Onkologie

2025

4

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

HLAVNÍ TÉMA – RADIOTERAPIE

Vliv vybraných faktorů na rozvoj toxicity radioterapie u pacientů s karcinomem laryngu

Vliv vybraných výživových parametrů u pacientů s nádory jícnu a gastroezofageální junkce

Radioterapie u sarkomů měkkých tkání hlavy a krku

Reiradiace nádorů ORL oblasti. Má smysl?

Úskalí larynx záchovných protokolů léčby karcinomu laryngu a hypofaryngu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Trifluridin-tipiracil + bevacizumab v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu – od studie SUNLIGHT k běžné klinické praxi

Durvalumab v léčbě limitovaného stadia SCLC

JAK2 inhibitory v terapii pacientů s myelofibrózou a anémií

Brachyterapie karcinomu prostaty v roce 2025: Současný stav, výzvy a budoucí směry

Nádory žlučových cest

Stereotaktická radioterapie CyberKnife: účinná a bezpečná modalita v léčbě relabujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku

Časopis je indexován v: Bibliographia Medica Čechoslovaca, EMBASE, Scopus

25 SOLEN let s vámi

JAKAVI®
ruxolitinib

pro Vaše pacienty s MF, PV a GvHD[1]



…když chcete Vaše pacienty vrátit do života. Nečekejte.[1-6]

Zkrácená informace | JAKAVI 5 mg tablety | JAKAVI 15 mg tablety | JAKAVI 20 mg tablety
Složení: *Léčivá látka:* ruxolitinib 5 mg, 15 mg nebo 20 mg. *__Indikace:__ Myelofibróza (MF): Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých pacientů se splenomegalií nebo s příznaky přidruženými k primární myelofibróze (chronické idiopatické myelofibróze), postpolycytemické myelofibróze nebo myelofibróze po esenciální trombocytemii. Pravá polycytémie (polycythaemia vera – PV): Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých pacientů s pravou polycytémií, kteří jsou rezistentní k léčbě hydroxykarbamidem nebo ji netolerují. Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD): *Akutní GvHD* – Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů s akutní reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1). *Chronická GvHD* – Přípravek Jakavi je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu (viz bod 5.1). *__Dávkování:__ Před zahájením léčby přípravkem Jakavi musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů má být vyšetřen každé 2 až 4 týdny do stabilizace dávek přípravku Jakavi a dále pak dle klinické indikace. Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u myelofibrózy je založena na počtu trombocytů (*viz úplná informace o přípravku – bod 4.2, tabulka 1*). Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u pacientů s PV je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u akutní a chronické GvHD je založena na věku (*viz úplná informace o přípravku – bod 4.2, tabulky 2 a 3*). *Myelofibróza a pravá polycytémie* – Léčba má být přerušena při poklesu trombocytů na méně než 50×10^9/l nebo při poklesu absolutního počtu neutrofilů na méně než $0,5\times10^9$/l. Při PV má být léčba také přerušena, pokud je hladina hemoglobinu pod 8 g/dl. Při PV se má také zvážit snížení dávky, pokud hladina hemoglobinu klesne pod 12 g/dl, a snížení dávky se doporučuje, pokud hladina klesne pod 10 g/dl. *Reakce štěpu proti hostiteli* – Snížení dávky a dočasné přerušení léčby může být nutné u pacientů s GvHD s trombocytopenií, neutropenií nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem po standardní podpůrné léčbě zahrnující růstové faktory, protiinfekční terapie a transfuze. U pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat přípravek Jakavi v dávce 5 mg jednou denně, je třeba léčbu přerušit. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba může způsobit hematologické nežádoucí účinky léku, včetně trombocytopenie, anemie a neutropenie. Před zahájením léčby musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Léčba má být přerušena u pacientů, u kterých dojde k poklesu počtu trombocytů na méně než 50×10^9/l nebo absolutního počtu neutrofilů na méně než $0,5\times10^9$/l. U všech pacientů má být zhodnoceno riziko vzniku závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické, virové a jiné oportunní infekce, léčba nemá být zahajována, dokud není závažná probíhající infekce zvládnuta. V případě výskytu časných příznaků infekce herpes zoster se doporučuje co možná nejvčasnější vyhledání možnosti léčby v případě infekce. Před zahájením léčby by mělo být u pacientů provedeno vyšetření na aktivní a neaktivní („latentní") tuberkulózu podle místních doporučení. Pokud je podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii, musí být ukončeno další podávání, dokud není PML vyloučena. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli Jakavi užívat. Je doporučeno pravidelné sledování hladiny lipidů v séru a případná léčba dyslipidémie. Opatrnost je třeba u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů, kteří jsou současnými nebo bývalými dlouhodobými kuřáky, a u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo majících další kardiovaskulární rizikové faktory. U pacientů se zvýšeným rizikem karcinomu kůže se doporučuje pravidelné kožní vyšetření. **Interakce:** Při společném užití se silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol) má být jednotlivá dávka přípravku Jakavi, podávaná dvakrát denně, snížena přibližně o 50 %. Při společném užití s duálními inhibitory CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol) má být zváženo 50 % snížení dávky. Při společném užití s induktory CYP3A4 (např. avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) mají být pacienti pečlivě sledováni a dávka titrována s ohledem na bezpečnost a účinnost. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pokud pacient po užití přípravku Jakavi pozoruje závratě, má se vyhnout řízení a obsluze strojů. *__Nežádoucí účinky:__ Velmi časté: infekce močových cest, herpes zoster, pneumonie, anemie, trombocytopenie, neutropenie, krvácení (všechny případy krvácení zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, podlitiny a jiné typy krvácení), nárůst tělesné hmotnosti, hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, zvýšená hladina lipázy, zácpa, závrať, bolest hlavy, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, hypertenze, CMV infekce, pancytopenie, zvýšená hladina amylázy, nauzea, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy, zvýšení kreatininu v krvi. Časté: sepse, flatulence, BK virová infekc. *Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 56 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Jakavi 5 mg – EU/1/12/773/005, Jakavi 15 mg – EU/1/12/773/008, Jakavi 20 mg – EU/1/12/773/011. **Datum registrace:** 23. 8. 2012. *__Datum poslední revize textu SPC:__ 20. 6. 2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.* **Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku JAKAVI®, datum poslední revize 20. 6. 2025, www.sukl.gov.cz. **2.** Mesa RA, Gotlib J, et al. J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1285-92. **3.** Verstovsek S, Gotlib J, et al. J Hematol Oncol. 2017 Sep 29;10(1):156. **4.** Kiladjian JJ, Zachee P, et al. Lancet Haematol. 2020 Mar;7(3):e226-e237. **5.** Zeiser R, von Bubnoff N, et al. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1800-1810. **6.** Zeiser R, Polverelli N, et al. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238. **7.** https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html **8.** https://sukl.gov.cz/prumysl/leciva/ceny-a-uhrady/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni/?%3Ar1%3A-page=1.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

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

CEL the CzEch Leukemia study group for life

CZ/FA-11366657-1/09/2025

Radioterapie dnes: mezi klinickou praxí a vědeckým pokrokem

Vážení kolegové, vážení čtenáři,

radioterapie je součástí léčby většiny pacientů se solidními nádory a zůstává nejúčinnějším nechirurgickým léčebným postupem v kurativní léčbě onkologických onemocnění. S kolegy z Ústavu radiační onkologie (ÚRO) bychom proto aktuální číslo periodika Onkologie věnovali právě této důležité modalitě.

Sarkomy hlavy a krku jsou vzácným onemocněním, které tvoří přibližně 1 % všech nádorů hlavy a krku. Vzhledem k raritnímu výskytu těchto nádorů dnes nemáme dostatek dat pro stanovení přesných terapeutických postupů. Přehledná práce autorů Drbohlavová a kol. mapuje současný stav znalostí o sarkomech hlavy a krku a poukazuje na úlohu, jakou dnes v jejich léčbě zaujímá radioterapie.

V posledních třech dekádách celosvětově stoupá podíl pacientů, kteří jsou léčeni larynx záchovnými postupy léčby. Na základě dat medicíny založené na důkazech dnes víme, že larynx záchovný protokol oproti totální laryngektomii umožňuje záchranu hrtanu většiny pacientů, aniž by kompromitoval jejich přežití. Pála a kol. se ve své práci zabývají úskalími, které aplikace záchovných protokolů přináší. Na základě literárních dat a vlastních léčebných výsledků pak autoři doporučují indikaci larynx záchovných postupů pouze u pacientů s limitovaným rozsahem onemocnění bez výrazné invaze do chrupavky štítné. V případě pokročilejších nádorů by pacienti odmítající provedení totální laryngektomie měli být informováni o inferiorní efektivitě larynx záchovného protokolu ve srovnání s totální laryngektomií & pooperační radioterapií.

Reiradiace nádorů hlavy a krku je metoda užívaná v případě lokálních recidiv, které nelze léčit záchranným chirurgickým výkonem. Autoři Vrána a kol. ve své práci shrnují informace o současných možnostech léčby lokálně recidivujících nádorů hlavy a krku a představují podrobnou analýzu souboru pacientů léčených reiradiací v ÚRO v průběhu dvou dekád. Výsledky potvrzují, že i přes nesporný vývoj v oblasti systémové léčby záchranná reiradiace zůstává efektivní součástí komplexní léčby recidivujícího karcinomu hlavy a krku a u pacientů nevhodných k chirurgické resekci by měla být vždy zvažována.

Poslední dvě práce se věnují prognostickým faktorům a jejich možnému využití v klinické praxi. Retrospektivní hodnocení souboru pacientů ÚRO autorů Votavová a kol. poukazuje na významný dopad nutričních parametrů na přežití pacientů s nádory jícnu a gastroezofageální junkce léčených radioterapií a upomíná na důležitost nutriční péče a nutričního screeningu jako nedílné součásti komplexní léčby o pacienty s tímto onemocněním. Práce autorů Pechačová a kol. analyzuje soubor pacientů s karcinomem laryngu léčených v ÚRO kurativní (chemo)radioterapií a ukazuje, jak můžeme pomocí radiobiologického modelování predikovat vliv různých faktorů na rozvoj toxicity radioterapie. V budoucnu by obdobné modely s využitím umělé inteligence mohly přispět k individualizaci léčebných postupů onkologických pacientů.

Pevně věřím, že vás naše práce zaujmou. Za kolektiv autorů ÚRO přeji české onkologii mnoho sil do dalších let a české radioterapii zvlášť.

MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA
Ústav radiační onkologie 1. LF UK
a FN Bulovka, Praha

ONKOLOGIE ROČNÍK 19, 2025, ČÍSLO 4 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., doc. MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., MUDr. Ivana Krajsová, MUDr. Juraj Kultan, MUDr. Marián Liberko, MUDr. Zdeněk Linke, prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MUDr. Vladimíra Stáhalová, doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., MUDr. Hana Šiffnerová, Ph.D., MUDr. Martin Špaček, Ph.D., doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

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

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

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

Grafická úprava a sazba:
DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:
Ing. 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 nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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

Předplatné pěti čísel časopisu včetně supplement na rok 2025.

ČR: tištěná 1 350 Kč, elektronická 810 Kč.

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

25 SOLEN let s vámi

SLOVO ÚVODEM

179 Miloslav Pála
Radioterapie dnes: mezi klinickou praxí a vědeckým pokrokem

HLAVNÍ TÉMA – RADIOTERAPIE

182 Zdeňka Pechačová, Tomáš Kořínek, Radka Lohynská, Tereza Drbohlavová, Miloslav Pála
Vliv vybraných faktorů na rozvoj toxicity radioterapie u pacientů s karcinomem laryngu

189 Karolína Votavová, Zdeňka Pechačová, Radka Lohynská, Tereza Drbohlavová, Miloslav Pála
Vliv vybraných výživových parametrů u pacientů s nádory jícnu a gastroezofageální junkce

194 Tereza Drbohlavová
Radioterapie u sarkomů měkkých tkání hlavy a krku

198 Antonín Vrána, Tereza Drbohlavová, Jana Vránová, Miloslav Pála
Reiradiace nádorů ORL oblasti. Má smysl?
– Zkušenosti a výsledky léčby z ÚRO 1. LF UK a FNB od r. 2003 do r. 2023

204 Miloslav Pála
Úskalí larynx záchovných protokolů léčby karcinomu laryngu a hypofaryngu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

208 Marián Liberko, Renata Soumarová
Trifluridin-tipiracil + bevacizumab v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu – od studie SUNLIGHT k běžné klinické praxi

214 Juraj Kultan
Durvalumab v léčbě limitovaného stadia SCLC

219 Natália Podstavková
JAK2 inhibitory v terapii pacientů s myelofibrózou a anémií

223 Miroslav Hodek, Denisa Pohanková, Petr Paluska, Linda Kašaová, Jakub Grepl, Jiří Petera, Igor Sirák
Brachyterapie karcinomu prostaty v roce 2025: Současný stav, výzvy a budoucí směry

230 Marián Liberko, Renata Soumarová
Nádory žlučových cest

237 Tomáš Blažek, Jana Jackaninová, Zuzana Čermáková, Lukáš Knybel, Jan Štembírek, Jakub Cvek
Stereotaktická radioterapie CyberKnife: účinná a bezpečná modalita v léčbě relabujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku

SDĚLENÍ Z PRAXE

243 Aleš Langer
Léčba trifluridin/tipiracilem a bevacizumabem po rychlé progresi karcinomu konečníku po totální neoadjuvantní terapii a první linii systémové léčby

246 Michaela Tkadlecová, Luboš Mastný
Toxicita kombinované imunoterapie ipilimumabu a nivolumabu u pokročilého renálního karcinomu

FIREMNÍ INFORMACE

250 Jiří Havel
Hypomagnezemie jako nejčastější nediagnostikovaná iontová nerovnováha v klinické praxi a jak ji řešit

XXXI. JIHOČESKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

Nádory jater, žlučových cest, nádory pankreatu, GEP NET

ČESKÝ KRUMLOV
JÍZDÁRNA
22.–24. 4. 2026

Vážené kolegyně, vážení kolegové,
zveme Vás k účasti na tradičním onkologickém kongresu, kterého se každoročně účastní 400 lékařů z celé České republiky a 30 vystavujících farmaceutických firem.

Těšíme se na shledání s Vámi v Českém Krumlově.

Za organizační výbor
prim. MUDr. Taťána Karpianusová
Onkologické oddělení
Nemocnice České Budějovice, a.s.

Přihlášky a další informace naleznete na www.jodcb.cz.

NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE

Vliv vybraných faktorů na rozvoj toxicity radioterapie u pacientů s karcinomem laryngu

Zdeňka Pechačová[1], Tomáš Kořínek[2, 3], Radka Lohynská[4], Tereza Drbohlavová[1], Miloslav Pála[1]
[1]Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha
[2]Státní ústav radiační ochrany, v. v. i., Praha
[3]Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha
[4]Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Úvod: Radioterapie je jedna z nejúčinnějších modalit onkologické léčby, ale její využití je zatíženo rizikem toxicity. Riziko rozvoje nežádoucích účinků je možné modelovat pomocí radiobiologických analýz. **Soubor pacientů a metody:** V souboru 189 pacientů léčených (chemo)radioterapií pro karcinom laryngu v Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka v letech 2009–2018 byla analyzována data radiobiologickými nástroji na podkladě modelu Lyman-Kutcher-Burman s využitím umělé inteligence. **Výsledky:** Byl potvrzen signifikantní vliv charakteristik na straně pacienta, nádorového onemocnění a parametrů ozařovacího plánu na rozvoj nežádoucích účinků radioterapie. Konkrétně byl popsán vliv TNM statusu, klinického stadia, komorbidit, klinických parametrů, faktorů životního stylu a dávkového zatížení rizikových struktur (příušní žlázy, jazyk, sliznice tváře) na stupeň projevů akutní a pozdní toxicity. **Závěr:** Radiobiologické analýzy potvrdily v našem souboru pacientů signifikantní vliv různorodých faktorů na rozvoj toxicity radioterapie. Radiobiologické modelování přináší hlubší vhled do mechanismů rozvoje nežádoucích účinků a do budoucna by mohlo přispět k individualizaci léčebných postupů a dosažení maximálního přínosu pro pacienty.

Klíčová slova: karcinom laryngu, radioterapie, chemoradioterapie, nežádoucí účinky, radiobiologie.

Influence of selected factors on the development of radiotherapy toxicity in patients with laryngeal cancer

Background: Radiotherapy is one of the most effective modalities of cancer treatment, but its application is burdened by the risk of toxicity. The risk of adverse effects can be modelled using radiobiological analyses. **Patients and methods:** In a cohort of 189 patients treated with (chemo)radiotherapy for laryngeal cancer at the Institute of Radiation Oncology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Bulovka University Hospital between 2009–2018, data were analysed using radiobiological tools based on the Lyman-Kutcher-Burman model with the use of artificial intelligence. **Results:** Significant influence of patient-side characteristics, tumour attributes and radiation plan parameters on the development of adverse effects of radiotherapy was confirmed. In particular, the influence of TNM status, clinical stage, comorbidities, clinical parameters, lifestyle factors and the doses to organs at risk on the extent of acute and late toxicity was described. **Conclusion:** Radiobiological analyses confirmed a significant influence of various factors on the development of radiotherapy toxicity in our cohort of patients. Radiobiological modelling provides a deeper insight into the mechanisms of adverse effects development and could contribute in the future to individualize treatment and achieve maximum benefit for patients.

Key words: laryngeal cancer, radiotherapy, concurrent chemoradiotherapy, adverse effects, radiobiology.

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:
Práce byla podpořena interním grantem Fakultní nemocnice Bulovka – č. grantu 21.23-IGS04-24 a MZ ČR – RVO (FNBul, 00064211).

Cit. zkr: **Onkologie. 2025;19(4):182-188**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.034**
Článek přijat redakcí: 7. 3. 2025
Článek přijat k tisku: 26. 4. 2025

MUDr. Zdeňka Pechačová, Ph.D.
zdenka.pechacova@bulovka.cz

Úvod

Radioterapie představuje jednu z nejúčinnějších modalit onkologické léčby, kdy je aplikováno ionizující záření za účelem léčby nádoru. Přibližně polovina pacientů napříč onkologickými diagnózami potřebuje léčbu zářením v různých fázích průběhu onemocnění (1). Z důvodu rizika šíření nádorových buněk do okolních tkání bývá do cílových objemů zahrnut i lem okolní zdravé tkáně a k zatížení okolních struktur přispívá také rozptýlené záření. Změnám ve zdravých tkáních v blízkosti ozařovaného objemu se tedy nelze při radioterapii zcela vyhnout a použití této léčebné modality je vždy spojeno s jistým rizikem toxicity.

Nežádoucí účinky radioterapie rozlišujeme dle časového vztahu k provedení léčby na akutní, projevující se v průběhu ozařování a do tří měsíců po léčbě, a pozdní, které se rozvíjejí v odstupu měsíců nebo let po léčbě. Akutní toxicita je rozdělována podle rozsahu projevů na systémovou (únava, nechutenství, odchylky krevního obrazu) a lokální dle ozařované lokality – radiodermatitida, alopecie, mukozitida, ztráta chuti, xerostomie, nevolnosti, polakisurie, dysurie, průjmy a další. Tyto projevy vznikají ve tkáních s vysokou proliferační aktivitou, kde jsou buňky hierarchicky uspořádány dle stupně diferenciace – z kmenových buněk se vyvíjejí diferencované buňky (např. epitelová nebo hematopoetická tkáň) (2). Pozdní toxicita po radioterapii se rozvíjí s odstupem měsíců nebo let a představuje zásadní komplikaci léčby. Jedná se o ireparabilní změny, které se v průběhu času zhoršují a výrazně narušují kvalitu života – proto je důležité minimalizovat riziko jejich vzniku při plánování radioterapie. Projevy vznikají na podkladě změn v parenchymu, poruch pojivové tkáně (fibroprodukce), změn v mikrovaskularizaci, působením inflamatorních cytokinů a dalšími mechanismy (1, 2). Ve tkáních zodpovědných za rozvoj pozdních nežádoucích účinků se neodlišují proliferující a funkční buňky; buňky mohou zastávat tyto role dle okolností (vazivová nebo nervová tkáň). Pozdní nežádoucí účinky se mohou rozvíjet buď v důsledku přechodu akutní toxicity do chronických změn (konsekvenční pozdní změny) nebo přímo na podkladě expozice tkání ionizujícímu záření – generické pozdní změny, které nesouvisejí s akutní toxicitou (3).

Nežádoucí účinky ozařování vznikají na podkladě různorodých patofyziologických mechanismů (2, 3, 4) a jejich závažnost je ovlivněna množstvím biologických a klinických faktorů, dále aplikovanou dávkou, časovými parametry léčby zářením (5), velikostí ozařovaného objemu, radiomickými charakteristikami nebo individuální radiosenzitivitou (1, 2, 6).

Na podkladě těchto parametrů je možné modelovat riziko rozvoje nežádoucích účinků radioterapie (1, 2). Je k dispozici řada radiobiologických nástrojů – projekt QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) (7, 8) jako základní vstup pro plánování léčby a splnění dávkových limitů, modelování na podkladě EUD (ekvivalentní uniformní dávka), NTCP (Normal Tissue Complication Probability) a modely využívající metody umělé inteligence (AI – Artificial Intelligence) (1, 2, 4). Prediktivní modely mohou prohloubit pochopení toxicity radioterapie a do budoucna by měly přispět k individualizaci léčebného přístupu za účelem dosažení maximálního přínosu a minimalizace toxicity léčby.

NTCP modely predikují pravděpodobnost vzniku komplikace na základě dávek z DVH (Dose Volume Histogram). Pokud jsou do radiobiologických modelů zahrnuty i biologické ukazatele, je možné dosahovat lepší predikční schopnosti NTCP modelování (9, 10). Moderní radiobiologické nástroje s využitím AI umožňují využití heterogenních dat k predikci individuální pravděpodobnosti toxicity po záření – klinické údaje, kvalitativní parametry z 3D dávkové distribuce (dosiomické znaky), biologické znaky, konturace a anatomické 3D charakteristiky struktur na snímcích zobrazovacích metod (radiomické znaky) (11–13).

Skupina autorů, která se dlouhodobě věnuje vyhodnocování toxicity radioterapie nádorů hlavy a krku (14), vyvinula nástroj na podkladě NTCP modelů pro individuální predikci rizika toxicity (15) nazvaný Comprehensive Individual Toxicity Risk (CITOR). Je postaven na vyhodnocení charakteristik pacienta, tumoru i léčby v souboru 750 pacientů a externě validován na souboru 395 pacientů. Kalkulátor CITOR po zadání desítek údajů konkrétního pacienta vypočítá pravděpodobnosti jednotlivých typů nežádoucích účinků v časových obdobích během léčby a sledování (15). Jedná se o rozsáhlý projekt umožňující individuální odhad NTCP a poskytující vhled do souvislostí vstupních charakteristik a parametrů léčby s rozvojem různých typů toxicit.

I přes poměrně solidní zázemí literárních podkladů na témata poradiační toxicity je k dispozici relativně málo dat mapujících vlivy faktorů na straně pacienta na rozvoj toxicity léčby zářením. Záměrem této práce proto byla identifikace prediktivních faktorů výsledků a toxicity léčby u nemocných s karcinomem laryngu na základě radiobiologických analýz podkladů z ozařovacích plánů v souboru pacientů, kteří podstoupili definitivní radioterapii pro karcinom laryngu.

Soubor pacientů a metody

Bylo provedeno retrospektivní vyhodnocení vlivu různých faktorů na výsledky léčby a toxicitu v souboru 189 pacientů ozařovaných pro karcinom laryngu v Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka (ÚRO FNB) v letech 2009–2018 (16, 17).

Jednalo se o definitivní (chemo)radioterapii; do souboru tedy nebyli zahrnuti pacienti ozařovaní adjuvantně po chirurgickém výkonu. Pacienti podstoupili kurativní radioterapii dle radiologického standardu platného v daném období do celkové dávky 70 Gy ve 35 frakcích normofrakcionovaně. V indikovaných případech byla podávána konkomitantní chemoterapie cisplatina 1× týdně. Do souboru pacientů byli zahrnuti pacienti všech klinických stadií, tedy i pacienti s časným stadiem karcinomu laryngu, kteří byli indikováni k ozáření relativně malého objemu na larynx cíleně. Bylo tak dosaženo širšího rozmezí dávkové zátěže rizikových orgánů včetně nízkých dávek za účelem hodnocení pozdních účinků radioterapie v závislosti na dávkovém zatížení okolních struktur.

V popsaném souboru pacientů bylo dosaženo dobrého léčebného efektu při akceptovatelném profilu nežádoucích účinků léčby (16). Výsledky potvrdily statisticky signifikantní vliv komorbidit, anamnézy abúzu alkoholu

a rodinného stavu na celkové přežití pacientů, dále byl potvrzen prognostický potenciál vstupního celkového stavu, hladiny hemoglobinu a váhového úbytku (17).

Před zahájením léčby podepsali všichni pacienti informovaný souhlas a v rámci retrospektivní analýzy dat nebyl proveden žádný intervenční postup navíc oproti standardnímu léčebnému protokolu. Projekt byl schválen Etickou komisí FN Bulovka.

Díky mezioborovému charakteru projektu byly ve spolupráci s radiologickým fyzikem provedeny radiobiologické analýzy parametrů ozařovacích plánů za účelem nalezení signifikantních ukazatelů a vlivu faktorů na riziko rozvoje akutní a pozdní toxicity léčby.

Kritické struktury hlavy a krku dle aktuálních doporučení pro konturaci rizikových orgánů (Organs at Risk – OaR) v oblasti hlavy a krku (18, 19) byly dle konturovacích atlasů zakresleny do plánovacích CT snímků v podskupině 103 pacientů z uvedeného souboru, u nichž jsou k dispozici kompletní podklady ozařovacích plánů v elektronickém archivu ÚRO FNB. Jednalo se o arytenoidy, sliznice tváře, příušní a podčelistní žlázy, rty, orální porce jazyka, báze jazyka, spodina dutiny ústní, konstriktory pharyngu, krikofaryngeální přechod, krční jícen, supraglottis, glottis.

Následně byly všechny kontury a parametry ozařovacích plánů exportovány pro účely radiobiologických analýz. Tyto výpočty byly prováděny v programovacím jazyce Python 3 (20) s využitím strojového učení metodou neuronových sítí. Diskrétní proměnné byly zpracovány do kontingenčních tabulek, které slouží k přehlednému zobrazení vzájemného vztahu statistických znaků a v nichž byla testována i homogenita a nezávislost – Pearsonův test – chí kvadrát test. Pro spojité proměnné byla využita analýza rozptylu (Analysis of variance – ANOVA). Zpracování dávkové distribuce z DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine – technický standard pro digitální uchovávání a přenos medicínských snímků a souvisejících informací) dávkových souborů a souborů struktur (Structure Sets) bylo provedeno v Python 3 pro získání základních i odvozených dávkových veličin pro jednotlivé definované struktury.

Všechna data byla zpracována jednak analyticky, kdy jsou hledány možné parametry pro predikci pravděpodobnosti komplikací zdravých tkání u OaR (Organ at Risk) na podkladě generalizované ekvivalentní uniformní dávky (gEUD), a statisticky, kdy byly hledány prediktivní faktory, které přispívají k rozvoji konkrétních projevů akutní i pozdní toxicity. Pro výpočet NTCP dle modelu Lyman-Kuthcer-Burman (LKB) (21, 22) jsou důležité parametry: *m* – maximální dávkový gradient v odezvě, který udává míru strmosti křivky pro NTCP, *n* – parametr objemového účinku, který má pro paralelní orgány hodnotu n = 1 a pro sériové orgány je blízký nule, a TD_{50} – dávka, která by vedla k 50% pravděpodobnosti vzniku komplikace při ozáření celého orgánu nebo tkáně touto dávkou.

Výsledky

Na podkladě radiobiologických analýz byl potvrzen vztah mezi dávkovým zatížením orgánů a vznikem nežádoucích účinků a generovány křivky NTCP. Dále byly na základě statistické analýzy dat identifikovány signifikantní ukazatele rozvoje toxicity léčby.

Radiobiologický model pro výpočet NTCP

Radiobiologickými analýzami dat byly hledány vstupní parametry *m*, *n* a TD_{50} pro modelování pravděpodobnosti toxicity léčby (NTCP) na podkladě LKB modelu. Bylo nalezeno více dvojic rizikového orgánu a typu toxicity, u nichž byl potvrzen vztah mezi aplikovanou dávkou a pravděpodobností vzniku nežádoucího účinku (Tab. 1). V této tabulce jsou uvedeny trojice parametrů *m*, *n* a TD_{50}, které lze společně s hodnotou gEUD využít v LKB modelu pro predikci rizika vzniku typu toxicity.

Pomocí radiobiologických analýz s uplatněním metod AI byl proveden výpočet gEUD pro jednotlivé rizikové orgány a generovány křivky NTCP vyjadřující pravděpodobnost vzniku nežádoucího účinku na gEUD rizikového orgánu (Obr. 1).

Signifikantní ukazatele pro predikci toxicity léčby

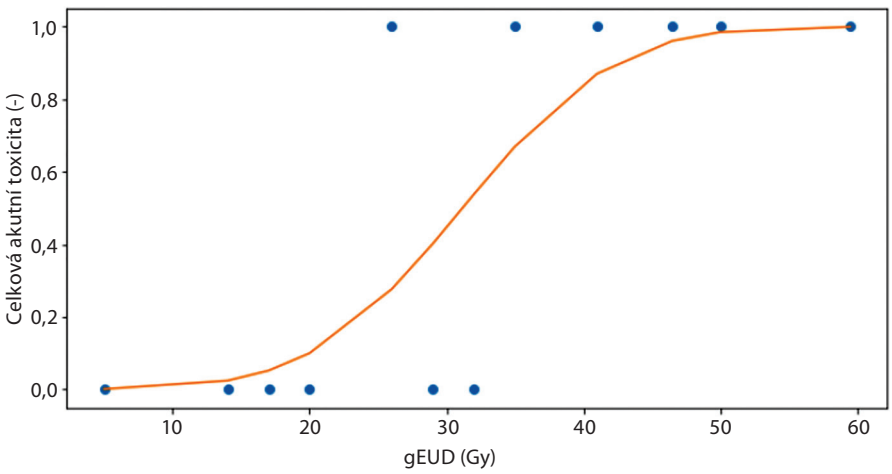
Byla provedena statistická analýza vlivu faktorů na straně pacienta, pokročilosti nádorového postižení a parametrů ozařovacích

Tab. 1. *Trojice parametrů **m, n, TD_{50}** pro analytickou predikci projevu zdravotní komplikace v závislosti na kritické struktuře*

Rizikový orgán	Projev toxicity	*n*	*m*	TD_{50} (Gy)
Submandibulární žláza	Dysfagie – akutní	1,0	0,16 ± 0,07	49,8 ± 4,6
Submandibulární žláza	Toxicita GIT – akutní	1,0	0,16 ± 0,04	49,8 ± 3,6
Constrictor pharyngis superior	Xerostomie – akutní	0,5	0,56 ± 0,20	38,7 ± 6,0
Constrictor pharyngis superior	Toxicita GIT – akutní	0,5	0,49 ± 0,30	49,8 ± 6,0
Bukální sliznice	Dysfagie – akutní	1,0	0,40 ± 0,25	39,8 ± 8,0
Spodina dutiny ústní	Toxicita GIT – akutní	0,5	0,15 ± 0,10	29,9 ± 3,1
Glandula parotis bilat.	Celková akutní toxicita	1,0	0,50 ± 0,15	28,95 ± 4,30

***m** – maximální dávkový gradient v odezvě, který udává míru strmosti křivky pro NTCP, **n** – parametr objemového účinku, který má pro paralelní orgány hodnotu n = 1 a pro sériové orgány n = 0, **TD_{50}** – dávka, která by vedla k 50% pravděpodobnosti vzniku komplikace při ozáření celého orgánu nebo tkáně touto dávkou*

Obr. 1. *Křivka NTCP – pravděpodobnost celkové akutní toxicity v závislosti na gEUD pro příušní žlázy*



plánů na pravděpodobnost rozvoje toxicity léčby. Byl potvrzen statisticky signifikantní vliv některých dávkově objemových veličin i dalších parametrů na rozvoj nežádoucích účinků léčby.

Objem GTV (cm³) potvrdil signifikantní vliv na pozdní toxicitu (Obr. 2), ale neměl vliv na stupeň akutní toxicity.

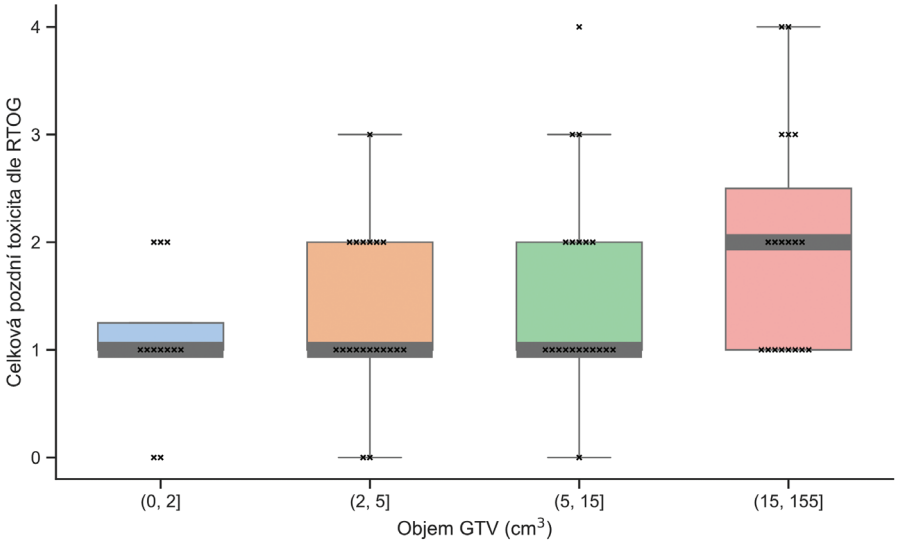
Dávkové zatížení příušních žláz, bukální sliznice a orální porce jazyka (oral tongue) vyjádřené v gEUD mělo v našem souboru pacientů signifikantní vliv na rozvoj pozdní xerostomie a slizniční toxicity (Obr. 3, 4). Vzhledem k retrospektivnímu hodnocení souboru a spojitosti mezi slizniční toxicitou a xerostomií a z toho plynoucích možných zkreslení údajů byly pro účely tohoto vyhodnocení použity informace o slizniční toxicitě a xerostomii dohromady (z každého údaje vyšší stupeň toxicity). Analýza gEUD u řady dalších orgánů ukázala významný trend v ovlivnění toxicity, který byl na hraně statistické významnosti nebo statisticky nesignifikantní.

Ukazatele na straně pacienta potvrdily statisticky signifikantní vliv na rozvoj různých typů pozdní toxicity. Výběr faktorů, jež dle Pearsonova testu prokázaly statisticky signifikantní vliv na rozvoj toxicity (Tab. 2, Obr. 5).

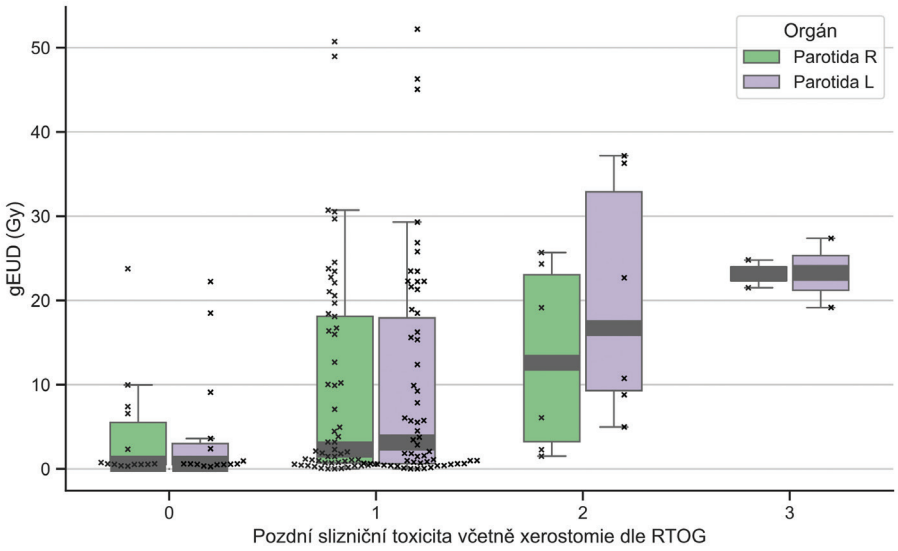
Diskuze

Kurativní (chemo)radioterapie nádorů laryngu je spojena s poměrně vysokou mírou časné toxicity v průběhu léčby i po následujících několik měsíců. Značný podíl na rozvoji obtíží pacienta má již samotná přítomnost nádorového postižení narušujícího funkčnost struktur krku, dále komorbidity i častý nikotinismus a abúzus alkoholu, přičemž zhoršení těchto příznaků v důsledku léčby zářením a přidružení vlastních projevů toxicity (chemo)radioterapie vede u podstatné části pacientů k výrazné symptomové zátěži a alteraci celkového stavu. U významného podílu pacientů dochází dále k rozvoji pozdní toxicity v podobě xerostomie, laryngeální dysfunkce nebo závažné poruchy polykání způsobující plnou nebo částečnou závislost na výživové gastrostomii. Moderní technologie a techniky radioterapie umožňují přesnější a šetrnější léčbu s nižší mírou akutních nežádoucích

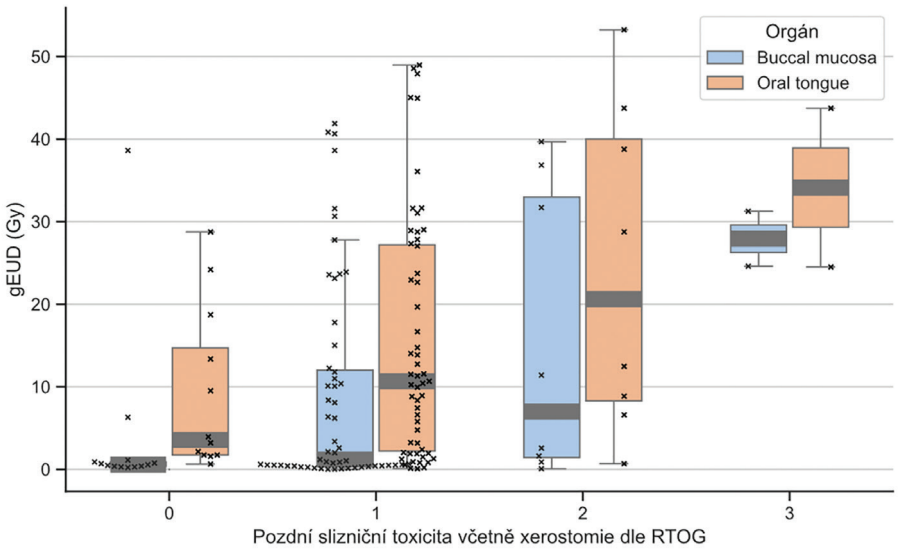
Obr. 2. *Vliv objemu GTV v cm³ (objem GTV v rozmezích: menší než 2 cm³, 2–5 cm³, 5–15 cm³, větší než 15 cm³) na rozvoj celkové pozdní toxicity dle kritérií RTOG. Statistický test ANOVA, p = 0,039*



Obr. 3. *Vliv dávkového zatížení příušních žláz (gEUD) na rozvoj pozdní slizniční toxicity včetně xerostomie. Statistický test ANOVA, Parotida R: p = 0,086, Parotida L: p = 0,018*



Obr. 4. *Vliv dávkového zatížení bukální sliznice (Buccal mucosa) a orální porce jazyka (Oral tongue) (gEUD) na rozvoj pozdní slizniční toxicity včetně xerostomie. Statistický test ANOVA, Buccal mucosa p = 0,043, Oral tongue p = 0,001*



účinků a do budoucna lze proto očekávat nižší míru pozdní toxicity léčby.

Prognostický vliv velikosti nádorového cílového objemu (gross tumour volume – GTV) byl potvrzen analýzami souborů pacientů (23). Velikost GTV v našem souboru signifikantně ovlivňovala stupeň celkové pozdní toxicity léčby (Obr. 2), vliv na léčebné výsledky nebyl analyzován.

V našem souboru pacientů potvrdilo dávkové zatížení OaR vyjádřené formou gEUD statisticky signifikantní vliv na rozvoj určitých typů toxicit (Tab. 1) (Obr. 3, 4) a pro řadu dalších OaR byl zjištěn statisticky nesignifikantní trend. Byla analyzována data v souboru přibližně 100 pacientů a údaje o toxicitě byly sbírány retrospektivně. Tyto skutečnosti mohou být příčinou některých ne zcela jednoznačných statistických výsledků. Projekt CITOR (15), v němž byl robustně potvrzen vliv dávkového zatížení OaR a dalších parametrů na straně pacienta a tumoru na stupeň různých typů toxicit, byl odvozen z rozsáhlého prospektivního sledování velkého množství standardizovaných parametrů u více než tisíce pacientů.

Faktory na straně pacienta a nádorového onemocnění potvrdily v našem souboru signifikantní vliv na některé typy toxicit (Tab. 2). Ve zmiňovaném projektu CITOR (15) byly posuzovány jiné parametry, proto je nemůžeme s našimi daty dobře porovnávat.

V souboru 90 pacientů léčených radioterapií pro nádor hlavy a krku byly retrospektivně vyhodnoceny faktory ovlivňující rozvoj poradiační fibrózy v ozařované oblasti (24). Byl potvrzen statisticky signifikantní vliv nikotinismu během radioterapie, abúzu alkoholu nebo věku pod 60 let na incidenci i závažnost poradiační fibrózy. V našem souboru byla pozdní fibróza ovlivněna TNM statusem, klinickým stadiem a počtem cyklů chemoterapie (Tab. 2).

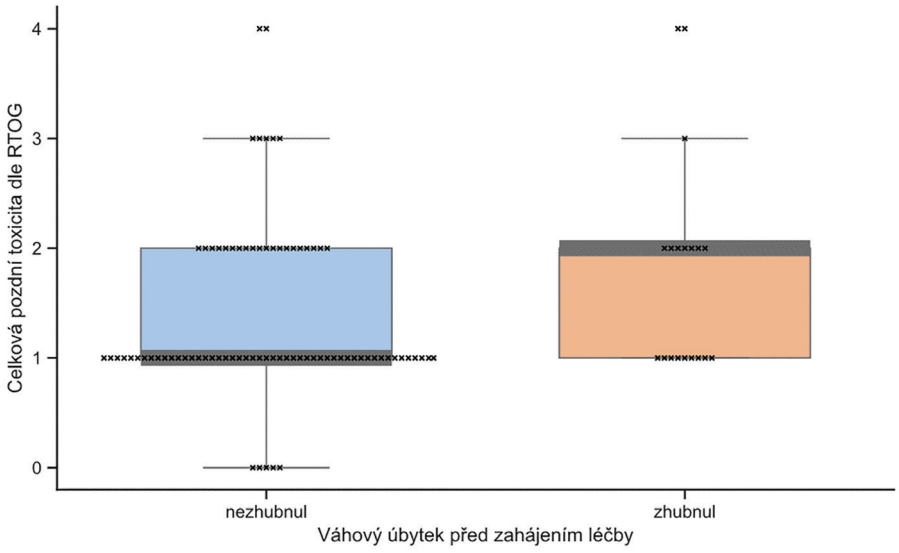
Metaanalýza patnácti retrospektivních studií, které se zabývaly vlivem faktorů na závislost na výživové gastrostomii v období po léčbě, potvrdila vliv parametrů DVH (zejména dávky na larynx, konstriktory pharyngu, ústní dutinu, příušní a submandibulární žlázy) na rozvoj této komplikace, dále byl zaznamenán signifikantní vliv pokročilého klinického stadia, váhového úbytku před léčbou, podání konkomitantní chemoterapie, profylaktického zavádění gastrostomie před zahájením léčby (25). Byl vyvinut interně validovaný model pro predikci rizika polykacích obtíží jako nástroj pro rozhodování o nutnosti zavedení gastrostomie před zahájením radioterapie (26). Parametry pro predikci jsou: body mass index, změna diety, váhový úbytek, celkový stav (PS), lokalizace tumoru, TNM status, konkomitantní chemoterapie/bioterapie, Dmean na kontralaterální submandibulární a příušní žlázu (26). V našem souboru pacientů byl potvrzen vliv TNM statusu, klinického stadia a podání konkomitantní chemoterapie na rozvoj akutní dysfagie a vliv více faktorů na rozvoj pozdní dysfagie, pozdní slizniční toxicity a celkové pozdní toxicity (Tab. 2), ale signifikantní působení konkrétních faktorů na vznik dlouhodobé závislosti na gastrostomii jsme nezaznamenali.

Vliv radiační zátěže na rizikové orgány nezbytné pro zachování polykání byl vícekrát prokázán (27). V našem souboru pacientů ozařovaných pro karcinom laryngu byla poměrně

Tab. 2. *Vybrané signifikantní faktory ve vztahu ke zkoumaným projevům toxicity. Pearsonův test – chí kvadrát*

Faktor	Projev toxicity	p hodnota
TNM stadium	Xerostomie – akutní	0,011
	Dysfagie – akutní	0,006
	PS (performance status) po léčbě	0,03
	Slizniční toxicita – pozdní	< 0,001
	Podkožní tkáně – pozdní	0,04
KS – klinické stadium	Xerostomie – akutní	< 0,001
	Dysfagie – akutní	0,01
	Celková akutní toxicita	0,009
	PS (performance status) po léčbě	0,004
	Slizniční toxicita – pozdní	< 0,001
	Podkožní tkáně – pozdní	< 0,001
	Kožní toxicita – pozdní	< 0,001
	Celková pozdní toxicita	0,05
Počet cyklů konkomitantní chemoterapie	Hematologická toxicita – akutní	< 0,001
	Dysfagie – akutní	0,001
	Celková akutní toxicita	0,02
	Slizniční toxicita – pozdní	0,02
	Podkožní tkáně – pozdní	< 0,001
	Celková pozdní toxicita	< 0,001
Vstupní hladina hemoglobinu	Hematologická toxicita – akutní	0,02
	PS (performance status) po léčbě	0,007
	Xerostomie – pozdní	0,004
	Slizniční toxicita – pozdní	0,02
	Kožní toxicita – pozdní	0,02
	Larynx – pozdní	< 0,001
	Celková pozdní toxicita	0,02
Ethylismus v anamnéze	Hematologická toxicita – akutní	0,05
Váhový úbytek před léčbou	Celková akutní toxicita	0,03
	Slizniční toxicita – pozdní	0,02
	Celková pozdní toxicita	0,04
Diabetes mellitus	Xerostomie – pozdní	< 0,001
	Slizniční toxicita – pozdní	0,01
CCI – skóre komorbidit dle Charlsonové	Xerostomie – pozdní	0,04
	Celková pozdní toxicita	0,005
ASA – skóre komorbidit	Hematologická toxicita – akutní	< 0,001
	Kožní toxicita – pozdní	< 0,001
	Larynx – pozdní	< 0,001
Vstupní PS (performance status)	PS (performance status) po léčbě	< 0,001
	Slizniční toxicita – pozdní	0,009
	Kožní toxicita – pozdní	0,05
Nikotinismus v anamnéze	Celková pozdní toxicita	0,009
Kouření v době po léčbě	Slizniční toxicita – pozdní	0,03

Obr. 5. *Vliv váhového úbytku před léčbou (nezhubnul – váhový úbytek pod 2 % hmotnosti, zhubnul – váhový úbytek vyšší než 2 % původní hmotnosti) na rozvoj celkové pozdní toxicity. Pearsonův test – chí kvadrát, p = 0,04*



vysoká radiační zátěž polykacích struktur včetně konstriktorů pharyngu (středního a dolního) u většiny nemocných z důvodu lokalizace tumoru, a proto nebylo možné posoudit vliv rozdílné zátěže na tyto OaR na rozvoj dysfagie.

V souladu s výsledky řady výzkumů (10, 11, 28, 29) byl v našem souboru potvrzen vliv dávkového zatížení příušních žláz na akutní i pozdní poradiační toxicitu (Tab. 1) (Obr. 1, 3). Zaznamenali jsme také signifikantní vliv dávky na podčelistní žlázu na určité typy toxicit (Tab. 1).

Zpracovávání široké škály informací o faktorech na straně pacienta, nádorového onemocnění a parametrech provedené léčby zářením jsou předpokladem pro rozvoj spolehlivých NTCP modelů s využitím statistických analýz a nástrojů umělé inteligence. Vývoj modelů tohoto typu je již více let předmětem výzkumu v radiobiologii a souvisejících oborech (10, 14, 15, 17, 29). V našem souboru pacientů bylo analyzováno poměrně velké množství údajů o pacientovi, tumoru i provedené léčbě, a tak i přes limitace dané menší velikostí souboru a retrospektivním sběrem dat přináší tato analýza unikátní informace o faktorech s potenciálním vlivem na rozvoj toxicity.

Pro potvrzení zjištěných skutečností by bylo třeba provést zpracování v řádově rozsáhlejším souboru pacientů, u nichž by bylo maximum dat získáváno prospektivně, a to včetně objektivních vyšetřovacích metod a hodnocení vlivu projevů toxicity na kvalitu života.

Závěr

Statistické analýzy a radiobiologické výpočty s využitím nástrojů umělé inteligence v našem souboru pacientů s karcinomem laryngu léčených definitivní (chemo)radioterapií potvrdily signifikantní vliv charakteristik na straně pacienta, nádorového onemocnění a parametrů ozařovacího plánu na rozvoj různých typů akutní a pozdní toxicity (chemo) radioterapie. Konkrétně byl potvrzen vliv TNM statusu, klinického stadia, komorbidit, klinických parametrů (hladina hemoglobinu, váhový úbytek) a faktorů životního stylu (nikotinismus, ethylismus) na stupeň projevů akutní a pozdní toxicity. Dále byla zaznamenána statisticky signifikantní souvislost dávkového zatížení rizikových struktur vyjádřeného ve formě generalizované ekvivalentní uniformní dávky na rozvoj celkové akutní a pozdní poradiační toxicity i některých konkrétních projevů nežádoucích účinků.

Radiobiologické modelování přispívá k hlubšímu pochopení souvislostí vstupních charakteristik a parametrů léčby s nástupem léčebné odpovědi a rozvojem různých typů toxicity léčby zářením. Do budoucna mohou tyto modely přispět k individualizaci léčebného přístupu v onkologii k dosažení maximálního léčebného přínosu za současné minimalizace toxicity a zajištění dobré kvality života pacientů.

LITERATURA

1. Joiner MC, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. CRC Press/Taylor & Francis Group; 2019.
2. Šlampa P, et al. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf; 2021.
3. King SN, Dunlap NE, Tennant PA, et al. Pathophysiology of Radiation-Induced Dysphagia in Head and Neck Cancer. Dysphagia. 2016;31(3):339-351.
4. Pechačová Z, Lohynská R, Kořínek T, et al. Nežádoucí účinky radioterapie a radiobiologické modelování. Onkologie. 2024;18(2):137-141.
5. Lohynská R, Jirkovská M, Krátká Z. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. Postgraduální medicína 2020;2:115-120.
6. Lohynská R, Pechačová Z, Mazaná E, et al. Radioterapie a radiosenzitivní syndromy u mutací genů reparace DNA. Klin Onkol. 2022;35(2):119-127.
7. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S3-9.
8. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S10-19.
9. Beetz I, Schilstra C, Burlage FR, et al. Development of NTCP models for head and neck cancer patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: the role of dosimetric and clinical factors. Radiother Oncol. 2012;105(1):86-93.
10. Sheikh, K, Lee SH, Cheng Z, et al. Predicting acute radiation induced xerostomia in head and neck Cancer using MR and CT Radiomics of parotid and submandibular glands. Radiation Oncology. 2019;14(1).
11. Gabryś HS, Buettner F, Sterzing F, et al. Design and selection of machine learning methods using radiomics and dosiomics for normal tissue complication probability modeling of xerostomia. Front Oncol. 2018;8:35.
12. Chinnery T, Arifin A, Tay KY, et al. Utilizing Artificial Intelligence for Head and Neck Cancer Outcomes Prediction From Imaging. Canadian Association of Radiologists Journal. 2021;72(1):73-85.
13. Bang C, Bernard G, Le WT, et al. Artificial intelligence to predict outcomes of head and neck radiotherapy. Clin Transl Radiat Oncol. 2023;39:100590.
14. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. J Clin Oncol. 2008;26(22):3770-3776.
15. Van den Bosch L, van der Schaaf A, van der Laan HP, et al. Comprehensive toxicity risk profiling in radiation therapy for head and neck cancer: A new concept for individually optimised treatment. Radiother Oncol. 2021;157:147-154.
16. Pechačová Z, Lohynská R, Pála M, et al. Vliv komorbidit a faktorů životního stylu na výsledky léčby u pacientů s karcinomem laryngu – retrospektivní hodnocení vlastního souboru. Onkologie. 2022;16(4):166-172.
17. Pechacova Z, Lohynska R, Pala M, et al. Impact of comorbidity scores and lifestyle factors in curative radiotherapy in laryngeal cancer. Strahlenther Onkol. 2023;199(10):881-890.
18. Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. Radiother Oncol. 2015;117(1):83-90.

19. Gawryszuk A, Bijl HP, Holwerda M, et al. Functional Swallowing Units (FSUs) as organs-at-risk for radiotherapy. PART 2: Advanced delineation guidelines for FSUs. Radiother Oncol. 2019;130:68-74. doi: 10.1016/j.radonc.2018.09.022. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30551889.
20. Van Rossum G. Python tutorial, Technical Report CS-R9526. Amsterdam: Centrum voor Wiskunde en Informatica (CWI); May 1995.
21. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. Radiation Research Supplement. 1985;104:S13-S9.
22. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, et al. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21:137-146.
23. Lohynska R, Jirkovska M, Malinova B, et al. Tumour volume and radiotherapy prolongation in locally advanced head and neck cancer patients treated with radical IMRT. Olomouc: Biomed Pap Med Fac Univ Palacky. 2022;166(4):405-411.
24. Pratson CL, Larkins MC, Karimian BH, et al. The Impact of Smoking, Alcohol Use, Recurrent Disease, and Age on the Development of Neck Fibrosis in Head and Neck Cancer Patients Following Radiation Therapy. Front Oncol. 2021;11:707418.
25. Wopken K, Bijl HP, Langendijk JA. Prognostic factors for tube feeding dependence after curative (chemo-) radiation in head and neck cancer: A systematic review of literature. Radiother Oncol. 2018;126(1):56-67.
26. Willemsen ACH, Kok A, van Kuijk SMJ, et al. Prediction model for tube feeding dependency during chemoradiotherapy for at least four weeks in head and neck cancer patients: A tool for prophylactic gastrostomy decision making. Clin Nutr. 2020;39(8):2600-2608.
27. Rancati T, Fiorino C. Modelling radiotherapy side effects: practical applications for planning optimisation. Boca Raton, CRC Press/Taylor & Francis Group; 2019.
28. Van Luick P, Pringle S, Deasy JO, et al. Sparing the region of the salivary gland containing stem cells preserves saliva production after radiotherapy for head nad neck cancer. Sci Transl Med. 2015;7:305ra147.
29. Bang C, Bernard G, Le WT, et al. Artificial intelligence to predict outcomes of head and neck radiotherapy. Clin Transl Radiat Oncol. 2023;39:100590.TROG consensus guidelines. Radiother Oncol. 2015;117(1):83-90.



Vliv vybraných výživových parametrů u pacientů s nádory jícnu a gastroezofageální junkce

Karolína Votavová, Zdeňka Pechačová, Radka Lohynská, Tereza Drbohlavová, Miloslav Pála
Ústav radiační onkologie FNB a 1. LF UK, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Zhoubné nádory jícnu a gastroezofageální junkce se řadí mezi nádory s nepříznivou prognózou. Dlouhodobě je pozorován růst incidence, zejména adenokarcinomů, přičemž mortalita spíše stagnuje. Pětileté přežití se bez ohledu na stadium onemocnění pohybuje jen okolo 20 %. V letech 2009 až 2018 bylo v Ústavu radiační onkologie Fakultní nemocnice Bulovka léčeno radioterapií celkem 138 pacientů se zhoubným nádorem jícnu nebo gastroezofageální junkce. U těchto pacientů byl retrospektivně analyzován vliv jednotlivých faktorů na celkové přežití. Nejvýznamnějšími faktory ovlivňující celkové přežití se prokázaly být sarkopenie a hypalbuminemie. Součástí komplexní péče o pacienty se zhoubnými nádory jícnu by proto mělo být správné vyhodnocení nutričního stavu a adekvátní nutriční péče.

Klíčová slova: zhoubné nádory jícnu, sarkopenie, albumin, hypalbuminemie, skeletal muscle index (SMI).

Impact of selected nutritional factors on patients with esophageal and gastroesophageal junction cancers

Malignant tumors of the esophagus and gastroesophageal junction are among the cancers with a poor prognosis. A long-term increase in incidence has been observed, particularly in adenocarcinomas, while mortality has remained relatively stable. The five-year survival rate, regardless of diseases stage, is only around 20 % (1). Between 2009 and 2018, a total of 138 patients with malignant tumors of the esophagus or gastroesophageal junction were treated at the Department of Radiation Oncology, Bulovka University Hospital. In these patients, the influence of individual factors on survival was retrospectively analyzed. Sarcopenia and hypoalbuminemia were shown to be the most significant factors affecting overall survival. Therefore, proper evaluation of nutritional status and appropriate nutritional care should be part of comprehensive care for patients with malignant esophageal tumors.

Key words: malignant esophageal tumors, sarcopenia, albumin, hypalbuminemia, skeletal muscle index (SMI).

Úvod

Zhoubné nádory jícnu a gastroezofageální junkce se s incidencí 8 na 100 tisíc obyvatel a mortalitou 5 na 100 tisíc obyvatel řadí mezi nádory s nepříznivou prognózou. Dlouhodobě je pozorován růst incidence, zejména adenokarcinomů, přičemž mortalita spíše stagnuje. Pětileté přežití se bez ohledu na stadium onemocnění pohybuje pouze okolo 20 procent (1). Zhoubné nádory jícnu a gastroezofageální junkce (GEJ) se histologicky dělí nejčastěji na skvamocelulární karcinomy, vyskytující se v horních 2/3 jícnu a adenokarcinomy, vyskytující se spíše v distální 1/3 jícnu a GEJ. Etiopatogeneze obou typů nádorů se liší, u skvamocelulárních nádorů se na vzniku nejvíce podílí kouření a abúzus alkoholu, u adenokarci-

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(4):189-193**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.035**
Článek přijat redakcí: 14. 7. 2025
Článek přijat k tisku: 28. 7. 2025

MUDr. Karolína Votavová
karolina.votavova@bulovka.cz

nomů je nejrizikovějším faktorem gastroezofageální reflux a obezita. Celosvětově je nejvyšší incidence nádorů jícnu v Asii. Nejčastějším klinickým projevem je dysfagie a hubnutí. V diagnostice má zásadní význam endokospie a CT nebo PET/CT vyšetření. Léčba časných stadií je obvykle endoskopická nebo chirurgická, u pokročilých stadií multimodální kombinace chemoterapie, radioterapie a chirurgie. U lokalizace tumoru v krčním jícnu je preferována definitivní chemoradioterapie před operačním řešením. Pacienti s nádorem jícnu jsou zatíženi řadou symptomů z důvodu přítomnosti tumoru (dysfagie, bolesti, váhový úbytek a další), které mohou být dále ovlivněny náročnou multimodální onkologickou léčbou. U většiny pacientů s tímto onemocněním tedy dochází ke zhoršení výživy, což má vliv na kvalitu života pacientů i na léčebné výsledky. Správné vyhodnocení nutričního stavu a aktivní podpora výživy jsou nedílnou součástí péče o pacienty s nádory jícnu.

Soubor pacientů a metody

V letech 2009 až 2018 bylo v Ústavu radiační onkologie Fakultní nemocnice Bulovka léčeno radioterapií celkem 138 pacientů se zhoubným nádorem jícnu nebo gastroezofageální junkce. Charakteristiky souborů pacientů shrnuje tabulka 1. U těchto pacientů byl retrospektivně analyzován vliv více faktorů na celkové přežití.

Data byla analyzována statistickým softwarem SPSS verze 28, p-hodnoty menší než 0,05 byly považovány za statisticky signifikantní. Univariační analýzy byly provedeny pomocí Kaplan-Meierovy metody a hodnocení rozdílů mezi skupinami bylo provedeno pomocí log-rank testu. Pro vyhodnocení vlivu faktorů na riziko úmrtí nebo recidivy byly provedeny univariační Coxovy regresní analýzy proporcionálních rizik. Multivariační analýza sledovaných cílů a prognostických faktorů byla provedena pomocí Coxova regresního modelu proporcionálních rizik.

Výživové parametry

Nutriční stav pacientů je klíčovým faktorem ovlivňujícím průběh i výsledky léčby. Hodnocení nutričního stavu může být provedeno pomocí několika parametrů, které poskytují různé úrovně informace o tělesném složení, metabolickém stavu a míře zánětlivé odpovědi. Jedním z nejpoužívanějších základních ukazatelů je **Body mass index (BMI)**, který se vypočítá jako poměr tělesné hmotnosti k druhé mocnině tělesné výšky (kg/m^2). Přestože je výpočet BMI jednoduchý a rychlý, jeho vypovídací hodnota může být u onkologických pacientů značně omezená. BMI totiž nerozlišuje mezi tukovou a svalovou hmotou a může maskovat přítomnost sarkopenické obezity – stavu, kdy pacient vypadá nutričně normálně, ale má významný úbytek aktivní svalové hmoty.

Pro přesnější zhodnocení výživy je vhodné sledovat také **biochemické parametry**, především **sérový albumin**, který slouží jako indikátor dlouhodobějšího nutričního a zánětlivého stavu. Nízké hodnoty albuminu jsou spojeny s vyšším rizikem komplikací, horší odpovědí na léčbu a kratším přežitím, i když mohou být ovlivněny i jinými faktory, například akutním zánětem nebo jaterní dysfunkcí.

Za metodu s největší výpovědní hodnotou se v posledních letech považuje **analýza tělesného složení**, zejména kvantifikace **svalové hmoty**. Ta může být měřena například pomocí CT nebo MRI vyšetření (např. výpočtem Skeletal Muscle Indexu na úrovni L3 obratle), bioimpedanční analýzou (BIA) či pomocí ultrazvuku. Úbytek svalové hmoty (sarkopenie) je častým a často podhodnocovaným nálezem u onkologických pacientů a je silně asociován s horší prognózou, sníženou tolerancí k terapii a vyšší mortalitou.

Komplexní hodnocení nutričního stavu by tedy mělo zahrnovat více parametrů současně – kombinaci **klinických, biochemických a zobrazovacích ukazatelů** – a mělo by být prováděno pravidelně během celého léčebného procesu.

Albumin

Albumin je sérová bílkovina, která je často využívána k hodnocení nutričního stavu. Vliv hypalbuminemie a nutričního stavu na celkové přežití byl prokázán několika studiemi (2, 3). V našem souboru byla vstupní hladina albuminu hodnocena celkem u 114 pacientů, hodnota pod 35 g/l byla stanovena jako hypalbuminemie (Tab. 2). Nízká hladina albuminu byla již vstupně přítomna u 38 pacientů, z toho 26 (68 %) pacientů mělo normální nebo vyšší BMI. Statistická analýza prokázala signifikantní vliv hypalbuminemie na celkové přežití (Graf 1).

Body mass index (BMI)

Index tělesné hmotnosti je často využívaným ukazatelem nutričního stavu jedince. Vypočítává se jako tělesná hmota v kilogramech dělená druhou mocninou výšky v metrech. Normální rozmezí je definováno mezi hodnotami 18,5–25. Výhodou je velmi rychlý výpočet na základě údajů o výšce a hmotnosti, nevýhodou je, že nezohledňuje tělesnou kompozici a často neodpovídá skutečnému výživovému stavu jedince (8). V našem souboru bylo vstupně nízké BMI pouze u 16 % pacientů, ale sarkopenie byla přítomná u 58 % pacientů (Tab. 3).

Tab. 1. *Charakteristika souboru pacientů*

Soubor pacientů	
Počet pacientů	138
Věk v době diagnózy (průměr; rozsah)	64; 41–89
Pohlaví (muži/ženy)	106/32
Histologie	
■ Skvamocelulární karcinom	99 (72 %)
■ Adenokarcinom	32 (23 %)
■ Jiné	7 (5 %)
Klinické stadium	
■ I	9 (6 %)
■ II	26 (19 %)
■ III	57 (41 %)
■ IV	13 (9 %)
■ Neznámé	33 (25 %)
Sledování	
■ Doba sledování v měsících (průměr; rozmezí)	23; 1–154

Tab. 2. *Hodnocení albuminu v souboru pacientů*

Počet pacientů	**114**
Albumin pod 35 g/l	38 (33 %)
Albumin nad 35 g/l	76 (67 %)

Tab. 3. *Hodnocení sarkopenie dle SMI a BMI v souboru pacientů*

Počet pacientů	**138**
Sarkopenie (dle SMI)	
■ přítomná	80 (58 %)
■ v normě	49 (29 %)
■ neznámá	9 (13 %)
BMI index	
■ nízký (pod 18,5)	16 (12 %)
■ v normě (18,5–24,9)	70 (51 %)
■ vysoký (nad 25)	34 (24 %)
■ neznámý	18 (13 %)

NUTRICIA

Forticare® Advanced

NEJVYŠŠÍ DÁVKA EPA A BÍLKOVIN V NEJMENŠÍM OBJEMU[1]



36 g* Kvalitních bílkovin

Pomáhá pokrýt zvýšené proteinové cíle onkologického pacienta v souladu s ESPEN a ESMO guidelines [2,3]

2,2 g* EPA

Imunomodulační účinek cílený na systémový zánět [4-6]

20 µg* Vitamín D

Pomáhá při zvýšené prevalenci deficitu vitamínu D u onkologických pacientů [2]

* Při doporučené dávce 2 lahviček denně k doplnění běžné stravy.

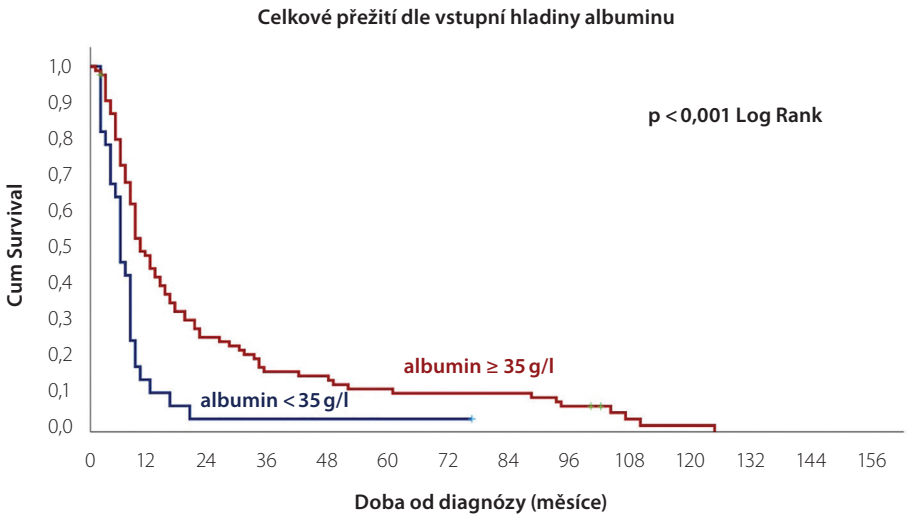
ONS25PHAONC26CZ I Forticare Advanced je potravina pro zvláštní lékařské účely pro řízenou dietní výživu při podvýživě nebo riziku podvýživy u onkologických pacientů, při kachexii nebo chronickém metabolickém onemocnění. Určeno k užívání pod dohledem lékaře.

Reference: 1. Pseudoreferenční skupina přípravků: V06/34 - enterální výživa se zvýšeným obsahem omega-3-polynenasycených mastných kyselin. https://sukl.gov.cz/ceny-a-uhrady-leciv/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni/seznam-cen-a-uhrad-lp-pzlu-k-1-7-2025/ **2.** Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017; 36(1):11-48. **3.** Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guideline. ESMO Open. 2021 Jun; 6(3):100092. **4.** de Luis DA, Izaola O, Cuellar L, et al. Clinical effect of w3 enhanced powered nutritional formula in postsurgical ambulatory head and neck cancer patients. Nutr Hosp. 2013; 28(5):1463-1467 **5.** Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QSC, et al. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. Cancer. 2011; 15: 1775-1782. **6.** Pappalardo G, Almeida A, Ravasco P, et al. Eicosapentaenoic acid in cancer improves body composition and modulates metabolism. Nutrition. 2015 Apr; 31(4):549-555.

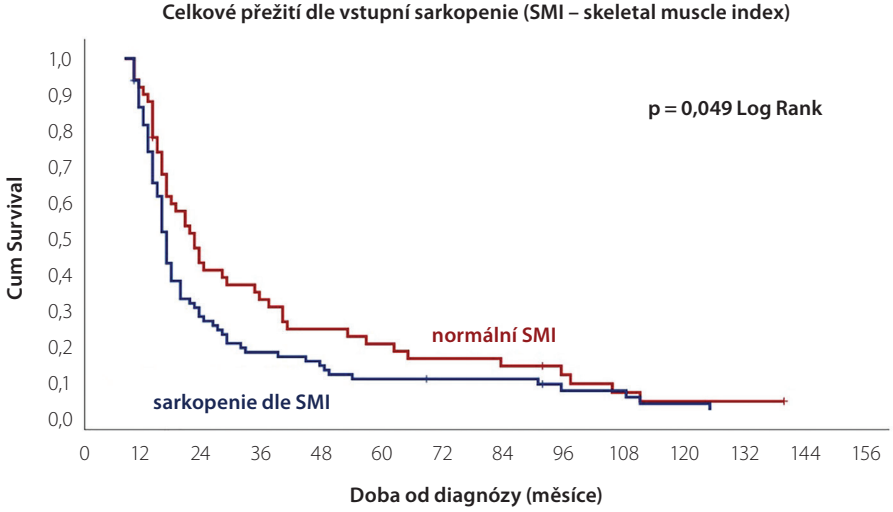
Infolinka: 800 110 001
(Po-Pá 8:30-16:00)
www.e.nutricia.cz
www.nutridrink.cz

NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION | ONCOLOGY

Graf 1. *Hodnocení vlivu albuminu na celkové přežití*



Graf 2. *Hodnocení sarkopenie dle SMI na celkové přežití (norma SMI u mužů nad 55 cm²/m², u žen nad 39 cm²/m²)*



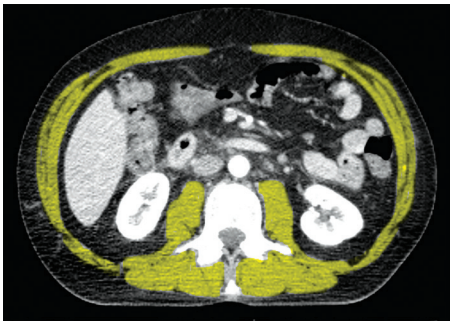
Sarkopenie

Sarkopenie je definována jako progredující onemocnění kosterního svalstva spojené se snížením fyzické síly, zvýšeným rizikem pádu a zvýšenou mortalitou (4). Sekundární sarkopenie byla prokázána u onkologických pacientů napříč diagnózami (5). Etiopatogeneze je multifaktoriální, na jejím vzniku se podílí chronický zánět, onkologická léčba, snížená fyzická aktivita a u pacientů s nádory jícnu často obtíže s polykáním. Hodnocení sarkopenie je možné na základě několika testů a parametrů, například měřením svalové síly, fyzických testů nebo hodnocení svalové hmoty pomocí SMI.

Skeletal muscle index (SMI)

Množství svalové hmoty lze získat různými metodami. Jednou z nich je rentgenová absorpční spektrometrie s duální energií (DXA – dual emission X ray absorptiometry), pomocí které je možné neinvazivně kvantifikovat celkovou beztukovou tělesnou hmotu nebo končetinové svalstvo. Nevýhodou je horší dostupnost vyšetření a rozdílné výsledky na základě různých přístrojů (6). Další metodou je hodnocení SMI pomocí CT (computed tomography) vyšetření. Výhodou tohoto měření je dostupnost CT snímků u většiny pacientů v rámci stagingového vyšetření nebo pro potřeby plánování radioterapie. SMI je měřena na dvou sousedních řezech

Obr. 1. *Hodnocení sarkopenie pomocí CT snímků (žlutě zobrazena plocha hodnoceného svalstva)*



ve výšce obratle L3 (Obr. 1). V daném řezu spočítáme plochu svalstva v cm² a získané hodnoty z obou řezů zprůměrujeme. Tato hodnota je poté normalizována na výšku v m². Sarkopenie je dle SMI definována pod 55 cm²/m² u mužů a pod 39 cm²/m² u žen (7). SMI je snadno hodnotitelný na CT snímcích a k jeho výpočtu je možné využít i některé z validovaných programů (9).

V souboru pacientů byla sarkopenie hodnocena celkem u 129 pacientů, u 80 z nich byla sarkopenie přítomná (Tab. 3). Sarkopenie se častěji vyskytovala u mužů než u žen. U 55 pacientů se sarkopenií bylo normální nebo vyšší BMI, to znamená že 68 % pacientů by jen na základě BMI bylo hodnoceno v normě. Dle statistické analýzy byl prokázán významný vliv sarkopenie na celkové přežití (p = 0,049) (Graf 2).

Závěr

Nutriční stav a jeho správné vyhodnocení má významný vliv na celkové přežití u pacientů s nádory jícnu a GEJ. V současné době je nejčastěji využívaným parametrem ke zhodnocení nutričního stavu BMI, který ale často neodpovídá skutečnému nutričnímu stavu pacienta. Pro lepší představu o výživě pacienta je možné využít albumin v séru nebo měření sarkopenie pomocí SMI. V našem souboru pacientů s karcinomem jícnu byl prokázán statisticky významný vliv vstupní hladiny albuminu a sarkopenie hodnocené pomocí SMI na celkové přežití. Nutriční péče a nutriční screening je nezbytnou součástí komplexní léčby pacientů s nádory jícnu a GEJ k dosažení maximálního léčebného přínosu a zajištění dobré kvality života pacientů.

LITERATURA

1. Mužík J, Krejčí D, Cvanová M, et al. Incidence a prevalence zhoubných nádorů v regionech ČR. Národní zdravotnický informační portál [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2023 [cit. 2025-06-07]. Available from: http://www.nzip.cz/data/1770-novotvary--incidence-prevalence-regiony-otevrena-data. ISSN 2695-0340.

2. Feng JF, Chen QX. Significance of the prognostic nutritional index in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:1-7. doi: 10.2147/TCRM.S56159.
3. Yan K, Wei W, Shen W, et al. Combining the systemic inflammation response index and prognostic nutritional index to predict the prognosis of locally advanced elderly esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing definitive radiotherapy. J Gastrointest Oncol. 2022;13(1):13-25. doi: 10.21037/jgo-21-784.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
5. Büchler T, Hornová J. Sarkopenie u metastatického kolorektálního karcinomu. Klin Onkol. 2019;32(6):406-410. doi: 10.14735/amko2019406.
6. Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measure ment of muscle mass: a need for a reference standard. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9:269-278. doi: 10.1002/jcsm.12268.
7. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011;12(5):489-495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
8. Dalal S, Hui D, Bidaut L, et al. Relationships Among Body Mass Index, Longitudinal Body Composition Alterations, and Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemoradiation: A Pilot Study. J Pain Symptom Manage. 2012;44(2):181-191. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.09.010. Epub 2012 Jun 12. PMID: 22695045; PMCID: PMC3990439.
9. van Vugt JL, Levolger S, Gharbharan A, et al. JN. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017;8(2):285-297. doi: 10.1002/jcsm.12158.

Knižná novinka

GERIATRICKÁ ONKOLÓGIA

Perspektíva budúcnosti alebo realita dneška?

Geriatrická onkológia, perspektíva budúcnosti alebo realita dneška? predstavuje komplexný pohľad kolektívu autorov na zložitú problematiku malignít u seniorov. Publikácia je spracovaná do 23 kapitol s mnohými subkapitolami, ktoré sú spracované na modernej vedeckej a edukačnej úrovni, bohato doplnená citáciami, obrazovými a tabuľkovými dokumentmi z medicíny založenej na dôkazoch.
Publikácia je určená lekárom pracujúcim v odbore onkológia, ale je pripravovaná aj na pomoc pregraduálnej aj postgraduálnej výchove mladých kolegov. Veríme, že bude významným prínosom aj pre odborníkov medziodborových špecializácií.

Hlavný zostavovateľ:
Doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

Recenzenti:
Prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.
Prof. MUDr. Michal Mego, DrSc.

Rok vydania: 2025
Počet strán: 472
Formát: 165 x 240 mm



Cena: 40 €

Objednávajte na:
www.solen.sk

Radioterapie u sarkomů měkkých tkání hlavy a krku

Tereza Drbohlavová
Radioterapeutické oddělení Ústavu radiační onkologie FNB a 1. LF UK a IPVZ, Praha

Sarkomy měkkých tkání hlavy a krku (HNSTS) představují vzácnou skupinu mezenchymálních nádorů. Heterogenita histologických subtypů, jejich odlišné biologické chování a anatomická složitost dané lokality činí léčbu HNSTS náročnou. Základem kurativní terapie zůstává chirurgická resekce, avšak s ohledem na obtížné dosažení negativních resekčních okrajů je radioterapie (RT) nezbytnou součástí multimodální léčby.
Adjuvantní RT zvyšuje lokální kontrolu (LC), obzvláště u případů s pozitivními nebo těsnými okraji. Neoadjuvantní přístup může být výhodný z hlediska menší dávky, menšího ozařovaného objemu a menší pozdní toxicity, ačkoliv s mírně vyšším výskytem pooperačních komplikací. Data o účinnosti samotné RT jsou omezená. Většina autorů nedoporučuje rutinní ozáření lymfatických uzlin ani jejich chirurgické odstranění, pokud není prokázáno jejich postižení.
Volba cílových objemů i dávkového schématu závisí na lokalitě, histologii, stavu okrajů a přítomnosti rizikových struktur. Mezioborová spolupráce a léčba ve specializovaných sarkomových centrech jsou klíčem k optimalizaci výsledků. Cílem této práce je shrnout aktuální poznatky o indikacích a provedení RT u HNSTS.

Klíčová slova: sarkomy měkkých tkání, nádory hlavy a krku, radioterapie, cílové objemy.

Radiotherapy for soft tissue sarcomas of the head and neck

Head and neck soft tissue sarcomas (HNSTS) represent a rare group of mesenchymal tumors. Their histological heterogeneity, distinct biological behavior, and the anatomical complexity of the region make their management particularly challenging. Surgical resection remains the cornerstone of curative treatment; however, due to the frequent difficulty in achieving negative margins, radiotherapy (RT) is an essential component of multimodal therapy. Adjuvant RT improves local control (LC), especially in cases with positive or close margins. The neoadjuvant approach may offer advantages in terms of lower dose, smaller irradiated volumes, and reduced late toxicity, albeit at the cost of a slightly higher rate of postoperative complications. Data on the effectiveness of RT as a standalone treatment are limited. Most authors do not recommend routine elective nodal irradiation or neck dissection unless nodal involvement is confirmed. Target volume definition and dose prescription should be based on tumor location, histological subtype, resection margin status, and proximity to critical structures. Multidisciplinary collaboration and treatment in high-volume sarcoma centers are key to optimizing outcomes. This review aims to summarize current knowledge on the indications and implementation of RT in the management of HNSTS.

Key words: soft tissue sarcomas, head and neck tumours, radiotherapy, target volumes.

Úvod

Sarkomy měkkých tkání představují vzácná nádorová onemocnění. V Evropě se jejich incidence pohybuje mezi 4 až 5 případy na 100 tisíc obyvatel, přičemž s věkem výskyt narůstá (1). Jde o heterogenní skupinu zhoub-

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(4):194-197**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.036**
Článek přijat redakcí: 28. 6. 2025
Článek přijat k tisku: 20. 7. 2025

MUDr. Tereza Drbohlavová
tereza.drbohlavova@bulovka.cz

ných nádorů mezenchymálního původu, která podle 5. vydání WHO klasifikace z roku 2020 zahrnuje přibližně 80 histologických typů, lišících se morfologickými, imunohistochemickými a molekulárními znaky (2). Sarkomy se nejčastěji vyskytují v oblasti končetin, kde představují přibližně 45 % případů. Lokalizace v oblasti hlavy a krku je podstatně méně častá, s výskytem uváděným v rozmezí 4–10 %. Podíl sarkomů na všech maligních nádorech hlavy a krku u dospělých činí přibližně 1 % (3). Vzhledem k této vzácnosti jsou důkazy z randomizovaných studií nebo prospektivních sledování prakticky nedostupné. Doporučení pro léčbu vycházejí převážně z údajů studií provedených u sarkomů končetin. Základem kurativní terapie sarkomů hlavy a krku je chirurgická resekce; v indikovaných případech se uplatňuje multimodální přístup s využitím chemoterapie (CHT) a/nebo radioterapie (RT). V současnosti neexistuje obecně přijímaný standard pro definici cílových objemů ani pro předpis dávky pro tento specifický diagnostický okruh. Cílem tohoto přehledového článku je shrnout aktuálně dostupná data o indikacích a konkrétním provedení radioterapie u měkkotkáňových sarkomů hlavy a krku (Head and Neck Soft Tissue Sarcomas, HNSTS).

Histologické subtypy

Nejčastějšími histologickými subtypy v oblasti hlavy a krku jsou pleomorfní nediferencovaný sarkom (pleomorphic undifferentiated sarcoma, PUS, dříve také nazývaný maligní fibrózní histiocytom, MFH), fibrosarkom, angiosarkom, maligní nádor z obalů periferních nervů (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST), rhabdomyosarkom a neklasifikovaný/nediferencovaný sarkom. Častěji se vyskytují také leiomyosarkom, liposarkom, synoviální sarkom či alveolární sarkom měkkých tkání (alveolar soft part sarcoma, ASPS) (4). Vzhledem k raritnímu výskytu HNSTS může u těchto nádorů docházet k nesprávné diagnóze i nesprávné klasifikaci. Druhé hodnocení histologických preparátů může vést ke změně původní klasifikace až ve 39 % případů, přičemž nejčastějšími entitami podléhajícími reklasifikaci jsou fibrosarkom a pleomorfní nediferencovaný sarkom, a ukazuje se, že až 7 % původně diagnostikovaných sarkomů ve skutečnosti sarkomy nebyly (5). Dvě histologické podskupiny by měly být z hlediska biologického chování i léčby hodnoceny odděleně a není jim věnováno toto sdělení: tzv. nádory tvořené malými kulatými modře zbarvenými buňkami (small round blue cell tumours, SRBCTs) a angiosarkomy. Mezi hlavní zástupce SRBCTs v oblasti hlavy a krku patří rhabdomyosarkom a extraskeletální Ewingův sarkom. Tyto nádory se od ostatních podtypů sarkomů liší vyšším sklonem k časné tvorbě vzdálených metastáz a výraznější chemosenzitivitou. Angiosarkomy, zejména lymfangiosarkom, se vyznačují agresivnějším růstovým chováním ve srovnání s jinými histologickými typy sarkomů. V oblasti hlavy a krku se tyto nádory nejčastěji vyskytují na kůži skalpu, přičemž mikroskopické šíření nádoru může zasahovat mnoho centimetrů za oblast makroskopického postižení. Pokud lze, jsou tyto nádory řešeny chirurgicky v kombinaci s RT, přesto zůstává prognóza nepříznivá. Z pohledu radiačního onkologa je praktické uvažovat o HNSTS ve třech skupinách: (a) nádory typu SRBCTs, (b) angiosarkomy a (c) ostatní sarkomy, které můžeme z klinického hlediska řadit do jedné skupiny a léčebně k nim přistupovat obdobně (6).

Prognostické faktory

Celkové přežití pacientů s HNSTS je horší ve srovnání se sarkomy končetin a trupu. Tento nepříznivý výsledek lze částečně vysvětlit odlišným zastoupením histologických subtypů, s vyšším výskytem angiosarkomu a fibrosarkomu, a rovněž obtížemi při zajištění negativních resekčních okrajů v této anatomicky komplikované oblasti. Pětileté celkové přežití se u HNSTS pohybuje v rozmezí od 31 do 80 %, s průměrnou hodnotou přibližně 60 %, zatímco u sarkomů trupu a končetin dosahuje přibližně 80 % (4). Pětiletá lokální kontrola (local control, LC) představuje klíčový ukazatel účinnosti léčby, neboť HNSTS mají tendenci zejména k lokální recidivě (7). V nedávno publikované studii Yoderové a kol. bylo dosaženo LC u 76 % pacientů, což je méně než 85–95 % uváděných u sarkomů končetin. Stav resekčních okrajů je nejčastěji zmiňovaným prediktivním faktorem dosažení LC (4, 8). Signifikantním prediktivním faktorem pro dosažení lokální kontroly se zdá být také histologický grading – grade 3 je spojen s relativním rizikem 1,74 pro vznik lokální recidivy (4, 9). Velikost tumoru nad 5 cm a mužské pohlaví jsou také asociovány s horší prognózou (9, 10).

Indikace radioterapie

Zjištěním, které zasluhuje zvláštní pozornost, je nízký výskyt vzdálených metastáz u pacientů, u nichž se podaří dosáhnout LC (4, 6). Nejdůležitější součástí léčby s kurativním záměrem zůstává široká resekce s dosažením dostatečných okrajů. Adjuvantní RT je indikována s cílem dosažení LC při současném zachování optimální funkce postižených struktur. Například Tran a kol. referovali o dosažení LC v 90 % případů při použití adjuvantní radioterapie, zatímco u pacientů léčených pouze chirurgicky činila lokální kontrola 45 %. Přínos adjuvantní RT je obzvláště patrný v případech pozitivních nebo nedostatečných resekčních okrajů (R1 nebo R2), kdy lokální kontrola vzrostla z 26 % na 75 % (11). Adjuvantní RT dle některých autorů vede také ke zlepšení celkového přežití, zejména při pozitivních okrajích (8, 12). Neexistuje obecně přijímaný konsenzus ohledně bezpečné šíře resekčního okraje u HNSTS. Klasické doporučení, vycházející převážně ze zkušeností s končetinovými sarkomy, uvádí, že resekční okraje lze klasifikovat jako široké, pokud je kolem odstraněného tumoru přítomen „široký" okraj zdravé tkáně; jako marginální, pokud resekční linie prochází reaktivní zónou kolem nádoru (okraj je negativní, avšak těsný, < 1 mm); nebo jako intralezionální, pokud je nádor přítomen v kterékoliv části resekčního okraje. Ideální „široký" resekční okraj je u HNSTS často obtížně dosažitelný bez rizika výrazného funkčního postižení vzhledem k těsné blízkosti vitálních struktur. Resekce by proto měla být tak široká, jak to umožňuje anatomická situace v okolí, což je v klinické praxi běžně akceptováno jako 1 cm zdravé tkáně obklopující nádor nebo i méně v případě blízkosti přirozené anatomické bariéry (např. periost) (13). Často se uvádí i konzervativní požadavek 2 cm zdravé tkáně, jehož nedosažení vede k indikaci adjuvantní RT (4, 6, 10).

Další obecně přijímanou indikaci RT představují HNSTS s vysokým gradingem (grade 3) (4, 10) a/nebo s postižením spádových lymfatických uzlin (6). Postavení neoadjuvantní RT

u HNSTS bude diskutováno v následujícím odstavci.

Práce hodnotící účinnost samostatné radioterapie u HNSTS jsou vzácné, nicméně dostupná data naznačují, že šance na dosažení LC je nízká. RT se může uplatnit u inoperabilních nálezů nebo při odmítnutí operačního řešení pacientem (4).

Adjuvantní versus neoadjuvantní radioterapie

Výhody a nevýhody předoperační oproti pooperační RT byly podrobně studovány u sarkomů končetin a trupu, které tvořily drtivou většinu pacientů zařazených do prospektivních studií hodnotících různé léčebné přístupy u měkkotkáňových sarkomů. U HNSTS tomu tak však není. Optimální způsob léčby HNSTS a načasování jednotlivých léčebných modalit zůstávají nejasné. Neoadjuvantní RT u HNSTS je dobře technicky proveditelná, již v roce 2003 O´Sullivan a kol. prokázali míru pooperačních komplikací (major wound complications, MWC) ve 20 %, což je výrazně méně než 35 % MWC u předoperační RT pro končetinové sarkomy (14). Yoderová a kol. (8) pozorovali výskyt MWC u 22 % pacientů s HNSTS řešených s využitím předoperační RT, oproti 7 % u pacientů ve skupině s pooperační RT. Víme, že výskyt pozdních nežádoucích účinků RT v oblasti hlavy a krku, jako je xerostomie, osteoradionekróza či dysfagie, závisí na celkové dávce záření a velikosti ozařovaného objemu. Oba tyto parametry bývají zpravidla vyšší při pooperační RT. Ve sledované kohortě HNSTS nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi dávkou RT a výskytem pozdních nežádoucích účinků, což však může být způsobeno jednak nízkým celkovým počtem pacientů s předoperační RT (n = 58) a nízkou zaznamenanou toxicitou RT obecně, a zároveň částečně i heterogenitou lokalizací a použitých radioterapeutických modalit (8). Nejvhodnější načasování kombinované lokální léčby, tedy chirurgického zákroku a RT, vyžaduje mezioborovou diskuzi a mělo by být plánováno v rámci specializovaného sarkomového centra. I v rámci léčby HNSTS je rozumné často upřednostnit předoperační RT, a to vzhledem k vyšší pravděpodobnosti dosažení negativních resekčních okrajů, menším ozařovacím objemům a nižší celkové dávce. Mezi faktory, které mohou napomoci rozhodování multidisciplinárního týmu (MDT), patří zejména vztah tumoru k okolním kritickým strukturám, které mohou ovlivnit jak rozsah chirurgického výkonu, tak možnosti pooperační RT, pravděpodobnost dosažení široké resekce a také snaha vyhnout se ozáření nově přenesených tkání, zejména kožních štěpů či lalokových plastik (8, 14).

Radioterapie krčních lymfatických oblastí

HNSTS vykazují nízkou míru lymfatického postižení v době diagnózy, v rozmezí 7–10 %, přičemž vliv lymfadenopatie na LC a přežití zůstává předmětem diskuze. Většina autorů proto systematickou disekci krčních uzlin nedoporučuje; krční disekce by měla být provedena pouze v případě klinicky nebo radiologicky prokázané adenopatie (4, 5, 10, 11). Izolované uzlinové recidivy se vyskytují vzácně. Willers a kol. (15) uvádějí, že současná lokální a regionální recidiva se objevila v 9 % případů, zatímco izolované regionální selhání bylo zaznamenáno u 5 % pacientů, přičemž většina uzlinových recidiv se vyskytla u nemocných s angiosarkomem. Další publikované soubory pacientů s HNSTS uvádějí výskyt izolované regionální recidivy v rozmezí 2–5 %. Tyto údaje naznačují, že elektivní ozáření krčních lymfatických uzlin není u většiny pacientů s „klasickými" formami HNSTS nezbytné. Ozáření lymfatických uzlin indikujeme u pacientů s jejich prokázaným postižením, kdy ozařujeme stejné uzlinové oblasti, jaké bychom ozářili u spinocelulárního karcinomu ve stejné lokalitě (6, 16). U některých histologických typů HNSTS, u nichž lze očekávat vyšší riziko vzniku uzlinových metastáz (epiteloidní, synoviální, světlebuněčný sarkom) lze zvážit profylaktické ozáření regionálních mízních uzlin, pokud rozšíření ozařovaného objemu nepovede k neúměrnému nárůstu radiační toxicity (6, 17).

Cílové objemy

Ve světle biologického chování HNSTS je vhodné lem na klinický cílový objem (Clinical Target Volume, CTV) volit větší než v případě spinocelulárních karcinomů ve stejné oblasti. V literatuře udávaná velikost lemu na CTV při pooperační RT osciluje mezi 1–3 cm (6, 16, 17), zohledňuje se konkrétní histologický typ HNSTS a lokalita. CTV se manuálně upravuje od přirozených anatomických bariér. U předoperační RT se lze řídit doporučením minimálního lemu 2 cm všemi směry, opět s manuální úpravou respektující anatomické poměry dané oblasti. V případě indikace ozáření krčních lymfatických regií se jejich volba odvozuje od doporučení pro dlaždicobuněčné karcinomy, jak je uvedeno výše.

Dávkový předpis

U pooperační RT HNSTS se doporučuje dávka 60 Gy/30 frakcí v případě R0 výkonu, v případě pozitivních okrajů pak 66–70 Gy/33–35 frakcí. Někteří autoři preferují eskalaci dávky u rizikových nálezů s pozitivními okraji na 72 Gy (16). Profylaktické uzlinové oblasti se ozařují 50 Gy normofrakcionovaně. Postižená lymfatická regia pak do dávky 60 Gy (s navýšením do radikální dávky v případě uzlinové perzistence).

Závěr

HNSTS představují vzácnou, avšak klinicky významnou skupinu nádorů s odlišným biologickým chováním a léčebnými nároky oproti častěji se vyskytujícím sarkomům končetin a trupu. Základním pilířem kurativní léčby zůstává chirurgická resekce, avšak s ohledem na anatomické poměry v oblasti hlavy a krku a častou nemožnost dosažení širokých okrajů se uplatňuje multimodální přístup s významným postavením RT. Adjuvantní RT zvyšuje šanci na dosažení LC, zejména u nálezů s pozitivními nebo nedostatečnými resekčními okraji. Neoadjuvantní RT je technicky dobře proveditelná a může být výhodná z hlediska nižší dávky, menších ozařovaných objemů a lepšího zachování funkce, byť za cenu mírně vyššího rizika akutních komplikací. Indikace ozáření lymfatických uzlin zůstává u HNSTS omezená na případy s klinicky nebo radiologicky prokázaným postižením nebo u vybraných histologických podtypů s vyšším rizikem uzlinových metastáz. Z hlediska plánování RT je nutné přihlížet k biologickému chování nádoru, histologickému typu, lokalitě, stavu resekčních okrajů a vztahu k rizikovým strukturám. V tomto ohledu je klíčová mezioborová spolupráce a centralizace péče do specializovaných sarkomových center, kde

je možné optimalizovat indikaci, technické provedení i sekvenování jednotlivých modalit léčby. Navzdory nízké incidenci by HNSTS neměly být opomíjeny – správně nastavená multimodální terapie může výrazně ovlivnit prognózu pacienta. Další výzkum by měl směřovat k lepší definici standardů léčby, včetně RT a jejího začlenění do komplexního léčebného algoritmu.

LITERATURA

1. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet – a population-based study. Lancet Oncol. 2017;18(8):1022-1039.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board eds. World Health Organization classification of soft tissue and bone tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2020.
3. Peng KA, Grogan T, Wang MB, et al. Head and neck sarcomas: analysis of the SEER database. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;151:627-633.
4. Galy-Bernadoy C, Garrel R. Head and neck soft-tissue sarcoma in adults. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2016;133(1):37-42.
5. de Bree R, van der Valk P, Kuik DJ, et al. Prognostic factors in adult soft tissue sarcomas of the head and neck: a single--centre experience. Oral Oncol. 2006;42(7):703-709.
6. Trifiletti D, Amdur RJ, Dagan R, et al. Radiotherapy following gross total resection of adult soft tissue sarcoma of the head and neck. Pract Radiat Oncol. 2012;2(4):e121-e128.
7. Mücke T, Mitchell DA, Tannapfel A, et al. Outcome in adult patients with head and neck sarcomas--a 10-year analysis. J Surg Oncol. 2010;102(2):170-174.
8. Yoder AK, Farooqi A, Mitra D, et al. Outcomes for Patients With Head and Neck Sarcoma Treated Curatively With Radiation Therapy and Surgery. Pract Radiat Oncol. 2024;14(5):e373-e382.
9. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. J Clin Oncol. 1996;14(3):869-877.
10. Tudor-Green B, Gomez R, Brennan PA. Current update on the diagnosis and management of head and neck soft tissue sarcomas. J Oral Pathol Med. 2017;46(9):674-679.
11. Tran LM, Mark R, Meier R, et al. Sarcomas of the head and neck. Prognostic factors and treatment strategies. Cancer. 1992;70(1):169-177.
12. Cannon RB, Kull AJ, Carpenter PS, et al. Adjuvant radiation for positive margins in adult head and neck sarcomas is associated with improved survival: Analysis of the National Cancer Database. Head Neck. 2019;41(6):1873-1879.
13. Makary RF, Gopinath A, Markiewicz MR, et al. Margin Analysis: Sarcoma of the Head and Neck. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2017;29(3):355-366.
14. O'Sullivan B, Gullane P, Irish J, et al. Preoperative radiotherapy for adult head and neck soft tissue sarcoma: assessment of wound complication rates and cancer outcome in a prospective series. World J Surg. 2003;27(7):875-883.
15. Willers H, Hug EB, Spiro IJ, et al. Adult soft tissue sarcomas of the head and neck treated by radiation and surgery or radiation alone: patterns of failure and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;33(3):585-593.
16. Andrä C, Rauch J, Li M, et al. Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of the head and neck. Radiat Oncol. 2015;10:140.
17. Le Péchoux C, Llacer C, Sargos P, et al. Conformal radiotherapy in management of soft tissue sarcoma in adults. Cancer Radiother. 2022;26(1-2):377-387.

Čtvrtstoletí zkušeností
se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme **1 200 kongresů a seminářů**



Při **on-line** vzdělávání jsme zaregistrovali **38 960 lékařů**



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





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

V našich časopisech jsme vydali **17 386 odborných článků**

www.solen.cz

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Reiradiace nádorů ORL oblasti. Má smysl?

– Zkušenosti a výsledky léčby z ÚRO 1. LF UK a FNB od r. 2003 do r. 2023

Antonín Vrána[1], Tereza Drbohlavová[1], Jana Vránová[2], Miloslav Pála[1]
[1]Ústav radiační onkologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka, Tele-radioterapeutické oddělení, Praha
[2]Ústav lékařské biofyziky a lékařské informatiky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Reiradiace nádorů hlavy a krku představuje obtížnou kapitolu v léčbě těchto nádorů. Největší výzvou je vejít se do úzkého terapeutického poměru, abychom pacientům prospívali a nezatěžovali je další, někdy i život ohrožující toxicitou onkologické léčby. Často se však jedná o jedinou léčebnou modalitu, kterou jsme schopni dosáhnout nebo se pokusit o dlouhodobější kontrolu navrátivšího se nádorového onemocnění ORL oblasti. Zejména tam, kde se nelze uchýlit k záchrannému chirurgickému výkonu. U pacientů s recidivou nádoru v oblasti hlavy a krku po primární radikální nebo po pooperační radioterapii ve výborném klinickém stavu se můžeme pokusit o souběžné opakované ozařování se systémovou léčbou (chemoterapií či v odůvodněných případech nejlépe imunoterapií), a tím ještě zlepšit kontrolu onemocnění.
Ve vybraných případech, kde vyhovuje velikost nádoru či lokalizace recidivy, lze zvážit aplikaci cílené stereotaktické radioterapie či brachyradioterapie. Naopak minimálně v případech, kdy nejsme konvenční fotonovou radioterapií schopni bezpečně dodat opakovanou smysluplnou dávku záření do cílové oblasti, přichází ke slovu částicová radioterapie těžkými ionty (protony, uhlíkové ionty) díky svým odlišným fyzikálním vlastnostem. Tato se v retrospektivních analýzách jeví jako nejúčinnější a nejbezpečnější metoda reiradiace u rozsáhlejších recidiv nádorů hlavy a krku.
V této práci přinášíme retrospektivní analýzu re-radioterapií léčených pacientů s rekurentními nádory hlavy a krku na Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a FNB v letech 2003–2023. Zhodnotili jsme 1leté a 2leté celkové přežívání našich pacientů od ukončení re-RT (35,5 %, respektive 23 %), 1leté a 2leté OS od diagnózy relapsu (50 %, resp. 27 %). Medián přežívání byl od ukončení re-RT 7,32 měsíce a od dg. relapsu 12 měsíců. Četnost odpovědí (response rate) byla 60,8 %. Zaměřili jsme se i na četnost výskytu závažné ≥ Gr. 3 toxicity reiradiace dle RTOG a její souvislost s délkou přežívání.

Klíčová slova: reiradiace, nádory hlavy a krku, metody reiradiace, toxicita re-radioterapie, záchranná chirurgická resekce.

Head and Neck carcinoma reirradiation. Does it make sense?
– Experience and results of the treatment between years 2003 and 2023 from Radiation oncology dep., Universty Hospital Bulovka, Prague

Head and neck cancer reirradiation represents difficult chapter in treatment of these malignancies. The biggest challenge is to reach narrow therapeutic window and to help our patients and not to harm them. But often it is the only therapeutic modality which we can use to achieve long term control of oncological disease. Especially in cases where we cannot use salvage surgical resection. Patients with reccurent head and neck cancer in very good performance status can be also treated by systemic therapy (chemoptherapy and in reasonable cases by immunotherapy).

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(4):198-203**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.037**
Článek přijat redakcí: 2. 7. 2025
Článek přijat k tisku: 20. 8. 2025

MUDr. Antonín Vrána
antonin.vrana@bulovka.cz

In certain cases where the volume and localization of reccurrence allow Stereotactic body radiotherapy or Brachyradiotherapy can be used. There are also clinical situtations where we are not able to achieve safe reasonable radiotherapy dose. In these cases we should apply particle radiotherapy. Due to results of retrospective analysis it could be the best method how to treat larger reccurencies. This work shows the retrospective analysis of reirradiation on Radiation oncology department of University Hospital Bulovka between years 200š and 2023. We evaluated 1-year overall survival and 2-year OS from the reirradiation end (35,5 % and 23 % respectively), 1-year OS and 2-year OS from the relapse diagnosis (50 % and 27 % respectively). Median survival was 7,32 months from re-radiotherapy and approximately 12 months from relapse. Response rate was 60,8 %. We aimed also for ≥ Gr. 3 re-radiotherapy toxicity rate and its' influence on survival rate of our patients.

Key words: reirradiation, head and neck carcinoma, reirradiation methods, toxicity of reirratiation, salvage surgical resection.

Úvod

Dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku (HNSCC = Head and neck spinocellular carcinoma) tvoří zhruba 3 % všech nově diagnostikovaných malignit na světě za 1 rok. I přes pokroky v současné léčbě relabuje cca 50 % případů do 2 let po iniciální, často komplexní léčbě (radioterapie, chemoterapie, cílená léčba, imunoterapie, chirurgie…) (1). Radioterapie je stále jednou z vedoucích léčebných modalit v této oblasti. Není proto překvapením, že se k ní uchylujeme i při léčbě navrátivších se nádorů či metachronních loko-regionálních duplicit (dalších, později se objevivších primárních nádorů). Reiradiací (= re-radioterapií) v této práci myslíme opakované ozařování v oblasti, kde už k radioterapii v minulosti došlo a dochází při ní k překryvu nových polí s původními poli radioterapie a kumulování absorbované dávky záření.

Četnost recidiv ORL nádorů po primární léčbě dosahuje dle výsledků různých světových prací cca 50–70 % (2). Navíc většina případů mívá špatnou prognózu. Nejčastější příčinou úmrtí pacientů s nádory hlavy a krku je právě progrese lokoregionální recidivy či duplicity (dle různých prací 15–50 % případů) (1, 2). Léčebné možnosti rekurujících/duplicitních nádorů závisí zejména na způsobu primární léčby (RT radikální definitivní či adjuvantní po chirurgického výkonu, samostatná či souběžná s chemoterapií) a na lokalizaci recidivy/duplicity. Reiradiace může být účinná u většiny recidiv HNSCC, proto bývá zahrnuta do většiny doporučených léčebných postupů při zvažování nejvhodnější léčby. Re-radioterapie (re-RT) ORL nádorů však představuje významnou klinickou výzvu pro vysokou incidenci závažné toxicity při re-RT této oblasti, zejména v případech radioterapeutické léčby recidiv do 12 měsíců od ukončení primární terapie (2, 3).

Tento článek má následující cíle:

1. Shrnout dosud známé nejdůležitější fakty o léčbě rekurujících HNSCC, zejména re-iradiace.
2. Přinést informace o zhodnocení efektu re-radioterapie ORL nádorů na ÚRO FNB za posledních 20 let (2003–2023).
3. Nabídnout další klinickou perspektivu při managementu komplexní péče o pacienty s nádory hlavy a krku.

Metody léčby rekurentních ORL nádorů a jejich kombinace

Chirurgie

Zlatým standardem léčby je tzv. salvage (= záchranná) chirurgická resekce recidiv ORL specialistou či stomatochirurgem. Záchranná operace lokoregionální recidivy je z onkologického hlediska nejúčinnější, často však neproveditelná pro nevhodný stav pacienta (interní komorbidity, anatomická lokalizace recidivy) nebo odmítnutí pacienta (např. z důvodu nutné značné mutilace k dosažení R0 resekce). Data ukazují, že operace s R0 potenciálem (mikroskopicky radikálním výsledkem) je možná pouze u 20 % pacientů s rekurentním HNSCC (3).

Ve světových pracích dosahuje 2leté celkové přežití (= OS) až 83 % pacientů (při R0 resekci a při recidivě nižšího klinického stadia než IV), 49 % (pokud není splněno jedno z výše uvedených kritérií), při R1 výkonu a KS IV je 2leté OS 0 %! Celkové přežití v 5 letech bylo sledováno u cca 37 % při dosažení R0 výkonu a nižším stadiu recidivy než IV (3).

I při provedení záchranné chirurgické resekce/krční disekce často nedojde k R0 resekci nebo se objeví další významný rizikový faktor např. ECE (= extrakapsulární propagace nádorových struktur přes pouzdro uzliny), perineuroinvaze, lymfangioinvaze a další. Pak je na místě zvážení adjuvantní (= pooperační) re-radioterapie.

Provedené prospektivní i retrospektivní studie ukazují, že adjuvantní re-RT po R0 výkonech bez rizikových faktorů (RF) nepřináší klinický benefit, naopak zlepšení OS i doby do progrese (PFS = Progression Free Survival) je pozorováno po salvage resekcích s RF (R+ výkon, ECE apod.). Pozitivní efekt na celkové přežití či PFS nepřináší ani elektivní ozáření spádových krčních lymfatických uzlin (LU) ani přidání konkomitantní (= souběžné) chemoterapie. Elektivní ozáření spádových krčních LU má klinický přínos jen tam, kde nebyly původně ozářeny při primární radioterapii (3, 4).

Systémová léčba

Systémovou léčbou myslíme chemoterapii (CHT), biologickou, přesněji cílenou léčbu a imunoterapii a kombinaci těchto modalit. Nejúčinnějším způsobem systémové léčby u většiny rekurujících HNSCC je podle posledních studií (zejm. Keynote MK 3475-048) imunochemoterapie (pembrolizumab s kombinací cisplatiny a 5-fluorouracilu = cDDP a 5-FU) tam, kde se dá použít. To znamená tam, kde se na nádorových buňkách vyskytují receptory, které může imunoterapie označit, aby byly rozpoznány imunitními buňkami (tzv. receptory buněčné programované smrti = PD-L1, které jsou nádorovými buňkami často inhibovány a tím unikají pozornosti imunitního systému). Dalšími možnostmi jsou kombinace cílené léčby s chemoterapií (cetuximab, a to buď cDDP + 5-FU či cDDP + docetaxel, tzv. režim TPEx) anebo samostatná chemoterapie (4, 5, 6).

Reiradiace lokoregionálních recidiv má stále lepší klinické výsledky než samotná systémová léčba, má lepší PFS a 2leté OS! Naopak riziko vyvinutí nové závažné toxicity grade ≥ 3 je při reiradiaci signifikantně vyšší! Chen a kolektiv v roce 2024 publikovali srovnání systémové léčby a re-RT pacientů s lokoregionální recidivou HNSCC. V kohortě re-RT byli pacienti s IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy = Radioterapie s modulovanou intenzitou) i SBRT (Stereotactic „ablative" Body Radiation Therapy = Stereotaktická „ablativní" radioterapie), v kohortě systémové léčby pacienti s CHT, Imuno-CHT i Bio-CHT. 2leté OS bylo 32 % ku 11 % ve prospěch re-RT, kdy nejčastější příčinou úmrtí byla progrese nádoru. Závažná toxicita Gr. ≥ 3 byla 48 % ku 12 % v neprospěch re-RT (nejčastějšími projevy Gr. 3 toxicity byly fibróza podkoží, stenóza jícnu, osteoradionekróza, neuropatie, vředovatění kůže, nekróza laryngu, ruptura karotidy…) (4).

Podání souběžné chemoterapie s re-radioterapií je racionální především tam, kde CHT při původní léčbě podána nebyla. Nejúčinnější se zdá být stále cisplatina, případně v dubletu s docetaxelem. Tato léčba pro extrémní riziko závažné toxicity by ale měla být vyhrazena pro pacienty v excelentním stavu bez přítomnosti orgánové dysfunkce (1). Studie Keynote MK 3475-412 neprokázala benefit souběžné imunoterapie s primární radikální radioterapií či konkomitantní chemoradioterapií (7). Přesto se pro možný benefit nyní zkoumá efekt souběžné re-radioterapie s imunoterapií pembrolizumabem či imunoterapie následující po reiradiaci (8).

Radioterapie

Z výše uvedeného vyplývá, že ač je metodou volby v léčbě rekurentních nádoru ORL oblasti chirurgický výkon, tento lze provést pouze u cca 20 % pacientů. To znamená, že až 80 % relabujících pacientů musíme léčit jinak. Radioterapie je pro svou účinnost při primární léčbě většiny dlaždicobuněčných karcinomů jasnou vhodnou metodou další protinádorové terapie. Důležitou poznámkou v této souvislosti je fakt, že až dávka radioterapie 66 Gy a ekvivalentní je v protinádorové účinnosti srovnatelnou alternativou chirurgické záchranné resekce (1). Další důležitou proměnnou je znalost asociace HNSCC, zejména nádorů orofaryngu, s HPV (= Human Papilloma Virus) infekcí. Víme, že HPV + nádory lépe odpovídají na léčbu, zejména radioterapií a tomuto faktu bychom měli přizpůsobit jak primární léčbu, tak rozhodování o případné re-radioterapii (14). Problémem v ověření efektu re-RT je nedostatek prospektivních dat a většinou vyhodnocování pouze z dat retrospektivních, navíc obtížně srovnatelných! Všichni světoví odborníci se shodují na potřebě dalších kvalitních dat z prospektivních studií.

Benefitem re-radioterapie je možnost dosažení další remise, dlouhodobé lokoregionální kontroly (LRC) a prodloužení celkového přežití po lokoregionální recidivě/syntopické metachronní duplicitě. Je možné docílit zlepšení kvality života (QoL) pacientů po reiradiaci (zmírnění bolestivosti, zlepšení polykání, zlepšení celkové tělesné aktivity apod.) (1). Rizikem re-RT, jak již bylo výše zmíněno, je enormní toxicita, která může vést až k úmrtí pacienta! Nejnebezpečnějšími projevy toxicity jsou například stenózy/ruptury karotid (CABS = Carotid Artery Blowout Syndrome), chondronekróza hrtanu (vedoucí ke „zhroucení" hrtanu a jeho nefunkčnosti), afagie, osteoradionekróza nejčastěji dolní čelisti a další. Riziko úmrtí na progresi neléčené lokoregionální recidivy nádoru v ORL oblasti je však až 4× vyšší než riziko závažné toxicity (1, 2, 4).

Proto je potřeba pacienty k re-radioterapii správně vybrat a indikovat. Ward a kolektiv již roce 2018 navrhli a doporučili stratifikační selekční systém = Prognostický skórovací systém. Při jeho tvorbě hodnotili 2leté OS a odstup od původní/primární radikální radioterapie, operabilitu onemocnění a závislost pacientů na PEG (= Perkutánní Endoskopická Gastrostomie) či TCHS (=tracheostomie) a výsledky jejich léčby reiradiací. V první skupině byli pacienti > 2 roky od RT s operabilním onemocněním, ve druhé skupině pacienti > 2 roky od RT s inoperabilním onemocněním a pacienti < 2 roky od RT, nezávislí na PEG a TCHS. Ve třetí skupině byli pacienti inoperabilní, < 2 roky od původní RT a závislí na PEG či TCHS. 2leté přežití těchto skupin bylo 61,9 %, 40 % a 16,8 % (9).

Dalším důležitým faktorem pro správný výběr pacienta je anatomická lokalizace recidivy, kdy se zdá, že negativním prognostickým faktorem je lokalizace recidivy v dutině ústní a orofaryngu. V neposlední řadě je důležitý výkonnostní stav pacienta dle Karnofského (negativním prognostickým faktorem je hodnota < 70 %). Negativním prognostickým faktorem může být podání CHT v minulosti. Nikoho zřejmě nepřekvapí, že i velikost nádoru hraje významnou roli. Příznivým prognostickým faktorem je velikost PTV (Planned Target Volume) < 27 cm^3 (1).

Pokud pacient dle výše uvedených faktorů nespadá do příznivých skupin dle očekávaného výsledku léčby, pak by neměla být re-radioterapie aplikována. Existuje ale jen velmi málo relativních a absolutních kontraindikací re-RT. Relativními kontraindikacemi re-RT jsou osteoradionekróza mandibuly, chondronekróza laryngu a hemodynamicky významná stenóza arteria carotis (CABS = Carotid Artery Blowout Syndrome). Absolutními kontraindikacemi jsou předchozí radioterapií navozená myelopatie, nesouhlas pacienta a cílení re-radioterapie do oblastí osteoradionekrózy mandibuly, chondronekrózy laryngu a hemodynamicky významné stenózy arteria carotis (1, 10).

Metody radioterapie

Nejnovější pokroky v radioterapii mohou být vodítkem k úpravě doporučených léčebných postupů. V posledních letech je nejčastěji používaná fotonové radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) nebo její „rotační" varianta VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy). Lee a kolektiv v r. 2007 publikovali multivariační analýzu, kde bylo 2leté přežití bez lokoregionální progrese 52 % oproti 20 % ve prospěch IMRT ve srovnání s 3D-CRT (3D-konformní radioterapie) (12).

Nejvýhodnější metodou re-RT se jeví použití částicové radioterapie (protonová RT, RT uhlíkovými ionty). Tento způsob dodání dávky radioterapie do určité oblasti může být, zejména u reiradiací, velmi výhodný pro lepší možnosti šetření zdravých, pro další život často nezbytných, tkání. Nota bene v anatomické lokalitě hlavy a krku, kde je těchto tkání mnoho a na malém prostoru (mícha, mozkový kmen, slinné žlázy, polykací cesty, hrtan, arteriae carotides…). Přidanou hodnotou této léčby může být i vyšší relativní biologická

účinnost (RBE) částicové radioterapie, která může v často radiorezistentních recidivách vyvolat více lézí nádorové DNA, a tím vyšší účinek na nádor (13).

Další výhodnou metodou u anatomicky výhodně lokalizovaných recidiv/duplicit např. v oblasti jazyka, rtu či spodiny dutiny ústní je (intersticiální) brachyradioterapie (BRT). BRT přináší výbornou možnost aplikace vysoké dávky RT se strmým spádem do okolí s velmi dobrými léčebnými výsledky v podobě významného protinádorového účinku s minimálním zatížením nepostižených/zdravých tkání (1).

Neměli bychom opomenout stereotaktickou radioterapii (SBRT), která by měla být metodou volby u uzlinových recidiv a nevelkých objemů relapsu (GTV = Gross Tumour Volume < 25 cm^3). Výhodou může být i krátká doba RT ≤ 5 frakcí (1).

Ve všech případech je nezbytná pečlivá selekce vhodných pacientů. Pokroky ve výše uvedených modalitách radioterapie v rámci reiradiace nádorů ORL oblasti jsou však stále negativně zastíněny velkou heterogenitou známých dat a absencí velkých prospektivních studií, které by mohly do této problematiky vnést více světla a určit jasnější a závaznější doporučení, kdy a jaký druh léčby použít v dané klinické situaci.

Výsledky a metody re-RT na ÚRO 1. LF UK a FNB

Provedl jsem retrospektivní analýzu všech reiradiovaných ORL pacientů na ÚRO FNB mezi lety 2003 a 2023. Data jsem hledal ve zdravotnické dokumentaci, která je i u pacientů z roku 2003 pečlivě zaznamenána v našem nemocničním informačním systému. Analyzoval jsem 79 pacientů, z čehož bylo 67 mužů a 12 žen. Jejich průměrný věk v době reiradiace byl 59 let (43–84 let).

Při hodnocení našich výsledků jsem se zaměřil na medián celkového přežití, procento 1letého OS a 2letého OS, vše z výše uvedeného od diagnózy relapsu i od ukončení re-RT. Hodnotil jsem nejlepší dosaženou léčebnou odpověď, z toho vycházející response rate. Z dat jsem vypočítal podíl závažné ≥ Gr. 3 toxicity re-radioterapie. Tu jsem se pokusil zhodnotit i ve vztahu k při re-RT dříve používané hyperfrakcionaci, kdy se tvrdí, že tato měla největší podíl závažné toxicity. Zaznamenal jsem i použité techniky re-radioterapie, kde je potřeba uvést, že 3 naši pacienti byli znovu ozářeni intersticiální brachyradioterapií na Klinice onkologie a radioterapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (FNHK) a 2 naši pacienti byli reiradiováni v Protonovém centru Praha.

Nejčastěji znovu ozářenými ORL lokalitami na našem pracovišti byly nádory orofaryngu (46 pacientů, tj. 58,2 %) a laryngu (21 pacientů, tj. 21,5 %) (Tab. 2). Nejčastěji užitými modalitami re-RT byly IMRT (48 pac., tj. > 60 %) a 3D-CRT (24 pac., tj. > 30 %) (Tab. 1). Celkový medián přežití všech našich reiradiovaných ORL pacientů v daném období byl od ukončení re-RT 7,32 měsíců a od diagnózy relapsu/návratu onemocnění cca 12 měsíců. 1leté a 2leté celkové přežití bylo od ukončení re-RT 35,5 % a 23 %, od dg. relapsu bylo 1leté a 2leté OS 50 % a 27 %. Odpovědi na léčbu alespoň SD (= Stable Disease, tj. stabilizace onemocnění) a lepší dosáhlo 60,8 % pacientů, tato hodnota tedy odpovídá response rate (= procentu odpovědí) na re-RT na našem pracovišti (Tab. 3, 4).

Toxicita ≥ Gr. 3 vlivem re-RT na ÚRO FNB se objevila u 32,9 % pacientů! Průměr (= Mean) aplikované dávky RT, u které bylo vyšší riziko Gr. 3 toxicity: > 46,9 Gy! Mean aplikované dávky re-RT byl na ÚRO 1. LF UK a FNB 49 Gy. Nejčastějšími projevy ≥ Gr. 3 toxicity na ÚRO FNB byly: xerostomie, fibrotizace podkoží, dysfagie až afagie a závislost na PEG/enterální výživě, nefunkčnost laryngu (např. vlivem chondronekrózy) a závislost na TCHS, závažné krvácení. Terminální exsanguinaci (= vykrvácení) jsme zaznamenali u dvou pacientů a byla v obou případech způsobena rupturou společné karotidy (CABS = Carotid Artery Blowout Syndrome) a v obou případech se jednalo o re-RT metodou IMRT, což nepotvrzuje ve světových datech udávanou souvislost s hyperfrakcionací (10).

Tab. 1. *Použité techniky re-radioterapie*

Technika	Počet	%
IMRT	48	60,76
3D-CRT	24	30,38
SBRT	2	2,53
BRT	3	3,80
Protony (IMPT = PBS)	2	2,53

IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy, 3D-CRT – 3D-Conformal Radaition Therapy, SBRT – Stereotactic Body Radiation Therapy, BRT – Brachyradiotherapy, IMPT – Intensity Modulated Proton Therapy, PBS – Pencil Beam Scanning

Tab. 2. *Ozářené lokality*

Ozářené lokality	Počet	%
Neznámý prim. zdroj	1	1,27
Vedlejší dutiny nosní	2	2,53
Nasopharynx	3	3,80
Hypopharynx	6	7,59
Glandula parotis	1	1,27
Dutina ústní	3	3,80
Larynx	17	21,52
Oropharynx	46	58,23

Tab. 3. *Nejlepší dosažená odpověď po re-radioterapii*

Nejlepší odpověď	Počet	Procento
SD	4	5,06
PD	19	24,05
CR	30	37,97
PR	14	17,72
ukončeno pro toxicitu	1	1,27
neznámá	11	13,92

SD – Stable Disease, PD – Progressive Disease, CR – Complete Response, PR – Partial Response

Tab. 4. *Počty, procenta a p-hodnota Pearsonova χ^2-testu porovnávající počty nejlepší dosažené odpovědi re-radioterapie v závislosti na použité technice*

Technika	Nejlepší dosažená odpověď re-radioterapie Počty (%)				p-hodnota
	PD	CR	PR	SD	
IMRT	14 (35,00)	16 (40,00)	8 (20,00)	2 (5,00)	0,761
3D CRT	5 (25,00)	8 (40,00)	5 (25,00)	2 (10,00)	
SBRT	0 (0,00)	2 (100,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
BRT	0 (0,00)	2 (66,67)	1 (33,33)	0 (0,00)	
IMPT	0 (0,00)	2 (100,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	

*Vzhledem k malému počtu pacientů ozářených technikami SBRT, BRT a IMPT jsme také provedli Pearsonův χ^2-test pouze pro techniky IMRT a 3D-CRT. I v tomto případě **není** rozdíl v nejlepší dosažené odpovědi v závislosti na modalitě re-radioterapie statisticky významný (p = 0,783)*

Tab. 5. *Gr. 3 toxicita*

Toxicita RT Počet (%)	
≥ Gr. 3 dle RTOG	< Gr. 3 dle RTOG
26 (32,90)	53 (67,10)

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

Nejčastějším důvodem úmrtí byla na ÚRO FNB v souladu se světovými daty progrese lokálního nádoru/recidivy, konkrétně u 57 pacientů (72,2 %). Další závažnou příčinou úmrtí byla právě toxicita re-radioterapie. Ta stála za 9 úmrtími (11,4 %) (Tab. 6).

Tab. 6. *Počty, procenta a p-hodnota Fisherova exaktního testu porovnávajícího počty pacientů s toxicitou RT ≥ 3 Gr. a < 3 Gr. dle RTOG v závislosti na hyperfrakcionaci*

Hyperfrakcionace	Toxicita RT Počet (%)		p-hodnota
	≥ Gr. 3 dle RTOG	< Gr. 3 dle RTOG	
Ano	3 (37,50)	5 (62,50)	0,526
Ne	23 (32,39)	48 (67,61)	

Diskuze

Výsledky naší léčby se blíží všeobecně udávaným světovým výsledkům (Graf 3, 4), kdy se medián přežití bez diferenciace mezi rizikovými skupinami ORL pacientů s recidivou po primární či pooperační radioterapii (podle velikosti recidivy, celkového stavu pacienta, rychlosti návratu onemocnění) udává kolem 6–7 měsíců (2, 11).

Překvapujícím se může zdát, že nám pacienti po 3D-CRT přežívali déle a měli lepší odpověď na léčbu než pacienti ozáření metodou IMRT (Graf 1, Tab. 4). Tento fakt může být dán tím, že náš soubor čítá malou skupinu pacientů. Zároveň možností, kdy byly dříve k reiradiaci na našem pracovišti vybíráni pacienti v lepším stavu a s například menší velikostí recidivy a byli schopni aplikace vyšší dávky re-RT, než v pozdější době, kdy se již běžně používala IMRT (na ÚRO FNB od roku 2007). K tomuto výsledku mohla vést i skutečnost, že jsem hodnotil všechny pacienty dohromady bez „poolování" do skupin například dle vstupního stavu při zahájení re-RT či dle celkové ložiskové dávky. V každém ohledu rozdíl nebyl statisticky významný (Tab. 4).

Co naše analýza potvrzuje je velmi úzký terapeutický poměr při re-radioterapii recidiv nádorů hlavy a krku. Vyšlo nám, že průměrná dávka (mean), kterou jsme nejčastěji aplikovali, byla cca 49 Gy. Vyšší incidence závažné ≥ Gr. 3 toxicity byla pozorována již při aplikaci dávky > 46,9 Gy. Z grafu 2 vyplývá, že pacienti, kteří utrpěli toxicitu re-RT dle RTOG alespoň 3 a vyšší přežívali kratší dobu než pacienti s nižší toxicitou. Dále z naší retrospektivní analýzy vyplynulo, že nejčastějším důvodem úmrtí byla skutečně progrese nádoru/recidivy a na druhém místě ≥ Gr. 3 toxicita (Tab. 7).

Tab. 7. *Důvod úmrtí*

Důvod úmrtí	Počet	Procento
Plicní embolie	4	5,06
Progrese nádoru	57	72,15
Pneumonie	2	2,53
Toxicita RT	9	11,39
Progrese duplicity	3	3,80
Ileus = neprůchodnost střev	1	1,27
Progrese metastázy	1	1,27
Žijí	2	2,53

Posledním výsledkem, na který si dovolujeme upozornit, je potvrzení lepší účinnosti částicové radioterapie a ablativních cílených metod (BRT, SBRT) ve srovnání s IMRT. V našem souboru se tyto metody týkaly jen 7 pacientů, ale všichni tito pacienti měli lepší léčebné výsledky než ostatní. Důvodem je zejména menší, výhodně lokalizovaná recidiva a tím pádem možnost aplikace vyšší dávky záření s minimálním rizikem závažné toxicity léčby. Zároveň bývají pacienti s menší nádorovou náloží v lepším stavu než ti s objemnými recidivami a jsou spíše schopni případné kombinace léčebných modalit (1).

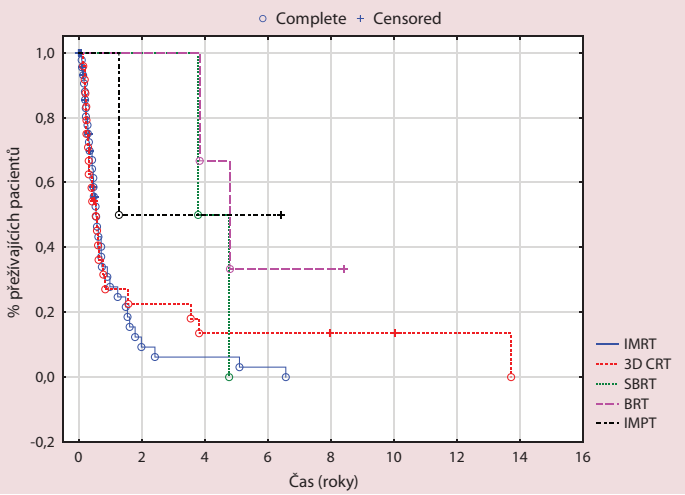
Shrnutí a závěry

Při reiradiaci HNSCC je třeba mít na paměti její úzký terapeutický poměr (= poměrně dobrá pravděpodobnost léčebné odpovědi za cenu vysokého rizika nežádoucích účinků). Proto bychom měli na prvním místě vždy zvažovat záchrannou chirurgickou operaci (3).

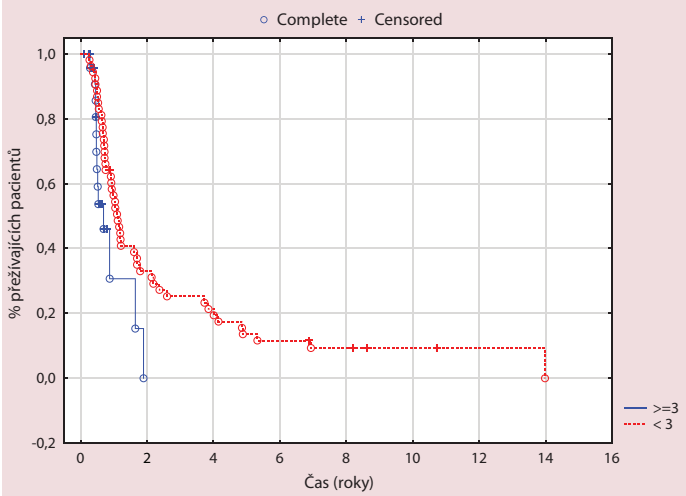
Jako metodu volby nechirurgické léčby re-radioterapií bychom měli volit ve vhodných případech SBRT, BRT či RT těžkými ionty. Při nevhodnosti těchto modalit je na místě IMRT (1). Potenciace re-RT imunoterapií by mohla přinést zlepšené výsledky léčby. Ablativní režim, například SBRT, v rámci re-RT, by mohl nabudit imunitní odpověď organismu a zlepšit následnou odpověď nádoru na imunoterapii (8). Dále je nutno brát v úvahu HPV (14) a PD-L1 status ORL nádoru a zohlednit je i při primární léčbě (aplikovat nižší dávku záření pro vyšší citlivost HPV pozitivních nádorů k RT, přidat k re-RT imunoterapii apod.) (8).

Závěrem se tedy dá říci, že reiradiace má smysl, a to zejména v pečlivě vybraných a indikovaných případech. Spousta otázek je však stále nevyřešena a je součástí dalšího výzkumu. Proto je nutné designování dalších, zejména prospektivních klinických studií, k přesnějšímu stanovení pozice reiradiace a k její přesnější a bezpečnější indikaci v rámci managamentu rekurujících/duplicitních HNSCC.

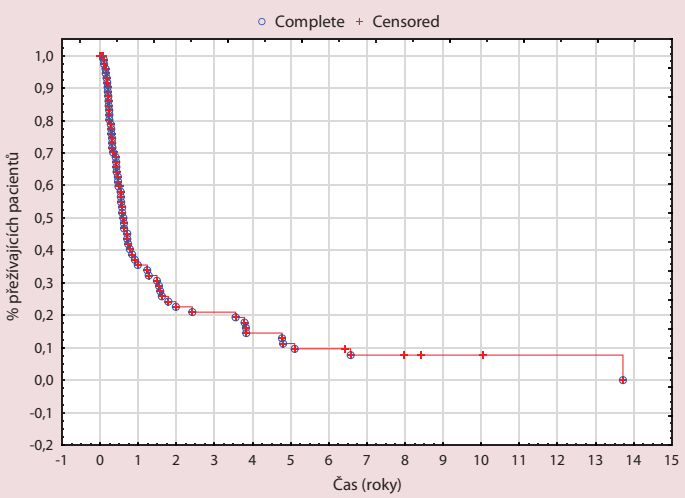
Graf 1. *Délka přežití podle techniky RT*



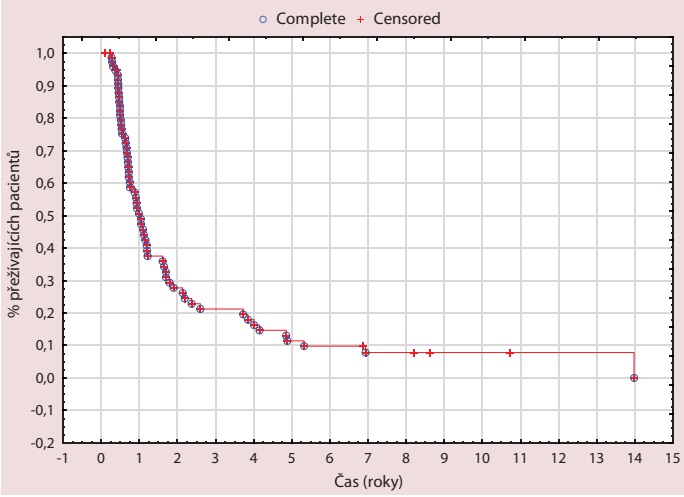
Graf 2. *Délka přežití podle výskytu Gr. 3 toxicity re-radioterapie*



Graf 3. *Medián přežití od ukončení re-RT na ÚRO FNB mezi lety 2003 a 2023*



Graf 4. *Medián přežití od data diagnózy relapsu na ÚRO FNB mezi lety 2003 a 2023*



LITERATURA

1. Švajdová M, Kazda T, Dubinský P, et al. Radikální reiradiace rekurentních nádorů hlavy a krku s využitím zevní radioterapie. Klin Onkol. 2021;34(2):103-112.
2. Gordon K, Smyk D, Gulidov I, et al. An Overview of Head and Neck Tumor Reirradiation: What Has Been Achieved So Far? Cancers (Basel). 2023;15(17):4409. doi: 10.3390/cancers15174409. PMID: 37686685; PMCID: PMC10486419.
3. Mastronicola R, Le Roux P, Casse A, et al. Current Approaches to Salvage Surgery for Head and Neck Cancer: A Comprehensive Review. Cancers (Basel). 2023;15(9):2625. doi: 10.3390/cancers15092625. PMID: 37174091; PMCID: PMC10177213.
4. Chen AM, Harris JP, Nabar R, et al. Re-irradiation versus systemic therapy for the management of local-regionally recurrent head and neck cancer. Radiother Oncol. 2024;196:110278. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110278. Epub 2024 Apr 16. PMID: 3863.
5. Guigay J, Aupérin A, Fayette J. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(4):463-475. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33684370.
6. Merck Sharp & Dohme LLC. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048). ClinicalTrials.gov, Last up-date: 2024-09-20.
7. Merck Sharp & Dohme LLC. Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo With Chemoradiation in Participants With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412). ClinicalTrials.gov, Last up-date: 2024-09-19.
8. Chen AM, Harris JP, Nabar R, et al. Re-irradiation with concurrent pembrolizumab for local-regionally recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. ScienceDirect, Elsevier, Oral Oncology Reports. March 2025;13.
9. Ward MC, Lee NY, Caudell JJ, et al. A competing risk nomogram to predict severe late toxicity after modern reirradiation for squamous carcinoma of the head and neck. Oral Oncol. 2019;90:80-86. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.022. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30846182.
10. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(3):1083-1089. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.029. Epub 2011 May 5. PMID: 21549520.
11. Lee HI, Kim JH, Ahn SH, et al. Re-irradiation for recurrent or second primary head and neck cancer, Radiat Oncol J. 2021;39(4):279-287. doi: 10.3857/roj.2021.00640. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34986549; PMCID: PMC8743457.
12. Lee N, Chan K, Bekelman JE, et al. Salvage re-irradiation for reccurent head and neck cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68(3):731-740. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.055. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17379449.
13. Eekers DBP, Roelofs E, Jelen U, et al. Benefit of particle therapy in re-irradiation of head and neck patients. Results of a multicentric in silico ROCOCO trial. Radiother Oncol. 2016;121(3):387-394. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.020. Epub 2016 Sep 14. PMID: 2763.
14. Göttgens EL, Ostheimer C, Span PN, et al. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer, Br J Radiol. 2019;92(1093):20180047. doi: 10.1259/bjr.20180047. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29493265; PMCID: PMC6435089.

Nabídka Solenu

pro mladé lékaře...

- první **kongres zdarma** pro absolventy
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let na:
  - předplatné našich časopisů
  - námi pořádané kongresy
- brigády pro studenty medicíny

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Úskalí larynx záchovných protokolů léčby karcinomu laryngu a hypofaryngu

Miloslav Pála
Ústav radiační onkologie FNB a 1. LF UK, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Larynx záchovný protokol je doporučený postup léčby lokálně pokročilého karcinomu laryngu a hypofaryngu opírající se o data medicíny založené na důkazech. Při hodnocení dostupných literárních výsledků však vyvstává otázka, zda lze tento postup doporučit i pro lokálně pokročilé nádory T4. Na základě výsledků retrospektivních hodnocení a výsledků hodnocení naší kohortní studie můžeme doporučit larynx záchovnou strategii pouze u pacientů s limitovaným objemem nádoru s minimální infiltrací chrupavky štítné. Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem laryngu T4, kteří odmítají totální laryngektomii, by měli být informováni, že primárně konzervativní postup povede k signifikantně horším výsledkům v dosažení lokoregionální kontroly a celkového přežití.

Klíčová slova: larynx záchovný protokol, karcinom laryngu, karcinom hypofaryngu, totální laryngektomie, radioterapie.

Pitfalls in larynx-preservation for laryngeal and hypopharyngeal cancer

A larynx preservation protocol is recommended for locally advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas as an evidence-based treatment option. However, a re-evaluation of the current literature raises questions about whether there is indeed reliable evidence to support larynx preservation for locally advanced T4 tumors. According to both the results of retrospective studies and our cohort study, we can recommend a larynx preservation strategy in patients with limited tumor volume and minimal cartilage infiltration. Patients with T4 tumors who reject total laryngectomy should be informed that opting for larynx preservation with primary conservative treatment will likely result in significantly worse outcomes in terms of locoregional control and overall survival.

Key words: larynx preservation protocol, laryngeal carcinoma, hypopharyngeal carcinoma, total laryngectomy, radiotherapy.

Úvod

U lokálně pokročilých nádorů laryngu a hypofaryngu byl v minulosti hlavním léčebným postupem agresivní chirurgický výkon vyžadující často provedení totální laryngektomie. I přes rozvoj konzervativních chirurgických postupů, umožňujících aspoň částečnou záchovu laryngu, zůstává u většiny pacientů dopad chirurgické léčby na následnou kvalitu života značný. U většiny nemocných je chirurgický výkon navíc následován pooperační radioterapií případně radiochemoterapií, které mohou zhoršení kvality života způsobené chirurgickou resekcí ještě prohloubit. V posledních třech dekádách jsou proto do léčby pokročilého karcinomu laryngu uváděny postupy, které umožňují potencionálně mutilující chirurgický zákrok nahradit nechirurgickými postupy zahrnujícími většinou kombinaci radioterapie a chemoterapie. Randomizované studie první až třetí generace larynx záchovných protokolů potvrdily, že larynx záchovné postupy jsou ve smyslu lokoregionální kontroly a přežití srovnatelné s primárním radikálním chirurgickým výkonem a umožňují záchovu

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(4):204-207**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.038**
Článek přijat redakcí: 14. 7. 2025
Článek přijat k tisku: 27. 7. 2025

MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA
miloslav.pala@bulovka.cz

laryngu u vysokého počtu léčených pacientů (Tab. 1).

Indikace larynx záchovných postupů by měla být přísně zvažována. Kurativní radioterapie v kombinaci s chemoterapií přináší vysokou míru časné toxicity, která pacienta provází nejen v průběhu léčby, ale i několik měsíců po jejím skončení. U mnohých pacientů se setkáváme rovněž s těžkými projevy pozdní toxicity, ke kterým patří laryngeální dysfunkce s trvalou potřebou tracheostomické kanyly a závažné poruchy polykání, které mohou být příčinou trvalé závislosti na výživové sondě. Riziko závažné laryngoezofageální dysfunkce stoupá s velikostí ozařovaného objemu a u rozsáhlých nádorů je proto zvýšená pravděpodobnost těžkých funkčních důsledků.

Výsledky některých retrospektivních klinických hodnocení ekviefektivitu obou léčebných přístupů zpochybňují, a to především u nádorů stadia IV a poukazují na vyšší účinnost chirurgické léčby. Retrospektivní hodnocení 451 pacientů s karcinomem laryngu léčených v Johns Hopkins University referovalo nižší přežití u pacientů IV. klinického stadia, léčených definitivní chemoradioterapií (21 %) oproti pacientům léčeným chirurgicky (49 %) (8). Dyckhoff a kol. v německé kohortní observační studii referovali statisticky významné snížení celkového přežití u pacientů s nádory T4, léčených larynx záchovným přístupem oproti primárnímu chirurgickému výkonu zahrnujícímu provedení TLE (HR 2,0; 95% CI 1,04–3,7; p = 0,037). V analýze podskupiny pacientů s nádory T3 (n = 121) nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v přežití mezi pacienty léčenými primární definitivní chemoradioterapií a pacienty léčenými totální laryngektomií s pooperační radioterapií (9). Analýza více než 7 tisíc pacientů s karcinomem laryngu databáze NCDB rovněž prokázala nižší účinnost larynx záchovného protokolu léčby u pacientů klinického stadia IV (p < 0,001). V případě klinického stadia III nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly mezi primárně chirurgickým postupem a definitivní chemoradioterapií (10).

Tab. 1. *Přehled randomizovaných studií testujících larynx záchovné postupy léčby u karcinomu laryngu a hypofaryngu*

Studie	n	Soubor	Režim	LPR	OS
VALCS 1991 (1)	332	lar. III/IV	A. S→RT B. 3 PF→RT±S	3y 66 %	4y 56 % vs. 53 % ns.
EORTC 24981 1999 (2)	202	hyp. II/III/IV	A. S→RT B. 3 PF→RT±S	5y 35 %	5y 32 % vs. 38 % ns.
GETTEC 1999 (3)	68	lar. T3	A. S→RT B. 3 PF→RT±S	2y 42 %	2y 84 % vs. 69 % s.
R91-11 2003 (4)	547	lar. III/IV	A. RT B. 3 PF→RT±S C. RT+P	5y 66 % vs. 71 % vs. 84 %	5y 54 % vs. 59 % vs. 55 % ns.
EORTC 24954 2009 (5)	450	lar. / hyp. III/IV	A. 4 PF→RT±S B. PF→RT→PF…	5y 53 % vs. 60 %	5y 49 % vs. 52 % ns.
GORTEC 2000-01 2009 (6)	213	lar. / hyp. III/IV	A. 3PF→RT±S B. 3TPF→RT±S	5y 58 % vs. 74 %	5y 41 % vs. 50 % ns.
TREMPLIN 2011 (7)	153	lar. / hyp. III/IV	A. 3TPF→RT+P±S B. 3TPF→RT+CTX±S	5y 62 % vs. 56 % (LEDFS)	5y 67 % vs. 67 % ns.

S – chirurgický výkon, RT – radioterapie, LPR – larynx preservation rate, LEDFS – laryngo-esophageal dysfunction free survival, OS – overall survival, lar. – larynx, hyp. – hypofarynx, P – platina, T –docetaxel, F – fluorouracil, CTX – cetuximab, ns. – nesignifikantní, s. – signifikantní

Soubor pacientů

V období 2002–2019 bylo v Ústavu radiační onkologie (ÚRO) léčeno s kurativním záměrem 507 pacientů s karcinomem laryngu (medián věku 61 let; kuřáci / exkuřáci 95 %; stadium III/IV 66 %) a 173 pacientů s karcinomem hypofaryngu (medián věku 60 let; kuřáci / exkuřáci 92 %; stadium III/IV 96 %). Z toho 338 pacientů s karcinomem laryngu a 167 pacientů s karcinomem hypofaryngu tvořili pacienti léčeni pro lokálně pokročilý nemetastazující karcinom klinického stadia III a IV. U 40 % pacientů s karcinomem laryngu stadia III a IV (n = 136) a 25 % pacientů s karcinomem hypofaryngu stadia III a IV (n = 43) byla provedena iniciální totální laryngektomie. Multivariační analýza potencionálních prognostických faktorů prokázala u obou sublokalizací statisticky významný pozitivní prognostický dopad iniciální chirurgické resekce. U karcinomu hypofaryngu se provedení iniciálního chirurgického výkonu ukázalo jako nezávislý prognostický faktor pro celkové přežití (HR 1,516; 95% CI 1,009–1,516; p = 0,045), celkovou kontrolu (HR 1,799; 95% CI 1,009-1,516; p = 0,027) a přežití bez nemoci (HR 1,542; 95% CI 1,023–2,324; p = 0,039); u karcinomu laryngu na celkovou kontrolu onemocnění (HR 1,722; 95% CI 1,057–2,806; p = 0,029) (Graf 1a, 1b).

Pacienti s karcinomem laryngu T3 i T4 dosahovali lepší lokoregionální kontroly po provedení totální laryngektomie (5letá lokoregionální kontrola 87 %, resp. 86 % pro T3, resp. T4) oproti pacientům, u kterých totální laryngektomie iniciálně provedena nebyla (5letá lokoregionální kontrola 73 %, resp. 56 % pro T3, resp. T4) V parametru celkové přežití bylo dosaženo ekviefektivity pouze u karcinomu laryngu rozsahu T3; pacienti s karcinomy T4 jednoznačně profitovali z provedení primární totální laryngektomie (Graf 2a, 2b).

Diskuze

Retrospektivní hodnocení dlouhodobých výsledků kurativní léčby pacientů s karcinomem laryngu a hypofaryngu léčených v ÚRO prokázalo vyšší účinnost primárního chirurgického výkonu následovaného pooperační radio(-chemo)terapií oproti definitivní radio(chemo) terapii. Důvodů, proč nedosahujeme obdobné ekviefektivity obou léčebných přístupů, jakou referují randomizované studie, je více:

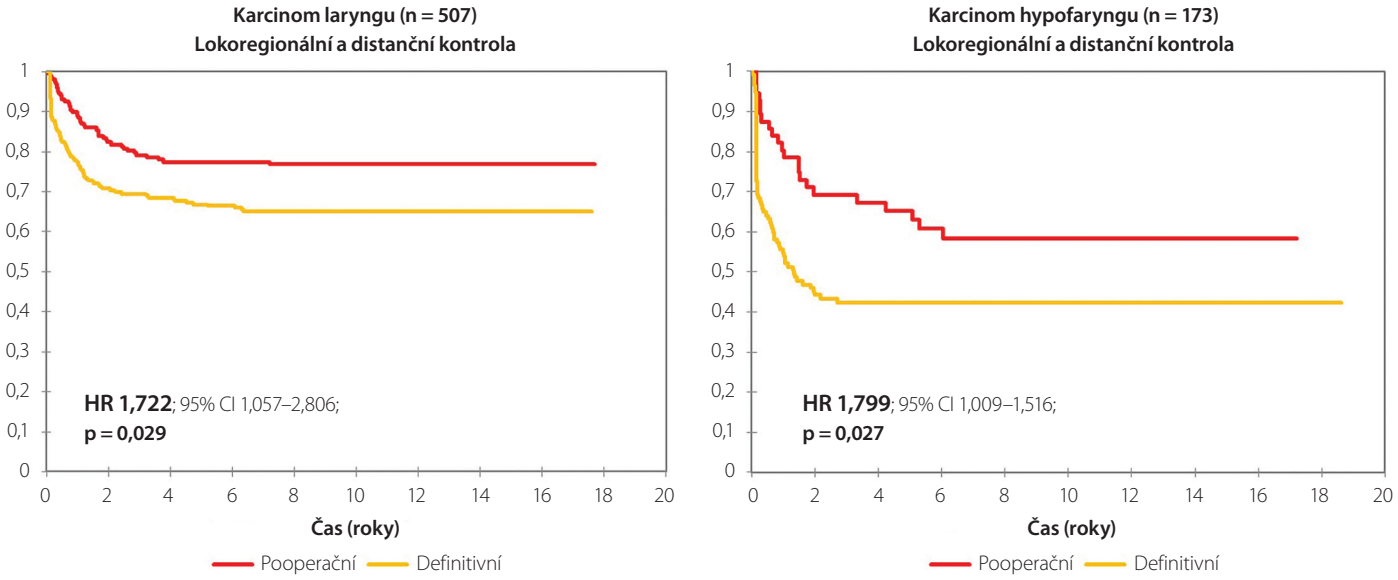
Nádory jsou „větší“

Účinnost nechirurgických léčebných postupů klesá se stoupajícím rozsahem primárního nádoru. Prognostický dopad objemu primárního nádoru laryngu na účinnost radioterapie byl opakovaně prokázán (11–13). Nelze pominout, že v randomizovaných studiích, které hodnotily efektivitu larynx záchovných postupů, byl podíl pacientů s nádory rozsahu T4 nízký, neodpovídající jejich podílu v reálné populaci (Tab. 2).

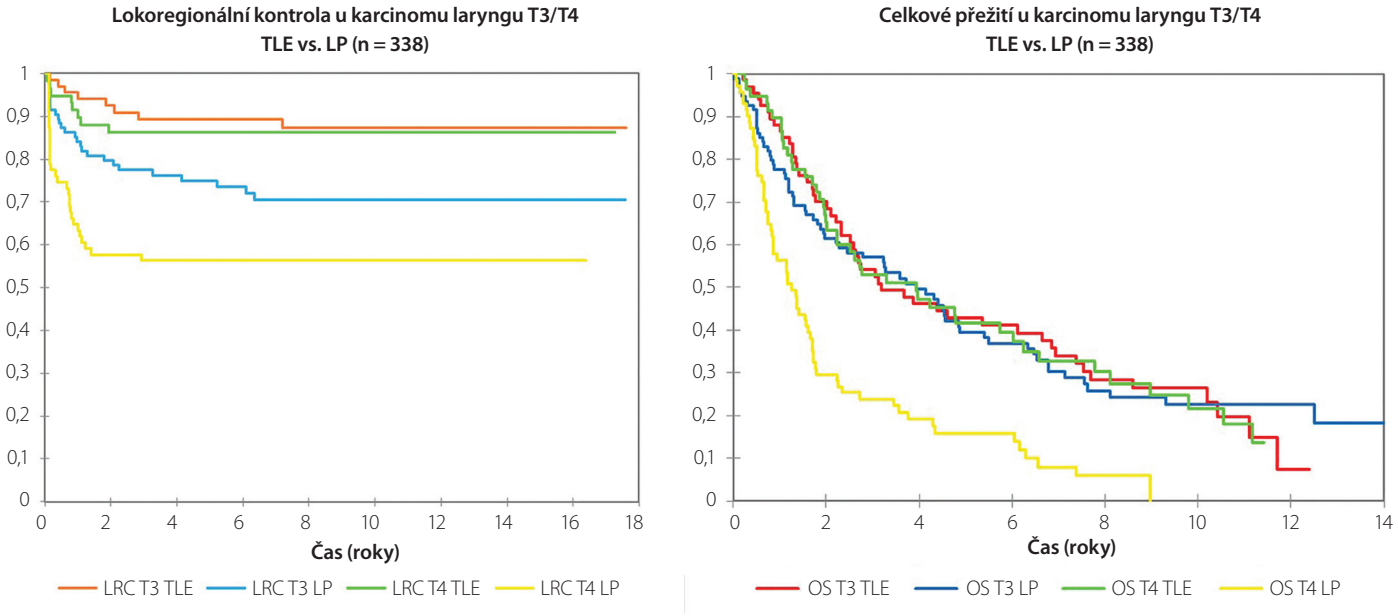
Tab. 2. *Podíl pacientů s nádory T4 v randomizovaných studiích testujících larynx záchovné postupy a v souboru ÚRO*

Studie	T4	KS IV
VALCS (1)	25 %	46 %
EORTC 24891 (2)	6 %	37 %
R 91-11 (4)	10 %	36 %
GORTEC 2000-01 (6)	15 %	NR
TREMPLIN (7)	10 %	33 %
Pála	39 %	62 %

Graf 1. *Celková kontrola nádorového onemocnění u pacientů s karcinomem laryngu (1a) a hypofaryngu (1b) léčených pooperační a definitivní radio(chemo)terapií*



Graf 2. *Lokoregionální kontrola (2a) a celkové přežití (2b) pacientů s karcinomem laryngu podle provedené léčby*



TLE – totální laryngektomie a pooperační radio(chemo)terapie, LP – larynx záchovný postup

Pacienti jsou „horší“

Významný podíl pacientů v souboru URO tvořili pacienti se závažnými komorbiditami, případně s duplicitními nádory, tedy pacienti, kteří by neprošli sítem vstupních kritérií randomizovaných studií. Závažnost komorbidit byla opakovaně prokázána jako významný prognostický faktor u pacientů s karcinomem hlavy a krku (14–16). Multivariační analýza souboru URO prokázala u obou sublokalizací statisticky významný prognostický dopad závažnosti komorbidit hodnocených podle ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation Score).

Ekviefektivita léčebných výsledků larynx záchovných protokolů a primárně chirurgické léčby v randomizovaných klinických studiích referována pro případ kombinované léčby radioterapií a chemoterapií. Velká část pacientů s lokoregionálně pokročilým karcinomem ovšem není pro kombinovanou léčbu z důvodů výkonnostního stavu, nutričního stavu a závažným komorbiditám vhodná. Samostatná radioterapie má účinnost nižší a jako taková nemůže být rovnocenná primární laryngektomii s pooperační radioterapií (17). U pacientů v našem souboru podstoupilo kombinovanou léčbu radioterapií a chemoterapií pouze 51 % pacientů s karcinomem laryngu a 61 % pacientů s karcinomem hypofaryngu stadia III a IV, kteří byli léčeni nechirurgicky. Ostatní pacienti byli léčeni samostatou radioterapií, tedy metodou, která má ve srovnání s totální laryngektomií nižší míru kurability.

Toxicita léčby je „těžší“

Rozdílné léčebné modality, užívané v léčbě lokálně pokročilého karcinomu laryngu a hypofaryngu, mají dopad na rozdílné aspekty následné kvality života. Postižení hlasu a hybnosti bývá více vyjádřeno ve skupině pacientů po totální laryngektomii, zatímco

pacienti po radioterapii udávají větší obtíže s polykáním a zpracováním stravy. Parametr záchova laryngu, který byl základním cílem klinických studií, testujících larynx záchovné způsoby léčby, nevypovídá přesně o tom, zda je zachráněný larynx opravdu funkční. U části pacientů s nádory T4 může být navíc nádorová destrukce laryngu tak rozsáhlá, že i v případě eliminace nádoru jsou funkce hrtanu trvale nenávratně poškozeny. Cílem larynx záchovného protokolu je dosáhnout vyléčení nádoru při záchově funkčního laryngu, tedy bez přítomnosti trvalé tracheostomie. U většiny pacientů podstupujících larynx záchovný postup je tracheostomie zaváděna buď profylakticky – před zahájením radioterapie, případně v průběhu / po skončení léčby při závažném časném a pozdním poradiačním edému laryngu. K úspěšné dekanylaci přitom po léčbě dochází pouze u menšiny pacientů. V našem souboru bylo z celkového počtu 86 pacientů se zavedenou tracheostomií přežívajících 2 roky úspěšně dekanylováno pouze 37 z nich (43 %). Nejnižší pravděpodobnost úspěšné dekanylace byla opět u pacientů s nádory T4. Samotná přítomnost tracheostomie je známý nezávislý negativní faktor ovlivňující přežití a vysoký podíl trvalých nosičů tracheostomické kanyly v našem souboru tak výsledky přežití významně negativně ovlivňuje (18).

Závěr

Larynx záchovný postup sice pacientům umožňuje vyhnout se mutilujícímu chirurgickému zákroku, ale vždy by měl být individuálně zvažován jeho potencionální přínos oproti rizikům, která přináší, a to především u pacientů s pokročilými nádory, se závažnými komorbiditami a nižším výkonnostním stavem. Larynx záchovné postupy rovněž vyžadují přísné poléčebné sledování. Pokud nelze takové sledování zajistit, je vhodné vždy zvažovat primárně chirurgický výkon.

Na základě literárních údajů lze larynx záchovný protokol doporučit v případě limitovaného rozsahu nádoru (objem nádoru do 12 cm^3), s minimální infiltrací chrupavky štítné. V případě aplikace larynx záchovného protokolu léčby by pacienti měli být léčeni definitivní chemoradioterapií a nikoli radioterapií samostatnou pro její nižší účinnost. V případě dysfagie, aspirací vyžadujících zavedení výživové sondy nebo tracheostomie před léčbou, a v případech rozsáhlé nebo vícečetné infiltrace chrupavky štítné a při velkém objemu nádoru jsou výsledky léčby definitivní chemoradioterapií horší než při provedení primární totální laryngektomie s pooperační radioterapií. U těchto pacientů by měla být primární chirurgická léčba preferována stejně jako u pacientů, kteří jsou nevhodni ke kombinaci radioterapie s chemoterapií, případně u pacientů, u kterých nelze zajistit přísné poléčebné sledování (19).

Nelze přehlédnout fakt, že po širokém rozšíření larynx záchovných postupů v posledních dekádách došlo v USA u karcinomu laryngu jako u jediné diagnózy ke zhoršení celkového přežití (16).

LITERATURA

1. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, Laramore GE, Endicott JW, McClatchey K, Henderson WG. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 1991;324(24):1685-1690. doi: 10.1056/NEJM199106133242402. PMID: 2034244.
2. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. Ann Oncol. 2012;23(10):2708-2714. doi: 10.1093/annonc/mds065. Epub 2012 Apr 6. PMID: 22492697; PMCID: PMC3457747.
3. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncol. 1998;34(3):224-228. doi: 10.1016/s1368-8375(97)00090-0. PMID: 9692058.
4. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 2003;349(22):2091-2098. doi: 10.1056/NEJMoa031317. PMID: 14645636.
5. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs. alternating chemotherapy and radiotherapy. J Natl Cancer Inst. 2009;101(3):142-152. doi: 10.1093/jnci/djn460. Epub 2009 Jan 27. PMID: 19176454; PMCID: PMC2724854.
6. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. J Natl Cancer Inst. 2015;108(4):djv368. doi: 10.1093/jnci/djv368. PMID: 26681800.
7. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. J Clin Oncol. 2013;31(7):853-859. doi: 10.1200/JCO.2012.42.3988. Epub 2013 Jan 22. Erratum in: J Clin Oncol. 2013;31(13):1702. PMID: 23341517.
8. Gourin CG, Conger BT, Sheils WC, et al. The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. Laryngoscope. 2009;119(7):1312-1317. doi: 10.1002/lary. 20477. PMID: 19444887.
9. Dyckhoff G, Plinkert PK, Ramroth H. A change in the study evaluation paradigm reveals that larynx preservation compromises survival in T4 laryngeal cancer patients. BMC Cancer. 2017;17(1):609. doi: 10.1186/s12885-017-3608-7. PMID: 28863776; PMCID: PMC5580444.
10. Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133(12):1270-1276. doi: 10.1001/archotol.133.12.1270. PMID: 18086971.
11. Freeman DE, Mancuso AA, Parsons JT, et al. Irradiation alone for supraglottic larynx carcinoma: can CT findings predict treatment results? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990;19(2):485-490. doi: 10.1016/0360-3016(90)90562-x. PMID: 2394626.
12. Kraas JR, Underhill TE, D'Agostino RB Jr, et al. Quantitative analysis from CT is prognostic for local control of supraglottic carcinoma. Head Neck. 2001;23(12):1031-1036. doi: 10.1002/hed.10030. PMID: 11774387.
13. Hsin LJ, Fang TJ, Tsang NM, et al. Tumor volumetry as a prognostic factor in the management of T4a laryngeal cancer. Laryngoscope. 2014;124(5):1134-1140. doi: 10.1002/lary.24461. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24127228.
14. Pala M, Novakova P, Pechacova Z, et al. Long-term results of radio(chemo)therapy in metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary. Adult Comorbidity Evaluation 27 score as a predictor of survival. Strahlenther Onkol. 2023;199(2):149-159. doi: 10.1007/s00066-022-01983-6. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35943554.
15. Pechacova Z, Lohynska R, Pala M, et al. Impact of comorbidity scores and lifestyle factors in curative radiotherapy in laryngeal cancer. Strahlenther Onkol. 2023;199(10):881-890. doi: 10.1007/s00066-023-02072-y.
16. Pala M, Vrana A, Novakova P, et al. Long-term results of postoperative and definitive (chemo)radiotherapy in sinonasal carcinoma. Adult Comorbidity Evaluation 27 score as a predictor of survival. Rep Pract Oncol Radiother. 2023;28(2):147-158. doi: 10.5603/RPOR.a2023.0017. PMID: 37456702; PMCID: PMC10348334.
17. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. Laryngoscope. 2006;116(9 Pt 2 Suppl 111):1-13. doi: 10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26. PMID: 16946667.
18. Pala M, Novakova P, Tesar A, et al. Prognostic Factors and Long-Term Outcome Prediction in Patients with Hypopharyngeal Carcinoma Treated with (Chemo)radiotherapy: Development of a Prognostic Model. Biomedicines. 2025;13(2):417. doi: 10.3390/biomedicines13020417. PMID: 40002830; PMCID: PMC11853443.
19. Dyckhoff G, Warta R, Herold-Mende C, et al. Chemoradiotherapy but Not Radiotherapy Alone for Larynx Preservation in T3. Considerations from a German Observational Cohort Study. Cancers (Basel). 2021;13(14):3435. doi: 10.3390/cancers13143435. PMID: 34298650; PMCID: PMC8306673.

Trifluridin-tipiracil + bevacizumab v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu – od studie SUNLIGHT k běžné klinické praxi

Marián Liberko[1, 2], Renata Soumarová[1, 2]
[1]Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha
[2]3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Cílem tohoto sdělení je poskytnout přehled dat s ohledem na kombinaci trifluridin-tipiracil + bevacizumab v rámci 3. linie léčby metastatického onemocnění. Jsou prezentovány hlavní výsledky registrační studie SUNLIGHT, aktuální metaanalýzy a podskupinové analýzy studie SUNLIGHT. Současně jsou diskutována i data z reálné klinické praxe, včetně výsledků vlastního souboru pacientů léčených touto kombinací.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, trifluridin-tipiracil, bevacizumab, SUNLIGHT, reálná klinická praxe.

Trifluridine-tipiracil + bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer – from the SUNLIGHT trial to routine clinical practice

The aim of this article is to provide an overview of the data with regard to the combination trifluridine-tipiracil + bevacizumab in the third line treatment of metastatic disease. The main results of the SUNLIGHT registration study, the current meta-analysis and a subgroup analysis of the SUNLIGHT study are presented. At the same time, data from real-world clinical practice are discussed, including results from our own cohort of patients treated with this combination.

Key words: metastatic colorectal cancer, trifluridin-tipiracil, bevacizumab, SUNLIGHT, real-world evidence.

Úvod

Kolorektální karcinom je celosvětově třetím nejčastěji diagnostikovaným nádorem a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění (1). Díky pokrokům v řadě oblastí onkologie – ve screeningu, diagnostice a molekulární biologii se znalostí prediktivních, prognostických markerů, cílené léčby a multidisciplinárnímu přístupu, je patrný trend k poklesu mortality tohoto onemocnění. Nicméně 15–30 % pacientů je diagnostikováno ve stadiu metastatického onemocnění (mCRC) a 20–50 % pacientů se vstupně lokalizovaným onemocněním do metastatického stadia dospěje.

V současnosti je dle guidelines v léčbě pacientů s mCRC využíván koncept tzv. continuum of care, kde by pacient v průběhu svého onemocnění měl být léčen postupně několika liniemi systémové terapie, případně se zařazením lokálních, lokoregionálních metod (chirurgické, metody intervenční radiologie) a dle odpovědi na terapii lze do algoritmu zařadit u části pacientů i tzv. terapeutické prázdniny (2). Cílem principu „continuum of care" je maximalizovat benefit onkologické terapie při současném udržení co nejlepší kvality života pacientů.

Pokroky v molekulární biologii a genetice nádorových onemocnění vedou i v případě mCRC k rozpadu zdánlivě homogenní diagnózy na menší podjednotky, pro které je dostupná specifická cílená terapie. V současnosti je v případě mCRC nepodkročitelným

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(4):208-213**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.039**
Článek přijat redakcí: 29. 6. 2025
Článek přijat k tisku: 5. 8. 2025

MUDr. Marián Liberko, Ph.D.
marian.liberko@fnkv.cz



Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Moving forward

Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

CELKOVÉ PŘEŽITÍ VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ[1]

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

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

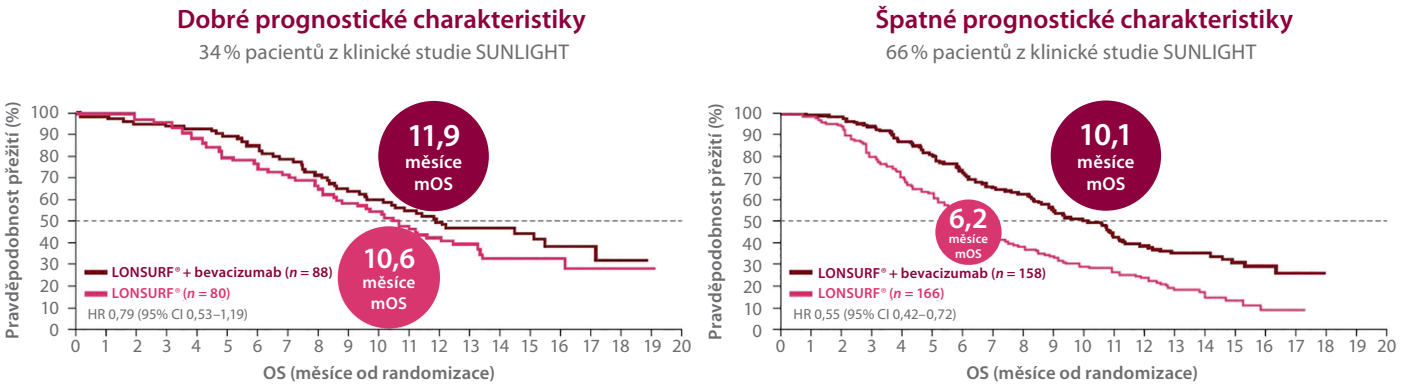
SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** V kombinaci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

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

SERVIER
moved by you

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

Graf 1. *Pacienti léčení kombinací LONSURF® + bevacizumab vykazují zlepšení přežití ve všech prognostických skupinách oproti monoterapii léčivým přípravkem LONSURF®*



minimem před zahájením systémové terapie testování *RAS* (rat sarcoma virus) a *BRAF* (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) onkogenu, MMR (miss-match repair), resp. MSI (mikrosatelitová instabilita) statutu. Navíc přibývá důkazů o významu vyšetření Her2 overexprese nebo amplifikace u mCRC (2). Stanovení těchto markerů má jak prediktivní, tak prognostický význam.

Léčba 1. a 2. linie mCRC

V rámci 1. linie léčby mCRC s nemutovaným (wt) *RAS* a *BRAF* onkogenem je lékem volby chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR terapií s jasným benefitem u levostranných nádorů. Postavení anti-EGFR preparátů v léčbě pacientů s pravostranným mCRC není zcela jasně definováno. Obecně chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR terapií vede k vyšší hloubce odpovědi nádoru/metastáz a rychlejšímu nástupu odpovědi na terapii bez ohledu na stranovou lokalizaci primárního nádoru, a tím zvyšuje možnost sekundárních resekcí. Právě skupina pacientů (kde je cílem rychlý nástup účinku a cytoredukce) s pravostranným primárním nádorem může být kandidátem pro anti-EGFR terapii vstupně. Po progresi na 1. linii léčby s anti-EGFR preparáty při celkově dobrém klinickém stavu pacienta je indikováno pokračování v léčbě v chemoterapii v kombinaci s anti-VEGF terapií (bevacizumab, aflibercept).

V rámci 1. linie léčby mCRC s mutovaným (mt) *RAS* a wt *BRAF* onkogenem je jedinou možností léčby chemoterapie v kombinaci s anti-VEGF preparáty (bevacizumab) bez ohledu na stranovou lokalizaci primárního nádoru. Po progresi na první linii lze pokračovat ve stejném anti-VEGF (bevacizumab) preparátu, nebo lze indikovat jiný preparát ze skupiny anti-VEGF (aflibercept).

Konečně v případě léčby mCRC s mt *BRAF* onkogenem je v první linii preferována kombinace dubletu chemoterapie, nebo u velmi selektované skupiny pacientů kombinace tripletu + anti-VEGF. Po progresi onemocnění byla dlouho v podstatě jedinou možností pro tyto pacienty chemoterapie v kombinaci s anti-VEGF terapií (panitumumab, aflibercept). Po publikování výsledků studie BEACON je nyní standardem pro předléčené mt *BRAF* pacienty kombinace encorafenibu + cetuximabu. Samotné anti-EGFR preparáty u této skupiny (mt *BRAF*) jsou s minimální účinností, resp. bez efektu. Zcela recentně, na kongresu ASCO 2025 byly prezentovány výsledky studie BREAKWATER, které představují změnu v léčbě 1. linie pacientů s mt *BRAF* mCRC, kde je novým standardem chemoterapie v kombinaci s encorafenibem + cetuximabem (3).

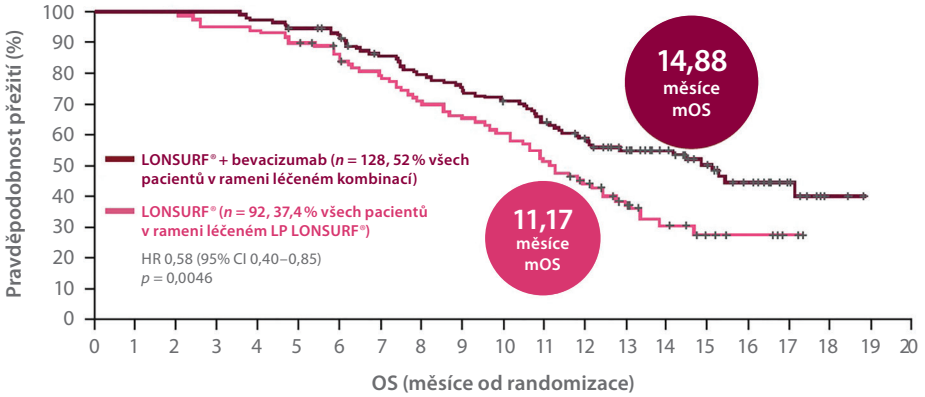
Léčba 3. linie mCRC

Bez ohledu na mutační stav *RAS* a *BRAF* onkogenu je po progresi na dvou liniích systémové chemobioterapie možností léčby buď trifluridin-tipiracil +/- bevacizumab, nebo regorafenib. V případě molekulárně definovaných podskupin (*Her2* mCRC, *KRAS G12C* mCRC, wt *RAS* mCRC dle „tekuté biopsie“) lze zvažovat cílenou terapii i v rámci vyšších linií léčby.

Od studie RECOURSE po SUNLIGHT

Léčba trifluridin-tipiracilem je standardem léčby ve 3. linii pro pacienty s mCRC předléčené 5-fluorouracilem, oxaliplatinou, irinotecanem a cílenou terapií dle mutačního stavu onkogenů *RAS* a *BRAF*. Výsledky studie RECOURSE byly publikovány již v roce 2015, kde trifluridin-tipiracil vedl k prodloužení celkového přežívání (OS) ve srovnání s placebem (7,1 měsíce vs. 5,3 měsíce, HR 0,68, p < 0,001). Léčba tímto preparátem je v zásadě dobře tolerována a vede k oddálení doby do zhoršení výkonnostního stavu (PS) > 2 dle WHO (5,7 měsíce vs. 4,2 měsíce, HR 0,66, p < 0,001) (4). Dlouhodobé zkušenosti s tímto preparátem v běžné klinické praxi tyto výsledky potvrzují, a proto je často trifluridin-tipiracil preferován

Graf 2. *OS u pacientů s výskytem těžké neutropenie / sníženého počtu neutrofilů*



v rámci 3. linie léčby. I když trifluridin-tipiracil je spojený s významným klinickým benefitem, byly hledány cesty ke zlepšení těchto výsledků. V zásadě příznivý profil toxicity tohoto preparátu vedl ke snahám kombinovat jej s dalšími molekulami. V případě mCRC je zavedenou terapií v rámci léčby 1. a 2. linie použití anti-VEGF preparátů, které prokázaly svůj efekt v kombinaci s chemoterapií. Navíc preklinická data dokladují význam pokračující inhibice angiogeneze na potlačení nádorového růstu.

Přidání anti-VEGF preparátu bevacizumabu k trifluridin-tipiracilu bylo testováno v rámci studie fáze III, SUNLIGHT (5). Do studie byli zařazováni výhradně pacienti s mCRC, kteří nebyli léčeni více než 2 liniemi (podmínka předléčenosti jednotlivými preparáty v časnějších liniích byla shodná se studií RECOURSE). Celkem bylo screenováno 659 pacientů a do studie bylo zařazeno 492 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 k trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu vs. trifluridin-tipiracilu samotnému. Celkem 92,1 % pacientů bylo léčeno právě 2 liniemi pro metastatické onemocnění. Pouze 4,5 % ve skupině s kombinací a 6,1 % pacientů ve skupině s monoterapií absolvovalo pouze 1 předchozí linii léčby tripletem, resp. jen 2,6 % z nich bylo léčeno v pozdější než třetí linii. S ohledem na předchozí anti-VEGF terapii bylo léčeno bevacizumabem celkem 72 % pacientů (47,8 % pacientů v první linii, 43,9 % pacientů v druhé linii a 20,3 % pacientů jak v první, tak ve druhé linii). V případě pacientů s wt *RAS* mCRC (30,7 % pacientů studie SUNLIGHT) bylo anti-EGFR terapií léčeno 93,7 % pacientů. Medián délky trvání léčby byl 5,0 měsíce (rozsah 0,1 měsíce až 18,5 měsíce) v rameni s kombinací a 2,1 měsíce (rozsah 0,6 měsíce až 14,3 měsíce) v rameni s monoterapií. S ohledem na relativní dávkovou intenzitu byly mediány dávky mezi rameny obdobné (88,3 % v rameni s kombinací vs. 90,4 % v rameni s monoterapií). V době publikace výsledků studie bylo nadále na léčbě 13 % pacientů v rameni s kombinací vs. 1,6 % pacientů v rameni s monoterapií. Nejčastějším důvodem ukončení terapie byla v obou ramenech progrese onemocnění.

Studie splnila primární cíl, kdy medián OS byl delší ve prospěch kombinovaného ramene (10,8 měsíce vs. 7,5 měsíce; HR 0,61, p < 0,001). Současně pacienti v rameni s kombinací měli lepší 6měsíční OS (77 % vs. 61 %) a 12měsíční OS (43 % vs. 30 %). Byl splněn i sekundární cíl studie, doba bez progrese onemocnění (PFS), kdy PFS byl 5,6 měsíce vs. 2,4 měsíce; HR 0,44, p < 0,001. Obdobně jako v případě 6měsíčního a 12měsíčního OS, bylo v rameni s kombinací pozorováno lepší 6měsíční PFS (43 % vs. 16 %) a 12měsíční PFS (16 % vs. 1 %). Míra objektivních odpovědí (ORR) byla 6,1 % v rameni s kombinací (všechno parciální odpovědi) vs. 1,2 % v rameni s monoterapií. Přínos kombinovaného režimu byl pozorován bez ohledu na věk, pohlaví, lokalizaci primárního nádoru, počet metastatických ložisek nebo mutační stav *RAS* onkogenu.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků byla obdobná mezi rameny, kdy nejčastějším nežádoucím účinkem v obou ramenech byla neutropenie, nauzea a anémie. V rameni s kombinací byla častěji pozorována hypertenze (10,2 % vs. 2,0 %), nauzea (37,0 % vs. 27,2 %) a neutropenie (62,2 % vs. 51,2 %), včetně neutropenie > grade (G) 3 (43,1 % vs. 32,1 %). Potřeba užití růstových faktorů při neutropenii byla vyšší v rameni s kombinací (29,3 % vs. 19,5 %). Výskyt nežádoucích účinků, které vedly k ukončení terapie, byl mezi rameny shodný (12,6 %).

Studie SUNLIGHT potvrdila data ze studie RECOURSE ohledem přijatelné tolerance léčby, kdy kombinovaná terapie vedla k prodloužení doby do zhoršení výkonnostního stavu z PS 0–1 WHO na PS > 2 WHO (9,3 měsíce vs. 6,3 měsíce, HR 0,54).

Podskupinové analýzy studie SUNLIGHT

Primární výsledky studie SUNLIGHT byly prezentovány na kongresu ASCO GI 2023 a publikovány formou full-textu v květnu 2023. V současnosti tak máme k dispozici několik podskupinových analýz prezentovaných formou posterů na kongresech, které ilustrují postavení trifluridin-tipiracilu v kombinaci s bevacizumabem v jednotlivých podskupinách.

V rámci kongresu ESMO 2023 v Madridu byly prezentovány výsledky vlivu předchozí expozice anti-VEGF terapie na celkové přežívání v rámci studie SUNLIGHT. Byly definovány 4 podskupiny dle historie anti-VEGF terapie (podskupina 1: bez předchozí anti-VEGF terapie, podskupina 2: anti-VEGF terapie pouze v rámci 1. linie léčby, podskupina 3: anti-VEGF terapie pouze v rámci 2. linie léčby a podskupina 4: anti-VEGF terapie jak v 1., tak 2. linii léčby). Ve všech těchto podskupinách byl pozorován benefit přidání anti-VEGF terapie k trifluridin-tipiracilu. Odpovídající mOS byly: 16,36 měsíce, 10,41 měsíce, 9,0 měsíce a 9,36 měsíce (6).

Pacienti s mCRC jsou zpravidla vyššího věku, kdy tolerance onkologické léčby může být negativně ovlivněna řadou proměnných na straně pacienta. Na ASCO GI 2024 byla prezentována formou posteru subanalýza vlivu věku pacienta na efektivitu a toxicitu kombinace. Pacienti byli s ohledem na věk rozděleni do 3 skupin, a sice: < 65 let (56 % pacientů), 65–74 let (32 % pacientů) a > 75 let (12 % pacientů). S ohledem na celkové přežívání byli odpovídající HR pro OS následovné: 0,65; 0,64 a 0,49 respektive. Současně v této analýze byl pozorován benefit v parametru PFS a doby do zhoršení celkového stavu na PS > 2 WHO ve prospěch ramene s kombinovanou terapií. S ohledem na toxicitu trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu byla mírně vyšší jakákoliv toxicita pozorována ve věkové skupině 65–74 let (80 %), vs. věková skupina < 65 let (69 %), vs. věková skupina > 75 let (67 %). Obdobně ve věkové skupině 65–74 let byla pozorována častější hematologická toxicita (neutropenie G3 a G4); konkrétně 54 %. Ve věkové skupině < 65 let to bylo 38 % a ve věkové skupině > 75 let to bylo 42 %. I přes numericky vyšší míru toxicity ve věkové skupině 65–74 let byla míra ukončení terapie z důvodu výskytu toxicity obdobná mezi rameny (11,6 % ve skupině < 65 let, 13,2 % v skupině 65–74 let a 16,7 % ve skupině > 75 let). Tato analýza dokladuje příznivý terapeutický profil pro kombinovanou terapii bez ohledu na věk pacienta při zahajování (7).

Na kongresu ESMO GI 2024 v Mnichově byla formou posteru prezentována analýza vlivu neutropenie na efekt kombinované terapie v rámci studie SUNLIGHT. Pacienti byli rozděleni do 2 skupin: pacienti s > G3 neutropenií a pacienti < G3 neutropenií během léčby. Analýza prokázala, že pacienti s neutropenií > G3 měli lepší OS bez ohledu na léčebné ra-

meno. V případě ramene trifluridin-tipiracil + bevacizumab měli pacienti s neutropenií > G3 lepší OS (HR 0,37, p < 0,0001) a PFS (HR 0,41, p < 0,0001) ve srovnání s pacienty < G3 neutropenií (8).

Je známo, že rozsah metastatického postižení a doba do zahájení 3. linie léčby mCRC jsou významnými prognostickými faktory. Na kongresu ESMO 2024 v Barceloně byly prezentovány výsledky analýzy vlivu vstupních charakteristik na přežívání. Byla definována tzv. dobrá prognostická skupina (< 3 oblasti s metastatickým postižením a > 18 měsíců od doby diagnózy mCRC do zahájení terapie v rámci studie SUNLIGHT) a tzv. špatná prognostická skupina (> 3 oblasti s metastatickým postižením a < 18 měsíců od doby diagnózy mCRC do zahájení terapie v rámci studie SUNLIGHT). Dobrou prognostickou skupinu představovalo 168 pacientů (34 %), špatnou prognostickou skupinu představovalo 324 pacientů (66 %). I zde se potvrdil význam prognostické skupiny na OS a PFS. Pacienti v obou prognostických skupinách, kteří byli léčení kombinovanou terapií, měli lepší OS vs. pacienti léčení monoterapií (dobrá prognostická skupina: OS 11,9 měsíce vs. 10,6 měsíce; špatná prognostická skupina: OS 10,1 měsíce vs. 6,2 měsíce) a současně měli lepší PFS (dobrá prognostická skupina: 6,0 měsíce vs. 3,7 měsíce; špatná prognostická skupina: 4,8 měsíce vs. 2,1 měsíce) (9).

Systematické review a metaanalýzy

Průkaz účinnosti kombinace trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu ve studii SUNLIGHT a v dalších menších studiích vedl k publikaci metaanalýz. De Moraes et al. zpracovali metaanalýzu 7 studií s 1 182 pacienty, kteří byli léčeni buď kombinací (602 pacientů (51 %)), nebo monoterapií (580 pacientů (49 %)). Ve srovnání s monoterapií byla kombinovaná terapie spojena se zlepšením parametru PFS (HR 0,52, p < 0,001) a OS (HR 0,61, p < 0,001). Současně přidání anti-VEGF terapie vedlo ke zvýšení ORR (RR 3,14, p = 0,002) a kontroly onemocnění (DCR), RR 1,66, p = 0,0001. S ohledem na toxicitu byl pozorován vyšší výskyt neutropenie v rameni s kombinací (RR 1,38, p = 0,00001), zatímco v rameni s monoterapií byl pozorován vyšší výskyt anémie (RR 0,60, p = 0,001) (10).

Shitara et al. v rámci systematického review 31 studií hodnotili použití trifluridin-tipiracilu v různých kombinacích v rámci 2. a vyšší linie léčby mCRC. Celkem 19 studií hodnotilo benefit výhradně kombinace trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu ve 2. a 3. linii léčby. V populaci pacientů (> 2 linie), byl v rámci analyzovaných studií identifikován medián OS v rozsahu 8,8 měsíce až 14,4 měsíce. Odpovídající medián PFS byl v rozsahu 3,7 měsíce až 5,8 měsíce. Obdobně v populaci pacientů (> 3 linie) byl identifikován medián OS v rozsahu 8,6 měsíce až 14,1 měsíce a medián PFS byl v rozsahu 3,7 měsíce až 6,8 měsíce. S ohledem na výskyt nežádoucích účinků dominovala obecně známá laboratorní neutropenie (11).

Konečně práce da Silva et al. potvrzuje tyto výsledky. Celkem bylo hodnoceno 7 studií (2 randomizované klinické studie a 5 observačních studií) s více než 4 000 pacienty. I v této metaanalýze prokázala kombinovaná terapie superioritu ve srovnání s trifluridin-tipiracilem samotným. Medián OS (HR 0,60, p < 0,01), medián PFS (HR 0,48, p < 0,01). Benefit kombinace byl prokázán bez ohledu na mutační *RAS* status, stranovou lokalizaci primárního nádoru, nebo předchozí expozici bevacizumabu (12).

Z dalších podskupinových analýz lze zmínit analýzu vlivu *KRAS G12* mutace, kde se prokázal benefit trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu bez ohledu na typ *KRAS* mutace (13) a publikaci dokladující, že kombinovaná terapie není spojena se zhoršením kvality života pacientů a je spojena s delším udržením dobrého výkonnostního stavu (14).

Trifluridin-tipiracil + bevacizumab v běžné klinické praxi

Data z reálné klinické praxe ohledem efektivity nové terapie představují cenný zdroj informací vzhledem k tomu, že na rozdíl od velmi přísně vybrané populace pacientů do randomizovaných studií hodnotí výsledky léčby na reálných pacientech, kteří mají často horší výkonnostní stav, více komorbidit, více současně užívaných léčiv a někdy jsou méně compliantní.

V roce 2023 byla prezentována data z 8 studií s léčbou trifluridin-tipiracilem + bevacizumabem v podmínkách reálné praxe (Itálie, Španělsko, Japonsko a Čína) (15). Kombinací bylo léčeno celkem 437 pacientů. V rámci této populace byl pozorován PFS 4,56 měsíce a OS 11,17 měsíce. Dosažený ORR byl 2,71 % a DCR byl 59,63 %. Profil toxicity odpovídal poznatkům z registrační studie SUNLIGHT. Je potřeba zdůraznit, že zatímco ve studii SUNLIGHT byla naprostá většina pacientů předléčena právě 2 liniemi léčby pro mCRC, tak v tomto souboru pacientů z reálné klinické praxe bylo předléčeno > 2 liniemi až 46,2 % pacientů. Jednalo se tedy o více předléčenou populaci, přesto jsou parametry ORR, DCR, PFS a OS srovnatelné s registrační studií SUNLIGHT.

Recentně na ASCO GI 2025 byla prezentována data z reálné klinické praxe hodnotící výsledky pacientů léčených trifluridin-tipiracilem + bevacizumabem, nebo trifluridin-tipiracilem samotným. Jednalo se o soubor 3 680 pacientů, kde 3 151 pacientů bylo léčeno monoterapií a 529 pacientů bylo léčeno kombinací. Na rozdíl od registrační studie SUNLIGHT bylo v této analýze předléčeno regorafenibem 18,5 % pacientů v případě léčby monoterapií a 6,9 % pacientů v případě léčby kombinací. Trifluridin-tipiracil + bevacizumab vedl k prodloužení OS ve srovnání s monoterapií (9,4 měsíce vs. 6,4 měsíce, HR 0,68, p < 0,0001) (16).

Soubor pacientů léčených kombinací trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu na naší klinice se pomalu rozrůstá a aktuálně je hodnotitelných 10 pacientů, kteří měli minimálně jeden re-staging (Tab. 1). Dosažený medián PFS je 6,79 měsíce (rozsah 3,26 měsíce až 15,0 měsíce), medián OS je 9,75 měsíce (rozsah 3,58 měsíce až 16,06 měsíce). Tyto pozorované výsledky z reálné klinické praxe velmi dobře odpovídají datům z registrační studie. Navíc 6 z 10 pacientů po progresi na kombinaci trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu je v současnosti buď sledováno, nebo pokračuje v další linii léčby a lze tedy předpokládat, že medián OS se bude dále prodlužovat.

Závěr

Léčba trifluridin-tipiracilem v kombinaci s bevacizumabem představuje v současnosti hlavní preferovanou léčebnou možnost pro pacienty s mCRC, kteří progredovali na režimu obsahujícím 5-fluorouracil, oxaliplatinu,

Tab. 1. *Pacienti léčeni LONSURF + bevacizumab ve FNKV*

Ročník	Pohlaví	Ras	Braf	MMR	Sekvence léčby	3L PFS (m)	3L OS (m)	OS od dg. mCRC (m)
1979	F	mt	wt	MSS	perioperační CHT → CHT + anti-VEGF → **SUNLIGHT** → fruquintinib	14,83	16,06	39,75
1947	F	wt	wt	MSS	adjuvantní CHT → CHT + anti-VEGF → **SUNLIGHT**	15	16,06	22,9
1950	M	mt	wt	MSS	CHT + anti-VEGF → CHT + anti-VEGF → **SUNLIGHT**	10,87	13,48	29,83
1949	F	mt	wt	???	CHT + anti-VEGF → CHT + anti-VEGF → **SUNLIGHT**	11,13	14,42	47,97
1953	F	wt	wt	MSS	CHT + anti-EGFR → CHT + anti-VEGF → **SUNLIGHT** → fruquintinib	7,52	10,55	28,97
1968	F	wt	wt	MSS	CHT + anti-EGFR → CHT + anti-VEGF → **SUNLIGHT** → re-challenge anti-EGFR	3,71	7,39	38
1951	M	wt	wt	MSS	CHT + anti-EGFR → CHT + anti-VEGF → **SUNLIGHT**	5,81	5,81	32,23
1966	F	wt	mt	MSS	neoadjuvantní CHT → CHT/RT → encorafenib + cetuximab → **SUNLIGHT** → fruquintinib	6,06	8,94	18,58
1948	F	wt	mt	MSI-H	pembrolizumab → encorafenib + cetuximab → **SUNLIGHT**	4,13	8,17	18,8
1946	M	mt	wt	MSS	CHT + anti-VEGF → CHT + anti-VEGF → **SUNLIGHT**	3,26	3,58	18,74
					mediány	6,79	9,745	29,4

dosaženo 3L PFS, 3L OS, nebo OS od dg, mCRC
nedosaženo 3L PFS, 3L OS, nebo OS od dg, mCRC

irinotecan a cílenou terapii dle mutačního statutu onemocnění. Přidání anti-VEGF preparátu, bevacizumabu, vedlo k více než 3měsíčnímu prodloužení celkového přežití, což lze považovat nejen za statisticky významné, jak bylo prokázáno ve studii SUNLIGHT, ale i za klinicky významné. Navíc toto prodloužení celkového přežití není spojeno se znatelně vyšší mírou toxicity, léčba je pacienty dobře tolerována a současně vede k oddálení doby do zhoršení klinického stavu pacienta, které by neumožňovalo případnou další linii terapie. Publikované metaanalýzy a data z reálné praxe poskytují další robustná data svědčící pro klinický benefit této kombinace.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307056.
3. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2025;392(24):2425-2437. doi: 10.1056/NEJMoa2501912. Epub 2025 May 30. PMID: 40444708; PMCID: PMC12197837.
4. Mayer RJ, Cutsem van E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine. 2015;372:1909-1919.
5. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine. 2023;388:1657-1667.
6. Prager G, Taieb J, Fakih M, et al. 613P Effect of prior use of anti-VEGF agents on overall survival in patients with refractory metastatic colorectal cancer: A post-hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. Annals of Oncology. 2023;34:S439-S440.
7. Taieb J, Prager GW, Fakih M, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab in older and younger patients with refractory metastatic colorectal cancer: A subgroup analysis of the phase 3 SUNLIGHT trial. Journal of Clinical Oncology. 2024;42:111-111.
8. Prager G, Tabernero J, Fakih M, et al. 35P Neutropenia and efficacy outcomes in patients with refractory mCRC: A post-hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. Annals of Oncology. 2024;35:S18-S19.
9. Tabernero J, Taieb J, Fakih M, et al. 527P Effect of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in combination with bevacizumab (bev) in patients treated in SUNLIGHT by clinical prognostic factors at baseline. Annals of Oncology. 2024;35:S444).
10. Aquino de Moraes FC, Dantas Leite Pessôa FD, Duarte de Castro Ribeiro CH, et al. Trifluridine–tipiracil plus bevacizumab versus trifluridine–tipiracil monotherapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2024;24(1):674. doi: 10.1186/s12885-024-12447-8. PMID: 38825703; PMCID: PMC11145814.
11. Shitara K, Falcone A, Fakih MG, et al. Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil-Containing Combinations in Colorectal Cancer and Other Advanced Solid Tumors: A Systematic Review. Oncologist. 2024;29(5):e601-e615. doi: 10.1093/oncolo/oyae007. PMID: 38366864; PMCID: PMC11067808.
12. da Silva LFL, Saldanha EF, da Conceição LD, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab across different subgroups of patients with refractory colorectal cancer: a meta-analysis. Ecancermedicalscience. 2024;18:1728. doi: 10.3332/ecancer.2024.1728. PMID: 39421178; PMCID: PMC11484657.
13. Tabernero J, Taieb J, Fakih M, et al. Impact of KRASG12 mutations on survival with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. ESMO Open. 2024;9(3):102945. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102945. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38471240; PMCID: PMC10944099.
14. Taieb J, Fakih M, Tabernero J, et al. Impact of Treatment With Trifluridine/Tipiracil in Combination With Bevacizumab on Health-Related Quality of Life and Performance Status in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: An Analysis of the Phase III SUNLIGHT Trial. Clin Colorectal Cancer. 2025;24(2):180-187.e4. doi: 10.1016/j.clcc.2024.12.002. Epub 2024 Dec 11. PMID: 39818468.
15. Voutsadakis IA. A Systematic Review and Meta-Analysis of Trifluridine/Tipiracil plus Bevacizumab for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Real-World Series. Curr Oncol. 2023;30(6):5227-5239. doi: 10.3390/curroncol30060397. PMID: 37366880; PMCID: PMC10297708.
16. Nusrat M, Zhao R, Khan N, et al. Real-world clinical outcomes of trifluridine-tipiracil monotherapy (FTD-TPI) and FTD-TPI + bevacizumab combination therapy (FTD-TPI+bev) in 639 black patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). Journal of Clinical Oncology. 2025;43:81-81.

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

Durvalumab v léčbě limitovaného stadia SCLC

Juraj Kultan
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc

Přes všeobecné pokroky systémové léčby solidních zhoubných nádorů v posledních desetiletích zůstávalo limitované stadium malobuněčného karcinomu plic jedním z nemnohých, u kterého nedošlo k implementaci novějších typů protinádorové terapie (imunoterapie nebo cílené léčby pomocí tyrozinkinázových inhibitorů) do terapeutického algoritmu. S tím, logicky, souvisel omezený progres v parametrech celkového přežití, resp. 5letého přežití pacientů. V současné době jsme svědky zavedení adjuvantní imunoterapie po absolvování chemoradioterapie v reálné klinické praxi pro limitované stadium malobuněčného karcinomu plic. Tato možnost byla dosažena na základě výsledků klinické studie ADRIATIC, v níž durvalumab (PD-L1 inhibitor) podávaný u pacientů po absolvování konkomitantní chemoradioterapie na bázi platiny, u kterých nedošlo po iniciální léčbě k progresi, prokázal statisticky signifikantní zlepšení v primárních cílových parametrech – doby do progrese a celkového přežití oproti kontrolnímu studijnímu rameni s placebem. Tato skutečnost byla reflektována regulačními úřady Evropské unie v únoru, resp. březnu 2025, které doporučily podání durvalumabu v této indikaci.

Klíčová slova: malobuněčný karcinom plic (SCLC), limitované stadium, imunoterapie, durvalumab.

Durvalumab in the treatment of limited-stage SCLC

Despite general advances in the systemic treatment of solid malignant tumours in recent decades, limited-stage small cell lung cancer has remained one of the few in which novel types of anticancer therapy (immunotherapy or targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors) had not been implemented into the therapeutic algorithm. This was logically associated with a limited progress in the parameters of overall survival, specifically the 5-year survival rates of patients. Currently, we are witnessing the introduction of adjuvant immunotherapy after chemoradiotherapy in real-world clinical practice for limited-stage small cell lung cancer. This option was achieved based on the results of the ADRIATIC clinical trial in which durvalumab (a PD-L1 inhibitor) administered in patients after concomitant platinum-based chemoradiotherapy, in whom there was no progression after the initial treatment, was shown to have a statistically significant improvement in the primary endpoints – time to progression and overall survival – compared with the control arm with placebo. This fact was reflected by the regulatory authorities of the European Union in February/March 2025, which recommended the use of durvalumab in this setting.

Key words: small cell lung cancer (SCLC), limited stage, immunotherapy, durvalumab.

Úvod

Malobuněčný karcinom plic (SCLC – small cell lung cancer) je histologickým podtypem karcinomu plic, jehož vznik je těsně spjat s kuřáckým návykem. Na buněčné úrovni je charakterizován velmi rychlou proliferací, což vede k agresivnímu biologickému chování. U cca 2/3 pacientů jsou v době stanovení diagnózy přítomné radiologicky detekovatelné vzdálené metastázy, časnější stadia, s potenciálně kurabilním, multimodálním léčebním záměrem, jsou zachycena jen v cca 1/3 případů (1, 2).

DECLARATIONS:

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

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

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2025;19(4):214-218**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.040**
Článek přijat redakcí: 19. 8. 2025
Článek přijat k tisku: 29. 8. 2025

MUDr. Juraj Kultan
Juraj.Kultan@fnol.cz

V klinické praxi se v rámci stagingu stále uplatňuje dělení na limitované (LD-SCLC – limited disease) a extenzivní stadium (ED-SCLC – extensive disease) zavedené do praxe od konce 50. let 20. století VALSG – Veterans' Administration Lung Study Group. Za LD je považováno:

a) onemocnění omezené na jeden hemithorax, bez ohledu na lokální extenzi, s/bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních mediastinálních uzlin,
b) nepřítomnost extratorakálních metastáz s výjimkou postižení ipsilaterálních supraklavikulárních uzlin, pokud mohou být zahrnuty do stejného radiačního pole s primárním nádorem,
c) radiační pole by mělo splňovat parametry bezpečného aplikování radikální dávky na oblast primárního tumoru a lymfatických uzlin.

Pleurální nebo perikardiální maligní výpotek nejsou považovány za součást rozsahu LD. Kontroverzní je postižení kontralaterálních hilových a supraklavikulárních uzlin – tyto případy mají být posuzovány individuálně (3, 4). Oproti VALSG klasifikaci přináší standardní TNM klasifikace lepší anatomickou specifikaci, zejména v rozlišení rozsahu primárního nádoru a v uzlinovém stagingu, čímž poskytuje přesnější léčebnou a prognostickou informaci. Její stanovení by proto mělo být společným standardem s VALSG klasifikací v rámci stagingu SCLC (1).

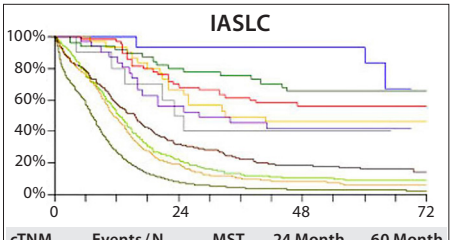
V současné době jsme svědky poklesu incidence SCLC, nejčastěji uváděné procentuální zastoupení se pohybovalo počátkem 2. tisíciletí v rozmezí 13–15 % všech případů karcinomu plic. Klesající incidence je způsobená obecnou redukcí kouření a dále i změnou ve složení cigaret (5, 6). Recentně publikovaná data z USA za období let 2000–2020 ukázala další pokles incidence na 11,9 %. Ve srovnání let 2000 a 2020 věkově vázaná incidence klesla z 9/100 000 na 4,6/100 000 obyvatel (6). V České republice dle údajů NOR/ÚZIS v období let 2014–2018 tvořil SCLC 14,2 % všech případů. V letech 2019–2021 došlo k poklesu na 11 %, je však třeba dodat, že v této analýze až u 32 % případů nebyl uveden histologický podtyp plicního karcinomu (7).

U ED-SCLC již několik let dochází k etablování imunoterapie jako součásti standardní léčby společně s chemoterapií na bázi platiny a etoposidu. Studie s anti-PD-L1 protilátkami (durvalumab, atezolizumab) prokázaly benefit oproti placebu v parametrech celkového přežití (OS – overal survival), doby do progrese (PFS – progression free survival). Medián OS kombinace durvalumabu + chemoterapie 12,9 (11,3–14,7), HR 0,71 (0,60–0,86), medián PFS: 5,1 (4,7–6,2), HR: 0,8 (0,66–0,96). Pro kombinaci atezolizumabu s chemoterapií: medián OS 12,3 měs. (10,8–15,9), 0,70 (0,54–0,91), medián PFS 5,2 (4,4–5,6), HR 0,77 (0,62–0,96), ORR 60 %, medián DoR 4,2 (4,1–4,5) (2, 8). Tyto molekuly jsou standardem léčby ES-SLCL i v České republice. Přesto, že iniciální odpověď na léčbu je vcelku dobrá a dochází ke zmenšení tumorózní masy o 60–70 %, medián celkového přežití se pohybuje v rozmezí 12–13 měsíců a cca 60 % pacientů relabuje do 3 měsíců po ukončení chemoterapie (2). V současné době je intenzivním předmětem zkoumání úloha a načasování radioterapie jako potenciátora léčebné odpovědi, a dále výzkum nových léků z oblasti imunoterapie nebo antibody-drug konjugátů, jakými jsou anti-DLL3 protilátky, PARP inhibitory, CAR-T buněčná terapie, lubrinectidin, tarlatamab a další (9). Obdobný lékový výzkum probíhá i v oblasti LD-SCLC.

Limitované stadium SCLC

V praxi často posuzujeme LD-SCLC za jednolitou skupinu, charakterizovanou výše uvedenými body, s 5letým přežitím 20–35 %, nicméně i zde existují rozdíly v terapeutic-

Obr. 1. *SCLC – klinicky stanovené TNM stadium a prognóza 2 a 5letého přežití*

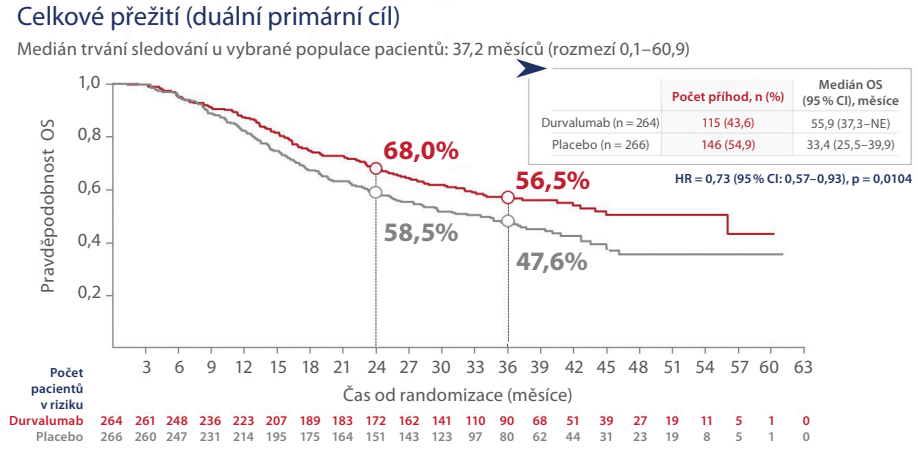


cTNM	Events/N	MST	24 Month	60 Month
IA1	3/14	NR	93%	84%
IA2	27/67	NR	68%	56%
IA3	15/48	NR	80%	65%
IB	16/32	33.0	67%	46%
IIA	6/10	24.1	50%	40%
IIB	17/38	28.0	56%	42%
IIIA	191/254	15.6	32%	16%
IIIB	326/402	12.6	22%	9%
IIIC	330/400	11.4	19%	6%
IV	2620/2926	7.3	8%	3%

kých možnostech a prognóze pacientů, vyplývající z rozdílné pokročilosti onemocnění v době stanovení diagnózy, přesnější data zde nabízí standardní TNM staging (5, 10). Práce autorky Chansky a spol. data z IASCL (International Association for the Study of Lung Cancer) z let 2000–2012 ukázala na podobnou korelaci doby 5letého přežití v závislosti na stadiu onemocnění (přes omezený počet pacientů v některých podskupinách), jako vidíme u nemalobuněčných plicních karcinomů (10).

V případě, že nedošlo u pacientů se SCLC k postižení regionálních lymfatických uzlin, mohou pacienti v dobrém klinickém stavu, s adekvátními ventilačními funkcemi, ve stadiu cT1-2N0M0, iniciálně podstoupit operační výkon (doporučeno provést před operací EBUS nebo chirurgické ověření N statutu). Dle pooperačního stagingu pak následují

Obr. 2. *Kaplan Meierovy křivky mediánu OS*



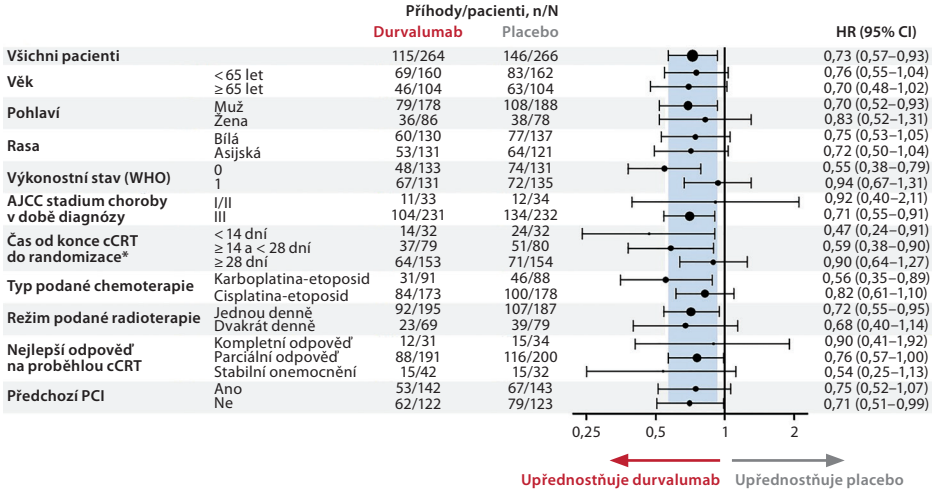
OS – celkové přežití, HR – poměr rizik, CI – konfidenční interval, NE – nelze spočítat
Upraveno a převzato: Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA5. doi:10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba5.

adjuvantní chemoterapie – při N0, nebo adjuvantní chemoradioterapie (sekvenční nebo konkomitantní) při N2 postižení, u postižení N1 rovněž lze zvážit kombinovanou adjuvantní léčbu. V případě R1/R2 resekce je rovněž indikována adjuvantní chemoradioterapie. Přestože se jedná o skupinu s velmi malým počtem pacientů a chybí dostatek randomizovaných dat, jde o všeobecně přijímaný postup (11, 12). Nutno upozornit na to, že současná TNM klasifikace a TNM klasifikace v době, kdy se etabloval chirurgický přístup u LD-SCLC, se liší a do této skupiny patřily i dnes nádory spadající do kategorie T3, kde rovněž lze zvážit operační postup v případě N0 postižení.

Většina pacientů LD-SCLC spadá do skupiny s uzlinovým postižením, kde byla jednoznačnou metodou léčby na dlouhou dobu etablována chemoradioterapie. Jednoznačně celosvětově preferovaným režimem chemoterapie je kombinace platiny a etoposidu. Standardem je použití cisplatiny, nicméně u rizikových pacientů je preferována karboplatina. Jiné režimy nepřinesly benefit v léčebné odpovědi a v profilu toxicity, jde např. o kombinaci cisplatiny s epirubicinem, irinotekanem, amrubicinem, paclitaxelem, docetaxelem, vinorelbinem, gemcitabinem, event. s etoposidem a temozolomidem, dále o karboplatinu s paclitaxelem, event. non-platinové režimy – např. CAV, ifosfamid + etoposid (13). Nepředstavují alternativu k výše uvedeným kombinacím platiny s etoposidem, jejich použití by bylo přípustné jen při kontraindikaci podání jedné ze složek standardní chemoterapie.

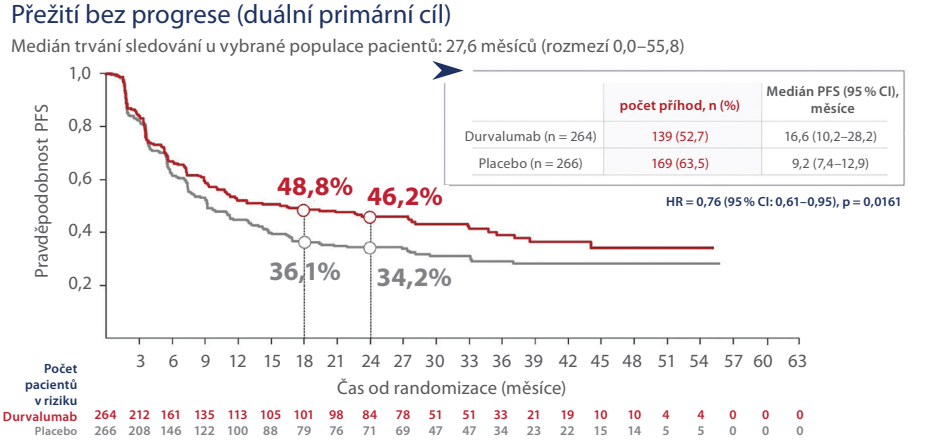
Radioterapie (TRT – thoracic radiotherapy) představuje nedílnou součást léčby LD-SCLC. V případě absence kontraindikací je za standardní považováno její konkomitantní načasování. Stran počtu cyklů byly nalezeny v některých studiích statisticky nesignifikantní rozdíly mezi 4 a 6 aplikacemi ve prospěch více cyklů, toxický profil byl srovnatelný (13, 14). Metaanalýzy Pignona a kol. a Wardeho a kol. prokázaly, že souběžná CRT zlepšila přežití a lokální kontrolu oproti samotné chemoterapii u LD-SCLC. Pignon a kol. zjistili, že přidání TRT k chemoterapii vedlo ke 14% snížení rizika úmrtí, zatímco Warde a kol. zjistili, že došlo k 5,4% absolutnímu zlepšení 2letého přežití

Obr. 3. *Analýza OS u definovaných podskupin*



**Konec chemoterapie či radioterapie podle toho, co bylo nejpozději*
HR – poměr rizik, CI – konfidenční interval
Upraveno a převzato: Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA5. doi:10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba5.

Obr. 4. *Kaplan Meierovy křivky mediánu PFS*



PFS – přežití bez progrese, HR – poměr rizik, CI – konfidenční interval
Upraveno a převzato: Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA5. doi:10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba5.

a zdvojnásobení míry lokální kontroly z 25 % se samotnou chemoterapií na 50 % po přidání TRT (15, 16). Časová sekvence chemoterapie s TRT byla rovněž rozsáhle studována. Studie Japan Clinical Oncology Group 9104 hodnotila optimální načasování TRT s chemoterapií (platina + etoposid). Do studie bylo zařazeno 231 pacientů s LD-SCLC; všichni pacienti dostávali 4 cykly EP a TRT sestávající ze 45 Gy ve frakcích 1,5 Gy 2× denně po dobu 3 týdnů. Pacienti byli randomizováni k zahájení TRT buď druhý den 1. cyklu chemoterapie (souběžná léčba), nebo po všech 4 cyklech (sekvenční léčba). Pacienti léčení sekvenční terapií dosáhli mediánu OS 19,7 měsíce, v rameni se souběžnou terapií mOS byl zlepšen na 27,2 měsíce. Dvouleté a pětileté OS v rameni sekvenční a konkomitantní terapie bylo 35,1 % oproti 54,4 %, respektive 18,3 % oproti 23,7 %. U pacientů léčených souběžnou CRT se vyvinulo více hematologických toxicit (17). Několik dalších studií a metaanalýz následně potvrdilo, že včasné zahájení chemoterapie pomocí TRT vede k prodloužení přežití. V současné době nebyl stanoven preferovaný TRT režim, užívány jsou: hyperfrakcionační režim (2× denně, 1,5 Gy / celková ložisková dávka 45 Gy), normofrakcionační režimy 1× denně do 60–66 Gy. Metaanalýza 5 randomizovaných kontrolovaných studií prokázala, že při hyperfrakcionačních režimech bylo dosaženo zlepšení OS, HR = 0,88, 95% CI 0,78–0,99, p = 0,03, častější bylo i dosažení kompletní léčebné odpovědi. V profilu nežádoucích účinků nebyl pozorován rozdíl, obecně nutno u těchto režimů očekávat výskyt toxicity

(18). Standardem u LD-SCLC je profylaktické ozáření neurokrania po restagingu s příznivým nálezem – kompletní nebo parciální odpovědi (10).

Neuspokojivé parametry dosažené při léčbě SCLC vedly i u LD-SCLC ke hledání „potenciátora", který by snížil četnost recidiv/prodloužil OS. První molekulou zavedenou do standardní praxe je durvalumab.

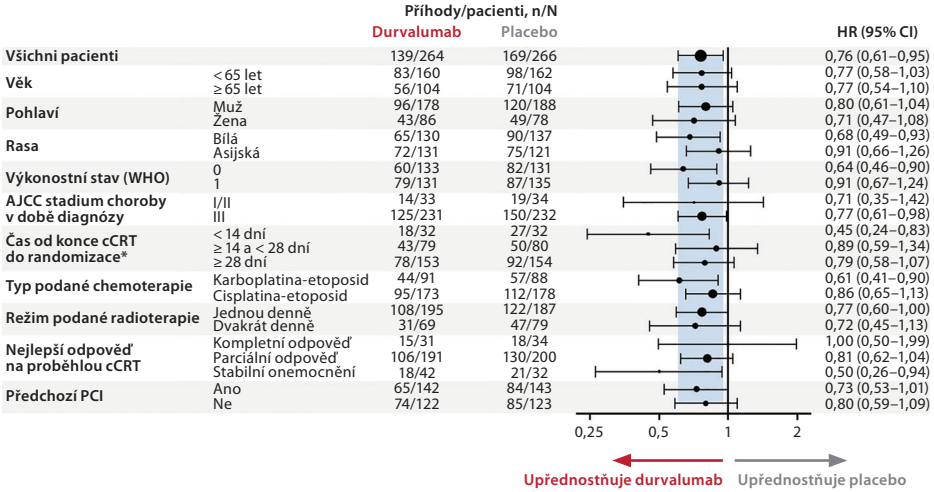
Studie ADRIATIC (fáze III, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická, mezinárodní) srovnávala účinnost konsolidační léčby durvalumabem (resp. durvalumabu + tremelimumabu – tato podskupina nebyla zavzata do finálních výsledků publikovaných v roce 2024) oproti placebu u pacientů s LD-SCLC, u kterých po chemoradioterapii na bázi platiny nedošlo k progresi onemocnění. Vstupní kritéria: stadium I–III, WHO PS 0 nebo 1, povolena PCI (profylaktické ozáření krania) před randomizací. Primární cíle studie byly parametry OS a PFS. Kohorta s durvalumabem dosáhla v parametru mOS na hodnotu 55,9 měs. oproti 33,4 měs. pro placebo (Obr. 2).

Přínos durvalumabu byl pozorovaný ve všech definovaných podskupinách, většinou se statisticky významným benefitem. Z uvedených dat lze pozorovat trend většího benefitu při časnějším nasazení durvalumabu – pacienti randomizovaní do < 14 dnů, resp. v rozmezí 14 až 28 dnů po ukončení chemoradioterapie dosáhli lepších výsledků OS než při pozdější randomizaci. Přestože se jedná o post-hoc analýzu, v klinické praxi při plánování restagingových vyšetření a zahájení konsolidační léčby je dobré přihlédnout k této skutečnosti.

Podskupiny pacientů s a bez PCI dosáhly srovnatelného mOS oproti placebu. V následných analýzách prezentovaných na ESMO 2024, resp. na ELCC 2025 u pacientů s PCI se méně často vyskytla progrese v oblasti CNS, 2,8 vs. 11,5 %, podskupina s durvalumabem + PCI dosáhla i lepších výsledků mOS (nedosaženo vs. 37,3 měs.) a mPFS (28,2 vs. 9,1 měs.). Prezentující autoři zdůraznili i to, že výchozí charakteristiky podskupin těchto pacientů nebyly vyvážené a PCI se obvykle provádí u lidí v lepším stavu výkonnosti.

Zajímavé jsou vcelku jednoznačně lepší výsledky celkového přežití pro karboplatinu (HR 0,56 vs. placebo) ve srovnání s cisplatinou (HR 0,82 vs. placebo), nicméně zde je nutno

Obr. 5. *Analýza PFS u definovaných podskupin*



**Konec chemoterapie či radioterapie podle toho, co bylo nejpozději*
OS – celkové přežití, HR – poměr rizik, CI – konfidenční interval, NE – nelze spočítat
Upraveno a převzato: Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA5. doi:10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba5.

Obr. 6. *ADRIATIC: Shrnutí bezpečnosti*

	Durvalumab (n = 262)	Placebo (n = 265)
Nežádoucí příhody (AE) celkem	**247 (94 %)**	**234 (88 %)**
AE stupně 3/4	64 (24 %)	64 (24 %)
Závažné nežádoucí příhody (SAE)	78 (30 %)	64 (24 %)
AE jakéhokoli stupně vedoucí k ukončení léčby	43 (16 %)	28 (11 %)
Imunitně zprostředkované AE (imAE)[a]	84 (32 %)	27 (10 %)
Jakákoli příhoda vedoucí k úmrtí	7 (3 %)	5 (2 %)
S léčbou spojené AE vedoucí k úmrtí[b]	2 (0,8 %)	0

[a]Definováno jako AE speciálního zájmu (vyjma hypersenzitivní/anafylaktické reakce spojené s infuzí), která vznikla na základě imunitně podmíněného mechanismu a která vyžadovala podání systémových kortikoidů, jiných imunosupresiv, nebo endokrinní terapie., [b]stanoveno zkoušejícím, AE – nežádoucí příhoda, SAE – závažná nežádoucí příhoda, imAE – imunitně podmíněná nežádoucí příhoda
Upraveno a převzato: Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA5. doi:10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba5.

zohlednit nižší počet pacientů v této podvětvi. Podobně lze komentovat i parametry nejlepší dosažené odpovědi po chemoradioterapii a stadium nemoci.

Parametr PFS také jednoznačně prokázal superioritu durvalumabu oproti placebu, je patrný setrvalý trend separace křivek, mPFS pro durvalumab dosáhl 16,6 měs. vs. 9,2 měs. u placeba.

Spektrum nežádoucích účinků léčby bylo v obou hlavních podskupinách srovnatelné – přidání durvalumabu nepředstavuje zvýšené riziko, zejména co se týče n.ú. stupně ≥ 3, jež se vyskytly s prakticky identickou četností. U pneumonitid došlo jen k mírnému navýšení incidence, 10,7 % vs. 6,0 %. Celkově byl profil n.ú. zvládnutelný a nebyla zaznamenána žádná nová bezpečnostní rizika (19–21).

V České republice je durvalumab standardní léčebnou možností v kombinaci s chemoterapií (platinový derivát + etoposid) v léčbě ED-SCLC. V případě LD-SCLC je aktuálně potřebná pro úhradu léku žádost na zdravotní pojišťovnu. Standardní dávkování je 1 500 mg à 4 týdny, po dobu 24 měs., resp. do neakceptovatelné toxicity nebo progrese onemocnění. Stav výkonnosti pacientů musí být ECOG 0–1, po chemoradioterapii nemohlo dojít k progresi onemocnění, dále musí pacienti splňovat obecná kritéria podání imunoterapie (nepřítomnost závažné autoimunitní choroby, adekvátní laboratorní parametry, absence závažné orgánové dysfunkce nebo závažného infekčního nemocnění). Podání durvalumabu není vázané na průkaz kvantitativní nebo kvalitativní pozitivity prediktivních markerů, např. PD-L1 exprese nebo TMB, které obecně u SCLC nemají klinický význam.

Závěr

Malobuněčný karcinom plic je onemocnění, kde musíme být vděční za každý terapeutický pokrok, byť nepřichází tak často, jak by lékaři věnující se jeho léčbě chtěli,

a nemůžeme očekávat zázrak v podobě vynalezení léku s excesivním účinkem na sílu a trvání léčebné odpovědi. Zlepšení parametrů OS a PFS, kterých bylo dosaženo ve studii ADRIATIC, představuje výrazný příznivý „skok" v léčbě, proto lze souhlasit s názorem autorů, kteří označují přidání durvalumabu po absolvování chemoradioterapie za revoluční léčbu LD-SCLC.

LITERATURA

1. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):3. doi: 10.1038/s41572-020-00235-0.
2. Kim SY, Park HS, Chiang AC. Small Cell Lung Cancer: A Review. JAMA. 2025;333(21):1906-1917. doi:10.1001/jama.2025.0560.
3. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, et al. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinicla practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e211S--e250S. doi: 10.1378/chest.12-2355. PMID: 23649440.
4. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(1):99-104. doi: 10.6004/jnccn.2013.0012. PMID: 23307985.
5. Toh TS, Lok BH. Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: Current Progress and the Next Frontier. Radiation. 2021;1(4):317-333. https://doi.org/10.3390/radiation1040026.
6. Uprety D, Seaton R, Niroula A, et al. Trends in the Incidence and Survival Outcomes in Patients With Small Cell Lung Cancer in the United States: An Analysis of the SEER Database. Cancer Med. 2025;14(3):e70608. doi: 10.1002/cam4.70608. PMID: 39908169; PMCID: PMC11797299.
7. Krejčí D, Mužík J, Dušek L. Novotvary 2019–2021 ČR. Cancer incidence 2019–2021 in the Czech Republic. [cited 20. 8. 2025] Available from: https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf.
8. Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab and Durvalumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. Oncologist. 2021;26(5):433-438. doi: 10.1002/onco.13752.
9. Lim JU, Ryu WK, Park N, et al. Current and future perspectives in extensive-stage small-cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol. 2025;17:17588359251326705. doi: 10.1177/17588359251326705.
10. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017;12(7):1109-1121. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.011. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28461257.
11. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. Chest. 1994;106(6 Suppl):320S-323S. doi: 10.1378/chest.106.6_supplement.320s. PMID: 7988254.
12. Yang CJ, Chan DY, Shah SA, et al. Long-term Survival After Surgery Compared With Concurrent Chemoradiation for Node-negative Small Cell Lung Cancer. Ann Surg. 2018;268(6):1105-1112. doi: 10.1097/SLA.0000000000002287. PMID: 28475559.
13. Noronha V, Sekhar A, Patil VM, et al. Systemic therapy for limited stage small cell lung carcinoma. J Thorac Dis. 2020;12(10):6275-6290. doi: 10.21037/jtd-2019-sclc-11.
14. Veslemes M, Polyzos A, Latsi P, et al. Optimal duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized study of 4 versus 6 cycles of cisplatin-etoposide. J Chemother 1998;10:136-140. doi: 10.1179/joc.1998.10.2.136.
15. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med. N Engl J Med. 1992;327(23):1618-1624. doi: 10.1056/NEJM199212033272302. PMID: 1331787.
16. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol. J Clin Oncol. 1992;10(6):890-895. doi: 10.1200/JCO.1992.10.6.890. PMID: 1316951.
17. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol. 2002;20(14):3054-3060. doi: 10.1200/JCO.2002.12.071. PMID: 12118018.
18. Wu Q, Xiong Y, Zhang S, et al. A Meta-Analysis of the Efficacy and Toxicity of Twice-Daily vs. Once-Daily Concurrent Chemoradiotherapy for Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Based on Randomized Controlled Trials. Front Oncol. 2020;9:1460. doi: 10.3389/fonc.2019.01460. PMID: 31970086; PMCID: PMC6960125.
19. Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: durvalumab as consolidation teratment fot patients with limited--stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). ASCO 2024, 31.5.–4.6., Chicago, USA.
20. Senan S, et al. (D) as consolidation therapy in limited-stage SCLC (LS-SCLC): Outcomes by prior concurrent chemoradiotherapy (cCRT) regimen and prophylactic cranial irradiation (PCI) use in the ADRIATIC trial. ESMO Congress 2024, September 13–17, Barcelona, Spain, LBA81.
21. Senan, et al. Patterns of disease progression with durvalumab (D) after concurrent chemoradiotherapy (cCRT) in limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC): Results from ADRIATIC. ELCC 2025, March 26–29, Paris, France.

FACEBOOK
https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/
@SolenMedicalEducation

INSTAGRAM
https://www.instagram.com/solen_cz/
@solen_cz

LINKEDIN
https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/
#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**
» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH
» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**
» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY
» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH
» NOVINKY V **E-SHOP**U
… a mnoho dalšího

…**nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

JAK2 inhibitory v terapii pacientů s myelofibrózou a anémií

Natália Podstavková
Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Myelofibróza je v porovnání s ostatními podjednotkami skupiny myeloproliferativních onemocnění spojena s nejvyšší frekvencí doprovodných konstitučních symptomů a přítomnosti hepatosplenomegalie. K velmi častým příznakům myelofibrózy patří také anémie různé tíže, která může být přímým důsledkem patogenetických mechanismů myelofibrózy nebo nežádoucím účinkem samotné terapie JAK2 inhibitory. Oba typy anémií přinášejí nemocným obdobné symptomy, nicméně pouze anémie spojená se samotným základním onemocněním představuje negativní prognostický faktor celkového přežití. Jednotlivé JAK2 inhibitory se mezi sebou liší svým vlivem na anémii.

Klíčová slova: primární myelofibróza, sekundární myelofibróza, JAK2 inhibitory, ruxolitinib, momelotinib.

Treatment of patients with myelofibrosis and anemia

Myelofibrosis has the highest symptom burden and frequency of hepatosplenomegaly from all myeloproliferative neoplasms. In addition patients with MF often develop anemia with varying degrees of severity, which can be related to myelofibrosis pathogenesis or develop as a result of therapy with JAK2 inhibitors. Although symptoms can be similar between the two anemia types, only anemia as a result of myelofibrosis itself is negative prognostic factor of reduced overall survival. JAK2 inhibitors differ in their effect on anemia from one another.

Key words: primary myelofibrosis, secondary myelofibrosis, JAK2 inhibitors, ruxolitinib, momelotinib.

Úvod

Myelofibróza (MF), vzácné onemocnění ze skupiny Ph negativních myeloproliferativních neoplazií (Ph- MPN), je charakterizována abnormální proliferací megakaryocytů v kombinaci s kolagenní nebo retikulinovou fibrózou. Rozlišujeme primární myelofibrózu vznikající de novo a sekundární MF nasedající na předchozí diagnózu pravé polycytemie nebo esenciální trombocytemie, nicméně obě jednotky se od sebe laboratorním ani klinickým obrazem významněji neliší (1). U většiny pacientů je možno prokázat jednu ze třech tzv. driver mutací – *JAK2 V617F, CALR* (mutace v genu pro kalretikulin) nebo *MPL* (myeloproliferative leukemia virus oncogene), které vedou k aktivaci dráhy *JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription)* (2). V důsledku poruchy regulace této signální dráhy dochází jednak k aberantní proliferaci hematopoetických kmenových buněk, ale také ke zvýšené sekreci prozánětlivých cytokinů a růstových faktorů vedoucích k fibrotizaci kostní dřeně a v konečném důsledku k tvorbě extramedulární hematopoézy (3).

Základní doprovodné symptomy MF představuje anémie, trombocytopenie a hepatosplenomegalie, které především v kombinaci vedou k potížím výrazně snižujícím kvalitu života, jako je únava, břišní dyskomfort, noční pocení, úbytek na váze nebo bolesti kostí (4). Kromě nejvyšší symptomatické zátěže jsou pacienti s MF jsou taktéž v po-

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(4):219-222**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.041**
Článek přijat redakcí: 22. 6. 2025
Článek přijat k tisku: 23. 7. 2025

MUDr. Natália Podstavková
podstavkova.natalia@fnbrno.cz

rovnání s pacienty s esenciální trombocytemií a pravou polycytemií nejvíce ohroženi rizikem leukemické transformace, medián celkového přežití pacientů s MF ve středním -2 a vysokém riziku dle dynamického prognostického skórovacího systému DIPSS *(Dynamic International Prognostic Scoring System)* představuje 1,5–4 roky (5, 6).

Terapie pacientů s MF zůstává nadále i přes neustálý vývoj nových léčebných přípravků i v dnešní době velkým problémem. Mortalita v důsledku komplikací MF (trombotické události, krvácení, infekce, anémie) setrvává i v současnosti vysoká (7). Jedinou kurativní možností je provedení alogenní transplantace krvetvorby, nicméně vzhledem k tomu, že se jedná o onemocnění dominantně starších pacientů často trpících i dalšími chronickými nemocemi, je její použití velmi limitované. Zlatým standardem terapie této rozsáhlé skupiny nemocných s primární i sekundární MF jsou již v dnešní době perorální *JAK2* inhibitory, které vedou nejen k rychlému zmenšení hepatosplenomegalie a úlevy od doprovodných symptomů, ale také prokazatelně k prodloužení celkové doby přežití (8).

Anémie a myelofibróza

Abnormální proliferace megakaryocytů je zodpovědná za zvýšenou sekreci cytokinů a růstových faktorů vedoucích k fibrotizaci kostní dřeně, čímž přispívá k tvorbě suboptimálního prostředí pro erytropoézu a v konečném důsledku tak k tvorbě výrazně méně efektivní extramedulární hematopoézy (9).

Anémie je často prvním a hlavním příznakem MF, hodnota hemoglobinu pod 100 g/l je vstupně v době diagnózy přítomná u přibližně 38 % nemocných s MF, až 24 % vyžaduje v době diagnózy i transfuzní terapii a tento podíl se dále zvyšuje s postupnou progresí onemocnění (10). Anémie představuje nezávislý negativní prognostický faktor celkového přežití, což dokládá i její přítomnost ve všech prognostických skórovacích systémech pro MF (11, 12). Etiologie anémie je multifaktoriální, podílí se na ní především fibróza hematopoetické tkáně, dále také inefektivní hematopoéza v důsledku extramedulární hematopoézy, sekvestrace erytrocytů ve zvětšené slezině a porucha regulace hepcidinu v důsledku prozánětlivého prostředí (13, 14). Neméně významná je však také anémie jako jeden z nejčastějších nežádoucích účinků samotné terapie MF, konkrétně JAK2 inhibitorů, které v důsledku inhibice JAK2 ovlivňují i regulaci erytropoetinu (15).

I přes výborný efekt JAK2 inhibitorů na regresi splenomegalie a úlevu od obtěžujících průvodních symptomů zůstává stále nevyjasněným problémem management často se objevujících cytopenií v průběhu léčby těmito preparáty. V rámci podpůrné terapie anémie se uplatňují kromě transfuzní terapie kortikosteroidy, danazol, imunomodulační látky nebo erytropoetin, nicméně většina pouze s limitovaným a přechodným efektem. Především vysoká frekvence erytrocytárních transfuzí může dále zhoršit kvalitu života nemocných, celkovou prognózu onemocnění a nelze opomenout ani vysokou časovou a finanční náročnost (15).

I když symptomy a klinická manifestace anémií jsou obdobné u všech typů bez ohledu na jejich příčinu, pouze anémie vznikající v důsledku progrese samotné myelofibrózy představuje negativní prognostický faktor celkového přežití (16).

JAK2 inhibitory a anémie

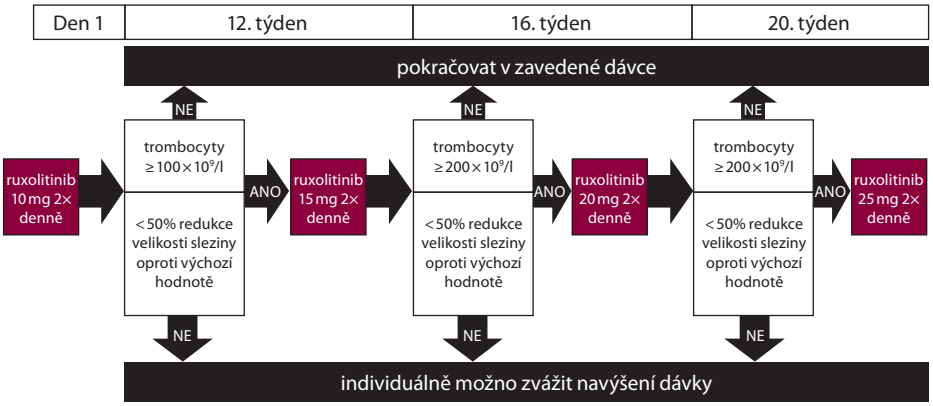
Anémie vznikající v důsledku postupné progrese MF není prioritním parametrem při volbě terapeutického postupu u nemocných s MF. Správná léčebná strategie pacientů s MF je individuální, bere v potaz věk, celkový stav a komorbidity pacienta. Volba terapie se dále řídí určením kategorie rizika dle prognostických systémů, které se vypočítávají na základě kombinace symptomů, krevního obrazu a výsledku cytogenetického a molekulárně-biologického vyšetření (12, 17). Co se týče volby JAK2 inhibitorů, v dnešní době již máme v běžné klinické praxi k dispozici několik preparátů, které mají sice obdobný efekt na splenomegalii a doprovodné symptomy, ale liší se svým efektem na anémii a trombocytopenii.

Ruxolitinib

Ruxolitinib, první JAK2 inhibitor, dnes již představuje zlatý standard terapie pacientů s MF pro jeho rychlý efekt ve smyslu regrese hepatosplenomegalie i konstitučních symptomů a výbornou toleranci (18). I přes jeho dnes již velmi dobře známé výhody ve smyslu zlepšení kvality života nemocných a neméně důležitého prodloužení celkového přežití zůstává jedním z jeho největších problémů vyšší frekvence výskytu anémie a trombocytopenie rozvíjející se během užívání, která může často vést k redukci až přerušení terapie, a tím ke snížení efektivity samotné léčby. Většina hematologických nežádoucích účinků vyšší závažnosti je pozorována v prvních 8 týdnech terapie a obvykle je zvládnutelná redukcí dávky nebo současným podáváním erytrocytárních transfuzí (19). Ruxolitinib není kontraindikován u pacientů s anémií, bez ohledu na její tíži, nicméně jeho dávkování se odvíjí od hladiny trombocytů.

Studie fáze 2 REALISE přinesla nový pohled na dávkování ruxolitinibu u pacientů s anémií, který spočívá v nižší iniciální dávce a následné postupné titraci odvíjející se od hladiny trombocytů a efektivity (Obr. 1). V této studii byl prokázán efekt ruxolitinibu na splenomegalii a průvodní symptomy i u pacientů s anémií, přičemž hodnota hemoglobinu zůstala stabilní se snižující se nebo stabilní četností potřeby erytrocytárních transfuzí (20).

Obr. 1. *Schéma postupné titrace dávkování ruxolitinibu ve studii REALISE*
Zdroj: upraveno podle citace 20



Sdružená analýza studií COMFORT I a II prokázala, že dřívější zahájení podávání ruxolitinibu u pacientů s MF středního -2 a vyššího rizika vedlo k lepším celkovým výsledkům a také nižší četnosti výskytu anémie (19). Benefit ve smyslu prodloužení celkové doby přežití ve skupině léčené ruxolitinibem oproti kontrolní skupině nebyl ovlivněn nutností erytrocytárních transfuzí a nezávisel na vstupní hodnotě hemoglobinu (16). Analýza fáze 3 další studie JUMP ukázala, že čím nižší IPSS skóre bylo v době zahájení terapie ruxolitinibu, tím byly dosaženy lepší výsledky stran regrese splenomegalie a konstitučních symptomů (21). Výsledky dosavadních studií tedy přesvědčivě dokládají neopodstatněnost doposud v klinické praxi hodně rozšířené observace pacientů až do zhoršení konstitučních symptomů a anémie a jsou naopak jasným argumentem pro časné zahájení terapie ruxolitinibem, která v konečném důsledku nevede pouze k úlevě od symptomů, ale také k prodloužení života nemocných, a to i v důsledku absence negativních vlivů transfuzně dependentní anémie.

Klinická data ukazují, že přibližně u 50 % sledovaných byla terapie ruxolitinibem ukončena po 3 letech u 50 %, obdobné výsledky (43 %) ukazují i real world data z České republiky z databáze MIND, přičemž hlavním důvodem ukončení byla anémie (23, 24). Prognóza nemocných, u kterých musela být terapie ruxolitinibem ukončena, je vysoce nepříznivá, medián přežití se pohybuje v rozmezí 6 až 14 měsíců (25).

Benefit ruxolitinibu ve smyslu prodloužení celkové doby přežití, a to i bez ohledu na potřebu erytrocytárních transfuzí a hodnoty hemoglobinu, je v tomto smyslu důležitým argumentem pro snahu o zachování léčby ruxolitinibem v případě dobré efektivity a tolerance, v některých případech i za cenu podávání kompenzační terapie.

Fedratinib

Obdobně jako u ruxolitinibu byl ve studii JAKARTA s použitím fedratinibu u MF pokles výchozí hodnoty hemoglobinu zaznamenán ve 12.–16. týdnů léčby, přičemž u části pacientů došlo k následné úpravě hladiny hemoglobinu (22). Tyto studie tak jasně dokládají, že anémie v důsledku nasazení JAK inhibitorů, ruxolitinibu nebo fedratinibu, může být pouze dočasná a není důvodem k ukončení terapie těmito preparáty.

Momelotinib

Momelotinib je první inhibitor Janusových kináz s inhibiční aktivitou i proti receptoru aktivinu A typu 1 (ACVR 1), sehrávajícím klíčovou roli v hematopoéze a metabolismu železa, vede k down regulaci transkripce hepcidinu, čímž zvyšuje dostupnost železa pro erytropoézu. Od roku 2025 je nově dostupný i v České republice. Na rozdíl od ostatních preparátů ze skupiny perorálních JAK inhibitorů se tak jedná o jediný, který vede kromě zmenšení splenomegalie a konstitučních symptomů také ke zmírnění anémie. Jeho efektivita a bezpečnost byla prokázaná v randomizovaných studiích u pacientů doposud neléčených JAK inhibitory i ve skupině nemocných po předchozí terapii ruxolitinibem (26). Dosažení transfuzní nezávislosti při terapii momelotinibem také prokazatelně vedlo k prodloužení celkového přežití (27).

Ostatní JAK inhibitory mají obdobný efekt na zmenšení splenomegalie a doprovodných symptomů, nicméně mohou také samotné přispívat k výraznému zhoršení anémie. V post hoc analýze studie fáze 3 SIMPLIFY 2, u nemocných s MF s těžkou, transfuzně dependentní anémií byl prokázán klinický benefit změny redukované dávky ruxolitinibu na momelotinib, ačkoliv studie neprokázala u pacientů dříve léčených ruxolitinibem benefit momelotinibu oproti kontrolní skupině ve zmenšení velikosti sleziny (28). Dlouhodobá data nemocných léčených momelotinibem v reálné praxi zatím nejsou k dispozici.

Momelotinib představuje dlouho očekávaný léčivý přípravek, který je schopen kromě úlevy od průvodních příznaků také jako doposud jediný snížit potřebu transfuzní terapie u pacientů s těžkou transfuzně dependentní anémií se všemi jejími nežádoucími dopady.

Pacritinib

Pacritinib je inhibitor *JAK2/IRAK1 (interleukin 1 receptor-associated kinase 1)*, který byl v roce 2022 v USA schválen v terapii pacientů s MF se středním 2 nebo vysokým rizikem při hodnotě trombocytů $< 50 \times 10^9$/l, nicméně v Evropě doposud schválen nebyl. Pacritinib je kinázový inhibitor s vysokou specificitou proti *JAK2* na rozdíl od momelotinibu a ruxolitinibu, které jsou naopak silnými inhibitory JAK1, čímž vedou k narušení megakaryopoézy (29, 30). Jako jediný ze skupiny JAK inhibitorů, právě pacritinib prokázal efektivitu ve smyslu zmenšení splenomegalie a zmírnění konstitučních symptomů bez ohledu na tíži trombocytopenie, která je jedním z častých limitujících faktorů terapie ruxolitinibem i fedratinibem. Ve studii fáze 3 PERSIST 2 byl také prokázán jeho inhibiční efekt na *ACVR* 1, díky čemuž přispívá také ke zlepšení anémie u pacientů s MF (31).

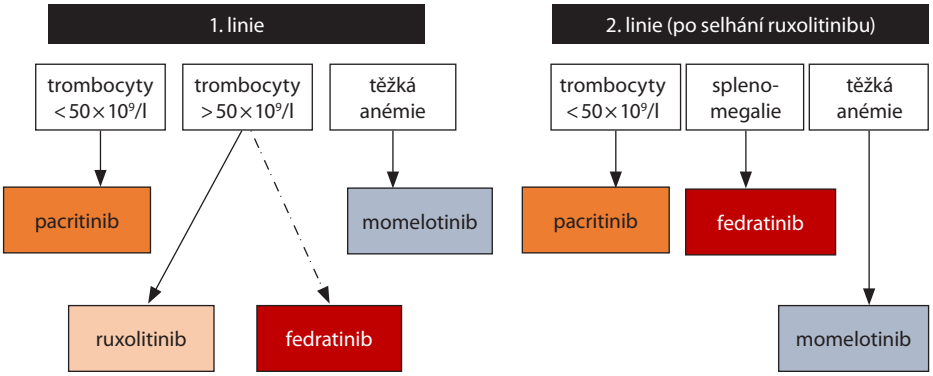
Objevení JAK2 inhibitorů a jejich zavedení do klinické praxe znamenalo průlom v terapii nemocných s MF, nicméně všechna očekávaní, která byla vkládána do této první cílené terapie, se nepotvrdila a ani tato nadějná léčba nakonec nevedla k vyléčení nemocných. V dů-

Tab. 1. *Srovnání nežádoucích účinků JAK inhibitorů (Zdroj: upraveno podle citace 26, 32)*

Preparát, dávka	Studie	Nejčastější hematologické nežádoucí účinky (≥ 15 % pacientů, všechny stupně závažnosti)	Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky (≥ 15 % pacientů, všechny stupně závažnosti)
Pacritinib, 200 mg 2× denně	PERSIST-2 (n = 106)	trombocytopenie 34 %, anémie 24 %	průjem 48 %, nauzea 32 %, periferní otoky 20 %, zvracení 19 %
Ruxolitinib, 5–20 mg 2× denně (dávkování dle hodnoty trombocytů)	COMFORT-I (n = 155)	anémie 96 %, trombocytopenie 70 %, neutropenie 19 %	únava 25 %, průjem 23 %, krvácivé projevy 23 %, periferní otoky 19 %
Fedratinib, 400 mg 1× denně	JAKARTA (n = 96)	anémie 99 %, trombocytopenie 63 %, lymfopenie 57 %, leukopenie 47 %, neutropenie 28 %	průjem 66 %, nauzea 64 %, zvracení 42 %, únava 16 %
Momelotinib, 200 mg 1× denně	MOMENTUM (n = 195)	anémie 23 %, trombocytopenie 25 %	průjem 26 %, nauzea 19 %, únava 17 %, kašel 17 %, krvácivé projevy 29 %
	SIMPLIFY 1 (n = 432)		
	SIMPLIFY 2 (n =156)		

sledku zjištění limitace terapie těmito preparáty – u části pacientů závažná hematologická toxicita, nedostatečná léčebná odpověď nebo postupná ztráta odpovědi, tak v následujících letech dále pokračoval vývoj nových JAK2 inhibitorů. V dnešní době již máme k dispozici několik perorálních JAK2 inhibitorů lišících se navzájem především spektrem nežádoucích účinků a svým efektem na anémii a trombocytopenii provázející základní onemocnění. Srovnání nežádoucích účinků JAK2 inhibitorů zobrazuje Tabulka 1. Při volbě mezi jednotlivými JAK2 inhibitory vzhledem k výše uvedenému tedy nutné přistupovat individuálně s přihlédnutím nejenom k parametrům samotného onemocnění, ale i faktorům na straně pacienta. Algoritmus možného využití JAK2 inhibitorů v klinické praxi ukazuje obrázek 2.

Obr. 2. *Algoritmus možného využití JAK inhibitorů v klinické praxi*
Zdroj: upraveno podle citace 33



Závěr

Kromě konstitučních symptomů a hepatosplenomegalie kvalitu života pacientů s myelofibrózou výrazně zhoršuje také přítomnost anémie. Transfuzně dependentní anémie je jedna z nejhůře terapeuticky ovlivnitelných komplikací myelofibrózy a představuje negativní prognostický faktor celkového přežití. Všechny JAK2 inhibitory mají obdobný efekt na zmenšení splenomegalie a doprovodných symptomů, nicméně můžou také samotné přispívat k výraznému zhoršení anémie. Použití JAK2 inhibitorů v terapii nemocných s MF a anémií je nicméně odůvodněné, jejich včasné zahájení, ideálně ještě před vznikem těžké anémie, maximalizuje přínos léčby. Individuální výběr preparátu, bedlivý monitoring a úpravy dávkování perorálních JAK inhibitorů vedou k dosažení klinického benefitu i ve skupině pacientů s MF a současně přítomnou anémií.

LITERATURA

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms.Leukemia. 2022;36(7):1703-1719.
2. Guijarro-Hernandez A, Vizmanos JL. A broad overview of signaling in Ph-negative classic myeloproliferative neoplasms. Cancers. 2021;13(5):984.
3. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. Blood. 2014;124(17): 2635-2642.
4. Mesa R, Miller CB, Thyne M, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. BMC Cancer. 2016;16:167.
5. Dunbar AJ, Rampal RK, Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. Blood. 2020;136:61-70.
6. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood. 2010;115:1703-1708.
7. Asher S, McLornan DP, Harrison CN. Current and future therapies for myelofibrosis. Blood Rev. 2020;42:100715.
8. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018;32:1057-1069.
9. Verstovsek S, Manshouri T, Pilling D, et al. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. J Exp Med. 2016;213(9):1723-1740.
10. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. Mayo Clin Proc. 2012;87(1):25-33.
11. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the international working group for myelofibrosis research and treatment. Blood. 2009;113(13):2895-2901.
12. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. J Clin Oncol. 2018;36(17):1769-1770.
13. Guglielmelli P, Rotunno G, Pacilli A, et al. Prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis. A study of the AGIMM group on 490 patients. Am J Hematol. 2016;91(9):918-922.
14. Pardanani A, Finke C, Abdelrahman RA, et al. Associations and prognostic interactions between circulating levels of hepcidin, ferritin and inflammatory cytokines in primary myelofibrosis. Am J Hematol. 2013;88(4):312-316.
15. Naymagon L, Mascarenhas J. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies. Hemasphere. 2017;1(1):e1.
16. Gupta V, Harrison C, Hexner EO, et al. The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. Haematologica. 2016;101(12):e482-e484.
17. Harrison CN, McLornan DP. Current treatment algorithm for the management of patients with myelofibrosis, JAK inhibitors, and beyond. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):489-497.
18. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I Investigators. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica. 2015;100(4):479-488.
19. Verstovsek S, Kiladjian JJ, Vannucchi AM, et al. Does early intervention in myelofibrosis impact outcomes? A pooled analysis of the COMFORT I and II studies. Blood. 2021;138(suppl 1):1505.
20. Cervantes F, Ross DM, Radinoff A, et al. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study. Leukemia. 2021;35(12):3455-3465.
21. Gupta V, Griesshammer M, Martino B, et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. Leuk Lymphoma. 2021;62(4):918-926.
22. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N. Engl J Med. 2012;366:787-798.
23. Kuykendall A, Shah S, Talati C, et al. Between a rux and a hard place: Evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. Ann Hematol. 2018;97:435-441.
24. Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, et al. Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. Cancer. 2020;126:1243-1252.
25. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2015;1(5):643-651.
26. Verstovsek S, Mesa R, Gupta V, et al. Momelotinib long-term safety and survival in myelofibrosis: integrated analysis of phase 3 randomized controlled trials. Blood Adv. 2023;7(14):3582-3591.
27. Mesa R, Harrison C, Oh ST, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. Leukemia. 2022;36(9): 2261-2268.
28. Harrison CN, Vannucchi AM, Recher C, et al. Momelotinib versus Continued Ruxolitinib or Best Available Therapy in JAK Inhibitor-Experienced Patients with Myelofibrosis and Anemia: Subgroup Analysis of SIMPLIFY-2. Adv Ther. 2024;41(9):3722-3735.
29. Singer JW, Al-Fayoumi S, Ma H, et al. Comprehensive kinase profile of pacritinib, a nonmyelosuppressive Janus kinase 2 inhibitor. J Exp Pharmacol. 2016;8:11-19.
30. Jarocha DJ, Gadue P, Tong W, et al. Janus Kinase (Jak) 1 Inhibition Affects Both Megakaryopoiesis and Thrombopoiesis. Blood. 2018;132(Supplement 1):2559.
31. Oh ST, Mesa RA, Harrison CN, Bose P, et al. Pacritinib is a potent ACVR1 inhibitor with significant anemia benefit in patients with myelofibrosis. Blood Adv. 2023;7(19):5835-5842.
32. Mascarenhas J. Pacritinib for the treatment of patients with myelofibrosis and thrombocytopenia. Expert Rev Hematol. 2022;15(8):671-684.
33. Venugopal S, Mascarenhas J. Novel therapeutics in myeloproliferative neoplasms. J Hematol Oncol. 2020;13(1):162.

Brachyterapie karcinomu prostaty v roce 2025: Současný stav, výzvy a budoucí směry

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

Úvod: Brachyterapie představuje jednu z hlavních modalit kurativní léčby lokalizovaného karcinomu prostaty, která umožňuje aplikaci vysoké dávky ionizujícího záření přímo do prostatické tkáně při relativní ochraně okolních struktur. V posledních třech dekádách došlo k zásadnímu technologickému a klinickému pokroku, který ovlivnil nejen indikace a technické provedení, ale i léčebné výsledky a bezpečnostní profil této metody. Přesto zůstává využití brachyterapie v klinické praxi nerovnoměrné, s přetrvávajícími rozdíly mezi jednotlivými zeměmi a centry, a je zatíženo řadou výzev, jak technických, tak organizačních.

Cíl: Cílem tohoto přehledového článku je podat komplexní a aktuální pohled na postavení brachyterapie karcinomu prostaty v roce 2025, shrnout klíčové technologické a klinické aspekty, poukázat na současná omezení a diskutovat potenciální směry dalšího vývoje v kontextu moderní onkologické péče.

Metodologie: Tento narativní přehled vychází z analýzy odborné literatury publikované v letech 2013–2025, vyhledávané v databázích PubMed, Scopus a Web of Science. Zahrnuty byly randomizované klinické studie, systematické přehledy, observační kohorty a doporučení mezinárodních odborných společností (EAU, ESTRO, ASTRO, NCCN, ASCO). Důraz byl kladen na recentní data týkající se indikací, dávkovacích schémat, plánovacích technologií, výsledků léčby a toxicity.

Výsledky: Brachyterapie se v současnosti dělí na dvě hlavní modality: LDR-BT (permanentní implantace) a HDR-BT (dočasná, frakcionovaná aplikace), každá s odlišným klinickým využitím, logistickými požadavky a dávkovacími režimy. Moderní pokročilé zobrazovací a plánovací techniky – včetně real-time navigace, 3D optimalizace, multiparametrického MRI a intraoperační adaptace významně zlepšily přesnost aplikace a snížily riziko akutní i pozdní toxicity. Klinické výsledky ukazují, že u vybraných skupin pacientů dosahuje brachyterapie srovnatelné, či v některých studiích i lepší onkologické účinnosti než radikální prostatektomie nebo samotná zevní radioterapie. Významnými limitacemi však zůstávají metodologická nejednotnost studií, omezené údaje o kvalitě života a dlouhodobé toxicitě a regionální nerovnosti v dostupnosti péče.

Závěr: Brachyterapie zůstává v roce 2025 etablovanou, vysoce efektivní a technicky vyspělou modalitou v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. Nadále hraje zásadní roli jak v monoterapii u nízce rizikových pacientů, tak v kombinaci s externí radioterapií u středně a vysoce rizikových forem. Budoucnost brachyterapie spočívá v hlubší integraci personalizované medicíny – zejména využití genomických a radiomických biomarkerů, pokročilého plánování podporovaného umělou inteligencí, a systematickém sběru klinických dat v rámci multicentrických registrů. Pro zajištění rovného přístupu k této vysoce účinné léčbě bude klíčová nejen technologická standardizace, ale i mezioborová spolupráce a politická vůle k jejímu širšímu zavedení do klinické praxe.

Klíčová slova: karcinom prostaty, brachyterapie, LDR, HDR, radioterapie, plánování léčby.

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(4):223-229**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.042**
Článek přijat redakcí: 10. 6. 2025
Článek přijat k tisku: 22. 7. 2025

MUDr. Miroslav Hodek, Ph.D.
miroslav.hodek@fnhk.cz

Brachytherapy for prostate cancer in 2025: Present landscape, key challenges, and perspectives for the future

Introduction: Brachytherapy is one of the key curative modalities in the treatment of localized prostate cancer, enabling the delivery of high-dose ionizing radiation directly into the prostate tissue while relatively sparing surrounding organs. Over the past three decades, significant technological and clinical advances have reshaped its indications, technical implementation, and outcomes. Nevertheless, the utilization of brachytherapy remains uneven across countries and institutions, and the method still faces multiple challenges, both technical and organizational.

Objective: The aim of this review article is to provide a comprehensive and up-to-date overview of the role of prostate brachytherapy in 2025. It summarizes the key technological and clinical aspects of the method, identifies current limitations, and discusses future directions in the context of modern oncology.

Methods: This narrative review is based on an analysis of relevant scientific literature published between 2013 and 2025, retrieved from PubMed, Scopus, and Web of Science. Included sources comprise randomized clinical trials, systematic reviews, observational cohorts, and international clinical guidelines (EAU, ESTRO, ASTRO, NCCN, ASCO). Emphasis was placed on data related to indications, dose regimens, planning technologies, clinical outcomes, and treatment-related toxicity.

Results: Brachytherapy is currently categorized into two main approaches: LDR-BT (permanent seed implantation) and HDR-BT (temporary, fractionated application), each with specific clinical indications, logistical requirements, and dose strategies. Modern image-guided and real-time planning techniques – including TRUS, CT, multiparametric MRI, and intraoperative adaptation – have significantly improved the precision of source placement and reduced both acute and late toxicities. Clinical studies show that, in selected patient groups, brachytherapy achieves oncologic outcomes comparable to, or even exceeding, those of radical prostatectomy or external beam radiotherapy (EBRT). However, key limitations remain, including methodological inconsistencies between studies, a lack of randomized controlled trials, limited long-term data on toxicity and quality of life, and substantial regional disparities in access to care.

Conclusion: As of 2025, prostate brachytherapy remains a well-established, highly effective, and technically sophisticated treatment modality for localized prostate cancer. It plays a central role as monotherapy for low-risk patients and in combination with EBRT for those with intermediate and high-risk disease. The future of brachytherapy lies in deeper integration of personalized medicine-through the use of genomic and radiomic biomarkers, AI-supported planning, and robust multicenter data registries. Ensuring equal access to this effective treatment will depend on further technological standardization, interdisciplinary cooperation, and systemic support for its broader implementation in clinical practice.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, LDR, HDR, radiotherapy, treatment planning.

Úvod

Karcinom prostaty (CaP) je aktuálně nejčastějším solidním nádorem mužské populace ve většině rozvinutých zemí. Podle Globální databáze onkologických dat GLOBOCAN 2022 je ročně celosvětově diagnostikováno přibližně 1,4 milionu nových případů karcinomu prostaty, přičemž v Evropě připadá na toto onemocnění přibližně 440 000 nových diagnóz ročně. Mortalita se pohybuje okolo 375 000 úmrtí ročně celosvětově, v Evropě kolem 107 000. I přes poměrně příznivou prognózu u lokalizovaných forem zůstává karcinom prostaty druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory u mužů (1).

Tato vysoká incidence souvisí nejen se stárnutím populace a genetickými predispozicemi, ale i se zavedením plošného testování pomocí prostatického specifického antigenu (PSA), který je ve většině evropských zemí využíván od konce 90. let. Nejedná se o klasický screening, ale o biochemický test, který umožnil detekci onemocnění ve časné fázi. Naprostá většina takto detekovaných nádorů je však diagnostikována v indolentní formě u převážně starších pacientů a vede tedy k „overtreatmentu" než k smysluplné detekci rizikovějších forem onemocnění vhodných k aktivní terapii (2).

Výsledkem je snaha o stratifikaci pacientů podle rizika pomocí kombinace několika parametrů: klinického stadia, Gleasonova skóre, PSA hladin. Tato klasifikace umožnila zacílit agresivní léčebné modality (např. radikální prostatektomie, intenzifikovaná radioterapie, hormonální léčba nebo kombinace) na vysoce rizikové pacienty. Zatímco u nízce rizikových pacientů začaly být preferovány konzervativní přístupy jako aktivní sledování nebo lokální terapie (3).

Radioterapie se stala jedním z pilířů léčby lokalizovaného i lokálně pokročilého karcinomu prostaty. Vedle konvenční zevní radioterapie (EBRT) se etablovala intersticiální brachyterapie, která umožňuje aplikaci vysoké dávky ionizujícího záření přímo do prostatické tkáně při relativní ochraně okolních struktur. Tato metoda využívá buď permanentní implantaci radioaktivních „zrn" (low-dose-rate brachytherapy, LDR-BT), nebo dočasnou aplikaci pomocí katetrů s frakcionovanou léčbou (high-dose-rate brachytherapy, HDR-BT). Brachyterapie nabízí ve srovnání s jinými modalitami vysokou přesnost, kratší dobu léčby a potenciálně lepší toxicitní profil, což z ní činí atraktivní alternativu léčby pro specifikovanou skupinu pacientů (4).

Z hlediska klinického přínosu je brachyterapie v současnosti doporučována předními mezinárodními odbornými společnostmi (5–7) jako jedna z možností kurativní léčby u pacientů s nízce (LDR-BT) a středně rizikovým lokalizovaným karcinomem prostaty (LDR-BT, HDR-BT), a v kombinaci s EBRT u vysoce rizikových forem (HDR-BT). Díky technickému pokroku v plánování, zobrazování a aplikaci zdrojů došlo k významnému poklesu akutní i pozdní toxicity, což umožnilo další rozšíření indikací (6).

S ohledem na výše uvedené skutečnosti je cílem tohoto přehledového článku podat komplexní pohled na vývoj, současné postavení a budoucí směřování brachyterapie karcinomu prostaty v roce 2025, a to v kontextu dostupných vědeckých důkazů, klinických doporučení a výzev, jimž čelí současná onkologická praxe.

Historický kontext a současný stav poznání

Brachyterapie jako léčebná metoda byla zavedena do klinické praxe již v první polovině 20. století (první brachyterapie prostaty v roce 1911 v Paříži), kdy se využívaly otevřené radioaktivní zdroje např. radium-226. V kontextu léčby karcinomu prostaty se však její systematické využívání začalo rozvíjet až v 70. a 80. letech 20. století, zejména s nástupem technologií umožňujících přesnější navigaci a aplikaci zdrojů do prostatické žlázy. Počáteční pokusy zahrnovaly zavádění izotopů jako zlato-198 nebo jód-125 pomocí otevřených chirurgických přístupů, což bylo spojeno s vysokou morbiditou a nepřesným dávkováním a z dnešního pohledu i vysokou radiační zátěží pro personál (8).

Zásadní průlom nastal na přelomu 80. a 90. let, kdy byl do rutinní klinické praxe zaveden transrektální ultrazvuk (TRUS), který umožnil perkutánní implantaci se zobrazováním v reálném čase. Tím se položily základy moderní permanentní intersticiální LDR-BT, která využívá trvalé implantace radioaktivních „zrn" obsahujících jód-125 nebo palladium-103. V roce 1995 byla publikována jedna z prvních randomizovaných studií srovnávající LDR-BT s radikální prostatektomií a EBRT, přičemž výsledky naznačovaly srovnatelnou účinnost při nižší míře hospitalizace a kratší rekonvalescenci (9).

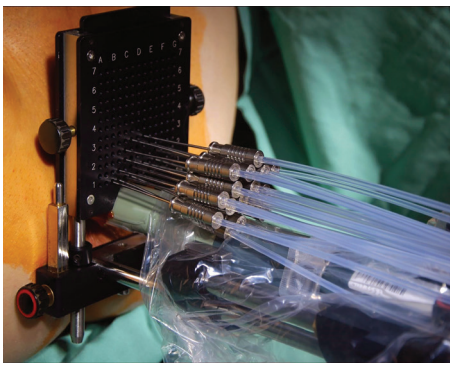
Na přelomu milénia došlo k postupnému rozšíření HDR-BT, původně využívané v jiných onkologických indikacích (zejména v léčbě gynekologických nádorů). HDR-BT umožňuje přesné frakcionované ozařování pomocí dočasně zaváděných katetrů, využívá krokovací zdroj záření, je řízena počítačem a dávkově optimalizována na základě trojrozměrného plánování. Při kombinaci s externí radioterapií umožňuje HDR-BT významnou eskalaci dávky bez dramatického zvýšení toxicity (10).

Z hlediska vývoje indikací byla LDR-BT původně vyhrazena jako samostatná metoda léčby pouze pacientům s nízce rizikovým onemocněním (Tab. 1), později se spektrum rozšířilo i na některé pacienty s intermediate-risk nemocí a přidala se i možnost kombinace s EBRT (6). Proti tomu HDR-BT se primárně etablovala hlavně jako doplňková metoda k EBRT u pacientů s vyšším rizikem relapsu (11).

Obr. 1. *Transrektální ultrazvukový přístroj používaný při zavádění jehel pro brachyterapii prostaty. Na snímku je zobrazen specializovaný ultrazvukový systém s transrektální sondou, který slouží k přesné vizualizaci prostaty během implantace radioaktivních zrn (seedů) nebo dočasného zavádění jehel pro HDR (high-dose-rate) brachyterapii. Sonda je uchycena ve stepperu (krokovacím zařízení). Ultrazvukové zobrazení v reálném čase hraje klíčovou roli při navigaci a plánování v rámci moderních technik intersticiální brachyterapie prostaty*



Obr. 2. *Zavedení aplikačních jehel skrze perineální šablonu při HDR brachyterapii prostaty. Na obrázku je zachycen detail perineální šablony (template) s rastrací (mřížkou) označenou alfanumericky, skrze kterou jsou transperineálně zavedeny aplikační jehly do prostaty. Jehly jsou propojeny s plastovými aplikačními tubusy, které slouží k zavedení vedení radioaktivního zářiče během vysokodávkové (HDR – high-dose-rate) brachyterapie. Tato metoda umožňuje přesné prostorové rozmístění zdroje záření podle předem naplánovaného ozařovacího schématu*



V posledním desetiletí došlo k dramatickému rozvoji plánovacích technologií. Zatímco dříve byla dávková distribuce plánována na základě jednoduchých 2D rekonstrukcí, dnes se běžně používá 3D obrazové plánování s TRUS, počítačové tomografie (CT), magnetické rezonance (MRI) nebo kombinací jednotlivých vyšetření. Zavádění tzv. real-time planning systémů umožnilo intraoperační úpravu distribuce zdrojů podle aktuálního tvaru prostaty a okolních rizikových struktur. Moderní doporučení vycházejí z komplexního hodnocení nejen klinického stadia, ale také biologických vlastností nádoru, prediktivních biomarkerů a přání pacienta (6, 12).

Brachyterapie se tak k roku 2025 nachází ve fázi plné integrace do multimodálních přístupů k léčbě karcinomu prostaty. Zatímco v minulosti byla vnímána jako alternativa k radikální prostatektomii nebo EBRT, dnes je chápána jako samostatně plnohodnotná a technicky vysoce přesná léčba, jejíž efektivita je podložena robustními klinickými daty. V kombinaci s dalšími modalitami nabízí možnost personalizované eskalace léčby u rizikových pacientů, zatímco její bezpečnostní profil ji činí atraktivní volbou pro nízce rizikové nemocné.

Klíčové aspekty a současné trendy

Technologické aspekty brachyterapie: LDR vs. HDR

Jedním ze základních rozdělení brachyterapie prostaty je klasifikace podle dávkového příkonu na LDR-BT a HDR-BT.

Tab. 1. *Klasifikace rizikových skupin u lokalizovaného karcinomu prostaty. Rozdělení pacientů do čtyř rizikových kategorií na základě kombinace tří klíčových parametrů choroby: klinického stadia dle TNM klasifikace, koncentrace prostatického specifického antigenu (PSA) v krevním séru v době diagnózy a Gleasonova skóre určeného z iniciální biopsie. Toto rozdělení slouží jako základ pro výběr vhodné léčebné strategie (NCCN Guidelines – Prostate Cancer. Version 2.2025; EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2024)*

Riziková skupina	TNM Staging	PSA	Gleason skóre
Nízké riziko	T1–T2a	< 10	≤ 6
Příznivé střední riziko	T2b–T2c	10–20	7a (3 + 4)
Nepříznivé střední riziko	T2c	10–20	7b (4 + 3)
Vysoké riziko	≥T3a	> 20	≥ 8

LDR-BT je prováděna formou permanentní implantace malých radioaktivních částic („zrn“) obsahujících izotopy jód-125 nebo palladium-103, které zůstávají po vyzáření předepsané dávky trvale v prostatické tkáni. Tento postup se většinou provádí jednorázově v anestezii (spinální nebo celkové), s následným krátkým sledováním a ambulantním režimem. Výhodou je hlavně jednorázová aplikace a krátká doba hospitalizace.

HDR-BT proti tomu využívá dočasně zavedené aplikátory (jehly nebo katetry), do nichž je po dobu několika minut zaváděn radioizotop (nejčastěji iridium-192). Proces ozáření a dávkové distribuce je řízený dálkově pomocí počítače. Tento přístup umožňuje extrémně přesné dávkování a optimalizaci dávky pomocí tzv. inverzního plánování. HDR-BT se používá vzácněji jako monoterapie (obvykle 2–3 frakce po 10–13,5 Gy), nebo častěji v kombinaci s EBRT (např. 15 Gy ve 2 frakcích + EBRT 45 Gy). Hlavní výhodou HDR-BT je flexibilita dávkování a možnost přizpůsobit plán aktuálnímu tvaru prostaty, objemu a poloze rizikových struktur (uretra, rektum, neurovaskulární svazky) (6).

Pokročilé zobrazování a plánování

Současným standardem plánování brachyterapie je 3D obrazově naváděné plánování (image-guided brachytherapy), které kombinuje TRUS, CT a v některých centrech i multiparametrickou MRI. Dále se rozvíjí tzv. real-time planning – intraoperační adaptivní plánování, které umožňuje změnu polohy zdrojů během výkonu na základě aktuálního cílového objemu, tvaru prostaty a rozložení implatačních jehel (nepřesnosti při zavádění). Tato metoda je obzvláště důležitá u HDR-BT, kde i milimetrové odchylky mohou ovlivnit dávkovou distribuci (13).

Indikace a kontraindikace brachyterapie

LDR-BT je standardně indikována u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty nízkého až vybraných pacientů středního rizika podle doporučení odborných společností. Typickým kandidátem pro LDR-BT je pacient s klinickým stadiem T1c až T2a, Gleasonovým skóre ≤ 6 (v některých případech i 3 + 4), hladinou PSA do 20 ng/ml a objemem prostaty do 50–60 cm^3. Dále by neměly být vyjádřeny symptomy významnější obstrukce dolních močových cest, hodnocené např. pomocí IPSS skóre, očekávaná délka života minimálně 10 let. LDR-BT je preferována zejména u pacientů, kteří upřednostňují jednorázovou léčbu s krátkou hospitalizací a nízkým toxickým profilem (6).

Mezi kontraindikace LDR-BT patří velký objem prostaty (nad 60 cm^3), pubická interference, výrazná symptomatika dolních močových cest, předchozí transuretrální resekce prostaty s rizikem porušení uretry, zánětlivá onemocnění rekta (např. Crohnova choroba) nebo rektální píštěl. Relativní kontraindikaci představuje také předchozí radioterapie v oblasti malé pánve (6).

HDR-BT nachází uplatnění především v kombinaci se zevní radioterapií u pacientů se středně a vysoce rizikovým karcinomem prostaty, případně u vybraných nízce rizikových pacientů jako samostatná léčba. Indikována je zejména u nemocných s klinickým stadiem T1c až T3a. Vhodný je objem prostaty do přibližně 60–70 cm^3 a anatomické poměry umožňující transperineální zavedení jehel pod kontrolou transrektální ultrasonografie (nepřítomnost pubické interference) (6).

Mezi kontraindikace HDR-BT patří anatomické abnormality znemožňující bezpečnou aplikaci jehel (například deformity pánve nebo předchozí chirurgické zákroky), aktivní infekce močových cest nebo rekta, výrazné poruchy koagulace, nemožnost provedení výkonu v anestezii nebo nemožnost polohování pacienta do litotonické polohy. Relativní kontraindikaci může představovat neochota pacienta podstoupit opakované zákroky při frakcionovaném režimu (6).

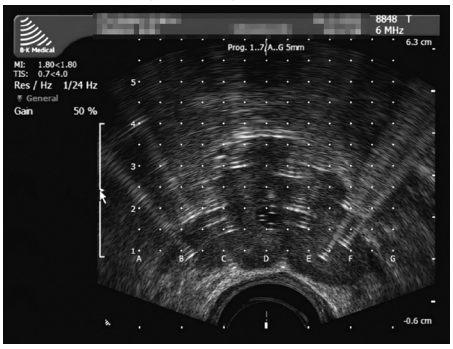
Mezinárodní rozdíly v praxi a dostupnosti

Z hlediska geografických rozdílů je patrná výrazná variabilita v přístupu k brachyterapii. V USA a Japonsku dominuje nízkodávková brachyterapie (LDR-BT), zatímco například ve Skandinávii, Francii a Německu se ve větší míře prosazuje vysoce dávková brachyterapie (HDR-BT). Tato rozdílnost je dána nejen technologickými možnostmi, ale i historickým vývojem, dostupností školených specialistů a národními doporučeními. Například ve Francii bylo v roce 2021 až 45 % radiačně

Obr. 3. ***Kompletní sestava pro provedení HDR brachyterapie prostaty. Pohled na operační sál.*** *Fotografie zachycuje operační sál vybavený technologií pro vysokodávkovou intersticiální brachyterapii prostaty. Vlevo je ultrazvukový přístroj s transrektální sondou zajišťující real-time obraz prostaty během implantace jehel. Střední část zobrazuje pacienta v litotonické poloze s perineálně zavedenými jehlami vedenými skrze šablonu; jehly jsou napojeny na ozařovací aplikátory. Vpravo je zobrazen HDR afterloader – přístroj pro automatizované zavádění radioaktivního zdroje (nejčastěji Ir-192) do jednotlivých aplikátorů podle naplánovaného dávkového schématu. Na pozadí lze na dvou monitorech vidět kontrolní snímky z C-ramene (fluoroskopie), které slouží k verifikaci polohy jehel a jejich hloubky*



Obr. 4. ***Transverzální transrektální ultrazvukový obraz prostaty s viditelnými jehlami během implantace.*** *Zobrazen je transverzální řez prostatou pořízený transrektální ultrazvukovou sondou během výkonu HDR brachyterapie. Mřížka s označením pozic (A–G, 1–5) odpovídá perineální šabloně a slouží k navigaci jednotlivých aplikačních jehel. V obraze jsou patrné hyperdenzní linie (echogenní stíny), které představují zavedené jehly v jednotlivých pozicích šablony, např. E3, F3 a G3. Ultrazvukové zobrazení umožňuje přesné sledování zavádění jehel, kontrolu jejich hloubky i korekci případných odchylek během zákroku*



léčených pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty léčeno kombinací EBRT + HDR-BT, zatímco v USA to bylo pouze 9 % (14). Dostupnost brachyterapie je rovněž nerovnoměrná i v rámci jednotlivých států. V České republice je HDR-BT koncentrována do několika vysoce specializovaných center, zatímco většina LDR-BT implantací je prováděna jen

Tab. 2. *Příklady nejčastějších režimů brachyterapie, které vykazují přijatelnou účinnost a toxicitu. Převzato a upraveno z NCC standardů (NCCN Prostate cancer Version 2.2025 – April 16, 2025)*

Režim	Preferovaná dávka	Riziková skupina dle NCCN stratifikace			
		Nízké riziko	Příznivě střední riziko	Nepříznivě střední riziko	Vysoké riziko
Brachyterapie jako monoterapie					
LDR Jód-125 Palladium-103 Cesium-131	 145 Gy 125 Gy 115 Gy	✓	✓	✓	
HDR Iridium-192	13,5 Gy × 2 9,5 Gy BID × 2	✓	✓	✓	
Brachyterapie jako boost k zevní radioterapii (45–50 Gy 25–28 frakcí)					
LDR Iod-125 Palladium-103 Cesium-131	 110–115 Gy 90–100 Gy 85 Gy			✓	✓
HDR Iridium-192	15 Gy × 1 10,75 Gy × 2			✓	✓

na několika málo pracovištích, především z důvodu logistické náročnosti a personálních kapacit (3, 12).

Významnou překážkou širšího rozvoje brachyterapie v českém prostředí je navíc její ekonomická nevýhodnost. Při použití HDR-BT, ať už samostatně nebo v kombinaci s EBRT, se provádějící pracoviště často dostává do finanční (bodové) ztráty ve srovnání s úhradou samotné EBRT. Proti tomu LDR-BT ve formě implantace permanentních zrn není z veřejného zdravotního pojištění hrazena vůbec, lze ji tedy nabídnout pouze samoplátcům. V důsledku toho zůstává tato efektivní léčebná metoda v běžné klinické praxi spíše okrajová, navzdory mezinárodní odborné podpoře. Dalším klíčovým limitujícím faktorem je vysoká technologická a personální náročnost provádění brachyterapie. HDR-BT vyžaduje sofistikované plánovací systémy, zkušený tým lékařů, fyziků a radiologických asistentů, dostupnost intraoperačního zobrazování a stabilní dodávky radionuklidů. V mnoha regionech, zejména mimo univerzitní centra, chybí potřebná infrastruktura i kvalifikovaný personál k implementaci této metody. Tato centralizace výkonů pak vede k nerovnoměrné dostupnosti, delším čekacím lhůtám a nutnosti cestování pacientů, což může být bariérou zejména pro starší nebo komorbidní nemocné. Podmínky úhrad v některých zdravotních systémech navíc stále vycházejí z historických sazeb, které neodrážejí skutečnou ekonomiku moderní brachyterapie, a tím dále odrazují centra od jejího zavádění.

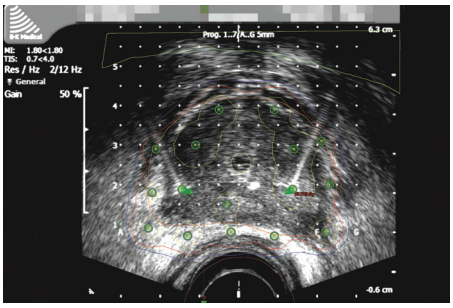
Současná omezení a kontroverze

Přestože je brachyterapie v roce 2025 plně etablovanou modalitou v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty, její širší implementaci a optimální využití brání řada praktických, organizačních i vědeckých překážek. Tato kapitola se zaměřuje na hlavní oblasti kontroverzí a limitací, které ovlivňují klinickou praxi i design výzkumu.

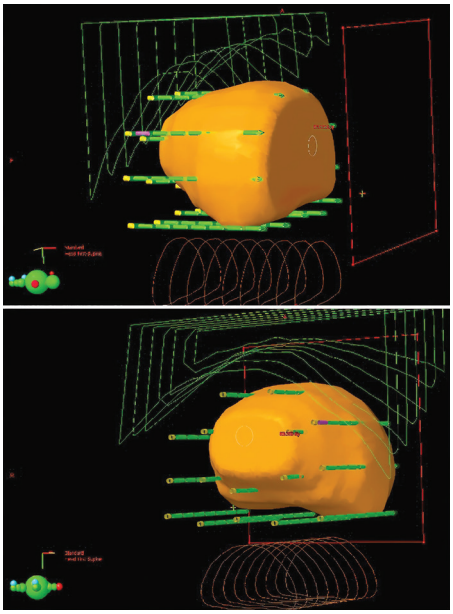
Nejednotnost v indikacích a metodologii studií

Jedním z největších problémů je variabilita indikací mezi jednotlivými zeměmi, dokonce i mezi jednotlivými centry, diskrepance lze nalézt i v doporučeních odborných společností, kdy nejvíce diskutovanou skupinou jsou hlavně onemocnění vyššího rizika (3, 6, 15). Tato nejednotnost se odráží i v designu klinických studií, kde často chybí standardizace rizikových skupin, dávkových režimů, plánovacích protokolů i hodnocení výstupů. Mnoho dat pochází z retrospektivních analýz nebo observačních studií, které jsou zatíženy výběrovým a publikačním biasem. Randomizované kontrolované studie (RCT), které by srovnávaly různé dávkové režimy (např. HDR-BT vs. LDR-BT, nebo HDR-BT + EBRT vs. EBRT samotná), jsou stále relativně vzácné a často poddimenzované (3–6, 12). Velká část důkazní báze, na níž jsou postaveny současné indikace brachyterapie, pochází z observačních studií, retrospektivních analýz nebo registry-based výzkumů. Tyto přístupy jsou sice cenné, ale neumožňují spolehlivou kontrolu nad biasem, zejména výběrovým a detekčním.

Obr. 5. ***Transverzální transrektální ultrazvukový řez s plánem rozložení dávky záření během HDR brachyterapie prostaty.*** *Na zobrazeném ultrazvukovém řezu jsou znázorněny izodózové křivky, reprezentující plánované rozložení dávky záření v cílové oblasti (prostata) a jejím okolí. Barevné kontury (červená, oranžová, žlutá, modrá) vyznačují různé hladiny aplikované dávky, přičemž červená linie odpovídá 100 % předepsané dávky. Zelené kruhové symboly označují pozice aktivních bodů v jednotlivých aplikátorech. Na obrázku jsou dále viditelné anatomické kontury cílového objemu prostaty (oranžově), uretry (žlutě) a rektální stěny (hnědá kontura dorzálně)*



Obr. 6. ***Třídimenzionální zobrazení kontury cílového objemu (CTV) a zavedených jehel při HDR brachyterapii prostaty.*** *Obrázky znázorňují 3D rekonstrukci cílového objemu – prostaty (CTV, oranžová struktura) – s prostorovým rozvržením aplikačních jehel (zeleně) v plánovacím systému. Jehly jsou zavedeny skrze perineum a v jejich těle jsou patrné jednotlivé aktivní body (zelené značky), kde dochází k dočasné pozici radioaktivního zářiče (Ir-192). Horní panel zobrazuje axiální (transverzální) pohled, dolní pak sagitální projekci. 3D vizualizace poskytuje přehled o vzájemném vztahu mezi zavedenými jehlami a cílovou strukturou a slouží ke kontrole geometrického pokrytí prostaty a správnému rozmístění ozařovacích bodů. Tato fáze je klíčová pro optimalizaci dávkového plánu s cílem maximálního pokrytí CTV při současné ochraně rizikových orgánů (OAR), jako jsou rektum a uretra*



Ačkoliv jsou dostupná data do určité míry problematická, některé systematické přehledy a metaanalýzy již byly publikovány a umožňují alespoň orientační odhad účinnosti brachyterapie i bez rozsáhlých randomizovaných studií. Například Greenbergerova metaanalýza ukazuje, že kombinace EBRT s brachyterapií může být z hlediska specifické mortality srovnatelná, nebo dokonce výhodnější oproti samotné prostatektomii (16). Další autoři shrnují výsledky randomizovaných studií, v nichž brachyterapie jako boost k EBRT významně zlepšila biochemickou kontrolu oproti samotné EBRT, byť za cenu mírně vyšší toxicity (17). Na specifickou oblast fokální nebo parciální brachyterapie se zaměřuje metaanalýza autorů pod vedením Gutierrez-Valencia. Tento přehled shrnuje výsledky dvaceti šesti randomizovaných studií a potvrzuje příznivý toxický profil i slibné výsledky u vybraných pacientů s lokalizovaným onemocněním (18). Naopak metaanalýza zaměřující se na kombinaci různých forem radioterapie s ADT pak ukazuje, že kombinace EBRT s ADT pravděpodobně přináší lepší celkové přežití než kombinace EBRT s brachyterapií bez hormonální léčby, což zdůrazňuje význam optimální sekvence a kombinace léčebných modalit a nenahraditelnou roli ADT i při využití brachyterapie (19). Přestože tedy randomizovaná data zůstávají omezená, tyto metaanalýzy představují důležitý rámec pro klinické rozhodování a ukazují potenciál brachyterapie jako účinné součásti multimodální léčby.

Nedostatky v dlouhodobém sledování toxicity a funkčních výstupů

Většina publikací o brachyterapii se zaměřuje na statistické ukazatele přežití (např. bPFS, metastasis-free survival, overall survival), zatímco údaje o dlouhodobé toxicitě, kvalitě života a pacientských preferencích jsou omezené. Hodnocení toxicity je navíc často subjektivní, variabilní mezi centry a málo korelováno s pacientem hlášenými výstupy toxicity. Například chronická rektální toxicita ≥ G2 se udává mezi 1–5 % u LDR-BT a až 10 % u HDR-BT v kombinaci s EBRT, ale údaje se výrazně liší podle plánovací techniky, ochrany rektální stěny a definic toxicity. Uretrální striktury jsou dalším častým problémem, zejména u pacientů s větším prostatickým objemem nebo opakovanými instrumentacemi (3, 12). Absence dlouhodobých funkčních dat ztěžuje informované rozhodování pacientů a lékařů.

Směřování budoucího výzkumu

V posledních letech se do plánování brachyterapie začínají implementovat nástroje umělé inteligence (AI), zejména pro automatické označování objemů, predikci toxicity a optimalizaci dávkových plánů, detekci pozice katetrů a zrn. Algoritmy hlubokého učení využívající radiomické parametry z mpMRI a TRUS umožňují lepší identifikaci rizikových oblastí prostaty a mohou přispět ke zlepšení plánování léčby (20). Rovněž genomické klasifikace (např. Decipher, Prolaris) se ukazují jako slibné nástroje pro stratifikaci pacientů – první studie ukazují, že pacienti s příznivým genomickým profilem mohou profitovat z méně agresivní léčby, zatímco pacienti s vysokým genomickým rizikem by mohli být indikováni ke kombinovaným přístupům (HDR-BT + EBRT + ADT) (21).

Význam brachyterapie jako modality kurativní léčby lokalizovaného karcinomu prostaty je v odborné literatuře dobře doložen. Přesto zůstává značný potenciál pro další rozvoj – ať už ve směru optimalizace klinických výsledků, redukce toxicity, personalizace přístupu nebo technologických inovací. V této kapitole jsou shrnuty klíčové oblasti, které by měly být prioritou výzkumných programů v následujících letech.

Rostoucí dostupnost genomických testů (např. Oncotype DX, Decipher, Prolaris) umožňuje přesnější stratifikaci pacientů podle biologického rizika relapsu. Kombinace těchto testů s klinickými parametry (např. Gleasonovo skóre, PSA, staging) může pomoci rozhodnout, kteří pacienti profitují z monoterapie a kteří vyžadují eskalaci dávky nebo kombinovanou modalitu (22).

Umělá inteligence (AI), zejména algoritmy hlubokého učení, jsou již dlouhodobě testovány pro automatické označování cílových objemů (CTV, PTV), predikci GTV z MRI nebo plánování distribuce zdrojů. Modely AI mohou rovněž pomoci odhadnout pravděpodobnost toxicity na základě individuálních charakteristik pacienta a anatomických vztahů (23).

Závěr

Brachyterapie se v roce 2025 nachází na křižovatce mezi osvědčenou technologií a dynamicky se rozvíjejícím oborem personalizované onkologické péče. Za posledních třicet let došlo k významnému pokroku – od rudimentárních manuálních implantací až po vysoce přesné, obrazem řízené dávkové plánování podporované umělou inteligencí. V kontextu léčby lokalizovaného karcinomu prostaty představuje brachyterapie modalitu s vysokou kurativní

Tab. 3. *Srovnání režimů radioterapie u karcinomu prostaty podle BED, EQD2 a doby léčby*

Režim léčby	Frakcionace	α/β	BED (Gy)	EQD2 (Gy)	Doba trvání léčby
EBRT (konvenční)	78 Gy/39 frakcí	1,5	182	78	7–8 týdnů
		3	130	78	
EBRT (hypofrakcionace)	60 Gy/20 frakcí	1,5	180	77,1	4 týdny
		3	120	72	
EBRT + HDR-BT (kombinace)	EBRT 50 Gy/25 HDR 2 × 8 Gy	1,5	173,6	74,4	6 týdnů
		3	119,8	71,9	
HDR-BT (monoterapie)	3 × 11 Gy	1,5	275	117,9	1–2 dny na aplikaci
		3	154	92,4	
LDR I-125 (monoterapie)	145 Gy	1,5	239,3	102,6	1–2 dny
		3	192,2	115,3	

*Pro každý režim jsou uvedeny výpočty **biologicky účinné dávky (BED)** a **ekvivalentní dávky při 2 Gy frakcích (EQD2)** pro dvě různé hodnoty α/β – **1,5** (odpovídá radiosenzitivitě nádorových buněk prostaty) a **3** (používané pro zdravé okolní tkáně nebo srovnávací účely). Tabulka slouží k porovnání biologické účinnosti různých technik radioterapie a orientačního trvání léčby. **EBRT** – External Beam Radiotherapy = zevní radioterapie; **HDR-BT** – High-Dose-Rate Brachytherapy = vysokodávková brachyterapie; **LDR I-125** – Low-Dose-Rate Brachytherapy s izotopem jodu-125, trvalá implantace; **Frakcionace** – rozdělení celkové dávky do jednotlivých dávek (frakcí); **α/β** – poměr radiosenzitivity nádorových a zdravých tkání, důležitý pro výpočet biologické účinnosti (LQ výpočtový model); **BED (Gy)** – Biologically Effective Dose – biologicky účinná dávka, zahrnuje efekt celkové dávky i režimu aplikace; **EQD2 (Gy)** – Equivalent Dose in 2 Gy fractions – dávka přepočtená na standardní frakcionaci 2 Gy, umožňuje srovnání různých režimů*

potencí, výbornou biochemickou kontrolou a přijatelným toxickým profilem.

Léčba je vysoce efektivní jak v monoterapii pro nízce rizikové pacienty, tak v kombinaci s externí radioterapií pro pacienty se středním a vysokým rizikem. Vedle toho se rozvíjí koncepty jako fokální brachyterapie, salvage přístupy či kombinace s imunoterapií a molekulární terapií, které odrážejí přesun směrem k plně individualizované léčbě.

Přes nesporný pokrok však obor čelí celé řadě výzev: metodologická nejednotnost výzkumu, omezený počet randomizovaných studií, nerovnoměrná dostupnost technologií mezi regiony, a konečně i etické otázky týkající se informovaného rozhodování pacientů a rovného přístupu k péči.

Budoucí výzkum by měl být zaměřen na klinicky relevantní otázky s důrazem na dlouhodobé pacientské výstupy, kvalitu života a minimalizaci toxicity. Perspektivu představuje využití genomických a radiomických markerů, AI v plánování, vývoj nových radionuklidů a transdisciplinární koordinace péče. Zásadní bude rovněž vytvoření robustních, interoperabilních datových registrů pro sledování kvality, účinnosti a bezpečnosti napříč centry a zeměmi.

S ohledem na stárnutí populace, rostoucí incidence karcinomu prostaty a očekávání pacientů v oblasti zachování funkčních výstupů má brachyterapie potenciál zaujmout ještě důležitější místo v onkologických algoritmech. Za předpokladu zachování technické kvality, individualizace přístupu a mezioborové spolupráce může být i nadále základním kamenem kurativní léčby karcinomu prostaty.

Tab. 4. *Porovnání brachyterapie a zevní radioterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty*

Parametr	Brachyterapie	Zevní radioterapie
Dávková eskalace	Vyšší, vysoce cílená do prostaty	Omezená okolními strukturami (rektum, močový měchýř)
Délka léčby	LDR: 1 den (trvalá implantace) HDR: 1–2 dny (frakce)	IG-VMAT: 4–8 týdnů
Lokalizace dávky	Přímé uložení radioaktivních zdrojů do prostaty	Zevní zdroj záření – vyšší dávka i do okolních orgánů
Riziko rektální toxicity	Nižší – zejména při použití MRI-plánování a distančních pomůcek	Vyšší, zvláště bez použití moderních technik (např. hydrogel, IGRT)
Logistická náročnost	Vyšší (operační tým, plánování, logistika radioizotopů)	Nižší akutní nároky, ale delší doba ozařování
Preferovaná u	Mladší pacienti bez komorbidit, lokální dostupnost BT centra	Pacienti s komorbiditami, vyšší věk, centra bez brachyterapie

*Přehled klíčových klinických rozdílů mezi **brachyterapií** (LDR/HDR) a **zevní radioterapií** (např. IG-VMAT) z hlediska dávkování, průběhu léčby, toxicity a logistických aspektů. Obě modality mají své výhody a indikace v závislosti na rizikovém profilu pacienta, věku, komorbiditách i dostupnosti technologií*

LITERATURA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

2. Zhu Y, Koethe B, Ollendorf DA, et al. Effect of the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendations on Prostate-Specific Antigen Screening in a Medicare Advantage Population. Med Care. 2022;60(12):888-894. doi: 10.1097/MLR.0000000000001775. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36038520.

3. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al., EAU-EANM--ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2024;86(2):148-163. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027. Epub 2024 Apr 13. PMID: 38614820.

4. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. Radiother Oncol. 2013;107(3):325-332. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.002. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23773409.

5. Deville C Jr, Kamran SC, Morgan SC, et al. Radiation Therapy Summary of the AUA/ASTRO Guideline on Clinically Localized Prostate Cancer. Pract Radiat Oncol. 2024;14(1):47-56. doi: 10.1016/j.prro.2023.09.007. PMID: 38182303.

6. Henry A, Pieters BR, André Siebert F, et al. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. Radiother Oncol. 2022;167:244-251. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.047. Epub 2022 Jan 6. Erratum in: Radiother Oncol. 2025 May;206:110791. doi: 10.1016/j.radonc.2025.110791. PMID: 34999134.

7. Virgo KS, Rumble RB, Talcott J. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2023;41(20):3652-3656.

8. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. Cancer. 1998;83(5):989-1001. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980901)83:5<989::aid-cncr26>3.0.co;2-q. PMID: 9731904.

9. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280(11):969-974. doi: 10.1001/jama.280.11.969. PMID: 9749478.

10. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. Radiother Oncol. 2007;84(2):114-120. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.011. Epub 2007 May 24. PMID: 17531335.

11. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP et al. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. JAMA. 2018;319(9):896-905. doi: 10.1001/jama.2018.0587. PMID: 29509865; PMCID: PMC5885899.

12. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol. 2024;86(2):164-182. doi: 10.1016/j.eururo.2024.04.010. Epub 2024 Apr 29. PMID: 38688773.

13. Pons-Llanas O, Roldan-Ortega S, Celada-Alvarez F, et al. Permanent seed implant brachytherapy in low-risk prostate cancer: Preoperative planning with 145 Gy versus real-time intraoperative planning with 160 Gy. Rep Pract Oncol Radiother. 2018;23(4):290-297. doi: 10.1016/j.rpor.2018.06.009. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30090029; PMCID: PMC6078161.

14. Kissel M, Crehange G, Graff P. Stereotactic Radiation Therapy versus Brachytherapy: Relative Strengths of Two Highly Efficient Options for the Treatment of Localized Prostate Cancer. Cancers (Basel). 2022;14(9):2226. doi: 10.3390/cancers14092226. PMID: 35565355; PMCID: PMC9105931.

15. (NCCN), N.C.C.N. NCCN Guidelines Prostate Cancere Version 2.2025. 2025 [cited 2025 5.6.2025]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

16. Greenberger BA, Zaorsky NG, Den RB. Comparison of Radical Prostatectomy Versus Radiation and Androgen Deprivation Therapy Strategies as Primary Treatment for High-risk Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus. 2020;6(2):404-418. doi: 10.1016/j.euf.2019.11.007. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31813810.

17. Kee DLC, Gal J, Falk AT, et al. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. Cancer Treat Rev. 2018;70:265-271. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.10.004. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30326422.

18. Gutiérrez-Valencia E, Navarro-Domenech I, et al. Partial or focal brachytherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 2025;98(1167):354-367. doi: 10.1093/bjr/tqae254. PMID: 39700435; PMCID: PMC11840170.

19. Jackson WC, Hartman HE, Dess RT, et al. Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. J Clin Oncol. 2020;38(26):3024-3031. doi: 10.1200/JCO.19.03217. Epub 2020 May 12. PMID: 32396488; PMCID: PMC8265327.

20. Cuocolo R, Cipullo MB, Stanzione A, et al. Machine learning applications in prostate cancer magnetic resonance imaging. Eur Radiol Exp. 2019;3(1):35. doi: 10.1186/s41747-019-0109-2. PMID: 31392526; PMCID: PMC6686027.

21. Freedland SJ, Choeurng V, Howard L, et al. Utilization of a Genomic Classifier for Prediction of Metastasis Following Salvage Radiation Therapy after Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2016;70(4):588-596. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.008. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26806658.

22. Spratt DE, Yousefi K, Deheshi S, et al. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men After Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. J Clin Oncol. 2017;35(18):1991-1998. doi: 10.1200/JCO.2016.70.2811. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28358655; PMCID: PMC6530581.

23. Holzschuh JC, Mix M, Ruf J, et al. Deep learning based automated delineation of the intraprostatic gross tumour volume in PSMA-PET for patients with primary prostate cancer. Radiother Oncol. 2023;188:109774. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109774. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37394103; PMCID: PMC10862258.

Nádory žlučových cest

Marián Liberko[1, 2], Renata Soumarová[1, 2]
[1]Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
[2]3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Nádory žlučových cest představují závažný medicínský problém vzhledem k vysoké mortalitě. V případě časných stadií jsou pacienti po potenciálně kurativním chirurgickém výkonu indikováni k pooperační terapii s cílem snížení rizika recidivy a prodloužení přežití. Většina pacientů s nádory žlučových cest je diagnostikována v lokoregionálně pokročilém a/nebo metastatickém stadiu. Standardem léčby pro tyto pacienty je systémová terapie, nově v kombinaci s imunoterapií. Prohlubování poznatků o molekulární biologii tohoto onemocnění umožňuje u části pacientů volit léčbu na míru konkrétnímu pacientovi dle přítomnosti specifické targetabilní alterace. Článek poskytuje přehled aktuálních možností terapie tohoto onemocnění napříč stadii.

Klíčová slova: nádory žlučových cest, NGS testování, systémová léčba, imunoterapie, cílená terapie.

Biliary tract cancer

Biliary tract tumors represent a serious medical problem due to the high mortality rate. In the case of early stages, after potentially curative surgery, patients are indicated for postoperative therapy to reduce the risk of recurrence and prolong survival. Most patients with biliary tract cancer are diagnosed at locoregionally advanced and/or metastatic stages. The standard of care for these patients is systemic therapy, now combined with immunotherapy. Increasing knowledge of the molecular biology of this disease allows tailored treatment to be selected in a proportion of patients according to the presence of a specific targetable alteration. This article provides an overview of current therapeutic options for this disease across stages.

Key words: biliary tract tumors, NGS testing, systemic therapy, immunotherapy, targeted therapy.

Úvod

Nádory žlučových cest tvoří přibližně < 1 % všech nádorů. Cholangiocelulární karcinom (CCA) je druhým nejčastějším nádorem jater po hepatocelulárním karcinomu a představuje asi 10–15 % primárních nádorů jater (1). Z anatomického hlediska lze nádory žlučových cest rozdělit na iCCA, perihilární (pCCA) a dCCA. V naprosté většině případů se jedná o adenokarcinomy.

Etiologie CCA je multifaktoriální a do jisté míry závisí na specifických rizikových faktorech jednotlivých regionů. Společným rizikovým faktorem pro nádory žlučových cest je chronický zánět epitelu žlučových cest. Je známá asociace mezi výskytem cirhózy, infekce HBV, HCV a CCA. Nezanedbatelným rizikovým faktorem vzniku CCA je i diabetes mellitus, obezita, resp. metabolický syndrom. V případě nádoru žlučníku je obecně přijímaným rizikovým faktorem chronická cholecystitida, žlučníkové kameny, porcelánový žlučník, polypy žlučníku (1).

Incidence CCA je odlišná v jednotlivých regionech, nicméně globálně je patrný trend k vzestupu incidence intrahepatálního (iCCA) a pokles incidence distálního (dCCA) cholangiokarcinomu. Vzhledem k asymptomatickým časným stadiím iCCA je toto onemocnění v naprosté většině diagnostikováno jako lokálně pokročilé nebo metastatické, zatímco v přípa-

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(4):230-236**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.043**
Článek přijat redakcí: 15. 6. 2025
Článek přijat k tisku: 2. 7. 2025

MUDr. Marián Liberko, Ph.D.
marian.liberko@fnkv.cz

dě dCCA, kde je častým prvním příznakem obstrukční ikterus, je vyšší procento pacientů diagnostikováno v non-metastatickém stadiu (2).

V současnosti vzhledem k pokrokům v molekulární biologii dochází obecně v onkologii k odklonu od přístupu one-size-fits-all k více personalizovanému přístupu, kdy je terapie volena dle ne/přítomnosti specifických prediktivních a prognostických markerů. Ukazuje se, že CCA je onemocnění velmi bohaté na potenciálně targetabilní alterace. Frekvence výskytu a zastoupení jednotlivých alterací je odlišná mezi jednotlivým anatomickými lokalizacemi, s nejvyšším výskytem potenciálně targetabilních alterací v případě iCCA (zejména IDH1, FGFR2). V případě dCCA jsou to zejména alterace BRAF a Her2 (typicky u nádorů žlučníku (3, 4).

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

Nemetastatické onemocnění – operační výkon a adjuvantní terapie

U časných stadií CCA je metodou volby potenciálně kurativní chirurgický výkon s následnou adjuvantní terapií ke snížení rizika recidivy onemocnění, která se uvádí až v 80 % v horizontu 3 let od resekce (5, 6).

BCAT, randomizovaná studie fáze III, hodnotila u pacientů po resekci efekt adjuvantního gemcitabinu vs. observace. Do studie byli zařazeni pouze pacienti s pCCA a dCCA. Celkem 225 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1. Výsledky studie byly negativní a nebyl prokázán benefit adjuvantního gemcitabinu po resekci (mOS 62,3 vs. 63,8 měsíce, HR 1,01, p = 0,964). Rovněž nebyl pozorován rozdíl v parametru doby do relapsu (mRFS: 36,0 vs. 39,9 měsíce, HR 0,93, p = 0,693). Signifikantní benefit ve prospěch adjuvantní chemoterapie nebyl nalezen ani v případě podskupin stratifikovaných dle postižení lymfatických uzlin a R0 vs. R1 resekce. Nicméně plánovaných 6 cyklů adjuvantního gemcitabinu dle protokolu dokončilo pouze 52,1 % z důvodu toxicity (7).

Benefit kombinovaného režimu v populaci pacientů s metastatickým onemocněním vedl ke snahám testovat platinový dublet v adjuvantním podání. PRODIGE 12, randomizovaná studie fáze III, hodnotila efekt adjuvantního režimu GEMOX vs. observace u pacientů s CCA bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru. Primárním cílem studie byl RFS. Celkem 196 pacientů bylo randomizováno 1 : 1. Ani tato studie nepřinesla benefit v RFS pro pacienty léčené režimem GEMOX vs. observace (30,4 vs. 18,5 měsíce, HR 0,88, p = 0,48). Obdobně nebyl nalezen benefit v parametru mOS (75,8 vs. 50,8 měsíce, HR 1,08, p = 0,74). Zajímavým poznatkem studie bylo, že adjuvantní GEMOX neměl negativní vliv na čas do deteriorace kvality života pacientů ve srovnání s observací (8).

CCA je velmi heterogenní onemocnění jednak co se týká anatomické lokalizace, výskytu potenciálně targetabilních alterací, R0 vs. R1 resekce, N0 vs. N1 onemocnění. Skutečnost, že studie, které randomizovaly pacienty bez ohledu na anatomickou lokalizaci, R0 vs. R1 resekci, nebo postižení lymfatických uzlin byly negativní, byla snaha zjistit, zda u více selektované populace pacientů s CCA bude benefit adjuvantní chemoterapie prokázán.

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

V současnosti existují pouze 2 studie s adjuvantní chemoterapií, které prokázaly její benefit ve srovnání s observací: anglická studie BILCAP a asijská studie ASCOT.

BILCAP, randomizovaná studie fáze III, randomizovala 447 pacientů bez ohledu na anatomickou lokalizaci v poměru 1 : 1 k adjuvantnímu capecitabinu vs. observaci. Primárním cílem bylo OS. V ITT populaci byl mOS 51,1 měsíce v rameni s capecitabinem a 36,4 měsíce v rameni s observací (HR 0,81, p = 0,097). V per protokol populaci byl mOS 53 měsíců v rameni s capecitabinem a 36 měsíců v rameni s observací (HR 0,75, p = 0,028). BILCAP je první studií s adjuvantní terapií u CCA, která prokázala benefit adjuvantní terapie ve srovnání s observací (10). Benefit adjuvantního capecitabinu byl prokázán i při delším mediánu sledování (11). Rovněž byl prokázán benefit bez ohledu na R0 vs. R1 resekci, N0 vs. N1 onemocnění, dobře/středně vs. špatně diferencované nádory (11).

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

Aktuálně jsou očekávané výsledky studie ACTICCA-1, která testuje adjuvantní chemoterapii cDDP + gemcitabin vs. observaci (původní protokol), resp. cDDP + gemcitabin vs. capecitabine, který je aktuálním standardem adjuvantní terapie pacientů s CCA (13).

Vzhledem k poměrně častým lokálním/lokoregionálním recidivám bylo předmětem zájmu i postavení radioterapie v adjuvantní terapii CCA. Nicméně vzhledem k heterogenitě a relativní vzácnosti tohoto typu onemocnění jsou k dispozici většinou retrospektivní data. Jednou z mála prospektivních studií je SWOG 0809, multicentrická studie fáze II, která zahrnovala 79 pacientů s extrahepatálním CCA a karcinomem žlučníku. Zařazováni byli pouze pacienti s T2-4, nebo N1, nebo R1 resekcí. Pacienti byli léčeni 4 cykly adjuvantní kombinované chemoterapie gemcitabin + capecitabine s následnou chemoradioterapií (konkomitantně byl podáván capecitabine). Dvouletý OS byl 65 %, mOS byl 35 měsíců (14). I přes limitované množství pacientů se zdá, že postavení radioterapie v adjuvantní terapii dCCA, pCCA a karcinomu žlučníku může být zvažováno, zejména v případě R1 resekce.

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

Lokoregionálně pokročilé onemocnění – neoadjuvantní terapie

Vzhledem k asymptomatickým časným stadiím je naprostá většina pacientů s CCA diagnostikována v lokoregionálně pokročilém, nebo metastatickém stadiu (navíc často dochází ke generalizaci u pacientů po operaci a adjuvantní terapii).

V řadě případů lokoregionálně pokročilého onemocnění je u řady nádorů (nádory prsu, pankreatu, rekta) indikována neoadjuvantní terapie s cílem downsizingu a downstagingu onemocnění s umožněním potenciálně kurativního chirurgického zákroku. V případě nádorů žlučových cest je k dispozici těchto dat podstatně méně. Důvodem je jednak relativně nižší četnost výskytu této malignity, jednak biologická heterogenita jednotlivých subtypů cholangiokarcinomu v závislosti od lokalizace ve žlučovém stromu, jednak skutečnost, že není znám preferovaný režim chemoterapie +/- zařazení radioterapie do algoritmu, a konečně není ani konsenzus ohledem pokročilosti stadia, kdy je jednoznačně indikována neoadjuvantní terapie.

Recentně na ASCO 2025 byly prezentovány výsledky dvou studií fáze III, které testovaly neoadjuvantní přístup u nemocných s nádory žlučových cest. Studie POLCA-GB randomizovala 124 pacientů s lokoregionálně pokročilým karcinomem žlučníku (T3/T4, N+ a M0 dle stagingové laparoskopie) v poměru 1 : 1 k předoperační chemoterapii (4 cykly cDDP + gemcitabin) vs. předoperační chemoradioterapii a chemoterapii (LD 55–57 Gy na oblast primárního tumoru, resp. 45 Gy na oblast regionálních lymfatických uzlin ve 25 frakcích + 2 cykly cDDP + gemcitabin) s následným chirurgickým výkonem a dokončením adjuvantní chemoterapie (2 cykly cDDP + gemcitabin v rameni s neoadjuvantní chemoterapií a 4 cykly cDDP + gemcitabin pro pacienty v rameni s neodjuvantní chemoradioterapií). Primárním cílem studie byl OS, sekundárním cílem byl event-free survival (EFS), míra R0 resekce, akutní a pozdní toxicita, pooperační komplikace a kvalita života pacientů v jednotlivých ramenech. Studie prokázala signifikantně delší přežívání v rameni s neoadjuvantní chemoradioterapií (mOS: 21,8 vs. 10,15 měsíce, p = 0,0028). Neoadjuvantní chemoradioterapie vedla rovněž ke zlepšení parametru EFS (10,61 vs. 4,89 měsíce, p = 0,001). S ohledem na chirurgický výkon bylo k exploraci indikováno 65 % pacientů v rameni s neoadjuvantní chemoradioterapií a 45,7 % pacientů v rameni s neoadjuvantní chemoterapií (p = 0,02). Míra R0 resekce byla vyšší v rameni s neoadjuvantní radioterapií (84,2 % vs. 70,3 %, p = 0,02) (15).

Druhou studií, která prokázala signál benefitu neoadjuvantní/perioperační chemoterapie u pacientů s nádory žlučových cest (karcinom žlučníku, intrahepatální, extrahepatální cholangiokarcinom), byla studie GAIN. Zařazování pacientů do studie bylo ukončeno po zařazení 68 pacientů z důvodu pomalého náboru. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k neoadjuvantní/perioperační chemoterapii (3 cykly cDDP + gemcitabin před a po operaci) vs. primárnímu chirurgickému výkonu +/- adjuvantní terapie dle volby investigátora. I přes limitovaný počet zařazených pacientů studie prokázala jednoznačný benefit neoadjuvantního/perioperačního přístupu, kde mOS byl 27,79 vs. 14,62 měsíce, p = 0,0355. Podobně byl benefit experimentálního ramene pozorován v parametru EFS (14,62 vs. 4,37 měsíce, p = 0,0032). Neoadjuvantní/perioperační léčba vedla rovněž k vyššímu procentu dosažených R0 resekcí a nevedla ke zvýšení morbidity (16).

Dle výsledků prezentovaných studií lze očekávat, že v blízké budoucnosti budeme schopni lépe definovat skupinu pacientů s nádory žlučových cest, u kterých je neoadjuvantní terapie indikována a mohla by vést ke zlepšení onkologických výsledků.

Lokoregionálně pokročilé a metastatické onemocnění – bez targetabilních alterací

Standardem léčby pro pacienty s lokoregionálně pokročilým, nebo metastatickým onemocněním je paliativní chemoterapie. Již od roku 2010 je standardem pro pacienty s metastatickým onemocněním kombinace cDDP + gemcitabin. Registrační studie fáze III, ABC-02, randomizovala 410 pacientů k cDDP + gemcitabin vs. gemcitabin samotný. Studie prokázala benefit kombinovaného režimu, kdy mOS byl 11,7 vs. 8,2 měsíce (HR 0,64, p < 0,001). Byl prokázán i benefit v parametru mPFS pro kombinovaný režim, 8,0 vs. 5,0 měsíce (HR 0,63, p < 0,001). Intenzifikace terapie vedla i ke zlepšení kontroly onemocnění (CR + PR + SD), 81,4 % vs. 71,8 %, p = 0,049 (17).

Nádory hepatobiliárního traktu mají obecně velmi nepříznivou prognózu, a proto byly hledány možnosti zlepšení těchto neuspokojivých výsledků. Analogicky ke karcinomu pankreatu byl u pacientů s lokoregionálně pokročilým nebo metastatickým CCA testován mFOLFIRINOX proti standardu cDDP + gemcitabin. V rámci studie fáze II–III, PRODIGE 38 AMEBICA, byl tento přístup hodnocen na populaci 191 pacientů s CCA. Primárním cílem studie bylo 6měsíční PFS. U pacientů s mFOLFIRINOX byl 6měsíční PFS 44,6 % vs. 47,3 % u pacientů s cDDP + gemcitabin. mPFS byl analogicky 6,2 vs. 7,4 měsíce a mOS 11,7 vs. 13,8 měsíce. Intenzifikace režimu nevedla k signifikantnímu zlepšení ORR (35 % vs. 19,4 %). Navíc ani analýza podskupin neidentifikovala populaci pacientů, která by měla větší benefit z mFOLFIRINOX než cDDP + gemcitabin. Nicméně toxicita > G3 byla mezi rameny srovnatelná (72,8 % vs. 72 %) (18).

Efektivitu tripletu hodnotila i studie fáze II, kde byl testován režim cDDP + gemcitabin + nab-paclitaxel (GAP). V rámci 60 zařazených pacientů bylo dosaženo velmi slibných výsledků, kdy mPFS byl 11,8 měsíce, mOS 19,2 měsíce a ORR 45 % (19). Velmi slibné výsledky režimu GAP vedly k iniciaci studie fáze III, SWOG 1815, která měla za cíl prokázat superioritu GAP vs. cDDP + gemcitabin v populaci pacientů s lokoregionálně pokročilým (27 %), nebo metastatickým onemocněním (73 %). Celkem bylo do studie zařazeno 441 pacientů s randomizací 2 : 1. Prezentované výsledky ale nenaplnily očekávání na základě pozitivních signálů ze studie fáze II. mOS byl 14,0 měsíce pro GAP vs. 12,7 měsíce pro cDDP + gemcitabin, p = 0,65. Obdobně nebyl pozorován signifikantní rozdíl v parametru mPFS (8,2 vs. 6,4 měsíce,

p = 0,43). Nebyl pozorován signifikantní rozdíl ani v podskupinách dle lokalizace onemocnění (iCCA, pCCA, dCCA) nebo stadia (lokoregionálně pokročilý, metastatický). Nicméně byl patrný nesignifikantní trend k delšímu mOS u pacientů s nádory žlučníku (17,0 vs. 9,3 měsíce) a u pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocněním (19,2 vs. 13,7 měsíce). Jedná se ale o podskupinové analýzy s malým počtem pacientů, a proto je potřeba tyto výsledky validovat na větších souborech pacientů (20). Vzhledem k vysokému ORR režimu GAP a slibným výsledkům u pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocnění je ke zvážení indikovat a dále studovat tento režim u pacientů v rámci neoadjuvantního přístupu.

V současnosti tedy intenzifikace chemoterapie není cestou ke zlepšení výsledků u pacientů s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým onemocněním. Kromě intenzifikace terapie byly i snahy o zlepšení výsledků léčby pomocí modifikace struktury standardních preparátů s cílem zvýšení jejich účinnosti. Recentně byly publikovány výsledky studie fáze III, NuTide:121 u nepředléčených pacientů (n = 773), kteří byli randomizováni 1 : 1 k cDDP + gemcitabin vs. cDDP + NUC-1031. NUC-1031 je modifikovaný gemcitabin s řadou výhodných vlastností dle výsledků preklinických studií (např. vyšší koncentrace aktivní látky uvnitř nádorové buňky). Slibné preklinické signály se nepotvrdily a studie byla předčasně ukončena. Terapie NUC-1031 + cDDP sice vedla k vyšší míře ORR ve srovnání s kontrolním ramenem (18,7 % vs. 12,4 %), toto se ale neprojevilo ve zlepšení primárního cíle studie mOS (9,2 vs. 12,6 měsíce, HR 1,79). Současně nebyl pozorován benefit experimentálního ramene v parametru mPFS (4,9 vs. 6,4 měsíce, HR 1,45). Navíc více pacientů v experimentálním rameni mělo vyšší míru jaterní toxicity, což vedlo k časnějšímu ukončení léčby ve srovnání s kontrolním ramenem (21).

Obecně jsou nádory žlučových cest považovány za imunitně chladné nádory, kde je malý předpoklad benefitu imunoterapie. Nicméně jsou k dispozici práce, které ukazují, že i nádory žlučových cest vykazují expresi PD-L1 a CTLA 4 v nádorovém mikroprostředí (22). Navíc je obecně přijímáno, že kombinace chemoterapie s imunoterapií může být efektivní i u tzv. imunitně chladných nádorů, kdy chemoterapie zvyšuje expresi neoantigenů a vede tak k synergii s imunoterapií.

Tato hypotéza byla potvrzena ve studii fáze II, kde byli pacienti s CCA léčeni jednou ze 3 kombinací: cDDP + gemcitabin → cDDP + gemcitabin + durvalumab + tremelimumab (n = 32), cDDP + gemcitabin + durvalumab (n = 49), nebo cDDP + gemcitabin + durvalumab + tremelimumab (n = 47). Rameno cDDP + gemcitabin + durvalumab bylo spojeno s ORR 72 % a mOS 20,2 měsíce a vedlo tak k iniciaci registrační studie fáze III – TOPAZ-1 (23, 24).

V rámci studie TOPAZ-1 bylo 685 pacientů randomizováno v poměru 1 : 1 k cDDP + gemcitabin + durvalumab vs. cDDP + gemcitabin + placebo. Pacienti mohli být léčeni až 8 cykly chemoimunoterapie, a pokud byli bez progrese, pokračovali v monoterapii durvalumabem à 4 týdny do progrese. Studie splnila primární cíl, když prokázala superioritu chemoimunoterapie (mOS 12,8 vs. 11,5 měsíce, HR 0,80, p = 0,021). Navíc v průběhu sledování došlo ke zvyšování numerického rozdílu přežívajících pacientů ve prospěch ramene s imunoterapií (ve 12 měsících: 54,1 % vs. 48 %, v 18 měsících: 35,1 % vs. 25,6 %, ve 24 měsících: 24,9 % vs. 10,4 %). Přidání durvalumabu vedlo i ke zlepšení parametru mPFS (7,2 vs. 5,7 měsíce, HR 0,75, p = 0,001). Přidání imunoterapie ke standardní chemoterapii vedlo i ke zvýšení ORR (26,7 % vs. 18,7 %). Jednalo se v naprosté většině o PR. CR byla popsána u 2,1 % pacientů. V rámci podskupinových analýz nebyla jasně identifikována populace, která by z přidání durvalumabu benefitovala více ve srovnání s jinými podskupinami. U části pacientů může přidání imunoterapie vést k dlouhodobé kontrole onemocnění; v současnosti ale zatím neumíme tuto podskupinu přesně identifikovat. S ohledem na toxicitu je nutno konstatovat, že přidání imunoterapie nevedlo k negativnímu ovlivnění toxicity G3-4 (75,7 % vs. 77,8 %), nebo k ukončení některé složky režimu (13 % vs. 15,2 %) (24). Kombinace cDDP + gemcitabin + durvalumab je v současnosti preferovaným léčebným režimem pro pacienty s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým onemocněním řadou mezinárodních onkologických společností. Navíc recentně publikovaná data 3letého přežívání potvrzují dlouhodobý benefit chemoterapie + durvalumabu u části pacientů (3letý OS: 14,6 % vs. 6,9 %) (25).

Obdobnou studii TOPAZ-1 je KEYNOTE-966, kde k režimu cDDP + gemcitabin byl přidán pembrolizumab. I v této studii mohli pacienti obdržet až 8 cyklů cDDP + gemcitabin + pembrolizumab, následně ale pokračovali v kombinaci gemcitabin + pembrolizumab do progrese (monoterapie durvalumabem u studie TOPAZ-1). I studie KEYNOTE-966 prokázala superioritu chemoimunoterapie pro pacienty s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým CCA (mOS 12,7 vs. 10,9 měsíce, HR 0,83, p = 0,0034) (26).

V současnosti neexistují prediktivní markery, které by signalizovaly vyšší benefit chemoimunoterapie vs. chemoterapie samotné, a tak je kombinovaná terapie nabízená všem pacientům, u kterých není přítomná kontraindikace k imunoterapii. Dle současných znalostí není ani jasná preference durvalumabu, nebo pembrolizumabu v 1. linii léčby vzhledem k velmi podobným HR, mOS randomizovaných studií. Dle tvaru Kaplan-Meierových (KM) křivek se zdá, že pembrolizumab díky časnějšímu oddělení KM křivek může mít efekt v širší populaci pacientů než v případě durvalumabu, nicméně 2leté a 3leté OS data jsou prakticky identická.

Nádory žlučových cest jsou obecně považovány za tzv. immune cold a efekt imunoterapie tak může být limitován. Na druhou stranu je známo, že anti-VEGF preparáty mají potenciál modifikovat mikroprostředí nádoru a zvyšovat tak senzitivitu vůči současně podávané imunoterapii. Tento přístup byl testován ve studii fáze II, IMbrave 151. Celkem 162 pacientů bylo randomizováno 1 : 1 k chemoterapii (cDDP + gemcitabin) + atezolizumab + bevacizumab vs. chemoterapie (cDDP + gemcitabin) + atezolizumab + placebo. Přidání anti-VEGF preparátu k chemoimunoterapii nebylo spojeno s delším mPFS (8,3 vs. 7,9 měsíce, HR 0,67). Současně nebyl pozorován rozdíl v parametru mOS (14,9 vs. 14,6 měsíce, HR 0,97). Přidání anti-VEGF nebylo spojena s vyšší mírou toxicity (27).

Naprostá většina pacientů s CCA dospěje v průběhu léčby 1. linie k progresi onemocnění s nutností změny režimu s cílem navození stabilizace onemocnění a udržení stávající kvality života. Dlouhou dobu nebyla k dispozici randomizovaná studie pro tuto populaci pacientů. Nicméně v roce 2021 byly publikovány výsledky studie ABC-06, která pacienty s progresí onemocnění na cDDP +

gemcitabin randomizovala k FOLFOX + aktivní kontrola symptomů (ASC) vs. ASC. Studie na populaci 162 pacientů prokázala benefit FOLFOX + ASC v parametru OS (6,2 vs. 5,3 měsíce, HR 0,69, p = 0,031). I když mOS je delší sotva o měsíc, více pacientů v rameni s FOLFOX + ASC přežívalo 6 měsíců (50,6 % vs. 35,5 %) a 12 měsíců (25,9 % vs. 11,4 %). Navíc FOLFOX + ASC nevedl ke zhoršení kvality života těchto pacientů (28).

Alternativou FOLFOX ve druhé linii CCA mohou být režimy s irinotecanem, konvenčním, nebo nanoliposomálním. Nicméně data pro podání nanoliposomálního irinotecanu jsou kontroverzní. Asijská studie NIFTY, studie fáze IIb, testovala u pacientů s CCA a progresí na cDDP + gemcitabin v 1. linii kombinaci 5-FU + leucovorin + nanoliposomální irinotecan (režim používaný u pacientů s karcinomem pankreatu) vs. 5-FU + leucovorin. 178 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1. Primárním cílem byl PFS (4,2 vs. 1,7 měsíce, HR 0,61, p = 0,004), který byl dosažen. Studie rovněž dosáhla sekundárního cíle OS (8,6 vs. 5,3 měsíce, HR 0,68, p = 0,02) (29). Na druhou stranu evropská studie NALIRICC, fáze II, neprokázala benefit 5-FU + leucovorinu + nanoliposomálního irinotecanu vs. 5-FU + leucovorinu, a navíc kombinace byla více toxická (30). Recentně publikovaná poolovaná analýza pacientů ze studií NIFTY a NALIRICC ale podporuje další výzkum nanoliposomálního irinotecanu v populaci pacientů s nádory žlučových cest, kteří progredovali na režimu cDDP + gemcitabin v 1. linii léčby. Analýza prokázala v experimentálním rameni delší mPFS a ORR. Současně byla zdůrazněná potřeba managementu toxicity (v evropské populaci častější gastrointestinální toxicita, zatímco v asijské populaci byla pozorována častěji hematologická toxicita) (31).

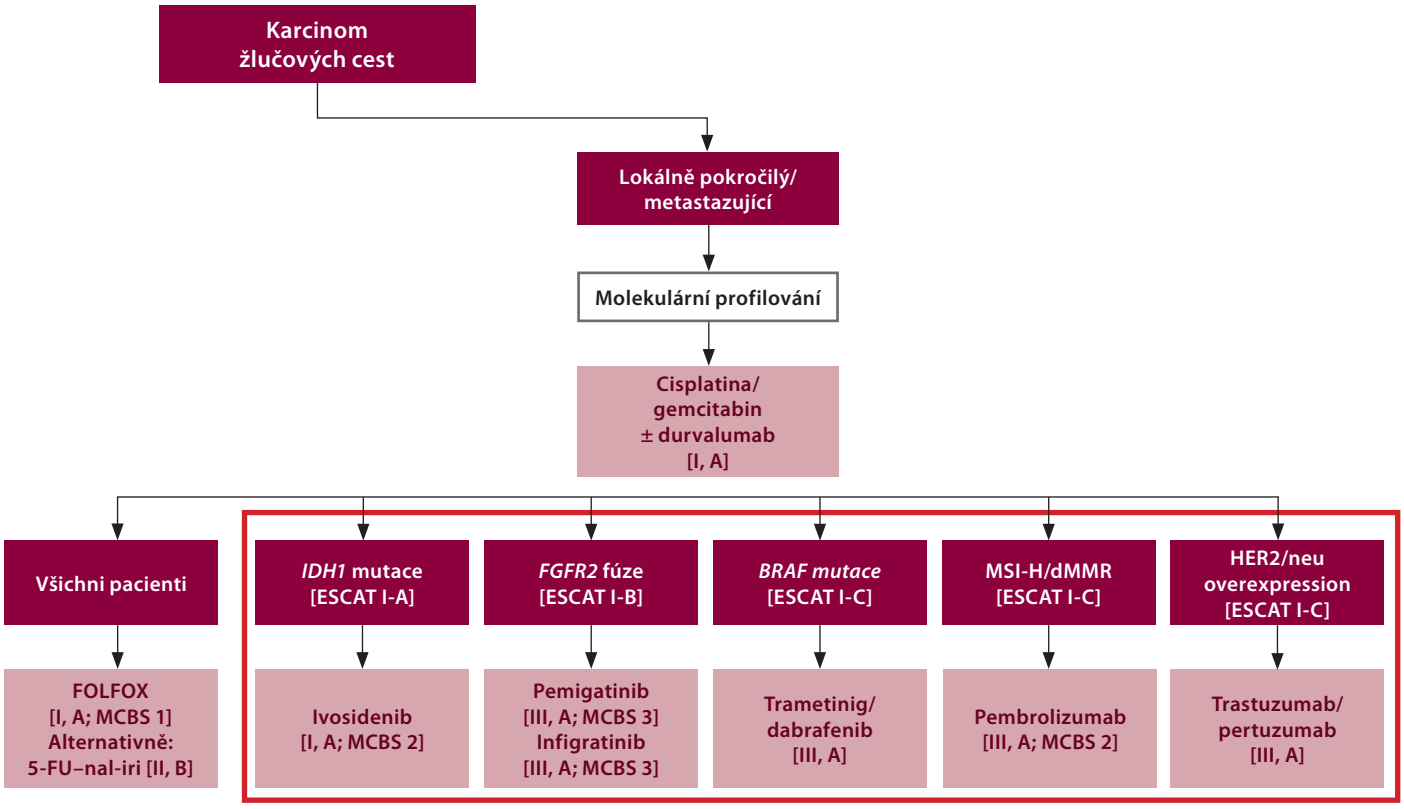
V případě lokoregionálně pokročilého metastatického onemocnění a bez průkazu targetabilních alterací zůstává nadále standardem terapie kombinace cDDP + gemcitabin, kterou lze v případě nepřítomnosti kontraindikací doplnit o imunoterapii. V případě progrese onemocnění máme robustní data o efektivitě režimu FOLFOX v linii druhé, i když je potřeba konstatovat, že klinický benefit pro pacienty je zcela marginální. Další řadu systémové terapie je tedy potřeba pečlivě zvažovat dle celkového stavu pacienta, rozsahu postižení, délky trvání odpovědi na předchozí linii léčby.

Lokoregionálně pokročilé a metastatické onemocnění – s targetabilními alteracemi

Frekvence výskytu a zastoupení jednotlivých alterací je odlišná mezi jednotlivým anatomickými lokalizacemi s nejvyšším výskytem potenciálně targetabilních alterací v případě iCCA (zejména IDH1, FGFR). V případě dCCA jsou to zejména alterace BRAF a Her2 (typicky u nádorů žlučníku) (3, 4).

Vzhledem k široké dostupnosti je testování pomocí „next generation sequencing" (NGS) u pacientů v dobrém celkovém stavu (PS 0–1 WHO) potřeba indikovat již v průběhu 1. linie léčby s cílem disponovat výsledky v případě progrese onemocnění (2). Aktuální ESMO guidelines v případě progrese na 1. linii paliativní chemoterapie doporučují personalizovanou terapie dle přítomné alterace (IDH1, FGFR2, HER2, BRAF, dMMR) (Tab. 1).

Tab. 1. *Pokud je u pacienta identifikována mutace, cílená léčba je první volbou (1)*



Převzato a upraveno: *1. Modrá kniha České onkologické společnosti, 31. aktualizace 2025. 2. SPC přípravku TIBSOVO – datum poslední revize 12/2023. Billiary tract: cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/billiary-tract-cancer.*

IDH mutovaný cholangiokarcinom

IDH1 mutace je nejčastější alterací u iCCA, kde je přítomná u 10–20 % pacientů. Nejčastěji se jedná o IDH1 mutaci R132 (3). Mutace IDH1 (enzymu účastnícího se buněčného metabolismu) vede k získání funkce enzymu IDH1, která vede k akumulaci onkometabolitu 2-hydroxyglutarátu, který blokuje buněčnou diferenciaci a vede k iniciaci tumorigeneze. Ivosidenib je molekula specificky působící proti mutované formě IDH1 enzymu. Ivosidenib byl testován ve studii fáze III, ClardIDHy, kde 185 předléčených pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 k ivosidenibu vs. placebu. Studie splnila primární cíl PFS, kdy experimentální rameno bylo spojeno s delším mPFS (2,7 vs. 1,4 měsíce, HR 0,37, p < 0,0001). Šestiměsíční PFS byl 32 % vs. 0 %, 12měsíční PFS bylo 22 % vs. 0 % ve prospěch ivosidenibu (32). V aktualizované analýze byly publikovány i výsledky sekundárního cíle studie – OS. I v parametru mOS byl numerický benefit pro ivosidenib (10,3 vs. 7,5 měsíce, HR 0,79, p = 0,09), který ale nebyl statisticky signifikantní vzhledem k vysokému procentu cross-over (cca 70 % pacientů). Analýza mOS, která brala v úvahu vysoké procento pacientů, kteří po progresi na placebu přešli na ivosidenib, prokázala již statisticky signifikantní benefit pro ivosidenib v parametru mOS (10,3 vs. 5,1 měsíce, HR 0,49, p < 0,001). Ivosidenib lze tedy považovat za standard léčby pro tyto pacienty (33). Jsou již k dispozici i data z reálné praxe, která potvrzují benefit ivosidenibu. V roce 2023 byl prezentován soubor 11 italských pacientů, kteří byli ivosidenibem léčeni v 2.–4. linii. Pozorovaný mPFS byl 4,4 měsíce a mOS byl 15 měsíců. Kontrola onemocnění byla 63 %, včetně 2 pacientů, kteří dosáhli částečné odpovědi (34). Léčbu ivosidenibem lze zvažovat u všech pacientů v dobrém celkovém stavu s příslušnou targetabilní alterací, samozřejmě s rizikem inefektivity a časného selhání terapie. Je proto potřeba identifikovat prediktory odpovědi na ivosidenib nad rámec detekce IDH1 mutace.

FGFR2 fúze u cholangiokarcinomu

FGFR2 alterace (fúze, mutace, amplifikace) jsou přítomné asi u 9 % pacientů s CCA, s vyšší frekvencí výskytu v případě iCCA (35).

Pemigatinib je potentní inhibitor FGFR 1, 2, 3. Ve studii fáze II, FIGHT-202, byl pemigatinib testován u pacientů s progresí onemocnění na alespoň jedné linii předchozí terapie. Studie měla 3 kohorty: 107 pacientů s FGFR fúzemi, 20 s jinými typy FGFR alterací a 18 bez FGFR alterací. Benefit pemigatinibu byl prokázán pouze v kohortě s FGFR fúzemi, kde ORR byl 35,5 %. V této kohortě byl mPFS 6,9 měsíce a mOS 21,1 měsíce (36). Aktualizované, finální výsledky tato data potvrzují (37). I v případě pemigatinibu přibývá dat z reálné klinické praxe, která potvrzuji výsledky registrační studie. Byla prezentována práce z francouzských a italských center, kde bylo pemigatinibem léčeno celkem 72 pacientů s mPFS 8,7 měsíce, mOS 17,1 měsíce a profil toxicity odpovídal předchozím zkušenostem (38). Obdobný benefit z léčby v reálné praxi pemigatinibem u pacientů (n = 120) v USA byl recentně prezentován, kdy mPFS byl 7,4 měsíce (39).

Infigratinib, inhibitor FGFR 1, 2, 3, byl v rámci studie fáze II testován na obdobné populaci pacientů jako pemigatinib. Při znalosti efektivity pemigatinibu pouze u pacientů s FGFR fúzemi byli zařazování pouze pacienti s těmito alteracemi. Do studie bylo celkem zařazeno 122 pacientů. Infigratinib vedl k ORR 23,1 % a mPFS byl 7,3 měsíce (40).

Pemigatinib a infigratinib jsou reverzibilními inhibitory FGRF a obdobně jako u jakékoliv jiné cílené léčby dochází díky selekčnímu tlaku ke vzniku rezistentních klonů buněk a selhání terapie. S cílem zvýšit efektivitu FGFR inhibice byly syntetizovány ireverzibilní FGFR inhibitory. Jednou z těchto molekul je futibatinib. Jedná se o kovalentní inhibitor FGFR 1, 2, 3, 4, který byl testován ve studii fáze II, PHOENIX-CCA2 u předléčených pacientů. Ve studii bylo celkem zařazeno 103 pacientů. ORR byl 42 %, mPFS 9,0 měsíce a mOS 21,7 měsíce. Numericky vyšší hodnoty ORR, mPFS, mOS mohou být důsledkem kovalentní vazby a ireverzibilní inhibice FGRF alterací futibatinibem. Navíc se ukazuje, že futibatinib je účinný i v případě mutací v FGFR2 kinázové doméně, kde jiné FGFR inhibitory mají malou, resp. žádnou účinnost (41).

Společnou vlastností všech neselektivních FGFR 1–4 inhibitorů je toxicita (zejména hyperfosfatemie a průjmy) a vznik rezistence. Jednou z nových molekul, které eliminují tyto skutečnosti, je RLY-4008, vysoce selektivní, ireverzibilní FGFR2 inhibitor (42). Jeho efektivita byla testována ve studii fáze I/II ReFocus, kde byl RLY-4008 testován na populaci pacientů FGFR naivních. Ve studii bylo hodnoceno 38 pacientů a ORR u těchto nepředléčených pacientů byl 88 % (43).

Tinengotinib je další z FGFR2 inhibitorů, které mají díky své unikátní vazebné kapacitě schopnost inhibovat i rezistentní mutace, kde jsou jiné FGFR inhibitory neúčinné. První výsledky byly prezentovány na ESMO 2023, kde v populaci 36 pacientů s FGFR refrakterním CCA byl ORR 31 % a mPFS 6,01 měsíce (44).

BRAF mutovaný cholangiokarcinom

BRAF mutovaný CCA se vyskytuje přibližně u 5 % pacientů s vyšší incidencí v případě eCCA (3). Efektivita inhibice BRAF mutovaného CCA kombinací dabrafenib + trametinib byla studována v rámci studie fáze II, ROAR. Do studie bylo zařazeno 43 pacientů s BRAF V600E mutovaným předléčeným CCA. Studie prokázala ORR 47 %, mPFS byl 9,0 měsíce a mOS 14,0 měsíce (45).

Her2 pozitivní cholangiokarcinom

Her2 pozitivní CCA se vyskytuje přibližně u 19 % nádorů žlučníku, 17 % eCCA a 5 % iCCA (3). Jedná se o amplifikace, overexprese, mutace. V rámci basket studie fáze IIa, MyPathway, byli pacienti s předléčeným CCA a Her2 alterací (amplifikace, overexprese, nebo obojí) zařazeni k léčbě kombinací trastuzumab + pertuzumab. Celkem bylo zařazeno 39 pacientů, u kterých byl ORR 23 %, mPFS 4,0 měsíce a mOS 10,9 měsíce (46).

Další studií, která hodnotila benefit anti-Her2 terapie u pacientů, byla studie DESTINY-PanTumor02, kde jednou z kohort byl Her2 pozitivní CCA. Celkem bylo zařazeno do studie 267 pacientů napříč spektrem Her2 pozitivních nádorů, ze kterých bylo 41 CCA. Testovaným preparátem byl trastuzumab-deruxtecan. I v této studii se jednalo o předléčenou populaci. Dosažený ORR byl 22 % pro všechny CCA pacienty, mPFS byl 7,4 měsíce. Navíc ORR byl až 56,3 % pro IHC3+ CCA pacienty, nicméně u IHC2+ byl ORR 0 % (47).

Další anti-Her2 molekulou, která byla testována v populaci Her2 pozitivního CCA, je zanidatamab, bispecifická anti-Her2 protilátka. Zanidatamab byl hodnocen v studii fáze IIb, HERIZON-BTC-01. Do studie bylo zařazeno 80 předléčených pacientů a dosažený ORR

byl 41,3 % s mPFS 5,5 měsíce a 9měsíční OS dosahoval 69,9 % (48).

Z dalších studií fáze II v populaci pacientů s Her2 alterací lze zmínit basket trial, SGNTUC-019, kde kombinace tucatinib + trastuzumab dosáhla ORR 46,7 %, mPFS 5,5 měsíce a 12měsíční OS byl 53,6 % (49). Naprostá většina studií u Her2 pozitivního CCA testovala anti-Her preparáty u pacientů s Her2 overexpresí a/nebo amplifikací. Výjimkou je basket trial SUMMIT, fáze II, kde byl neratinib testován v populaci pacientů s CCA a Her2 mutací. Dle pozorovaných výsledků (ORR 16 %, mPFS 2,8 měsíce) lze soudit, že odpověď na anti-Her2 terapii je vyšší u Her2 amplifikovaných nádorů vs. Her2 mutovaných nádorů (50).

dMMR/MSI-H cholangiokarcinom

dMMR/MSI-H CCA je velmi vzácná jednotka vyskytující se s frekvencí přibližně 1 % pacientů (3). Studie fáze II, KEYNOTE 158, zařadila 233 pacientů napříč 27 typů nádorů k monoterapii pembrolizumabem. Ve studii bylo zařazeno celkem 22 CCA pacientů, kde monoterapie pembrolizumabem vedla k ORR 40,9 %, mPFS byl 4,2 měsíce a mOS 24,3 měsíce. Jedná se tedy o možnost terapie u této velmi vzácné podskupiny pacientů s CCA (51).

Závěr

Nádory žlučových cest se řadí mezi malignity s velmi nepříznivou prognózou bez ohledu na stadium. Chemoterapie dosáhla svého maxima jak v adjuvantním, tak v metastatickém stadiu a ani intenzifikace terapie nepřinesla očekávané výsledky. Na druhou stranu je zřejmé, že zavádění nových molekul do terapie tohoto onemocnění je po letech spojeno s prodloužením přežití. Studie s imunoterapií jsou toho důkazem. Budoucnost terapie tohoto onemocnění je v časném komplexním testování pomocí NGS s následnou personalizovanou terapií dle přítomných alterací u pacientů v dobrém celkovém stavu, kteří progredovali na 1. linii léčby. Cholangiocelulární karcinom je tak dalším onemocněním, kde je přístup one-size-fits-all neudržitelný a budoucnost je v precizní medicíně.

LITERATURA

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17:557-588.
2. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:127-140.
3. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2023;78(3):614-626. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.030. Epub 2022. PMID: 36528236.
4. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. J Hepatol. 2020;73:170-185.
5. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. JAMA Surg. 2014;149:565-574.
6. Tsilimigras DI, Sahara K, Wu L, et al. Very Early Recurrence after Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Considering Alternative Treatment Approaches. JAMA Surg. 2020;155(9):823-831. doi: 10.1001/jamasurg.2020.1973. PMID: 32639548; PMCID: PMC7344787.
7. Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. Br J Surg. 2018;105(3):192-202. doi: 10.1002/bjs.10776. PMID: 29405274.
8. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (Prodige 12-accord 18-Unicancer GI): A randomized phase III study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:658-667.
9. Jeong H, Kim KP, Jeong JH, et al. Adjuvant gemcitabine plus cisplatin versus capecitabine in node-positive extrahepatic cholangiocarcinoma: The STAMP randomized trial. Hepatology. 2023;77(5):1540-1549. doi: 10.1097/HEP.0000000000000046. Epub 2023 Jan 3. PMID: 37070950.
10. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019;20(5):663-673. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X. Epub 2019. Erratum in: Lancet Oncol. 2019;20(5):e242. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30216-5. PMID: 30922733.
11. Bridgewater J, Fletcher P, Palmer DH, et al. Long-Term Outcomes and Exploratory Analyses of the Randomized Phase III BILCAP Study. J Clin Oncol. 2022;40(18):2048-2057. doi: 10.1200/JCO.21.02568. Epub 2022. PMID: 35316080.
12. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10372):195-203. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02038-4. PMID: 36681415.
13. Stein A, Arnold D, Bridgewater J, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) – a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. BMC Cancer. 2015;15.
14. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. J Clin Oncol. 2015;33(24):2617-2622. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2219. Epub 2015. PMID: 25964250; PMCID: PMC4534524.
15. Engineer R, Patkar S, Lewis SC, et al. A phase III randomized clinical trial evaluating perioperative therapy (neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy) in locally advanced gallbladder cancers (POLCAGB). BMJ Open. 2019;9(6):e028147. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028147. PMID: 31253621; PMCID: PMC6609079.
16. Goetze TO, Vogel A, Pratschke J, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone followed adjuvant therapy in biliary tract cancer: Final results from the phase III AIO/CALGP/ACO-GAIN-Trial. Journal of Clinical Oncology. 2025;43:4008.
17. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. New England Journal of Medicine. 2010;362:1273-1281.
18. Phelip J, Desrame J, Edeline J, et al. Modified FOLFIRINOX Versus CISGEM Chemotherapy for Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A Randomized Phase II Study. J Clin Oncol. 2022;40(3):262-271. doi: 10.1200/JCO.21.00679. Epub 2021. PMID: 34662180.
19. Shroff R, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(6):824-830. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0270. PMID: 30998813; PMCID: PMC6567834.
20. Shroff RT, Guthrie KA, ScottAj, et al. SWOG 1815: A phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers. Journal of Clinical Oncology. 2023;41:LBA490-LBA490.
21. Knox JJ, McNamara MG, Bazin IG, et al. A phase III randomized study of first-line NUC-1031/cisplatin vs. gemcitabine/cisplatin in advanced biliary tract cancer. J Hepatol. 2025;0. Available from: https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(25)00085-6/abstract.
22. Sabbatino F, Villani V, Yearley JH, et al. PD-L1 and HLA class i antigen expression and clinical course of the disease in intrahepatic cholangiocarcinoma. Clin Cancer Res. 2016;22(2):470-478. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0715. Epub 2015. PMID: 26373575; PMCID: PMC5296951.
23. Oh DY, He AR, Bouattour M, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naive patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(8):694-704. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00095-5. Epub 2024. PMID: 38823398.
24. Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evid. 2022;1(8):EVIDoa2200015. doi: 10.1056/EVIDoa2200015. Epub 2022. PMID: 38319896.
25. Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus chemotherapy in advanced biliary tract cancer: 3-year overall survival update from the phase III TOPAZ-1 study. J Hepatol. 2025:S0168-8278(25)02201-9. doi: 10.1016/j.jhep.2025.05.003. Epub ahead of print. PMID: 40381735.
26. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10391):1853-1865. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4. Epub 2023. Erratum in: Lancet. 2023;402(10406):964. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01904-9. Erratum in: Lancet. 2024;403(10432):1140. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00545-2. PMID: 37075781.
27. Macarulla T, Ren Z, Chon HJ, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Advanced Biliary Tract Cancer: Clinical and Biomarker Data From the Randomized Phase II IMbrave151 Trial. J Clin Oncol. 2025;43(5):545-557. doi: 10.1200/JCO.24.00337. Epub 2024. PMID: 39423355; PMCID: PMC11809731.
28. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):690-701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. Epub 2021. PMID: 33798493; PMCID: PMC8082275.

Další literatura u autora a na www.onkologiecs.cz

Stereotaktická radioterapie CyberKnife: účinná a bezpečná modalita v léčbě relabujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku

Tomáš Blažek[1], Jana Jackaninová[1], Zuzana Čermáková[1], Lukáš Knybel[1], Jan Štembírek[2], Jakub Cvek[1]
[1]Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava a LF OU, Ostrava
[2]Klinika ústní a čelistní chirurgie, Fakultní nemocnice Ostrava a LF OU, Ostrava

Management léčby lokoregionálních relapsů skvamózního karcinomu hlavy a krku představuje výzvy v klinické praxi vyžadující pokročilé léčebné přístupy a multidisciplinární spolupráci. Optimální strategie léčby zásadně ovlivňuje prognózu přežití pacientů. Lokální léčebné modality mohou při správné indikaci dosahovat kurativních výsledků. Zásadní je přitom pečlivý výběr pacientů a zhodnocení klíčových faktorů, jako jsou velikost a lokalizace relapsu, charakteristiky primární léčby a časového intervalu do relapsu. Moderní techniky zevní radioterapie, jako je stereotaktická radioterapie pomocí přístroje CyberKnife, přinášejí nové terapeutické možnosti. Především u pacientů s menšími relapsy, pro které není vhodná záchranná chirurgická léčba.

Klíčová slova: stereotaktická radioterapie, reiradiace, skvamózní karcinom hlavy a krku, recidiva/relaps.

Stereotactic radiotherapy with the CyberKnife System: An Effective and safe modality in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck

Treatment of locoregional recurrences of squamous cell carcinoma of the head and neck represents a challenge in clinical practice requiring advanced therapeutic approaches and multidisciplinary collaboration. The optimal treatment strategy has a significant impact on the prognosis of patient survival. Choosing the appropriate local treatment modality can lead to excellent results with curative effect. However, careful patient selection and evaluation of key factors such as size and location of recurrence, primary treatment characteristics and time to recurrence are important. Modern external beam radiotherapy techniques, such as stereotactic radiotherapy on CyberKnife system, offer new therapeutic options. Particularly for patients with low-volume recurrences for whom salvage surgery is not appropriate.

Key words: stereotactic radiotherapy, reirradiation, head and neck squamous cell carcinoma, recurrence/relapse.

Úvod

Navzdory pokrokům v multimodální léčbě skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) zůstávají dlouhodobé výsledky kurativní terapie neuspokojivé. Vyšší výskyt lokoregionálních recidiv a sekundárních nádorů, které jsou hlavní příčinou úmrtí pacientů, svědčí o nedostatečné účinnosti léčebných postupů. Abúzus alkoholu a nikotinu, spolu s absencí funkčního screeningového programu, jsou jednou z hlavních příčin vzrůstající incidence a diagnostiky pokročilých stadií (1). Samostatnou skupinu tvoří pacienti s orofaryngeálními karcinomy, u kterých dochází k nárůstu incidence v souvislosti s pandemií infekce lidským papilomavirem (HPV) (2, 3). Podobně jako u HPV negativních karcinomů, ani u této varianty není k dispozici účinný screeningový

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(4):237-242**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.044**
Článek přijat redakcí: 29. 4. 2025
Článek přijat k tisku: 6. 5. 2025

MUDr. Tomáš Blažek, Ph.D.
tomas.blazek@fno.cz

program, což opět vede k častější diagnostice pokročilých stadií onemocnění. Právě pokročilé stadium onemocnění představuje silný negativní prognostický faktor, ovlivňující úspěšnost léčby u obou histologických variant. Riziko relapsu u HPV negativních HNSCC ve stadiu III a IV dosahuje během prvních dvou let po ukončení kurativní léčby 40–70 % (4). HPV asociované karcinomy vykazují příznivější výsledky, nicméně riziko selhání léčby u pokročilých stadií je jen o polovinu nižší ve srovnání s HPV negativními karcinomy (5). Léčba lokoregionálních relapsů onemocnění je tak častým klinickým scénářem a představuje terapeutické výzvy. Zejména v případě menších, solitárních, dobře ohraničených relapsů, kde má sekundární, tj. záchranná léčba kurativní potenciál. Ve srovnání s primární léčbou je však spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, který vyplývá z kumulativního efektu toxicity primární a záchranné léčby. Proto je při plánování strategie léčby klíčové posouzení únosnosti léčby, tzn. balancování její agresivity a míry nežádoucích účinků v kontextu fyzických rezerv pacienta a očekávané délky přežití. V posledních letech stále přibývá publikovaných studií, které potvrzují účinnost speciálních technik radioterapie (RT), jako je stereotaktická radioterapie (SBRT), v léčbě recidivujících nádorů napříč spektrem jednotlivých diagnóz (6, 7, 8). V kontextu těchto výsledků lze proto zvážit zařazení SBRT do léčebných algoritmů u pacientů s lokoregionálními relapsy HNSCC. Především u pacientů, kteří nemohou postoupit chirurgickou resekci z důvodu komorbidit, celkového stavu nebo lokalizace relapsu a rizika nedosažení radikální resekce. Indikace však podléhá specifickým požadavkům a vyžaduje odborné a technické zázemí. Těmto požadavkům vyhovuje ozáření pomocí přístroje CyberKnife, který byl navržen pro pokročilé techniky SBRT. Právě technika SBRT – CyberKnife otevírá nové možnosti v léčbě lokoregionálních relapsů HNSCC.

Specifika a požadavky pro radioterapii lokoregionálních relapsů HNSCC

Léčba lokoregionálních relapsů HNSCC s využitím RT (reiradiace) je výrazně ovlivněna charakterem předchozí terapie. Až v 85 % případů je RT součástí primárního léčebného protokolu v kurativní nebo adjuvantní indikaci (7). Recidiva onemocnění je nejčastěji lokalizována v oblasti ozářené během primární RT. V kombinaci s intimním vztahem k rizikovým orgánům (mícha, mandibula, konstriktory faryngu etc.) reiradiace (reRT) zvyšuje riziko komplikací a orgánové dysfunkce. Současně nesmí být reRT indikována v intervalu kratším než 6 měsíců od primární RT z důvodů rizika vysoké toxicity a poškození tkání. Výběr techniky reRT proto hraje klíčovou roli pro dosažení terapeutického účinku a minimalizaci nežádoucích účinků. Konvenční techniky, jako je radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), lze sice využít, jejich aplikace však naráží na technické limitace vyplývající z jejich použití v rámci primární léčby. Opětovné použití identické techniky obvykle nepřináší výhody v optimalizaci dávkové distribuce, tzn. eskalaci dávky v oblasti tumoru a minimalizaci ozáření rizikových orgánů. Preferovány jsou proto alternativní, tzv. nekoplanární techniky zevní radioterapie, využívající doručení dávky záření z více rovin. Tyto specifické požadavky splňují techniky stereotaktické radioterapie, zejména SBRT na přístroji CyberKnife (9, 10, 11). Koncept SBRT cílí na ozařování nádorů složitých tvarů, lokalizovaných v těsné blízkosti rizikových struktur a orgánů. Hlavními výhodami této techniky je rychlost a přesnost neinvazivního doručení radiobiologicky efektivní dávky záření. Celková doba léčby zpravidla nepřesahuje 2 týdny, přičemž dávka záření je aplikována ve 3–10 frakcích. Tento způsob hypofrakcionace, společně s nekoplanárním uspořádáním ozařovacích polí, umožňuje vytvářet strmé dávkové gradienty, cíleně eskalovat dávku záření v oblasti nádoru a zároveň šetřit zdravé tkáně a rizikové orgány. Díky neinvazivní povaze techniky ji lze použít i u pacientů s horším výkonnostním stavem, kteří nemohou podstoupit invazivní zákroky v anestezii.

Stereotaktická radioterapie na přístroji CyberKnife

Přístroj CyberKnife je robotický systém, navržený speciálně pro provádění pokročilých technik SBRT. Konstrukce lineárního urychlovače umístěného na robotickém rameni umožňuje otáčení ramene kolem pacienta a ozařovaného objemu v širokém rozsahu stupňů volnosti, optimalizaci geometrie svazku a generování strmých gradientů dávky. Díky tomu lze velmi přesně eskalovat dávku v oblasti nádoru, aniž by se neadekvátně zvýšila toxicity léčby. Zároveň dokáže přístroj monitorovat pohyby ozařované oblasti a na jejich základě upravovat geometrii svazku, čímž zajišťuje maximální přesnost při doručení dávky záření.

Zkušenosti z Centra stereotaktické radioterapie FNO Poruba

Onkologická klinika FNO a Centrum stereotaktické radioterapie má dlouholeté zkušenosti v oblasti stereotaktické radioterapie s využitím přístroje CyberKnife (SBRT-CK). V rámci výzkumných projektů byla v klinické studii hodnocena možnost využití SBRT-CK v léčbě lokoregionálních relapsů HNSCC (9).

Materiál a metody

Monocentrická kohortová studie, schválená etickou komisí, byla zahájena 5. března 2011 ve FNO Poruba. Studie probíhala na Onkologické klinice ve spolupráci s Klinikou ústní a čelistní chirurgie a Klinikou otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Časné výsledky studie byly publikovány v dubnu 2015. Aktualizované dlouhodobé výsledky byly prezentovány na 16. pražském mezioborovém kolokviu PragueONCO 30. ledna 2025.

Pacienti

Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 18 až 80 let, ve výkonnostní stavu ECOG 0–2 s histologicky verifikovaným, lokálním nebo regionálním relapsem HNSCC po předchozí kurativní léčbě zahrnující radioterapii a chirurgii. Dále byli zařazováni také pacienti, dříve léčení pro relaps onemocnění systémovou chemoterapií (cis-platina + 5-fluorouracil) s efektem stabilizace nebo parciální regrese. Mezi vyřazující kritéria ze studie patřila technická operabilita relapsu, interval mezi primární RT a reiradiací < 6 měsíců, proveditelnosti ozáření relapsu pomocí intersticiální brachyterapie a odlišný histologický typ, než je skvamózní karcinom hlavy a krku, tzn. maligní melanom, lymfom nebo metastázy nádorů jiných lokalit.

Léčebný protokol

Pacienti absolvovali plánovací CT a MR vyšetření. Ozařovaná poloha byla vleže na

zádech s imobilizací hlavy a krku pomocí termoplastické fixační masky. Cílový ozařovaný objem zahrnoval lokální nebo regionální relaps, definovaný na základě CT a MR nálezu jako GTV (gross tumor volume) s přidaným izometrickým lemem 3 mm, vytvářejícím PTV (planning target volume). Léčba probíhala na přístroji CyberKnife brzdným fotonovým zářením o energii 6 MV. Ozařovací plány byly neizocentrické a nekoplanární, optimalizované pro splnění parametru 95% pokrytí PTV předepsanou dávkou. Dávkový režim zahrnoval 42–54 Gy ve 14–18 frakcích, aplikovaných dvakrát denně s dávkou 3 Gy/frakci v odstupu minimálně 6 hodin. Výše dávky byla volena v závislosti na lokalizaci a velikosti relapsu. Celková dálka léčby trvala 7–9 dnů.

Ke kontrole přesnosti doručení dávky záření bylo použito online navádění podle kostních struktur (báze lební nebo krční páteře) dvojicí ortogonálních rentgenových snímků, opakovaných v průběhu ozařování.

Dispenzarizace

Po dokončení léčby byli pacienti dispenzarizováni na Onkologické klinice FNO ve spolupráci s odbornými ambulancemi v pravidelných tříměsíčních intervalech. Dispenzární kontroly zahrnovaly fyzikální a endoskopické vyšetření, zobrazovací vyšetření (CT) a základní laboratorní vyšetření. Součástí kontrol bylo také hodnocení akutní a pozdní toxicity léčby. Akutní toxicita byla charakterizována nežádoucími účinky, které se objevily během ozařování a trvaly nejpozději do 90 dnů po jeho ukončení.

Cíle studie

Primárním cílem studie byla lokální kontrola (LC), definovaná obdobím od zahájení reRT do data první dokumentované progrese onemocnění na základě zobrazovacího nebo fyzikálního vyšetření. Mezi sekundární hodnocené veličiny se řadily celkové přežití (OS) a bezpečnost léčby. Parametr OS byl počítán od data stanovení diagnózy až do data úmrtí z jakýchkoliv příčin. Bezpečnost se hodnotila podle škály RTOG/EORTC pro akutní i pozdní toxicitu.

Výsledky

V období od 5. března 2011 do 3. prosince 2018 bylo do klinické studie zařazeno celkem 74 pacientů s lokoregionálně relabujícím HNSCC po předchozí primární kurativní léčbě. Zastoupení mužů ve studii bylo 56 (75,6 %) v porovnání s 18 (24,4 %) ženami. Kohorta zahrnovala výhradně pacienty s iniciálně pokročilým stadiem onemocnění, konkrétně stadiem IV u 56 (75,7 %) pacientů a stadiem III u 18 (24,3 %) pacientů. V případě relapsů převažovaly lokální relapsy nad regionálními či lokoregionálními, konkrétně v 55 (77 %) oproti 17 (23 %) případům. Primární RT byla indikována s kurativním záměrem u 61 (82,4 %) pacientů a s adjuvantním záměrem jako součást multimodální léčby u 13 (17,6 %) pacientů. Systémovou chemoterapii (cis-platina + 5-fluorouracil) podstoupilo před zahájením SBRT 18 (24,3 %) pacientů. Efekt chemoterapie v podobě parciální regrese byl dosažen u 10 (55,5 %) pacientů, zatímco u 8 (44,4 %) pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění. Objem ozařovaného relapsu se pohyboval v rozmezí 12,9 cm^3 až 192,7 cm^3, s mediánem 52 cm^3. Všichni pacienti dokončili léčebný protokol podle plánu a absolvovali předepsané frakce SBRT.

Medián délky trvání jedné frakce byl 28 min. (rozmezí 17–52 min.). Detailní popis klinicko-patologických charakteristik souboru je uveden v Tabulce 1.

Lokální kontrola (LC)

Ozáření lokoregionálních relapsů technikou SBRT na přístroji CyberKnife vedlo k 53% úspěšnosti dosažení lokální kontroly během prvních 6 měsíců po léčbě. V následujících 12 a 24 měsících došlo k poklesu hodnoty na 28 % a 18,5 %. Čtyři roky po léčbě zůstalo 10 % pacientů bez progrese nádoru v ozařované oblasti. Kombinace faktorů stadia III, objemu nádoru menšího než 40 cm^3 a operace jako součást primární kurativní léčby byla spojena s příznivými výsledky, tj. dosažením nejlepší lokální kontroly.

Tab. 1. *Klinicko-patologické charakteristiky kohorty pacientů*

Charakteristika		Počet pacientů (%)
Pohlaví	Muži	56 (75,6)
	Ženy	18 (24,4)
Věk	< 62 let	31 (42)
	≥ 62 let	43 (58)
PS	< 1	15 (20)
	≥ 1	59 (80)
Stadium onemocnění	III	18 (24,3)
	IV	56 (75,7)
Primární lokalita nádor	Dutina ústní	28 (37,8)
	Orofarynx	22 (29,7)
	Larynx	20 (27)
	Hypofarynx	4 (5,5)
Status HPV	Negativita	67 (90,5)
	Pozitivita	7 (9,5)
Indikace primární RT	Kurativní*	61 (82,4)
	Adjuvantní **	13 (17,6)
Typ relapsu	Lokální	57 (77)
	Regionální/lokoregionální	17 (23)
Objem relapsu	< 20 cm3	6 (8,1)
	> 20 ≤ 40 cm3	20 (27,1)
	> 40 ≤ 80 cm3	26 (35,1)
	> 80 cm3	22 (29,7)
Dávka SBRT-CK	42 Gy/14 frakcí á 3 Gy BID	8 (11)
	48 – 54 Gy/16–18 frakcí à 3 Gy BID	66 (89)
Interval mezi reiradiací	< 24 měsíců	24 (32,4)
	≥ 24 měsíců	50 (67,6)
Přechozí léčba CHT (4–6 cyklů cDDP + 5FU)	Ano	18 (24,3)
	Ne	56 (75,7)

*PS – výkonnostní stav, perforamce status; HPV – lidský papilomavirus; RT – radioterapie; M – medián, objem relapsu – 53 cm^3; SBRT – stereotaktická radioterapie na CyberKnife; Gy – jednotka absorbované dávky záření; BID – bis in die, 2× denně; CHT – chemoterapie; cDDP – cis-platina; 5FU – 5-fluorouracil; * – dávka z kurativní RT – 70 Gy/35 frakcí nebo 72,5 Gy/50 frakcí; ** – dávka z adjuvantní RT – 60 – 66 Gy/30–32 frakcí*

Celkové přežití (OS)

Během mediánu doby sledování 36 měsíců došlo ve studii k 37 úmrtím pacientů. Míra přežití v jednotlivých letech dosahovala: 2 roky OS – 68,5 %, 3 roky OS – 50 % a 5 let OS – 30 %. Multivariační analýza identifikovala následující prognostické faktory příznivého přežití s jejich příslušnými upravenými poměry rizika: objem nádoru < 40 cm³; aHR = 0,85 (95% CI: 0,28–0,94), výkonnostní stav PS ≤ 1; aHR = 0,46 (95% CI: 0,13–0,83). Naopak nebyl pozorován efekt lokality primární nádoru, statusu HPV, typu relapsu (lokální vs. regionální) ani použití systémové chemoterapie před SBRT na celkové přežití pacientů.

Toxicita léčby

Všichni pacienti dokončili úspěšně léčbu dle protokolu bez přerušení. Z pohledu akutní (časné) radiační toxicity byla tolerance léčby dobrá, žádný pacient nezemřel na následky časné toxicity. Nejčastěji se akutní toxicita manifestovala ve formě radiační mukozitidy a dermatitidy. Mukozitida 3. stupně podle klasifikace RTOG/EORTC se vyskytla u 35 (37 %) pacientů s maximální délkou trvání 4 týdnů. Dvanáct (16 %) z těchto pacientů vyžadovalo hospitalizaci s parenterální aplikací krystaloidů, antibiotik a antimykotik. Dermatitida se manifestovala maximálně druhým stupněm dle klasifikace RTOG/EORTC u 41 (55,4 %) pacientů.

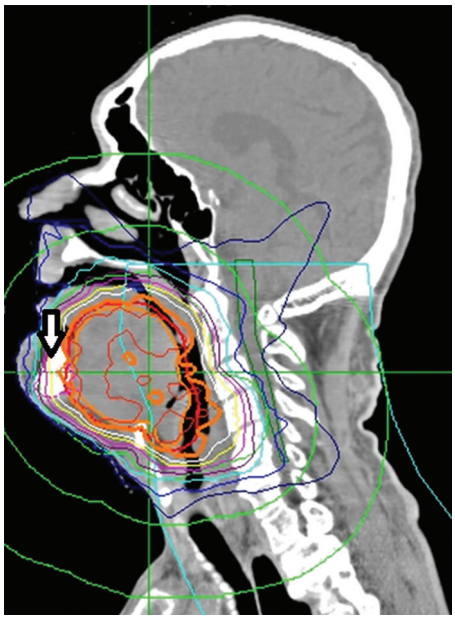
Pozdní toxicita léčby, hodnocená s odstupem více než 90 dnů po ukončení SBRT, se vyznačovala charakteristickými klinickými projevy. Podrobněji jsou její projevy uvedeny v tabulce 2. Dysfagický syndrom byl nejčastější komplikací spojenou s léčbou. Intolerance nebo limitace perorálního příjmu stravy a tekutin s nutností alimentace pomocí perkutánní endoskopické gastrostomie se vyskytovala u 18 (24,3 %) pacientů.

Druhým nejčastějším nežádoucím účinkem byla kontraktura čelisti, konkrétně trismus, který se objevil u 9 (12 %) pacientů. Obě toxicity byly vyjádřeny u pacientů s objemnými tumory (78,5–192,7 cm³), které infiltrovaly laryngo-faryngeální přechod, konstriktory faryngu a mastikatorní svaly (Obr. 1). Závažným nežádoucím účinkem léčby, zaznamenaným ve studii, bylo terminální vykrvácení. Tento typ toxicity se manifestoval u 4 (5 %) pacientů. Ve všech případech šlo o pokročilé, objemné nádorové relapsy (88,7–145,8 cm³), povrchově ulcerované a infiltrující karotický cévní svazek se zavzetím > 180° obvodu vnitřní karotidy (ACI) (Obr. 2).

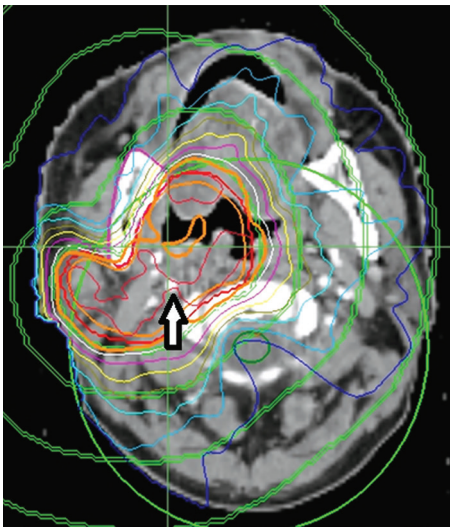
Tab. 2. *Pozdní toxicita léčby dle klasifikace RTOG/EORTC*

Orgán	Stupně toxicity	Počet pacientů (%)
Kůže	≤ 3	72 (97,3)
	> 3	2 (2,7)
Podkoží	1–2	66 (89,2)
	3	6 (8,1)
	4	2 (2,7)
Larynx (tracheostoma)	3	2 (2,7)
Jícen (tracheoezofageální píštěl)	4	1 (1,3)
ACI (terminální vykrvácení)	4	4 (5)
Mandibula	4	1 (1,3)

Obr. 1. *Reprezentativní plán pro stereotaktickou radioterapii na přístroji CyberKnife. Na sagitálním snímku je červenou linií zobrazen lokální relaps skvamózního karcinomu dutiny ústní masivně infiltrující svaly spodiny dutiny ústní, žvýkací svaly, epiglottis a konstriktory faryngu. Dávková distribuce zohledňuje pokrytí nádoru (oranžová linie – 78 % izodózy) při současné minimalizaci dávky do oblasti míchy (tmavě zelená struktura v páteřním kanálu) a dolní čelisti (označená šipkou)*



Obr. 2. *Reprezentativní plán pro stereotaktickou radioterapii na přístroji CyberKnife. Na axiálním snímku je červenou linií zobrazen lokální relaps skvamózního karcinomu orofaryngu infiltrující konstriktory faryngu a cévní svazek s pravostrannou krkavicí. Dávková distribuce zohledňuje pokrytí nádoru (oranžová linie – 77 % izodózy). Součástí ozařovaného objemu je krční cévní svazek s infiltrací ACI nádorem > 180° svého obvodu (označená šipkou). V rámci optimalizace dávkové distribuce jsou šetřeny rizikové orgány: mícha (tmavě zelená struktura v páteřním kanálu) a dolní čelisti (ohraničená světle fialovou čárou)*



Diskuze

Výsledky klinické studie provedené na Onkologické klinice FNO potvrdily účinnost stereotaktické radioterapie na přístroji CyberKnife v léčbě lokoregionálních relapsů HNSCC a rozšiřují tak současné terapeutické možnosti. Lokální kontrola dosažená ve studii byla uspokojivá navzdory nepříznivým klinicko-patologickým charakteristikám kohorty pacientů. Jedna třetina pacientů ve studii zůstala bez lokální progrese po dobu jednoho roku od ukončení SBRT-CK. Mezi faktory, asociované s příznivou lokální kontrolou, byly identifikovány objem relapsu menší než 40 cm³ a operace jako součást primární multimodální léčby. Právě kombinace těchto faktorů při indikaci léčby se jeví jako klíčová pro předpoklad dosažení optimální kontroly onemocnění.

Výsledky celkového přežití ve studii byly negativně ovlivněny zastoupením převážně pokročilých stadií onemocnění (III a IV), výkonnostním stavem pacientů a velikostí objemu relapsů. Navíc byly tyto tři faktory potvrzeny jako statisticky významné predik-

tory kratšího přežití. V kombinaci s faktory ovlivňujícími lokální kontrolu je lze efektivně využít k personalizovaném přístupu při definování cílové skupiny pacientů, u nichž lze očekávat dosažení nejvyššího efektu léčby.

Léčba byla pacienty všeobecně dobře tolerována. Zkrácený režim RT umožnil rychlý nástup účinku a úlevu od příznaků bez nadměrného zvýšení toxicity. Z pohledu časné radiační toxicity si 63 % pacientů vystačilo s běžnou podpůrnou léčbou a nebyla nutná intenzivní intervence. Četnost pozdních nežádoucích účinků SBRT-CK byla relativně nízká. Závažné, život ohrožující komplikace, jako jsou terminální krvácení z karotidy, píštěle a nekrózy, se manifestovaly maximálně u 1,3–5 % pacientů. Ve všech těchto případech byly identifikovány společné rizikové faktory: objem nádorové infiltrace, povrchová ulcerace nádoru a postižení více než 180° obvodu vnitřní karotidy.

Nejčastější komplikací byl dysfagický syndrom, ovšem v případě tohoto typu toxicity je obtížné prokázat přímou souvislost s účinky léčby (SBRT-CK). Vzhledem k tomu, že se jednalo o objemné relapsy onemocnění, infiltrující mastikatorní svaly a konstriktory faryngu, byla dysfagie z velké části způsobena samotnou nádorovou infiltrací.

Účinnost SBRT-CK v léčbě relabujícího HNSCC byla hodnocena v dalších klinických studiích, které stejně jako studie ve FNO potvrdily její bezpečného použití v této indikaci. V roce 2011 Rwigema a spol. publikovali výsledky studie u 96 pacientů, kteří podstoupili léčbu SBRT-CK pro relaps HNSCC po předchozí kurativní radioterapii. Lokální kontroly onemocnění bylo dosaženo v 51,9–69,4 % případů během prvního roku po léčbě. Pozdní toxicita stupně ≥ 3 se objevila u 3,1 % pacientů. Tyto výsledky byly potvrzeny pro velikost ozařovaného objemu ≤ 25 cm³ (12). Autoři, stejně jako v naší studii, potvrdili prognostický vliv objemu ozařovaného relapsu. Cengiz a spol. hodnotil bezpečnost SBRT-CK u 46 pacientů s relabujícím HNSCC. Do studie byli zařazeni kromě pacientů se skvamózním karcinomem také pacienti s nazofaryngeálními karcinomy (32,6 %). Lokální kontrola onemocnění v prvním roce po reiradiace dosahovala 41 %, což je srovnatelné s výsledky naší studií i studií Rwigema. Naopak pozdní toxicita, konkrétně krvácení z karotidy, byla výrazně vyšší, dosahující hodnoty 15,2 %. Dozimetrická analýza u těchto případů odhalila dva rizikové faktory: obkroužení ACI nádorem > 180° a ozáření tepny plnou předepsanou dávkou 30 Gy v 5 frakcích (13).

Kromě technik SBRT jsou v léčbě lokoregionálních relapsů HNSCC využívány další modality jako brachyterapie (BRT) a záchranná chirurgie. Brachyterapie je blízká konceptu SBRT ve svých fyzikálních aspektech, zejména v přesném dodání vysoké dávky záření do oblasti nádoru při minimálním ozáření okolních tkání pomocí strmých dávkových gradientů. Výsledky klinických studií potvrdily účinnost BRT u pacientů s relapsy v oblasti kořene jazyka, bukální sliznice nebo izolovaných uzlinových relapsů. Zařazení pacientů do studií bylo podmíněno technickou náročností výkonu, jeho invazivitou a celkovým stavem pacientů, umožňujícím podstoupit léčbu. Ve srovnání se SBRT dosáhla BRT lepší lokální kontrola v prvních dvou letech (58–69 %). Současně však byla léčba doprovázena vyšším výskytem pozdních komplikací. Až u 30 % pacientů byly pozorovány ulcerace, těžká fibróza, osteonekróza, dysfagie gr. ≥ 3. Riziko krvácení z karotidy bylo 1,8–7 % (14, 15).

V protikladu k neinvazivním a semiinvazivním technikám radioterapie se nachází záchranná chirurgie jako invazivní léčebná modalita. V současnosti je považována za zlatý standard v léčbě lokoregionálních relapsů.

Metaanalýza Elberse et al. prokázala jednoznačný efekt této modality na celkové přežití u pacientů s recidivujícím HNSCC, které v 5 letech dosahovalo 37 % (16). Podobné výsledky publikovali i další autoři (17, 18). Ačkoli chirurgická léčba dosahuje ve srovnání se SBRT a BRT lepších výsledků v parametru celkového přežití, její použití je limitováno technickou náročností, přičemž pouze 20–40 % relapsů lze považovat za resekabilní. Kromě toho invazivní charakter léčby vyžaduje dobrý celkový stav pacienta a schopnost podstoupit výkon v anestezii. Spektrum nežádoucích účinků se nepatrně odlišuje od obou radioterapeutických technik. Nejčastěji po léčbě dochází k tvorbě fistul (33 %), raných infekcí a dehiscencí (24 %), nekróz lalokových plastik (3 %). Pooperační mortalita dosahuje 1 % (16).

Předmětem dalšího výzkumu zůstává hodnocení efektu kombinace SBRT se systémovou terapií. V naší studii nebyl potvrzen přínos sekvenčního podání systémové chemoterapie (cis-platiny a 5-fluorouracilu) následovaného léčbou relapsů pomocí SBRT-CK. V minulosti jedna retrospektivní studie zaznamenala přínos kombinace SBRT a cetuximabu, který vedl ke zlepšení celkového přežití o 9,7 měsíce (10). Současný standard systémové léčby HNSCC však vychází ze studie KEYNOTE-048 s inhibitory kontrolních bodů (19). Právě ovlivnění imunitních interakcí v nádorovém prostředí pomocí SBRT-CK v kombinaci s efektem inhibitorů kontrolních bodů by mohlo přispět k zlepšení výsledků léčby. V současnosti zůstává tato hypotéza nejednoznačně podložená, přičemž klinické studie přinášejí rozporuplné výsledky (20).

Mezi hlavní limitace naší studie patří její retrospektivní charakter, velikost souboru pacientů a zkreslení při výběru pacientů dané kritérii pro jejich zařazení. Do studie byli zařazeni převážně pacienti s pokročilými stadii onemocnění a většími objemy relapsů, pacienti v horším výkonnostním stavu, kteří byli léčeni multimodálními postupy. Užší výběrová kritéria by mohla vést k vyšší relevantnosti výsledků.

Závěr

Stereotaktická radioterapie na přístroji CyberKnife představuje účinnou modalitu pro léčbu lokoregionálních relapsů HNSCC, u nichž nelze provést záchrannou chirurgickou resekci. Díky krátké době léčby je dosaženo rychlého efektu a ústupu obtíží. Přesto zůstává prognóza vzhledem k biologické povaze onemocnění nepříznivá. Při indikaci je nezbytné posouzení klíčových parametrů pro dosažení optimálních výsledků a minimalizaci pozdní toxicity. Ideálním kandidátem je pacient ve výkonnostním stavu PS 0–1 s objemem recidivy do 40 cm³ po primární chirurgické léčbě.

LITERATURA

1. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, et al. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Medical Sciences. 2023;11:42. https://doi.org/10.3390/medsci11020042.
2. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, et al. Epidemiology of Human Papillomavirus – Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. JCO. 2015;33:3235-3242. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6995.
3. Hobbs CGL, Sterne JAC, Bailey M, et al. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Clinical Otolaryngology. 2006;31:259-266. https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2006.01246.x.
4. Abrahão R, Perdomo S, Pinto LFR N, et al. Predictors of Survival After Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in South America: The InterCHANGE Study. JCO Global Oncology. 2020:486-499. https://doi.org/10.1200/GO.20.00014.
5. Hennessey PT, Westra WH, Califano JA. Human Papillomavirus and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Recent Evidence and Clinical Implications. J Dent Res. 2009;88:300-306. https://doi.org/10.1177/0022034509333371.
6. Franzese C, Louie AV, Kotecha R, et al. Stereotactic Body Radiation therapy for Liver Metastases: Systematic Review and Meta-Analysis With International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guidelines. Practical Radiation Oncology. 2025;15:e172-188. https://doi.org/10.1016/j.prro.2024.09.011.
7. Gordon K, Smyk D, Gulidov I, et al. An Overview of Head and Neck Tumor Reirradiation: What Has Been Achieved So Far? Cancers. 2023;15:4409. https://doi.org/10.3390/cancers15174409.
8. De La Pinta C. SBRT in non-spine bone metastases: a literature review. Med Oncol. 2020;37:119. https://doi.org/10.1007/s12032-020-01442-1.
9. Cvek J, Kubes J, Skacelikova E, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy with concomitant integrated boost of 70–75 Gy in 5 weeks for advanced head and neck cancer: A phase I dose escalation study. Strahlenther Onkol. 2012;188:666-670. https://doi.org/10.1007/s00066-012-0128-x.
10. Heron DE, Rwigema J-CM, Gibson MK, et al. Concurrent Cetuximab With Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Single Institution Matched Case-Control Study. American Journal of Clinical Oncology. 2011;34:165-172. https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181dbb73e.
11. Vargo JA, Moiseenko V, Grimm J, et al. Head and Neck Tumor Control Probability: Radiation Dose–Volume Effects in Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Recurrent Previously-Irradiated Head and Neck Cancer: Report of the AAPM Working Group. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2021;110:137-146. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.044.
12. Rwigema J-CM, Heron DE, Ferris RL, et al. The Impact of Tumor Volume and Radiotherapy Dose on Outcome in Previously Irradiated Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. American Journal of Clinical Oncology. 2011;34:372-379. https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181e84dc0.
13. Cengiz M, Özyiğit G, Yazici G, et al. Salvage Reirradiaton With Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Recurrent Head-and-Neck Tumors. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2011;81:104-109. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.027.
14. Puthawala A, Nisar Syed AM, Gamie S, et al. Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term results. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2001;51:354-362. https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01637-6.
15. Breen W, Kelly J, Park HS, et al. Permanent Interstitial Brachytherapy for Previously Irradiated Head and Neck Cancer. Cureus 2018. https://doi.org/10.7759/cureus.2517.
16. Elbers JBW, Al-Mamgani A, Van Den Brekel MWM, et al. Salvage Surgery for Recurrence after Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Otolaryngol--Head Neck Surg 2019;160:1023-1033. https://doi.org/10.1177/0194599818818443.
17. Bachar GY, Goh C, Goldstein DP, et al. Long-term outcome analysis after surgical salvage for recurrent tonsil carcinoma following radical radiotherapy. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267:295-301. https://doi.org/10.1007/s00405-009-1070-0.
18. Maruo T, Zenda S, Shinozaki T, M, et al. Comparison of salvage surgery for recurrent or residual head and neck squamous cell carcinoma. Japanese Journal of Clinical Oncology 2020;50:288-295. https://doi.org/10.1093/jjco/hyz176.
19. Harrington KJ, Burtness B, Greil R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. JCO. 2023;41:790-802. https://doi.org/10.1200/JCO.21.02508.
20. Spaas M, Sundahl N, Kruse V, et al. Checkpoint Inhibitors in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors: The CHEERS Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;9:1205. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2132.

Připravujeme do příští **Onkologie**

2025
5

HLAVNÍ TÉMA – NOVINKY V LÉČBĚ KARCINOMU PLIC
- Terapie SLLC
- Neo/perioperační terapie NSCLC
- Léčba inoperabilního nemalobuněčného karcinomu plic stadia III
- Imunoterapie v léčbě metastatického NSCLC
- Aktuální možnosti cílené léčby nemalobuněčného karcinomu plic v České republice

VYCHÁZÍ V PROSINCI

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY
- Použití stereotaktické radioterapie v léčbě uveálního melanomu
- Role T-lymfocytárních subpopulací v patogenezi a léčbě B-nehodgkinských lymfomů
- Současný stav precizní medicíny v onkologii

SDĚLENÍ Z PRAXE
- Časná diagnostika imunitně podmíněné myozitidy u pacienta léčeného pembrolizumabem
- Skrytá hrozba: sarkomatoidní transformace germinálního nádoru
- Pemigatinib v léčbě metastatického intrahepatálního cholangiocelulárního karcinomu s alterací FGFR2
- Dezmoplastický melanóm kože vyrastajúci na záhlaví

Přinášíme také zajímavá supplementa, novinky z kongresů, a mnoho dalších zajímavostí z oboru …

25 SOLEN let s vámi

Léčba trifluridin/tipiracilem a bevacizumabem po rychlé progresi karcinomu konečníku po totální neoadjuvantní terapii a první linii systémové léčby

Aleš Langer
Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Kazuistika popisuje 63letou pacientku s adenokarcinomem rekta, která byla zpočátku léčena s kurativním přístupem, totální neoadjuvantní terapií, kdy byl použit režim krátké radioterapie v 5 frakcích následovaný chemoterapií mFOLFOX6. Poté nemocná podstoupila radikální chirurgický výkon. K lokální recidivě došlo již za 6 měsíců od první operace a byla provedena amputace rekta. Za dalších 8 měsíců došlo ke generalizaci onemocnění a zahájení 1. linie léčby ve složení cetuximab + FOLFIRI s progresí již po 6 cyklech léčby. Následně nemocná zahájila kombinovanou léčbu trifluridin/tipiracil + bevacizumab. Z této léčby nemocná profitovala i po 12 měsících, kdy došlo k další regresi nálezu na CT i poklesu nádorových markerů v krvi.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, rektum, adenokarcinom, trifluridin/tipiracil, bevacizumab.

Trifluridin/tipiracil and bevacizumab as a treatment after rapid progression of rectal carcinoma after total neoadjuvant therapy and first line of systemic therapy

This case report describes 63-year-old women with rectal adenocarcinoma. She was treated with initial curative goal with total neoadjuvant approach. She received short course of radiotherapy followed by mFOLFOX6 chemotherapy. This was followed radical surgery. We found an early local relapse and our patient underwent an amputation of the rectum. Eight months later we observed metastatic stage and we began the first line of systemic therapy cetuximab + FOLFIRI. The effect was short-lived and the disease progressed after six cycles of therapy. Our patient then started combined therapy trifluridin/tipiracil and bevacizumab with an ongoing effect after 12 months, with regression on a CT scan and decrease in tumor markers in the blood.

Key words: colorectal carcinoma, rectum, adenocarcinoma, trifluridin/tipiracil, bevacizumab.

Úvod

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější zhoubné novotvary, a to platí i pro Českou republiku. Dle ÚZIS z roku 2021 patří kolorektální karcinom (CRC) s karcinomem prostaty a prsu mezi nejčastější zhoubné novotvary (1). Dle sledovaných trendů incidence a mortalita stagnuje, případně mírně klesá. Asi pětina až čtvrtina CRC je diagnostikována v metastatickém stadiu a nemalá část původně lokálních nálezů relabuje a zakládá metachronní metastázy (2).

Dle standardů ve světě i u nás je pro metastatické stadium CRC základem terapie kombinovaná léčba – chemoterapie s cílenou léčbou, která často pokračuje do progrese či intolerance, a cílená léčba dle mutačního stavu NRAS, KRAS a BRAF. Při absenci mutací těchto prediktivních

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(4):243-245**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.045**
Článek přijat redakcí: 5. 8. 2025
Článek přijat k tisku: 28. 8. 2025

MUDr. Aleš Langer
ales.langer@fnol.cz

markerů je v prvních dvou liniích zahájena léčba kombinací cytostatik, nejčastěji 5-FU s irinotekanem nebo oxaliplatinou, a cílené léčby anti-EGFR (cetuximab, panitumumab), v případě mutace NRAS a KRAS anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept), který lze po progresi na režimu s oxaliplatinou kombinovat s FOLFIRI ve 2. linii léčby.

U pacientů s mikrosatelitovou nestabilitou můžeme indikovat léčbu checkpoint inhibitory anti-PDL1 (pembrolizumab, nivolumab), ev. kombinaci nivolumabu s anti-CTLA4 ipilimumabem. U BRAF V600E mutovaných karcinomů máme možnost kombinace BRAF inhibitoru encorafenibu a anti-EGFR cetuximabu. Dále testujeme u pacientů HER-2, kdy při pozitivitě vyšetření můžeme nasadit specifickou cílenou léčbu.

Ve třetí linii léčby, po předléčení 5-FU, irinotekanem, oxaliplatinou, anti-VEGF a dle mutačního stavu i anti-EGFR protilátkou, jsme měli doposud na výběr mezi kinázovým inhibitorem regorafenibem a nukleosidovým analogem trifluridin/tipiracilem – ten je nyní možné podávat i v kombinaci s anti-VEGF bevacizumabem (3).

Regorafenib v registrační klinické studii prodloužil medián přežití (mOS) na 6,4 měsíce oproti 5 měsícům na placebu (4). Testovaný samotný trifluridin/tipiracil oproti placebu prodloužil mOS z 5,3 měsíců na 7,1 měsíců (5).

Zajímavé výsledky pro třetí linii přinesla klinická studie fáze 3 Sunlight, která porovnávala trifluridin-tipiracil samotný a v kombinaci s anti-VEGF protilátkou bevacizumabem. Tato mezinárodní, randomizovaná, otevřená, klinická studie fáze III zařadila 492 pacientů, kteří byli významně předléčeni (minimálně jedna linie), včetně samotným bevacizumabem. Trifluridin/tipiracil pacienti užívali dle známého schématu 35 mg/m^2 dvakrát denně 1.–5. a 8.–12. den ve čtyřtýdenním intervalu. Pacienti v rameni s bevacizumabem dostali infuzi v dávce 5 mg/kg 1. a 15. den. Primární sledovaný cíl celkové přežití (OS) prokázalo signifikantní prodloužení na kombinované léčbě – 10,8 měsíců oproti kontrolnímu ramenu 7,5 měsíců. Poměr rizik [HR] 0,61; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,49–0,77; p < 0,001. Stejně tak sekundární sledovaný parametr čas do progrese (PFS) 5,6 měsíců vs. 2,4 měsíců. Stran bezpečnosti kombinované léčby nebyl pozorován statisticky významně vyšší výskyt nežádoucích účinků 3. a vyššího stupně. U pacientů s bevacizumabem byla častěji zaznamenána neutropenie, ne však febrilní neutropenie. Benefit stran přežití byl pozorován napříč všemi podskupinami pacientů, i bez ohledu na to, zda v dřívější linii byli léčeni bevacizumabem, nebo ne (6).

Kazuistika

Naše sledovaná pacientka je žena, které v době diagnózy bylo 63 let. V rodině bez známého záchytu onkologického onemocnění. Pravidelně užívala pouze hořčík a dříve byla léčena pro hypercholesterolemii. Přišla v dobrém klinickém stavu ECOG PS 1 s tříměsíční anamnézou průjmů a občasné příměsi krve ve stolici. Pacientce byl v květnu roku 2022 diagnostikován adenokarcinom rekta středně diferencovaný (G2), klinického stadia T3d, cN2a, se vstupně negativními nádorovými markery. V červnu téhož roku zahájila totální neoadjuvantní terapii – radioterapii 5 × 5 Gy a následně chemoterapii 8 cyklů mFOLFOX6. Léčbu tolerovala poměrně dobře, ale postupně se začala rozvíjet chemoterapií indukovaná polyneuropatie dolních končetin a zaznamenali jsme jednu epizodu neutropenie třetího stupně. Vzhledem k parciální regresi nálezu (Obr. 1) na zobrazovacím vyšetření nemocná podstoupila v prosinci 2022 radikální chirurgický výkon – přední nízkou resekci, totální mezorektální excizi a byla jí vyvedena protektivní ileostomie. Ta byla zanořena v březnu 2023. Pooperační histopatologický nález odpovídal adenokarcinomu G2 ypT3, ypN0.

Během dispenzarizace byla, i pro krvácení z konečníku, provedena kolonoskopie, která odhalila lokální recidivu a v červnu 2023 byla pacientka operována. Podstoupila amputaci rekta, kde byl z resekátu potvrzen adenokarcinom.

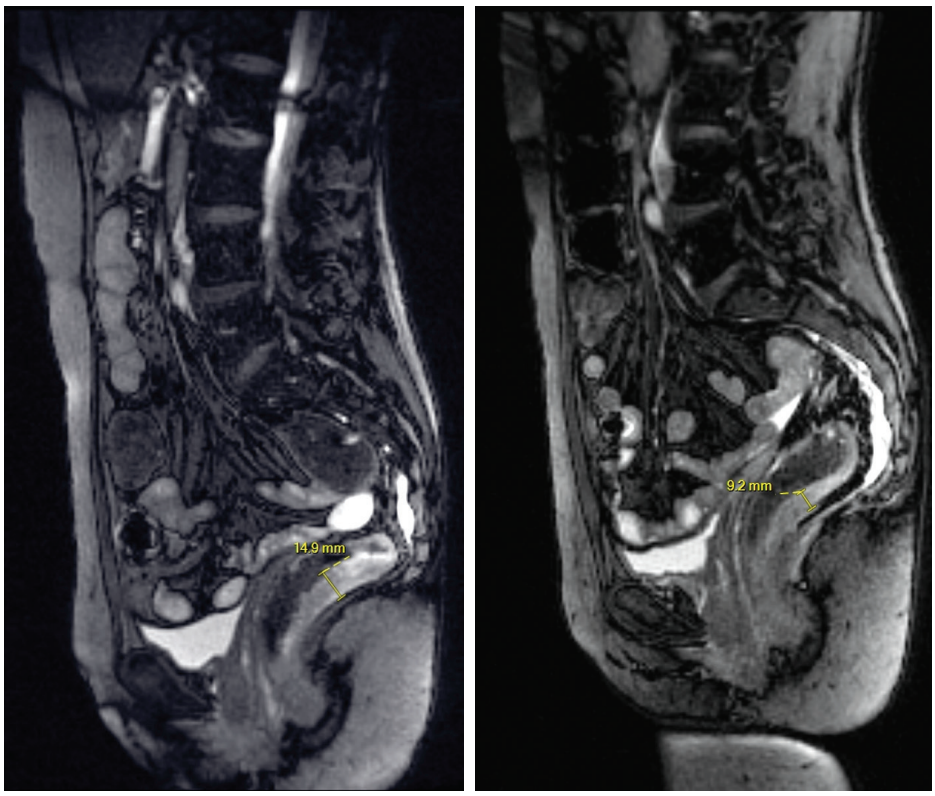
Během pravidelných kontrol jsme doplnili v únoru 2024 PET/CT, které potvrdilo relaps – metastázy v lymfatických uzlinách (LU) vícečetně v pánvi a také vzdálených LU a dvě největší ložiska – měkkotkáňové masy v pánvi. Poprvé se dostal nad horní hranici normy nádorový marker CEA na 23,7 mcg/l (norma 0–4,7 mcg/l).

Mutační status nádoru byl stanoven jako MSS; NRAS, KRAS a BRAF bez mutace, HER2 negativní. Pro rozsah onemocnění, parestezie, předléčenost a krátkou dobu od relapsu jsme nemocnou indikovali k chemoterapii bez oxaliplatiny a v kombinaci s anti-EGFR cílenou léčbou.

Od dubna 2024 jsme zahájili kombinovanou léčbu cetuximab + FOLFIRI a po 6 cyklech kontrolní zobrazovací vyšetření bohužel prokázalo progresi onemocnění. V té době bylo CEA 205,0 mcg/l.

Vzhledem k předchozí terapii a celkovému dobrému stavu, ECOG performance status 1,

Obr. 1. *Tumor rekta před (vlevo) a po (vpravo) totální neoadjuvantní terapii*



jsme nemocné nabídli další linii léčby – trifluridin/tipiracil v kombinaci s bevacizumabem dle výše zmíněné klinické studie Sunlight. Vzhledem k úhradovým podmínkám byla podána žádost na pojišťovnu, která léčbu schválila.

Od července 2024 tedy nemocná zahájila tuto terapii s dobrou tolerancí. Po dvou cyklech byla léčba přerušena pro neutropenii 3. stupně. Upravili jsme tedy dávku trifluridin-tipiracilu na první stupeň snížení dávky. I po tomto snížení se neutropenie opakovala a dávku jsme tedy redukovali na druhý stupeň snížení a zajistili nemocnou růstovými faktory. Snížená dávka již nezpůsobovala jakékoliv potíže a nemocná pokračuje bez přerušení.

Kontrolní CT vyšetření po 3 měsících prokázalo parciální regresi. Největší nádorová masa v malé pánvi se zmenšila z 27 × 21 mm na 25 × 17 mm.

Poslední CT vyšetření z června 2025, tedy po 12 měsících od zahájení, nás i pacientku příjemně překvapilo, když jsme mohli pozorovat další regresi nálezu sledované masy na 15 × 10 mm. To v kombinaci s výborným klinickým stavem nemocné a pokračujícím poklesem nádorového markeru CEA na 32,8 mcg/l (Graf 1) ukazuje velmi dobrý výsledek.

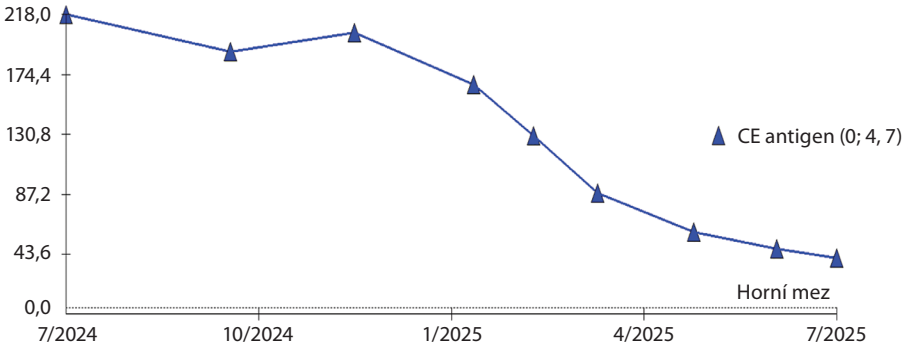
Obr. 2. *CT z února 2024 (nahoře) a CT z června 2025 (dole)*



Diskuze

Tato kazuistika demonstruje krásnou odpověď u pacientky na trifluridin-tipiracilu s bevacizumabem, která převyšuje medián OS i PFS samotné registrační studie. Na jedné straně se jedná o pacientku příznivou stran absence metastáz v parenchymových orgánech, bez prognosticky negativních mutací, HER2 negativní, na stranu druhou faktory jako brzký relaps po radikální léčbě a progrese po 3 měsících na první linii lze považovat za velmi nepříznivé. Nabízí se otázka, proč nemocná zrelabovala krátce po totální neoadjuvantní terapii a radikálním chirurgickém výkonu. Zpětně nevíme, zda by byl výsledek jiný při použití režimu, který nyní preferujeme na našem pracovišti, tedy dlouhého kurzu radioterapie s chemoterapií následován samotnou chemoterapií před chirurgickým výkonem. Nejdelší PFS na (prakticky) třetí linii u takto významně předléčené pacientky je vzácný úkaz. Tento výborný výsledek může být podpořen i tím, že nemocná bevacizumabem v předchozích liniích předléčena nebyla. A i když z kombinace trifluridin/tipiracil a bevacizumab profitují všichni pacienti, tak nepředléčení z kombinované léčby s bevacizumabem profitují nejvíce.

Graf 1. *Pokles hladiny CEA (v mcg/l) během léčby trifluridin-tipiracil + bevacizumab*



LITERATURA

1. Available from: https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy--statistika-vybranych-oboru-lekarske-pece--onkologie.
2. Available from: https://www.svod.cz/res/file/karty-diagnoz/c18-c20.pdf.
3. Modrá kniha. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2025. [online] [cit. 2025-08-28]. Available from: https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/.
4. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):303-312. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23177514.
5. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015;372(20):1909-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1414325. PMID: 25970050.
6. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1657-1667. doi: 10.1056/NEJMoa2214963. PMID: 37133585.

Toxicita kombinované imunoterapie ipilimumabu a nivolumabu u pokročilého renálního karcinomu

Michaela Tkadlecová, Luboš Mastný
Onkologická a radioterapeutická klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Systémová protinádorová imunoterapie (IT) je dnes základem systémové léčby pokročilého renálního karcinomu. I přes její velký přínos nelze zapomínat na toxicitu s ní spojenou. Tato kazuistika pojednává o 51letém pacientovi s generalizovaným světlobuněčným karcinomem ledviny. U pacienta byla indikována imunoterapie v kombinaci monoklonální protilátky proti antigenu CTLA-4 (ipilimumab v dávce 1 mg/kg) a protilátky proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 (nivolumab 3 mg/kg). Léčba byla v počátku dobře tolerována, ale po podání 4 cyklů uvedené kombinace došlo k rozvoji gastrointestinální toxicity 3–4 stupně – průjmovité onemocnění s četností 10–15 stolic denně. Dle doporučených postupů byla u pacienta imunoterapie přerušena a zahájena léčba kortikosteroidy (KS) s částečným ústupem potíží. Pacient byl dále indikován k provedení koloskopie s odběrem biopsie a při průkazu autoimunitní kolitidy k podání infliximabu. Nález byl ovšem komplikován nasedající cytomegalovirovou (CMV) kolitidou, podání infliximabu tedy nebylo možné. Při opakovaných pokusech o snížení dávky KS docházelo k recidivám průjmů, navíc komplikovaných clostridiovou kolitidou. Po prolongované kortikoterapii došlo nakonec k neúplnému ústupu obtíží, dle kontrolní koloskopie byla sliznice tlustého střeva se zachovalou architektonikou a se smíšenou zánětlivou infiltrací lamina propria. Tento stav umožnil opětovné zahájení onkologické léčby, tentokrát inhibitorem tyrosinkinázy VEGFR, cabozantinibem, který pacient toleruje bez potíží. Dle restagingových vyšetření přetrvává parciální regrese nálezu.

Klíčová slova: renální karcinom, toxicita imunoterapie, nivolumab, ipilimumab, autoimunitní kolitida.

Toxicity of combined immunotherapy with ipilimumab and nivolumab in advanced renal cell carcinoma

Systemic Antitumor Immunotherapy (IT) is now the cornerstone of systemic treatment for advanced renal carcinoma. Despite the significant benefits of this therapy, its associated toxicity must not be overlooked. This case report discusses a 51-year-old patient with generalized clear cell renal carcinoma. The patient was indicated for immunotherapy in combination with a monoclonal antibody against the CTLA-4 antigen (ipilimumab at a dose of 1 mg/kg) and an antibody against the programmed cell death receptor PD-1 (nivolumab 3 mg/kg).Initially, the treatment was well tolerated, but after four cycles of the mentioned combination, the patient developed grade 3–4 gastrointestinal toxicity – diarrheal disease with a frequency of 10–15 stools per day. Following recommended guidelines, immunotherapy was discontinued, and corticosteroid (CS) treatment was initiated, leading to a partial resolution of symptoms. The patient was subsequently indicated for colonoscopy with biopsy sampling, and upon confirmation of autoimmune colitis, infliximab administration was considered. However, the findings were complicated by concurrent cytomegalovirus (CMV) colitis, making infliximab administration impossible. Repeated attempts to taper CS doses

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(4):246-249**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.046**
Článek přijat redakcí: 23. 3. 2025
Článek přijat k tisku: 10. 4. 2025

MUDr. Michaela Tkadlecová
tkadlecovam@fnplzen.cz

resulted in recurrent colitis, further complicated by Clostridium difficile colitis. After prolonged corticosteroid therapy, symptoms partially subsided. Control colonoscopy revealed colonic mucosa with preserved architecture and mixed inflammatory infiltration of the lamina propria. This condition allowed the resumption of oncological treatment, this time with the VEGFR tyrosine kinase inhibitor pazopanib, which the patient tolerates without complications. According to restaging examinations, partial regression of the findings persists.

Key words: renal carcinoma, immunotherapy toxicity, nivolumab, ipilimumab, autoimmune colitis.

Úvod

Renální karcinom (renal cell carcinoma, RCC) představuje asi 2–3 % ze všech zhoubných nádorových onemocnění, zároveň je třetí nejčetnější urologickou malignitou (1). Z doposud neznámých důvodů je incidence RCC v České republice jedna z nejvyšších na světě (2, 3). Nejčastější výskyt je mezi 50–70 lety věku, s převahou mužů (asi 1,5× častěji než ženy). Mezi nejčastější příznaky se řadí bolest v bedrech, hematurie či úbytek hmotnosti, ve většině případů se však jedná o náhodný záchyt při vyšetření břicha z jiného důvodu. Z histologického hlediska je nejčastějším typem světlobuněčný karcinom, který tvoří asi 75 % všech RCC (2). Tento typ nádoru je vysoce vaskularizovaný, invazivně rostoucí a časně metastazuje. Prognóza a léčba RCC je závislá na klinickém stadiu onemocnění, gradu nádoru, věku a komorbiditách pacienta. V případě metastatického RCC (mRCC) je dnes základním kamenem léčby imunoterapie.

V posledních letech můžeme pozorovat zvyšující se trend využívání imunoterapie u onkologických onemocnění, a to zejména u RCC. Principem imunoterapie je ovlivnění regulačních receptorů imunitních buněk a jejich ligandů (např. PD1, PD-L1, CTLA-4) pomocí tzv. checkpoint inhibitorů (7, 8, 9). Mezi checkpoint inhibitory řadíme monoklonální protilátky proti CTLA-4, ipilimumab a proti PD1, nivolumab, které byly terapeuticky využity v prezentované kazuistice.

Ipilimumab působí blokádu CTLA-4 receptoru, díky čemuž jsou imunitní buňky aktivovány (7, 9). Tento receptor jinak může interagovat s CD80 či CD86 exprimovaných na antigen prezentujících buňkách, respektive tumorózních buňkách, což finálně vede k inaktivaci T-lymfocytů. Ipilimumab lze podávat v monoterapii či v různých kombinačních režimech. U pacientů s doposud neléčeným mRCC je v první linii léčby možné zvolit kombinaci ipilimumabu s nivolumabem (4, 7, 10). Nivolumab, anti PD-1 protilátka, působí též jako inhibitor imunitního kontrolního bodu. Vazbou na receptor PD-1 blokuje jeho interakci s přirozenými ligandy PD-L1 a PD-L2, a tak inhibuje negativní regulaci aktivity imunitních buněk, zejména T-lymfocytů. Tímto mechanismem umožňuje efektivní aktivaci imunitního systému zaměřenou proti nádorovým buňkám, která vede k jejich rozpoznání a eliminaci.

Studie CheckMate 214 byla rozsáhlá randomizovaná klinická studie, která hodnotila duální blokádu checkpoint inhibitory (ipilimumab + nivolumab) u dříve neléčených pacientů s mRCC. Její výsledky ukázaly významný přínos této kombinované léčby. Po pěti letech sledování ukázala kombinace nivolumabu a ipilimumabu významné zlepšení celkového přežití (OS) ve srovnání se sunitinibem. Medián OS byl 55,7 měsíce u kombinace oproti 38,4 měsíce u sunitinibu (HR 0,72; 95% CI: 0,62 až 0,85). Pětileté míry přežití byly 48 % pro kombinaci a 37 % pro sunitinib. Objektivní míra odpovědi (ORR) byla vyšší u kombinace (39 % vs. 32 %) a míra kompletní odpovědi byla 12 % oproti 3 % u sunitinibu. Medián doby trvání odpovědi nebyl dosažen u kombinace a byl 24,8 měsíce u sunitinibu (5, 17). Tento přínos potvrzují i real world evidence data, kde byla retrospektivně analyzována účinnost a bezpečnost kombinace nivolumabu a ipilimumabu u 71 pacientů s metastatickým renálním karcinomem (mRCC), kteří měli primární nádor ponechán in situ (6). U 23 z 69 pacientů (33,3 %) s alespoň jedním následným CT vyšetřením byla pozorována částečná odpověď primárního nádoru po mediánu 4,8 měsíce. Tato částečná odpověď primárního nádoru byla spojena s 91,3% celkovou mírou odpovědi v metastatických ložiscích a absencí progrese onemocnění. Kompletní odpověď v metastatických ložiscích byla zaznamenána u 7 pacientů (10,1 %), což je srovnatelné s výsledky studie CheckMate 214. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (NÚ) stupně 3–4 se vyskytly u 31,9 % pacientů, přičemž kolitis byla jedna z nejčastějších NÚ (21,7%). Tyto poznatky potvrzují i předchozí zjištění, kde nejčastějším typem hlášené toxicity, byla právě gastrointestinální, prezentována dominantně průjmy a rozvojem kolitidy (9, 10). Ve sloučeném datovém souboru zkoumajícím nivolumab podávaný v kombinaci s ipilimumabem napříč typy nádorů (n = 2 294) s minimální dobou následného sledování v rozmezí 6 až 47 měsíců, byl mezi nejčastějšími nežádoucími účinky právě průjem v 37 % (10). V případě zjištění imunotoxicity, by mělo být postupováno dle mezinárodních doporučení v závislosti na stupni a typu toxicity (11). Gastrointestinální (GIT) toxicita indukovaná IT se klasifikuje do 4 stupňů. V případě nejvyššího stupně postižení, při vyloučení infekčních příčin lze ve spolupráci s gastroenterology vyžádat do léčby infliximab (12). Jedná se o monoklonální protilátku, která se používá k léčbě různých autoimunitních onemocnění. Inhibuje tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-α), což je molekula, která hraje klíčovou roli v zánětlivých procesech (12). Tímto způsobem pomáhá zmírnit zánět a potlačuje imunitní odpověď, která způsobuje poškození tkání.

Kazuistika

Tato kazuistika popisuje průběh onemocnění u 51letého muže, anamnesticky dosud významně nestonajícího, bez rodinné anamnézy onkologického onemocnění.

Pacient byl v únoru 2024 odeslán od praktického lékaře k vyšetření pro bolesti břicha a žeber, dominantně vpravo. Indikované sonografické vyšetření břicha odhalilo objemný nádor pravé ledviny. Následně bylo doplněno stagingové CT vyšetření trupu (Obr. 1), které prokázalo nález tumoru pravé ledviny, navíc s metastázami do pravostranné nadledviny, dále do plic, lymfatických uzlin v retroperitoneu, mediastinu a hilových uzlin plic. Bioptická

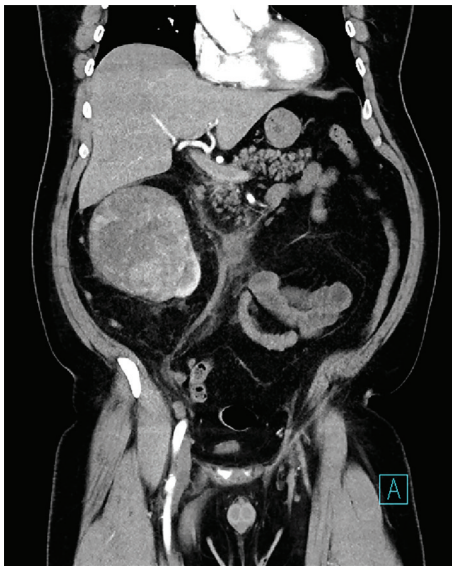
verifikace potvrdila nález světlobuněčného renálního karcinomu, celkově klasifikovaného jako cT4 cN1 cM1. Vzhledem k pokročilosti onemocnění byla u pacienta indikována systémová imunoterapie, konkrétně v kombinaci ipilimumabu s nivolumabem ve standardním dávkovacím schématu, která byla zahájena v dubnu 2024.

První cykly imunoterapie vedly ke zlepšení klinického stavu, s ústupem bolestí, jen s přechodným rozvojem makroskopické hematurie. K rozvoji komplikací došlo v průběhu června 2024, kdy pacient začal trpět průjmy, asi 5–7 stolic denně. Imunoterapie byla přerušena a byla zahájena kortikoterapie prednisonem (20 mg/d), která vedla k ústupu příznaků a normalizaci stavu s 2–3 formovanými stolicemi denně. Při pokusu o snížení dávky KS, však průjmy opakovaně recidivovaly, s četností až 15 vodnatých stolic, doprovázené rozvojem dehydratace, hypokalemie, snížením hmotnosti celkově o 10 kg a nutností hospitalizace. Kultivační vyšetření stolice, včetně CD toxinu byly opakovaně negativní, infekční etiologie průjmů byla vyloučena. Na sliznicích krku, nosu a genitálu byla zjištěna *Candida albicans*, což vedlo k nasazení antimykotické léčby (fluconazol). Po jejím podání se však stav komplikoval masivním výsevem exantému s nutností zahájení kortikoterapie 100 mg prednisonu denně, což vedlo jednak k ústupu exantému, ale i k ústupu střevních potíží. Asi 14 dní po snížení dávky kortikoidů došlo u pacienta opět k rozvoji průjmů s četností až 10× denně. Kultivační vyšetření stolice bylo opět negativní, byla tedy indikována koloskopie s odběrem biopsie. Endoskopicky byly patrné známky mírné pankolitidy a vyhlazené sliznice terminálního ilea. Výsledek biopsie potvrdil nález aktivního smíšeného zánětu nejasné etiologie. Po konzultaci s gastroenterology byla podána žádost o léčbu infliximabem a opět zahájena kortikoterapie zprvu v intravenózní (Prednison 80 mg), poté v per orální formě (Medrol 48 mg) s postupnou deeskalací. Podání infliximabu však znemožnil průkaz pozitivity cytomegaloviru s diagnostikou cytomegalovirové kolitidy. Namísto infliximabu byl pacient zajištěn měsíční léčbou gancyklovirem v dávce 250 mg i. v. po 12 hodinách. Prolongovaná léčba KS sice vedla ke zlepšení klinického stavu, ale pacient vykazoval nově známky indukovaného steroidního diabetu mellitu, který byl regulován ve spolupráci s diabetology. Za hospitalizace bylo provedeno restagingové CT vyšetření (Obr. 2), které prokázalo částečnou regresi tumoru pravé ledviny o 64 %, metastázy v pravé nadledvině s regresí o 80 % a 70 % regresi retroperitoneálních lymfatických uzlin. U plicních metastáz a mediastinální lymfadenopatie došlo dokonce ke kompletní regresi. Dle iRECIST (imunne Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) celkově hodnoceno jako parciální regrese (13). Přes postupné zlepšování stavu se snižováním četnosti stolic se hospitalizace znovu komplikovala, tentokrát rozvojem clostridiové kolitidy s indikací podání vankomycinu per os. Dále došlo k rozvoji revmatologických obtíží (stěhovavá bolestivost a otoky drobných kloubů ruky a kloubů paže). Po konzultaci s revmatology bylo doporučeno pokračovat v kortikoterapii s postupnou deeskalací léčby. V průběhu léčby vankomycinem se upravila četnost stolic, se stabilizací na 2–3 denně. S odstupem byla, v říjnu 2024, provedena kontrolní koloskopie, kde byly patrné pouze velmi mírné pozánětlivé změny, navíc jen v krátkém segmentu střeva. U pacienta tak mohla být, v listopadu 2024 po přerušení, znovu zahájena onkologická léčba, pro komplikace po IT se switchem na tyrosinkinázový inhibitor cabozantinib v dávce 60 mg denně. U pacientů s mRCC s parciální regresí po IT je vždy na zvážení, zda indikovat udržovací léčbu či standardně observovat do progrese. V našem případě byl v multidisciplinárním týmu, vzhledem k vysoké rizikovosti a špatné prognóze onemocnění u pacienta – dle kritérií IMDC (Intrenational Metastatic RCC Database Consortium) (19) a MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (20), zvolen přístup udržovací léčby. Jako pokračování první linie léčby je nyní podáván cabozantinib s velmi dobrou tolerancí. Dle posledních re-stagingových vyšetření (CT 2/2025) u pacienta přetrvává parciální regrese nálezu.

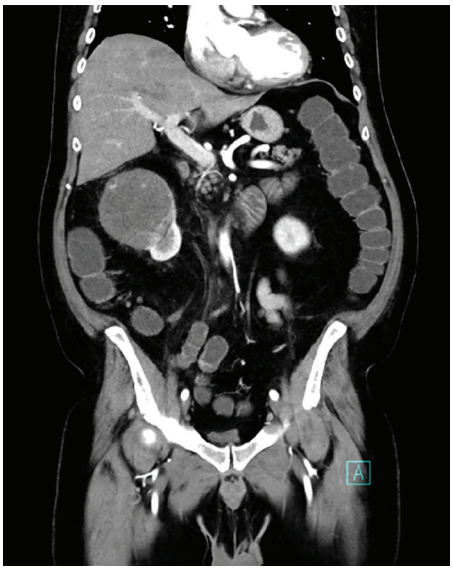
Diskuze

Imunoterapie se v posledních letech stala základem léčby metastatického renálního karcinomu (mRCC). V první linii léčby mRCC je možné využít několik léčebných schémat např. axitinib s pembrolizumabem, cabozantinib s nivolumabem, lenvatinib s pembrolizumabem či právě nivolumab s ipilimumabem (18). Volba režimu závisí na celkovém stavu pacienta, jeho komorbiditách i preferovaném režimu daného onkologického centra. Studie, jako je CheckMate 214 (5, 14), The Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology study (15) či studie Umberta Bassa et al. (16), ukázaly významný přínos této kombinované léčby z hlediska přežití bez progrese (PFS), celkového přežití (overall survival, OS) i míry dosažení léčebné odpovědi (ORR), ve srovnání s dříve používanými cílenými terapiemi. Nicméně jak ukazuje předložená kazuistika, léčba imunoterapií přináší nejen klinický benefit, ale také potenciálně závažné nežádoucí účinky.

Obr. 1. *Nález na CT před zahájením onkologické léčby*



Obr. 2. *Restagingové CT po podání 4 cyklů kombinované imunoterapie ipilimumab + nivolumab*



Gastrointestinální toxicita, která se u pacienta rozvinula, je jedním z nejčastějších rizik a potenciálních komplikací imunoterapie, což potvrzují i data ze studie Umberta Bassa et al. (16) či real world evidence data (6). Tato studie ukazuje, že průjem a kolitida patří mezi hlavní komplikace, které mohou vyžadovat přerušení léčby a zahájení imunosupresivní terapie. V předložené kazuistice došlo u pacienta k opakovaným relapsům střevních potíží při snižování dávky kortikoterapie, což svědčí o komplexní povaze této toxicity a nutnosti mezioborové spolupráce s gastroenterology, kteří mohou indikovat podání infliximabu. Navzdory komplikacím vedla léčba k výrazné regresi nádorového procesu – plicní metastázy i mediastinální lymfadenopatie zcela vymizely a došlo k výraznému zmenšení nádorové masy v pravé ledvině i postižených lymfatických uzlinách. To potvrzuje vysokou účinnost kombinované imunoterapie, i když byla léčba ipilimumabem + nivolumbem po 4 cyklech ukončena. Celkově lze říci, že imunoterapie představuje významný pokrok v léčbě mRCC, navzdory tomu je však její využití spojeno s rizikem komplikací, které vyžadují multidisciplinární přístup a pečlivé sledování pacientů. Kazuistika zdůrazňuje důležitost rychlé diagnostiky a adekvátního terapeutického zásahu v případě imunologických nežádoucích účinků, aby bylo možné léčbu co nejefektivněji využít a zároveň minimalizovat její toxicitu.

Závěr

Moderní imunoterapie, která zahrnuje také kombinaci nivolumabu a ipilimumabu, přináší významné zlepšení prognózy pacientů s metastatickým RCC, což bylo potvrzeno studiemi. Nicméně, jak popisuje předložená kazuistika, imunoterapie je spojena s vysokým rizikem nežádoucích imunitně zprostředkovaných účinků, zejména gastrointestinální toxicity. Řešení těchto komplikací vyžaduje multidisciplinární přístup.

LITERATURA

1. Dušek P. Epidemiologie nejčastějších urologických malignit. Remedia [online]. 2009 [cit. 2025-03-11]. Available from: https://www.remedia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/epidemiologie-nejcastejsich-urologickych-malignit-1220/.
2. Büchler T. Karcinom ledviny a jeho léčba. Postgraduální nefrologie [online]. 2019;18(1) [cit. 2025-03-11]. Available from: https://www.postgradualninefrologie.cz/cislo-xviii-1/karcinom-ledviny-a-jeho-lecba/.
3. Současné epidemiologické trendy nádorů urogenitálního systému v České republice. Uroweb.cz [online]. 2019 [cit. 2025-03-11]. Available from: https://www.uroweb.cz/index.php?pg=odborne-analyzy-a-publikace--epidemiologie-nadoru-urogenitalniho-systemu-v-ceske-republice--soucasne--epidemiologicke-trendy.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: Kidney cancer (Version 2.2024) [online]. 2024 [cit. 2025-03-03]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
5. Tannir NM, Albigès L, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. Ann Oncol. 2024;35(11):1026-1038. doi: 10.1016/j.annonc.2024.07.727. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39098455; PMCID: PMC11907766.
6. Meerveld-Eggink A, Graafland N, Wilgenhof S, et al. Primary Renal Tumour Response in Patients Treated with Nivolumab and Ipilimumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Real-world Data Assessment. Eur Urol Open Sci. 2022;(35):54-58. doi: 10.1016/j.euros.2021.11.003. PMID: 35024632; PMCID: PMC8738899.
7. Kyllarová A, Kubeček O, Trojanová P, et al. Immunotherapy related toxicities. Onkologie. 2017;11(2):83-87. doi: 10.36290/xon.2017.017.
8. Křížová M, Neoral C. Gastrointestinální toxicita systémové onkologické imunoterapie. Klin onkol.[online]. [cit. 2025-03-03]. Available from: https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/2022-11-02-5/gastrointestinalni-toxicita-systemove-onkologicke-imunoterapie/.
9. European Medicines Agency. Yervoy: Summary of product characteristics. European Medicines Agency [online]. [cit. 2025-03-03]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_cs.pdf.
10. European Medicines Agency. Opdivo: Summary of product characteristics. European Medicines Agency [online]. [cit. 2025-03-03]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_cs.pdf.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for immunotherapy [online]. [cit. 2025-03-03]. Dostupné z: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1486.
12. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA). Flixabi EPAR – Informace o produktu. European Medicines Agency [online]. 2025 [cit. 2025-03-03]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_cs.pdf.
13. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. 2017;18(3):e143-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2. Erratum in: Lancet Oncol. 2019 May;20(5):e242. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30240-2. PMID: 28271869; PMCID: PMC5648544.
14. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer. 2022;128(11):2085-2097. doi: 10.1002/cncr.34180. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35383908; PMCID: PMC9543316.
15. Choueiri TK, Kuzel TM, Tykodi SS, et al. Nivolumab plus relatlimab and nivolumab plus ipilimumab for patients with advanced renal cell carcinoma: results from the open-label, randomised, phase II FRACTION-RCC trial. ESMO Open. 2024;9(12):104073. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104073. Epub 2024 Dec 5. PMID: 39642635; PMCID: PMC11667034.
16. Basso, U, Paolieri F, Rizzo M, et al. Compassionate Use Program of Ipilimumab and Nivolumab in Intermediate or Poor Risk Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Large Multicenter Italian Study. Cancers. 2022;14:2293. https://doi.org/10.3390/cancers14092293.
17. Bristol Myers Squibb. Five-year data from CheckMate-214 show Opdivo (nivolumab) plus Yervoy (ipilimumab) demonstrates longest median overall survival currently reported in phase 3 trial of patients with previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma. Bristol Myers Squibb; 2021. Available from: https://news.bms.com/news/details/2021/Five-Year-Data-from-CheckMate--214-Show-Opdivo-nivolumab-Plus-Yervoy-ipilimumab--Demonstrates-Longest-Median-Overall-Survival-Currently-Reported-in-Phase-3-Trial-of-Patients-with-Previously--Untreated-Advanced-or-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma/default.aspx.
18. Česká onkologická společnost (n. d.). Zhoubný novotvar ledviny (C64). Linkos. 2025;Retrieved March 12. Available from: https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/31-21-zhoubny-novotvar-ledviny-c64/.
19. Risk Model pro metastatický renální karcinom. MDCalc. IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). 2025; Retrieved 13. March. Available from: https://www.mdcalc.com/calc/3008/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-model-metastatic-renal-cell-carcinoma.
20. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Motzer Score pro metastatický renální karcinom. MDCalc. 2025; Retrieved 13. March. Available from: https://www.mdcalc.com/calc/2153/memorial-sloan-kettering-cancer-center-mskcc-motzer-score-metastatic-renal-cell-carcinoma-rcc.

Onkologie
www.onkologiecs.cz

Hypomagnezemie jako nejčastější nediagnostikovaná iontová nerovnováha v klinické praxi a jak ji řešit

MUDr. Jiří Havel, MSc.
Healthcare Consulting

Hořčík je druhým nejčastějším intracelulárním a čtvrtým nejčastějším extracelulárním kationtem v lidském těle a plní řadu důležitých funkcí (Pham et al., 2014). Také je klíčovým kofaktorem pro syntézu DNA a proteinů, oxidativní fosforylaci, neuromuskulární excitabilitu a buněčnou propustnost, enzymatickou aktivitu a regulaci sekrece parathormonu (PTH).

Zastoupení hořčíku v organismu je odhadováno na 0,043 %, což představuje 535–730 mmol (22–30 g) (Wilhelm, 2007). Přibližně 99 % celkového tělesného hořčíku je intracelulární a je uloženo převážně v kostech (85 %), svalech a měkkých tkáních, přičemž pouze 1 % je v extracelulárním prostoru. Nízká koncentrace hořčíku v séru obecně ukazuje na celkovou depleci hořčíku v těle, ale je třeba uvést, že koncentrace hořčíku v séru může být normální za přítomnosti celkové deplece hořčíku v těle (Ayuk et Gittoes, 2011), což v klinické praxi stěžuje diagnostiku nedostatku hořčíku v organismu. Klinická symptomatologie hořčíkové deplece je velmi široká od těžko specifikovatelných minimálních obtíží až po život ohrožující srdeční arytmie (Zadák, Tichá et Hyšpler, 2018). **Hypomagnezemie je tak v klinické praxi nejčastější nediagnostikovanou iontovou nerovnováhou (Johnson, 2001)**.

Hypomagnezemie

Za hypomagnezemii (deficit hořčíku) označujeme stav, kdy je sérová koncentrace Mg^{2+} v těle ≤ 0,75 mmol/l (18 mg/l). Koncentrace Mg^{2+} ≤ 0,75 mmol/l lze považovat za preklinickou hypomagnezemii (https://www.nzip.cz/clanek/1148-horcik), neboť fyziologické referenční rozmezí pro Mg^{2+} v séru je 0,76–1,15 mmol/l.

Prevalence hypomagnezemie v běžné populaci se uvádí 2,5 % až 15 %. U hospitalizovaných pacientů se pohybuje v rozmezí od 12 % do 20 % (Gragossian et al., 2023). Některé zdroje uvádějí prevalenci hypomagnezemie v běžné západní populaci dokonce až 33 % (Zadák, Tichá et Hyšpler, 2018).

Prevalence hypomagnezemie je ještě vyšší u kriticky nemocných, v těchto případech je odhadovaná prevalence až 65 % (Gragossian et al., 2023).

Hlavními klinickými příznaky hypomagnezemie jsou svalové křeče, závažné srdeční komorové arytmie, hypokalemie rezistentní na přívod draslíku, psychické deprese, neurologické příznaky (zejména parestezie), zvracení, zmatenost až kóma (https://www.solen.cz/pdfs/lek/2018/89/05.pdf).

Doporučená denní dávka hořčíku

Stanovení doporučené denní dávky příjmu hořčíku pro dospělého člověka není v literatuře sjednocené, různé odborné zdroje uvádějí odlišná množství doporučené denní dávky (DDD).

Podle české legislativy (Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 450/2004 Sb., o označování výživové hodnoty potravin) (https://mze.gov.cz/public/portal/mze/legislativa/vap58266-1324) je DDD stanovena v hodnotě **375 mg**.

Vzhledem k tomu, že potřeba hořčíku závisí na pohlaví a věku, rozlišuje např. NIH (National Institute of Health) hodnotu DDD hořčíku podle věku a pohlaví, pro **ženy starší 30 let** je to 320 mg, pro **muže starší 30 let 420 mg** (https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/).

Panel EFSA pro dietetické produkty, výživu a alergie (NDA) zase obdobně stanovil DDD pro příjem hořčíku u zdravé populace odlišně pro muže na 350 mg a pro ženy na 300 mg (https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150728).

K uvedeným údajům je nutno zdůraznit ještě jeden důležitý fakt, a to že **denní potřeba hořčíku se dále zvyšuje**, zejména při fyzické zátěži, zvýšeném stresu a u žen v těhotenství.

Vstřebávání hořčíku

Míra vstřebávání hořčíku ze střeva závisí na typu chemické sloučeniny, ve které je obsažen a také na dalších faktorech. Mezi ty patří zejména složení současně konzumované stravy, kdy střevní resorpci významně snižuje například vyšší konzumace lipidů a sacharidů, ale také fosfáty, zinek s vápníkem a nedostatek některých vitaminů (thiamin, riboflavin, pyridoxin) (Johnson, 2001; Suter, 2002).

NIH uvádí, že přibližně 30 % až 40 % perorálně přijatého hořčíku je absorbováno do organismu (https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/).

Homeostáza hořčíku je udržována střevem, kostmi a ledvinami. Hořčík, stejně jako vápník, se vstřebává ve střevě a ukládá se do kostí. Přebytek hořčíku je vylučován ledvinami a stolicí (Obr. 1).

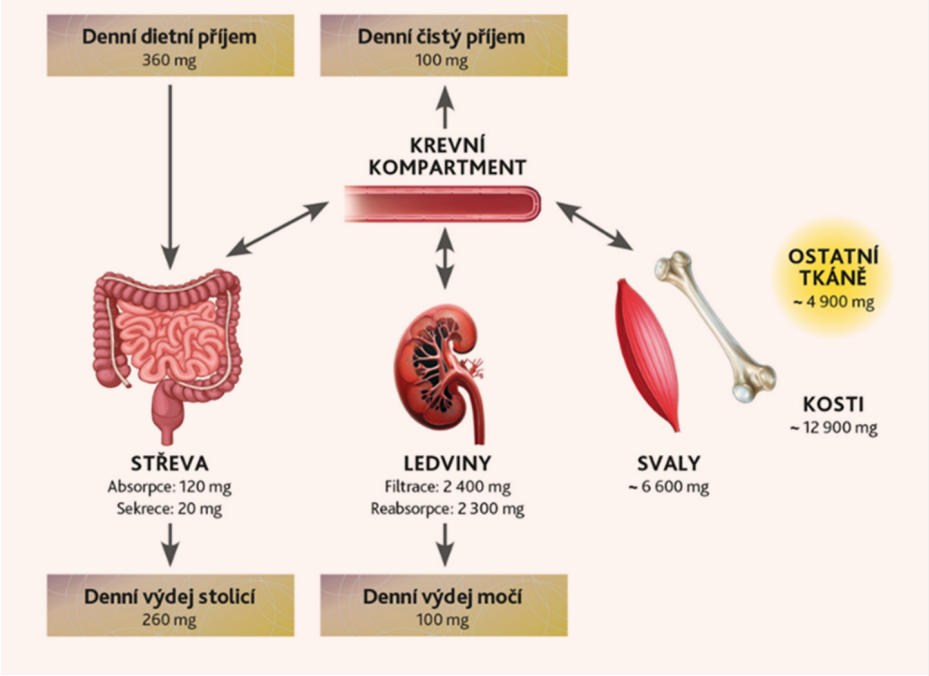
Hořčík se vstřebává převážně v tenkém střevě, i když část je vychytávána také tlustým střevem (Jahnen-Dechent et Ketteler, 2012). Absorpce hořčíku z gastrointestinálního traktu má primárně pasivní charakter paracelulárního mechanismu pomocí koncentračního spádu (https://www.solen.cz/pdfs/lek/2018/89/05.pdf).

Z celkového spotřebovaného hořčíku v potravě se pouze asi 24–76 % vstřebá ve stře-

vě a zbytek se vyloučí stolicí. Střevní absorpce není přímo úměrná příjmu hořčíku, ale závisí především na hladině hořčíku v organismu. Čím nižší je hladina hořčíku, tím více tohoto prvku se ve střevě vstřebá, takže relativní absorpce hořčíku je vysoká při nízkém příjmu a naopak (Jahnen-Dechent et Ketteler, 2012). Pravidlo, **čím vyšší podaná dávka hořčíku, tím nižší procento resorpce ze střeva**, ukazuje tabulka 1.

Pro homeostázu hořčíku jsou klíčové ledviny, protože koncentrace hořčíku v séru je primárně řízena jeho vylučováním močí. Vylučování hořčíku se řídí cirkadiánním rytmem, k maximálnímu vylučování dochází v noci. Za fyziologických podmínek je přibližně 2 400 mg hořčíku v plazmě filtrováno glomeruly. Z filtrované náplně je přibližně 95 % okamžitě reabsorbováno a pouze 3–5 % je vyloučeno močí, tj. přibližně 100 mg. Je pozoruhodné, že transport hořčíku se liší od transportu většiny ostatních iontů, protože hlavním reabsorpčním místem není proximální tubulus, ale tlusté vzestupné rameno Henleovy kličky. Tam se reabsorbuje 60–70 % hořčíku a dalších přibližně 10 % se vstřebá v distálních tubulech. Ledviny mohou značně snížit nebo zvýšit vylučování a reabsorpci hořčíku, renální vylučování filtrované zátěže se může lišit od 0,5 % do 70 %. Na jedné straně jsou ledviny schopny šetřit hořčík v těle během nedostatku hořčíku snížením jeho vylučování; na druhé straně může být hořčík také rychle vylučován v případě jeho nadměrného příjmu. Zatímco reabsorpce závisí hlavně na hladinách hořčíku v plazmě, hormony (např. parathormon, antidiuretický hormon, glukagon, kalcitonin) ovlivňují homeostázu hořčíku v ledvinách jen málo, výjimkou je estrogen (Jahnen-Dechent et Ketteler, 2012).

Obr. 1. *Metabolismus hořčíku (Jahnen-Dechent et Ketteler, 2012)*



Tab. 1. *Závislost mezi výší přijaté dávky Mg^{2+}, procentem resorpce a typem transportu ve střevě (Wilhelm, 2007)*

Přijatá dávka Mg^{2+} per os	% resorbce ze střeva	Resorbovaný Mg^{2+} v mg	% transportu transcelulárního	% transportu paracelulárního
100 mg	80	80	75	25
300 mg	38	114	90	10
1 000 mg	20	200	97	3

Aktuální možnosti suplementace hořčíku v České republice

Doporučená denní dávka (DDD) hořčíku se podle různých mezinárodních autorit pohybuje mezi 300–400 mg. Je třeba mít na paměti, že pokrýt deficit hořčíku pouze ze stravy bohaté na hořčík nebo pitím minerálních vod s vyšším obsahem hořčíku není jednoduše dlouhodobě pro pacienty dosažitelné – pro dostatečnou DDD hořčíku by museli například denně vypít 3 l minerální vody Magnesia, zkonzumovat 0,7 kg sušených meruněk nebo 1,5 kg brokolice či 1 kg banánů (Gragossian et al., 2023).

Jaké jsou tedy možnosti suplementace hořčíku v České republice? Lehce dostupnou variantou jsou potravinové doplňky, kterých je v současné době na trhu, a to nejen v lékárnách, ale i v drogeriích, tzv. zdravých výživách, benzinových stanicích, supermarketech, e-shopech a dalších prodejních místech, obrovské množství. Jaká úskalí jsou skryta v této nabídce? **Doplňky stravy jsou definovány jako potraviny**, které se od potravin pro běžnou spotřebu odlišují vysokým obsahem vitaminů, minerálních látek nebo jiných látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem a které byly vyrobeny za účelem doplnění běžné stravy spotřebitele. **Nejsou tedy určeny k léčbě či prevenci onemocnění**. Co se týče legislativního rámce upravujícího tuto problematiku, pak doplňky stravy v ČR posuzuje a schvaluje Ministerstvo zemědělství ČR. Před uvedením těchto výrobků na trh se posuzuje **pouze jejich zdravotní nezávadnost, nikoli jejich účinnost**, to znamená, že neexistují například důkazy o absorpci hořčíku do organismu u jednotlivých přípravků a další důležité informace. Tyto produkty jsou různé kvality a někdy mohou být svým složením a informacemi uvedenými na obalu pro pacienty matoucí a jejich nesprávné užívání může mít v některých případech i negativní dopad na zdraví pacienta (Krajčová, 2019). Z minulosti jsou známy i případy stažení těchto výrobků z prodeje, neboť se zjistilo, že neobsahují deklarované množství látek anebo obsahovaly nadlimitní množství nebezpečných látek. Připomeňme nedávný případ, kdy Státní zemědělská a potravinářská inspekce (SZPI) v rámci kontrol internetového prodeje zjistila nevyhovující doplněk stravy a neprodleně zakázala prodej. Laboratorní analýza u odebraného vzorku doplňku stravy potvrdila přítomnost těžkého kovu rtuť, a to v 6× vyšším množství, než je povolený limit (https://www.szpi.gov.cz/clanek/potravinarska-inspekce-naridila-stazeni-doplnku-stravy-s-6x-prekrocenym-limitem-pro-rtut.aspx).

Tab. 2. *Přehled registrovaných léčivých přípravků pro suplementaci hořčíkem dostupných na českém trhu (ATC skupina A12CC – HOŘČÍK) (https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.)*

Název LP	Úhrada	Léková forma	Složení	Dávkování	Způsob podání
Magne B_6 470 mg/5 mg obalené tablety	nehrazené	obalená tableta	dihydrát magnesium-laktátu 470 mg (odpovídá 48 mg hořčíku), pyridoxin-hydrochlorid (vitamin B_6) 5 mg v 1 tabletě	dospělí: 6 tablet **3× denně** určeno pro dospělé, dospívající a děti od 6 let	užívat ráno, v poledne a večer, nejlépe během jídla; zapít velkou sklenicí vody léčba má být přerušena, jakmile se sérové hladiny hořčíku vrátí do normálu
Magnerot 500 mg tablety	nehrazené	tablety o průměru 13 mm	magnesium-orotát 500 mg (**odpovídá 32,8 mg hořčíku**), sodík méně než 1 mmol (23 mg) v 1 tabletě	dospělí: **počáteční dávka je 3× denně 2 tablety** po dobu jednoho týdne, poté 1 až 2 denně 1 až 2× tablety přípravek je určen pro dospělé, dospívající a děti od 6 let	užívání přípravku musí trvat minimálně 6 týdnů
MAGNESII LACTICI 0,5 tbl. **Medicamenta** tablety	nehrazené	tableta o průměru asi 13 mm	dihydrát magnesium-laktátu 0,5 g (**odpovídá 32,8 mg hořčíku**), sodík (množství neuvedeno) v 1 tabletě	dospělí: v indikaci léčby hypomagnezemie 6 tablet denně přípravek mohou užívat dospělí, děti od 6 let věku, dospívající	denní dávku je vhodné rozdělit do 2 až 3 dávek; dospělí polykají tablety celé, nerozdělené a zapíjejí dostatečným množstvím tekutin
Magnesium lactate Biomedica 500 mg tablety	nehrazené	tableta	dihydrát magnesium-laktátu 0,5 g (**odpovídá 51 mg hořčíku**), 2,6 mg sodíku v 1 tabletě	dospělí: při léčbě hypomagnezemie **6 tablet denně** přípravek mohou užívat dospělí, děti od 6 let, dospívající	denní dávku je vhodné rozdělit do 2–3 dávek (ráno, v poledne, večer) a zapíjet dostatečným množstvím tekutiny; tablety se polykají celé, nerozdrcené; obvyklá délka podávání je 3 až 4 týdny
Magnesium/vitamin C Pharmavit 250 mg/ 150 mg šumivé tablety	nehrazené	šumivá tableta	těžký oxid hořečnatý 420 mg (odpovídá 250 mg hořčíku), kyselina askorbová 150 mg, 198,7 sodíku v 1 šumivé tabletě	dospělí: **2–3× denně 1 šumivou tabletu** přípravek není určen pro děti a dospívající do 18 let	šumivá tableta se před užitím rozpustí ve sklenici vody
Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku	léčivý přípravek je hrazen v terapii onemocnění s prokázanou či suspektní hypomagnezemií; specializace předepisujícího lékaře: endokrinologie, geriatrie, gynekologie a porodnictví, dětská gynekologie, vnitřní lékařství, neurologie, dětská neurologie, klinická onkologie, dětská onkologie a hematologie, radiační onkologie a onkogynekologie, psychiatrie, dětská a dorostová psychiatrie, gerontopsychiatrie	granule pro perorální roztok v sáčku	celkový obsah hořčíku je 365 mg v 1 sáčku ve složení: 670 mg lehkého zásaditého uhličitanu hořečnatého (**odpovídá 169 mg hořčíku**), 342 mg lehkého oxidu hořečnatého (**odpovídá 196 mg hořčíku**), 147,5 mg sodíku, 212,85 mg draslíku	dospělí: **1 sáček** rozpuštěný ve 200 ml vody 1× denně. doporučovaná střední denní dávka činí 4,5 mg hořčíku (0,185 mmol) na kg tělesné hmotnosti děti do 6 let mohou užívat Magnosolv s přihlédnutím k jejich tělesné hmotnosti, vztažené na obsah hořčíku v přípravku	obsah sáčku se rozpustí v 200 ml vody; pije se v době mezi jídly užití před jídlem zlepšuje vstřebávání v případě chronického nedostatku hořčíku je nezbytná denní aplikace po dobu minimálně čtyř týdnů

Existují také, dokonce až soudně řešené, případy, kdy doplňky stravy obsahovaly závažná klamavá sdělení o léčebných účincích přípravku. Podle zákona o regulaci reklamy nesmí reklama na potraviny uvádět v omyl zejména přisuzováním vlastností prevence potravině, ošetřování, léčby nebo vyléčení lidských onemocnění nebo takové vlastnosti naznačovat (https://www.nssoud.cz/stazeni-dokumentu?filepath=SOUDNI_VYKON/2013/0034_8As__1300038_20141024103609_prevedeno.pdf).

Vhodnější formou suplementace pacientů s hypomagnezemií jsou **registrované léčivé přípravky**, v případě suplementace hořčíku uvedené v rámci farmakoterapeutické skupiny ATC kód: A12CC: minerální doplňky, hořčík (kombinace různých solí).

Na rozdíl od doplňků stravy procházejí léčivé přípravky před svým uvedením na trh **registračním řízením, v jehož rámci je hodnocena kvalita, bezpečnost a účinnost přípravku v konkrétních indikacích. Toto hodnocení musí být podloženo výsledky provedených klinických studií (Krajčová, 2019)**. Na rozdíl od potravinových doplňků s hořčíkem je u léčivých přípravků indikovaných pro suplementaci pacientů s hypomagnezemií v rámci klinických studií **také prokázána absorpce hořčíku do organismu**. Co se

MAGNOSOLV®
Mg2+

absorpce 30-70% bez cukru rozpustný bez laktózy
Mg

K LÉČBĚ STAVŮ PROVÁZENÝCH NEDOSTATKEM HOŘČÍKU









Název přípravku: Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku. **Složení:** jeden sáček o hmotnosti 5,6 g obsahuje: 670 mg lehkého zásaditého uhličitanu hořečnatého (= 169 mg hořčíku), 342 mg lehkého oxidu hořečnatého (= 196 mg hořčíku). Celkový obsah hořčíku je 365 mg, což odpovídá 15 mmol hořečnatých iontů. Indikace: léčba stavů provázených nedostatkem hořčíku, které nevyžadují parenterální substituci, podpůrná léčba u onemocnění koronárních tepen. **Dávkování:** dávkování se řídí mírou nedostatku hořčíku. Doporučovaná střední denní dávka činí 4,5 mg hořčíku (0,185 mmol) na kg tělesné hmotnosti. *Dospělí a dospívající od 14 let:* dospělí a dospívající od 14 let užívají 1 sáček rozpuštěný ve 200 ml vody 1x nebo 2x denně. *Pediatrická populace:* děti ve věku od 10 do 12 let a dospívající ve věku od 12 do 14 let užívají 100 ml až 200 ml roztoku vzniklého po rozpuštění 1 sáčku ve 200 ml vody, a to 1x denně. Děti ve věku od 6 do 9 let užívají 100 ml roztoku vzniklého po rozpuštění 1 sáčku ve 200 ml vody, toto množství může být rozdělené do 2 dávek. Děti do 6 let mohou užívat Magnosolv s přihlédnutím k jejich tělesné hmotnosti, vztažené na obsah hořčíku v přípravku. *Způsob podání:* Obsah sáčku se rozpustí v 200 ml vody. Výše popsané množství roztoku, které vznikne rozpuštěním obsahu 1 sáčku, se pije v době mezi jídly. Užití před jídlem zlepšuje vstřebávání. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku, akutní renální insuficience v anurické fázi, terminální oligurická fáze chronické renální insuficience, dehydratace, hypermagnezemie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné provádět pravidelné kontroly sérové hladiny hořčíku v krvi kvůli riziku otravy hořčíkem a může být zapotřebí snížit dávku. V případě rozvoje průjmu je nutno snížit dávku přípravku nebo přípravek dočasně vysadit. Tento přípravek obsahuje 212,85 mg draslíku v jednom sáčku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku. **Interakce:** V důsledku tvorby solí, popř. komplexních sloučenin, může dojít ke snížení resorpce železa, tetracyklinů, chlorpromazinu, digoxinu a fluoridu sodného. Tyto látky se proto mají užívat 3 až 4 hodiny před nebo po užití přípravku s obsahem magnezia. Při současné aplikaci kalium šetřících diuretik je třeba zohlednit množství draslíku v přípravku. V tomto případě je vhodné dodržovat dietu s nízkým obsahem draslíku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** tento léčivý přípravek má však být používán během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínosy pro matku převažují nad potenciálními riziky, včetně rizik pro plod. Vzhledem k nedostatku údajů o léčbě v období kojení je však u kojící ženy třeba vždy zvážit nutnost podávání. **Nežádoucí účinky:** řídká stolice nebo průjem, únava po vysokých dávkách nebo dlouhodobém užívání. **Uchovávání:** uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** 30 sáčků. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko **Registrační číslo:** 39/895/92-C. **Datum revize textu:** 17. 7. 2024.
Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léčivého přípravku si přečtete úplnou verzi SPC.
Distributor v ČR: MagnaPharm CZ, s.r.o., Karla Engliše 6/3201, 150 00 Praha 5, Česká republika. MAG_25_13_CZ. Datum přípravy: 13.5.2025.

týče **bezpečnosti léčivých přípravků**, tato je **pravidelně sledována a vyhodnocována po celou dobu** přítomnosti léčivého přípravku na trhu, a to jak ze strany držitele rozhodnutí o registraci, tak ze strany SÚKL (Krajčová, 2019).

I mezi léčivými přípravky pro suplementaci deficitu hořčíku lze najít rozdíly, a to zejména v lékové formě, která úzce souvisí s dávkováním. Co se týče lékových forem léčivých přípravků pro léčbu hypomagnezemie, je na trhu dostupné rozpětí forem od tablet, přes šumivé tablety až po granule pro perorální roztok.

Léčivé přípravky ve formě tablet je třeba užívat **v dávce 6 tablet denně rozdělených do 3 dávek během jídla** (SPC Magne B_6, SPC Magnerot 500 mg tablety), což **může významně snižovat compliance a adherenci pacienta k léčbě, zejména pokud léčba probíhá dlouhodobě**. Klinická data porovnávající jednotlivé režimy dávkování uvádějí, že režimy 1× denně a 2× denně byly spojeny s významně lepší compliance (73 %, resp. 70 %) než režimy 3× denně (52 %) a 4× denně (42 %). Při tom bylo zjištěno, že dodržování dávkování nesouvisí s výší příjmu, sociální vrstvou, povoláním nebo vzděláním pacientů. Je třeba mít také na zřeteli, že neúmyslné chyby v užívání léků dělá obecně 50 % až 90 % pacientů (Greenberg, 1984).

Zejména **z důvodu lepší adherence pacientů k léčbě** je výhodnější volit léčivé přípravky **s režimem dávkování 1× denně**. Tomu odpovídá léčivý přípravek Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku, který je také jako jediný z na trhu dostupných léčivých přípravků u indikovaných pacientů hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění (SPC léčivého přípravku Magnosolv 365 granule pro perorální roztok v sáčku).

Jeden sáček tohoto léčivého přípravku obsahuje 670 mg lehkého zásaditého uhličitanu hořečnatého (= 169 mg hořčíku), 342 mg lehkého oxidu hořečnatého (= 196 mg hořčíku).

Celkový obsah hořčíku je 365 mg, což odpovídá 15 mmol hořečnatých iontů (SPC Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku) a DDD podle české legislativy i mezinárodních odborných standardů. Pro pacienty je forma granulátu rozpuštěného v 200 ml vody komfortním způsobem podání léčivého přípravku. Podání tohoto léčivého přípravku před jídlem ještě zlepšuje vstřebávání hořčíku. Přehled registrovaných léčivých přípravků pro suplementaci hořčíkem dostupných na českém trhu uvádí tabulka 2.

Závěr

Hořčík je vysoce důležitý prvek pro lidské tělo a jeho deficit způsobuje řadu nepříjemných až závažných symptomů, a to jak akutních, tak i chronických. Z klinické praxe známe i prokázanou souvislost hypomagnezemie s některými závažnými onemocněními (např. maligní arytmií), nedostatek hořčíku může také přispívat k rozvoji řady civilizačních chorob, jako jsou chronická žilní onemocnění (CVD), diabetes typu 2, nádorová onemocnění, deprese a jiné.

V současné době je pro lékaře i pacienty snadné suplementovat hladinu hořčíku do požadovaných hladin doporučené denní dávky, protože na českém trhu existuje široká nabídka přípravků. Obtížné pak může být dobře se v této nabídce zorientovat, neboť jednotlivé produkty se významně liší obsahem magnezia, mírou absorpce, dávkováním, cenou, typem produktu (potravina vs. léčivý přípravek) a dalšími aspekty. V případě léčby hypomagnezemie je vhodné volit přípravek s vysokým obsahem hořčíku, prokázanou absorpcí, jednoduchým dávkováním a přijatelnou cenou pro pacienta, protože dostatečná compliance pacienta je v suplementaci hořčíku s ohledem na dlouhodobé používání léčiva základním předpokladem úspěšného řešení hypomagnezemie.

LITERATURA

1. Ayuk J, Gittoes NJL. How should hypomagnesaemia be investigated and treated? *Clinical Endocrinology*. 2011;75:743-746. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04092.x. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2011.04092.x#b6.
2. Gragossian A, Bashir K, Bhutta BS, et al. Hypomagnesemia. [Updated 2023 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500003/.
3. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther.* 1984;6(5):592-9. PMID: 6383611.
4. Ministerstvo zemědělství. Available from: https://mze.gov.cz/public/portal/mze/legislativa/vap58266-1324.
5. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/.
6. https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150728.
7. https://www.nzip.cz/clanek/1148-horcik.
8. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
9. https://www.szpi.gov.cz/clanek/potravinarska-inspekce-naridila-stazeni-doplnku-stravy-s-6x-prekrocenym-limitem-pro-rtut.aspx.
10. https://www.nssoud.cz/stazeni=-dokumentu?filepath-SOUDNI_VYKON/2013/0034_8As__1300038_20141024103609_prevedeno.pdf.
11. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012 Feb;5(Suppl 1):i3-i14. doi: 10.1093/ndtplus/sfr163. PMID: 26069819; PMCID: PMC4455825.
12. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Medical Hypotheses*. 2001;56:163-170.
13. Krajčová V. Registrovaný léčivý přípravek a doplněk stravy – rozdíly a dopady na zdraví pacienta. *Remedia*. 2019;29:52-55.
14. Pham PC, Pham PA, Pham SV, et al. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:219-30. doi: 10.2147/IJNRD.S42054. PMID: 24966690; PMCID: PMC4062555.
15. SPC léčivého přípravku Magne B_6 470 mg/5 mg obalené tablety. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
16. SPC léčivého přípravku Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
17. SPC Magnerot 500 mg tablety. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
18. Suter PM. Checkliste Ernährung, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2002:434 s.
19. Wilhelm Z. Co je dobré vědět o hořčíku. Klinická Fyziologie. *Prakt. Lékáren.* 2007;3:132-138. Available form: https://www.solen.cz/pdfs/lek/2007/03/09.pdf.
20. Zadák Z, Tichá A, Hyšpler R. Suplementace hořčíku – farmakologické mechanismy, metody podání a pasti. *Praktické lékárenství.* 2018;14:e3-e8. Available from: https://farmacie-propraxi.cz/pdfs/lek/2018/89/01.pdf.

ON-LINE KURZ

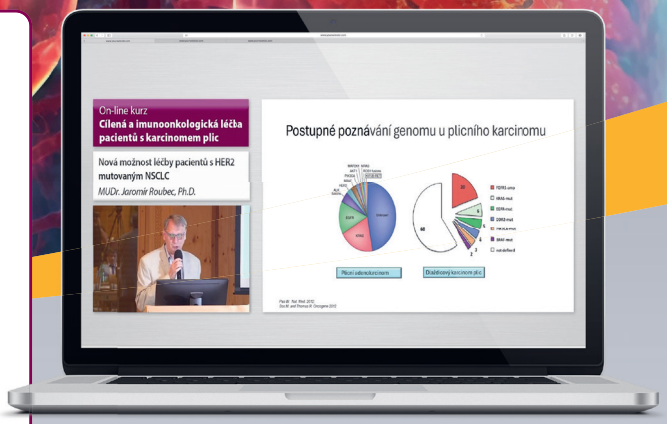
Klinické zkušenosti a aktuality v cílené léčbě a imunoterapii karcinomu plic

OBSAH KURZU

- **Aktuální perspektivy léčby pacientů se SCLC (využití nových metod v klinické praxi)**
  MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.
- **Léčba pacientů s karcinomem plic s HER2 mutací: trastuzumab deruxtecan jako terapeutický standard**
  MUDr. Juraj Kultan
- **Cílená léčba a chemoterapie v klinické praxi**
  MUDr. Andrea Müllerová
- **Osimertinib v kombinaci s chemoterapií u EGFRm NSCLC**
  MUDr. Martina Gazdičková
- **Pseudoprogrese při léčbě pacienta durvalumabem**
  MUDr. Jan Capouch
- **Osimertinib v léčbě EGFR pozitivního NSCLC**
  MUDr. Daniel Krejčí
- **Tagrisso při léčbě EGFRm NSCLC při prokázané mutaci T790M**
  MUDr. Leona Koubková
- **Imunoterapia neresekovateľného lokálne pokročilého NSCLC**
  MUDr. Michal Urda, PhD.
- **Prečo je imunoterapia po chemorádioterapii vhodnou liečbou nemalobunkového karcinomu pľúc?**
  MUDr. Lucia Denková
- **Kazuistiky: NSCLC – liečba durvalumabom**
  MUDr. Lucia Denková, MUDr. Erika Grmanová, MUDr. Dáša Pazdurová, MUDr. Iveta Priatelová
- **Odborný článek: Limitované stadium SCLC: aktuální léčebné možnosti**
  MUDr. Juraj Kultan

ODBORNÝ GARANT:
MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.

POŘADATEL:
SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Plicním oddělením, Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice a.s.



TERMÍN
září 2025
až srpen 2026
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 zaslán certifikát na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

CZ-7752

ZLATÝ PARTNER AstraZeneca

AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2,158 00 Praha 5
tel.: +420 222 807 111, email: recepce@astrazeneca.com
https://www.astrazeneca.cz

Určeno pro odbornou veřejnost.

NOVÁ INDIKACE K LÉČBĚ LS-SCLC[1,3]



LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK IMFINZI (DURVALUMAB)

JE NOVĚ SCHVÁLEN k léčbě dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v limitovaném stadiu LS-SCLC, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiační léčbě na bázi platiny.[1,3]

IMFINZI je PRVNÍ a JEDINÁ imunoterapie pro léčbu pacientů s LS-SCLC, která prokázala významné zlepšení v celkovém přežití (OS) a přežití bez progrese (PFS) po cCRT ve srovnání s placebem.[1,2,3]

Bezpečnostní profil přípravku IMFINZI po cCRT ve studii ADRIATIC byl shodný s dosud známým bezpečnostním profilem monoterapie IMFINZI.[1,2]

LS-SCLC

STUDIE ADRIATIC

IMFINZI je první imunoterapie schválená napříč oběma stadii SCLC[1,3]

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

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 500 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek IMFINZI je indikován ● v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiační léčbě na bázi platiny ● v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v limitovaném stadiu (LS-SCLC), u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiační léčbě na bázi platiny ● v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK ● v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC) ● v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny jako neoadjuvantní léčba, po níž následuje přípravek IMFINZI v monoterapii jako adjuvantní léčba, je indikován k léčbě dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy a bez mutací EGFR nebo ALK ● v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest (biliary tract cancer, BTC) ● v monoterapii k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) ● v kombinaci s tremelimumabem k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) ● v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem k první linii léčby dospělých pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria, které jsou kandidátkami na systémovou terapii, po níž následuje buď udržovací léčba přípravkem v monoterapii u karcinomu endometria, který je mismatch repair deficientní (dMMR) nebo kombinaci s olaparibem u karcinomu endometria, který je mismatch repair proficientní (pMMR) ● v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou jako neoadjuvantní léčba, následované léčbou přípravkem IMFINZI v monoterapii jako adjuvantní léčba po radikální cystektomii k léčbě dospělých pacientů s resekovatelným invazivním karcinomem močového měchýře (MIBC). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku IMFINZI ● v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 2 týdny nebo 1500 mg každé 4 týdny až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců ● v monoterapii (HCC, LS-SCLC) 1500 mg každé 4 týdny až do progrese nebo nepřijatelné toxicity (v případě LS-SCLC maximálně 24 měsíců) ● během chemoterapie na bázi platiny (metastazující NSCLC) 1500 mg v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg každé 3 týdny ve 4 cyklech, po chemoterapii na bázi platiny 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity a udržovací léčba pemetrexedem založená na histologii každé 4 týdny, pátá dávka tremelimumabu 75 mg má být podána v 16. týdnu souběžně s přípravkem IMFINZI ● v kombinaci s chemoterapií (ES-SCLC) 1500 mg každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity ● v kombinace s chemoterapií na bázi platiny (resekovatelný NSCLC) 1500 mg každé 3 týdny po dobu až 4 cyklů před operací (nebo do progrese onemocnění vylučující definitivní operaci či nepřijatelné toxicity), následně 1500 mg v monoterapii každé 4 týdny po dobu až 12 cyklů po operaci (nebo do recidivy či nepřijatelné toxicity) ● v kombinaci s chemoterapií (BTC) 1500 mg každé 3 týdny až 8 cyklů, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity ● v kombinaci s 300 mg tremelimumabu (HCC) v jedné dávce v cyklu 1/den 1 1500 mg, následně jako monoterapie 1500 mg každé 4 týdny do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity ● v kombinaci s karboplatinou a paclitaxelem (karcinom endometria) 1 120 mg každé 3 týdny po dobu min.4 a max. 6 cyklů a následně 1 500 mg každé 4 týdny buď v monoterapii (dMMR pacientky) nebo v kombinaci s olaparibem 300 mg dvakrát denně (pMMR pacientky), oboje do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity ● v kombinaci s chemoterapií (MIBC) 1500 mg každé 3 týdny po dobu 4 cyklů před operací a následně 1500 mg každé 4 týdny jako monoterapie do max. 8 cyklů po operaci. Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí přerušení nebo ukončení léčby. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, která je následována přípravkem IMFINZI v monoterapii nebo kombinací přípravku IMFINZI s olaparibem byly pozorovány ● imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny ● pneumonitida a radiační pneumonitida, často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy nebo radiační pneumonitidy. Suspektní pneumonitida má být potvrzena radiograficky a mají být vyloučeny jiné infekce a další etiologie související s onemocněním. U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem byly pozorovány ● imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před zahájením léčby a před každou další infuzí sledujte hladinu alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Na základě klinického hodnocení je třeba zvážit další sledování ● imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny, byly hlášeny nežádoucí účinky perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy / průjmu a perforace střeva. Pokud máte podezření na perforaci střeva JAKÉHOKOLI stupně, ihned se poraďte s chirurgem ● imunitně podmíněné endokrinopatie, imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditida. Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu ● imunitně podmíněná adrenální insuficience. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy adrenální nedostatečnosti ● imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu, který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, i fatální, pokud není detekována včas. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu ● imunitně podmíněná hypofyzitida / hypopituitarismus. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu ● imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby ● imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy ● imunitně podmíněná myokarditida, která může být fatální. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy ● imunitně podmíněná pankreatitida se vyskytla v kombinaci s chemoterapií, je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy ● jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myasthenia gravis, transverzální myelitida, myozitida, polymyozitida, rhabdomyolýza, meningitida, encefalitida, Guillainův Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie, imunitně podmíněná artritida, uveitida, neinfekční cystitida, revmatická polymyalgie. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky ● reakce související s podáním infuze ● již existující autoimunitní onemocnění (AID). U pacientů s již existujícím AID údaje naznačují zvýšené riziko s imunitou souvisejících nežádoucích účinků po léčbě inhibitory kontrolních bodů imunity ve srovnání s pacienty bez již existujících AID. Dále často nastalo vzplanutí již existujících AID ● cholangitida a infekce žlučových cest (opatření specifická pro BTC) nejsou u pacientů s pokročilým BTC neobvyklé. Pacienti s BTC (zejména se žlučovými stenty) mají být před zahájením léčby a pravidelně během léčby sledováni z hlediska rozvoje cholangitidy nebo infekcí žlučových cest ● u starších pacientů (≥ 75 let) s metastazujícím NSCLC léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny se doporučuje pečlivé individuální zvážení potenciálního přínosu / rizika tohoto režimu. V kombinaci s olaparibem u karcinomu endometria byla pozorována hematologická toxicita (čistá aplazie červené krevní řady (PRCA) a autoimunitní hemolytická anemie (AIHA). Pokud se PRCA nebo AIHA potvrdí, léčba přípravkem IMFINZI a olaparibem má být přerušena. **Interakce:** Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresivy před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresivy je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit či zdržet se léčby durvalumabem. **Nežádoucí účinky:** Podávání přípravku IMFINZI je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po úpravě léčby. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v monoterapii v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny: nejčastějšími nežádoucími účinky byly kašel, průjem, vyrážka, artralgie, pyrexie, bolest břicha, infekce horních cest dýchacích, svědění a hypotyreóza. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly pneumonie a zvýšení AST / ALT. Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii u pacientů s HCC: nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvýšení AST / ALT, bolest břicha, průjem, svědění a vyrážka. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení AST / ALT a bolest břicha. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií u pacientů se SCLC, NSCLC, BTC, karcinomu endometria a MIBC: nejčastější nežádoucí účinky byly neutropenie, anemie, únava, nauzea, zácpa, alopecie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, vyrážka, periferní neuropatie, průjem, leukopenie, zvracení, bolest břicha, kašel, pruritus, artralgie, hypotyreóza, pyrexie a zvýšení AST nebo ALT. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně >3 byly neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, únava, pneumonie a febrilní neutropenie. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií u pacientů s metastazujícím NSCLC: nejčastějšími nežádoucími účinky byly anemie, nauzea, neutropenie, únava, vyrážka, trombocytopenie a průjem. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, anemie, pneumonie, trombocytopenie, leukopenie, únava, zvýšená lipáza, zvýšená amylázy, febrilní neutropenie, kolitida a zvýšení AST / ALT. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s jednorázovou dávkou tremelimumabu 300 mg u pacientů s HCC: nejčastější nežádoucí účinky byly vyrážka, pruritus, průjem, bolest břicha, zvýšení AST / ALT, pyrexie, hypotyreóza, kašel, periferní edém a zvýšená lipáza. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení AST / ALT, zvýšení lipázy, zvýšení amylázy a průjem. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly kolitida, průjem, pneumonie a hepatitida. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, která je následována kombinací přípravku IMFINZI s olaparibem v dávce 300 mg dvakrát denně: nejčastějšími nežádoucími účinky byly anemie, nauzea, únava, periferní neuropatie, alopecie, neutropenie, zácpa, trombocytopenie, průjem, zvracení, artralgie, vyrážka, bolest břicha, snížená chuť k jídlu a leukopenie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky stupně > 3 byly neutropenie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, únava, febrilní neutropenie, nauzea, zvýšení AST / ALT a periferní neuropatie. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 3 roky; Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána po dobu až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a až po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být naředění roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení přípravku:** 2,4 ml, resp. 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační čísla:** EU/1/18/1322/001-002 **Datum revize textu SPC:** 02.07.2025

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD L1 na ≥ 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny a pro léčbu první linie dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC). V dalších indikacích zatím léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Všimněte si prosím změny ve zkrácené informaci o přípravku. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/. Registrovaná ochranná známka IMFINZI je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2025

cCRT – konkomitantní chemoradioterapie; **mOS** – medián celkového přežití; **HR** – poměr rizik; **SCLC** – malobuněčný karcinom plic; **LS** – limited-stage; **PD-L1** – ligand-1 receptoru programované buněčné smrti.

Reference: 1. IMFINZI. Souhrn údajů o přípravku. www.sukl.cz; **2.** Cheng Y, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024;391(14):1313-1327; **3.** Imfinzi approved in the EU as first and only immunotherapy for limited-stage small cell lung cancer. Online. Dostupné z: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2025/imfinzi-approved-in-eu-for-limited-stagesclc.html#! [cit. 2025-03-25].

AstraZeneca

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.,
U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice | telefon: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz
Datum přípravy: 05/2025 | **CZ-7442**

IMFINZI® durvalumab
50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok