

Molekulární testování u karcinomu endometria – společné doporučení České onkologické společnosti, onkogynekologické sekce České gynekologické a porodnické společnosti, Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky a Společnosti českých patologů České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

Molecular testing in endometrial carcinoma – joint recommendation of Czech Oncological Society, Oncogynecological Section of the Czech Gynecological and Obstetrical Society, Society of Radiation Oncology, Biology and Physics, and the Society of Czech Pathologists

Dundr P.¹, Cibula D.², Doležel M.³, Fabián P.⁴, Fínek J.⁵, Jirásek T.⁶, Matěj R.^{1,7,8}, Petruželka L.⁹, Rob L.¹⁰, Ryška A.¹¹, Švajdler M.^{12,13}, Weinberger V.¹⁴, Zikán M.¹⁵

¹ Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

² Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno

⁵ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

⁶ Oddělení patologie, centrum PATOS, Krajská nemocnice Liberec

⁷ Ústav patologie, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

⁸ Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. LF UK a FTN Praha

⁹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

¹⁰ Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

¹¹ Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

¹² Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

¹³ Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

¹⁴ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

¹⁵ Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

Souhrn

Východiska: Molekulární klasifikace karcinomu endometria se stává důležitou součástí diagnostického procesu s přímými léčebnými dopady. Recentní mezinárodní doporučené postupy vč. společného doporučení Evropské společnosti gynekologické onkologie, Evropské společnosti pro radioterapii a onkologii a Evropské společnosti pro patologii proto zahrnují molekulární klasifikaci do standardních diagnostických algoritmů, stejně tak je molekulární testování doporučováno i podle nejnovější (5. edice) klasifikace nádorů ženského genitálu Světové zdravotnické organizace z roku 2020. Vzhledem k potřebě implementace těchto doporučení do diagnostické praxe v ČR proběhlo jednání zástupců čtyř odborných společností České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (České onkologické společnosti, onkogynekologické sekce České gynekologické a porodnické společnosti, Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky a Společnosti českých patologů). **Cíl:** Doporučení pro molekulární testování karcinomu endometria v rutinní diagnostické praxi v ČR.

Klíčová slova

karcinom endometria – molekulární testování – POLE – mismatch repair systém – p53

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.

Ústav patologie

1. LF UK a VFN v Praze

Studničkova 2

128 00 Praha 2

e-mail: pavel.dundr@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 6. 2021

Přijato/Accepted: 16. 6. 2021

doi: 10.48095/ccko2021321

Summary

Background: Molecular classification of endometrial carcinoma is becoming an important part of the diagnostic process with direct therapeutic implications. Recent international guidelines, including the joint recommendation of the European Society of Gynaecological Oncology, the European Society for Radiotherapy and Oncology and the European Society of Pathology include the molecular classification into standard diagnostic algorithms. Molecular testing of endometrial carcinomas is also recommended in the latest (5th) edition of the World Health Organization classification of female genital tumors. Due to the need to implement these recommendations in practice, representatives of four professional societies of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně (the Czech Oncological Society, the Oncogynecological Section of the Czech Gynecological and Obstetrical Society, the Society of Radiation Oncology, Biology and Physics, and the Society of Czech Pathologists) organized a meeting focused on this topic. **Purpose:** Recommendation for molecular testing of endometrial carcinoma in routine diagnostic practice in the Czech Republic.

Key words

endometrial carcinoma – molecular testing – *POLE* – mismatch repair system – p53

Úvod

Klasifikace karcinomů endometria je tradičně založena na hodnocení definovaných morfoloických znaků, často v kombinaci s imunohistochemickým profilem, přesto je však diagnostická shoda zejména u high grade karcinomů poměrně nízká [1,2]. V poslední 5. edici klasifikace nádorů ženského genitálu podle Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO) je uvedeno 10 histologických typů karcinomu endometria zahrnujících i nové typy, jako je „mesonephric-like“ karcinom a mucinózní karcinom gastrického typu [3]. Zásadní dopad však v posledních letech přináší zejména molekulární klasifikace karcinomů endometria, která se stává důležitou součástí diagnostického procesu [3,4]. To se odrazilo i v tom, že v nové WHO klasifikaci karcinomů endometria je uvedena i molekulární subklasifikace endometroidního karcinomu do čtyř samostatně vylčených subtypů [3]. Tato molekulární klasifikace je podle WHO možná a doporučovaná nejen u endometroidního karcinomu, ale i u ostatních histologických typů karcinomu endometria. Bližší indikační kritéria pro molekulární testování jsou řešena na úrovni mezinárodních guidelines, recentně jde např. o společné doporučení Evropské společnosti gynekologické onkologie (European Society of Gynaecological Oncology – ESGO), Evropské společnosti pro radioterapii a onkologii (European Society for Radiotherapy and Oncology – ESTRO) a Evropské společnosti pro patologii (European Society of Pathology – ESP) z roku 2020 [4]. Podle tohoto do-

poručení je optimální testování všech karcinomů endometria, nicméně testování karcinomů ze skupiny nízkého („low“) a středního („intermediate“) rizika (podle stratifikace do rizikových skupin dle ESGO kritérií) má v současnosti menší význam pro indikaci adjuvantní léčby. Molekulární testování je v obecné úrovni vnímáno jako zásadně důležité a přínosné, nutné je však zohlednit regionální zdroje a jeho dostupnost, v některých oblastech světa tak může být jeho implementace do praxe problematická. Na podkladě recentních doporučení na mezinárodní úrovni a potřeby implementace těchto doporučení do diagnostické praxe v ČR proběhlo jednání zástupců čtyř odborných společností České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP), a sice České onkologické společnosti, onkogynekologické sekce České gynekologické a porodnické společnosti, Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky a Společnosti českých patologů, jehož výsledkem je toto doporučení pro molekulární testování karcinomu endometria v rutinní diagnostice v ČR.

Doporučený postup pro molekulární testování karcinomu endometria v ČR

Kompletním molekulárním testováním či molekulárním testováním se pro účely tohoto doporučení rozumí vyšetření mutačního stavu genu *POLE*, hodnocení defektů mismatch repair systému a p53. Algoritmus stratifikace do jednotlivých molekulárních subtypů je uveden ve schématu 1.

Kdy a koho testovat

Optimální by bylo testování všech karcinomů endometria. V současné době však molekulární testování nemá stejný klinický význam pro všechny rizikové skupiny. Vzhledem k nutnosti zhodnocení všech potřebných klinicko-patologických parametrů důležitých pro indikaci molekulárního testování se doporučuje testování až po vyšetření definitivního resektátu, nikoliv hned v rámci diagnostického biopsického odběru (materiál z diagnostického odběru, který je často lépe fixovaný a objemnější, však může být po zhodnocení indikace v návaznosti na definitivní vyšetření resektátu pro vlastní molekulární testování použit). Každý případ je však posuzován individuálně a v případě klinické relevance je možné příslušná vyšetření provést i z diagnostické biopsie. Vyšetření je prováděno vždy na žádost klinika z komplexního onkologického centra či onkogynekologického centra.

Klasifikace lymfangioinvasze (dle doporučení ESGO – ESTRO – ESP a WHO)

Hodnocení lymfangioinvasze (lymphovascular space invasion – LVSI) se provádí v okolí nádoru (tedy mimo vlastní karcinom) s dělením do následujících stupňů:

- nepřítomná;
- fokální: 1–4 cévních prostor;
- podstatná: ≥ 5 cévních prostor.

Rizikové skupiny (dle ESGO kritérií):

- 1) Skupina nízkého rizika (low risk – LR)
Stadium IA, endometroidní karcinom, G1–2, LVSI negativní nebo fokální

- 2) Skupina středního rizika (intermediate risk – IR)
 Stádium IB, endometroidní karcinom, G1–2, LVSI negativní nebo fokální
 Stádium IA, endometroidní karcinom, G3, LVSI negativní nebo fokální
 Stádium IA, non-endometroidní karcinom, bez invaze do myometria
- 3) Skupina vysokého/středního rizika (high – intermediate risk – HIR)
 Stádium I, endometroidní karcinom, bez ohledu na grade a hloubku invaze, s podstatnou LVSI
 Stádium IB, endometroidní karcinom, G3, bez ohledu na LVSI
 Stádium II
- 4) Skupina vysokého rizika (high risk – HR)
 Stádium III–IVA bez reziduálního nádoru
 Non-endometroidní histologický typ (stádium I–IVA) s invazí do myometria a bez reziduálního nádoru

Současná mezinárodní doporučení vznikala jako konsenzuální dokument mnoha odborníků zastupujících několik odborností. Jednou z nejdiskutovanějších otázek během jejich přípravy byly indikace pro adjuvantní léčbu po operaci. Odrážejí tak poznatky z dostupných prospektivních studií, současně však i rozdílnou klinickou praxi. V doporučení typu adjuvantního zajištění nejsou zcela striktní, ale nechávají volbu na multidisciplinárním týmu. Význam molekulárního testování u jednotlivých rizikových skupin se tak na pracovištích může lišit v závislosti na tom, jaká je jejich klinická praxe. Molekulární testování je obecně kliniky velmi vítané i proto, že přináší další argument pro jejich rozhodnutí.

Níže je uvedena zjednodušená rozvaha o možném významu molekulárního testování dle rizikové skupiny:

1) Nízké riziko

U této skupiny není doporučeno adjuvantní zajištění. Aberantní typ exprese p53 / mutace *TP53* však posouvá pacientku do středního rizika. V případě aberantního typu exprese p53 je však nutné provést kompletní molekulární testování k vyloučení případů, u kterých je aberantní exprese p53 (mutace *TP53*) sekundárním projevem ultramutovaného

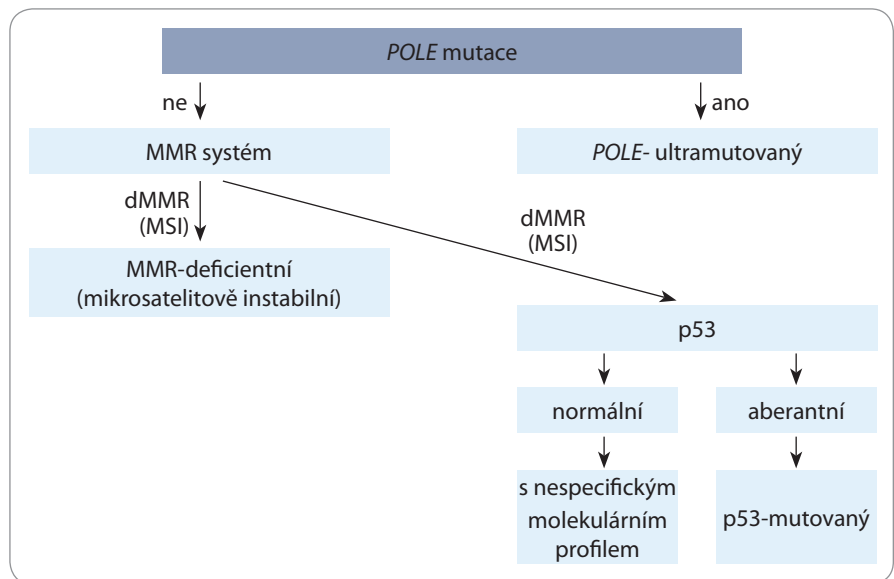


Schéma 1. Algoritmus molekulárního testování [25].

MMR – mismatch repair, dMMR – MMR-deficientní, pMMR – MMR-proficientní, MSI – mikrosatelitově instabilní, MSS – mikrosatelitově stabilní

ného stavu při *POLE* mutaci, a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od *POLE* mutace, a tudíž jde o nádory s výbornou prognózou.

2) Střední riziko

U této skupiny je ponecháno na volbě multidisciplinárního týmu, zda zajistit pacientku brachyterapií s cílem snížit riziko lokálních recidiv, nebo zda ponechat bez zajištění. Při znalosti molekulárního profilu nádoru se nádory ze skupiny p53-mutovaných posouvají do vysokého rizika, zatímco *POLE*-ultramutované do rizika nízkého. Testování stavu p53, které posouvá pacientku do vysokého rizika, by mělo být provedeno u všech případů. V případě aberantního typu exprese p53 je však nutné provést kompletní molekulární testování k vyloučení případů, u kterých je aberantní exprese p53 (mutace *TP53*) sekundárním projevem ultramutovaného stavu při *POLE* mutaci či v rámci mikrosatelitové instability, a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od *POLE* mutace (mikrosatelitové instability).

3) Střední – vyšší riziko

Stejně jako v předchozí skupině se při znalosti molekulárního subtypu nádoru ze skupiny p53-mutovaných posouvají do vysokého rizika, zatímco *POLE*-ultra-

mutované do rizika nízkého. Testování stavu p53, které posouvá pacientku do vysokého rizika, by mělo být provedeno u všech případů. V případě aberantního typu exprese p53 je však nutné provést kompletní molekulární testování k vyloučení případů, u kterých je aberantní exprese p53 (mutace *TP53*) sekundárním projevem ultramutovaného stavu při *POLE* mutaci či v rámci mikrosatelitové instability, a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od přítomnosti *POLE* mutace (mikrosatelitové instability).

4) Vysoké riziko

U této skupiny je indikována adjuvantní radioterapie. Aberantní typ exprese p53 / mutace *TP53* nemění zařazení do skupiny, na některých pracovištích je však používáno jako argument pro podání sekvenční chemoterapie po ukončení zevní či kombinované radioterapie. Přítomnost *POLE* mutace je však velmi významná, protože posouvá pacientku do nízkého rizika bez adjuvantního zajištění. U těchto pacientek je tedy molekulární testování doporučeno vždy.

Na základě uvedené rozvahy je možné dojít k doporučení molekulárního testování, které zohledňuje strategii pracoviště s ohledem na jeho preference v podání či nepodání adjuvantní léčby u jednotlivých rizikových skupin:

Tab. 1. Seznam „hot-spotových“ patogenních mutací (variant) v exonukleázové doméně genu *POLE*.

Záměna proteinu	Substituce nukleotidu
P286R	c.857C>G
V411L	c.1231G>T/C
S297F	c.890C>T
S459F	c.1376C>T
A456P	c.1366G>C
F367S	c.1100T>C
L424I	c.1270C>A
M295R	c.884T>G
P436R	c.1307C>G
M444K	c.1331T>A
D368Y	c.1102G>T

- a) Testování p53 u všech rizikových skupin. V případě aberantního typu exprese p53 / mutace *TP53* však musí být provedeno kompletní molekulární testování k vyloučení mutací *TP53* sekundárním projevem ultramutovaného stavu při *POLE* mutaci či v rámci mikrosatelitové instability, a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od *POLE* mutace (mikrosatelitové instability).
- b) Kompletní molekulární testování se stanovením molekulárního subtypu u všech případů ze skupiny vysokého rizika, středního – vyššího rizika a středního rizika, u kterých může vést k deeskalaci adjuvantní léčby; u všech případů s abnormálním typem exprese p53 testovaných dle indikace podle bodu a).

V jakých laboratořích testovat

Konsenzuální názor pro jednání s plátcí je, že by testování měly mít možnost provádět všechny laboratoře patologie, které jsou součástí instituce se statutem komplexního onkologického centra či onkogynekologického centra nebo mají na tato centra přímou návaznost (jako je tomu např. u laboratoří zařazených do sítě referenčních laboratoří pro prediktivní diagnostiku) a mají zavedené, validované a akreditované příslušné la-

boratorní metody umožňující plnou klasifikaci nádorů podle uvedeného algoritmu. Vyšetření pouze části markerů není s ohledem na nastavený algoritmus molekulární klasifikace karcinomů endometria přijatelné.

Testování jednotlivých parametrů *POLE* mutace

Vyšetření mutačního stavu *POLE* může být provedeno jakoukoliv molekulární metodou umožňující stanovení mutací v exonukleázové doméně (exon 9–14). Preferováno je jednoznačně vyšetření metodou sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS), které kromě mutačního stavu *POLE* umožní i vyšetření dalších genů a stanovení komplexního molekulárního profilu nádoru. V případě využití jiné molekulární metody je nutné vzít v potaz případné limitace dané zejména nízkou senzitivitou Sangerova sekvenování (NGS má ve srovnání se Sangerovým sekvenováním asi o 1/3 vyšší senzitivitu) a při použití komerčních PCR kitů potřebu pokrytí všech relevantních „hot-spotů“ genu *POLE* v exonu 9–14.

Zdůvodnění

Preference metody NGS vychází ze skutečnosti, že touto metodou lze současně s mutačním stavem *POLE* vyšetřit i další geny významné s ohledem na molekulární klasifikaci, tedy *TP53* a *CTNNB1*. Imunohistochemické vyšetření exprese p53 lze podle nastavených algoritmů testování použít, má však oproti vyšetření mutačního stavu genu *TP53* metodou NGS nižší senzitivitu (část případů s wild-type exprese p53 má mutaci genu *TP53*, která se však neprojevuje abnormální expresí proteinu). Vyhodnocení mutačního stavu genu *CTNNB1* potenciálně umožňuje další stratifikaci nádorů ze skupiny nespecifického molekulárního subtypu (non-specific molecular profile – NSMP) do prognosticky příznivé (v případě wild-type *CTNNB1*) a intermediální (v případě mutace *CTNNB1* a *ARID1A*) kategorie [5]. Aktuálně se však jedná o subklasifikaci s nízkým stupněm evidence, která doposud není všeobecně akceptována. Komplexní molekulární vyšetření nádoru metodou NGS má také diagnostický význam u morfolo-

gicky sporných nádorů, z nichž část je možno přesně zařadit právě jen s použitím molekulárního vyšetření. Dále se jedná o vyšetření s potenciálně prediktivním významem u pokročilých nádorů, tedy s možností detekce případných terapeuticky ovlivnitelných molekulárních aberací. V této indikaci je však nutno postupovat podle stávajících algoritmů komplexního molekulárního vyšetření za prediktivním účelem, tak, jak je domluveno na úrovni odborných společností (ČOS a SČP) a plátců.

Vyhodnocení *POLE* mutace

Jako *POLE*-ultramutované nádory by měly být hodnoceny pouze nádory, které mají některou z definovaných „hot-spotových“ patogenních mutací (variant) v exonukleázové doméně genu *POLE* v exonu 9–14 uvedených v tab. 1 či u nepopsaných variant klasifikovaných jako patogenní podle tzv. *POLE*-skóre [6]. Uvedený seznam těchto variant představuje aktuální situaci a může se s rozvojem vědeckých poznatků dále měnit.

Defekt proteinů „mismatch repair“ systému (*MMR deficiency*)

V souladu s doporučením Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society for Medical Oncology – ESMO) je preferováno testování pomocí imunohistochemické detekce (imunohistochemie – IHC) exprese MMR proteinů [7]. Optimálně by měla být testována exprese všech čtyř proteinů (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), v praxi lze použít i testování pouze dvou tzv. vedlejších proteinů (PMS2 a MSH6) v případě potřeby doplněných o expresi dvou tzv. hlavních proteinů (MLH1 a MSH2). Pro případ nejednoznačné exprese na IHC úrovni musí laboratoř IHC vyšetření doplnit či upřesnit některou molekulární metodou, zejména polymerázovou řetězovou reakcí (polymerase chain reaction – PCR) s fragmentační analýzou, nebo metodou NGS s nastavením příslušného algoritmu umožňujícího detekci mikrosatelitové instability. V případě IHC testování exprese MMR proteinů musí mít laboratoř také zavedenou metodu umožňující stanovení metylačního stavu promotoru MLH1 k rozlišení mezi deficiencí MMR (dMMR) vyskytující se

Tab. 2. Hodnocení exprese „mismatch repair“ proteinů.

Typ exprese MMR proteinů	Metylace promotoru MLH1	Interpretace
zachovalá exprese všech proteinů	neanalyzována	Expresa vyšetřených MMR proteinů v nádorové tkáni je zachovaná. Pravděpodobnost nestability mikrosatelitů je tedy nízká.
ztráta exprese MLH1 a PMS2	přítomna	Ztráta exprese proteinů MLH1 a PMS2 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (dMMR). Vzhledem k prokázané přítomnosti hypermetylace promotoru MLH1 se nejspíše jedná o dMMR u sporadického nádoru a pravděpodobnost souvislosti s Lynchovým syndromem je nízká.
	neprokázána	Ztráta exprese proteinů MLH1 a PMS2 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (MMR deficienci; dMMR). Hypermetylace promotoru MLH1 nebyla prokázána a nález je suspektní z nádoru asociovaného s Lynchovým syndromem. Doporučujeme další vyšetření pacienta ve spolupráci s klinickým genetikem.
ztráta exprese MSH2 a MSH6	neanalyzována	Ztráta exprese proteinů MSH2 a MSH6 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (MMR deficienci; dMMR) a nález je suspektní z nádoru asociovaného s Lynchovým syndromem. Doporučujeme další vyšetření pacienta ve spolupráci s klinickým genetikem.
izolovaná ztráta PMS2 nebo MSH6	neanalyzována	Izolovaná ztráta exprese proteinu PMS2 nebo MSH6 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (MMR deficienci; dMMR) a nález je suspektní z nádoru asociovaného s Lynchovým syndromem. Doporučujeme další vyšetření pacienta ve spolupráci s klinickým genetikem.

dMMR – deficiencie MMR, MMR – mismatch repair, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 – proteiny mismatch repair systému

u sporadických nádorů a dMMR s možnou souvislostí s Lynchovým syndromem, kdy je nutné vyšetření klinickým genetikem.

Hodnocení stavu MMR

V případě IHC vyšetření se hodnotí jakákoliv jaderná exprese proteinu, která může být vzácně přítomna v < 10 % nádorových buněk (zejména u PMS2 a MSH6) [8]. Sporné nebo neprůkazné výsledky je nutné verifikovat jinou metodou. Nutné je vždy vyhodnocení vnitřní kontroly v nenádorové tkáni (bez této vnitřní kontroly nelze výsledek hodnotit). V případě ztráty exprese některého z MMR proteinů je případ vyhodnocen jako MMR deficientní (dMMR). V případě zachování exprese všech vyšetřovaných proteinů je případ vyhodnocen jako MMR proficientní (pMMR). Každé pracoviště musí mít nastavený algoritmus, jak postupovat u dMMR případů s ohledem na možnou souvislost s Lynchovým syndromem a s formulací doporučení v závěru vyšetření. Doporučení panelu na interpretaci výsledku exprese MMR vycházející ze studií a doporučení zaměřených na problematiku scree-

ningu Lynchova syndromu je uvedeno v tab. 2 [9,10].

V případě využití metody PCR s fragmentační analýzou se postupuje podle příslušného algoritmu dle použitého spektra a počtu analyzovaných mikrosatelitů. Jako mikrosatelitově instabilní se hodnotí případy v kategorii MSI-H. Kategorie MSI-L je sporná a v souladu s revidovanými Bethesda kritérii a ESMO guidelines je na tyto případy nahlíženo jako na mikrosatelitově stabilní [7,11].

Vyšetření p53

Vyšetření se provádí primárně IHC metodou. Zásadní je správné nastavení protokolu tak, aby splňoval kritéria vysoké senzitivity a specifity. V rámci hodnocení je vždy nutné vyhodnocení interní a externí kontroly. V případě absence interní kontroly nelze vyšetření u případů s úplnou ztrátou exprese proteinu vyhodnotit jako validní. IHC vyšetření je v případě NGS testování doplněno i o stanovení mutačního stavu genu *TP53*. Výsledky vyšetření se uvádějí v kategoriích wild-type / normální typ exprese a abnormální / aberantní

/ mutovaný typ exprese. Způsob hodnocení s ohledem na kritéria zařazení do jednotlivých kategorií je uveden v tab. 3.

Klasifikace molekulárních kategorií nádorů

Vzhledem k poněkud odlišné terminologii používané v rámci klasifikace podle TCGA (The Cancer Genome Atlas) a skupin nejvíce se věnujících této problematice (PORTEC a ProMisE) (tab. 4) je doporučeno sjednocené reportování tak, aby pokrývalo všechny alternativy a zachovalo srozumitelnost mezi jednotlivými pracovišti do čtyř molekulárních subtypů následovně:

- 1) *POLE*-ultramutovaný;
- 2) mismatch repair (MMR) deficientní (mikrosatelitově instabilní);
- 3) s nespecifickým molekulárním profilem;
- 4) p53 mutovaný.

Úhrada testování

Úhrada testování je s výraznými omezeními do určité míry možná i v rámci v současné době nastavených úhradových mechanismů, tyto mechanismy

Tab. 3. Hodnocení exprese p53.

Výsledek imunohistochemie	Charakter exprese	Interpretace	Mutační stav
wild-type	jakákoliv pozitivita > 0 a < silně intenzivní pozitivita v 75 % (80 %), může být pozitivita až 100 % buněk, ale ne silná	wild-type (normální)	bez mutace
overexpres	silně intenzivní jaderná pozitivita > 75 % (80 %)	abnormální/aberantní/ mutovaný typ	missense mutace
absence	zcela negativní, může být slabé zbarvení jader v souvislosti s pozadím (!)	abnormální/aberantní/ mutovaný typ	loss of function mutace
cytoplazmatická pozitivita	variabilní pozitivita cytoplazmy	abnormální/aberantní/ mutovaný typ	loss of function mutace s poruchou domény jaderné lokalizace
wild-type	jakákoliv pozitivita > 0 a < silně intenzivní pozitivita v 75 % (80 %), může být pozitivita až 100 % buněk, ale ne silná	wild-type (normální)	trunkační mutace

Tab. 4. Klasifikace molekulárních subtypů.

TCGA	WHO	ProMisE	PORTEC	Konsenzus panelu
<i>POLE</i> -ultramutovaný	<i>POLE</i> -ultramutovaný	<i>POLE</i> (DNA polymeráza epsilon)	<i>POLE</i> -ultramutovaný	<i>POLE</i> -ultramutovaný
mikrosatelitově instabilní hypermutovaný	MMR-deficientní	MMR-deficientní	MMR-deficientní	MMR-deficientní
copy-number low	nespecifický molekulární profil	p53 wild type	nespecifický molekulární profil	nespecifický molekulární profil
copy-number high	p53-mutovaný	p53-abnormální	p53-mutovaný	p53-mutovaný

MMR – mismatch repair, PORTEC – studie rizikových faktorů karcinomu endometria, ProMisE – Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer, TCGA – The Cancer Genome Atlas, WHO – Světová zdravotnická organizace

jsou však nevyhovující. Konsenzus panelu je, že bude iniciováno jednání mezi odbornými společnostmi a plátcí s cílem nového nastavení úhradových mechanismů a vytvoření specifického kódu či kódů tak, aby umožnily molekulární testování karcinomu endometria v kontextu stávající diagnostiky a následné léčebné péče.

Diskuze

Historicky byly definovány dva základní patogenetické typy karcinomu endometria zahrnující typ I (low grade estrogen-dependentní nádory, endometroidní a mucinózní typ, převážně s dobrou prognózou) a typ II (high grade estrogen-independentní nádory, non-endo-

metroidní typy, převážně se špatnou prognózou) [12]. Tyto dvě skupiny nádorů však vykazovaly značný překryv na úrovni morfologické, klinické i molekulární a s ohledem na prognostický či další dopad neměly praktický význam. Současné znalosti týkající se molekulární klasifikace karcinomu endometria vycházejí z výsledků studie TCGA, která definovala čtyři molekulární subtypy zahrnující *POLE*-ultramutovaný (dobrá prognóza), mikrosatelitově instabilní hypermutovaný (intermediální prognóza), „copy-number low“ (intermediální prognóza) a „copy-number high“ (špatná prognóza) [13]. Výsledky této studie prokázaly, že molekulární klasifikace je prognosticky významná

a může mít přímé terapeutické dopady. Metodicky byl však jejich přístup poměrně komplikovaný a pro praktické využití nevhodný. Z tohoto důvodu se do praxe prosadil zjednodušený přístup kombinující využití imunohistochemických analýz a molekulárních metod [14–24].

Molekulární klasifikace karcinomu endometria představuje zásadní posun v diagnostice těchto nádorů s přímými dopady na léčbu pacientek [3,4,25]. Nutné je však zdůraznit, že molekulární klasifikace karcinomu endometria je doplněním, a nikoliv náhradou stávajících diagnostických postupů, a nenahrazuje tedy histopatologické vyšetření, které je nutné pro stanovení stadia onemoc-

nění a vyhodnocení dalších důležitých parametrů, jako je histologický typ nádoru, grading a zhodnocení LVSI. Molekulární klasifikace poskytuje nezávislou prognostickou informací nad rámec stratifikace do prognostických skupin vycházející pouze z hodnocení tradičních klinicko-patologických parametrů, což se odráží i v definici těchto prognostických skupin v recentním doporučení ESGO – ESTRO – ESP [4]. Obecně platí, že *POLE*-ultramutované nádory mají výbornou prognózu (kategorie „favourable“) a p53 mutované nádory mají nejhorší prognózu (kategorie „unfavourable“). Mezi vysoce rizikovými nádory definovanými na podkladě tradičních klinicko-patologických parametrů a molekulárně klasifikovanými nádory p53 mutovaného typu je asi 89% překryv [16]. Molekulární klasifikace je však z kategorie vysoce rizikových nádorů schopna vyčlenit nádory s výbornou prognózou (*POLE*-ultramutované) a nádory s intermediální prognózou (mismatch repair deficientní). Bez molekulární klasifikace by asi 50 % nádorů z kategorie *POLE*-ultramutovaných a MMR deficientních bylo klasifikováno v kategorii vysoce rizikových.

Molekulární klasifikaci lze použít u všech histologických typů endometriálního karcinomu, vč. karcinosarkomu. U jiných než endometroidních karcinomů má však určitá specifika a nedořešené aspekty, kterých bychom si měli být vědomi. Pro nediferencovaný/dediferencovaný karcinom obecně platí, že i přesto, že asi 50 % případů vykazuje dMMR, se jedná o nádor se špatnou prognózou [26,27]. Nicméně minorita těchto nádorů, které vykazují *POLE* mutace, se zdá mít prognózu podstatně lepší, data jsou však poměrně limitovaná [28]. Dalším sporným bodem je molekulární klasifikace světlóbného karcinomu endometria (endometrial clear cell carcinoma – ECCC), zejména s ohledem na fakt, že samotná existence výskytu *POLE* mutací a dMMR je u těchto nádorů, pokud jsou diagnostikovány dle striktních kritérií, sporná. V největší studii analyzující 37 případů ECCC nebyl nalezen žádný případ s *POLE* mutací či dMMR [29]. Podle literárních údajů se sice dMMR vyskytuje u 0–68,8 % případů

ECCC, případy vykazující dMMR jsou však nejspíše chybně diagnostikovány jiné histologické typy karcinomu endometria [30–32]. Naopak abnormality p53 se u ECCC prokazatelně vyskytují (asi u 50–60 % případů) a nejspíše se jedná o prognosticky nepříznivý faktor [33].

Určitou limitací stávající molekulární klasifikace je poměrně široká skupina nádorů v kategorii nespecifického molekulárního profilu, které jsou řazeny do skupiny nádorů s intermediální prognózou. V této oblasti však probíhá intenzivní výzkum zaměřený na možnou stratifikaci těchto nádorů, který má poměrně nadějně výsledky. Jako slibné se v tomto kontextu jeví hodnocení imunohistochemické exprese L1-CAM a mutačního stavu *CTNNB1*. Nádory kategorie NSMP vykazující L1-CAM expresi a/nebo mutaci *CTNNB1* se zdají mít horší prognózu a podle dosavadních výsledků by zůstávaly v kategorii intermediálního rizika, ostatní nádory z kategorie NSMP mají prognózu výbornou a řadily by se do kategorie „favourable“ [19,20,34–39].

S ohledem na molekulární klasifikaci karcinomu endometria je vhodné zdůraznit, že na rozdíl od např. karcinomu ovaria, u kterého je úzká vazba mezi histologickým typem nádoru a molekulárním profilem, u karcinomu endometria histologický typ s molekulárním subtypem významněji nekoreluje [40]. Bylo prokázáno, že zejména *POLE*-ultramutované a MMR deficientní nádory vykazují významnou morfologickou variabilitu a jejich morfologické rysy nejsou specifické pro žádnou molekulární kategorii [41,42]. Např. *POLE*-ultramutované nádory jsou často high grade, vykazují významnou LVSI, a i když jsou převážně endometroidního typu, mohou být i smíšené či mají nejednoznačné rysy s překryvnou endometroidní a serózní diferenciací [42]. Většina low grade endometroidních karcinomů (G1, G2) spadá do kategorie NSMP, minorita z nich však může patřit do jakékoliv jiné molekulární kategorie, tedy vč. *POLE*-ultramutované, MMR deficientní a p53-mutované. Prognostický význam low grade endometroidních karcinomů spadajících do kategorie p53-mutovaných není v současné době jednoznačný. Podle jedné recentní

studie se však mutace *TP53* vyskytuje asi u 10 % low grade endometroidních karcinomů a jedná se o nádory s více agresivním potenciálem [43]. V této studii však nebyla provedena kompletní molekulární klasifikace nádorů, která je pro správné stanovení molekulárního subtypu nezbytná. Absence znalostí o mutačním stavu genu *POLE* a stavu exprese MMR proteinů neumožňuje rozlišit mezi „driver“ mutací *TP53* a nádory ze skupiny „double“ či „multiple classifiers“, u kterých může být *TP53* mutace sekundární při *POLE*-ultramutačním stavu či MMR deficienci [6,44]. Tyto nádory jsou pak klasifikovány jako *POLE*-ultramutované či MMR deficientní, a nikoliv tedy jako p53-mutované [44]. Případy, u kterých je přítomna současně mutace *POLE* a dMMR, jsou klasifikovány jako *POLE*-ultramutované [6].

Závěr

Molekulární klasifikace karcinomu endometria představuje zásadní posun v problematice těchto nádorů s přímými terapeutickými dopady. Molekulární testování se stává standardní součástí diagnostiky a v podmínkách ČR by mělo být aktuálně prováděno podle výše uvedeného algoritmu. Indikační kritéria v aktuální době nastavená na podkladě jednání odborných společností v ČR představují kompromis mezi optimem, kterým by bylo testování všech karcinomů endometria, a reálnými možnostmi se zohledněním ekonomických aspektů a přímého dopadu na volbu léčby. Tato kritéria však mohou být v budoucnu podle potřeby upravena. V brzké budoucnosti lze také očekávat rozšíření diagnostického algoritmu molekulárního testování o další parametry, které by umožnily další stratifikaci nádorů, zejména ze skupiny NSMP. S ohledem na testování MMR deficiencie se panel shodl na potřebě zdůraznění faktu, že dMMR sama o sobě představuje u pokročilých nádorů prediktor terapie checkpoint inhibitory [45]. Dále je testování mikrosatelitové instability důležité s ohledem na roli ve screeningu Lynchova syndromu [46–48]. Problematika screeningu Lynchova syndromu v ČR však není řešena tímto doporučením.

Literatura

1. Thomas S, Hussein I, Bandyopadhyay S et al. Interobserver variability in the diagnosis of uterine high-grade endometrioid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(8): 836–843. doi: 10.5858/arpa.2015-0220-OA.
2. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(6): 874–881. doi: 10.1097/PAS.0b013e31827f576a.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press 2020: 631.
4. Concin N, Matias-Guy X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1): 12–39.
5. De Leo A, de Biase D, Lenzi J et al. ARID1A and CTNNB1/beta-catenin molecular status affects the clinicopathologic features and prognosis of endometrial carcinoma: implications for an improved surrogate molecular classification. *Cancers (Basel)* 2021; 13(5): 950. doi: 10.3390/cancers13050950.
6. Leon-Castillo A, Britton H, McConechy MK et al. Interpretation of somatic *POLE* mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020; 250(3): 323–335. doi: 10.1002/path.5372.
7. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJ et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1232–1243. doi: 10.1093/annonc/mdz116.
8. Doghri R, Houcine Y, Boujelbene N et al. Mismatch repair deficiency in endometrial cancer: immunohistochemistry staining and clinical implications. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019; 27(9): 678–682. doi: 10.1097/PAL.0000000000000641.
9. Chen W, Frankel WL. A practical guide to biomarkers for the evaluation of colorectal cancer. *Mod Pathol* 2019; 32 (Suppl 1): 1–15. doi: 10.1038/s41379-018-0136-1.
10. Stelloo E, Jansen AM, Osse EM et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol* 2017; 28(1): 96–102. doi: 10.1093/annonc/mdw542.
11. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(4): 261–268. doi: 10.1093/jnci/djh034.
12. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15(1): 10–17. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7.
13. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497(7447): 67–73. doi: 10.1038/nature12113.
14. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113(2): 299–310. doi: 10.1038/bjc.2015.190.
15. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol* 2016; 143(1): 46–53. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.090.
16. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017; 123(5): 802–813. doi: 10.1002/cncr.30496.
17. Wortman BG, Bosse T, Nout RA et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol* 2018; 151(1): 69–75. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.020.
18. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018; 119(9): 1067–1074. doi: 10.1038/s41416-018-0310-8.
19. Stelloo E, Nout RA, Osse EM et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 2016; 22(16): 4215–4224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878.
20. Stelloo E, Bosse T, Nout RA et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015; 28(6): 836–844. doi: 10.1038/modpathol.2015.43.
21. Plotkin A, Kuzeljevic B, De Villa V et al. Interlaboratory concordance of ProMisE molecular classification of endometrial carcinoma based on endometrial biopsy specimens. *Int J Gynecol Pathol* 2019; 39(6): 537–545. doi: 10.1097/PGP.0000000000000654.
22. Parra-Herran C, Lerner-Ellis J, Xu B et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups. *Mod Pathol* 2017; 30(12): 1748–1759. doi: 10.1038/modpathol.2017.81.
23. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018; 29(5): 1180–1188. doi: 10.1093/annonc/mdy058.
24. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol* 2018; 42(5): 561–568. doi: 10.1097/PAS.0000000000001020.
25. Soslow RA, Tornos C, Park KJ et al. Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019; 38 (Suppl 1): 564–574. doi: 10.1097/PGP.0000000000000518.
26. Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT et al. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(10): 1316–1321. doi: 10.1097/01.pas.0000171003.72352.9a.
27. Silva, EG, Deavers MT, Malpica A. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review. *Pathology* 2007; 39(1): 134–138. doi: 10.1080/00313020601159494.
28. Espinosa I, Lee C-H, D'Angelo E et al. Undifferentiated and dedifferentiated endometrial carcinomas with *POLE* exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(8): 1121–1128. doi: 10.1097/PAS.0000000000000873.
29. Baniak N, Fadare O, Köbel M et al. Targeted molecular and immunohistochemical analyses of endometrial clear cell carcinoma show that *POLE* mutations and DNA mismatch repair protein deficiencies are uncommon. *Am J Surg Pathol* 2019; 43(4): 531–537. doi: 10.1097/PAS.0000000000001209.
30. An HJ, Logani S, Isacson C et al. Molecular characterization of uterine clear cell carcinoma. *Mod Pathol* 2004; 17(5): 530–537. doi: 10.1038/modpathol.3800057.
31. Delair DF, Burke KA, Selenica P et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol* 2017; 243(2): 230–241. doi: 10.1002/path.4947.
32. Bae HS, Kim H, Kwon SY et al. Should endometrial clear cell carcinoma be classified as type II endometrial carcinoma? *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34(1): 74–84. doi: 10.1097/PGP.0000000000000111.
33. Fadare O, Gwin K, Desouki MM et al. The clinicopathologic significance of p53 and BAF-250a (ARID1A) expression in clear cell carcinoma of the endometrium. *Mod Pathol* 2013; 26(8): 1101–1110. doi: 10.1038/modpathol.2013.35.
34. Kommoss FK, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer* 2018; 119(4): 480–486. doi: 10.1038/s41416-018-0187-6.
35. Kommoss F, Karnezis AN, Kommoss F et al. L1CAM: amending the „low-risk“ category in endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(2): 255–262. doi: 10.1038/s41416-018-0187-6.
36. Bosse T, Nout RA, Stelloo E et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer* 2014; 50(15): 2602–2610. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.014.
37. Kim G, Kurmit KC, Djordjevic B et al. Nuclear β -catenin localization and mutation of the CTNNB1 gene: a context-dependent association. *Mod Pathol* 2018; 31(10): 1553–1559. doi: 10.1038/s41379-018-0080-0.
38. Klat J, Mladenka A, Dvorackova J et al. L1CAM as a negative prognostic factor in endometrioid endometrial adenocarcinoma FIGO stage IA–IB. *Anticancer Res* 2019; 39(1): 421–424. doi: 10.21873/anticancer.13128.
39. Smogeli E, Davidson B, Cvancarova M et al. L1CAM as a prognostic marker in stage I endometrial cancer: a validation study. *BMC Cancer* 2016; 16: 596. doi: 10.1186/s12885-016-2631-4.
40. Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM et al. Interobserver agreement in endometrial carcinoma histotype diagnosis varies depending on The Cancer Genome Atlas (TCGA)-based molecular subgroup. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(2): 245–252. doi: 10.1097/PAS.0000000000000764.
41. Bakhsh S, Kinloch M, Hoang LN et al. Histopathological features of endometrial carcinomas associated with *POLE* mutations: implications for decisions about adjuvant therapy. *Histopathology* 2016; 68(6): 916–924. doi: 10.1111/his.12878.
42. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic *POLE* exonuclease domain mutations. *Mod Pathol* 2015; 28(4): 505–514. doi: 10.1038/modpathol.2014.
43. Yano M, Ito K, Yabuno A et al. Impact of *TP53* immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma. *Mod Pathol* 2019; 32(7): 1023–1031. doi: 10.1038/s41379-019-0220-1.
44. Leon-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R et al. Clinicopathological and molecular characterisation of „multiple-classifier“ endometrial carcinomas. *J Pathol* 2020; 250(3): 312–322. doi: 10.1002/path.5373.
45. Petrelli F, Ghidini M, Ghidini A et al. Outcomes following immune checkpoint inhibitor treatment of patients with microsatellite instability-high cancers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020; 6(7): 1068–1071. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.1046.
46. Snowsill TM, Ryan NK, Crosbie EJ et al. Cost-effectiveness analysis of reflex testing for Lynch syndrome in women with endometrial cancer in the UK setting. *PLoS One* 2019; 14(8): e0221419. doi: 10.1371/journal.pone.0221419.
47. Ryan N, Wal J, Crosbie EJ et al. Lynch syndrome screening in gynaecological cancers: results of an international survey with recommendations for uniform reporting terminology for mismatch repair immunohistochemistry results. *Histopathology* 2019; 75(6): 813–824. doi: 10.1111/his.13925.
48. Zeimet AG, Mori H, Petru E et al. AGO Austria recommendation on screening and diagnosis of Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296(1): 123–127. doi: 10.1007/s00404-017-4392-y.

ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL: HIT PANCREATIC CANCER HEAD ON

ONIVYDE pegylovaný liposomál je schválen pro léčbu metastazujícího adenokarcinomu pankreatu v kombinaci s 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV) u dospělých pacientů, u kterých došlo k progresi po léčbě založené na gemcitabinu.¹

ONIVYDE JE IRINOTEKAN V PEGYLOVANÉ LIPOSOMÁLNÍ FORMĚ URČENÝ PRO ÚČINNOU LÉČBU TOHOTO AGRESIVNÍHO ONEMOCNĚNÍ²⁻⁵

VÝSLEDKY Z KLINICKÉ STUDIE FÁZE 3 NAPOLI-1 UKAZUJÍ NA VÝBORNOU KLINICKOU ÚČINNOST KOMBINACE PŘÍPRAVKU ONIVYDE S 5-FU/LV:

- Shodně napříč všemi cílovými ukazateli účinnosti: významné zlepšení přežití i významně vyšší četnost léčebných odpovědí⁶⁻⁸
- Zachování dobré kvality života^{6,9}
- Dobře popsany bezpečnostní profil^{1,6,7}

LÉČBA ONIVYDE + 5-FU/LV JE DOPORUČENA VŠEMI STĚŽEJŠÍMI GUIDELINES¹⁰⁻¹³

LITERATURA: 1. ONIVYDE pegylovaný liposomál SmPC, poslední datum revize textu 08/2020. 2. Lamb YN, Scott LJ. *Drugs*. 2017;77:785-792. 3. Drummond DC et al. *Cancer Res*. 2006;66:3271-3277. 4. Kalra AV et al. *Cancer Res*. 2014;74:7003-7013. 5. Carnevale J, Ko AH. *Future Oncol*. 2016;12:453-464. 6. Wang-Gillam A et al. *Lancet*. 2016;387:545-557. 7. Wang-Gillam A et al. *Eur J Cancer*. 2019;108:78-87. 8. Chen LT et al. *Eur J Cancer*. 2018;105:71-78. 9. Hulshof RA et al. *Eur J Cancer*. 2019;106:24-33. 10. Duceux M et al. *Ann Oncol*. 2015;25(suppl 5):v56-v68. 11. eUpdate Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published June 20, 2019. ESMO Guidelines Committee. Available at: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations>. Last accessed June 2020. 12. Okusaka T et al. *Pancreas*. 2020;49(3):326-335. 13. NCCN Guidelines Version 1.2020. Pancreatic Adenocarcinoma. Available at <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf>. Published November 26, 2019. Last accessed June 2020.



Zkrácená informace o přípravku Onivyde pegylovaný liposomál[®]:
SLOŽENÍ: ONIVYDE pegylovaný liposomál 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi: Jedna 10ml injekční lahvička koncentráta obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecanum succinofosfátum v pegylované liposomální formě).
INDIKACE: Léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, v kombinaci s 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV), u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu.
DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ: Přípravek Onivyde pegylovaný liposomál (irinotekan) smí pacientům předepisovat a podávat pouze lékaři a zdravotníci pracující se zkušeností s protinádorovými terapiemi. Přípravek Onivyde pegylovaný liposomál, leukovorin a 5-fluorouracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku Onivyde pegylovaný liposomál je 70 mg/m² intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut a poté 5FU 2400 mg/m² intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Přípravek Onivyde pegylovaný liposomál se nemá podávat jako monoterapie. Sníženou počáteční dávkou přípravku Onivyde pegylovaný liposomál (irinotekanu) 50 mg/m² je třeba zvážit u pacientů, u nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28. V následných cyklech je třeba zvážit zvýšené dávky přípravku Onivyde pegylovaný liposomál na 70 mg/m², pokud je tolerována. **PREMEDIKACE:** Doporučuje se standardními dávkami dexamethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku Onivyde pegylovaný liposomál. Úpravy dávek se doporučují ke zvládnutí toxicity 3. a 4. stupně souvisejících s přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál. **Porucha funkce jater:** Přípravek se nemá používat u pacientů s hodnotami bilirubinu > 2,0 mg/dl nebo AST a ALT > 2,5 násobek horní meze normálu (ULN) nebo > 5 násobek ULN, pokud jsou v játrech přítomny metastázy. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Přípravek se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). **KONTRAINDIKACE:** Anamnéza závažné hypersenzitivity na irinotekan nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Obecná: Přípravek Onivyde pegylovaný liposomál není ekvivalentem jiných neliposomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován. **Myelosuprese/neutropenie:** Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Febrilní neutropenie je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravku Onivyde pegylovaný liposomál je třeba pozastavit, pokud se vyskytne febrilní neutropenie nebo klesne absolutní počet neutrofilů pod 1500/mm³. Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni tímto přípravkem. Předchozí ozařování intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravku Onivyde pegylovaný liposomál je třeba pozastavit, pokud se vyskytne febrilní neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál. U pacientů s ozařováním oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivě sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloelidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek Onivyde pegylovaný liposomál podáván souběžně s ozařováním, je třeba postupovat s opatrností. **Imunosupresivní účinky a vakcíny:** Je nutné vyvarovat se vakcínám živými vakcínami. Mrtvé či

inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být snižena. U asijských pacientů byla pozorována vyšší incidence závažné febrilní neutropenie. U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely *28 genu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie při léčbě neliposomálním irinotekanem. **Interakce se silnými induktory CYP3A4:** lze podávat se silnými induktory enzymu CYP3A4, jako jsou antikonvulziva (fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin), rifampin, rifabutin a třezalka tečkovaná, pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. Je třeba zvážit substituční terapii neindukující enzymy, a to nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál. **Interakce se silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1:** nesmí se podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Podávání je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál. Lze podávat se silnými inhibitory UGT1A1 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. **Průjem:** U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmů, je třeba zvážit terapeuticky a profylakticky podávání atropin, pokud není kontraindikováno. Podávání loperamid je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmů nebo ihned po nástupu častějšího vyprázdnění střev než obvykle. Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podpurnou léčbu perorálními antibiotiky. Jestliže průjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamidu, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podpurné léčbě. Léčbu přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál je třeba odložit do doby, než průjem dosáhne < 1. stupně (0-2 stolice/den více než v době před léčbou). Nesmí se podávat pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zánětlivým onemocněním střev, dokud neodezní. **Cholinergní reakce:** Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou rinitida, zvýšená salivace, zrudnutí, diaforéza, bradykardie, mioza a hyperperistaltika. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin. **Akutní reakce na infuzi a související reakce:** V případě závažných hypersenzitivních reakcí je třeba léčbu přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál ukončit. **Předchozí Whippleova operace:** Je třeba sledovat známky infekce. **Cévní onemocnění:** Onivyde pegylovaný liposomál je spojován s tromboembolickými příhodami, jako je plicní embolie, žilní tromboza a arteriální tromboembolismus. Pro odhalení pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního novotvaru má být odebrána důkladná anamnéza. Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich takové známky nebo symptomy objeví. **Plicní toxicita:** U pacientů léčených neliposomálním irinotekanem se vyskytl příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění (ILD). Mezi rizikové faktory patří preexistující plicní onemocnění, podávání pneumotoxických léčivých přípravků, kolonie stimulačních faktorů nebo předchozí radiační terapie. U těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat respirační příznaky před léčbou přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál i během ni. Objeví-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem Onivyde pegylovaný liposomál okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. U pacientů s potvrzenou diagnózouILD je třeba léčbu přípravkem ukončit.

Porucha funkce jater: Pacienti s hyperbilirubinemií měli vyšší koncentrace celkového SN38, a proto je u nich zvýšené riziko neutropenie. U pacientů s celkovým bilirubinem 1,0-2,0 mg/dl je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. U pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin > 2 násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 5 násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. **Pacienti s podáváním:** u pacientů s body mass indexem < 18,5 kg/m² je třeba postupovat opatrně. **Pomocné látky:** Jeden ml přípravku Onivyde pegylovaný liposomál obsahuje 0,144 mmol (3,31 mg) sodíku. **INTERAKCE:** Souběžné podávání s induktory CYP3A4 může snížit a souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem, regorafenibem) může zvýšit systémovou expozici přípravku Onivyde pegylovaný liposomál. **FERTILITA: TĚHOTENSTVÍ:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ:** kontraindikováno. **ANTIKONCEPCE:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 1 měsíc po ukončení léčby u žen a 4 měsíce u mužů. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Dbát zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalemie, hypomagnezémie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrát, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení hmotnosti. Časté: septický šok, sepse, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, lymfopenie, hypoglykemie, hyponatremie, hypofosfatemie, insomnie, cholinergní syndrom, dysgezie, hypotenze plicní embolie, embolizace, hluboká žilní tromboza, dyspnoe, dysfonie, kolitida, hemoroidy, hypoalbuminemie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšení bilirubinu, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšení INR. **Méně časté:** bilární sepse, hypersenzitivita, tromboza, hypoxie, ezofagitida, proktitida, makulo-papulózní vyrážka, diskolorace nehtu. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI:** Irinotekan (inhibitor topoisoméry II) zapouzdřený v lipidové dvouvrstvé vezikule nebo lipozomu. Irinotekan je derivátem kamptothecinu. Kamptothecin působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoisoméry I. Irinotekan a jeho aktivní metabolit SN-38 vytvářejí reverzibilní vazbu s komplexem topoisoméry I-DNA a indukují jednofétočtové délky DNA, které blokuje replikační délky DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotekan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-38. SN-38 je z hlediska inhibice topoisoméry I purifikované z nádorových buněčných linií člověka a hladováci přibližně 1000krát silnější než irinotekan. **POMDMINKY UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička obsahující 10ml koncentráta. **Datum poslední revize textu:** 08/2020. **Registrační číslo:** EU/1/16/1130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-poistenj>. Přípravek je k dispozici v lékárnách. **Další informace** lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: (+420) 222 118 111. * pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

Care Comm s.r.o.

KOMUNIKACE ZDRAVOTNICKÝCH TÉMAT JE NAŠE SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST



publikační
činnost: odborné
knihy a časopisy
pro lékaře
a specialisty



webové
portály se
zdravotnickou
tematikou



kompletní servis
při natáčení
videorozhovorů
a on-line
kongresového
zpravodajství



originální
kongresové
zpravodajství



pořádání
tiskových
konferencí
nebo kulatých
stolů



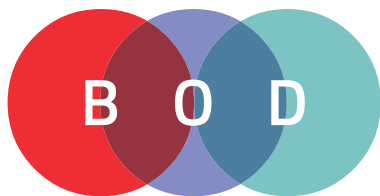
POMŮŽEME
VÁM
S VYDÁNÍM
ODBORNÝCH
KNIH
A PUBLIKACÍ.

Do všeho,
co děláme,
dáváme své
srdce.



Care Comm
we care...

V případě zájmu
se na nás neváhejte obrátit:
www.carecomm.cz
info@carecomm.cz



45. Brněnské onkologické dny / 35. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky 2021

Hotel Passage, Brno / 13.–15. října 2021

PŘIPRAVUJEME BOHATÝ ODBORNÝ PROGRAM

HLAVNÍ TÉMATA:

- Karcinom plic
- Endokrinní a neuroendokrinní nádory
- Intenzivní péče v onkologii
- Nádory hlavy a krku
- Imunoonkologie
- Karcinom prsu
- Onkochirurgie
- Data a informatika v onkologii
- Onkogynekologie
- Novinky v paliativní farmakoterapii
- Urogenitální nádory
- Digestivní endoskopie
- Geriatrická onkologie



NOVINKA:

Páteční program proběhne v anglickém jazyce za účasti odborníků ze zahraničí:

- 2021 Breaking News in Oncology
- The Latest Advances in the Treatment of Gastrointestinal Malignancies
- Meet the Experts (Young Oncologists Program)
- COVID-19 and Oncology Treatment: Day 583 of Global Pandemic
- Sarcopenia

DOPROVODNÉ AKTIVITY:

Glio Meeting – konference ● Laboratorní diagnostika v onkologii – konference ● Onkologická problematika v ordinaci praktického lékaře – vzdělávací seminář ● PharmAround/CzECRIN – workshop

Registrujte se do 31. 8. 2021

www.onkologickedny.cz



INFINIT
SEN

ZASTAVTE SE

SAUNOVÝ SVĚT • MASÁŽE • ZÁŽITKOVÉ BALÍČKY • WELLNESS POBYTY

www.sen.infinit.cz



Navštívit nás můžete i na našich dalších pobočkách:



MAXIMUS
BRNO



STEP
PRAHA



HOLEŠOVICE
PRAHA



NA ZÁMKU
PRAHA

www.infinit.cz

TTERAPIE

AKTUÁLNÍ ODBORNÉ I PROFESNÍ INFORMACE PRO LÉKAŘE

PODROBNÉ ON-LINE ZPRAVODAJSTVÍ Z DOMÁCÍCH
I ZAHRANIČNÍCH MEDICÍNSKÝCH KONGRESŮ

WWW.TERAPIE.DIGITAL



**REDAKČNÍ
ZPRACOVÁNÍ
ROZHOVORŮ A ZPRÁV
V MÍSTĚ KONÁNÍ
KONGRESU**



**VIDEOZÁZNAMY
Z PŘEDNÁŠEK
A WORKSHOPŮ**



**PUBLIKOVÁNÍ
SOUHRNNÝCH ZPRÁV
V ODBORNÝCH
ČASOPISECH**