován v populaci pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem. Přidání imunoterapie vedlo rovněž k navýšení míry ORR (45 % vs. 29,3 %) v celkové populaci (1).

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(2):104-107

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.021>

Článek přijat redakcí: 14. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 17. 4. 2025

MUDr. Marián Liberko, Ph.D.

marian.liberko@fnkv.cz

V rámci ASCO GI 2024 byly prezentovány 5leté výsledky přežívání, které potvrdily superioritu kombinace pembrolizumabu s chemoterapií, kdy 5 let přežívalo 12,8 % pacientů v experimentálním rameni vs. 3,8 % v kontrolním (2). Celkem u 6,7 % pacientů v rameni chemoimunoterapie byla pozorována zobrazovací/klinická kompletní remise. Na základě výsledků této studie je kombinace cisplatina, 5-fluorouracil + pembrolizumab doporučována jako standard 1. linie léčby.

CheckMate 648

Studie CheckMate 648, na rozdíl od KEYNOTE 590, randomizovala pouze pacienty s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým dlaždicobuněčným karcinomem jícnu. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 k chemoterapii + nivolumab vs. nivolumab + ipilimumab vs. chemoterapii samotné. Studie měla dva primární cíle – mPFS a mOS. Primárně byla analyzována populace pacientů s expresí PD-L1 TPS > 1. Ve studii byla prokázána superiorita obou experimentálních ramen vůči chemoterapii samotné. V případě chemoterapie + nivolumab byl mOS 15,4 měsíce vs. 9,1 měsíce pro chemoterapii samotnou, HR 0,54, $p < 0,001$. Režim bez chemoterapie (nivolumab + ipilimumab) byl rovněž superiorní vůči kontrole, kdy mOS byl 13,7 měsíce vs. 9,1 měsíce, HR 0,64, $p = 0,001$. S ohledem na mPFS byl režim chemoterapie + nivolumab superiorní vůči kontrole, nicméně kombinace nivolumab + ipilimumab vůči kontrole superiorní nebyla. V případě režimu duální imunoterapie bylo v průběhu prvních 6 měsíců kontrolní rameno chemoterapie samotné spojeno s lepšími výsledky v parametru mPFS, nicméně následně došlo k překřížení křivek a duální imunoterapie byla superiorní (3). Při volbě konkrétního režimu do první linie metastatického onemocnění může být pomůckou ORR, která byla vyšší v rameni chemoterapie + nivolumab vs. chemoterapie samotná (53 % vs. 20 %), než v rameni nivolumab + ipilimumab vs. chemoterapie samotná (35 % vs. 20 %). Vyšší míra ORR v případě chemoterapie + nivolumab může být důvodem indikace této kombinace u pacientů s vyšší náloží metastatického onemocnění, kde je potřeba rychlé redukci nádorové masy. Na druhou

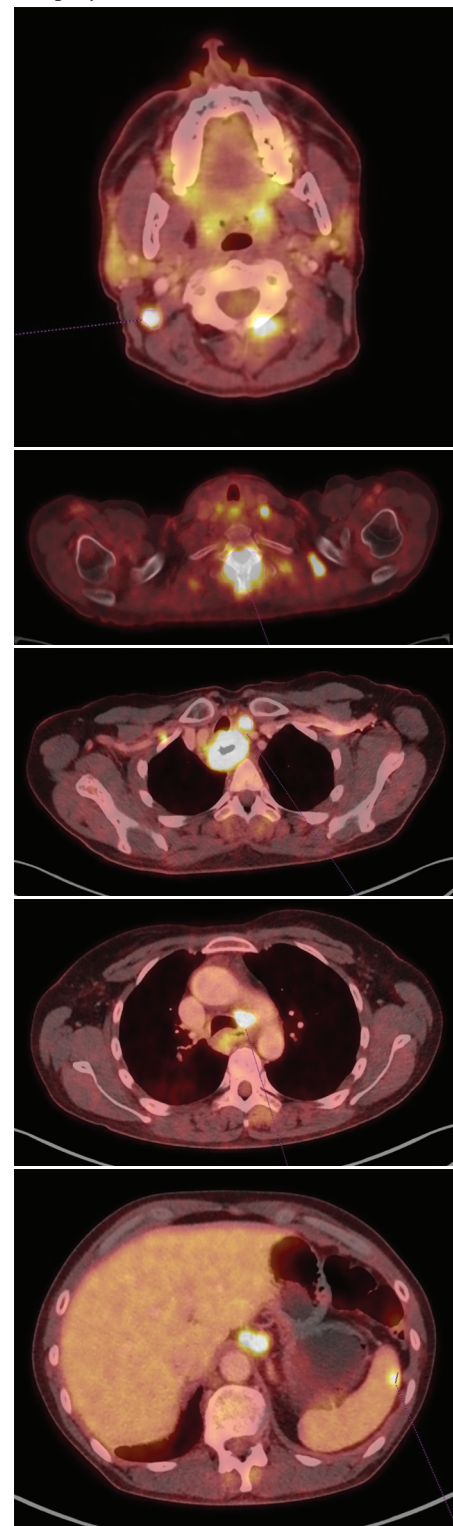
stranu kombinace nivolumab + ipilimumab může být dobrou volbou pro pacienty s izolovaným uzlinovým postižením, případně malou náloží metastatického onemocnění, kde by případná časná progresse onemocnění nevedla k nemožnosti podání systémové chemoterapie ve druhé linii.

Kazuistika

Pacientka, narozena v roce 1969, byla od listopadu 2021 vyšetřována pro progredující vertebrogenní obtíže v oblasti hrudní (Th) páteře. Vzhledem k horšícímu se celkovému stavu a farmakorezistentním bolestem byla pacientka odeslána na CT vyšetření se zaměřením na oblast Th páteře. Byla vyjádřena suspekce na patologickou infiltraci Th1 obratle a jako vedlejší nálezy byly popsány objemný tumor horní třetiny jícnu s regionální lymfadenopatií. Pacientka byla indikována k endoskopickému vyšetření, na kterém byla verifikována pokročilá tumorózní infiltrace v rozsahu 20–24 cm od řezáků. Histologicky se jednalo nediferencovaný karcinom s Ki 67 100 %. Vzhledem k pokročilému nálezu byla doplněna i bronchoskopie, kde byl pozorován extramurální útlak proximální třetiny trachey v oblasti pars membranaea, bez infiltrace sliznice. V rámci stagingu onemocnění byla pacientka indikována k PET/CT vyšetření (Obr. 1), které proběhlo v lednu 2022 s nálezem pokročilé generalizované malignity: vysoce FDG-avidní tumor jícnu se spádovou maligní lymfadenopatií v okolí, zejména periklavikulárně bilaterálně a v regii V na krku bilaterálně; maligní lymfadenopatie byla přítomna i podbráničně v omentu. Současně bylo potvrzeno metastatické postižení skeletu – zejména Th1, kde byly popsány i lytické změny. Bylo vysloveno i podezření na metastatické postižení sleziny. S výsledky histologie a stagingového PET/CT byla pacientka konzultována v jednom z pražských KOC, kde byla vzhledem ke stavu PS 3 WHO kontraindikována protinádorová terapie s doporučením best supportive care.

V únoru 2022 pacientka kontaktovala KOC FNKV s žádostí o druhý názor. V době vstupního vyšetření byla nadále ve výkonostním stavu spíše PS 3 WHO s dominantní algickou symptomatologií, ale bez vážové

Obr. 1. Vstupní PET/CT s nálezem generalizované malignity v 1/2022



ho úbytku (60 kg dlouhodobě). V chronické medikaci převládala analgetika a koanalgetika: Morphini chlorati 6 ml i.v./24 hod. cestou zavedeného PICC, pregabalin 150 mg 1-0-1, dexametason 4 mg i.v./24 hod., dále pacientka užívala omeprazol 40 mg 1-0-1. Osobní anamnéza pacientky byla jinak bez pozoruhodností.

Vzhledem k dominující algické symptomatologii byla vstupně zvažována paliativní radioterapie na oblast Th1, kterou si ale pacientka přála odložit. I přes celkově nedobré klinický stav byla velmi motivována k jakékoliv onkologické léčbě, a proto bylo současně doplněno vyšetření exprese PD-L1 CPS, které bylo pozitivní (PD-L1 CPS 67). Možnost zahájení léčby imunoterapií vedla pacientku k rozhodnutí o hrazení si terapie formou samoplátce. Paralelně byla podána žádost reviznímu lékaři ke schválení úhrady kombinace cDDP + 5-FU + pembrolizumab na základě výsledků studie KEYNOTE 590.

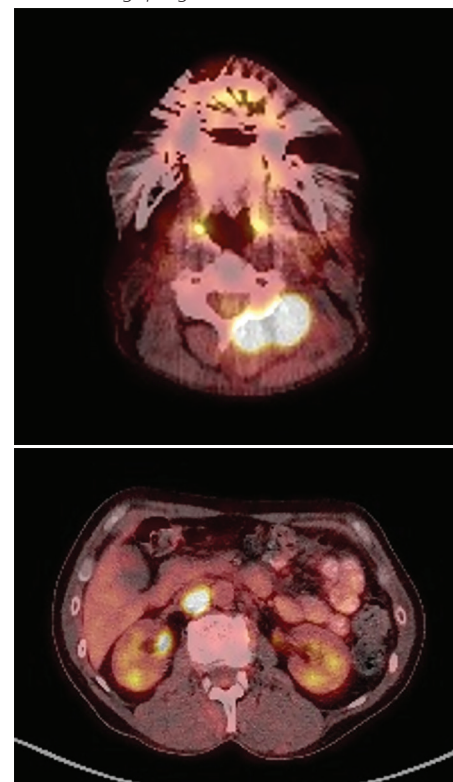
Vstupní laboratorní parametry byly vyhovující, markery negativní a současně byly z chronické medikace vysazeny kortikoidy. V polovině března 2022 pacientka zahájila 1. cyklus kombinované chemoimunoterapie (CHT/IO) v režimu samoplátce; výkonnostní stav pacientky v té době odpovídal nadále spíše PS 3 WHO. Vzhledem k metastatickému postižení skeletu byla současně zahájena terapie denosumabem společně se suplementací vápníku a vitaminu D. Tolerance léčby byla uspokojivá s mírnou gastrointestinální toxicitou ve smyslu nauzey a zvracení. Nebyla pozorována hematologická toxicita, nicméně již po prvním cyklu chemoimunoterapie byla zaznamenána renální toxicita G2 (vs. kombinace renálního poškození při podání cDDP a pembrolizumabu). Vstupní hodnota kreatininu byla 64 $\mu\text{mol/l}$, od 7. dne po aplikaci došlo k výrazné elevaci kreatininu: 256...258...222...192 $\mu\text{mol/l}$ (odběry prováděny denně). Vzhledem k suspekci na imunitně podmíněnou nefritidu byla u pacientky zahájena kortikoterapie v dávce 1 mg/kg = 60 mg prednisonu denně. Po přibližně týdenní terapii došlo k rychlému poklesu kreatininu na hodnotu 117 $\mu\text{mol/l}$ s postupnou deeskalací prednisonu na dávku 10 mg denně. Při této dávce byl zahájen druhý cyklus léčby začátkem dubna 2022. Pacientka absolvovala 2 cykly chemoimunoterapie v režimu samoplátce a následně v ní

pokračovala po schválení revizním lékařem. Po dvou cyklech CHT/IO se stav pacientky pomalu zlepšoval (PS 2 WHO), zavedená analgetická medikace byla dostačující. Třetí a čtvrtý cyklus CHT/IO proběhl dle plánu, kortikoidy byly vysazeny (hodnota kreatininu oscillovala na úrovni cca 100 $\mu\text{mol/l}$). Po čtvrtém cyklu CHT/IO došlo k dalšímu zlepšení celkového stavu pacientky (PS 1 WHO), redukcí analgeterapie: Morphini chlorati 1 % 1 ml s. c. 1-1-1.

V rámci prvního přezkoušení po třech měsících terapie v červnu 2022 byla dle CT popsána parciální odpověď v oblasti primárního nádoru, lymfadenopatie, sklerotizace v oblasti Th1. Vzhledem k efektu terapie, ale postupně horšící se gastrointestinální toleranci CHT/IO, pacientka dále pokračovala od 5. cyklu v monoterapii pembrolizumabem. Nadále se snižoval morfin, který byl v létě 2022 úplně vysazen. Klinický stav pacientky se během terapie nadále zlepšoval a byl hodnocen jako PS 0-1 WHO. Přibližně po 6 měsících terapie byla v říjnu 2022 dle CT popsána nepotvrzená progresse onemocnění: iUPD. Konkrétně se popisovala progresse velikosti lymfatických uzlin v supraclavikulární oblasti vlevo, nově zvětšené lymfatické uzliny supraclavikulárně vpravo a v progresi velikosti byly i lymfatické uzliny na krku dorzálně vlevo. Nově byla dle CT i zvětšená lymfatická uzlina v levé axile, v distálním mediastinu a při crus bránice v reteroperitoneu vpravo. Nález v oblasti primárního nádoru byl stacionární. CT nález (iUPD) nekoreloval se zlepšujícím se stavem pacientky, která nadále pokračovala v monoterapii pembrolizumabem. Konfirmační CT s odstupem 8 týdnů tuto progresi nepotvrdilo (velikost většiny minule zvětšených uzlin se zmenšila).

V červenci 2023 byla dle CT vyšetření konstatována kompletní zobrazovací remise se původně generalizovaného onemocnění. Doplněná scintigrafie skeletu byla také bez patologického nálezu a terapie denosuma-

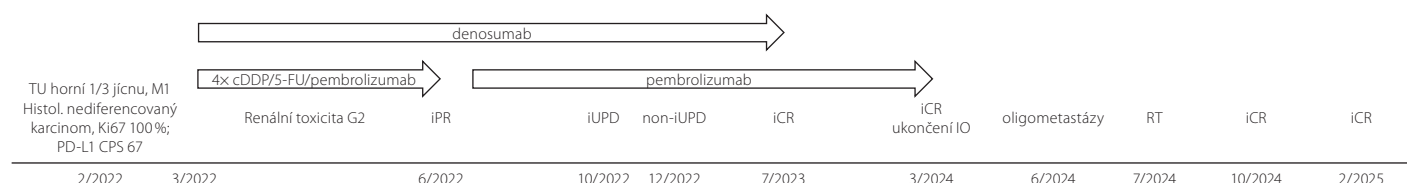
Obr. 2. Oligoprogrese onemocnění v 6/2024



bem byla ukončena. Re-staging v listopadu 2023 potvrdil trvalý kompletní zobrazovací remise onemocnění. Monoterapie pembrolizumabem byla ukončena po 2 letech od zahájení, v březnu 2024 při dosažení trvalý dosažení kompletní remise a pacientka byla dále dispenzarizována.

V rámci re-stagingového PET/CT v červnu 2024 (3 měsíce od ukončení terapie) byl diagnostikován relaps onemocnění (Obr. 2): dvě výrazně hypermetabolická ložiska měkkých tkání paravertebrálně při zadních obloucích obratlů C3/C4 vlevo (větší ze dvou ložisek bylo laterálně, průměru 25 mm), dále byla přítomná hypermetabolická lymfadenopatie paraaortálně bilaterálně a retrokrurálně vpravo (největší paraaortální lymfatická uzlina byla vpravo diametru 14 mm). Zajímavé je, že se jednalo o lokality, které byly v minulosti u pacientky odpovědné za iUPD.

Vzhledem k oligoprogresi onemocnění byla pacientka indikována k radioterapii FDG-avidních lézí, kterou podstoupila v čer-



venci 2024. Léze byly ozářeny dávkou 39 Gy ve 13 frakcích. Kontrolní PET/CT v říjnu 2024 (3 měsíce po radioterapii) bylo opět s nálezem kompletní morfometabolické regrese onemocnění, potvrzené i na PET/CT v únoru 2025 (6 měsíců po radioterapii).

V současnosti je pacientka s primárně generalizovaným karcinomem jícnu (vstupně PS 3 WHO) již 3 roky od diagnózy metastatického onemocnění; v trvající kompletní remisi.

Stav pacientky lze nyní hodnotit jako PS 0-1 WHO, s reziduální neuropatií G1 po cisplatině. Pacientka je plně aktivní a vrátila se do pracovního procesu.

Závěr

Kazuistika pacientky dokladuje, že i v běžné klinické praxi se lze setkat s někdy až nečekanou odpovědí na podávanou terapii. Pacientka dosáhla klinickou zobrazovací remisi, kterou

v jsme v éře klasické chemoterapie tohoto onemocnění nepozorovali. Případ je výjimečný i tím, že i v registrační studii byla zobrazovací remise pozorována pouze u 6,7% pacientů v experimentálním rameni. Personalizací léčby pacientů, někdy i mimo rámec doporučených postupů, lze dosáhnout zajímavých výsledků. Vždy je však potřeba k tomu motivovaného pacienta a do jisté míry i „zdravě odvážného lékaře i jeho nadřízeného“.

LITERATURA

1. Sun JM, Shen L, ShaH MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*.

2021;398:759-771.

2. Shah MA, Sun MJ, Shen L, et al. First-line pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) for advanced esophageal cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNO-

TE-590 study. *JCO*. 2024;42:250-250.

3. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022;386:449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380.

Připravujeme do příští Onkologie

2025

3

HLAVNÍ TÉMA – PALIATIVNÍ PÉČE

- Časná integrace paliativní péče (nejen) v onkologii
- Úzkost, deprese a delirium v nemocniční paliativní péči
- Léčba symptomů jako skládání umělecké mozaiky
- Specializovaná paliativní péče cestou mobilního hospice
- Několik poznámek k hospicové péči

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Febrilní neutropenie
- Rastúca výzva malígneho melanómu: Stratégie pre zlepšenie starostlivosti
- Vitamin D a jeho klinické využití

MEZIOBOROVÉ PŘEHLEDY

- Hypersenzitivní lékové reakce a desenzitizace v onkologii

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Kožné metastázy karcinómů pochádzajúcich z viscerálnych orgánov – príspevok k problematike a opis prípadov z praxe
- Kompenzace přerušení radioterapie u pacienta s karcinomem orofaryngu

Přinášíme také zajímavá supplementa, zaznělo na kongrese a mnoho dalších zajímavostí z oboru ...

▼
VYCHÁZÍ
V
ČERVNU

SOLEN
let s vámi

Manažment epiteloidného inflamatórneho myofibroblastického sarkómu pľúcneho pôvodu

Simona Laštíková¹, Michal Urda¹, Robert Vyšehradský², Tomáš Šišmiš¹

¹Oddelenie pneumológie a ftizeológie, Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici

²Klinika pneumológie a ftizeológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

Epiteloidný inflamatórny myofibroblastický sarkóm (EIMS) je zriedkavý variant inflamatórneho myofibroblastického nádoru (IMT). Na rozdiel od klasického IMT sa EIMS typicky vyskytuje intraabdominálne a je charakterizovaný nepriaznivou prognózou v dôsledku svojej agresívnej povahy, vysokej miery recidív a metastatického potenciálu. Histologicky sa vyznačuje epiteloidnou morfológiou a jedinečným imunohistochemickým profilom, ktorý umožňuje odlíšiť EIMS od iných mezenchýmových nádorov, čím výrazne prispieva k presnej diagnostike. Imunohistochemicky je charakteristická pozitivita ALK proteínu (kináza anaplastického lymfómu) s perinukleárnym alebo membránovým vzorom farbenia. Najčastejšími fúznymi partnermi ALK génu (2p3) sú gény *RANBP2*, *RRBP1* a *EML4*. Táto genetická aberácia zohráva kľúčovú úlohu v diagnostike a predstavuje potenciálny cieľ pre cieľnú terapiu. EIMS je zriedkavá diagnóza, ktorej vzácnosť a agresívne biologické správanie predstavujú významné diagnostické a terapeutické výzvy. V texte prezentujeme prípad 45-ročného muža s diagnózou EIMS primárne pľúcneho origa po hornej lobektómii vpravo, ktorý trpel opakovanými bolesťami hlavy a diplopiou. Zobrazovacie vyšetrenia odhalili metastatické postihnutie mozgu, ktoré napriek cieľnej liečbe a opakovaným metastazektómiám recidivovalo v priebehu rokov. Tento prípad poukazuje na mimoriadne agresívnu povahu EIMS a jeho vysoký metastatický potenciál, ktorý komplikuje terapiu pacientov s touto diagnózou. Napriek pokrokom v cieľnej liečbe zostáva liečba metastatického EIMS pre onkológa veľkou výzvou.

Kľúčové slová: epiteloidný inflamatórny myofibroblastický sarkóm, cieľná liečba, ALK prestavba, metastatické postihnutie mozgu.

Management of epitheloid inflammatory myofibroblastic sarcoma of pulmonary origin

Epitheloid inflammatory myofibroblastic sarcoma (EIMS) is a rare variant of the inflammatory myofibroblastic tumour (IMT). Unlike the classic IMT, EIMS typically occurs intra-abdominally and is characterized by an adverse prognosis due to its aggressive nature, high rate of recurrence, and metastatic potential. Histologically, it exhibits epitheloid morphology and a unique immunohistochemical profile, which allows to distinguish EIMS from other mesenchymal tumours, thus significantly contributing to diagnostic accuracy. Immunohistochemically, ALK (anaplastic lymphoma kinase) protein positivity is characteristic with perinuclear or membrane staining pattern. The most common fusion partners of the ALK gene (2p3) are the *RANBP2*, *RRBP1*, and *EML4* genes. This genetic aberration plays a crucial role in diagnosis and represents a potential target for targeted therapy. EIMS is a rare diagnostic entity whose rarity and aggressive biological behaviour pose significant diagnostic and therapeutic challenges. The article presents a case of a 45-year-old man diagnosed with EIMS of primary pulmonary origin after right upper lobectomy suffering from repeated

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(2):108-110

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.022>

Článek přijat redakcí: 23. 12. 2024

Článek přijat k tisku: 4. 2. 2025

MUDr. Simona Laštíková

lastikova.simona@gmail.com

headache episodes and diplopia. Imaging studies revealed metastatic brain involvement that, despite targeted therapy and repeated metastasectomies, tended to recur over the years. This case highlights the extremely aggressive nature of EIMS and its high metastatic potential that complicates the treatment of patients with this diagnosis. Despite advancements in targeted therapy, the treatment of metastatic EIMS remains a major challenge for the oncologist.

Key words: epitheloid inflammatory myofibroblastic sarcoma, targeted therapy, ALK rearrangement, metastatic brain involvement.

Úvod

Vzácné nádory predstavujú unikátnu diagnostickú a terapeutickú výzvu. Epiteloidný inflamatórny myofibroblastický sarkóm (EIMS) je zriedkavým a mimoriadne agresívnym variantom inflamatórneho myofibroblastického tumoru (IMT). EIMS bol prvýkrát opísaný Mariňom-Enríquezom a kolektívom v roku 2011 (1). IMT je mezenchýmový nádor tvorený fibroblastmi a myofibroblastickými bunkami s eozinofilnou cytoplazmou. Obsahuje kolagénové vlákna a nerovnomerne rozptýlené lymfocyty, neutrofile a plazmatické bunky. Heterogénna distribúcia zápalových buniek je typická pre IMT (2). IMT postihuje predovšetkým mladších jedincov, no jeho výskyt u dospelých je taktiež dobre zdokumentovaný (1, 3). Najčastejšími anatomickými lokalizáciami IMT sú abdominopelvickej oblasť, pľúca, mediastinum a retroperitoneum, ale boli zaznamenané prípady s lokalizáciou v hrudníku, panve, končatinách, koži a mozgu. Pacienti môžu dlho zostať asymptomatickí. Približne 20 % pacientov má bolesti, horúčku, chudnutie alebo celkovú slabosť (4). Vo všeobecnosti má IMT priaznivé biologické správanie s nízkym metastatickým potenciálom. Miera recidívy sa v rôznych štúdiách pohybuje od 2 do 25 %. Viac ako 50 % prípadov IMT vykazuje prítomnosť prestavby génu ALK alebo nadmernú expresiu ALK proteínu (5). Neprimeraná aktivácia tyrozínkinázy anaplastického lymfómu vedie k transformácii bunkového fenotypu. V prípade, že je tyrozínkináza nadmerne aktivovaná na jadrovej membráne alebo v perinukleárnej oblasti, nádor sa môže transformovať na epiteloidný zápalový myofibroblastický sarkóm, ktorý vykazuje agresívnejšie klinické znaky (1, 2, 5). Okrem pozitívnej expresie ALK proteínu sa u EIMS vyskytuje aj variabilná expresia SMA (aktínu hladkého svalstva), CD30, CD68, CK (cytokeratínu) a dezminu. Imunohistochemické

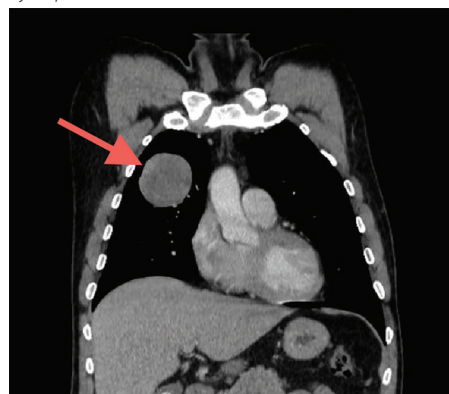
vyšetrenie tkaniva zohráva v diagnostike nenahraditeľnú úlohu. EIMS je charakterizovaný rýchlou progresiou, vysokým rizikom recidívy a zlou prognózou. Napriek jeho zriedkavému výskytu si vyžaduje zvýšenú pozornosť kvôli nepriaznivému priebehu a vysokej agresivitě. Histologicky sa vyznačuje prítomnosťou epiteloidných buniek s charakteristickým imunohistochemickým profilom. Výrazným znakom je ALK pozitivita s nukleárnym alebo perinukleárnym vzorom farbenia. Najčastejšie popisovanými fúznymi partnermi ALK génu pri tomto type nádoru sú *RANBP2*, *RRBP1* a *EML4* (2, 4, 5). Klinicky EIMS predstavuje významnú výzvu vzhľadom na jeho vzácnosť, agresívne správanie a potenciál byť nesprávne diagnostikovaný ako menej malígny nádor. Včasné rozpoznanie a presná diagnóza sú kľúčové pre efektívne zvládnutie ochorenia, pretože EIMS často vyžaduje agresívnejšie terapeutické stratégie ako konvenčné IMT. Prezentovaný prípad zdôrazňuje dôležitosť klinickej informovanosti o EIMS na usmernenie správnej liečby a prevenciu nedostatočných terapeutických prístupov (6, 7, 8).

Kazuistika

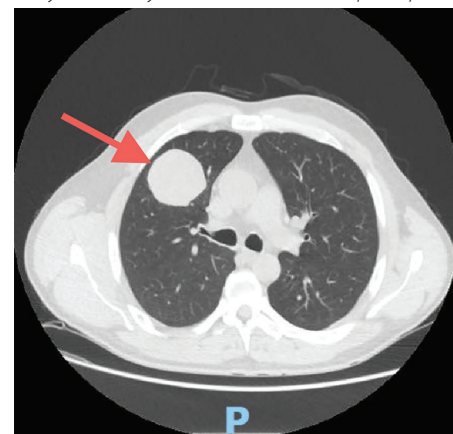
Štyridsaťpäťročný pacient bez závažného predchorobia v decembri 2018 pod-

stúpil hornú lobektómiu pre rozsiahly tumorózny útvar horného laloka pravých pľúc (Obr. 1, 2). Resekcia bola hodnotená ako R0, bez prítomnosti reziduálneho nádorového tkaniva. Histologické vyšetrenie resekátu potvrdilo diagnózu epiteloidného inflamatórneho myofibroblastického sarkómu (EIMS). Imunohistochemická analýza nádorového tkaniva preukázala pozitívnu expresiu ALK proteínu, pričom následná fluorescenčná in situ hybridizácia potvrdila prítomnosť *EML4-ALK* prestavby. Pacient bol pooperačne dispenzarizovaný onkológom, pravidelne absolvoval kontrolné CT vyšetrenia mozgu a hrudníka. V marci 2020 pacient akútne navštívil onkologickú ambulanciu pre pretrvávajúce bolesti hlavy a dvojité videnie. MRI mozgu odhalilo veľký nádor v ľavej frontoparietálnej oblasti, spôsobujúci deštrukciu klenby lebky a tlak na pravú mozgovú hemisféru (Obr. 3, 4). V marci 2020 pacient podstúpil chirurgickú resekciu uvedeného tumoru mozgu s následnou plastikou kalvy. Histopatologické vyšetrenie potvrdilo metastázu EIMS. Po kraniotómii s metastazektómiou bola u pacienta začatá antikonvulzívna liečba a systémová kortikoterapia dexametazónom s postupnou detrakciou dávky. Niekoľko týždňov po operácii, v máji 2020 pacient prišiel na on-

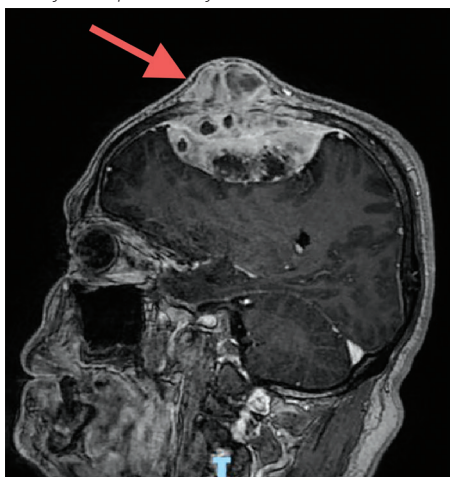
Obr. 1. Postkontrastné CT vyšetrenie pľúc 10/2018, koronárna rovina, hrúbka rezu 5 mm, mediastinálne okno. Tumorózna lézia horného laloka pravých pľúc



Obr. 2. Natívne CT pľúc, 10/2018 pľúcne okno, axiálna rovina pod tracheálnou karínou, hrúbka rezu 5 mm. Veľký tumorózny útvar v hornom laloku pravých pľúc

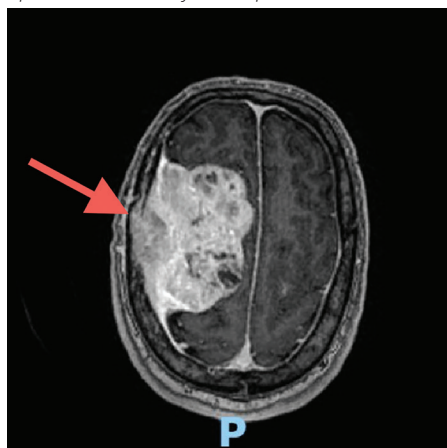


Obr. 3. Postkontrastné MRI hlavy 03/2020, T1-vážený obraz, sagitálny rez, T1-hyperintenzívna masa v ľavej frontoparietálnej oblasti



kologickú ambulanciu pre náhle vzniknutú slabosť a vertigo. Akútne zrealizované MRI mozgu odhalilo viaceré nodulárne a ložiskové lézie vo frontoparietálnych oblastiach obojstranne. Neurochirurgické konzílium zhodnotilo lézie ako neoperovateľné a odporučilo externú rádioterapiu. Vzhľadom na sľubné výsledky aplikácie ALK inhibítorov v podobných prípadoch, publikované v odborných periodikách, bolo Ministerstvo zdravotníctva SR požiadané o schválenie použitia druhogeneračného ALK inhibítora alektinibu ako liečbu registrovaným liekom v neregistrovanej indikácii. Počas čakania na schválenie bola u pacienta, ktorý naďalej trpel slabosťou a bolesťami hlavy, začatá externá rádioterapia na oblasť mozgu (celková dávka 5×2 Gy). Z plánovanej celkovej dávky bola pacientovi podaná iba jedna frakcia žiarenia (2 Gy), nakoľko začiatkom júna 2020 bola schválená a bezodkladne začatá terapia alektinibom. Rádioterapia bola po dohode s radiačným onkológom ukončená. Po štyroch týždňoch od iniciovania liečby alektinibom pacient zaznamenal výrazné zlepšenie stavu, ústup bolestí hlavy ako aj diplopie. Došlo k vymiznutiu epileptických záchvatov. Pacient pokračoval v užívaní dexametazónu (detrakcia z úvodnej dávky 8 mg denne) a antikonvulzív. Pacient bol vo veľmi dobrom výkonnostnom stave (Performance status podľa Eastern Cooperative Oncology Group) ECOG PS 0–1. V máji 2021 kontrolné CT vyšetrenie mozgu odhalilo nový nádor v ľavej parietálnej oblasti, pacient nemal nové klinické ťažkosti.

Obr. 4. Postkontrastné MRI hlavy 03/2020, T1-vážený obraz, axiálny rez. Veľká, T1-hyperintenzívna heterogénna masa v ľavej frontoparietálnej oblasti s posunom stredovej línie doprava



Pre uvedený nález podstúpil kraniotómiu s kompletnou resekciou tumoru a histopatológia potvrdila fibrózny meningeóm s vysokým peoliferačným indexom (MIB-1). Po operácii zostal pacient klinicky stabilný a pokračoval v liečbe alektinibom. V júni 2023 u pacienta došlo ku generalizovanému epileptickému záchvatu v domácom prostredí, pacient bol privezený posádkou záchranej zdravotnej služby na neurologický urgentný príjem, kde bolo zrealizované CT mozgu. Vyšetrenie odhalilo nádorovú léziu v pravej frontálnej oblasti. Nádor bol resekovaný, histopatologickým vyšetrením resekátu bola potvrdená metastáza EIMS. Po operácii bol stav pacienta stabilizovaný, pacient pokračoval v užívaní alektinibu a antikonvulzív. Kontrolné CT v auguste 2024 odhalilo dva nové tumory v pravej frontálnej oblasti a aneurizmu na *arteria communicans anterior*. Pacient začiatkom augusta 2024 úspešne absolvoval chirurgické odstránenie metastáz a klipovanie aneurizmu. Histopatologické vyšetrenie resekátu potvrdilo metastázy EIMS. Po tomto zásahu bol pacient v dobrom klinickom stave, po rekonvalescencii pokračoval v nastavenom liečebnom režime s alektinibom a antikonvulzívami. Posledné kontrolné CT z októbra 2024 bolo bez nových ložiskových zmien.

Diskusia

Podľa analýzy čínskych autorov, publikovanej v auguste 2024 ktorá hodnotila 51 prípadov EIMS, sa tento typ tumoru javí byť relatívne častejší u mužov ako u žien (33/18), pričom vek

pacientov sa pohyboval od 7 mesiacov do 70 rokov. Najčastejšou lokalizáciou nádoru je dutina brušná (9). EIMS vykazuje nízku senzitivnosť na konvenčnú chemoterapiu a imunoterapiu. Terapiou voľby u pacientov s IMT/EIMS je R0 chirurgická resekcia, ak je takýto postup u pacienta možný. Neúplná resekcia nádoru býva spojená s vysokým rizikom recidívy ochorenia. Voľba ALK inhibítora v prezentovanom prípade bola ovplyvnená najmä metastatickým postihnutím mozgu. Alektinib preukázal veľmi dobrú účinnosť v centrálnom nervovom systéme (CNS) (10). Hoci lorlatinib, ako inhibítor tretej generácie, vykazuje výborné výsledky v CNS podľa štúdie CROWN, jeho použitie pri raritných nádoroch, ako je EIMS, nie je dostatočne podložené klinickými dátami (11). Okrem pozitívnej expresie ALK proteínu je pre EIMS typická variabilná expresia SMA (aktín hladkého svalstva), CD30, CD68 a CK (cytokeratín) a dezminu. Imunohistochemické vyšetrenie tkaniva má kľúčový význam pre diagnostiku aj pre liečebný manažment. Pozitivita CD30 je patogénnym znakom, ktorý môže byť potenciálne liečený konjugovanou protilátkou Brentuximabom-Vedotinom (BV) (12). Ďalšie liečebné modalities cielené na inflamatórnu zložku tumoru ako nesteroidné antiflogistiká či kortikoidy, priniesli len neurčité výsledky u IMT v niekoľkých prípadových štúdiách (13). Liečba EIMS je stále výzvou. Individualizovaný prístup k liečbe, ktorý zohľadňuje molekulárne charakteristiky nádoru a celkový stav pacienta, je kľúčový pre dosiahnutie optimálnych výsledkov.

Záver

Epiloidný inflamatórny myofibroblastický sarkóm (EIMS) predstavuje vzácnu a diagnosticky aj liečebne náročnú diagnózu. V prezentovanom prípade sa kombinácia chirurgickej resekcie a liečby ALK inhibítormi ukázala ako účinná terapeutická stratégia. To podporuje význam individualizovanej liečby, ktorá vychádza z molekulárnych charakteristík nádoru. Napriek pokroku v liečbe je stále potrebný ďalší výskum na optimalizáciu liečebných postupov a zlepšenie prognózy pacientov trpiacich týmto raritným ochorením.

Literatura u autorky
a na www.onkologiecs.cz

Onkologie

na rok 2025

Už máte předplaceno?

**PŘEDPLATNÝM ČASOPISU
NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:**

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

5x 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
předplatne@solen.cz



* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



Cílená a imuno-onkologická léčba pacientů s karcinomem plic



V léčbě nemalobuněčného karcinomu plic se v současné době prakticky ve všech stádiích léčby může příznivě uplatnit cílená léčba senzitivních mutací. Kromě zapojení chemoimunoterapie v nízkých i pokročilých stádiích nemoci jde o významný léčebný prostředek v terapii tohoto stále závažného nádorového onemocnění. Z dosavadních poznatků je jasné, že stoupá a bude stoupat význam tzv. personalizované léčby. Jednou z možností na této cestě je testování jednotlivých bodových mutací nebo použití NGS – sekvenování příští generace. Využití NGS se jeví jako lepší varianta a při jeho provedení narůstá efektivita vyhledávání dnes léčebně ovlivnitelných senzitivních mutací, mezi něž patří především v případě neskvamózní histologie i mutace HER 2. V kurzu se dozvíte více o této mutaci, o její diagnostice a možných léčebných postupech.

MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.
ODBORNÝ GARANT

PŘEDNÁŠEJÍCÍ:

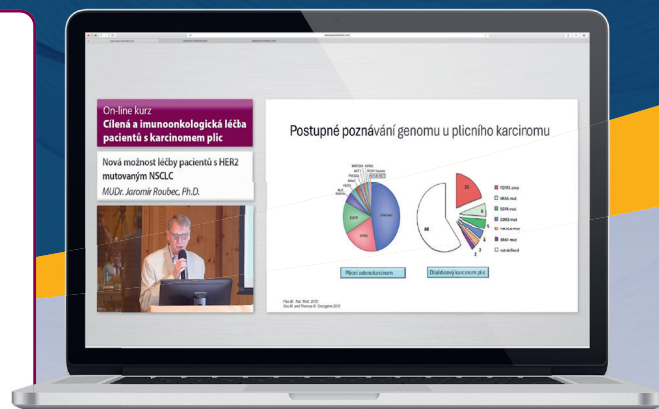
MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D., MUDr. Bohdan Kadlec, Ph.D.,
MUDr. Juraj Kultán, doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.,
MUDr. Leona Koubková, MUDr. Marie Drösslerová

ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

HER2 = lidský receptor typu 2 pro epidermální růstový faktor



TERMÍN

červenec 2024
až červen 2025

dostupné na
online.solen.cz →



POČET KREDITŮ 2

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

Registrace je ZDARMA

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

CZ-6345