

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Zhubné nádory u seniorov na Slovensku

Real-world PD-L1 testing, first-line therapy for advanced NSCLC, and first-line pembrolizumab monotherapy utilization and outcomes for metastatic NSCLC in the Czech Republic

Úspěšná léčba sepse způsobené multirezistentní *Pseudomonas aeruginosa* pomocí cefiderokolu u hematologické imunokompromitované pacientky po alogenní transplantaci krvetvorby

Praktická doporučení pro indikace inhibitorů PARP v léčbě ovariálního karcinomu



DALŠÍ PERSPEKTIVY v léčbě onkologických onemocnění.¹

každých 6 týdnů 400 mg
každé 3 týdny 200 mg

KEYTRUDA®
- možnost flexibilního dávkování¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

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

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

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

Reference: 1. SPC přípravku KEYTRUDA® na www.sukl.cz.



Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a přidružené společnosti. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 028462564
Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.MSD.cz
CZ-KEY-00996 (13.0), duben 2025

Influencer trendů

Běží nám ve vlasti již více než dvě dekády spontánně vzniklá a málo vnímaná, ale vskutku obří srovnávací studie dvou velkých kohort žen od 45 let výše, tedy žen, které jsou preventivně mammograficky vyšetřovány, a těch, které z vlastního rozhodnutí mamární screening, dobře nastavený a běžící již od roku 2003, nevyužívají. O mamárním screeningu se obecně v odborné i laické veřejnosti ví, avšak méně už jsou známy jeho ustálené mechanismy kontroly kvality, jeho výsledky a důsledky, byť každoroční audity jsou všem k dispozici na www.mamo.cz. Shrňme tedy stručně vše méně zdůrazňované i pro obec klinických onkologů, včetně dalších konsekvencí.

Z úsilí a nadšení nemnohých byl u nás po krátké pilotní studii, provedené zprvu na třech pracovištích v roce 2002, od roku 2003 zaveden celostátní mammografický screening pro ženy od 45 let věku, kterých je asi 2,6 milionu. Od počátku měl pevná pravidla pro vlastní chod i kontrolu kvality, která byla a stále je kultivována každoročními podzimními audity všech asi 70 zúčastněných screeningových pracovišť sjednocených Asociací mammodiagnostiků, pravidelným vyhodnocováním všech údajů a parametrů ve vlastním datovém systému MaSc, určením a návštěvami odborných garantů na všech pracovištích a také jarními celostátními konferencemi cizelujícími odborné aspekty mamární diagnostiky, včetně návazné víceoborové spolupráce, a to pod inspirativním názvem Omyly v mamární diagnostice, neboť občas nechybovat nelze, ale omylů se statečně zbavovat a neopakovat je lze. Toto jasnozřivé pojetí screeningu nejen vydrželo více než dvacet let a předběhlo požadavky doby do současnosti, ale upevnilo se už natolik, že screeningový program v ČR si bez něj už nelze představit a je takto zdola v plné kvalitě stabilizován, ať už je to střídajícími se centrálními činiteli vnímáno, či nikoli.

V řeči čísel se v současnosti jedná o více než 700 000 žen každoročně screenin- gově vyšetřených, tedy asymptomatic-

kých žen bez zjevného klinického nálezu. Protože je stanoven 2letý interval těchto hrazených preventivních vyšetření, zahrnuje jeden 2letý cyklus asi 1,5 milionu vyšetřených žen, tedy zhruba 60 % celé cílové skupiny od 45 let výše. Dalších až 10 % žen je vyšetřováno pravidelně v rámci klinických kontrol po léčbě nádorů prsu či jako součást různých nejistých klinických nálezů. Lze tak říci, že pod pravidelnými kontrolami prsů jsou trvale něco přes dvě třetiny našich žen. Další třetina žen blaho pravidelných preventivních prohlídek nevyužívá. Ve vyšetřované skupině činí proporce zachytu časných a ultračasných stadií převážně nehmátných nádorů (T1 a Tis) bezmála 80 %, ve skupině mimo diagnostický onkopreventivní dohled, v níž ženy přicházejí k léčbě s již hmatnými nádory, je to 20–30 %, dominují pokročilejší II. stadia, ale nemalý podíl je také III. a IV. stadií. Svým vztahem k prevenci a časnému zachytu v asymptomatických fázích nemoci tak ženy vlastně samy určují svůj osud i výsledek léčby, kde pak stran možnosti úplného vyléčení jen málo změní nákladná komplexní terapie, včetně moderní receptorové specifické medikamentózní léčby. Z každoročně nových asi 7 500 karcinomů prsu je již 3 500 zachyceno jako asymptomatický nález jen screenigem. Za celou dobu svého trvání screening v součtu odhalil už přes 60 000 časných karcinomů. V celé ženské populaci letalita karcinomu prsu (MI index, poměr mortality a incidence) dramaticky poklesla z 0,50 na počátku 90. let na současných 0,24. Dříve tedy umírala na karcinom prsu polovina diagnostikovaných žen, nyní je to – hlavně zásluhou časného zachytu – čtvrtina. To platí pro všechny ženy z vyšetřované i nevyšetřované kohorty a samozřejmě se při analýzách žen preventivně vyšetřovaných a těch screening nenavštěvujících výsledky dramaticky liší podle pokročilosti nálezů v rozsahu operací, podílu kombinované léčby, dosažených remisí, celkové prognóze a v neposlední řadě také v ekonomických nákladech na léčbu.

Významným paralelním efektem screeningu je, že zcela změnil náplň a tvář mamární chirurgie. Dříve oblibatní mastektomie jsou již zcela dominantně nahrazovány prs šetřícími operacemi a novými detekčními technikami, protože několikamilimetrový nádor prsu nemusí být pro chirurga již snadné spolehlivě nalézt. Dříve standardní exenterace podpažních uzlin jsou už přecisleny miniinvazivními cílenými biopsiemi sentinelových uzlin, což má pochopitelně také důsledky v délce hojení, počtu komplikací a zejména redukcí následných lymfedémů. Stále více přibývá mammologicky profilovaných operátek čili chirurgů a také zájmu o onkoplastický přístup pro redukcí mutilujících důsledků operací i spokojenosti pacientek s pooperačním výsledkem. Mammokutánní modul je jednou z možných profilací operačních kompetencí v rámci onkochirurgických atestací. Mamární chirurgie se tak zcela pod vlivem časnějšího zachytu nádorů prsu proměňuje z kdysi spíše opomíjené ablační operativy v respektovanou méně invazivní cílenou i cílevědomou disciplínu, v níž je nezbytností týmová souhra s mammodiagnostiky.

Vraťme se ještě zpět k nezvyklému názvu tohoto editoria k označení influencer. Doba přináší nové role, výzvy i úkazy. Termín influencer čili ovlivňovač se nám jaksi nově vmísil do života zejména ze sféry mediální, a hlavně ti zkušenější ho vnímají spíše s jistou ironií jako svazácký zápal s potenciálem manipulace. Budme však smířlivější. Již 20letý mammografický screening, žijící si kdesi na pomezí „těch pravých“ onkologů a „těch pravých“ radiologů, se už bez jakékoli ironie stal skutečným a velmi pozitivním influencerem čili ovlivňovatelem stavu a úspěšnosti léčby jedné z nejvýznamnějších onkologických diagnóz a nejčastějšího zhoubného nádoru u žen. Takových influencerů měnících trendy a poměry v oboru nemáme v onkologii mnoho a každého z nich si při práci sebemenšího pokroku mu-

síme vážit. Ať už to byl zásadní podíl na změně léčby pokročilých nádorů varlat platinovými deriváty před řadou let, značný vliv ultrazvukové diagnostiky na časnější záchyt nádorů ledvin, převratná diagnostika časného karcinomu prostaty vyšetřováním PSA v séru, nebo i nástup cílených preparátů u myeloidní

leukemie jako nejznámější příklady zřejmého ovlivnění výsledných trendů změnou strategie. Dosud naopak nevíme, kdo či co je influencerem rapidního poklesu incidence rakoviny žaludku, zda jiná strava, dobro dodané stvořitelem, nebo cokoli jiného. Každopádně zamýšlet se nad hitparádami skutečných influ-

encerů trendů v onkologii by se čas od času velmi hodilo, abychom lépe odlišovali od podstatných proměn oboru ty ještě podstatnější a uměli je více ctít, propagovat a využívat.

*MUDr. Miroslava Skovajsová, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.*



Brněnské onkologické dny
Konference pro nelékařské
zdravotnické pracovníky

www.onkologickedny.cz

49. Brněnské onkologické dny

3.–5.9.2025
Výstaviště Brno
Pavilon E

39. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky



Pořadatel
Masarykův onkologický ústav

Odborný garant
prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Registrace pasivní účasti
do 9. 8. 2025

Novinka
letošního ročníku

ONKO kino

MO
U Masarykův
onkologický
ústav

Program



Registrace



Videopozvánky



Obsah | Contents

Editorial

Influencer trendů

Skovajsová M., Žaloudík J.

163

PŘEHLEDY | REVIEWS

Současný management gastrointestinálních stromálních tumorů

Present management of gastrointestinal stromal tumors

Batko S.

170

Zhubné nádory u seniorů na Slovensku

Cancer in the elderly in Slovakia

Ondrušová M., Vándor Svidová S., Blažová A., Ondruš D.

177

Současná komplexní léčba karcinomu hrdla děložního

Current complex treatment for cervical cancer

Soumarová R., Havlík J.

185

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Real-world PD-L1 testing, first-line therapy for advanced NSCLC, and first-line pembrolizumab monotherapy utilization and outcomes for metastatic NSCLC in the Czech Republic

Testování PD-L1 v reálné praxi, první linie léčby pokročilého NSCLC a výsledky a využití první linie léčby metastatického NSCLC pembrolizumabem v monoterapii v České republice

Santorelli M. L., Chrápavá M., Hrabcová K., Bencina G., Blažek J., Bratová M., Fibigr O., Fischer O., Koubková L., Krejčí J., Ryška A., Zemanová P., Burke T.

192

Total mesometrial resection for the treatment of cervical cancer – an exploratory study of feasibility, safety and oncological outcomes in developing countries

Totální mezometriální resekce pro léčbu karcinomu děložního čípku – exploratorní studie proveditelnosti, bezpečnosti a onkologických výsledků v rozvojových zemích

Sorokin P., Kulikova S., Stepanyan A., Davtyan H., Kuryllo M., Oliveira R., Rezende B.

201

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Úspěšná léčba sepse způsobené multirezistentní *Pseudomonas aeruginosa* pomocí cefiderokolu u hematoonkologické imunokompromitované pacientky po alogenní transplantaci krvetvorby

Successful treatment of sepsis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* using cefiderocol

in an immunocompromised hematological cancer patient following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Navrátil M.

209

OPDIVO®
(nivolumab)

VELKÉ PLUS PRO ONKOLOGICKÉ PACIENTY

v monoterapii nebo jako kombinovaná léčba



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumab 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Neoadjuvantní léčba NSCLC: v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD L1 $\geq 1\%$. Maligní mezoteliální pleury (MPM): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředletěných dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých s cisplatinou a gemcitabinem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím UC. Adjuvantní léčba urotelálního karcinomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s urotelálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progresujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s ipilimumabem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím CRC; v kombinaci s ipilimumabem u dospělých s metastazujícím CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu. Urotelální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty; v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím UC. Adjuvantní léčba urotelálního karcinomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s urotelálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny, v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageálního jícnu (EC nebo GEJ): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageálního jícnu (GEJ) nebo jícnu: v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5 . Hepatocelulární karcinom (HCC): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo pokročilým HCC. **Dávkování*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom, renální karcinom a MIUC), u adjuvantní léčby melanomu 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny, u adjuvantní léčby EC nebo GEJ 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. Kombinace s ipilimumabem: Melanom: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. MPM: 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. RCC: 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. dMMR/MSI-H CRC: v 1. linii: nivolumab 240 mg i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. Kombinace s kabozantinibem: RCC: 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (30 min) každé 4 týdny, po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (30 min) každé 4 týdny. HCC: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny v maximálně 4 dávkách, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny. ESCC: 3 mg/kg nivolumabu každé 2 týdny, resp. 360 mg nivolumabu každé 3 týdny i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. Kombinace s chemoterapií: NSCLC: 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platiny každé 3 týdny. Kombinace s chemoterapií: Neoadjuvantní léčba NSCLC: 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platiny ve 3 cyklech. ESCC: 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny i.v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. Neresekovatelný nebo metastazující UC v 1. linii: 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (30 min) každé 4 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci, UC v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SmPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění*:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky, jejichž riziko vzniku je vyšší u pacientů s preexistujícím autoimunitním onemocněním. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozími ECOG ≥ 2 , s aktivními mozkovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. Další zvláštní upozornění viz SmPC. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, lymfopenie, anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, pyrexie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hypokalemie a hyperkalemie. Více podrobnosti k NÚ, zvláště v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, viz SmPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a modrým, resp. červeným odtrhovacím víčkem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EELG, Dublin, Irsko.

Registrační číslo: EU/1/15/1014/001-004. **Datum první registrace:** 19. 06. 2015. **Datum poslední revize textu:** 04/2025.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií a v neoadjuvanci, klasický Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku, kolorektální karcinom v kombinaci s ipilimumabem, karcinom jícnu nebo GEJ v adjuvanci, urotelální karcinom postihující svalovinu v adjuvanci, pokročilý skvamózní karcinom jícnu v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií a adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci s chemoterapií. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

Long-term treatment efficacy in a rapid growth malignant undifferentiated lung tumor Účinnost dlouhodobé léčby u rychle rostoucího maligního nediferencovaného nádoru plic Maezawa Y., Sasatani Y., Ohara G., Okauchi S., Kawai H., Satoh H.	213
SDĚLENÍ REPORTS	
Praktická doporučení pro indikace inhibitorů PARP v léčbě ovariálního karcinomu Practical recommendations for the use of PARP inhibitors in the treatment of ovarian cancer Cibula D., Kocián R.	218
Extravazace (paravazace) protinádorových léčiv – aktualizované doporučení (2025) pro standardní péči v rámci České republiky vycházející z multioborové spolupráce Extravasation (paravasation) of anticancer drugs – updated recommendations (2025) for standard care in the Czech Republic based on multidisciplinary cooperation Vokurka S., Maňásek V., Navrátilová Hrabánková D., Rozsivalová P., Kletečka J., Šípová S., Pavlicová V., Žák P., Kozáková Š., Vlasáková A., Brojáčková D., Turková L., Víšek B.	224
AKTUALITY Z KONGRESU CONGRES REPORTS	
Pemigatinib v léčbě FGFR2+ cholangiokarcinomu – zázraky se dějí	233
AKTUALITY Z NÚVR NUVR REPORTS	236

PRŮLOM V LÉČBĚ INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH GRAMNEGATIVNÍMI BAKTERIEMI S REZISTENCÍ NA KARBAPENEMY

Fetcroja® je první schválený siderofor cefalosporin indikovaný k léčbě infekcí způsobených aerobními gramnegativními organismy u dospělých s omezenými možnostmi léčby¹

NYNÍ DOSTUPNÝ V ČR

Zkrácená informace o léčivém přípravku FETCROJA®

Název přípravku: Fetcroja 1 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** 1 injekční lahvička obsahuje cefiderocoli sulfas totias hydricus ekv. cefiderocolum 1 g. Jedna injekční lahvička obsahuje 7,64 mmol sodíku (přibližně 176 mg). V závislosti na způsobu rekonstituce je potřeba sledovat hranici doporučeného max. denního příjmu pro dospělého člověka, viz SPC bod 4.5. **Terapeutické indikace:** k léčbě infekcí způsobených aerobními gramnegativními organismy u dospělých s omezenými možnostmi léčby. Je nutno dbát oficiálních doporučení týkajících se správného použití antibakteriálních látek. **Dávkování a způsob podání:** Fetcroja má být používána k léčbě pacientů s omezenými možnostmi léčby a pouze po konzultaci s lékařem se zkušenostmi s léčbou infekčních onemocnění. U pacientů s normální funkcí ledvin (CrCl) ≥ 90 ml/min až < 120 ml/min je doporučená dávka 2g po 8 hodinách. U pacientů se zvýšenou renální clearancí (CrCl) ≥ 120 ml/min je doporučená dávka 2g po 6 hodinách. Dávkování u speciální populace viz SPC bod 4.2. **Způsob podání:** Intravenózní podání. Přípravek Fetcroja se podává intravenózní infuzí po dobu 3 hodin. Přečtěte si pozorně Návod k rekonstituci a nařazení léčivého přípravku před jeho podáním v SPC v bodě 6.6. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku, a na jakékoli cefalosporinové antibakteriální léčivé přípravky. Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakékoli jiné betalaktamové antibakteriální látky (např. peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy). **Upozornění a opatření:** Byly hlášeny případy hypersenzitivních reakcí, proto je před zahájením terapie nutné pečlivě ověřit předchozí hypersenzitivní reakce na beta-laktamová antibiotika. Pokud dojde k závažné alergické reakci, musí se léčba přípravkem Fetcroja okamžitě ukončit a zahájit adekvátní neodkladná opatření. V souvislosti s léčbou cefiderokolem byl hlášen průjem vyvolaný bakteriemi CDAD (Clostridioides difficile-associated diarrhoea). Podání cefalosporinů bývá spojováno s potenciálem vyvolání záchvatů křečí. Cefiderokol není účinný proti většině grampozitivních organismů a anaerobů. Ve studii u kriticky nemocných pacientů s infekcemi způsobenými gramnegativními bakteriemi rezistentními vůči karbapenemu, byla pozorována vyšší mortalita ve srovnání s pacienty léčenými BAT (Best Available Therapy). Použití cefiderokolu

může mít za následek přemnožení necitlivých organismů. Cefiderokol může vykazovat falešně pozitivní výsledky na diagnostickém proužku při rozboru moči. V průběhu léčby cefiderokolem se mohou vyskytnout pozitivní výsledky přímého či nepřímého Coombsova testu. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Na základě dostupných studií se nepředpokládá výskyt významných lékových interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání sodné soli cefiderokolu těhotným ženám jsou omezené, proto se Fetcroja v těhotenství nedoporučuje. Není známo, zda se Fetcroja/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Účinek cefiderokolu na fertilitu u člověka nebyl studován. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem (8,2 %), zvracení (3,6 %), nauzea (3,3 %) a kašel (2 %). Časté nežádoucí účinky zahrnují: kandidózy, vyrážky, bolest/erythém/flebitida v místě infuze/injekce, zvýšené hladiny aminotransferáz, jaterních testů a jaterních enzymů. Seznamte se, prosím, s úplným seznamem nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8. **Uchovávání:** v chladničce (2–8°C). **Držitel registračního rozhodnutí:** Shionogi B.V., Herengracht 464, Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/20/1434/001. **Datum revize textu:** 13.1.2025. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek má stanovenou maximální cenu. Úhrada zdravotní pojišťovny stanovena nebyla. REF-16804

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4, Tel.: +420 296 183 236. Podrobné informace o léčivém přípravku jsou rovněž uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/> nahlasit-nezadouci-ucinek nebo firmě Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. prostřednictvím e-mailu: mail.cz@sobi.com

1. Fetcroja® (cefiderokol) Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information_en.pdf. [Dostupné od listopadu 2022].

Sobi je ochrannou známkou Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). ©2025 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Všechna práva vyhrazena.

PP-26869 | březen 2025

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4. Tel.: +420 296 183 236

Současný management gastrointestinálních stromálních tumorů

Present management of gastrointestinal stromal tumors

Batko S.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Summary

Východiska: Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují vzácné nádory trávicího traktu, u nichž došlo v posledních letech k významnému pokroku v diagnostice i léčbě. Klíčovým momentem bylo odhalení mutací genů *c-KIT* a *PDGFRA*, které umožnilo zavedení cílené terapie. Základem léčby lokalizovaného onemocnění je radikální chirurgická resekce (R0), přičemž u pacientů s vysokým rizikem recidivy se doporučuje adjuvantní podávání imatinibu. U pokročilých a metastatických forem onemocnění se standardně používá sekvenční léčba tyrozinkinázovými inhibitory zahrnující imatinib, sunitinib a regorafenib. Významný průlom v léčbě představuje ripretinib, který účinně inhibuje široké spektrum mutací *KIT* a *PDGFRA* a prokazatelně prodlužuje přežití pacientů, u nichž byly dosavadní standardní možnosti léčby vyčerpány. Rozšiřující se spektrum cílených terapií, vč. avapritinibu pro mutaci *PDGFRA D842V*, podtrhuje důležitost molekulárního profilování při výběru optimální léčby. **Cíl:** Cílem práce je shrnout současné poznatky o diagnostice a léčbě GIST se zaměřením na význam molekulárně genetického profilu nádorů, přínos jednotlivých tyrozinkinázových inhibitorů a nové terapeutické možnosti u pokročilého onemocnění s důrazem na ripretinib.

Klíčová slova

GIST – imatinib – sunitinib – regorafenib – ripretinib – avapritinib – systémová léčba

Summary

Background: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare tumors of the digestive tract that have seen significant advances in diagnosis and treatment in recent years. A key breakthrough was the identification of *c-KIT* and *PDGFRA* gene mutations, which enabled the introduction of targeted therapies. The cornerstone of the treatment for localized disease is radical (R0) surgical resection, with adjuvant imatinib recommended for patients at high risk of recurrence. In advanced or metastatic disease, standard care involves sequential treatment with tyrosine kinase inhibitors, including imatinib, sunitinib, and regorafenib. A major advance is represented by ripretinib, which effectively inhibits a broad spectrum of *KIT* and *PDGFRA* mutations and has been shown to prolong survival in patients with advanced GIST refractory to current options of systemic therapy. The expanding range of targeted therapies, such as avapritinib for the *PDGFRA D842V* mutation, underscores the importance of molecular profiling in guiding optimal treatment strategies. **Aim:** This review aims to summarize current knowledge on the diagnosis and treatment of GIST, with a focus on the role of molecular-genetic profiling, the therapeutic value of individual tyrosine kinase inhibitors, and emerging options for advanced disease, with particular emphasis on ripretinib.

Key words

GIST – imatinib – sunitinib – regorafenib – ripretinib – avapritinib – systemic treatment

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

The authors declare that 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.



MUDr. Stanislav Batko

Onkologická klinika

2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: stanislav.batko@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 17. 3. 2025

Přijato/Accepted: 29. 4. 2025

doi: 10.48095/ccko2025170

Úvod

Gastrointestinální stromální tumory jsou vzácné nádory postihující trávicí trakt. Termín gastrointestinální stromální tumor (GIST) odlišující speciální podskupinu mezenchymálních tumorů žaludku postrádajících hladkosvalovou i neuroektodermální diferenciaci byl poprvé použit v roce 1983 [1]. Zásadní posun pro patologickou diagnostiku a později i léčbu znamenala práce Hiroty z roku 1998 [2], který identifikoval přítomnost mutace genu *c-KIT* u GIST a odvodil jejich původ z intersticiálních Cajalových buněk. Cílená léčba imatinibem krátce poté přinesla významný zvrat v léčbě a prognóze pacientů s tímto onemocněním.

Epidemiologie

S četností 1–2 % gastrointestinálních malignit [3] se GISTy řadí mezi vzácné typy nádorů. Data o incidenci naznačují odlišnosti mezi regiony – v některých asijských zemích jako Čína a Korea je 19–22 případů na milion obyvatel, zatímco jiné ukazují 10–15 případů na milion obyvatel [4]. Podobné výsledky lze nalézt v analýze českého registru GIST [5] z roku 2012 s incidencí 9,2/1 milion obyvatel. V některých studiích lze nalézt mírnou predominanci u mužského pohlaví, jiné studie toto nepotvrzují [3,4]. Medián věku výskytu se pohybuje od 60 do 69 let, přičemž nejnížší zaznamenaný věk výskytu činil 10 let a nejvyšší 93 let. V rámci anatomické sublokality je popisován nejvyšší záchyt v žaludku s 55,6 % všech GIST. Druhou nejčastější lokalizací představuje tenké střevo, kde je popsáno 31,8 % případů, zatímco v tlustém střevě je diagnostikováno pouze 6 % GISTů a nejnížší četnost GIST je v jícnu s 0,7 % případů. Raritně bývá ve formě kazuistických sdělení popisován výskyt mimo trávicí trakt [6]. S výše uvedeným silně kontrastuje japonská studie z roku 2006 provedená u pacientů s karcinomem žaludku, v níž autoři identifikovali na vzorku 100 totálních gastrektomií mikroGIST velikosti 0,5–4 mm u 35 % případů [7].

Histopatologie a molekulární charakteristiky

Histopatologická diagnóza GIST vychází z nálezu mezenchymální léze s vřetenou-

buněčnou, epiteloidní či vzácně pleomorfní morfologií v trávicím traktu, kde imunohistochemické vyšetření prokáže pozitivitu CD117 a současně negativitu desminu a S100 [8]. Dalším v praxi užívaným markerem je DOG1. Zhruba 4–5 % GISTů nevykazuje pozitivitu barvení na CD117 a/nebo DOG1 [9], proto je indikováno u těchto nálezů s morfologií svědčící pro GIST provést mutační analýzu. Zdaleka nejčastější je záchyt mutace genu *KIT* vyskytující v 75–80 % případů, v rámci této skupiny má klinický význam dále rozlišovat mezi mutacemi v exonech 11 a 9. Mutace genu *PDGFRA* (receptor pro růstový faktor destiček) se vyskytují u 10 % pacientů, přičemž nejvýznamnější je mutace *D842V* v exonu 18 *PDGFRA* (5,6 % pacientů), neboť je spojena s rezistencí na standardní systémovou léčbu GIST [10]. Zhruba 18 % pacientů je *KIT* + *PDGFRA* wildtype [11], nicméně mohou se u nich vyskytovat jiné molekulární alterace, přičemž by u nich měl být proveden molekulární panel vyšetření zahrnující *BRAF*, *NF1*, *RAS*, *PIK3CA*, fúze *NTRK1/NTRK3*, fúze *FGFR1*, *EGFR*, mutace *SDH* a metylaci promotoru *SDHC*.

Nebyly identifikovány žádné rizikové faktory rozvoje GIST a naprostá většina pacientů má sporadicky se vyskytující onemocnění. U zhruba 5 % pacientů lze identifikovat některý s GISTy asociovaných syndromů. Tyto zahrnují Carneyho-Stratakisův syndrom, Carneyho triádu, GIST spojený s neurofibromatózou typu 1 a familiární GIST [12].

Prognostické faktory GIST

V biologickém chování GIST existuje velmi vysoká variabilita, která se projevuje mimo jiné v širokém rozpětí šancí na recidivu po chirurgickém odstranění. Na základě analýz souborů pacientů byly publikovány práce klasifikující GIST do kategorií rizika recidivy v závislosti na jeho vlastnostech. Nejstarší práce Fletchera z roku 2002 přiřazovala GIST do skupin rizika chování na základě velikosti tumoru a počtu mitóz [13]. V dnešní době je však využívána Miettinenova stratifikační tabulka, která zohledňuje kromě velikosti a mitotické aktivity také lokalizaci tumoru [14]. V roce 2014 publikoval Joensuu skóre rekurence započítávající velikost a lokali-

zaci tumoru, mitotickou aktivitu, délku adjuvantní léčby imatinibem a přítomnost ruptury, nicméně do oficiálních doporučení managementu GIST se tato kalkulace nedostala [15].

Léčba lokalizovaného onemocnění

Chirurgická léčba

Chirurgie zůstává hlavním přístupem k léčbě lokalizovaného GIST s kurativním záměrem. Cílem je kompletní resekce nádoru s negativními resekčními okraji (R0). Lymfadenektomie není obvykle nutná, protože GIST se šíří primárně hematogenně do jater nebo na peritoneum. Lokálně pokročilý GIST, kde by radikální resekce vyžadovala náročný resekční výkon nebo multiorgánovou resekci, je mnohem vhodnější chirurgicky řešit až po předchozí neoadjuvantní léčbě imatinibem, jejíž délka může dosahovat 6–12 měsíců. Při operaci je nutné dbát na to, aby nedošlo k ruptuře tumoru, neboť ta je spojena s násobně vyšším rizikem recidivy onemocnění [16]. V případě lokalizace v žaludku je preferovanou metodou klínovitá resekce s dostatečným bezpečnostním lemem.

U malých, submukózně uložených GIST (< 2 cm) v žaludku může být zvážena endoskopická submukózní disekce nebo endoskopická mukozální resekce. Tyto minimálně invazivní metody umožňují odstranění léze, avšak jejich využití je omezeno na nízké rizikové nádory.

U větších nebo komplikovaných nádorů může být nutná subtotální gastrektomie. Duodenální GIST většinou vyžaduje pankreatoduodenektomii, u menších lézí je občas proveditelná segmentální resekce. V oblasti tenkého střeva obvykle představuje řešení segmentální resekce s primární anastomózou. Rozsáhlejší léze si mohou vyžadovat provedení vícečetných resekcí. V případě inoperabilních nádorů lze zvážit bypass nebo paliativní přístup. Chirurgické řešení GIST tlustého střeva spočívá v segmentální resekcí, provedení klasické hemikolektomie není potřeba vzhledem k nízké incidenci metastazování do lymfatických uzlin. V oblasti rekta jsou možné různé přístupy v závislosti na lokalizaci a velikosti tumoru.

V léčbě metastatického GIST se chirurgická resekce postižení jater nebo peritonea uplatňuje v několika situacích. Je indikována při solitárním nebo oligometastatickým metachronním postižení nebo oligoprogredujícím onemocnění, kde odstranění progredujících ložisek vede k prodloužení kontroly onemocnění a oddálení nutnosti změny systémové léčby [17].

Lokoregionální ablační techniky

V případech, kdy není možná chirurgická resekce, nebo u oligometastatických GIST lze zvážit lokoregionální ablační metody zahrnující radiofrekvenční nebo mikrovlnnou ablaci [18]. U neresekabilních jaterních metastáz může být přínosem provedení transarteriální (chemo)embolizace arteria hepatica [18].

Jen málo prací se zabývá rolí radioterapie v léčbě GIST. Finská studie Joensuu popisuje u ozářených ložisek významně delší dobu do progresu oproti neošetřeným lézím v obdobné lokalizaci [19].

Role systémové léčby

Lokálně pokročilé onemocnění

GIST je rezistentní k cytostatické terapii, reaguje však velmi dobře na léčbu tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). Historicky nejstarším lékem, který bez nadsázky přinesl revoluci v léčbě GIST, je imatinib.

Imatinib

Ve studii fáze II B2222 publikované v 2002 [20] na populaci chemoterapií silně předléčených pacientů – na kterou mimochodem nikdo z nich nereagoval léčebnou odpovědí – autoři zkoumali účinnost a bezpečnost imatinibu v dávkách 400 nebo 600 mg denně. Základní vstupní kritérium představovala pozitivní exprese CD117. Objektivní odpověď byla popsána u 53,7 %, přičemž dalších 27,9 % pacientů dosáhlo stabilizace onemocnění. Primárně na léčbě imatinibem progredovalo 13,6 % pacientů. Mezi dávkami 400 a 600 mg nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v účinnosti. Zajímavý poznatek představoval velmi rychlý pokles akumulace na fluorodeoxyglukozovém PET/CT již po jediné dávce imatinibu. Profil nežádoucích účinků zahrnoval edém u 74,1 % pacientů, typicky

kolem očí nebo kolem kotníků, nevolnost u 52,4 %, průjem u 44,9 %, bolesti svalů u 39,5 %, únavu u 34,7 %, dermatitidu nebo vyrážku u 30,6 %, bolest hlavy u 25,9 % a bolest břicha u 25,9 %, avšak ve většině případů byly klinické projevy výše popsaných příhod mírné.

Později, v roce 2008, byla publikována analýza dlouhodobého sledování této studie [21], v níž prokázal delší follow-up navýšení počtu objektivních odpovědí na 68,1 %. Medián doby do odpovědi činil 2,7 měsíce, u 25 % však odpověď nastala po více než 5,3 měsíce. Obě skupiny s 400 a 600 mg vykázaly srovnatelnou účinnost v parametrech účinnosti zahrnujících četnosti objektivních odpovědí (68,5 vs. 64,9 %), dobu do progresu (24 vs. 26 měsíce), ale i doby do dosažení odpovědi nebo trvání léčebné odpovědi, která činila 29 měsíců.

Ve stejném roce publikovaná randomizovaná studie fáze III S0033 [22] řešila obdobnou otázku optimální dávky imatinibu, kdy pacienty rozřadila k dávkování 400 nebo 800 mg denně. Statistická hypotéza předpokládala 40% zlepšení parametru PFS při dávce 800 vs. 400 mg denně. Na podstatně větším vzorku 746 pacientů potvrdila výsledky předchozí studie ve všech parametrech. Četnost léčebných odpovědí (overall survival rate – ORR) činila v obou ramenech 45 %, stabilizace onemocnění pak při dávce 400 mg u 25 % a dávce 800 mg u 22 % pacientů. Medián doby do progresu (progression-free survival – PFS) dosáhl v rameni s 400 mg 18 měsíců oproti 20 měsícům v rameni s 800 mg, přičemž byl statisticky nesignifikantní. Také celkové přežití (overall survival – OS) pacientů se nelišilo; medián 55 měsíců v rameni s 400 mg oproti 51 měsícům v rameni s 800 mg. Design studie umožňoval pacientům na dávce 400 mg po progresu onemocnění přestoupit do ramene s 800 mg. Celkem 133 pacientů po progresu přešlo do ramene s 800 mg, přičemž u 3 % z nich následně nastala parciální regrese a u 28 % stabilizace onemocnění. Medián doby do progresu v této podskupině činil 5 měsíců a medián doby OS od přestupu pak 19 měsíců. Z hlediska profilu nežádoucích účinků byla při dávce 800 mg zaznamenána vyšší četnost nežádoucích příhod

stupně 3–5 (43 vs. 63 %), s tím že největší rozdíly byly popsány u anémie, nevolnosti a průjmu a kardiovaskulární toxicity. Vyšší dávka vedla také k častější nutnosti redukce (16 vs. 58 %) nebo přerušení dávky.

Jednoznačně tak potvrdila výsledky dříve publikované EORTC-ISG-AGITG studie [23], která také randomizovala pacienty mezi dávku 400 vs. 800 mg denně, přičemž testovala podstatně skromnější hypotézu zlepšení parametru PFS o 10 % při dávce 800 vs. 400 mg denně a nenalezla statisticky signifikantní rozdíl v účinnosti mezi oběmi dávkami, ale potvrdila vyšší četnost nežádoucích příhod při dávce 800 mg denně. Také v této studii měli pacienti v rameni se 400 mg denně při progresu onemocnění možnost přestupu do ramene s 800 mg. V později publikované analýze [24] v této subpopulaci autoři popsali 2 % léčebných odpovědí a 27 % stabilizací. Doba do progresu onemocnění však činila pouze 81 dní (2,7 měsíce).

V molekulárně neselektované populaci je tudíž standardní dávka imatinibu 400 mg denně. Účinnosti imatinibu v závislosti na mutačním profilu genu *KIT* se zabývala analýza z roku 2006, v níž profitovali z léčby imatinibem nejlépe pacienti s mutací *KIT* v exonu 11 oproti pacientům s mutacemi v exonu 9 nebo wildtype *KIT* [25]. Objektivní odpovědi dosáhlo 69 % pacientů s mutací v exonu 11 *KIT* ve srovnání s 34 % u mutací v exonu 9 *KIT* a 25 % u *KIT* wildtype a 0 % u mutací *D842V* nebo *D846V* genu *PDGFRA*. Denní dávka 800 mg imatinibu vedla v porovnání se 400 mg k signifikantně delší době do progresu u pacientů s mutací exonu 9 *KIT*, neměla však vliv na PFS u podskupiny *KIT* wildtype nebo *KIT* mutace exonu 11. Zajímavé je, že přechod z 400 na 800 mg při progresu onemocnění byl spojen vyšší šancí na léčebnou odpověď u pacientů s mutací exonu 9 *KIT* (57 %) nebo wildtype *KIT* (83 %) ve srovnání s GIST s mutací exonu 11 *KIT*. Tato data doplnila práce [26] analyzující výsledky populace americké studie SWOG S0033/CALGB 150105, ve které byli pacienti léčeni dávkou 400 nebo 800 mg imatinibu denně. Nejdelší doba do progresu byla zaznamenána v podskupině s mutací exonu

11 KIT (24,7 měsíce), zatímco u GIST s mutací exonu 9 KIT činila 16,7 a 12,8 měsíce u KIT wildtype tumorů. Molekulární profil se promítl také do parametru OS, kde ve stejném pořadí činilo OS 60,0 vs. 38,4 vs. 49 měsíce. Studiová populace zahrnovala také pacienty s CD117 negativními tumory, přičemž i u nich byl popsán benefit léčby imatinibem ve smyslu doby do progresu, avšak s kratším OS. Malá část pacientů může z léčby imatinibem profitovat dlouhodobě – dlouhodobé sledování populace studie S0033 ukázalo 7% podíl pacientů bez progresu onemocnění a 23% podíl přežívajících pacientů [27].

Imatinib v adjuvanci

Profit imatinibu v adjuvantní léčbě GIST prokázala v roce 2009 randomizovaná studie fáze III [28], do níž byli zařazováni pacienti po resekci GIST velikosti nejméně 3 cm. Studie byla ukončena předčasně již po první průběžné analýze. Přežití bez recidivy ve skupině léčené imatinibem při mediánu sledování 19,7 měsíce činilo 98 % oproti 83 % v placebo skupině (HR 0,35; 95% CI 0,22–0,53; $p < 0,0001$). Současným standardem je ale adjuvantní léčba imatinibem po dobu 3 let, a to na základě výsledků studie [29], jež zkoumala v randomizovaném designu účinnost 1leté vs. 3leté adjuvantní léčby. Kritéria vstupu do studie se od té předchozí lišila a zahrnovala pacienty splňující alespoň jedno z následujících kritérií: tumory > 10 cm, počet mitóz $> 10/50$ HPF, tumory s velikostí > 5 cm a současně počtem mitóz $> 5/50$ HPF nebo rupturu tumoru před/při operaci. Srovnání četnosti podílů pacientů bez recidivy onemocnění v 5 letech favorizovalo 3letou adjuvantní léčbu (RFS 65,6 vs. 47,9 %; HR 0,46; 95% CI 0,32–0,65; $p < 0,001$). Tříletá adjuvantní léčba vedla k lepším výsledkům 5letého přežití (92,0 vs. 81,7 %; HR 0,45; 95% CI 0,22–0,89; $p = 0,02$). Podskupinové analýzy ukázaly profit prodloužené adjuvance u pacientů s mutacemi exonu 11 KIT, zatímco u mutací exonu 9 KIT, mutací *PDGFRA* a wildtype *KIT* profit prokázán nebyl. Aktuálně poslední publikovaná studie IMADGIST [30] srovnávala 3letou vs. 6letou léčbu imatinibem. Kritéria vstupu se opět mírně lišila od

předchozí práce a zahrnovala všechny pacienty s rizikem recidivy ≥ 35 % (do čehož nespádají GIST duodena s nízkými mitózami a velikostí > 10 cm dle Miettinenovy stratifikační tabulky). Na rozdíl od předchozích studií sem byli zařazováni pouze pacienti s molekulárním profilem senzitivním k léčbě imatinibem. Pacienti byli randomizováni 36 měsíců po zahájení adjuvantní léčby imatinibem ke sledování či pokračování imatinibem v délce 3 roky. Prodloužená adjuvance byla spojena s významným zlepšením parametru přežití bez nemoci, které po 3 letech činilo v rameni s imatinibem oproti kontrolnímu rameni 72 vs. 42 % (HR 0,40 (0,20–0,69); $p < 0,0008$). Výsledky této studie se zatím nepromítly do aktuálně platných léčebných doporučení.

Sunitinib

V druhé linii systémové léčby pokročilého/metastatického GIST rezistentního na imatinib má v současnosti své pevné místo sunitinib. Jeho efektivitu prokázala v roce 2006 randomizovaná studie fáze III [31], v níž byli pacienti po progresi na imatinibu přiřazeni v poměru 2 : 1 k sunitinibu v režimu 50 mg po dobu 4 týdnů s následnou 2týdenní pauzou nebo k placebu. Design studie umožňoval při progresi onemocnění pacientů léčených placebem přestoupit do ramene s aktivní léčbou. V porovnání s placebem vedla léčba sunitinibem k významnému prodloužení doby do progresu (24,1 vs. 6,0 týdne v aktivním rameni vs. u placeba). Medián OS byl publikován až mnohem později [32], u pacientů léčených sunitinibem činil 72,7 týdne (16,7 měsíce). U pacientů léčených placebem autoři reportovali medián OS 64,9 týdne (14,9 měsíce) a medián OS s aplikovanou RPSFT – metodou analýzy přežití pro studie umožňující pacientům přechod na účinnější léčbu, který dosáhl 38 týdnů (8,7 měsíce). Léčebné odpovědi dosáhlo 7 % pacientů v rameni se sunitinibem oproti 0 % v rameni s placebem. Stabilizace onemocnění byla zaznamenána u 53 % pacientů v porovnání se 43 % v rameni s placebem. Nejčastější nehematologické nežádoucí příhody spojené s léčbou sunitinibem zahrnovaly únavu, hypertenzi, astenii a průjem.

Byla provedena také menší studie fáze II [33], která zkoumala sunitinib v kontinuální dávce 37,5 mg na vzorku 61 pacientů. Léčebná odpověď byla zaznamenána u 13 % a stabilizace u 40 % pacientů. Medián doby do progresu činil 34 týdnů (7,8 měsíce), medián OS dosáhl 107 týdnů (24,6 měsíce).

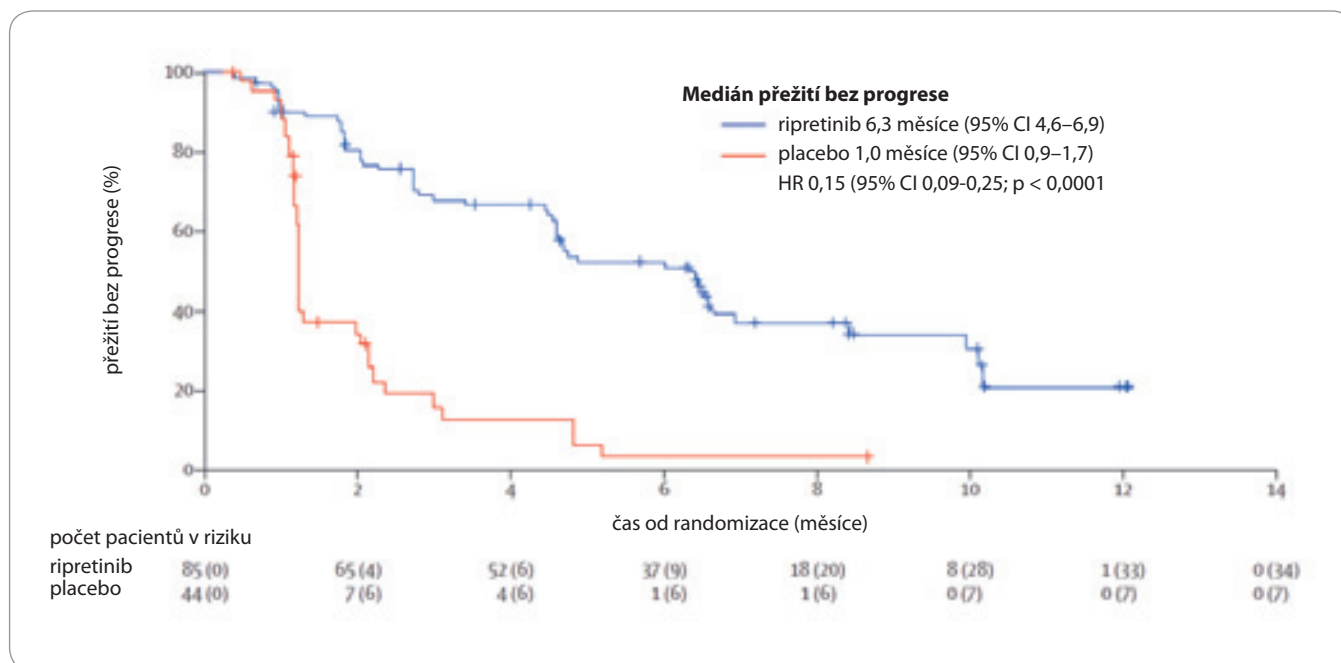
Mutační analýza genu *KIT* a *PDGFRA* u pacientů léčených sunitinibem ukázala vyšší účinnost u *KIT* wildtype a *KIT* exon 9 mutovaných tumorů [34].

Regorafenib

Další posun v léčebných možnostech metastatického GIST přinesly výsledky randomizované studie fáze III publikované v roce 2013 [35]. Pacienti rezistentní či intolerantní k imatinibu a sunitinibu byli přiřazeni v poměru 2 : 1 k regorafenibu v denní dávce 160 mg či k placebu, přičemž po progresi mohli pacienti léčení placebem přejít do ramene s regorafenibem a pacienti léčení v aktivním rameni měli možnost po progresi dle uvážení investigátora pokračovat v léčbě regorafenibem. Objektivní odpověď byla pozorována u 4,5 % pacientů s regorafenibem oproti 0 % v placebo rameni. Ke stabilizaci onemocnění došlo u 71,4 % pacientů v rameni s regorafenibem v porovnání s 33,3 % v rameni s placebem. Medián doby do progresu pacientů léčených regorafenibem činil 4,8 měsíce v porovnání s 0,9 měsíce u placeba. Updatované výsledky ukázaly medián OS 17,4 měsíce v obou léčebných ramenech [36]. Po aplikaci metody RPSFT – analýzy přežití pro studie umožňující pacientům přechod na účinnější léčbu – došli autoři k poměru rizik (HR 0,39; CI 0,26–0,58). Bezpečnostní profil regorafenibu se od sunitinibu odlišoval ve vyšší incidenci hand-foot syndromu, orální mukozitidy a v nižší incidenci hematologické toxicity.

Ripretinib

Po vyčerpání léčby regorafenibem po dlouhou dobu scházela další léčebná možnost. Zvrat přišel s příchodem ripretinibu. V průběhu léčby metastatického GIST pomocí TKI typicky dochází k rozvoji sekundárních mutací v exonech 13, 14, 17, 18 *KIT* i sekundárních mutacích genu *PDGFRA*. Imatinib, sunitinib i re-



Graf 1. Přežití bez progresse podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení u pacientů, kteří dostávali ripretinib nebo placebo ve dvojitě zaslepené části studie. Křížky označují cenzurní události.

gorafenib patří mezi kinázové inhibitory 2. typu; mechanismus jejich účinku spočívá ve vazbě na inaktivní formu *KIT* a *PDGFRA*. Z principu budou tudíž vykazovat omezenou účinnost u většiny aktivačních mutací. Struktura ripretinibu umožňuje zablokovat protein *KIT* i *PDGFRA* v aktivním i inaktivním stavu a zabránit vnitrobuněčné signalizaci u většiny sekundárních mutací genu *KIT* a *PDGFRA* vč. mutace *D842V* [37].

V roce 2020 byla publikována dvojitě zaslepená randomizovaná studie fáze III INVICTUS [38]. Pacienti rezistentní nebo intolerantní k imatinibu, sunitinibu a regorafenibu byli v poměru 2 : 1 přiřazeni k léčbě ripretinibem v denní dávce 150 mg nebo odpovídajícím placebem. Studie probíhala v Severní Americe, Evropě a Singapuru. I v této studii byl pacientům v placebo rameni povolen při progresi onemocnění přestup do aktivního ramene. Pacienti léčení ripretinibem měli dle uvážení investigátora možnost v případě klinického benefitu při progresi onemocnění pokračovat v ripretinibu 150 mg jednou denně nebo eskalovat na dávku 150 mg dvakrát denně. Studiová populace čítala 154 pacientů, z toho 85 v rameni s ripretinibem a 44 v rameni s placebem. Léčba ripre-

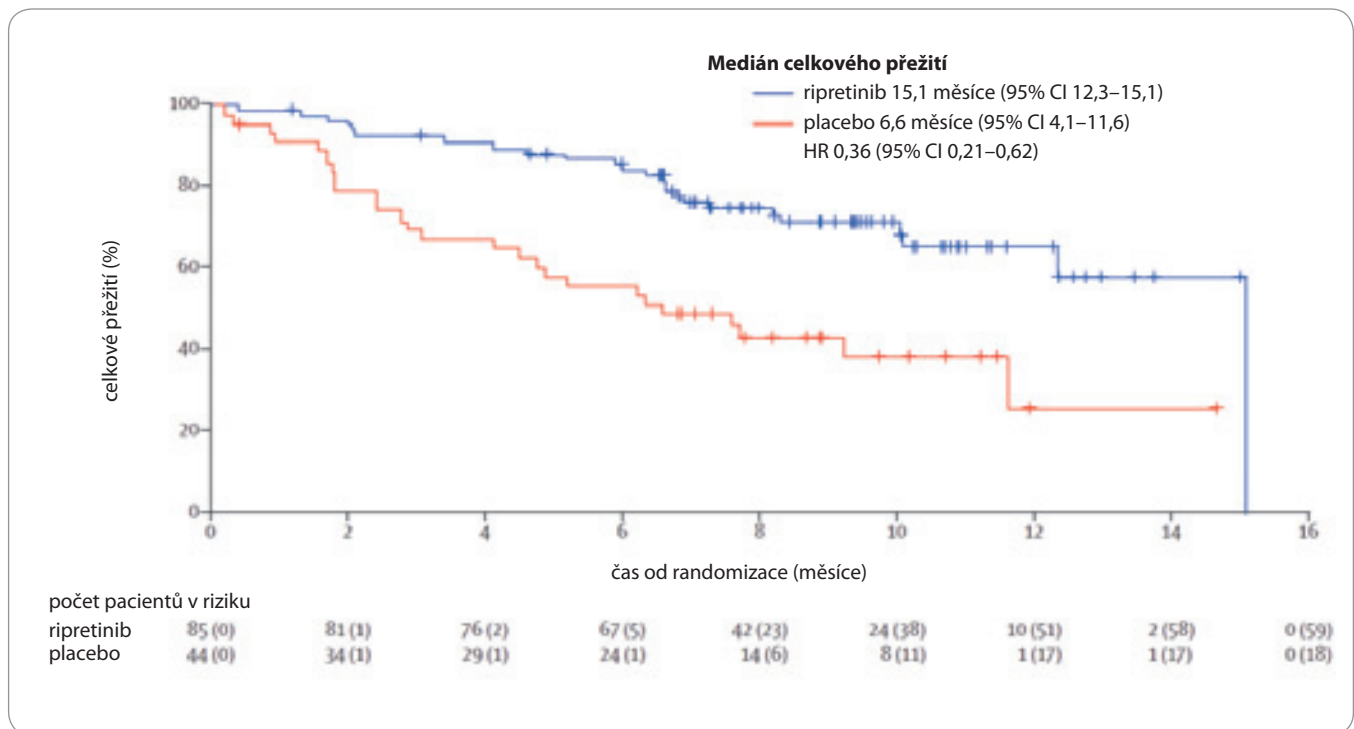
tinibem navodila léčebnou odpověď u 9 % a stabilizaci onemocnění u 66 % pacientů, u placebo nebyly zaznamenány žádné léčebné odpovědi a 20 % stabilizací onemocnění. Medián doby do progresse hodnocený investigátory dosáhl 4,7 měsíce, zatímco dle nezávislého zaslepeného centrálního přezkoumání v rameni s ripretinibem činil 6,3 měsíce (graf 1), v porovnání s 1,0 měsícem v rameni s placebem. Udatované výsledky prezentované na kongresu European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021 ukázaly podíl pacientů bez události PFS ve 12 měsících 22 %, v 18 měsících 11,8 %. Medián trvání odpovědi činil 14,5 měsíce [39]. Léčba ripretinibem vedla ke klinicky i statisticky významnému prodloužení OS, medián OS v aktivním rameni dosáhl 15,1 měsíce, zatímco v placebo rameni bylo 6,6 měsíce (graf 2). Medián OS pacientů, kteří nepřestoupili do ramene s ripretinibem po progresi onemocnění, činil pouze 1,6 měsíce, podskupina léčená po progresi ripretinibem dosáhla 11,6 měsíce. V podskupině 43 pacientů v aktivním rameni s ripretinibem, kteří po progresi onemocnění pokračovali v léčbě eskalací ripretinibu na 150 mg dvakrát denně, zaznamenali autoři medián doby

do progresse 3,7 měsíce [40]. Udatované výsledky OS ukázaly 18,2 měsíce v aktivním rameni a 10,0 měsíce ve skupině pacientů z placebo ramena, kteří přestoupili na léčbu ripretinibem [39]. Dvouleté OS činilo 42,8 % v rameni s ripretinibem oproti 19,8 % u placebo. Podskupina pacientů léčených eskalovanou dávkou ripretinibu zaznamenala medián OS 18,4 měsíce [40].

Bezpečnostní profil ripretinibu se mírně odlišuje od jiných TKI používaných v léčbě GIST. Nejčastější nežádoucí příhody zahrnovaly únavu, nauzeu, hand-foot syndrom a průjem. Mezi nejčastější nežádoucí příhody stupně 3/4 vzniklé při léčbě ripretinibem patřila elevace lipázy, hypertenze, únava a hypofosfatemie. Celkově byla terapie ripretinibem dobře tolerována; s léčbou spojené nežádoucí příhody (treatment emergent adverse events – TEAE) vedoucí k redukci dávky nastaly u 5,9 % pacientů, přerušení dávky pro TEAE bylo zaznamenáno u 14,1 % pacientů a k ukončení léčby z důvodu TEAE došlo u 4,7 % pacientů.

Léčba vzácných podtypů GIST

GIST s mutací *D842V* genu *PDGFRA* je terapeuticky ovlivnitelná avapritinibem.



Graf 2. Celkové přežití u pacientů dostávajících ripretinib nebo placebo ve dvojité zaslepené a otevřené části studie.

Svou účinnost prokázal ve studii fáze I/II Navigator [41]. Fáze I studie zahrnovala eskalaci dávek, fáze II studie poté pokračovala v dávkách 300 mg nebo 400 mg. V populaci 56 pacientů s mutací *D842V PDGFRA* vedla léčba avapritinibem k celkové léčebné odpovědi u 91 %, v subpopulaci s dávkou 300 mg k 96 % ORR, celková kontrola onemocnění pak nastala u všech pacientů. V podskupině léčené dávkou 300/400 mg činil medián trvání odpovědi 22,1 měsíce, medián doby do progresu 27,6 měsíce a mediánu OS nebylo dosaženo. V 12, 24 a 36 měsících zůstalo naživu 91 %, 71 % a 71 % pacientů léčených dávkou 300/400 mg. Vzácné podtypy GIST zahrnující BRAF mutované nebo NTRK mutované tumory lze léčit BRAF inhibitory nebo NTRK inhibitory.

Závěr

Gastrointestinální stromální tumory představují specifickou skupinu mezenchymálních nádorů s výraznými pokroky v diagnostice a léčbě. Identifikace mutací genu *KIT* a *PDGFRA* zásadně změnila přístup k terapii, což vedlo k vývoji cílených tyrozinkinázových inhibitorů. Základní přístup u lokalizovaného onemocnění představuje chirurgická

resekce. V adjuvantní terapii je ESMO [42] doporučen imatinib v dávce 400 mg denně po dobu 36 měsíců, a to pouze u pacientů s high risk onemocněním. Doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [43] k adjuvantní léčbě se odlišují v tom, že doporučují pacienty s vysokým, ale i středním rizikem recidivy, ovšem pouze u imatinib senzitivních mutací. V ČR je hrazen v adjuvanci na 36 měsíců u high risk pacientů dle kritérií Armed Forces of Institute of Pathology (AFIP).

V léčbě pokročilého/metastatického onemocnění je velmi vhodné stanovit mutační status ještě před zahájením léčby. GIST s mutací exonu 11 bude dobře reagovat na základní dávku 400 mg denně, u mutací exonu 9 je doporučena léčba imatinibem v dávce 800 mg denně. Wildtype *KIT* a *SDH* deficientní GIST jsou spojeny s vysokým rizikem primární rezistence a budou reagovat lépe na sunitinib a regorafenib. V úhradě sunitinibu plátcem u GIST je ovšem zakotvena nutnost předlčení imatinibem. GIST s mutací *PDGFRA D842V* je indikován k léčbě avapritinibem. Ve třetí linii je jedinou volbou regorafenib. Novou léčebnou možností pro pacienty předlčené imati-

nibem, sunitinibem a regorafenibem nyní představuje ripretinib, který v porovnání s placebem prokázal významné prodloužení přežití bez progresu a také prodloužení OS, a to při příznivém profilu nežádoucích účinků.

Probíhající výzkum se zaměřuje na identifikaci nových molekulárních cílů a vývoj dalších účinných léčiv, které by mohly zlepšit prognózu pacientů s metastatickým GIST.

Literatura

- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(6): 507–519. doi: 10.1097/0000478-198309000-00001.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279(5350): 577–580. doi: 10.1126/science.279.5350.577.
- Khan J, Ullah A, Waheed A et al. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): a population-based study using the SEER database, including management and recent advances in targeted therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14(15): 3689. doi: 10.3390/cancers14153689.
- Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 39–46. doi: 10.1016/j.canep.2015.10.031.
- Jurečková A, Kocáková I, Vyzula R. GIST registry. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 135–138.
- Feng F, Feng B, Liu S et al. Clinicopathological features and prognosis of mesenteric gastrointestinal stromal tumor: evaluation of a pooled case series.

- Oncotarget 2017; 8(28): 46514–46522. doi: 10.18632/oncotarget.14880.
7. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37(12): 1527–1535. doi: 10.1016/j.humpath.2006.07.002.
 8. Daumová M, Vaňková B, Švajdler M et al. Immunohistochemistry and molecular genetics in the differential diagnostics of mesenchymal lesions of gastrointestinal tract. *Cesk Patol* 2020; 56(4): 212–220.
 9. Liegl B, Hornick JL, Corless CL et al. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(3): 437–446. doi: 10.1097/pas.0b013e318186b158.
 10. Kelly CM, Sainz LG, Chi P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics. *J Hematol Oncol* 2021; 14(1): 2. doi: 10.1186/s13045-020-01026-6.
 11. Kalfusova A, Linke Z, Kalinova M et al. Gastrointestinal stromal tumors – summary of mutational status of the primary/secondary KIT/PDGFRA mutations, BRAF mutations and SDH defects. *Pathol Res Pract* 2019; 215(12): 152708. doi: 10.1016/j.prp.2019.152708.
 12. Gopie P, Mei L, Faber AC et al. Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25(2): R49–R58. doi: 10.1530/ERC-17-0329.
 13. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33(5): 459–465. doi: 10.1053/hupa.2002.123545.
 14. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with longterm follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(10): 1373–1381. doi: 10.1097/01.pas.0000172190.79552.8b.
 15. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS et al. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. *Cancer* 2014; 120(15): 2325–2333. doi: 10.1002/cncr.28669.
 16. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 265–274. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6.
 17. Rahimi-Ardabili A, Murdande S, Dong M et al. Liver resection for metastatic GIST tumor improves survival in the era of tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408(1): 373. doi: 10.1007/s00423-023-03052-7.
 18. Avritscher R, Gupta S. Gastrointestinal stromal tumor: role of interventional radiology in diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23(1): 129–137. doi: 10.1016/j.hoc.2008.11.002.
 19. Joensuu H, Eriksson M, Collan J et al. Radiotherapy for GIST progressing during or after tyrosine kinase inhibitor therapy: a prospective study. *Radiother Oncol* 2015; 116(2): 233–238. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.025.
 20. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347(7): 472–480. doi: 10.1056/NEJMoa020461.
 21. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 620–625. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4403.
 22. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 626–632. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4452.
 23. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364(9440): 1127–1134. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17098-0.
 24. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41(12): 1751–1757. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.034.
 25. Debiec-Rychter M, Sciort R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42(8): 1093–1103. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.030.
 26. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 study by cancer and leukemia group B and southwest oncology group. *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5360–5367. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4284.
 27. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD et al. Correlation of long-term results of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors with next-generation sequencing results: analysis of phase 3 SWOG intergroup trial S0033. *JAMA Oncol* 2017; 3(7): 944–952. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6728.
 28. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9669): 1097–1104. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60500-6.
 29. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307(12): 1265–1272. doi: 10.1001/jama.2012.347.
 30. Blay JY, Schiffler C, Bouché O et al. A randomized study of 6 versus 3 years of adjuvant imatinib in patients with localized GIST at high risk of relapse. *Ann Oncol* 2024; 35(12): 1157–1168. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2343.
 31. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9544): 1329–1338. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69446-4.
 32. Demetri GD, Garrett CR, Schöffski P et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clin Cancer Res* 2012; 18(11): 3170–3179. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3005.
 33. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45(11): 1959–1968. doi: 10.1016/j.ejca.2009.02.011.
 34. Rutkowski P, Bylina E, Klimczak A et al. The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure – one institution study. *BMC Cancer* 2012; 12: 107. doi: 10.1186/1471-2407-12-107.
 35. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9863): 295–302. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
 36. Demetri G, Reichardt P, Kang YK et al. An updated overall survival analysis with correction for protocol-planned crossover of the international, phase III, randomized, placebo-controlled trial of regorafenib in advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID). *J Clin Oncol* 2015; 26 (Suppl 6): vi96. doi: 10.1093/annonc/mdv344.21.
 37. Smith BD, Kaufman MD, Lu WP et al. Ripretinib (DCC-2618) is a switch control kinase inhibitor of a broad spectrum of oncogenic and drug-resistant KIT and PDGFRA variants. *Cancer Cell* 2019; 35(5): 738–751.e739. doi: 10.1016/j.ccell.2019.04.006.
 38. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(7): 923–934. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6.
 39. von Mehren M, Heinrich MC, George S et al. Ripretinib as ≥4th-line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: long-term update from the phase III INVICTUS study. *Ann Oncol* 2021; 32 (Suppl 5): S1111–S1128. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.870.
 40. Zalcberg JR, Heinrich MC, George S et al. Clinical benefit of ripretinib dose escalation after disease progression in advanced gastrointestinal stromal tumor: an analysis of the INVICTUS study. *Oncologist* 2021; 26(11): e2053–e2060. doi: 10.1002/onco.13917.
 41. Jones RL, Serrano C, von Mehren M et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer* 2021; 145: 132–142. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.008.
 42. Casali PG, Blay JY, Abecassis N et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(1): 20–33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005.
 43. NCCN Guidelines. Gastrointestinal tumors. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1507>

Zhubné nádory u seniorov na Slovensku

Cancer in the elderly in Slovakia

Ondrušová M.^{1,2}, Vándor Svidová S.¹, Blažová A.¹, Ondruš D.³

¹ Oddelenie epidemiológie a štatistiky, Pharm-In spol. s r. o., Bratislava, Slovenská republika

² Ústav epidemiológie, Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika

³ I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Predkladaná publikácia sa zameriava na analýzu vývoja základných epidemiologických indikátorov najčastejšie sa vyskytujúcich zhubných nádorov (ZN) v seniorskej populácii na Slovensku. **Výsledky:** Podiel seniorov na incidencii a mortalite ZN v SR je vyšší ako podiel mladších pacientov (0–64 rokov) a má rastúci trend. Medzi najčastejšie diagnostikované ZN patria ZN priedušiek a pľúc, kolorekta, prsníka u žien a prostaty u mužov. Priemerný vek celej populácie v čase stanovenia diagnózy aj v čase úmrtia na vybrané ZN (s výnimkou ZN prostaty) u mužov aj u žien v sledovanom období rastie. Priemerný vek pacientov so ZN prostaty v čase stanovenia diagnózy klesá, zatiaľ čo priemerný vek v čase úmrtia rastie. U seniorských mužov so ZN pľúc má tzv. age-standardized rate – world (ASR-W) incidencia aj mortalita klesajúci trend, u žien naopak rastúci. Celková ASR-W incidencia ZN kolorekta u seniorských mužov je stabilizovaná, u žien má však rastúci trend. Mortalita pri ZN kolorekta vykazuje u oboch pohlaví pokles. ASR-W incidencia aj mortalita na ZN prostaty u seniorských mužov klesajú. ASR-W incidencia ZN prsníka má u žien vo veku ≥ 65 rokov rastúci trend, zatiaľ čo mortalita na toto ochorenie nevýznamne klesá. **Záver:** ZN u seniorov budú predstavovať zvyšujúcu sa záťaž pre systém zdravotnej starostlivosti, preto bude potrebné zamerať sa na prevenciu a včasnú diagnostiku ZN.

Kľúčové slová

seniorsky vek – incidencia – mortalita – zhubné nádory

Summary

Objective: The present publication focuses on the analysis of the development of basic epidemiological indicators of the most frequently occurring cancers in elderly population in Slovakia. **Results:** The proportion of the elderly in cancer incidence and mortality in Slovakia is higher than that of younger patients (0–64 years) and is increasing. The most frequently diagnosed cancers include bronchus and lung cancer, colorectal cancer, breast cancer in females and prostate cancer in males. The average age of the whole population at diagnosis and at death for all diagnoses (except prostate cancer) in both males and females increases over the study period. The average age at diagnosis of prostate cancer is decreasing, while the average age at death is increasing. The age-standardized rate (world) (ASR-W) incidence and mortality rates for lung cancer in elderly males are decreasing, whereas they are increasing in females. ASR-W incidence of colorectal cancer is stable in elderly males but shows an increasing trend in females. Mortality from colorectal cancer is decreasing in both males and females. ASR-W incidence and mortality for prostate cancer in elderly males are decreasing. ASR-W incidence of breast cancer shows an increasing trend in elderly females, while the mortality rate is decreasing insignificantly. **Conclusion:** The growing cancer burden in the elderly will place an increasing burden on the health care system, so focus on prevention and early cancer diagnosis will be necessary.

Key words

elderly age – incidence – mortality – cancer

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

The authors declare that 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. Dalibor Ondruš, DrSc.
I. onkologická klinika, LF UK a OÚSA
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: dalibor.ondrus@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 17. 3. 2025

Prijaté/Accepted: 24. 4. 2025

doi: 10.48095/ccko2025177

Úvod

Odhadovaná incidencia zhubných nádorov (ZN) v Slovenskej republike (SR) je vyššia ako je priemer celej Európskej Únie (EÚ), a to najmä u mužov. Miera úmrtnosti na ZN v SR je najvyššia v EÚ, a to aj napriek jej zníženiu v rokoch 2011–2021. SR má zároveň nepriaznivo jednu z najvyšších mier úmrtnosti v krajinách EÚ v prípade tých ZN, ktoré je možné včas diagnostikovať pomocou skriningových programov, ako sú napr. ZN prsníka, krčka maternice alebo ZN kolorekta [1].

Závažným problémom, týkajúcim sa nielen SR, je miera výskytu ZN v populácii seniorov (osôb vo veku ≥ 65 rokov). Počet seniorov celosvetovo neustále rastie (predpokladá sa, že do roku 2080 dosiahne ich počet 2,2 miliardy a tým prevýši aj počet osôb vo veku < 18 rokov) [2]. Podľa predpokladu European Cancer Information System sa výskyt ZN v SR medzi rokmi 2022–2040 zvýši o 25 % [1]. Najstarší pacienti dosahujú horšie prežívanie v porovnaní s ostatnými vekovými skupinami, čiastočne aj preto, že seniori nemajú taký benefit z pokroku v onkologickej liečbe ako mladší pacienti (napr. aj v dôsledku vylúčenia pacientov vo veku ≥ 65 rokov z klinických štúdií a chýbajúcich odporúčaní pre ich liečbu) a nie sú ani cieľovou skupinou niektorých skriningových programov. Zároveň sa u pacientov v seniorskom veku modifikujú prístupy v liečbe ZN, ktorá môže byť zložitejšia vzhľadom na vysokú mieru komorbidít, zhoršený funkčný stav, polyfarmáciu, značnú heterogenitu z hľadiska zdravotného stavu a kondície a kratšiu očakávanú dĺžku života [3,4].

Častým problémom u seniorov so ZN je tzv. undertreatment. Podľa českej štúdie [5] z roku 2015 boli pacienti vo veku ≥ 70 rokov v porovnaní s mladšími vekovými skupinami nedostatočne liečení. Viaceré štúdie ukázali, že značná časť seniorov buď nedostáva kuratívnu liečbu alebo dostáva menej agresívnu liečbu ako mladší pacienti, čo má negatívny vplyv na výsledky liečby [6,7].

Pre plánovanie zdravotnej starostlivosti o seniorov je potrebné poznať mieru onkologickej záťaže tejto časti populácie. Na Slovensku nie sú dostupné

aktuálne tzv. tvrdé dáta (hard data) o incidencii ZN. Posledným štatisticky spracovaným a na národnej úrovni publikovaným rokom tvrdých dát pre incidenciu bol ku dňu spracovania predkladaných analýz rok 2014. Naproti tomu v Českej republike (ČR) sprístupňuje Portál epidemiologie novotvarů v ČR dáta a analýzy o epidemiológii ZN údaje o incidencii až do roku 2022 [8]. Cieľom predkladanej publikácie je analýza a interpretácia vývoja základných epidemiologických indikátorov ZN v seniorskej populácii v SR v porovnaní s ČR s dôrazom na najčastejšie sa vyskytujúce typy ZN.

Metodika analýz

Podklady pre výpočty deskriptívnej epidemiológie ZN u seniorov (≥ 65 rokov) (diagnózy C00–C97 podľa MKCH-10) v SR sa získali z národných databáz a výstupov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI), Národného onkologického registra (NOR) SR a Štatistického úradu (ŠÚ) SR. Incidencia ZN v SR za obdobie rokov 1978–1995 sa získala z interaktívnej webovej platformy NOR SR [9] a incidencia pre obdobie rokov 1996–2014 z prezentácie údajov v Microsoft Power BI publikovanej NCZI [10]. Údaje o mortalite na ZN každoročne zverejňuje ŠÚ SR [11,12]. Pre výpočet tzv. age-standardized–world (ASR-W) incidence a mortality sa z dôvodu zachovania jednotnej metodiky s oficiálnymi štátnymi inštitúciami použila tzv. Segi („World“) Standard populácia.

Na analýzu vývoja trendu incidence a mortality v čase (hard-data incidence sú v SR dostupné len za roky 1978–2014, hard-data mortality sú dostupné za roky 1978–2023) sa použil log-lineárny model joinpoint regresnej analýzy s využitím softvéru Joinpoint Regression Program. Na hladine významnosti 0,05 pre permutačný test založený na metóde Monte Carlo, za predpokladu homoskedasticity a nekorelácie náhodných chýb, bol pomocou metódy grid search stanovený počet zlomov v príslušnom trende dát za podmienky $k \in \{0;5\}$ [13]. Výsledky joinpoint regresnej analýzy sú vyjadrené pomocou priemernej medziročnej zmeny štandardizovaných hodnôt za celé obdobie (average annual percent change – AAPC) a priemernej medziroč-

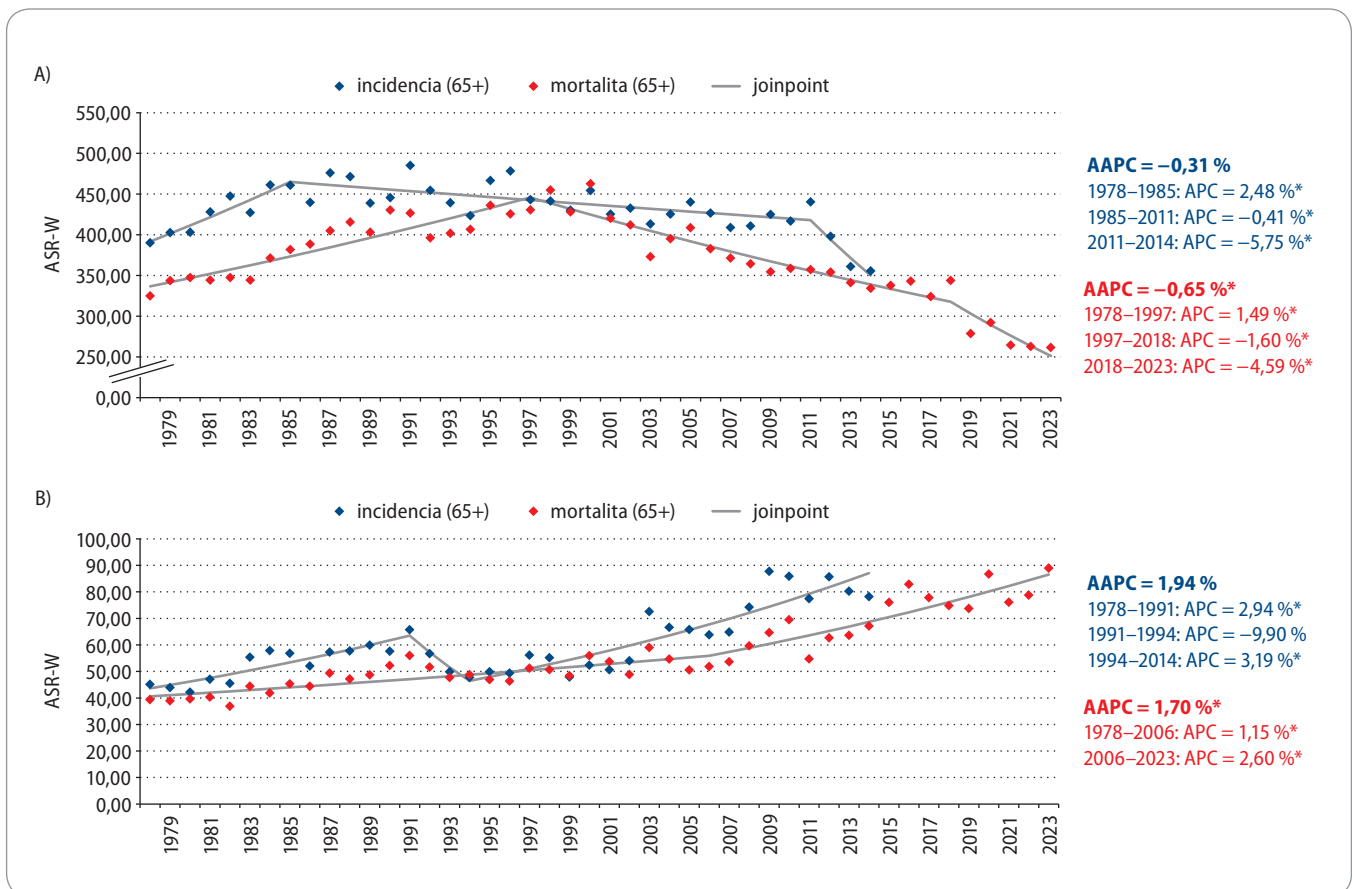
nej zmeny štandardizovaných hodnôt v stanovených obdobiach rokov (annual percent change – APC).

Incidencia

V roku 2014 sa v SR registrovalo celkovo 31 842 prípadov novodiagnostikovaných ZN (16 403 mužov a 15 439 žien), z čoho pacienti v seniorskom veku predstavovali 56,5 % (18 004 incidenčných pacientov, z toho 9 328 mužov a 8 676 žien). Zároveň treba poznamenať, že národné údaje, ktoré oficiálne vykazuje NOR SR za r. 2013 a 2014, sú na celkových početnostiach pacientov podhlásené a nižšie, než za predchádzajúce zozbierané časové obdobia. Z uvedených dôvodov môže byť výskyt ZN u seniorov v SR ešte vyšší, než je predkladaná analýza vychádzajúca z údajov NOR SR. V r. 2014 predstavovala ASR-W incidencia všetkých ZN u seniorov hodnotu 2 313,9/100 000 obyvateľov (3 183,4/100 000 u mužov a 1 771/100 000 u žien). Podiel novodiagnostikovaných seniorov z celkového počtu všetkých incidenčných prípadov ZN je na Slovensku dlhodobo vyšší ako podiel mladších pacientov (0–64 rokov) a má narastajúci trend. Podiel seniorov v celom sledovanom období (1978–2014) štatisticky významne stúpa, priemerne medziročne o 0,20 % ($p < 0,05$) (z 52,5 % v r. 1978 na 56,5 % v r. 2014).

V ČR sa v r. 2014 registrovalo celkovo 55 013 novodiagnostikovaných pacientov v seniorskom veku (29 730 mužov a 25 283 žien), čo predstavovalo ASR-W incidenciu 2 833,9/100 000 (3 787,1/100 000 u mužov a 2 179,9/100 000 u žien). V poslednom publikovanom roku 2022 sa v ČR registrovalo celkovo 64 980 novodiagnostikovaných pacientov v seniorskom veku (36 067 mužov a 28 913 žien) čo predstavovalo ASR-W incidenciu 2 752,9/100 000 (3 699,2/100 000 u mužov a 2 078,4/100 000 u žien) [8].

V SR sa v priemere posledných piatich publikovaných rokov (2010–2014) u seniorských mužov najčastejšie diagnostikovali nemelanómové ZN kože, ZN prostaty, kolorekta, priedušiek a pľúc a močového mechúra. U ≥ 65 -ročných žien sa najčastejšie diagnostikovali nemelanómové ZN kože, ZN prsníka, kolorekta, tela maternice, priedušiek a pľúc.



Graf 1. Vývoj ASR-W incidence a mortality u mužov (A) a žien (B) so ZN priedušiek a pľúc vo veku 65+ rokov v období 1978–2023.
ASR-W – age-standardized rate – world, ZN – zhubný nádor

Mortalita

V r. 2023 sa v SR registrovalo celkovo 13 239 úmrtí na akýkoľvek ZN (7 257 mužov a 5 982 žien), z čoho pacienti v seniorskom veku predstavovali až 74,1 % (9 816 úmrtí, 5 291 mužov a 4 525 žien). Uvedený počet úmrtí u seniorov predstavuje štandardizovanú ASR-W mortalitu 938,9/100 000 (1 302,7/100 000 u mužov a 702,5/100 000 u žien). Podiel seniorov z celkového počtu úmrtí na akýkoľvek ZN je taktiež dlhodobo vyšší ako podiel mladších pacientov (0–64) a významne rastie, z 57,5 % v r. 1978 na 74,1 % v r. 2023, čo predstavuje štatisticky významný priemerný medziročný rast o 0,55 % ($p < 0,05$). Absolútny počet všetkých úmrtí na ZN vo vekovej kategórii ≥ 65 rokov je u mužov o niečo vyšší ako u žien a tzv. hrubá mortalita u mužov je 1,72násobne vyššia ako u žien.

V poslednom publikovanom roku 2022 sa v ČR registrovalo celkovo 22 047 úmrtí na akýkoľvek ZN u pacientov v senior-

skom veku (11 938 mužov a 10 109 žien) čo predstavovalo ASR-W mortalitu 902,2/100 000 (1 214,3/100 000 u mužov a 685,9/100 000 u žien) [8].

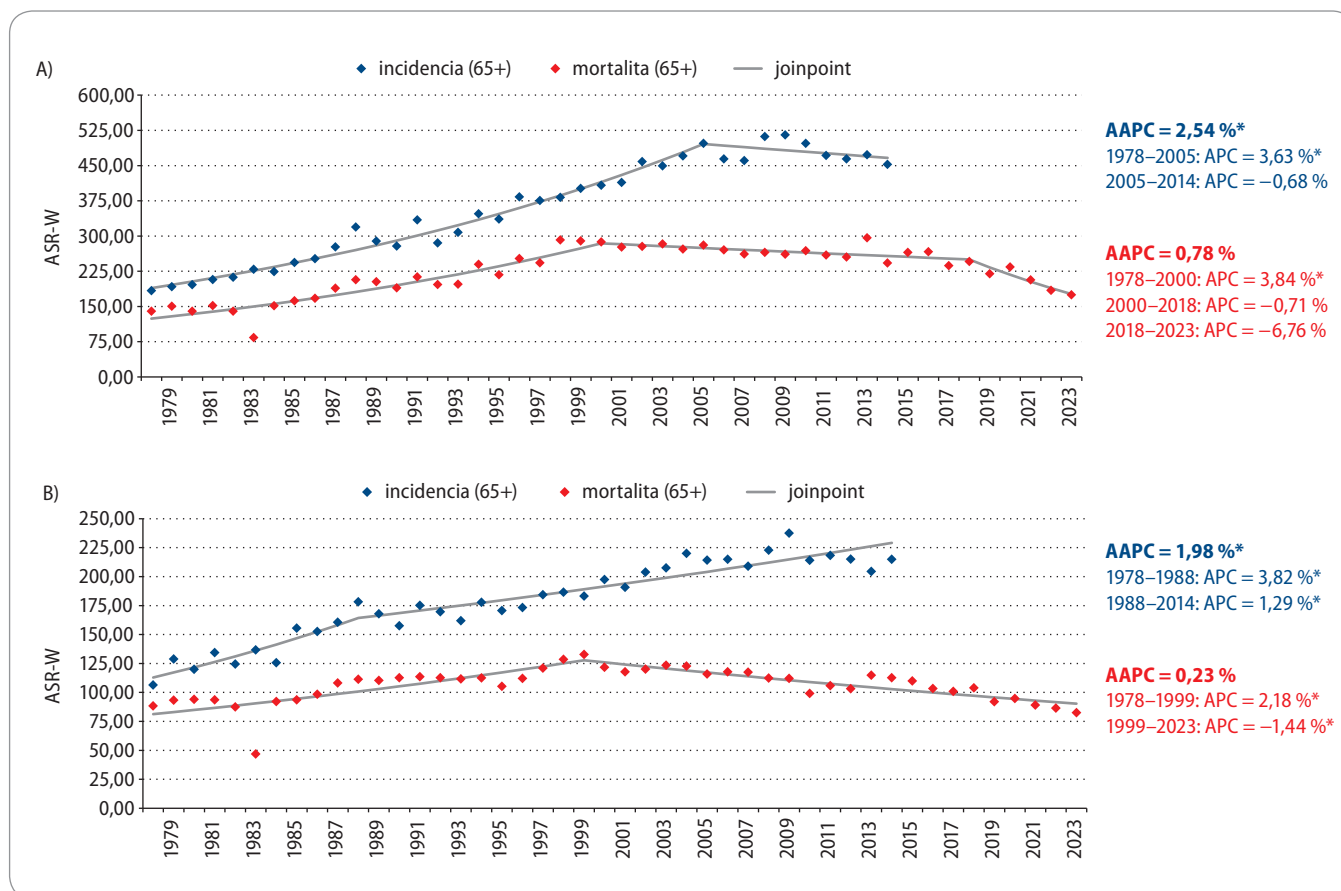
Na Slovensku boli v priemere za posledných 5 publikovaných rokov (2019–2023) u ≥ 65 -ročných mužov najčastejšou príčinou úmrtia na zhubné nádory ZN priedušiek a pľúc, kolorekta, prostaty, pankreasu a ZN bez údajov o mieste (*e loco ignoto*) (čo indikuje fakt, že u seniorov sa častejšie nedodiaagnostikuje primárne origo). U ≥ 65 -ročných žien na Slovensku boli v priemere v r. 2019–2023 najčastejšou príčinou úmrtia na zhubné nádory ZN prsníka, kolorekta, priedušiek a pľúc, pankreasu a rovnako ako u mužov ZN bez údajov o lokalite (*e loco ignoto*).

ZN priedušiek a pľúc

Priemerný vek mužov s novodiaagnostikovaným ZN priedušiek a pľúc predstavoval v poslednom publiko-

vanom roku 2014 v SR len 66,7 roka a v čase úmrtia 70,0 rokov (v r. 2023). Na porovnanie, v ČR bol v r. 2014 priemerný vek mužov v čase stanovenia diagnózy 68,5 roka a priemerný vek v čase úmrtia v r. 2022 bol 71,9 roka [8,14].

Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy aj v čase úmrtia mužských pacientov v SR v celom sledovanom období (od r. 1978 do roku 2014 v prípade incidence, resp. do roku 2023 v prípade mortality) rastie. ASR-W incidencia ZN priedušiek a pľúc v SR za celé sledované obdobie 1978–2014 má u seniorov, podobne ako v celej vekovej populácii mužov, klesajúci trend. Najvýraznejší pokles incidence (graf 1A) sa v SR zaznamenáva od r. 2011 (APC = -5,75 %; $p < 0,05$). Pri porovnaní s vývojom celej vekovej populácie mužských pacientov so ZN priedušiek a pľúc (vrátane seniorov) je tento pokles o 0,68 % nižší [10,15]. Podobne ASR-W mortalita na ZN priedušiek a pľúc má u seniorských mužov v SR štatisticky



Graf 2. Vývoj ASR-W incidence a mortality u mužov (A) a žien (B) so ZN kolorekta vo veku 65+ rokov v období 1978–2023.
 ASR-W – age-standardized rate – world, ZN – zhubný nádor

významne klesajúci trend, najvýraznejšie od r. 2018 (graf 1A) (APC = –4,59 %; $p < 0,05$). Mortalita na celej vekovej kohorte mužov však klesá o 6,0 % medziročne ($p < 0,05$) [10,11,15].

U žien so ZN priedušiek a pľúc všetkých vekových kategórií predstavoval priemerný vek v čase stanovenia diagnózy v poslednom publikovanom roku 2014 66,8 roka a priemerný vek v čase úmrtia bol 70,4 roka (2023).

Naproti tomu v ČR bol v r. 2014 priemerný vek v čase stanovenia diagnózy 68,8 roka a priemerný vek v čase úmrtia 72,7 roka (2022) [8,14].

Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy aj úmrtia v SR v celom sledovanom období (1978–2014, resp. 2023) má rastúci trend. ASR-W incidencia ZN priedušiek a pľúc má v SR u žien vo veku ≥ 65 rokov nepriaznivo narastajúci trend, štatisticky významne o APC = 3,19 % ($p < 0,05$) od r. 1994 (graf 1B). Pri porovnaní s vývojom celej veko-

vej populácie ženských pacientok so ZN priedušiek a pľúc (vrátane senioriek) je tento nárast o 0,14 % nižší [10,15]. ASR-W mortalita u senioriek taktiež medziročne významne rastie o 2,6 % ($p < 0,05$) od r. 2006. Naproti tomu sa pri mortalite v celej vekovej kohorte žien pozoruje nárast len do roku 2016, následne začína mortalita v celej populácii žien štatisticky nevýznamne klesať [10,11,15].

Zhubný nádor kolorekta

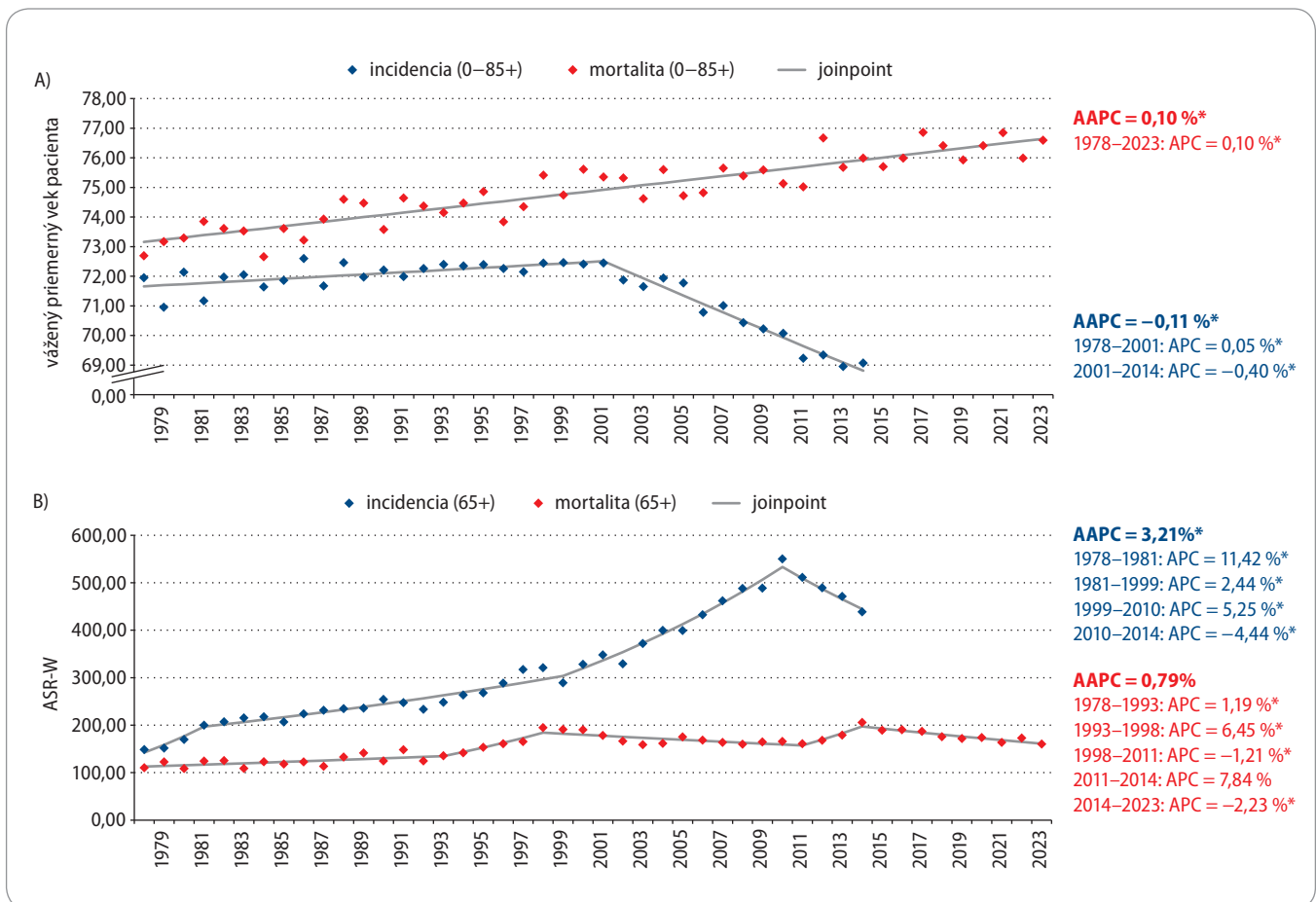
Priemerný vek mužov v SR s novodiagnostikovaným ZN kolorekta predstavoval v poslednom publikovanom roku 2014 66,4 roka. Priemerný vek mužov v čase úmrtia bol v r. 2023 70,0 rokov.

V ČR bol v r. 2014 priemerný vek mužov v čase diagnózy 68,2 roka a priemerný vek v čase úmrtia bol v r. 2022 72,7 roka [8,14].

Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy aj v čase úmrtia mužských pacientov v SR v celom sledovanom ob-

dobí (1978–2014, resp. 2023) rastie. ASR-W incidencia ZN kolorekta u seniorových mužov v SR zaznamenávala od r. 1978 štatisticky významný nárast (APC 3,63%, $p < 0,05$), ktorý sa v r. 2005 stabilizoval (APC = –0,68%; $p = \text{NS}$) (graf 2A). V celej vekovej populácii mužských pacientov so ZN kolorekta (vrátane seniorov) je trend podobný, po náraste v predchádzajúcom období sa incidencia v r. 2005 stabilizovala [10,15]. ASR-W mortalita na ZN kolorekta má tri body zlomu na časovej osi: po prvotnom vzostupe mortality a jej následnej stabilizácii dochádza od r. 2018 k výraznejšiemu poklesu, ktorý však stále nie je štatisticky významný (APC = –6,76 %; $p = \text{NS}$). Krivka mortality pre celú vekovú kohortu mužov má podobný priebeh, ale pokles, ktorý nastáva od r. 2016 je štatisticky významný [10,11,15].

U žien so ZN kolorekta všetkých vekových kategórií predstavoval priemerný vek celej populácie v čase stanovenia



Graf 3. Vývoj priemerného veku v čase stanovenia diagnózy a v čase úmrtia u celej populácie mužov (vrátane seniorov) so ZN prostaty (A) a vývoj ASR-W incidence a mortality u mužov so ZN prostaty vo veku 65+ rokov (B) v období 1978–2023.
ASR-W – age-standardized rate – world, ZN – zhubný nádor

diagnózy v poslednom publikovanom r. 2014 68,9 roka a priemerný vek v čase úmrtia bol 73,4 roka (2023).

V ČR bol v r. 2014 priemerný vek žien v čase stanovenia diagnózy 70,2 roka a priemerný vek v čase úmrtia (2022) 75,4 roka [8,14].

Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy aj úmrtia v SR v celom sledovanom období (1978–2014, resp. 2023 v prípade mortality) má mierne rastúci trend. ASR-W incidencia ZN kolorekta má v SR u žien vo veku ≥ 65 rokov v celom sledovanom období štatisticky významne rastúci trend. Po prvotnom výraznejšom vzostupe v rokoch 1978–1988 ($APC = 3,82$; $p < 0,05$) pokračuje nárast miernejším, ale stále štatisticky významným trendom ($APC = 1,29$ %; $p < 0,05$) (graf 2B). Oproti tomu u celej vekovej populácie ženských pacientok so ZN kolorekta (vrátane senio-

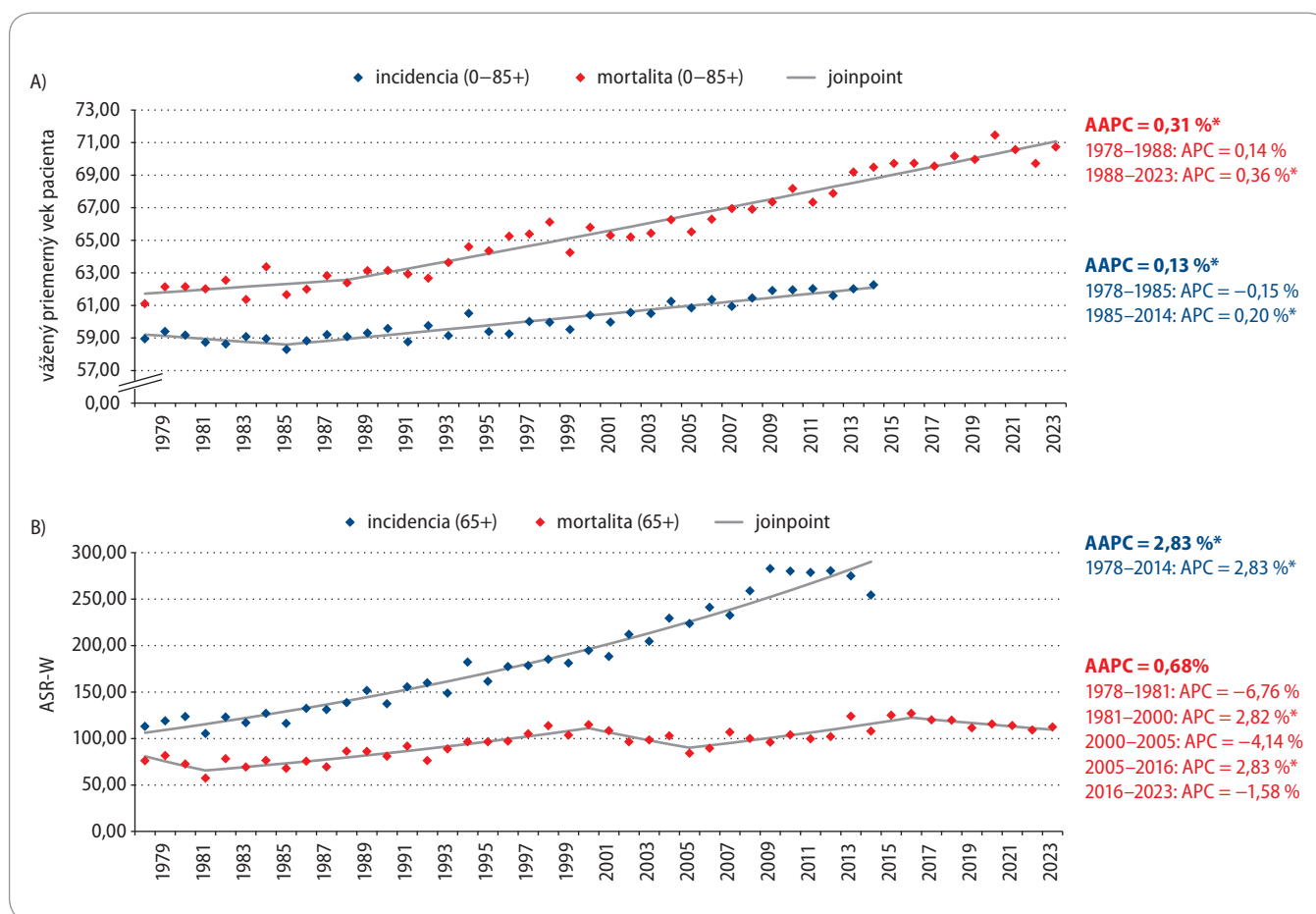
riek) začína incidencia od r. 2009 štatisticky nevýznamne klesať [10,15]. ASR-W mortalita u senioriek vykazuje po prvotnom náraste ($APC = 2,2$; $p < 0,05$) od r. 1999 štatisticky významný pokles ($APC = -1,44$ %; $p < 0,05$). Mortalita v celej vekovej kohorte žien vykazuje výraznejší a štatisticky významný pokles, avšak až od r. 2014 [10,11,15].

Zhubný nádor prostaty

Priemerný vek mužov s novodiagnostikovaným ZN prostaty v r. 1978 predstavoval 71,95 roka a v poslednom publikovanom r. 2014 to bolo 69,1 roka. Priemerný vek mužov v čase úmrtia na ZN prostaty v r. 1978 bol 72,7 roka a v poslednom publikovanom r. 2023 76,6 roka.

Na porovnanie, v ČR bol v r. 2014 priemerný vek mužov so ZN prostaty v čase diagnózy 68,6 roka a priemerný vek v čase úmrtia v r. 2022 77,7 roka [8,14].

Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy v SR od r. 2001 štatisticky významne klesá ($APC = -0,40$ %; $p < 0,05$), zatiaľ čo priemerný vek v čase úmrtia v celom sledovanom období (1978–2023) naopak štatisticky významne rastie (graf 3A). Rozdiel medzi priemerným vekom pacientov v čase diagnózy a v čase úmrtia v r. 1978 bol 0,7 roka a v r. 2014 už 6,9 roka, pričom priemerný medziročný nárast tohto rozdielu bol 2,45 % ($p < 0,05$). ASR-W incidencia ZN prostaty u seniorských mužov počas väčšiny sledovaného obdobia (1978–2010) významne rastie, v r. 2010 však nastáva prudký, štatisticky významný pokles ($APC = -4,4$ %; $p < 0,05$) (graf 3B). V celej vekovej populácii mužských pacientov so ZN prostaty (vrátane seniorov) je trend podobný, ale pokles incidence od r. 2010 nie je štatisticky významný [10,15]. ASR-W mortalita



Graf 4. Vývoj priemerného veku v čase stanovenia diagnózy a v čase úmrtia u celej populácie žien (vrátane senioriek) so ZN prsníka (A) a vývoj ASR-W incidence a mortality u žien so ZN prsníka vo veku 65+ rokov (B) v období 1978–2023.
ASW-W – age-standardized rate – world, ZN – zhubný nádor

zaznamenáva počas sledovaného obdobia striedavo etapy rastu a poklesu. Od r. 2014 sa zisťuje štatisticky významný pokles ($APC = -2,23 \%$; $p < 0,05$). Krivka mortality pre celú vekovú kohortu mužov má podobný priebeh a od r. 2014 vykazuje štatisticky významný pokles [10,11,15].

Zhubný nádor prsníka

U žien predstavujú ZN prsníka najčastejšie onkologické ochorenie. Priemerný vek žien v SR s novodiagnostikovaným ZN prsníka v r. 1978 predstavoval 58,9 roka a v poslednom publikovanom r. 2014 to bolo 62,4 roka. Priemerný vek žien v čase úmrtia na ZN prsníka v r. 1978 bol 61,1 roka a v poslednom publikovanom r. 2023 to bolo 70,7 roka.

V ČR bol priemerný vek žien so ZN prsníka v čase diagnózy v r. 2014 63,8 roka a priemerný vek v čase úmrtia v r. 2022 bol 72,8 roka [8,14].

Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy aj v čase úmrtia žien v SR v sledovanom období (1978–2014, resp. 2023) rastie, pričom priemerný vek v čase stanovenia diagnózy vykazuje od r. 1985 štatisticky významný nárast o 0,2 % medziročne ($p < 0,05$) a priemerný vek v čase úmrtia rastie o niečo rýchlejšie, od r. 1988 o 0,36 % medziročne ($p < 0,05$) (graf 4A). Rozdiel medzi priemerným vekom pacientok v čase diagnózy a v čase úmrtia v r. 1978 bol 2,1 roka a v r. 2014 to bolo už 7,2 roka, pričom priemerný medziročný nárast tohto rozdielu bol 4,81 % ($p < 0,05$). ASR-W incidencia ZN prsníka má v SR u žien vo veku ≥ 65 r. za celé sledované obdobie rokov 1978–2014 štatisticky významne rastúci trend ($AAPC = 2,83 \%$, $p < 0,05$), bez identifikovaných bodov zlomu na časovej osi (graf 4B). Podobný trend má počas celého sledovaného aj

incidencia u celej vekovej populácie ženských pacientok so ZN prsníka (vrátane senioriek), ktorá v posledných dvoch publikovaných rokoch vykazuje vzhľadom na podhlásenosť národných dát štatisticky nevýznamný pokles [10,15]. ASR-W mortalita u senioriek začína po štatisticky významnom náraste v období rokov 2005–2016 ($APC = 2,83 \%$, $p < 0,05$) mierne klesať, tento pokles však nie je štatisticky významný ($APC = -1,58 \%$; $p = NS$). Mortalita v celej vekovej kohorte žien vykazuje po štatisticky významnom náraste v období 2009–2015 ($APC = 2,81 \%$, $p < 0,05$) štatisticky významný pokles až do posledného publikovaného roku 2023 [10,11,15].

Diskusia

U ≥ 65 -ročných mužov v SR sa na prvých miestach v rebríčku incidenčných prípa-

dov ZN nachádzajú (s výnimkou nemeľanómových nádorov kože) ZN prostaty, kolorekta a priedušiek a pľúc, pričom pri všetkých troch diagnózach sa na dostupných hard-dátach pozoruje pokles incidencie (v prípade ZN kolorekta je však tento pokles len mierny a nie je štatisticky významný). Podobný trend vývoja ZN týchto topografických lokalizácií možno sledovať aj u seniorov v iných krajinách a je spôsobený buď reálnym poklesom všetkých prípadov ochorenia v populácii (napr. pri ZN priedušiek a pľúc, v niektorých krajinách aj ZN kolorekta), alebo „vychytaním“ incidenčných prípadov v mladšom veku vplyvom účinnejšej diagnostiky/skríningu ochorenia, čo má za následok menej reálne diagnostikovaných prípadov u seniorov. Napr. v USA mala incidencia ZN prostaty, kolorekta a priedušiek a pľúc u mužov vo veku > 55 rokov v období 2000–2019 štatisticky významne klesajúci trend [16]. Podobne aj v ČR incidencia ZN trachei, priedušiek a pľúc a ZN kolorekta u seniorov klesá. Pri incidencii ZN prostaty však po poklese v období 2010–2014 vidieť od r. 2015 opäť rastúci trend [8]. Mierne klesajúci trend sa prejavuje aj pri mortalite slovenských seniorov na tieto ZN a podobný trend sa zaznamenal aj v USA, Kanade, Veľkej Británii, Nemecku, Francúzsku, Taliansku a ČR [8,17]. Vplyv na pokles mortality má včasná diagnostika a účinná liečba ochorenia, ktorá odvráti predčasné úmrtia. Naopak, rastúca mortalita na ZN prostaty sa zistila v Rusku a stúpajúca mortalita na ZN kolorekta v Poľsku [17].

U ≥ 65-ročných žien v SR je však situácia menej priaznivá. Pri ZN priedušiek a pľúc sa pozoruje nárast incidencie aj mortality a to ak v seniorskej populácii, ako aj v celej vekovej kohorte pacientok. Nárast incidencie ZN priedušiek a pľúc u žien je ešte stále trendom vo viacerých krajinách sveta a dáva sa do súvislosti s neskorším nástupom fajčenia u žien v porovnaní s mužmi a s rozdielnym genetickým pozadím, keďže viaceré štúdie ukázali, že ženy môžu byť náchylnejšie na vznik molekulárnych zmien zapríčinených fajčením [18–20]. Cieľom primárnej a sekundárnej prevencie (v podobe nastupujúceho skríningu ZN pľúc v rizikovej populácii) je

však znížiť incidenciu a mortalitu na toto ochorenie aj u žien. Na celej vekovej kohorte žien sa pokles incidencie už prejavil napr. v USA, na Islande a v Slovinsku a pokles mortality vo väčšine Škandinávskych krajín (Švédsko, Nórsko, Island, Dánsko) a taktiež v USA [21]. V prípade seniorskej populácie má však incidencia aj mortalita na ZN priedušiek a pľúc vo viacerých krajinách rastúci trend (Kanada, Veľká Británia, Nemecko, Francúzsko, Taliansko, Poľsko) [17]. V ČR incidencia ZN priedušnice, priedušiek a pľúc taktiež neustále rastie (sú k dispozícii incidenčné dáta až do r. 2022), mortalita sa však po r. 2017 stabilizovala [8].

Nárast incidencie sa u seniorských žien v SR pozoruje aj pri ZN kolorekta, mortalita na toto ochorenie však naopak klesá. Podobná situácia je aj pri ZN prsníka, kde ale pokles mortality, viditeľný v posledných rokoch, nie je štatisticky významný. Vzhľadom na menej priaznivý stav dostupnosti moderných onkologických liekov v SR v porovnaní so zahraničím sa pokles mortality pri ZN kolorekta pripisuje skôr účinnejšej diagnostike, aj keď organizovaný skrínig na ZN kolorekta (zavedený v r. 2021) dosahuje stále nízku účasť populácie (30,5 % v r. 2022) [22]. Pri ZN prsníka bol organizovaný skrínig v SR zavedený v r. 2019 a v r. 2022 sa ho zúčastnilo iba 23 % pozvaných žien [22], čo môže byť dôvodom, prečo mortalita na toto ochorenie klesá len pomaly. Na rozdiel od situácie na Slovensku, v USA v období 2000–2019 incidencia ZN kolorekta u žien vo veku ≥ 55 rokov štatisticky významne klesala a incidencia ZN prsníka bola v sledovanom období stabilizovaná [16]. V ČR incidencia aj mortalita ZN kolorekta u seniorských žien dlhodobo klesá [8]. V štúdiu [23] zaoberajúcej sa vývojom incidencie ZN prsníka v 28 krajinách má však incidencia u žien vo veku ≥ 70 rokov vo väčšine krajín rastúci trend. V niektorých krajinách (napr. Lotyšsko, Slovinsko, Španielsko, Nórsko, Rakúsko, Nemecko) sa však ku koncu registračného obdobia zaznamenal pokles incidencie ZN prsníka. Aj v ČR incidencia ZN prsníka u senioriek od r. 2012 mierne klesá [8]. Klesajúci trend mortality seniorských žien na ZN prsníka sa zaznamenal napr. v USA, Kanade, Francúzsku, Veľkej Británii a ČR, naopak,

rastúci trend sa zaznamenal v Japonsku, Poľsku a Rusku [8,17].

Priemerný vek celej populácie (vrátane seniorov) v SR v čase diagnózy aj v čase úmrtia pri všetkých diagnózach s výnimkou ZN prostaty rástol, pričom rast priemerného veku v čase úmrtia rástol rýchlejšie, čo je možné považovať za pozitívny ukazovateľ naznačujúci účinnosť diagnostiky a liečby. Tento rozdiel v rýchlosti rastu bol najvýraznejší u žien so ZN prsníka. Rastúci vek pacientov v čase stanovenia diagnózy môže naznačovať lepší celkový zdravotný stav populácie (efekt primárnej prevencie), menej pravdepodobne nedostatočnú diagnostiku v prípade skrínovateľných ZN a to najmä ak by súčasne klesal aj priemerný vek v čase úmrtia (ako je tomu napr. u seniorov v SR v prípade všetkých ZN spolu). V porovnaní s ČR však bol priemerný vek slovenskej populácie pacientov v čase diagnózy aj v čase úmrtia pri všetkých sledovaných diagnózach podstatne nižší.

U celej populácie pacientov so ZN prostaty v SR priemerný vek v čase úmrtia rastie a naopak, priemerný vek v čase diagnózy od r. 2001 klesá. Tento priaznivý efekt môže byť spôsobený účinnejšími plošnými diagnostickými metódami umožňujúcimi diagnostiku ochorenia vo včasnom štádiu a aj zmenami v liečbe tohto ochorenia.

Záver

Analýza dostupných hard dát o incidencii a mortalite v súvislosti so ZN u seniorov ukazuje, že podiel prípadov u seniorov na celkovom počte všetkých incidenčných a mortalitných prípadov je na Slovensku vyšší ako podiel u mladších pacientov (0–64) a neustále rastie. Pri niektorých diagnózach sa u seniorov aj u celej populácie pozoruje nepriaznivý nárast incidencie a mortality, prípadne pozitívne trendy vo vývoji incidencie a mortality zaostávajú za inými krajinami (napr. ZN priedušiek a pľúc u žien). Je zrejme, že ZN u seniorov budú predstavovať stále zvyšujúcu sa záťaž pre systém zdravotnej aj sociálnej starostlivosti. Preto bude potrebné zamerať sa na prevenciu (obmedzenie rizikových faktorov, ako sú napr. fajčenie alebo obezita) a včasnú diagnostiku (so zameraním sa

na zvyšovanie účasti populácie na skriningoch ZN priedušiek a pľúc, kolorekta a prsníka, s cieľom posunúť vek do mladších kohort, prognosticky lepších štádií a oddialenia úmrtí). Zároveň je potrebné poskytnúť seniorom liečbu založenú na individuálnom posúdení celkového zdravotného stavu, štádia a biológie nádoru, prítomnosti a závažnosti komorbidít, očakávanej dĺžky života, funkčného stavu a preferencie pacienta. Uvedené opatrenia by mohli viesť nielen k záchrane životov a zvýšeniu kvality života seniorov, ale aj k zníženiu výdavkov na liečbu a sociálnu starostlivosť.

Literatúra

1. OECD. Onkologický profil krajiny: Slovenská republika 2025. [online]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1787/1941d439-sk>.
2. United Nations: Department of Economic and Social Affairs. World population prospects 2019: highlights. [online]. Dostupné z: https://population.un.org/wpp/assets/Files/WPP2019_Highlights.pdf.
3. Pilleron S, Soto-Perez-de-Celis E, Vignat J et al. Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. *Int J Cancer* 2021; 148(3): 601–608. doi: 10.1002/ijc.33232.
4. Zeng C, Wen W, Morgans AK et al. Disparities by race, age, and sex in the improvement of survival for major cancers: results from the National Cancer Institute surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program in the United States, 1990 to 2010. *JAMA Oncol* 2015; 1(1): 88–96. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.161.
5. Petera J, Dušek L, Sirák I et al. Cancer in the elderly in the Czech Republic. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015; 24(2): 163–178. doi: 10.1111/ecc.12287.
6. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the national cancer database 2003 to 2007. *J Urol* 2011; 185(1): 72–78. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.015.
7. Wo JY, Hong TS, Kachnic LA. Impact of age and comorbidities on the treatment of gastrointestinal malignancies. *Sem Radiat Oncol* 2012; 22(4): 311–320. doi: 10.1016/j.semradi.2012.05.008.
8. SVOD. Portál epidemiologie novotvarů v ČR. [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/>.
9. NCZI. Národný onkologický register Slovenskej republiky. Prezentácia výstupov: úvod. [online]. Dostupné z: <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/>.
10. NCZI. Rozšírené, doteraz nepublikované onkologické dáta z rokov 1978–2014 v interaktívnej podobe. [online]. Dostupné z: <https://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/NCZI-Rozsirene-doteraz-nepublikovane-onkologicke-data-z-rokov-1978-2014-v-interaktivnej-podobe.aspx>.
11. Statistical office of the Slovak Republic. Demografia – počet zomretých a príčiny úmrtí v SR za rok 2024. [online]. Dostupné z: https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/products/informationmessages/inf_sprava_detail/f6869351-8ff8-41d7-ae37-06eaa23a88e2/lut/p/z1/tVFN-c4lwFPwPXjMvAfhlx6jYwGrTrWISi6dqEEpCigZrP--odN-LD3700FxeMrO72X0LAhYgCtkG6mzspA7806E9z71I9b-rWRyxN6lYDZ9eJmH_0Q5IF-a_AWwyG2D0yp-D2dCx-0HFBXOe_gQCxKnSlT5CUy1puSZ2TrEijZHUhzaU87o2b-plCkro6yOXewqZXOZuW95nWpaxGWPow41tonUl-GfoKektKlKTNmtfLXX1pDchZ7fytvGwQuHo-GLb0g_4KHjxZDKHAX4mE8604pRU5_AFc0EuPBv-jB8mHe-ZOoEcFuZgcvf4wYlGxvtWJqzz4OB8FNN2Wh1ae-GxX-UY_6xj-P-eGMSsL1tpUty3EWt9vGe0TPJ0_GAOm-J5PvGHL5r50jo/dz/d5/L2dBISevZ0FBIS9nQSEh/.
12. Statistical office of the Slovak Republic. DATAcube. [online]. Dostupné z: https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/Databases/DATAcube_sk/lut/p/z1/jZDBToNAElaf-huvuX5bC4m1rUoqSykoWcC-GNkhJumwDKK8vNI5M-FDuHSSb5vpmMTzUtqe6qj7apxtZ21XmeX7T_micp32x-WAK8y9S5Hix72XhThcjNHiCtXHYucFCcCTal1Y7NRzKBm-DYFTf4uOPErjNXwD08vqC6isipJRZkuclneLmK0i7JUCt-sE3sPTif0ceqG4PhkxHQ0AQeAjZmvmnfd-fOvziW3YHx-huq-fqv7uifv_Rz9aRwvw50DB9M0kcb5lyTozUOfINOd-hhp-ZOKf6NuITY1BR8-AZwqgiE/dz/d5/L2dBISevZ0FBIS-9nQSEh/.
13. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19(3): 335–351. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z.
14. Český statistický úřad. [online]. Dostupné z: <https://csu.gov.cz/>.
15. NCZI. Národný onkologický register SR. Prezentácia výstupov: incidencia. [online]. Dostupné z: <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia>.
16. Cui J, Ding R, Liu H et al. Trends in the incidence and survival of cancer in individuals aged 55 years and older in the United States, 1975–2019. *BMC Public Health* 2024; 24(1): 72. doi: 10.1186/s12889-023-17571-x.
17. Carlioli G, Malvezzi M, Bertuccio P et al. Cancer mortality in the elderly in 11 countries worldwide, 1970–2015. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1344–1355. doi: 10.1093/annonc/mdz178.
18. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health* 2019; 85(1): 8. doi: 10.5334/aogh.2419.
19. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368(4): 351–364. doi: 10.1056/NEJMsa1211127.
20. Kiyohara C, Ohno Y. Sex differences in lung cancer susceptibility: a review. *Gend Med* 2010; 7(5): 381–401. doi: 10.1016/j.genm.2010.10.002.
21. Zhou B, Zang R, Zhang M et al. Worldwide burden and epidemiological trends of tracheal, bronchus, and lung cancer: a population-based study. *EBioMedicine* 2022; 78: 103951. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103951.
22. NCZI. Onkologické skriningy v Slovenskej republike za roky 2021–2023. [online]. Dostupné z: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJmJMGmXyY2ZiMzEtZQ0NS00Yj-MxLThhZTA0WE4NThkYjc2ZTNkIiwidCI6IjMxMGJhNtk1LTAxM2MtNDAYZC05ZWYyLWI1N2Q1ZjFkY2Q2MyIsImMiOjI9>.
23. Héry C, Ferlay J, Boniol M et al. Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol* 2008; 19(5): 1009–1018. doi: 10.1093/annonc/mdm593.

Současná komplexní léčba karcinomu hrdla děložního

Current complex treatment for cervical cancer

Soumarová R., Havlík J.

Onkologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Východiska: Karcinom čípku děložního v posledních letech jeví klesající incidenci i mortalitu, přesto zůstává závažným celospolečenským problémem. Důvodem je zejména jeho výskyt v mladších věkových kategoriích a poměrně náročná léčba pokročilejších stadií. Léčba časných stadií je dominantně v rukou gynekologů, v léčbě pokročilejších stadií je v současnosti standardem moderní léčba zářením v kombinaci s léčbou systémovou. Kontroverznější je indikace a postavení neoadjuvantní systémové léčby před operačním výkonem a před radioterapií. Kromě chemoterapie se zvyšuje role imunoterapie u metastatického onemocnění. Lepší onkologické výsledky přináší i přidání imunoterapie k léčbě zářením u lokálně pokročilého onemocnění. **Cíl:** Tento článek shrnuje současné především nechirurgické léčebné postupy a nastiňuje směr v léčbě karcinomu hrdla děložního.

Klíčová slova

časný karcinom hrdla děložního – lokálně pokročilý karcinom hrdla děložního – zevní radioterapie – brachyterapie – pembrolizumab

Summary

Background: Cervical cancer has shown declining incidence and mortality in recent years, yet it remains a serious societal problem. This is mainly due to its prevalence in younger age groups and the relatively difficult treatment of advanced stages. Treatment of the early stages is predominantly in the hands of gynecologists, while modern radiation therapy combined with systemic therapy is now the standard treatment for advanced stages. More controversial is the indication and position of neoadjuvant systemic therapy before surgery or radiotherapy. In addition to chemotherapy, the role of immunotherapy in metastatic disease is increasing. The addition of immunotherapy to radiation therapy in locally advanced disease also improves oncological outcomes. **Aim:** This article summarizes current primarily nonsurgical therapies and outlines directions in the treatment of cervical cancer.

Key words

early cervical cancer – locally advanced cervical cancer – external beam radiotherapy – brachytherapy – pembrolizumab

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

The authors declare that 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. Renata Soumarová,
Ph.D., MBA

Onkologická klinika
FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50
100 34, Praha
e-mail: renata.soumarova@fnkv.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 1. 2025

Přijato/Accepted: 3. 4. 2025

doi: 10.48095/ccko2025185

Úvod

Poslední zveřejněná data z roku 2022 ukazují pokles jak incidence, tak i mírný pokles mortality karcinomu hrdla děložního (graf 1) [1]. Počet nově diagnostikovaných případů na 100 000 žen činí 14,1 (průměrný počet nových případů v absolutních číslech je 760 žen ročně), přičemž mortalita se udává 5,4) [1]. Ačkoliv k zachytu onemocnění ve stadiu I dochází až u 40 % případů, stále platí, že více než 40 % žen potřebuje komplexní onkologickou léčbu, ať už s kurativním, nebo s paliativním záměrem (graf 2). Léčebné modalit jsou voleny dle aktuálních doporučení s ohledem na výkonnostní stav pacientky a pokročilost onemocnění. Nezastupitelnou úlohu při volbě léčebné strategie má multidisciplinární tým.

Léčba časného stadia onemocnění

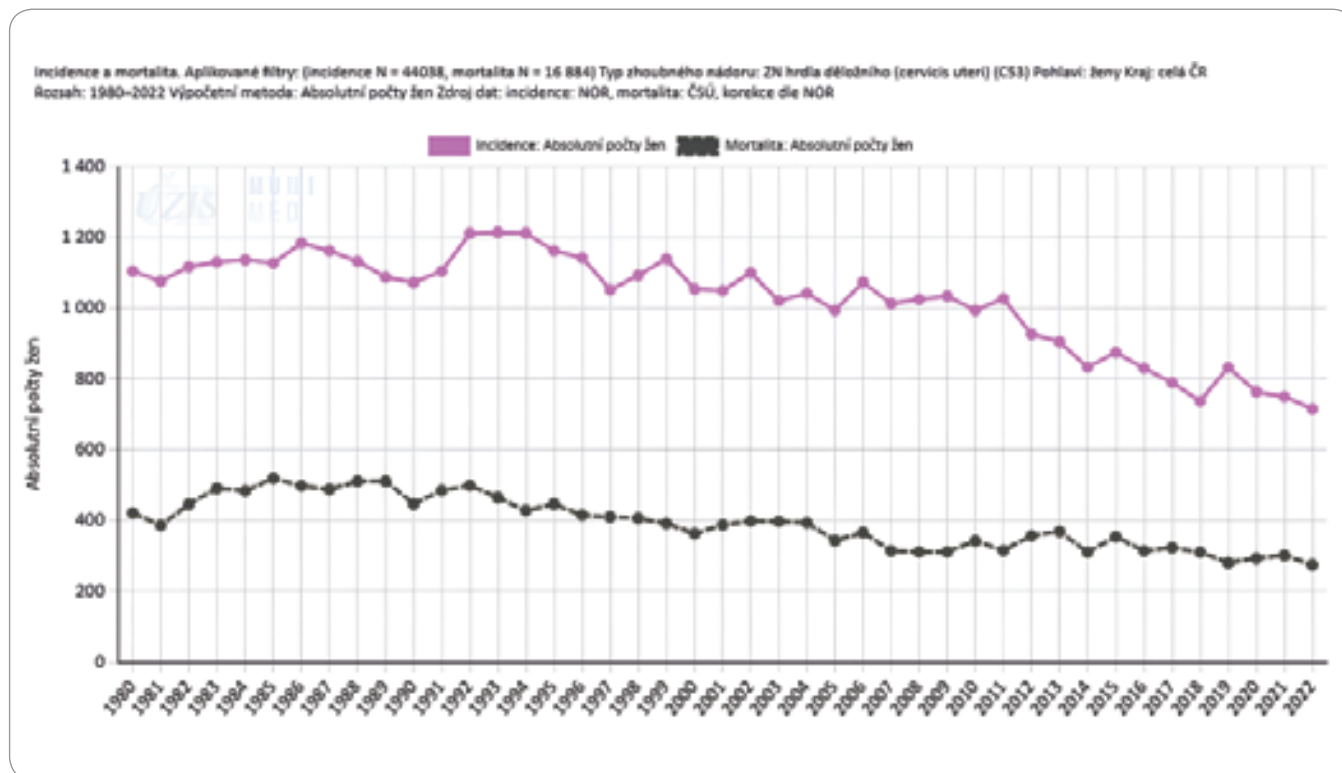
Terapie časných stadií karcinomu hrdla děložního (I–IIA) spočívá v chirurgické léčbě a je v rukou gynekologů, resp. onkogynekologů. Za časná se považují klinická stadia do IB2 včetně, jistou šedou zónu

představují pacientky ve stadiu IB3 a IIA, kde je léčebná strategie volena s ohledem na komorbiditu pacientky, její věk a zejména i s ohledem na její přání. Samostatnou skupinu tvoří pacientky mladého věku, které si přejí podstoupit fertilitu zachovávající výkon, kdy je rozsah výkonu značně individualizován s ohledem na velikost a přesnou lokalizaci nádoru v hrdle děložního. Pokud si pacientka operaci nepřeje nebo pokud z důvodu komorbidit či jakýchkoliv jiných příčin není možné operační výkon provést, je metodou volby dle aktuálních standardů primární kombinovaná radioterapie [2].

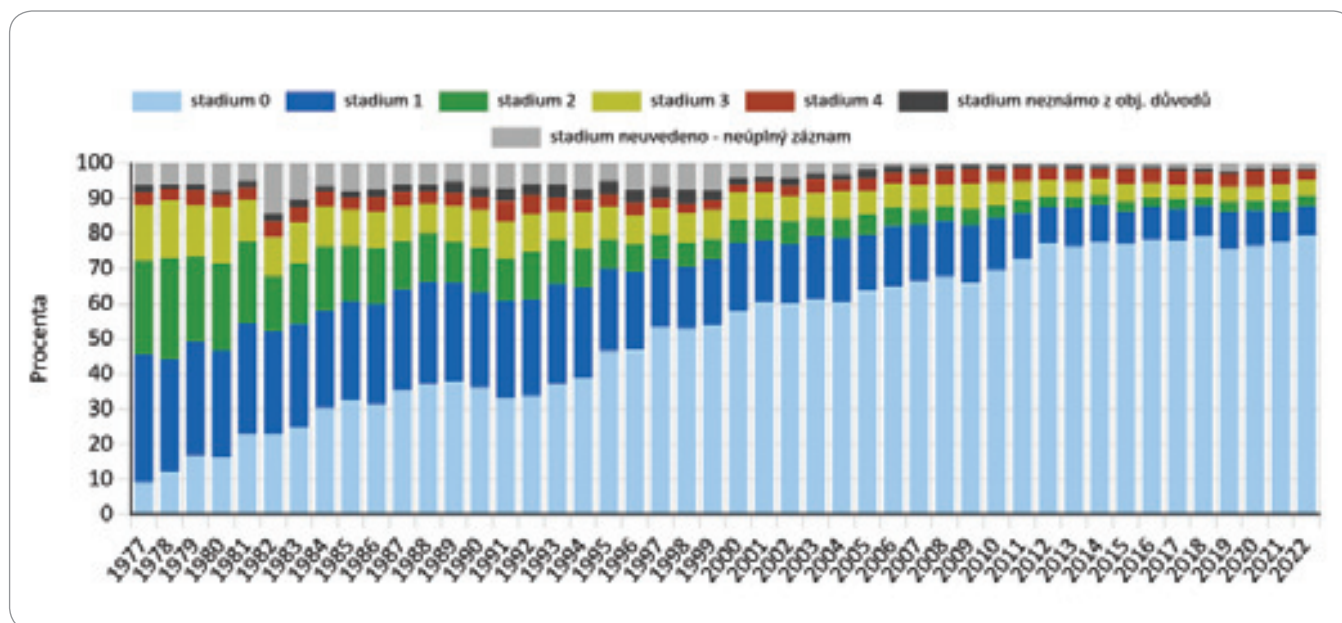
Neoadjuvantní chemoterapie (NACT) před operací prokazuje výhody pro snížení míry metastáz v lymfatických uzlinách a infiltrace parametřií, zlepšuje přežití bez progresu u pacientek s invazí do pánevních lymfatických uzlin (přibližně 35 % pacientů ve stadiu IB2–IIB). NACT také snižuje objem nádoru a potřebu adjuvantní radioterapie [3]. Je vhodná zejména při fertilitu zachovávajících výkonech [4].

Na našem pracovišti ve FN Královské Vinohrady probíhá ve spolupráci

s Gynekologicko-porodnickou klinikou i aplikace neoadjuvantní chemoterapie před plánovaným radikálním operačním výkonem. Indikována je cestou onkogynekologického multidisciplinárního týmu, a to u pacientek s nádory T1b2 a T2a. Režim chemoterapie se liší v závislosti na histologickém typu nádoru. U spinocelulárních karcinomů se používá kombinace cisplatina (den 1: 75 mg/m²) + ifosfamid (den 2: 2 g/m² s maximální možnou dávkou 3 g, preventivně je současně podáván uromitexan ve třech dávkách po 800 mg). Aplikace probíhá v intervalu 10–12 dní a pacientkám se podávají tři cykly. U adenokarcinomů probíhá aplikace cisplatiny (75 mg/m²) v kombinaci s adriamycinem (35 mg/m²), a to během jednoho dne. Schéma je stejné, tedy tři cykly s intervalem 10–12 dní. Po neoadjuvantní chemoterapii je proveden restaging (klinické gynekologické vyšetření a zobrazovací vyšetření – expertní ultrazvuk či magnetická rezonance) a cestou multidisciplinárního týmu je zhodnocen efekt neoadjuvantní léčby a předpoklad operability.



Obr. 1. Graf. 1. Incidence a mortalita karcinomu hrdla děložního [1]. NOR – národní onkologický registr, ZN – zhoubný nádor



Graf. 2. Podíl a výskyt klinických stadií karcinomu hrdla děložního u nově diagnostikovaných pacientek [1].

Léčba pokročilého onemocnění

U pokročilého karcinomu hrdla děložního (IIB–IVA) je zlatým standardem kombinovaná chemoradioterapie. Zásadní poznatky přinesla zejména studie EMBRACE II [5,6], které se účastnilo více než 1 000 pacientek a která prokázala efektivitu kombinace zevní radioterapie s brachyterapií za potenciace chemoterapií. Použití radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy – IMRT) vede k výraznému zlepšení terapeutického výsledku a zároveň minimalizuje nežádoucí účinky na okolní zdravé tkáně. IMRT umožňuje precizní cílení na nádorovou tkáň a zároveň šetří kritické struktury, jako jsou močový měchýř, rektum nebo střevní kličky, což vede i k poklesu výskytu dysurických či dyspeptických nežádoucích účinků. EMBRACE II jednoznačně potvrdila benefit použití cisplatiny jako potenciační chemoterapie při kombinaci s radioterapií. Její podání zlepšuje účinky ionizujícího záření a zvyšuje šanci na dosažení dlouhodobé léčebné odpovědi. Optimální dávkování cisplatiny je klíčové pro zajištění vyváženého terapeutického efektu a minimalizace toxicity, zejména v oblasti ledvin a hematopoetického systému. Obvyklá dávka je 40 mg/m². Pokud není možné zvolit jako konkomitanci cisplatinu, nejčastěji z dů-

vodu špatné funkce ledvin a elevace renálních parametrů, je možné použít alternativní schémata, přičemž nejčastěji je volena karboplatina. Při podávání cisplatiny je nezbytné průběžné monitorování renálních parametrů, hladiny elektrolytů či krevního obrazu, ale je nutné monitorovat i další projevy toxicity, jako jsou např. ototoxicita či neurotoxicita.

EMBRACE II prokázala benefit i z užití obrazem řízené radioterapie (image guided radiation therapy – IGRT), která je dalším klíčovým prvkem pro zajištění přesnosti cílení záření během terapie, a to právě i v kombinaci s IMRT. Díky technice IGRT může radioterapeut modifikovat cílové objemy a zvolit ozařovací plán tak, aby byla dodána co největší dávka záření na strukturu postiženou nádorem, avšak s maximálním šetřením zdravých tkání. Mezi kritické orgány patří zejména močový měchýř, rektum či střevní kličky. IGRT však reflektuje i dynamické změny, ke kterým může dojít změnou anatomických poměrů vzniklých v průběhu terapie. Nejčastěji se může jednat o váhový úbytek, edém tkání, event. i s přesunem okolních tkání, což může vést k nutnosti přeplánování původního ozařovacího plánu.

Využitím výše uvedeného dochází nejen ke zvýšení účinnosti léčby, ale i ke zvýšení kvality života jak během léčby, tak po jejím skončení.

Nové možnosti léčby lokálně pokročilého karcinomu hrdla děložního

Výsledky zejména dvou recentních studií Keynote A18 a INTERLACE mění pohled na léčbu lokálně pokročilého onemocnění.

Studie Keynote A18

Zlatým standardem v léčbě pokročilého karcinomu hrdla děložního zůstává kombinovaná chemoradioterapie. Efekt této léčebné strategie byl prokázán již v roce 1999 [7] a od té doby vyšla řada negativních studií, které chtěly tento přístup překonat s použitím intenzifikované nebo indukční či konsolidační chemoterapie [8–14].

Podařilo se to až ve studii Keynote A18, která zkoumala kombinaci chemoradioterapie s imunoterapií, konkrétně s podáním pembrolizumabu. Studie byla koncipována tak, že pacientky byly randomizovány v poměru 1 : 1 do dvou skupin, v experimentálním rameni byl podáván pembrolizumab v kombinaci se standardní chemoradioterapií včetně brachyterapie, v kontrolním rameni bylo podáváno placebo ke konkomitantní chemoradioterapii. Studie se zúčastnilo přes 1 000 pacientek (529 v experimentálním rameni, 531 v kontrolním rameni) a zařazeny byly pacientky s nádorem

Tab. 1. Charakteristika populace patientek studie INTERLACE – rozdělení do klinických stadií, srovnání [16].

FIGO klasifikace 2008			FIGO klasifikace 2018		
stadium	indukční CHT + CHRT	CHRT	stadium	indukční CHT + CHRT	CHRT
IB1	2 (1 %)	2 (1 %)	I a II	128 (51 %)	126 (50 %)
IB2	19 (8 %)	23 (9 %)			
IIA	17 (7 %)	14 (6 %)			
IIB	178 (71 %)	176 (70 %)			
IIIB	26 (10 %)	30 (12 %)	IIIB a IVA	22 (9 %)	16 (6 %)
IVA	8 (3 %)	5 (2 %)			
			IIIC	100 (40 %)	108 43 %)

FIGO – mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, CHT – chemoterapie, CHRT – chemoradioterapie

hrdla děložního v klinickém stadiu (dle klasifikace FIGO 2014) IB2–IIB s uzlinovým postižením a dále pak III–IVA bez ohledu na uzlinové postižení. Z pohledu histologického vyšetření byly zahrnuty pacientky jak se skvamózním karcinomem, tak s adenokarcinomem, tak s adenoskvamózním karcinomem. Zároveň se muselo jednat o první linii léčby – pacientky nesměly být předlčeny žádnou systémovou terapií (ani chemoterapií, ani imunoterapií) a nepodstoupily operační výkon ani radioterapii pro toto onemocnění.

Podání pembrolizumabu bylo rozděleno do dvou fází. V první fázi bylo podáváno 200 mg pembrolizumabu v 3týdenním intervalu v celkovém počtu pěti cyklů. Tato aplikace probíhala současně s radikální kombinovanou chemoradioterapií (tedy kombinace telaradioterapie potencované konkomitantním podáním cisplatiny v dávce 40 mg/m² s následující brachyterapií). Po pěti cyklech následovala tzv. udržovací fáze, ve které byl podáván pembrolizumab v dávce 400 mg v šestitýdenních intervalech, a to do celkového počtu 15 cyklů. Jako primární cíle byly zvoleny přežití bez progresu (progression free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS). Medián sledování činil 17,9 měsíce. Míra PFS po 24 měsících byla 68 % ve skupině s pembrolizumabem oproti 57 % ve skupině s placebem, přičemž tento rozdíl byl vyhodnocen jako statisticky významný. Poměr rizik (hazard ratio HR) pro progresi onemocnění nebo úmrtí byl

0,70 (95% CI 0,55–0,89; p = 0,002), čímž byl splněn primární cíl. OS po 24 měsících bylo 87 % ve skupině s pembrolizumabem a 81 % ve skupině s placebem. Tato data nedosáhla statistické významnosti. V druhé předem specifikované průběžné analýze při mediánu sledování 29,9 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení OS, HR 0,67 (95% CI 0,50–0,90). Odhadované OS ve 36 měsících bylo 83% ve skupině s pembrolizumabem a 75% ve skupině placebo. Míra výskytu nežádoucích příhod stupně 3 nebo vyšší byla 78 % ve skupině pembrolizumab a chemoradioterapie a 70 % ve skupině placebo s chemoradioterapií [15]. Pembrolizumab přidáný ke standardní chemoradioterapii tak signifikantně zlepšuje PFS i OS u patientek s nově diagnostikovaným vysoce rizikovým lokálně pokročilým karcinomem hrdla děložního. Největší přínos z léčby byl pozorován u patientek s onemocněním stadia III–IV dle FIGO 2014. Pro OS byl poměr rizik (95% CI) 0,57 (0,39–0,83), pro PFS 0,57 (0,43–0,76).

Studie INTERLACE

Změnu v zažitých standardech kombinované chemoradioterapie nemusí přinášet pouze kombinace s imunoterapií, ale také recentně velmi diskutovaná indukční chemoterapie, jejíž účinnost a bezpečnost byla předmětem studie INTERLACE [16]. Ta byla určena pro pacientky s lokálně pokročilým karcinomem hrdla děložního – dle FIGO klasifikace 2008 byla zahrnuta klinická stadia

IB1 (s uzlinovým postižením), IB2, IIA, IIB, IIIB a IVA. Ze studie tedy byly vyloučeny pacientky stadia IIIA a s postižením paraaortálních uzlin – ty byly dle FIGO klasifikace 2008 považovány za vzdálené metastázy. Uzlinové postižení v paraaortální oblasti bylo definováno jednak anatomicky – lymfatické uzliny nad bifurkací aorty, jednak kritérii pozitivitu lymfatických uzlin: histologická verifikace a/nebo FDG-avidita na PET/CT vyšetření a/nebo velikost 15 mm nebo větší na CT nebo MR. Z hlediska histologického typu byly zahrnuty pacientky jak se skvamózním karcinomem, tak s adenokarcinomem, tak s adenoskvamózním karcinomem.

Indukční chemoterapie sestávala z karboplatiny v dávce AUC 2 a paklitaxelu v dávce 80 mg/m². Aplikace probíhala v týdenním intervalu v celkovém počtu šesti cyklů, pak plynule navazovala kombinovaná chemoradioterapie (medián do zahájení byl 7 dní). Telaradioterapií byla dodána celková dávka 40,0–50,4 Gy ve 20–28 frakcích s konkomitantní potenciací cisplatinou v dávce 40 mg/m². Následovala brachyterapie, se kterou byla celková minimální ekvivalentní dávka (2 Gy EQD) kombinované léčby stanovena na 78 Gy do bodu A. Trvání radioterapie přitom nemělo přesáhnout dobu 50 dní.

Po mediánu sledování 67 měsíců byla 5letá míra PFS 72 % ve skupině s indukční chemoterapií a chemoradioterapií oproti 64 % ve skupině s chemoradioterapií samotnou (HR 0,65; 95% CI

0,46–0,91; $p = 0,013$). Pětileté OS bylo 80 % ve skupině s indukční chemoterapií a chemoradioterapií oproti 72 % ve skupině s chemoradioterapií samotnou (HR 0,60; 95% CI 0,40–0,91; $p = 0,015$).

Nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší byly zaznamenány u 147 (59 %) pacientek ve skupině s indukční chemoterapií a chemoradioterapií oproti 120 (48 %) pacientkám ve skupině s chemoradioterapií samotnou.

Z výše uvedených výsledků lze usuzovat, že indukční chemoterapie u pacientek s karcinomem hrdla děložního může významně zlepšit PFS i OS, avšak za cenu vyšší toxicity. Před standardizováním tohoto léčebného schématu je však nezbytné zdůraznit některé aspekty této studie.

Ze studie byly vyloučeny pacientky v klinickém stadiu IIIA a s paraaortálním uzlinovým postižením – tedy v klinickém stadiu IVB. Tato selekce byla autory studie odůvodněna pochybami o kurativním potenciálu léčby u těchto pacientek [16]. V klinické praxi se však s paraaortální lymfadenopatií setkáme u pacientek relativně často a ze studijní populace tak arteficiálně ubyla nezanedbatelná část pacientek s nádorem hrdla děložního. Jedná se o skupinu pacientek, u kterých zejména by mohla mít indukční chemoterapie největší význam, protože se jedná o prognosticky mnohem méně příznivou skupinu pacientek než pacientky v klinickém stadiu IIA dle FIGO klasifikace 2008.

U pacientek v počátečních stádiích onemocnění se pak nabízí otázka, zda by nebyly indukční chemoterapií vystaveny zbytečně vysoké toxicitě. Je třeba vzít v potaz i možné dlouhodobější projevy toxicity této intenzivnější kombinované léčby, neboť každý jeden cyklus chemoterapie s sebou nese zvýšené riziko nežádoucích účinků, nezávisle na tom, zda se jedná o indukční chemoterapii či jiný druh chemoterapie.

Nelze opomenout, že ve studii EMBRACE II [5,6], ze které vyplývají současné obecně přijímaná doporučení pro kombinovanou chemoradioterapii, jsou využívány mnohem modernější techniky a přístupy, než jaké byly používány v rámci kombinované radioterapie ve studii INTERLACE. V ní byla ob-

razem řízená adaptivní brachyterapie (image-guided adaptive brachytherapy – IGABR) použita jen u 30 % pacientek, IMRT byla použita jen u 40 % pacientek v obou ramenech [17]. Je tak možné, že kdybychom dnes srovnávali indukční chemoterapii se samotnou kombinovanou chemoterapií provedenou podle EMBRACE II, výsledky by pro INTERLACE nemusely být až tak příznivé, zejména i s ohledem na potenciální toxicitu chemoterapie.

EMBRACE II zahrnuje i pacientky s paraaortálním postižením, u kterých je standardně doporučováno zahrnout retroperitoneální oblast do ozařovaného pole tak, aby bylo záření cíleno právě i na paraaortální lymfadenopatii [5,6]. Radioterapie je pak sice spojena s vyšší mírou gastrointestinální toxicity (pacientky si stěžují zejm. na nauzeu), ta je však farmakologicky poměrně dobře zvládnutelná. Dodržením protokolu EMBRACE II tak lze naplnit kurativní potenciál i u pacientek s postižením paraaortálních uzlin, o kterém měli autoři studie INTERLACE při jejím designování pochybnosti.

Pokud bychom srovnali populaci pacientek studie Keynote A18 a INTERLACE, zjistili bychom, že ve studii INTERLACE byly zahrnuty relativně méně rizikové pacientky – nezúčastnily se jí pacientky s paraaortálním uzlinovým postižením a pánevní lymfadenopatii mělo „pouze“ 43 % pacientek.

Jak Keynote A18, tak INTERLACE mají potenciál zlepšit PFS i OS. S ohledem na finanční náročnost imunoterapie může být přidání pembrolizumabu problematické pro nízkopříjmové a středně příjmové země, a užití indukční chemoterapie, která využívá poměrně široce dostupná cytostatika, tak může být vhodnější alternativou. V těchto zemích lze předpokládat i horší dostupnost moderních radioterapeutických technik, a předřazení indukční chemoterapie by tak mohlo být způsobem, jak zlepšit kontrolu onemocnění a dlouhodobou odpověď.

Léčba metastatického a recidivujícího onemocnění

Léčba generalizovaného onemocnění záleží na počtu a lokalizaci metastáz, na předchozí terapii i celkovém stavu pacientek.

U oligometastatického onemocnění je možné zvažovat lokálně ablativní metody, včetně operačního řešení a radioterapie dle stavu pacientky s potenciací chemoterapií nebo bez ní. V případě mnohočetné diseminace je možné podat již v první linii kombinační léčbu: chemoterapie + cílená léčba (antiangiogenní léčba) + imunoterapie. Bevacizumab musí být podán vždy se zvážením všech rizik a kontraindikací, největším rizikem zůstává možnost vzniku písktělí. Pembrolizumab může být přidán do kombinace, je-li splněna podmínka ohledně statusu PD-L1, a to kombinované pozitivní skóre (combined positive score – CPS) rovno 1 nebo větší. Zároveň musí být jako chemoterapie použita kombinace cisplatiny a paklitaxelu. Kombinační léčbě nesmí předcházet jiná systémová chemoterapie pro rekurentní či metastatické onemocnění a pacientka není kandidátkou na kurativní operační léčbu či radioterapii. Za předpokladu splnění uvedených podmínek má podání cílené léčby i imunoterapie stanovenou úhradu, a to na základě studie Keynote 826 [18], která prokázala statisticky významné prodloužení PFS i OS v celé zkoumané populaci. V předem specifikované průběžné analýze tato studie prokázala statisticky významná zlepšení OS (HR 0,64; 95% CI 0,50; 0,81; $p = 0,0001$) a PFS (HR 0,62; 95% CI 0,50; 0,77; $p < 0,0001$) u pacientek, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 1 , randomizovaných do ramene léčeného pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií s bevacizumabem nebo bez něj v porovnání s placebem v kombinaci s chemoterapií s bevacizumabem nebo bez něj.

Ve skupině, která obdržela bevacizumab i pembrolizumab, dosáhl medián PFS 15,2 měsíce oproti 10,2 měsíce ve skupině, která obdržela bevacizumab v kombinaci s placebem. Obdobně bylo prodlouženo i OS, jehož medián v pembrolizumabové skupině dosáhl 37,6 měsíce oproti 22,5 měsíce v rameni s placebem [19]. Tento příznivý efekt pembrolizumabu byl zaznamenán i u pacientek, u kterých byl bevacizumab kontraindikován, a pacientky tak dostávaly pouze trojkombinaci léčiv, nicméně v případech, kde neexistují relevantní kontraindikace pro podání bevacizu-

mabu, zůstává úplný kombinační režim doporučeným standardem [19].

Alternativou výše uvedené léčby v první linii metastatického či recidivujícího onemocnění je monoterapie – je možné použít cisplatinu, karboplatinu, paklitaxel a jiné [2]. Je určena pro pacientky, u kterých je výše uvedená kombinovaná léčba kontraindikována, zejména z důvodu špatného celkového výkonnostního stavu. Na paragraf 16 lze u pacientek MSI-H/dMMR zažádat o zvýšenou úhradu pembrolizumabu na základě studie Keynote 158 [20], která zkoumala účinek pembrolizumabu v monoterapii u širokého spektra nádorů, nejen gynekologických. U všech pacientek s nádorem hrdla děložního, které byly léčeny pembrolizumabem, byl medián PFS 2,1 měsíce, avšak pro pacientky MSI-H/dMMR byl medián PFS 7,4 měsíce. Medián OS byl 9,4 měsíce (95% CI 7,7–13,1 měsíce) v celkové populaci.

V případech progresu u pacientek, které byly předléčeny chemoterapií na bázi platinového derivátu, ale nikoliv imunoterapií, lze v druhé linii požádat na paragraf 16 o schválení cemiplimabu. Indikace vychází ze studie ENGOT-cx9 [21], která porovnávala bezpečnost a účinnost cemiplimabu s různými režimy chemoterapie (režim chemoterapie byl volen investigátorem a použita cytostatika byla např. pemetrexed, vinorelbin, gemcitabin aj.). Z publikovaných dat byl zřejmý pozitivní efekt cemiplimabu na celkové přežití – v rameni s cemiplimabem dosáhl medián OS 11,1 měsíce u pacientek se spinocelulárním karcinomem a 13,3 měsíce u pacientek léčených pro adenokarcinom, zatímco v kontrolní skupině s chemoterapií byl medián OS 8,8 měsíce u spinocelulárního karcinomu a 7,0 měsíce u adenokarcinomu. Účinnost u adenokarcinomů, které jsou svým histotypem nepříznivým prognostickým markerem, je tak ještě vyšší než u frekventnějších spinocelulárních karcinomů. Nehledě na histotyp však není v této indikaci stanovena úhrada.

U recidivujícího onemocnění záleží na předchozí terapii a místě relapsu. Pacientkám s centrální recidivou po předchozí radioterapii lze nabídnout salvage pánevní exenteraci. V případech paraaor-

tální lymfadenopatie je alternativou radioterapie této oblasti (pokud ozářena nebyla).

Závěr

Léčba karcinomu hrdla děložního je stále předmětem mnoha studií. Několik posledních let přineslo zásadní změny zejména v oblasti radioterapie, kdy byl studií EMBRACE II jednoznačně prokázán přínos technik IGRT a IMRT. Použití těchto technik zevní radioterapie společně s brachyterapií plánovanou na podkladě magnetické rezonance by mělo být standardem. U vysoce rizikových pacientek imunoterapie prokázala další zlepšení výsledků. Neoadjuvantní chemoterapie před chemoradioterapií pak může být zejména při menší dostupnosti radioterapie určitou alternativou. Pro metastatická či recidivující onemocnění byla přelomová registrace kombinační léčby zahrnující jak cílenou antiangiogenní léčbu, tak imunoterapii. Důležitým pravidlem však zůstává, že právě i díky širší paletě možných léčebných strategií musí být brán vždy zřetel na každou jednu pacientku individuálně, tak aby přínos léčby převýšil veškerá rizika, která s sebou konkrétní léčba přináší. Všechny pacientky je nutné řešit na multidisciplinárních týmech a v onkogynekologických centrech, které disponují optimální chirurgickou i radioterapeutickou technikou.

Do budoucna je vhodné se zaměřit na odhalení správných prediktivních biomarkerů, které by dokázaly lépe předpovědět léčebnou odpověď individuálně u každé pacientky.

Literatura

- SVOD. Epidemiologie zhoubného novotvaru hrdla děložního (C53). Národní onkologický registr České republiky. [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/res/file/karty-diagnoz/c53.pdf>.
- Linkos. Zhoubný novotvar hrdla děložního (C53). [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/asd-15-zhoubny-novotvar-hrdla-delozniho-c53/>.
- Shirali E, Yarandi F, Behtash N et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a review article. J Obstet Gynecol Cancer Res 2018; 3(2): 87–91.
- Robova H, Rob L, Charvat M et al. Neoadjuvant chemotherapy in early stage cervical cancer before fertility sparing surgery. Int J Gynecol Cancer 2006; 16 (Suppl 3): 710–711. doi: 10.1136/ijgc-00009577-200610001-00389.
- Radiation Therapy Oncology Group. EMBRACE II: a prospective, multi-center, phase III trial of image-guided in-

tensity-modulated radiotherapy with concurrent cisplatin for locally advanced cervical cancer. Lancet Oncol 2020; 21(5): 637–646. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30297-3.

6. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C et al. The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. Clin Transl Radiat Oncol 2018; 9: 48–60. doi: 10.1016/j.ctro.2018.01.001.

7. National Institutes of Health. NCI issues clinical announcement on cervical cancer: chemotherapy plus radiation improves survival. [online]. Dostupné z: <https://www3.scienceblog.com/community/older/archives/B/nih478.html>.

8. Duska LR, Randall LM. Progress in the treatment paradigms for locally advanced cervical cancer. Lancet 2024; 404(10462): 1494–1496. doi: 10.1016/S0140-6736(24)002101-9.

9. DiSilvestro PA, Shamshad A, Craighead PS et al. Phase III randomized trial of weekly cisplatin and irradiation versus cisplatin and tirapazamine and irradiation in stages IB2, IIA, IIB, IIIB, and IVA cervical carcinoma limited to the pelvis: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2014; 32(5): 458–464. doi: 10.1200/JCO.2013.51.4265.

10. Mileskin LR, Moore KN, Barnes EH et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023; 24(5): 468–482. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00147-X.

11. Monk BJ, Toita T, Wu X et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023; 24(12): 1334–1348. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00479-5.

12. Leath CA, Deng W, Mell LK et al. Incorporation of triapine (T) with cisplatin chemoradiation (CRT) for locally advanced cervical and vaginal cancer: results from NRG-GY006, a phase III randomized trial. Gynecol Oncol 2025; 195: 122–133. doi: 10.1016/j.ygyno.2025.03.007.

13. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer 2003; 39(17): 2470–2486. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00425-8.

14. da Costa SCS, Bonadio RC, Gabrielli FCG et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by chemoradiation versus chemoradiation for locally advanced cervical cancer: a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2019; 37(33): 3124–3131. doi: 10.1200/JCO.19.00674.

15. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2024; 403(10434): 1341–1350. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9.

16. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GICG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. Lancet 2024; 404(10462): 1525–1535. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01438-7.

17. ESMO. A short-course of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy significantly improves survival in patients with locally advanced cervical cancer. [online]. Dostupné z: <https://www.esmo.org/>

oncology-news/a-short-course-of-induction-chemotherapy-followed-by-chemoradiotherapy-significantly-improves-survival-in-patients-with-locally-advanced-cervical-cancer.

18. Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(20): 1856–1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435.

19. Lorusso D, Colombo N, Dubot C et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for advanced and recurrent cervical cancer: final analysis according to bevacizumab use in the randomized KEYNOTE-826 study. *Ann Oncol* 2025; 36(1): 65–75. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.002.

20. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsat-

ellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020; 38(1): 1–10. doi: 10.1200/JCO.19.02105.

21. Oaknin A, Monk BJ, de Melo AC et al. Cemiplimab in recurrent cervical cancer: final analysis of overall survival in the phase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial. *Eur J Cancer* 2025; 216: 115146. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115146.

Real-world PD-L1 testing, first-line therapy for advanced NSCLC, and first-line pembrolizumab monotherapy utilization and outcomes for metastatic NSCLC in the Czech Republic

Testování PD-L1 v reálné praxi, první linie léčby pokročilého NSCLC a výsledky a využití první linie léčby metastatického NSCLC pembrolizumabem v monoterapii v České republice

Santorelli M. L.¹, Chrápavá M.², Hrabcová K.², Bencina G.³, Blažek J.⁴, Bratová M.⁵, Fibigr O.^{6,#}, Fischer O.⁷, Koubková L.⁸, Krejčí J.⁹, Ryška A.¹⁰, Zemanová P.¹¹, Burke T.¹²

¹ Value & Implementation Outcomes Research, Oncology, Merck & Co., Inc., 126 East Lincoln Ave., Rahway, NJ 07065, USA

² Institute of Biostatistics and Analyses, Czech Republic

³ Value & Implementation Outcomes Research, MSD, Madrid, Spain

⁴ Department of Pneumology and Phthysiology, University Hospital Plzen, Medical Faculty in Pilsen, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

⁵ Clinic of Pulmonary Diseases and Tuberculosis, University Hospital Brno, Czech Republic

⁶ Pulmonology Department, Masaryk Hospital in Ústí nad Labem, Czech Republic

⁷ Department of Pulmonary Diseases and Tuberculosis, University Hospital Olomouc, Czech Republic

⁸ Department of Pulmonology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

⁹ Pulmonology Clinic, Na Bulovce Hospital, Prague, Czech Republic

¹⁰ The Fingerland Department of Pathology, University Hospital Hradec Králové, and Charles University Medical Faculty, Hradec Králové, Czech Republic

¹¹ Department of Oncology, General University Hospital in Prague, Czech Republic

¹² Outcomes Research, Merck Research Labs, Merck & Co. Inc., USA

Current affiliation for Ondřej Fibigr is Department of Pneumology and Phthysiology, University Hospital Plzeň, Medical Faculty in Pilsen, Pilsen, Czech Republic

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

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



Melissa L. Santorelli

Value & Implementation Outcomes Research, Oncology
Merck & Co., Inc.
126 East Lincoln Ave., Rahway
NJ 07065, USA
melissa.santorelli@merck.com

Submitted/Obdrženo: 6. 2. 2025

Accepted/Přijato: 19. 3. 2025

doi: 10.48095/ccko2025192

Summary

Background: This study aimed to describe real-world PD-L1 testing and first-line (1L) treatment patterns for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and clinical outcomes for metastatic NSCLC after 1L pembrolizumab monotherapy became reimbursed in the Czech Republic (February 2019). **Patients and methods:** This descriptive noninterventional study drew on two Czech lung cancer registries. We examined PD-L1 testing patterns and results in the KELLY registry for samples submitted on/after 1-Feb-2019 from adult patients with advanced NSCLC. Using the TULUNG registry, we summarized 1L targeted therapies initiated on/after 1-Feb-2019 for advanced NSCLC, in addition to characteristics and outcomes for patients treated with 1L pembrolizumab monotherapy for metastatic NSCLC, PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq$ 50%, and no known *EGFR/ALK* alterations. Real-world time on treatment (rwToT) and overall survival (OS) were determined using Kaplan-Meier curves. The data cutoff was 16-Sept-2021. **Results:** The percentage of NSCLC samples in the KELLY registry tested for PD-L1 expression increased from 70.5% in 2019 to 84.4% in 2021. Pembrolizumab monotherapy was the most common 1L targeted therapy in 2019–2021 for patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq$ 50% (N = 315), administered to 70–80% each year. Of 235 patients with metastatic NSCLC who re-

ceived 1L pembrolizumab monotherapy, median age was 69 years, 54% were men, 52% were current smokers, and 28% had squamous NSCLC. Median rwToT was 8.5 months (95% CI; 6.7–10.1), with 6- and 12-month on-treatment rates of 59% and 36%, respectively, for 199 patients with ≥ 6 months of follow-up. With added national registry mortality data, estimated median OS was 13.7 months (12.3–17.7); 6- and 12-month OS rates were 70% and 59%, respectively. **Conclusions:** The rates of PD-L1 testing increased from 2019 to 2021. Median OS among patients with metastatic NSCLC and PD-L1 TPS $\geq 50\%$ treated with pembrolizumab was lower than in clinical trials, likely due to differences between real-world patients and trial participants in age, smoking status, performance status, and squamous histology.

Key words

carcinoma – non-small-cell lung – Czech Republic – immunotherapy – pembrolizumab monotherapy – programmed death-ligand 1 – real-world data

Souhrn

Východiska: Cílem této studie bylo popsat testování PD-L1 a schéma léčby první linie (1L) u pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) a klinické výsledky u metastatického NSCLC v reálné praxi po zavedení úhrady monoterapie pembrolizumabem v České republice (únor 2019). **Pacienti a metody:** Tato deskriptivní neintervenci studie čerpala z dvou českých registrů plicních nádorů. Zkoumali jsme schéma testování PD-L1 a výsledky v registru KELLY u vzorků od dospělých pacientů s pokročilým NSCLC odeslaných 1. února 2019 nebo později. Pomocí registru TULUNG jsme shrnuli výsledky cílené léčby první linie u pokročilého NSCLC zahájené 1. února 2019 nebo později, kromě charakteristik a výsledků u pacientů léčených v první linii pembrolizumabem v monoterapii pro metastatický NSCLC se skóre nádorového podílu (tumor proportion score – TPS) $\geq 50\%$ a bez známých alterací *EGFR/ALK*. Skutečná doba léčby (real-world time on treatment – rwToT) a celkové přežití (overall survival – OS) byly stanoveny pomocí Kaplan-Meierovy metody. Data byla shromážděna k 16. září 2021. **Výsledky:** Procento vzorků NSCLC v registru KELLY testovaných na expresi PD-L1 se zvýšilo ze 70,5 % v roce 2019 na 84,4 % v roce 2021. U pacientů s pokročilým NSCLC a PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ($n = 315$) byla v letech 2019–2021 nejčastější cílenou léčbou první linie monoterapie pembrolizumabem, podávaná každoročně 70–80 % pacientů. Z 235 pacientů s metastatickým NSCLC, kteří byli v první linii léčeni pembrolizumabem v monoterapii, byl medián věku 69 let, 54 % byli muži, 52 % byli aktuální kuřáci a 28 % mělo skvamózní NSCLC. Medián rwToT byl 8,5 měsíce (95% CI 6,7–10,1), přičemž OS po 6 a 12 měsících léčby u 199 pacientů bylo 59 % a 36 % při ≥ 6 měsících sledování. Po přidání údajů o úmrtnosti z národního registru byl odhadovaný medián OS 13,7 měsíce (12,3–17,7); po 6 a 12 měsících byla míra OS 70% a 59 %. **Závěry:** Míra testování PD-L1 se v letech 2019–2021 zvýšila. Medián OS u pacientů s metastatickým NSCLC a PD-L1 TPS $\geq 50\%$ léčených pembrolizumabem byl nižší než v klinických studiích, pravděpodobně kvůli rozdílům mezi pacienty v reálné praxi a účastníky studií, a to z hlediska věku, kouření, výkonnostním stavu a skvamózní histologie.

Klíčová slova

nemalobuněčný – karcinom plic – Česká republika – imunoterapie – pembrolizumab – monoterapie – ligand programované buněčné smrti 1 – data z reálné praxe

Introduction

Lung cancer continues to be the most common cause of cancer death globally. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 80–85% of all lung cancers and has a 28% 5-year relative survival rate [1]. The age-standardized death rate for lung cancer is the highest in Europe compared with other continents, estimated in 2022 as 21.4 per 100,000 standard population, and varying widely by country. In the Czech Republic (Czechia), a central European country, the rate is 19.8, similar to the surrounding countries, namely, Austria (19.5), Germany (21.4), and Slovakia (19.3), and lower than in Poland (30.5) [2].

The diagnosis of NSCLC is most common at an unresectable advanced or metastatic stage of disease when the 5-year relative survival rate is only 9% [1]. The European Society of Medical

Oncology (ESMO) clinical practice guidelines for metastatic NSCLC provide targeted treatment algorithms for patients with specific molecular alterations, such as *ALK*, *ROS1*, or *EGFR* genomic alterations [3,4]. For patients with NSCLC without these alterations, the standard of care was platinum-based therapy until the treatment landscape shifted after the authorization of first-line (1L) immunotherapy for patients with metastatic NSCLC and programmed death-ligand 1 (PD-L1) tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ [4]. In 2016, results of the KEYNOTE-024 study, a randomized phase III trial investigating pembrolizumab monotherapy vs. platinum-based doublet chemotherapy regimens in patients with previously untreated metastatic NSCLC whose tumors expressed PD-L1 TPS $\geq 50\%$ without *EGFR/ALK* alterations, showed pembrolizumab was superior to platinum chemotherapy for

both the primary endpoint of progression-free survival and the secondary endpoint of overall survival (OS) [5]. On the basis of results from this trial, pembrolizumab became the first immunotherapy approved by the European Medicines Agency (EMA) in January 2017 for the 1L treatment of metastatic NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 50\%$ and no *EGFR* mutations or *ALK* translocations [6]. Subsequently, the EMA approved pembrolizumab in combination with chemotherapy as 1L treatment for metastatic nonsquamous (September 2018) and squamous (March 2019) NSCLC, independent of PD-L1 expression [7,8].

In most European countries, patients with NSCLC were able to access pembrolizumab in 2017–2018. Accessibility was suboptimal in Central and Eastern European countries where initial access to pembrolizumab spanned from 2019 to 2020 [9]. In the Czech Republic,

eligible patients with NSCLC continued receiving platinum doublet therapy until pembrolizumab became accessible via public insurance reimbursement in 2019. For nonsquamous NSCLC in patients with PD-L1 TPS $\geq$ 50%, pembrolizumab was reimbursed in the 1L setting in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy in March 2021.

Observational studies can complement findings from clinical trials by describing the implementation and effectiveness of new treatments once they become accessible to patients in real-world clinical settings. Real-world patient populations are more heterogeneous and often differ from clinical trial populations in terms of prognostic patient and clinical characteristics. The need for real-world observational research is especially relevant in Europe where the lung cancer survival rate shows high variation. Several data-rich registries are maintained for Czech patients with cancer. The TULUNG and KELLY registries are unique data sources providing the opportunity to study biomarker testing, treatment patterns, and associated clinical outcomes in routine clinical practice in central Europe [10,11].

This study aimed to describe real-world PD-L1 testing, treatment patterns, and clinical outcomes in patients with advanced NSCLC or metastatic NSCLC and PD-L1 TPS $\geq$ 50% without *EGFR* or *ALK* genomic alterations after 1L pembrolizumab monotherapy became reimbursed in the Czech Republic in February 2019.

Patients and methods

Data sources

This was a descriptive noninterventional study using the KELLY and TULUNG cancer registries in the Czech Republic [10–12]. Retrospective analysis of each registry database was conducted independently. No primary data collection, testing, or evaluations were performed in conjunction with the study.

Both TULUNG and KELLY registries are managed and rigorously monitored by the Institute of Biostatistics and Analyses (IBA), a spin-off company of Masaryk University that provides management, monitoring, and other services to the re-

gistries [13]. In this study, we used the KELLY registry to examine PD-L1 testing patterns from pathology records and the TULUNG registry to analyze targeted therapy utilization and pembrolizumab utilization with associated outcomes from medical records. Ethical review and approval were waived for this study because both the KELLY and TULUNG cancer registries are anonymized and operate independently without the option to merge data at the patient level.

Launched by IBA in 2014, the KELLY registry has been used as a source of anonymized data to monitor the number of Czech patients with NSCLC and their diagnostic testing [11,14]. Records include all newly diagnosed and microscopically verified NSCLC cases, histological parameters of each tumor, information about all morphological examinations, and *EGFR* and *ALK* testing performed in participating laboratories. Diagnostic data are entered in the registry once under a unique code. If a patient is re-examined, each sample is entered in the registry under a new unique code; therefore, the registry contains data at the sample level, not at the patient level. The registry is organized by type of material, i.e., small samples, small surgical specimens, and resection specimens. All small surgical and resection specimens can be tested for PD-L1 expression, whereas a small sample can be tested for PD-L1 expression only on cytoblock and biopsy.

The KELLY registry covers all laboratories authorized to perform PD-L1 immunohistochemistry (IHC) testing, as well as small laboratories that perform basic morphology and then send samples for further testing to the authorized laboratories. Since 2017, the registry has contained information on ~80% of all NSCLC samples in the Czech Republic. The PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, USA), Anti-PD-L1 antibody [28-8] (abcam, Cambridge, UK), and VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (Roche, Basel, Switzerland) are currently used as testing assays in the Czech Republic. The assays differ in the definition of PD-L1 positivity, which depends on the cells, tissue compartments, and staining thresholds for the specific PD-L1 assay.

The TULUNG registry is a noninterventional post-registration database collecting epidemiological and clinical data of patients with NSCLC who have been treated with selected therapies, primarily targeted therapies, including immunotherapy (e.g., alectinib, afatinib, atezolizumab, bevacizumab, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, durvalumab, erlotinib, gefitinib, lorlatinib, nintedanib, nivolumab, osimertinib, pembrolizumab, pemetrexed, and trametinib). New therapies are added after their regulatory approvals, while platinum use (carboplatin or cisplatin) and generic drug use (e.g., docetaxel generic) are not recorded in TULUNG. The database covers all centers authorized to prescribe targeted therapies, including immunotherapies, in the Czech Republic. Clinicians enter the data voluntarily; however, they are reimbursed for their efforts. The TULUNG project was initiated in July 2011 by the Czech Society for Oncology, and data from the TULUNG registry can be enriched with mortality data from the national registry of death certificates.

Patients

We identified patients with primary diagnostic samples or those who started 1L advanced or metastatic NSCLC treatment on or after February 1, 2019. Data were extracted from both registries on September 16, 2021. Since data are collected continuously in the TULUNG registry, the data collection period was from February 1, 2019, to September 16, 2021. In the KELLY registry, there is a lag of about 4 weeks between diagnostic testing (the reported date on the request form) and data input in the registry, so the data collection period was from February 1, 2019, to approx. August 19, 2021.

Three adult patient populations were included in this study to meet the three study aims, namely: (1) to describe PD-L1 testing patterns using the KELLY registry; (2) to describe therapy for advanced NSCLC as recorded in the TULUNG registry; and (3) to evaluate 1L pembrolizumab monotherapy utilization and outcomes for patients with metastatic NSCLC, using the TULUNG registry.

Tab. 1. PD-L1 testing rates by year and quarter and sample turn-around time for 5,190 NSCLC samples submitted to the KELLY registry.

Year and quarter	All NSCLC samples, N	Samples tested for PD-L1, N (%) ^a	Time from sample submission to release of PD-L1 results ^b			
			≤ 30 days, N (%)	31–60 days, N (%)	61–90 days, N (%)	> 90 days, N (%)
2019	2015	1420 (70.5)	1367 (96.3)	45 (3.2)	5 (0.4)	3 (0.2)
Q1	339	203 (59.9)	193 (95.1)	7 (3.4)	1 (0.5)	2 (1.0)
Q2	606	395 (65.2)	374 (94.7)	18 (4.6)	2 (0.5)	1 (0.3)
Q3	565	437 (77.3)	428 (97.9)	8 (1.8)	1 (0.2)	0
Q4	505	385 (76.2)	372 (96.6)	12 (3.1)	1 (0.3)	0
2020	2026	1645 (81.2)	1599 (97.2)	29 (1.8)	7 (0.4)	9 (0.5)
Q1	585	476 (81.4)	454 (95.4)	15 (3.2)	1 (0.2)	6 (1.3)
Q2	466	375 (80.5)	367 (97.9)	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)
Q3	521	417 (80.0)	412 (98.8)	3 (0.7)	0	1 (0.2)
Q4	454	377 (83.0)	366 (97.1)	6 (1.6)	4 (1.1)	1 (0.3)
2021	1149	970 (84.4)	956 (98.6)	11 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Q1	509	437 (85.9)	429 (98.2)	6 (1.4)	0	1 (0.2)
Q2	482	402 (83.4)	396 (98.5)	5 (1.2)	1 (0.2)	0
Q3	158	131 (82.9)	131 (100)	0	0	0

Sample dates were February 1, 2019, to approx. August 19, 2021.

^a Percentages of samples tested for PD-L1 represent the percentage of all NSCLC samples during the time period.

^b The time from the date of sample submission to the laboratory to the date of PD-L1 test result release, reported by a pathologist to the clinician. Percentages represent the percentage of total PD-L1 samples.

NSCLC – non-small cell lung cancer, PD-L1 – programmed death-ligand 1, Q – quarter (of each year)

PD-L1 testing patterns: KELLY registry

We included sample results from patients aged 18 years and older at the time of advanced NSCLC diagnosis, with histologically or cytologically confirmed diagnosis derived from the submitted sample and the primary diagnostic testing for NSCLC initiated on or after February 1, 2019, as recorded in the KELLY registry. Data from surgical resection specimens were excluded.

Therapy for advanced NSCLC: TULUNG registry

Patients eligible for descriptive analyses of targeted therapy including immunotherapy were ≥18 years old at the time of advanced NSCLC diagnosis, histologically or cytologically confirmed as at least stage IIIB NSCLC, and who initiated 1L therapy for advanced NSCLC on or after February 1, 2019.

First-line pembrolizumab monotherapy for metastatic NSCLC: TULUNG registry

Eligible patients were ≥18 years old at the time of a histologically or cytologically confirmed diagnosis of metastatic (stage IV) NSCLC, with PD-L1 TPS ≥ 50% and no known *EGFR* sensitizing mutation or *ALK* translocation (*EGFR/ALK* wild-type, or missing test results) confirmed before initiating 1L pembrolizumab monotherapy on/after February 1, 2019. Patients who received pembrolizumab for indications other than metastatic NSCLC were excluded, as were those who received 1L therapy in a clinical trial setting.

Outcomes and analyses

Using the KELLY registry, we calculated the percentages of tests for PD-L1 TPS among advanced NSCLC samples submitted each year and each quarter from February 1, 2019, to data cutoff (Sep-

tember 16, 2021). We also calculated the days from sample submission at the laboratory to availability of PD-L1 test results.

We described the characteristics of patients with advanced NSCLC in the TULUNG registry, in addition to the 1L targeted therapies administered to those with advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥ 50% during the study period. We also summarized characteristics of patients in the TULUNG registry who received 1L pembrolizumab monotherapy for metastatic NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50%, no known *EGFR/ALK* alteration) and analyzed two primary outcomes for this patient population. The real-world time on treatment (rwToT) was defined as the time from the first dose to the last dose of pembrolizumab (the earliest documented date among end-of-treatment dates, a recorded subsequent line of therapy, or date

of death while on therapy). If the date of the last dose was unavailable, the patient was censored on the date of the last structured activity (most recent visit, treatment date, or date of progression). OS was defined as the time from the first dose of pembrolizumab to death from any cause, with censoring on the date of the last structured activity.

We used descriptive statistics for continuous variables, namely, mean, standard deviation (SD), median, interquartile range (IQR), and range. Categorical variables were described using frequency and proportions. We calculated relative frequencies based on the number of patients/samples in the relevant subgroup. Time-to-event variables (OS, rwToT) were estimated using the Kaplan-Meier method. A minimum of 6 months of follow-up time from the start of 1L pembrolizumab and the cutoff date was required for the assessment of time-to-event variables.

Results

PD-L1 testing patterns:

KELLY registry

We identified 5,190 NSCLC samples submitted to the KELLY registry from February 1, 2019, to approx. August 19, 2021. The median age of patients with samples was 70 years (range, 20–99) and almost two-thirds were men (3,265; 63%); 3,000 samples (58%) were of non-squamous NSCLC histology (supplementary Tab. S1).

The percentage of NSCLC samples tested for PD-L1 increased over time from 71% in 2019 to 84% in 2021. Most PD-L1 results were released within 30 days (Tab. 1), and most samples were tested using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay, regardless of sampling year (supplementary Tab. S2). During the study period, 93% of samples (> 90% of samples during each quarter of each year) were associated with a primary diagnosis rather than a repeat examination (data not shown).

Targeted therapy for advanced NSCLC: TULUNG registry

In the TULUNG registry, we identified 1,134 patients with advanced NSCLC who received targeted therapies inclu-

Tab. 2. First-line targeted therapy including immunotherapy for 315 patients with advanced NSCLC with PD-L1 TPS $\geq$ 50% from February 1, 2019, to September 16, 2021, the TULUNG registry.

1L targeted therapy, N (%)	Year of 1L initiation		
	2019 N = 92	2020 N = 134	2021 N = 89
afatinib	5 (5.4)	6 (4.5)	2 (2.2)
alectinib	4 (4.3)	4 (3.0)	5 (5.6)
bevacizumab	4 (4.3)	4 (3.0)	1 (1.1)
crizotinib	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (1.1)
durvalumab	0	2 (1.5)	0
erlotinib	1 (1.1)	1 (0.7)	0
gefitinib	1 (1.1)	1 (0.7)	4 (4.5)
osimertinib	0	0	1 (1.1)
nivolumab	0	0	2 (2.2)
pembrolizumab	68 (73.9)	107 (79.9)	62 (69.7)
pemetrexed	8 (8.7)	8 (6.0)	2 (2.2)
pemetrexed + pembrolizumab	0	0	9 (10.1)

Specific targeted agents included in the TULUNG registry are alectinib, afatinib, atezolizumab, bevacizumab, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, durvalumab, erlotinib, gefitinib, lorlatinib, nintedanib, nivolumab, osimertinib, pembrolizumab, pemetrexed, trametinib. No chemotherapy agents are reported.

1L – first line, PD-L1 – programmed death-ligand 1, NSCLC – non-small cell lung cancer, TPS – tumor proportion score

ding immunotherapy. Their median age was 68 years, over half (57%) were men, and the majority (81%) were current or former smokers. Other demographic and clinical characteristics of these patients are summarized in supplementary Tab. S3.

A total of 315 patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq$ 50% received 1L targeted therapy in 2019, 2020, and 2021. Most of these patients (70–80% each year) received 1L pembrolizumab monotherapy (Tab. 2). In 2021, 10% of patients received 1L pembrolizumab and pemetrexed.

1L pembrolizumab monotherapy for metastatic NSCLC: TULUNG registry

A total of 235 patients included in the TULUNG registry received 1L pembrolizumab monotherapy for stage IV NSCLC with PD-L1 TPS $\geq$ 50% and no known *EGFR* or *ALK* genomic alteration [15,16]. Their median age was 69 years (range

38–84); 126 (54%) patients were men; 232 (99%) were Caucasian; and 206 (88%) were current or former smokers (Tab. 3). All patients had Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0 or 1 (reimbursement criteria), and 170 (72%) had nonsquamous NSCLC.

First-line pembrolizumab monotherapy was initiated with a median of 1 month after the NSCLC diagnosis (Tab. 3). The median follow-up period was 4.3 months (range 0–28) from the start of pembrolizumab to death or last structured activity before data cutoff.

The median number of pembrolizumab doses was 10 (range, 1–41; Tab. 4). The 213 patients (91%) with no recorded subsequent treatment included 125 patients (53%) who were still receiving pembrolizumab monotherapy at the end of the follow-up period and 88 patients (37%) who discontinued treatment. Twenty-two patients (9%)

Tab. 3. Demographic and disease characteristics of patients with metastatic NSCLC, PD-L1 $\geq 50\%$, no known *EGFR/ALK* genomic alteration, who received first-line pembrolizumab monotherapy, the TULUNG registry.

N = 235	
Age, median (range), years	69.0 (37.9–84.1)
mean (SD)	68.3 (8.7)
Age, years, N (%)	
≤ 65 years	75 (31.9)
> 65 years	160 (68.1)
Sex, N (%)	
female	109 (46.4)
male	126 (53.6)
Race, N (%)	
Caucasian	232 (99.1)
other	2 (0.9)
missing	1
Smoking status, N (%)	
current	123 (52.3)
former	83 (35.3)
never	29 (12.3)
ECOG performance status, N (%) ^a	
0	47 (20.0)
1	188 (80.0)
NSCLC stage, N (%) ^a	
IV	42 (17.9)
IVA ^b	88 (37.4)
IVB ^b	105 (44.7)
NSCLC histologic type, N (%)	
squamous	65 (27.7)
nonsquamous	170 (72.3)
Time from diagnosis ^c to 1L therapy start, months	
mean (SD)	1.4 (1.9)
median (IQR), range	1.0 (0.7–1.6), 0.1–19.8

^a American Joint Committee on Cancer (AJCC)-8 [15]; at the time of initiating pembrolizumab

^b NSCLC stages IVA and IVB according to TNM, 8th edition [16]

^c Date of diagnosis based on determination of tumor morphology (i.e., the date when the morphological diagnosis was established)

1L – first-line, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, IQR – interquartile range, NSCLC – non-small cell lung cancer, PD-L1 – programmed death-ligand 1, SD – standard deviation

Tab. 4. Details of first-line pembrolizumab monotherapy for 235 patients with metastatic NSCLC, the TULUNG registry.

All patients N = 235	
Number of pembrolizumab cycles ^a	
mean (SD)	12.1 (10.1)
median (range)	10 (1–41)
Treatment duration, months ^b	
mean (SD)	8.8 (7.2)
median (range)	7.3 (0.0–28.4)
Treatment duration, N (%) ^b	
≥ 0 months	233 (100)
≥ 1 month	204 (87.6)
≥ 3 months	173 (74.2)
≥ 6 months	134 (57.5)
≥ 12 months	61 (26.2)
Pembrolizumab dosage ^c	
200 mg Q3W, N (%)	230 (97.9)
treatment duration, mean (SD), months ^b	8.6 (7.1)
treatment duration, median (range), months ^b	7.2 (0.0–28.4)
400 mg Q6W, N (%)	1 (0.7)
treatment duration, months	25.9
Other, N (%)	4 (1.7)
treatment duration, mean (SD), months	14.8 (7.2)
treatment duration, median (range), months	16.2 (4.9–22.0)
Subsequent therapy, N (%) ^d	22 (9.4)
pemetrexed	19 (86.4)
dabrafenib + trametinib	1 (4.5)
erlotinib	1 (4.5)
nivolumab	1 (4.5)

^a Number of pembrolizumab cycles is reported for 229 patients, as the treatment end date for 2 patients was not recorded, and the dosage regimen for 4 patients was not entered.

^b Treatment duration was missing for 2 patients who received 200 mg Q3W, as their treatment end date was not recorded.

^c The dosage given during the entire treatment period. If the dosage changed, patients are categorized in the “other” dosage group.

^d Any subsequent line of targeted treatment. No chemotherapy agents are reported.

Q3W – every 3 weeks, Q6W – every 6 weeks, NSCLC – non-small cell lung cancer, SD – standard deviation

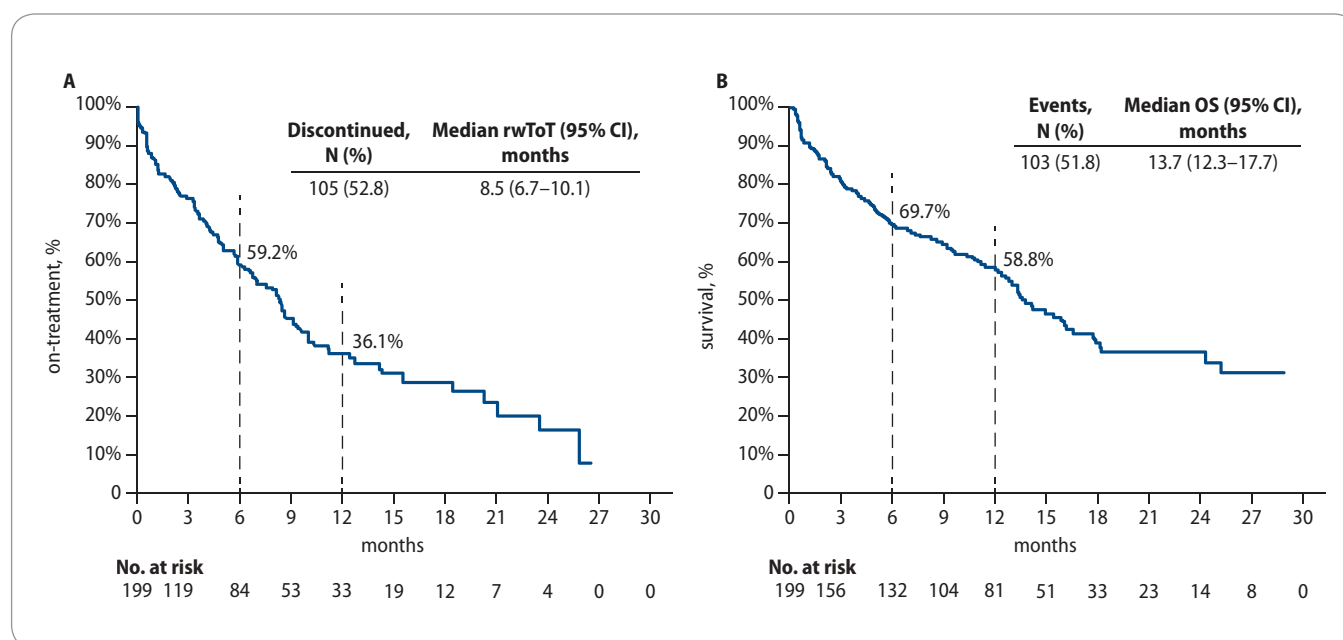


Fig. 1. Kaplan-Meier plots of (A) real-world time on treatment and (B) overall survival (*post hoc* analysis) among patients with metastatic NSCLC treated with pembrolizumab monotherapy.

NSCLC – non-small cell lung cancer, OS – overall survival, rwToT – real-world time on treatment

treated with pembrolizumab monotherapy had subsequent therapy, most commonly pemetrexed, documented in the TULUNG registry (Tab. 4).

We evaluated OS and pembrolizumab rwToT for 199 patients (85%) with at least 6 months of follow-up. The median rwToT was 8.5 months, and the estimated on-treatment rates at 6 and 12 months were almost 60% and 36%, respectively (Fig. 1A). The median OS was not reached due to the low number of events (35, 18%).

We performed *post hoc* OS analyses in which we enriched data from the TULUNG registry with mortality data from the national registry of death certificates. (No changes other than adding dates of death were made in the dataset.) The minimum follow-up period was at least 6 months, and if a patient had a longer follow-up, their data were censored on the cutoff date (September 16, 2021). The median OS was 13.7 months (95% CI 12.3–17.7), and the estimated OS rates at 6 and 12 months were 70% and 59%, respectively (Fig. 1B).

Discussion

Our study leveraged two population-based registries in the Czech Repub-

lic to describe real-world PD-L1 testing, treatment patterns, and clinical outcomes following access to 1L pembrolizumab monotherapy for metastatic NSCLC via public insurance reimbursement in 2019. Using data from the KELLY registry, we found that the percentage of advanced NSCLC samples tested for PD-L1 was high already at the study start and further increased during the study period. In 1Q 2019, shortly after pembrolizumab was made available to patients, the testing rate was nearly 60%. As PD-L1 testing was available in the Czech Republic (in January 2018) before access to pembrolizumab, hence, testing preceded therapy reimbursement by 13 months. This situation may explain why the testing percentages were high shortly after pembrolizumab became accessible. The percentage of advanced NSCLC samples tested for PD-L1 increased to nearly 83% in 3Q 2021 when this study ended.

Using data from the TULUNG registry, we found that among Czech patients with advanced NSCLC who received therapies of interest for the registry and had tumors with PD-L1 TPS $\geq$ 50%, about 70–80% were treated with 1L pembrolizumab monotherapy each year during

the study period. This percentage was the lowest in 2021 when 10% of patients received pembrolizumab with pemetrexed instead of monotherapy, a shift consistent with the reimbursement date for pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy on March 1, 2021.

More than half of the 235 patients (58%) with metastatic NSCLC who received 1L pembrolizumab monotherapy were treated for more than 6 months and one-quarter (26%) were treated for 12 months or longer. The Kaplan-Meier median pembrolizumab rwToT was 8.5 months (95% CI 6.7–10.1), with estimated on-treatment rates at 6 and 12 months of almost 60% and 36%, respectively. This result is generally consistent with the median treatment duration for patients treated with 1L pembrolizumab monotherapy in clinical trials, namely, 7.9 months in KEYNOTE-024 [17,18], 6.6 months in patients with metastatic NSCLC and PD-L1 TPS $\geq$ 50% in the KEYNOTE-042 trial [19], and 9.7 months in the control group of patients with metastatic NSCLC and PD-L1 TPS $\geq$ 50% in the KEYNOTE-598 trial [20].

After supplementing mortality data from the TULUNG registry with records

from the national registry of death certificates, we estimated median OS of 13.7 months (95% CI 12.3–17.7). The estimated OS rate at 6 and 12 months was almost 70% and 59%, respectively. This 12-month rate was lower than in the KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, and KEYNOTE-598 trials, with 12-month rates of 70.3%, 63.5%, and 67.9%, respectively [17,20,21]. These differences can be explained by prognostic patient characteristics in our real-world study compared with the clinical trial patient populations and/or differences in subsequent lines of therapy. Our patients were older, with median age of 69 years, while the median ages of patients in the trial pembrolizumab arms were 64.5 years in KEYNOTE-024, 63 years in KEYNOTE-042, and 65 years in KEYNOTE-598.

Our patient population also included more current smokers, 123 (52%), compared with 34 (22%) in KEYNOTE-024 and 76 (27%) in KEYNOTE-598 trials. In the pembrolizumab group with TPS $\geq$ 50% in the KEYNOTE-042 trial, 57 (19%) patients were current smokers [22], considerably fewer than in our study. A recent meta-analysis concluded that quitting smoking “at or around” the diagnosis improves survival in patients with lung cancer [23]. Squamous NSCLC histology was reported in 29 patients (19%) in KEYNOTE-024, while squamous histology percentage in our study was greater (65; 28%) and similar to 89 (33%) in KEYNOTE-042 and 77 (27%) in KEYNOTE-598.

Most patients in our study (188, 80%) had baseline ECOG PS of 1, while this performance status was reported in 99 (64%) in KEYNOTE-024, 187 (69%) in KEYNOTE-042, and 180 (63%) in KEYNOTE-598 [17,19,20]. In the KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, and KEYNOTE-598 trial patient populations, life expectancy was required to be at least 3 months [5,20,22], whereas there was no such inclusion criterion in the real-world clinical setting.

As in any retrospective observational study, we cannot exclude an inherent bias mostly due to missing data. The data extracts were performed from live databases; thus, a data entry backlog or incomplete records might have occurred. It is not possible to iden-

tify patients included in both registries, so we could not associate records of the same patients. Reasons for not testing were unavailable for the samples that were not tested. We cannot exclude the possibility of misclassification, especially for ECOG PS. In the population treated with 1L pembrolizumab monotherapy, we found that all patients had ECOG PS of 0 or 1. Since ECOG PS is a subjective clinical measure and is tied to reimbursement in the Czech Republic, there is the possibility of misclassification if treated patients had a worse ECOG PS. The TULUNG registry includes only patients treated with targeted therapies; therefore, the information about subsequent treatment with chemotherapy was unavailable. As a result, we could not evaluate the time to next treatment (TTNT), which was an outcome of interest. Pembrolizumab in combination regimens approved by the EMA became only partially accessible during the study period; therefore, we were unable to evaluate outcomes for these regimens.

Our study adds to the paucity of literature on treatment patterns and real-world outcomes in patients with metastatic NSCLC treated in Central Europe after the EMA approval and pembrolizumab access roll-out [24]. A recent study compared the characteristics of patients in the German CRISP registry with metastatic NSCLC, PD-L1 TPS $\geq$ 50%, and treated with pembrolizumab monotherapy who would be potentially eligible with those who would not be eligible in the KEYNOTE-042 and -024 studies. The authors concluded that potentially eligible patients had better prognostic factors and better outcomes than potentially ineligible patients representing the real-world population [25]. In 2021, Frost et al. published results of a German retrospective multicentric study aiming to validate clinical trial results in real-world patients. They concluded that outcomes in frail patients with worse ECOG PS, brain metastases, and receiving corticosteroids were worse than in clinical trials [26]. The OS in both German studies was higher than in ours, likely because of different baseline characteristics of the studied populations; however, all three studies demonstrate

the effect of baseline characteristics on real-world patient outcomes.

Conclusion

In real-world patients with metastatic NSCLC and PD-L1 TPS $\geq$ 50% treated with pembrolizumab monotherapy, the estimated OS rate at 12 months was 59%. This is lower than in the KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, and KEYNOTE-598 trials, in which the 12-month rates were 70.3%, 63.5%, and 67.9%, respectively. Clinical trial patient populations are homogeneous per defined eligibility criteria, while real-world patient populations are heterogeneous. Differences in baseline patient characteristics in disease registries compared with randomized clinical trials should be considered when evaluating real-world clinical outcomes. Findings of this study highlight variations in patient characteristics in real-world settings compared with randomized clinical trials and their impact on clinical outcomes.

Funding

This work was supported by Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. Although the sponsors formally reviewed a penultimate draft, the opinions expressed are those of the authors and may not necessarily reflect those of the sponsors. All co-authors approved the final version of the manuscript.

Acknowledgments

The authors thank Kamila Novak, MSc, of KAN Consulting MON. I.K.E., Athens, Greece, for providing medical writing support, which was funded by Merck & Co., Inc., 126 East Lincoln Ave., P.O. Box 2000, Rahway, NJ 07065, USA, in accordance with Good Publication Practice (GPP3) guidelines and position of the European Medical Writers Association [27]. Editorial assistance was provided by Elizabeth V. Hillyer, DVM (freelance). This assistance was funded by Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

The authors thank the Czech centers and physicians for consistent provision of patients' data into the TULUNG and KELLY registries. The project would not have been completed without the centers' data contribution, namely, Radoslav Matěj (Department of Pathology and Molecular Medicine, Thomayer University Hospital, Prague), Linda Čapková (Department of Pathology and Molecular Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague), Tomáš Jirásek (Regional Hospital Liberec – Department of Pathology), Dušan Žiak (EUC Laboratoře CGB A.S., Prague).

Potential conflicts of interest

Melissa L. Santorelli and Thomas Burke are full-time employees of Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and hold stock of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

Goran Bencina was a full-time employee of Merck Sharp & Dohme LLC (MSD) at the time of the study and holds stock of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

Ondřej Fibigr has received speaker honoraria from GSK, AstraZeneca, MSD, Sanofi.

Leona Koubková has received support for attending meetings and speaker honoraria from Pfizer, Bristol Myers Squibb, MSD, AstraZeneca, Roche, Sanofi, Amgen, Merck and has served on advisory boards for Merck, MSD, Roche, Amgen.

Aleš Ryška has received consulting fees from Amgen, MSD, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Sanofi and speaker honoraria from Amgen, AstraZeneca, BMS, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MSD, Roche, Gilead, Novartis, Sanofi, Merck Serono, Bayer; has served on advisory boards for Amgen, MSD, AstraZeneca, Sanofi; and has received support to his institution for attending meetings or travel from Sanofi, Gilead, Roche.

All other authors have declared no conflicts of interest. Employees of the funder participated in the design of the study; in the interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to publish the results.

References

1. American Cancer Society. Key statistics for lung cancer. [online]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html>.
2. WHO. Cancer today. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
3. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4): 339–357. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4): 358–376. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013.
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823–1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
6. European Medicines Agency. Keytruda. [online]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>.
7. Merck. European Commission approves Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) in combination with

pemetrexed and platinum chemotherapy for the first-line treatment of patients with metastatic nonsquamous NSCLC, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations. [online]. Available from: <https://www.merck.com/news/european-commission-approves-mercks-keytruda-pembrolizumab-in-combination-with-pemetrexed-and-platinum-chemotherapy-for-the-first-line-treatment-of-patients-with-metastatic-nonsquamous/>.

8. Merck. European Commission approves Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) in combination with chemotherapy for first-line treatment of adults with metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). [online]. Available from: <https://www.merck.com/news/european-commission-approves-mercks-keytruda-pembrolizumab-in-combination-with-chemotherapy-for-first-line-treatment-of-adults-with-metastatic-squamous-non-small-cell-lung-cancer-nsc/>.

9. Cufer T, Ciuleanu TE, Berzinec P et al. Access to novel drugs for non-small cell lung cancer in central and southeastern Europe: a Central European Cooperative Oncology Group analysis. *Oncologist* 2020; 25(3): e598–e601. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0523.

10. TULUNG. [online]. Available from: <https://tulung.registry.cz/index-en.php>.

11. Kelly. [online]. Available from: <https://kelly.registry.cz/index-en.php>.

12. Bratova M, Skrickova J, Matusikova M et al. Effectiveness of first-line anticancer treatment may predict treatment response in further lines in stage III/IV patients with non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149(19): 17123–17131. doi: 10.1007/s00432-023-05431-5.

13. Institute of Biostatistics and Analyses. Let's turn clinical questions to data-driven answers. [online]. Available from: <https://biostatistika.cz/index-en.php>.

14. Borilova S, Dusek L, Jakubikova L et al. Lung cancer in the Czech Republic. *J Thorac Oncol* 2023; 18(3): 271–277. doi: 10.1016/j.jtho.2022.11.023.

15. Amin M, Edge SB, Greene FL et al. AJCC cancer staging manual, 8th edition, Basel, Switzerland: Springer 2017.

16. Gospodarowicz MK, Wittekind C, Brierley JD. TNM classification of malignant tumours, 8th edition. Geneva 2016.

17. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019; 37(7): 537–546. doi: 10.1200/JCO.18.00149.

18. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50%. *J Clin Oncol* 2021; 39(21): 2339–2349. doi: 10.1200/JCO.21.00174.

19. Velcheti V, Chandwani S, Chen X et al. First-line pembrolizumab monotherapy for metastatic PD-L1-positive NSCLC: real-world analysis of time on treatment. *Immunotherapy* 2019; 11(10): 889–901. doi: 10.2217/imt-2019-0061.

20. Boyer M, Sendur MAN, Rodriguez-Abreu D et al. Pembrolizumab plus ipilimumab or placebo for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50%: randomized, double-blind phase III KEYNOTE-598 study. *J Clin Oncol* 2021; 39(21): 2327–2338. doi: 10.1200/JCO.20.03579.

21. Velcheti V, Chandwani S, Chen X et al. Outcomes of first-line pembrolizumab monotherapy for PD-L1-positive (TPS ≥50%) metastatic NSCLC at US oncology practices. *Immunotherapy* 2019; 11(18): 1541–1554. doi: 10.2217/imt-2019-0177.

22. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10183): 1819–1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.

23. Cains S, Del Riccio M, Vettori V et al. Quitting smoking at or around diagnosis improves the overall survival of lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2022; 17(5): 623–636. doi: 10.1016/j.jtho.2021.12.005.

24. Bilek O, Bořilová S, Grell P et al. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Klin Onkol* 2021; 34 (Suppl 1): 54–64. doi: 10.48095/ccko2021S54.

25. Griesinger F, Sebastian M, Brueckl WM et al. Checkpoint inhibitor monotherapy in potentially trial-eligible or trial-ineligible patients with metastatic NSCLC in the German prospective CRISP registry real-world cohort (AIO-TRK-0315). *JTO Clin Res Rep* 2024; 5(4): 100626. doi: 10.1016/j.jtocrr.2023.100626.

26. Frost N, Kollmeier J, Misch D et al. Pembrolizumab as first-line palliative therapy in PD-L1 overexpressing (≥50%) NSCLC: real-world results with special focus on PS ≥2, brain metastases and steroids. *Clin Lung Cancer* 2021; 22(5): 411–422. doi: 10.1016/j.clcc.2021.02.001.

27. ISMPP. GPP3 Guidelines, 2015. [online]. Available from: <http://www.ismpp.org/gpp3>.

For supplementary tables, see the online version of the article at www.linkos.cz.

Total mesometrial resection for the treatment of cervical cancer – an exploratory study of feasibility, safety and oncological outcomes in developing countries

Totální mezometriální resekce pro léčbu karcinomu děložního čípku – exploratorní studie proveditelnosti, bezpečnosti a onkologických výsledků v rozvojových zemích

Sorokin P.¹, Kulikova S.¹, Stepanyan A.², Davtyan H.², Kuryllo M.³, Oliveira R.⁴, Rezende B.⁴

¹ Department of Gynaecological Oncology, Moscow City Oncology Hospital 62, Moscow, Russia

² Gynecologic Oncology Department, Nairi Medical Center, Yerevan, Armenia

³ Independent researcher, Leipzig, Germany

⁴ Department of Gynecologic Oncology, Londrina Cancer Hospital, Londrina, Brazil

Summary

Background: Total mesometrial resection (TMMR) has shown excellent locoregional control for treatment of cervical cancer without adjuvant radiation therapy in highly selected centers. However, this procedure was never evaluated in resource-limited setting. We hypothesized that the procedure can be reproduced outside the university centers without compromising results. **Materials and methods:** This is a retrospective, observational, multicenter cohort study of patients with IB1–IIB cervical cancer who underwent TMMR in developing countries and omitted adjuvant radiation therapy. **Results:** A total of 124 patients who met the inclusion criteria were identified between 2015 and 2024 in three centers. The median follow-up was 29 months. The relapse rate was 6.1% (2 out of 33) for IB1, 3% (1 out of 33) for IB2, 11.1% (2 out of 18) for IB3, 20% (1 out of 5) for IIA1, and 16% (6 out of 24) for node-positive patients. No relapses were detected among IIA2 and IIB stages (3 and 8 patients, respectively). There was no significant difference ($P = 0.36$) in the relapse rate between patients who met the Sedlis criteria (2.9%) and those who did not (8.8%). **Conclusion:** According to the study, TMMR outcomes can be reproduced without compromising oncologic outcomes. However, prospective evaluation, longer follow-up and a larger cohort are needed to confirm these preliminary data.

Key words

cancer of the uterine cervix – operative surgical procedure – intermediate-risk factors – adjuvant radiotherapy

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

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

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

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



Pavel Sorokin, MD

Department of Gynecologic
Oncology
Moscow City Oncology Hospital
No. 62
Istra, 27, str. 1–30
Moskovskaya Oblast
Russia 143515
e-mail: sorpavel92@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 17. 2. 2025

Accepted/Přijato: 3. 4. 2025

doi: 10.48095/ccko2025201

Souhrn

Východiska: Při totální resekci mezometria (total mesometrial resection – TMMR) byla prokázána vynikající lokoregionální kontrola při léčbě karcinomu děložního čípku bez adjuvantní radioterapie ve vysoce specializovaných centrech. Tento postup však nebyl nikdy hodnocen v podmínkách s omezenými zdroji. Předpokládali jsme, že tento postup lze reprodukovat i mimo univerzitní centra bez ohrožení výsledků. **Materiál a metody:** Jedná se o retrospektivní, observační, multicentrickou kohortovou studii pacientek s karcinomem děložního čípku ve stadiích IB1–IIB, které podstoupily TMMR v rozvojových zemích a u nichž byla vynechána adjuvantní radioterapie. **Výsledky:** Celkem 124 pacientek splňujících inkluzní kritéria bylo sledováno ve třech centrech v období let 2015–2024. Medián doby sledování byl 29 měsíců. Míra relapsu byla 6,1 % (2 z 33) u stadia IB1, 3 % (1 z 33) u stadia IB2, 11,1 % (2 z 18) u stadia IB3, 20 % (1 z 5) u stadia IIA1 a 16 % (6 z 24) u pacientek s postižením lymfatických uzlin. U stadií IIA2 a IIB (3 a 8 pacientek) nebyly zaznamenány žádné relapsy. Nebyl zjištěn významný rozdíl ($p = 0,36$) v míře relapsu mezi pacientkami, které splňovaly Sedlisova kritéria (2,9 %), a těmi, které je nesplňovaly (8,8 %). **Závěr:** Podle této studie lze výsledky TMMR reprodukovat bez ohrožení onkologických výsledků. Pro potvrzení těchto předběžných údajů je však nutné provést prospektivní hodnocení, delší sledování a zapojit větší kohortu pacientek.

Klíčová slova

karcinom děložního čípku – chirurgický zákrok – středně rizikové faktory – adjuvantní radioterapie

Introduction

Despite vaccination and screening programs, cervical cancer still remains a significant healthcare problem in almost all countries, particularly in developing ones [1]. Early-stage disease (IA–IB2 according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2018) can be treated with surgery or radiation therapy [2]. To uphold the curative intention of the surgical treatment, pathological risk factors were defined according to which adjuvant therapy (radiation or chemoradiation) was indicated [3,4]. Adjuvant radiation was applied in every third patient even in presumed low-risk population undergoing radical hysterectomy [5]. Primary locally advanced disease (IB3–IVA) is treated with definitive chemoradiation therapy; however, surgery may be an option for selected patients who are not amenable to or who reject radiation [6].

Adjuvant radiation therapy is mainly given to patients who have intermediate-risk factors, also known as the Sedlis criteria. This treatment option was based on a single randomized controlled trial (RCT) initiated in 1989, even though the difference in overall survival (OS) did not reach statistical significance between the adjuvant radiation therapy and observation groups [7]. Recent data have shown excellent local control without adjuvant radiation due to modifications in surgical techniques [8].

There is only one RCT comparing adjuvant chemotherapy, adjuvant radiation, and observation only in high-risk

cervical cancer patients [9]. In that trial, adjuvant treatment did not improve OS compared to the observation arm. Consequently, current standards based on the GOG 109 trial compare adjuvant radiation therapy and concurrent chemoradiotherapy, but not observation alone [4].

Due to increasing treatment toxicity and short-term complications, the combination of surgery and radiation therapy should be avoided [6,20]. While the main consequence of radical hysterectomy is short-term (except for lymphedema), radiation therapy significantly deteriorates quality of life in almost all aspects for a long time [10–12].

In parallel, Höckel et al. have spent efforts in recent decades to understand the locoregional dissemination of cervical cancer, based on the embryological development of the female genital system. According to a cancer field model, tumor spread is restricted by the Müllerian compartment for a long period during malignant progression. Total mesometrial resection (TMMR) was designed to remove all tissues potentially harboring tumor cells [13–16]. Recently published mature data have shown superior oncologic results for TMMR without adjuvant radiation therapy, compared to the standard of care (surgery and adjuvant radiation therapy based on risk factors) for IB1–IIA2 cervical cancer [17].

Until recently, long-term outcomes were only available from a single-center study [18]. Thus, the main criticism against the spread of the procedure

without radiation therapy was based on the reproducibility of the data. In 2022, Buderath et al. published data from a multicentric registry showing results comparable to Höckel's [19]. Nevertheless, inclusion criteria restrict the popularization of the procedure, because the surgical technique in every participating center must be evaluated on-site by Höckel, which again limits the spread of the procedure.

The prevalence of cervical cancer is a significant social and medical problem in developing countries. In contrast to developed ones, healthcare resources and access to modern radiation therapy equipment may be limited in developing countries. Moreover, TMMR has never been evaluated without the omission of the intraoperative frozen section for specimens and lymph nodes, nor without the supervision of an experienced person. In this study, we present the preliminary results of a cohort of patients from three different centers undergoing TMMR and therapeutic lymphadenectomy (tLND) for cervical cancer FIGO IB–IIB stages without adjuvant radiation therapy in developing countries.

Materials and methods

We conducted a retrospective, observational, cohort multi-institutional study to evaluate long-term outcomes after TMMR and tLND in developing countries. The study was approved by the local ethics committee of the Moscow City Oncology Hospital 62. The selected

centers were identified through a search of articles and videos on YouTube. We also sought recommendations for a proposed surgeon from Höckel. Four centers performing TMMR in developing countries were identified; however, one center was excluded due to a low number of accrued patients. The list of the centers is provided in Tab. 1.

All surgeons in the study participated in the Leipzig School of Radical Pelvic Surgery with at least one TMMR course. All cases were operated on by these surgeons or under their supervision.

All TMMR cases performed for cervical cancer with curative intent were collected from local databases. Pseudonymized data were added to a Microsoft Excel template and sent to the first author. We included patients with histologically confirmed cervical cancer, preoperatively staged IB1–IIB (FIGO 2009). Stage IIB included only cases without bladder involvement and were selected at the discretion of the operating surgeon. There were no age limits. Preoperative imaging included at least pelvic MRI or expert ultrasonography. Abdominal and chest CT or PET/CT was performed at the discretion of the surgeon or tumor board to exclude distant metastases. Examination under general anesthesia was not performed before surgery; however, a pelvic examination by the operating surgeon before the operation was obligatory.

After obtaining the primary data, we excluded the following cases:

- neuroendocrine and endometrioid subtypes;
- neoadjuvant chemotherapy;
- minimally invasive surgery;
- patients treated with adjuvant radiation therapy;
- less than 6 months since the surgery date.

Surgical procedure

TMMR was performed according to the description by Höckel [17]. The procedure began with therapeutic lymph node dissection. Despite Höckel's protocol for TMMR requiring a frozen section for all removed lymph nodes, none of the included centers had the feasibility for it. Instead, only enlarged lymph

Tab. 1. Baseline characteristics

Characteristic	Value
age (median, IQR)	45 (38.5–54.5)
age (mean, min–max, SD)	46.5 (22–85, 12.1)
ASA physical status classification system	
ASA 1	88 (71%)
ASA2	36 (29%)
BMI (median, IQR)	26 (24–29.3)
histological type	
squamous cell carcinoma	87 (70.2%)
adenocarcinoma	30 (24.2%)
adenosquamous carcinoma	7 (5.6%)
FIGO stage (2018) at diagnosis	
IB1	35 (28.2%)
IB2	46 (37.1%)
IB3	27 (21.8%)
IIA1	5 (4%)
IIA2	5 (4%)
IIB	6 (4.8%)
node-positive	8 (6.5%)
preoperative tumor size, mm (median, IQR)	29.5 (18–40)
preoperative tumor size, mm (mean, SD)	29.9 (14.7)
type of lymph node dissection	
first line	26 (21%)
first + second lines	66 (53.2%)
first + second + third + fourth lines	32 (25.8%)
skin-to-skin time, min (mean, SD)	246 (66.4)
estimated blood loss, ml (mean, SD)	161 (109)
length of hospital stay (mean, SD)	5.2 (3.4)
Clavien-Dindo grade III complications	6 (4.8%)
Clavien-Dindo grade IV–V complications	0
center name	
Armenia	45 (36%)
Brazil	50 (40%)
Russia	29 (23%)

ASA – American Society of Anesthesiologists, FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics, IQR – interquartile range, SD – standard deviation

nodes were assessed during surgery. In cases of metastases, paraaortic lymph node dissection was performed without aborting the hysterectomy. If no enlarged nodes were found during tLND,

at least second-line lymph nodes (common iliac and presacral) should be removed for tumors larger than 2 cm. For tumors smaller than 2 cm, only first-line tLND (external iliac, obturator, presciatic)

Tab. 2. Histopathological characteristics.

Characteristic	Value
tumor size, mean (SD), mm	32 (16.4)
tumor size, median (IQR), mm	30 (20–43.8)
FIGO stage (2018):	
IB1	33 (26%)
IB2	33 (26%)
IB3	18 (14.5%)
IIA1	5 (4%)
IIA2	3 (2.4%)
IIB	8 (6.5%)
IIIC	24 (19.4%)
depth of cervical stroma invasion	
1/3	35 (28.2%)
2/3	34 (27.4%)
3/3	55 (44.4%)
LVSI-positive	56 (45.2%)
Sedlis criteria positive	34 (27.4%)
high-risk factors	33 (26.6%)
ontogenetic stage	
oT1	97 (78.2%)
oT2	27 (21.8%)
number of lymph nodes, median (IQR)	37 (29–50)
number of positive lymph nodes, median (IQR)	2 (1–3)
R1 resection	1 (<1%)
uterine corpus involvement	15 (12.1%)

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics, IQR – interquartile range, LVSI – lymph-vascular space invasion, SD – standard deviation

was performed. After tLND, TMMR was proceeded. During that, fallopian tubes, uterine corpus, uterine cervix, vascular and ligamentous mesometria and at least upper third of vagina were removed. A frozen section for the TMMR specimen was omitted in most cases, except in cases of doubt about vaginal resection margins involvement. Ovarian preservation was considered in premenopausal women.

Adjuvant treatment

Adjuvant chemotherapy without irradiation was recommended for node-positive patients. However, in the case of

a single node metastasis, adjuvant therapy might be omitted. In cases of parametrial involvement, observation or adjuvant (chemo)radiation therapy was discussed with the patient. In the case of positive vaginal margins, close surveillance, re-excision (if possible), or adjuvant (chemo)radiotherapy was discussed. For other situations, no additional treatment was recommended.

Follow-up

Patients underwent follow-up according to local guidelines or at the surgeon's discretion. Follow-up was performed every 3 months for the first two years

and included examination by a gynecological oncologist and pelvic MRI or pelvic and renal ultrasonography. For cases with potentially higher recurrence probability, a CT scan was carried out during follow-up. From years two to five, semi-annual pelvic examinations and pelvic and renal ultrasonography were performed. After five years, patients were followed up annually or on a volunteer basis.

To define patient status, we retrieved data from the local health information system or contacted the patient directly if data were unavailable at the host institution. We classified tumor relapses as local (including any pelvic tissues), distant, or both. The primary outcome is disease-free survival (DFS), defined as the time from the surgery date to the relapse date. Secondary endpoints include histopathological characteristics, relapse pattern, and OS.

The Sedlis criteria were defined as positive if at least two of the following parameters were met: lymphovascular space invasion (LVSI), more than one-third of cervical stroma invasion, and tumor size greater than 4 cm. Patients were considered high-risk if at least one of the following factors was present: parametrial involvement, positive resection margins, or lymph node metastases.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and IBM SPSS 26. Medians with interquartile range (IQR) and means with standard deviation (SD) are given for quantitative data. For survival analysis, Kaplan-Meier curves were drawn using SPSS. For comparison of survival data, a log-rank test was used.

Results

A total of 179 patients who underwent TMMR for cervical cancer were identified in three institutions between February 2015 and June 2024 (Armenia – since 2015, Brazil – since 2020, Russia – since 2022). According to the exclusion criteria, we excluded 15 patients who received neoadjuvant chemotherapy, 11 patients who were operated on laparoscopically, 10 patients who received adjuvant radiation therapy, and 1 patient who had a neuroendocrine tumor. A total of 18 patients were operated on

Tab. 3. Survival and relapse pattern.

FIGO stage	Number of patients, N (%)	Relapses, N (%)	Median follow-up, months	Relapse details
IB1	33 (26.6%)	2 (6.1%)	35	1 – adenosquamous carcinoma, pelvic relapse in 27 months after surgery, treated with surgery and EBRT, patient died in 9 months after relapse. 2 – squamous cell carcinoma, pelvic relapse in 5 months, treated with EBRT, patient died in 29 months after relapse. Both Sedlis-negative.
IB2	33 (26.6%)	1 (3%)	26	1 – endocervical adenocarcinoma, mesorectal lymph nodes and lung metastases in 9 months after surgery. Patient died in 10 months after relapse. Treatment with chemotherapy. Sedlis-negative.
IB3	18 (14.5%)	2 (11.1%)	28.5	1 – squamous cell carcinoma, 85 mm in diameter, pelvic relapse in 12 months after surgery, treated by chemoradiation therapy. Patient still alive without evidence of disease (3 years after relapse). Sedlis-negative. 2 – squamous cell carcinoma, 56 mm in diameter, mesorectal and retroperitoneal lymph nodes and liver metastases in 7 months after surgery. Patient died 8 months after relapse. Sedlis positive.
IIA1	5 (4%)	1 (20%)	36	1 – squamous carcinoma, mesorectum lymph nodes relapse in 14 months after surgery, treatment with chemoradiation therapy. Patient is still alive without evidence of disease (28 months after relapse). Sedlis negative.
IIA2	3 (2.4%)	0	36	–
IIB	8 (6.5%)	0	28	–
IIIC	24 (19.4%)	4 (16%)	31.5	1 – pelvic relapse in 19 months after surgery, treated by EBRT. Patient is alive without evidence of disease 8 months after relapse. 2 – distant metastases in 8 months after surgery. Patient is alive for 16 months after relapse, ongoing treatment (chemotherapy). 3 – pelvic relapse (probably, lymph nodes) in 7 months after surgery. Treated by chemoradiation therapy, without evidence of disease in 30 months after relapse. 4 – vaginal stump relapse in 2 months after surgery, treated by chemoradiation therapy. Patient died due to radiation therapy complications.

EBRT – external beam radiation therapy, FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

in the last 6 months and were excluded. Therefore, 124 patients met the inclusion criteria and were included in the final analysis. The median follow-up was 29 months. Preoperative characteristics are listed in Tab. 1. According to FIGO 2018, 28.2% of patients had stage IB1, 37.1% had stage IB2, 21.8% had stage IB3, 4% had stage IIA1, 4% had stage IIA2, and 4.8% had stage IIB. Among them, 8 patients (6.5%) had enlarged lymph nodes considered metastatic. The median preoperative tumor size was 29.5 mm.

Perioperative details

The mean operative time was 246 minutes (SD 66.4 minutes). The mean blood loss was 161 ml. Only the first line of lymph nodes was removed in 21% of

cases; the first and second lines in 53.2%, and the first to fourth lines in 25.8% of cases. The median number of removed lymph nodes was 37. The mean length of hospital stay was 5.2 days. Postoperative complications of Clavien-Dindo grade III occurred in 5 cases (4%). Among them were 2 cases of ureteral injury that required stenting, 2 cases of wound dehiscence, and 1 case of bladder injury during self-catheterization. No Clavien-Dindo IV-V complications occurred in our cohort. Twenty-two patients (17.7%) received adjuvant chemotherapy.

Postoperative histopathological characteristics

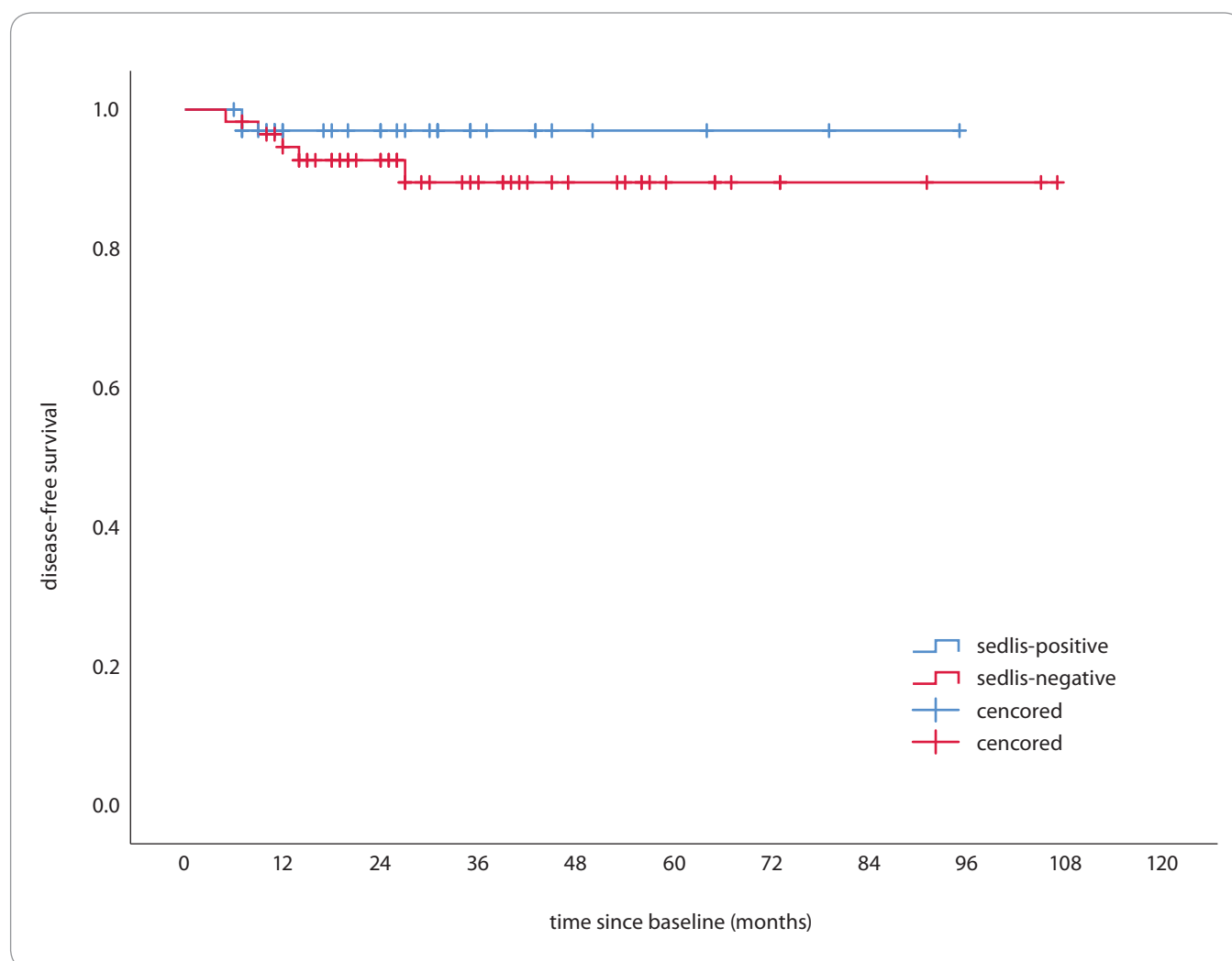
The mean postoperative tumor size was 32 mm. Among the patients, 26% were staged as IB1, 26% as IB2, 14.5% as IB3,

4% as IIA1, 2.4% as IIA2, 6.5% as IIB, and 19.4% as IIIC. A total of 27.4% of patients met the Sedlis criteria, and 26.6% of patients were considered as a high-risk group. The median number of positive lymph nodes was 2.

Oncologic outcomes

Overall, 10 relapses were observed (8.1%). The relapse rate was 6.1% (2 out of 33) for IB1, 3% (1 out of 33) for IB2, 11.1% (2 out of 18) for IB3, 20% (1 out of 5) for IIA1, and 16% (4 out of 24) for node-positive patients. No relapses were detected among IIA2 and IIB stages (3 and 8 patients, respectively). Detailed relapse specifications are listed in Tab. 3

Among 34 patients who met the Sedlis criteria with a median follow-up of 26 months, 1 patient experienced a re-



Graph 1. Disease-free survival of high-risk negative patients with or without Sedlis criteria.

lapse (2.9%). In contrast, the relapse rate for patients without the Sedlis criteria and high-risk factors (57 patients) was 8.8% (5 patients, with a median follow-up of 30 months). There was no statistically significant difference in DFS ($P = 0.36$) (Graph 1). A total of 33 patients (26.6%) had high-risk factors and 4 relapses (12.1%) occurred in this subgroup. The median follow-up was 29 months. There were no statistically significant differences in DFS compared to patients without high-risk factors ($P = 0.58$) (Graph 2).

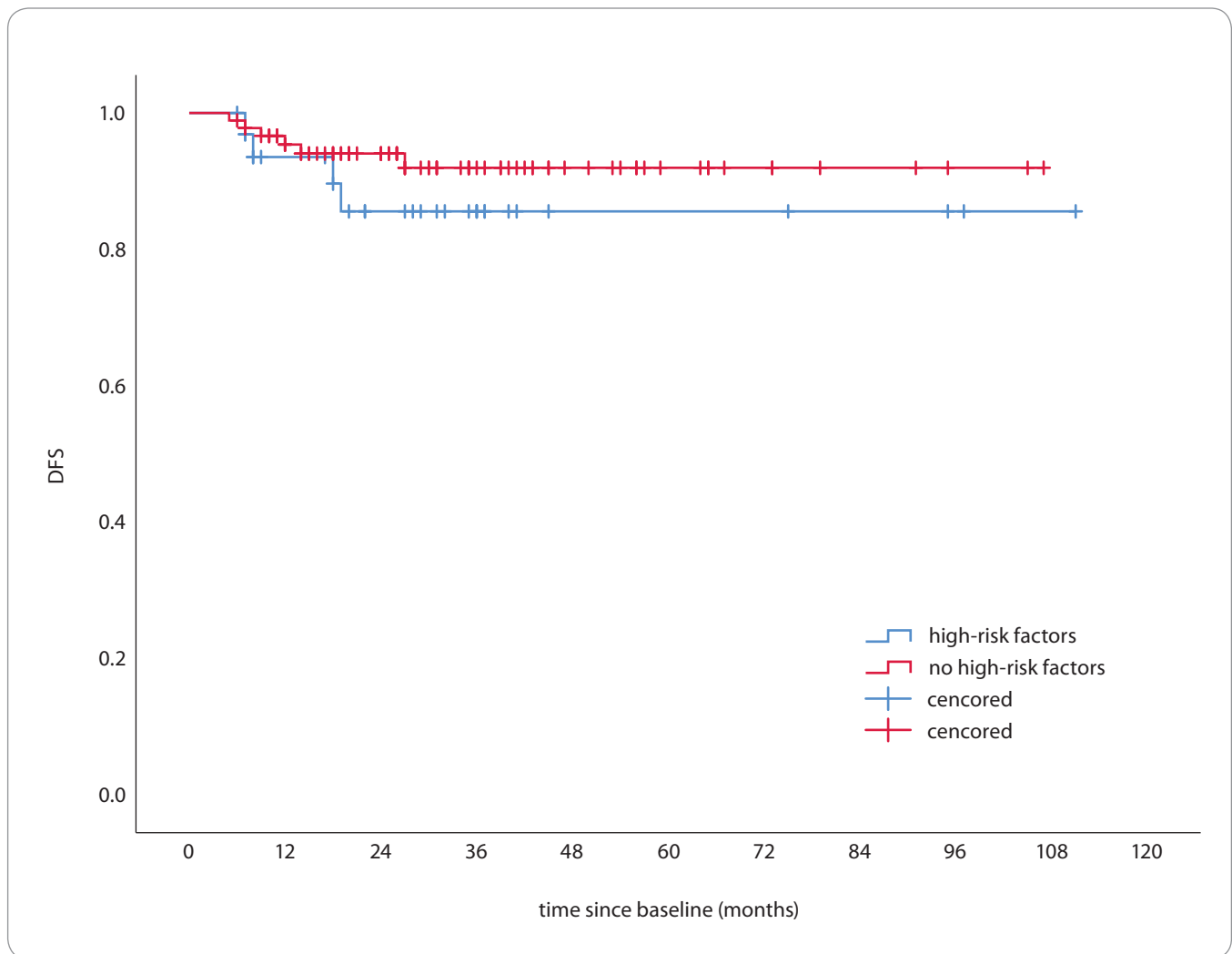
Discussion

In this study, we present the first multicenter retrospective cohort of patients treated according to the cancer field theory through total mesometrial re-

section and therapeutic lymph node dissection with original protocol deviation. The main point was the omission of the intraoperative frozen section for every single case. In contrast, the extension of tLND was planned according to the preoperative tumor size and gross intraoperative findings. The overall relapse rate was 8.1%, despite the omission of radiation therapy. This result corresponds with previously published data [18,19].

We found no differences in DFS for patients with or without the Sedlis criteria. This finding aligns with data previously published by Cibula [4]. The omission of adjuvant radiation therapy in this group of patients does not appear to affect tumor control, but it may prevent over-treatment with life-long consequences.

The analysis of high-risk patients showed comparable results to the standard of care, with a 12.1% relapse rate in patients with metastatic lymph nodes, parametrial involvement, and R1 resection (vaginal margin). Interestingly, there were no relapses among the 8 patients who had stage IIB without lymph node metastasis. The main challenge relates to the preoperative evaluation of the extent of parametrial involvement, for which the therapeutic potential of TMMR may be adequate. For a patient with a positive vaginal margin, strict follow-up was selected, and no relapse was detected 26 months after surgery. Patients without node metastasis but classified as high-risk avoided any adjuvant therapy in the intention-to-treat cohort. However, patients who had lymph node



Graph 2. Disease-free survival of patients with or without high-risk factors.

metastasis received 6 cycles of carboplatin + paclitaxel chemotherapy to reduce the distant relapse rate. The rationale for this approach is based on the suggestion of a higher distant relapse rate than local relapse. However, there is no high-quality data to confirm this protocol.

Despite the promising results of TMMR and therapeutic lymph node dissection, we encountered several obstacles during the implementation of the procedure. First, the concept behind TMMR is based on a completely different approach to pelvic anatomy. Some terms (e.g., distal mesoureter or mesometria) might be misleading for gynecological oncologists, pathologists, and radiologists and require additional explanation in correlation with conventional anat-

omy [20]. Second, the learning curve is challenging but replicable. Despite the Buderath's study, none of the surgeons in this study operated under direct supervision by Höckel or his substitutes. Nevertheless, we maintained contact with the Höckel's team, especially during the learning curve. The fact that a portion of the patients included in the analysis were operated on during the learning curve may have negatively impacted the results. Third, some patients sought a second opinion at other centers and were assigned radiation therapy. Ten patients were excluded from the analysis because they chose to be irradiated after the decision-making process.

We emphasize that conducting a randomized controlled trial in this field is almost impossible. Cervical cancer has

become relatively rare in gynecological surgery services even in developing countries. Consequently, only a few surgeons are dedicated to performing radical cervical cancer surgery. Modifying the operation technique is time-consuming, and it is challenging to standardize radical hysterectomy techniques without a surgeon who is experienced in other styles of surgery. Moreover, convincing an experienced surgeon to adopt a different type of surgery can be difficult.

Conclusions

The preliminary results of our study are encouraging; however, longer follow-up and prospective data collection are necessary to gather stronger evidence concerning the oncological efficacy of TMMR.

Acknowledgements: We would like to express our sincere gratitude to Professor Höckel for his invaluable assistance in understanding ontogenetic anatomy and cancer field surgery. His continuous support and prompt feedback were instrumental in guiding us through learning curve of the procedure.

References

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.
2. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-lla cervical cancer. *Lancet* 1997; 350(9077): 535–540. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02250-2.
3. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1999; 73(2): 177–183. doi: 10.1006/gyno.1999.5387.
4. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1606–1613. doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
5. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(20): 1895–1904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395.
6. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer – update 2023. *Virchows Arch* 2023; 482(6): 935–966. doi: 10.1007/s00428-023-03552-3.
7. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 169–176. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.019.
8. Cibula D, Abu-Rustum NR, Fischerova D et al. Surgical treatment of “intermediate risk” lymph node negative cervical cancer patients without adjuvant radiotherapy – a retrospective cohort study and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2018; 151(3): 438–443. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.018.
9. Lahousen M, Haas J, Pickel H et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: a randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol Oncol* 1999; 73(2): 196–201. doi: 10.1006/gyno.1999.5343.
10. Sorokin P, Kulikova S, Nikiforchin A et al. Impact of various treatment modalities on long-term quality of life in cervical cancer survivors. *Cureus* 2024; 16(9): e68942. doi: 10.7759/cureus.68642.
11. Frumovitz M, Sun CC, Schover LR et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7428–7436. doi: 10.1200/JCO.2004.00.3996.
12. Derks M, van Lonkhuijzen LR, Bakker RM et al. Long-term morbidity and quality of life in cervical cancer survivors: a multicenter comparison between surgery and radiotherapy as primary treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27(2): 350–356. doi: 10.1097/IGC.0000000000000880.
13. Höckel M, Horn LC, Manthey N et al. Resection of the embryologically defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10(7): 683–692. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70100-7.
14. Höckel M, Kahn T, Eienkel J et al. Local spread of cervical cancer revisited: a clinical and pathological pattern analysis. *Gynecol Oncol* 2010; 117(3): 401–408. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.02.014.
15. Höckel M, Horn LC, Tetsch E et al. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol* 2012; 125(1): 168–174. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.12.419.
16. Kubitschke H, Wolf B, Morawetz E et al. Roadmap to local tumour growth: insights from cervical cancer. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12768. doi: 10.1038/s41598-019-49182-1.
17. Falconer H, Norberg-Hardie A, Salehi S et al. Oncologic outcomes after Total Mesometrial Resection (TMMR) or treatment according to current international guidelines in FIGO (2009) stages IB1-IB2 cervical cancer: an observational cohort study. *eClinicalMedicine* 2024; 73: 102696. doi: 10.1016/j.eclim.2024.102696.
18. Höckel M, Wolf B, Schmidt K et al. Surgical resection based on ontogenetic cancer field theory for cervical cancer: mature results from a single-centre, prospective, observational, cohort study. *Lancet Oncol* 2019; 20(9): 1316–1326. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30389-4.
19. Buderath P, Stukan M, Ruhwedel W et al. Total mesometrial resection (TMMR) for cervical cancer FIGO IB–IIA: first results from the multicentric TMMR register study. *J Gynecol Oncol* 2022; 33(1): e9. doi: 10.3802/jgo.2022.33.e9.
20. Kostov S, Sorokin P, Rezende B et al. Radical hysterectomy or total mesometrial resection – two anatomical concepts for surgical treatment of cancer of the uterine cervix. *Cancers* 2023; 15(21): 5295. doi: 10.3390/cancers15215295.

Úspěšná léčba sepse způsobené multirezistentní *Pseudomonas aeruginosa* pomocí cefiderokolu u hematologické imunokompromitované pacientky po alogenní transplantaci krvetvorby

Successful treatment of sepsis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* using cefiderocol in an immunocompromised hematological cancer patient following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Navrátil M.

Klinika hematologické LF OU a FN Ostrava

Souhrn

Východiska: V současné době máme k dispozici nové antibiotikum cefiderokol k léčbě infekcí způsobených multirezistentními gramnegativními bakteriemi. Tyto infekce bývají výsledkem předchozí opakované antibiotické terapie zvláště pak u pacientů imunokompromitovaných.

Případ: V kazuistice ukazujeme případ mladé pacientky s akutní leukémií s komplikující infekcí v oblasti rekta a anu s rozvojem sepse způsobené *Pseudomonas aeruginosa* se sníženou citlivostí ke karbapenémům v časně době po alogenní transplantaci krvetvorby pro akutní leukemii, kdy je vystavena navíc vedlejšímu účinku chemoterapie a imunosupresiv. Zároveň poukazyujeme na nežádoucí účinky doposud používaných antibiotik typu kolimycin a jejich interakce s dalšími léky s rozvojem orgánové toxicity. **Závěr:** Nově dostupné antibiotikum cefiderokol s nízkým potenciálem nežádoucích účinků a lékových interakcí prokázalo u popisované pacientky benefit v léčbě závažné pseudomonádové infekce.

Klíčová slova

cefiderokol – *Pseudomonas aeruginosa* – sepsis

Summary

Background: In present days we have the possibility to use new antibiotic drug cefiderocol for the treatment of multiple drug resistant bacterial infections. These infections are the result of preceding and repeating antibiotic therapy mainly in immunocompromised patients. **Case:** In our case report we present a young woman with acute leukemia with complicated infection in the perianal and rectal area with sepsis development caused by *Pseudomonas aeruginosa* with lower sensitivity for carbapenems at the early time of allogeneic transplantation of hematopoiesis due to acute leukemia, when she is under the negative influence of chemotherapy and immunosuppressive drugs. We emphasize the adverse effects of colimycine type antibiotics and their interactions with other drugs with the organ toxicity development. **Conclusion:** The newly available antibiotic cefiderocol with low potential of adverse events and drug interactions demonstrates a benefit in the treatment of the patient described.

Key words

cefiderocol – *Pseudomonas aeruginosa* – sepsis

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

The authors declare that 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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Milan Navrátil
Klinika hematologické LF OU
a FN Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava
e-mail: milan.navratil@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 1. 2025
Přijato/Accepted: 24. 4. 2025

doi: 10.48095/ccko2025209

Úvod

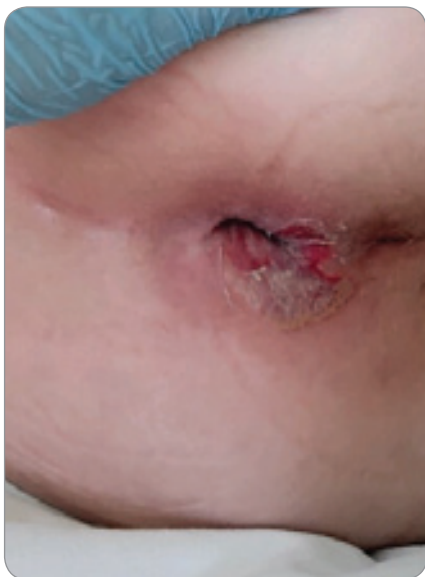
Infekce multirezistentními bakteriemi v současné době představují vážný problém a podílí se na zvyšování morbidity i mortality u hospitalizovaných pacientů. U pacientů, kteří mají z nějakého důvodu kompromitovanou imunitu, jsou pak tyto infekce život ohrožující a mohou výrazně zhoršovat celkové přežití u této skupiny pacientů. U hematologických pacientů je dána porucha imunity nejen samotným onemocněním, ale i léčbou, která je imunosupresivní. U této skupiny pacientů jsou opakovaně používána širokospektrá antibiotika pro zvládnutí infekčních komplikací po absolvování chemoterapie nebo jiné moderní biologické léčby, kdy negativním důsledkem je selekce multirezistentních kmenů bakterií, které jsou pak jen omezeně citlivé na antibiotika. V neposlední řadě pak právě hematologičtí pacienti po alogenní transplantaci krvetvorby užívají ještě další léky, které mohou kromě imunosuprese i negativně ovlivňovat funkci jednotlivých orgánů a v kombinaci s antibiotikem pak mohou ještě prohlubovat svůj organotoxický potenciál, jako např. nefrotoxicitu, hepatotoxicitu a jiné. V poslední době se v klinickém používání objevují nová antibiotika, která vykazují velmi dobrý efekt na léčbu multirezistentních bakterií a zároveň nemají tak výrazně vyjádřeny nežádoucí účinky. Patří k nim např. cefiderokol, imipenem/cilastatin/relebaktam nebo azteronam/avibaktam. Jejich použití by mělo být vyhrazeno pouze pro specializovaná pracoviště se zvažováním všech skutečností, ze kterých může pacient profitovat. Cefiderokol je nové antibiotikum schválené k používání v Evropě v roce 2020. Je ze skupiny cefalosporinů a je určeno k léčbě infekcí způsobených multirezistentními bakteriemi vč. *Pseudomonas aeruginosa*. Jeho mechanismus účinku je specifický, váže se na železo, a transportem pro železo tak vniká přímo do bakterií, kde působí baktericidně. Profil nežádoucích účinků je velmi příznivý [1–3].

Popis případu

Osmnáctiletá žena bez komorbidit s diagnózou akutní nediferencované leukemie po standardní indukční léčbě (daunorubicin, cytosinarabinosid, ve-

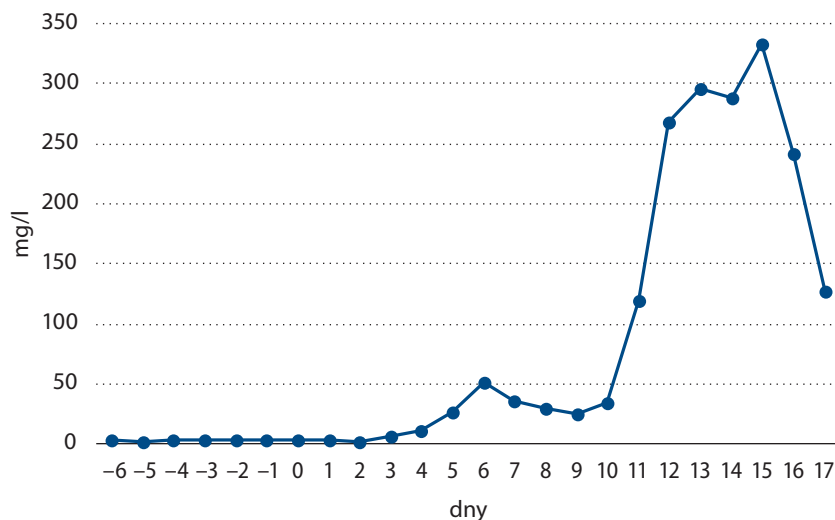
netoklax) nedosáhla 20. den od zahájení dostatečné blastoredukce, a proto byla následně léčena reindukční chemoterapií (fludarabin, cytosinarabinosid, idarubicin a venetoklax). Následovalo období dlouhého dřevného útlumu s absolutní neutropenií trvající 38 dní, kdy měla pacientka opakovaně epizody febrilní neutropenie zaléčené širokospektrými antibiotiky. U pacientky dominuje od počátku hospitalizace sklon k zácpě a po cíleném zjišťování vyšlo najevo, že mívala tyto problémy dlouhodobě i před hospitalizací. V polovině této dlouhodobé neutropenie se u pacientky objevuje bolestivost konečníku, defekt kůže a sliznice v oblasti rekta a rozvoj flegmony perianálně. Ze střeva z rekta byla vykultivována karbapenemáza rezistentní *Pseudomonas aeruginosa*, současně byla pacientka na empirické kombinaci antibiotik ceftazidim/avibaktam, amikacin a vankomycin. Dle předběžných výsledků bylo známo, že *Pseudomonas* je citlivá jen na kolimycin, a proto jsme nahradili ceftazidim/avibaktam a amikacin monoterapií kolimycinem. Nadále však přetrvávaly febrilie a vysoký stovkový CRP, navíc třetí den od nasazení kolimycinu došlo k elevaci kreatininu i močoviny a velmi rychle se snižovala diuréza. Následovala změna antibiotik za dostupný imipenem/cilastatin/relebaktam, přičemž v té době jsme ještě neměli standardně dostupné citlivosti pro toto nové širokospektré antibiotikum. Od jeho nasazení došlo k poklesu CRP a klinickému zlepšení stavu, pomohla i aplikace granulocytárních růstových faktorů (filgrastim) a vzestup neutrofilních granulocytů, což bývá mnohdy zásadní faktor v boji proti bakteriální infekci. Stran základního onemocnění (leukemie) pacientka dosáhla kompletní remise. Od počátku diagnózy leukemie bylo jasné, že pacientka je pro rizikovitost relapsu leukemie indikována k alogenní transplantaci krvetvorby, což bylo paralelně organizováno vyhledáváním vhodného dárce v registrech dárců krvetvorných buněk po dosažení kompletní remise. Na překlenutí doby do transplantace byly pacientce podány dva cykly konsolidační léčby 5-azacytidinem a venetoklaxem v intervalech 4–5 týdnů s cílem co nejmenší he-

matologické i slizniční toxicity vzhledem k prodělané život ohrožující závažné infekční komplikaci. Pravidelně byly prováděny i screeningové mikrobiologické stěry z rekta, z dutiny ústní a kontroly moči, vše nadále s negativním nálezem. Pět týdnů od poslední konsolidační terapie jsme přistoupili k alogenní transplantaci krvetvorby od nepříbuzného dárce, muže, HLA shoda 9 z 10. Jako přípravný režim byl na našem pracovišti použit standardní nemyeloablativní režim fludarabin a melfalan a jako imunosuprese cyklosporin ode dne –1, mykofenolát mofetil ode dne +1 a po transplantaci cyklofosamid v den +3 a +5. Podání samotného přípravného režimu vč. převodu štěpu nativních alogenních krvetvorných hematopoetických buněk proběhlo bez komplikací. Screeningové mikrobiologické odběry (stěry z rekta a dutiny ústní a moč) byly kultivačně negativní. V den převodu štěpu (den 0) již byla pacientka neutropenická s absolutním počtem neutrofilů pod $0,1 \times 10^9/l$. Třetí den po transplantaci se objevuje mírný průjem jako projev aborální mukozitidy. Pátý den se pak objevuje epizoda febrilní neutropenie a mírná bolestivost v oblasti podrážděného konečníku, i když zevně nebylo žádné zánětlivé postižení patrné. Nasadili jsme standardní empirickou kombinaci používanou na našem pracovišti – fosfomycin a amikacin. V ten samý den byl odebrán screeningový odběr – stěr z rekta – a kultivačně (výsledek byl znám až za další 2 dny) je ve výsledku *Pseudomonas aeruginosa* se sníženou citlivostí ke karbapenemům. Postupně se u pacientky v těchto 2 dnech zhoršuje bolestivost konečníku a objevuje se perianálně kožní defekt s flegmonou, který přechází i na sliznici rekta (obr. 1). Pacientka byla proto převedena na bezesobkovou stravu, která byla následně pro nechutenství a snížený perorální příjem stravy doplněna přechodně i parenterální výživou. Úvodní kombinace fosfomycin a amikacin jsme nahradili kolimycinem a vzhledem k anamnéze závažné a v podstatě podobné komplikace před 4 měsíci v době po reindukční chemoterapii jsme následně nasadili i imipenem/cilastatin/relebaktam v kombinaci s vankomycinem [4,5]. Zároveň jsme po-

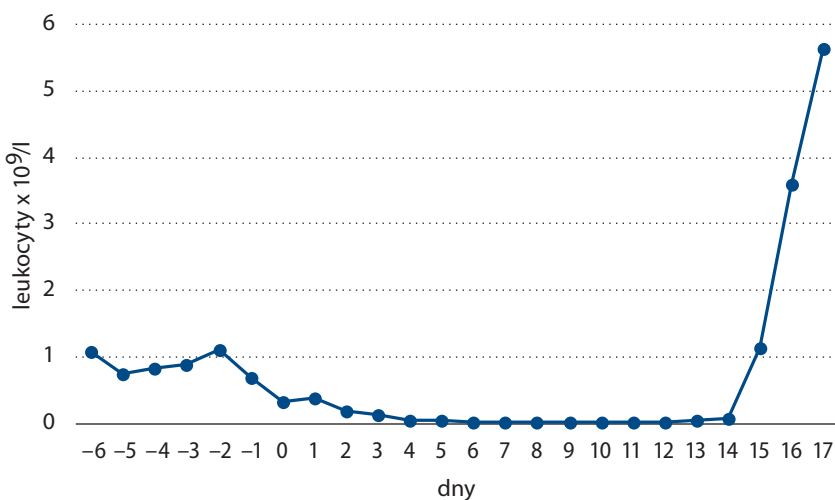


Obr. 1. Perianální afekce v důsledku infekce *Pseudomonas aeruginosa*.

žádali mikrobiologickou laboratoř o provedení testu citlivosti na imipenem/cilastatin/relebaktam a cefiderokol. Toto vše proběhlo v den +10 a +11 po transplantaci. Stav pacientky se horšil, velmi rychle došlo k oligurii, elevaci renálních parametrů, retenci tekutin, pacientka byla hemodynamicky normotenzní, ale byla výrazná sinusová tachykardie 130/min a rozvíjela se i klidová dušnost při retenci tekutin. Zároveň bolestivost konečníku vyžadovala aplikaci kontinuálního opiátu intravenózně. Zavedena byla i podpora granulocyty stimulujícími faktory (filgrastim) ve standardním dávkování. Kontinuální diuretická podpora však nevedla k dostatečné diuréze, a proto i když ještě parametry urey a kreatininu nedosahovaly dialyzačních hodnot, ode dne +12 byla pacientka napojena na kontinuální náhradu renálních funkcí. Zároveň v den +12 nám mikrobiologická laboratoř sděluje, že má pacientka pozitivní hemokultury, ve kterých je *Pseudomonas aeruginosa* se sníženou citlivostí ke karbapenemům a že kmen není citlivý na imipenem/cilastatin/relebaktam, ale je citlivý na cefiderokol. Vzhledem k progredujícímu renálnímu selhávání a mikrobiologickým výsledkům jsme upravili antibiotickou terapii na kombinaci cefiderokol a linezolid – vankomycin nahrazujeme linezolidem (snížení potenciálně další renální



Graf 1. Vývoj denních hodnot CRP během hospitalizace. den 0 = den transplantace



Graf 2. Vývoj denních hodnot leukocytů během hospitalizace. den 0 = den transplantace

toxicity vankomycinu). Stav pacientky se ode dne +13 začíná zlepšovat s poklesem CRP (graf 1) a rozvojem spontánní diurézy. V den +14 je ukončena kontinuální náhrada renálních funkcí, renální parametry se postupně upravují, zároveň se v krevním obraze začínají restituovat leukocyty i krevní destičky jako známky přihojování alogenní krve tvorby (graf 2). Klinicky ustupuje retence tekutin, dušnost, bolestivost v oblasti konečníku. V následujících dnech je již pa-

cientka afebrilní, při narůstajících leukocytech se demarkuje poměrně rozsáhlý defekt v oblasti konečníku s postupnou granulací spodiny a hojením. Neutrofilů pak nad $0,5 \times 10^9/l$ již v den +15, což jistě významně přispělo ke zvládnutí této závažné infekční komplikace. Velmi rychle byly vysazeny i opiáty a analgetika. Linezolid byl po úpravě neutrofilů a leukocytů vysazen po 5 dnech a cefiderokol byl podáván do dne +23 (tedy celkem 11 dní). Pacientka je postupně převedena na per-

orální medikaci vč. imunosupresiv, defekt v oblasti konečníku je ošetřován lokálně a pacientka je propuštěna do domácího ošetřování v den +27 po alogenní transplantaci krvetvorby.

Závěr

Uvedená kazuistika ukazuje nové možnosti léčby závažných infekcí způsobených gramnegativními multirezistentními bakteriemi u imunokompromitovaných pacientů. Velikou výhodou je příznivý profil nežádoucích účinků i lékových interakcí cefiderokolu u této skupiny pacientů, protože právě tito pacienti chronicky užívají další léky vč. imunosupresiv, které jsou potenciálně toxické. Jedinou ze současných nevýhod této léčby je její ekonomická náročnost – cena denní dávky se v současné době pohybuje okolo 20 000 Kč. S infekcemi multirezistentními bakteriemi se budeme jistě setkávat i nadále, i když se jednotlivá pracoviště snaží ra-

cionalizovat svou antibiotickou politiku tak, aby nedocházelo k nárůstu rezistencí. Na druhé straně moderní hematologická léčba se nyní rozšiřuje napříč diagnózami i stran věkového složení pacientů s cílem kurability základního onemocnění, což je ovšem spojeno s nárůstem infekčních komplikací jako nežádoucího účinku této moderní léčby. Cefiderokol nyní představuje další součást arzenálu, který je možno v takových případech nasadit. Jeho použití musí být vždy jasně opodstatněné i z toho důvodu, abychom zabránili šíření rezistence i na toto antibiotikum [6], a musí být vždy pod přísným dohledem nejen specialistů léčících základní onemocnění, ale i v těsné spolupráci s mikrobiologi, epidemiologi a antibiotickými centry při mikrobiologických laboratořích.

Literatura

1. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carba-

penem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(2): 226–240. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.

2. Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, chemistry, and in vivo profiles of a novel siderophore cephalosporin. *Clin Infect Dis* 2019; 69 (Suppl 7): S538–S543. doi: 10.1093/cid/ciz826.

3. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S et al. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*. 2019; 79(3): 271–289. doi: 10.1007/s40265-019-1055-2.

4. Lasarte-Monterrubio C, Fraile-Ribot PA, Vázquez-Ucha JC et al. Activity of cefiderocol, imipenem/relebactam, cefepime/taniborbactam and cefepime/zidebactam against ceftolozane/tazobactam- and ceftazidime/avibactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77(10): 2809–2815. doi: 10.1093/jac/dkac241.

5. Santerre Henriksen A, Jeannot K, Oliver A et al. In vitro activity of cefiderocol against European *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp., including isolates resistant to meropenem and recent β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Microbiol Spectr* 2024; 12(4): e0383623. doi: 10.1128/spectrum.03836-23.

6. Teran N, Egge SL, Phe K et al. The emergence of cefiderocol resistance in *Pseudomonas aeruginosa* from a heteroresistant isolate during prolonged therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2024; 68(1): e0100923. doi: 10.1128/aac.01009-23.

Long-term treatment efficacy in a rapid growth malignant undifferentiated lung tumor

Účinnost dlouhodobé léčby u rychle rostoucího maligního nediferencovaného nádoru plic

Maezawa Y.¹, Sasatani Y.¹, Ohara G.¹, Okauchi S.¹, Kawai H.², Satoh H.¹

¹ Division of Respiratory Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Japan

² Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan

Summary

Background: Treatment of patients with malignant undifferentiated lung tumors who also have diffuse lung disease is difficult, especially when the tumor grows rapidly. Herein we present a malignant undifferentiated tumor of the lung with rapid growth. **Case:** A 57-year-old man was diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease and was receiving inhalation of long-acting muscarinic antagonist / long-acting beta2 agonist. At the age of 65, dyspnea became worse and he had hemoptysis. A chest radiograph revealed an 11 × 9 mm nodule in the right upper lung field. This nodule grew to 89 × 60 mm and 102 × 68 mm on radiographs taken 63 and 79 days after the date of the first radiograph. The volume doubling times were 7 and 23 days, respectively, and it was a rapidly growing, highly malignant tumor. The tissue specimens obtained by percutaneous biopsy from this lesion was pathologically diagnosed as malignant undifferentiated tumor of the lung. Chemotherapy including immune checkpoint inhibitors was effective. Although the patient still has cancer, he is constantly undergoing treatment 2.5 years after its initiation. **Conclusion:** It is interesting to note that the course of the rapidly growing lung tumor and the effectiveness of chemotherapy including immune checkpoint inhibitors in patients with such a rapid growth. We believe that information about the clinical course of this patient may provide insight into the treatment of future patients who may have a similar clinical course.

Key words

malignant – undifferentiated tumor – lung – rapid growth – immune checkpoint inhibitor – long-term efficacy

Souhrn

Východiska: Léčba pacientů s maligními nediferencovanými nádory plic, kteří trpí také difúzním onemocněním plic, je obtížná, zejména pokud nádor roste rychle. V tomto článku představujeme případ maligního nediferencovaného nádoru plic s rychlým růstem. **Případ:** U 57letého muže byla diagnostikována chronická obstrukční plicní nemoc a pacient byl léčen inhalací dlouhodobě působícího muskarinového antagonisty / dlouhodobě působícího beta2 agonisty. Ve věku 65 let se zhoršila dušnost a objevila se hemoptýza. Rentgen hrudníku odhalil v pravém horním plicním poli nodulus o velikosti 11 × 9 mm. Tento útvar zvětšil svou velikost na 89 × 60 mm a 102 × 68 mm na rentgenových snímcích pořízených 63 a 79 dní po prvním snímku. Doba zdvojnásobení objemu byla 7 a 23 dní, jednalo se o rychle rostoucí, vysoce maligní nádor. Tkáňové vzorky získané perkutánní biopsií z této léze byly patologicky diagnostikovány jako maligní nediferencovaný nádor plic. Chemoterapie s inhibitory imunitních kontrolních bodů byla účinná. Pacient má sice stále rakovinu, ale stále je v léčbě, a to 2,5 roku od jejího zahájení. **Závěr:** Je zajímavé sledovat průběh rychle rostoucího nádoru plic a účinnost chemoterapie s inhibitory imunitních kontrolních bodů u pacientů s tak rychlým růstem nádoru. Domníváme se, že informace o klinickém průběhu tohoto pacienta mohou poskytnout poznatky pro léčbu budoucích pacientů, kteří mohou mít podobný klinický průběh.

Klíčová slova

maligní – nediferencovaný nádor – plíce – rychlý růst – inhibitor imunitního kontrolního bodu – dlouhodobá účinnost

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

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

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

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



Hiroaki Satoh, MD, PhD

Division of Respiratory Medicine
Mito Medical Center

University of Tsukuba-Mito Kyodo
General Hospital

Ibaraki, Japan

e-mail: hiroato@md.tsukuba.ac.jp

Submitted/Obdrženo: 19. 1. 2025

Accepted/Přijato: 27. 2. 2025

doi: 10.48095/ccko2025213

Introduction

The volume doubling time (VDT) for solid tumors is calculated using the Schwartz formula, assuming a spherical shape and constant growth over time [1]. The VDT of non-small cell lung cancer (NSCLC) is reported to be approximately 100–400 days, depending on the histological type [2–4]. However, there were NSCLC patients whose VDT with few days to few weeks [5,6]. They were poorly differentiated lung cancers such as large cell carcinoma [5] and undifferentiated carcinoma [6]. Among the tumors occurring within the thorax, in addition, there were sarcoma patients whose VDT increased within a few weeks [7–9]. Even if the opacity is a solid nodule, if rapid growth is observed, it is necessary to differentiate between infectious diseases in addition to neoplastic diseases [10,11]. Therefore, when diagnosing rapidly growing intrathoracic lesions, it is necessary to include not only neoplastic diseases but also infectious diseases in the differential diagnosis.

We recently encountered a patient with a malignant undifferentiated lung tumor who had a very short VDT. In this patient, a small nodule was detected incidentally on a chest radiograph during the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Then, a follow-up chest radiograph taken 2 months later revealed rapid enlargement of the nodule. Because the tumor was grow-

ing so rapidly, infectious diseases were initially suspected, but a biopsy revealed that the lesion was a neoplastic disease. The tumor was a rapidly growing, undifferentiated tumor, which raised concerns about the efficacy of treatment. However, the tumor responded well to combination treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs) and cytotoxic antitumor drugs. This patient has survived for more than two years since the initiation of the treatment. We do believe that information about this patient's medical history, disease progression, and treatment course might have implications for the treatment of future patients with a similar clinical course.

Case report

A 57-year-old man presented to our hospital complaining of increasing shortness of breath. He had been a smoker of 60 cigarettes per day until the age of 55. He was diagnosed with COPD and was receiving inhalation of long-acting muscarinic antagonist/long-acting beta2 agonist. At the age of 65, dyspnea became worse and he had hemoptysis. A chest radiograph revealed a nodule measuring 11 mm in diameter in the right upper lung field (Fig. 1A). A chest CT scan taken 8 months before this radiograph showed a significant emphysema in both lungs and a pulmonary cyst in the right upper lobe, but no nodule was identified in the right upper lobe (Fig. 2A). Consider-

ing the presence of significant emphysema in both lungs, as well as the difficulty of obtaining tissue samples due to the small nodules in the upper lobe, it was decided to follow up with images. The CT scan taken 2 months later revealed a mass measuring 89 × 60 mm in the upper right lobe that was presumably arising from the cyst wall (Fig. 1B, 2B). The patient was admitted for percutaneous biopsy. A physical examination was unremarkable, and his performance status (PS) was 1. Laboratory data showed a white cell count of $9.8 \times 10^9/L$ with 76.7% neutrophils and a C-reactive protein level of 0.94 mg/dL. Evaluating the specimens obtained percutaneous biopsy, the mass was diagnosed as a malignant undifferentiated tumor. All interrogable driver genes were negative, and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression had a tumor proportion score (TPS) 1–24%. A positron emission tomography scan confirmed no regional lymph node or distant metastasis, and the tumor was classified as T4N0M0, stage IIIA. The nodule grew to 102 × 68 mm 11 weeks after it was discovered (Fig. 1C, 2C). Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography / computed tomography (FDG-PET/CT) showed significant uptake of FDG in most part of the mass (Fig. 2D).

The tumor had grown rapidly, was large, and pathologically determined to be poorly differentiated. Radiation ther-

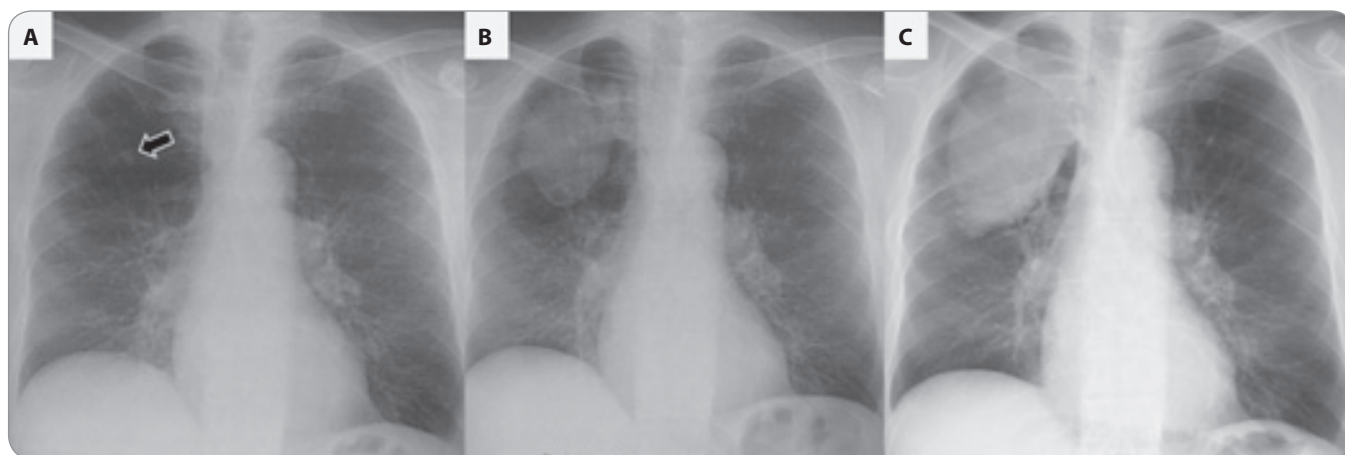


Fig. 1. A chest radiograph taken when shortness of breath increased and bloody sputum appeared showed an 11 × 9 mm nodule in the right upper lung field (A). The nodule grew to 89 × 60 mm 9 weeks after the nodule was discovered (B), and the size of the nodule taken 11 weeks after the nodule increased to 102 × 68 mm (C). Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography / computed tomography (FDG-PET/CT) performed before the start of treatment showed significant uptake of FDG in most part of the mass (D).

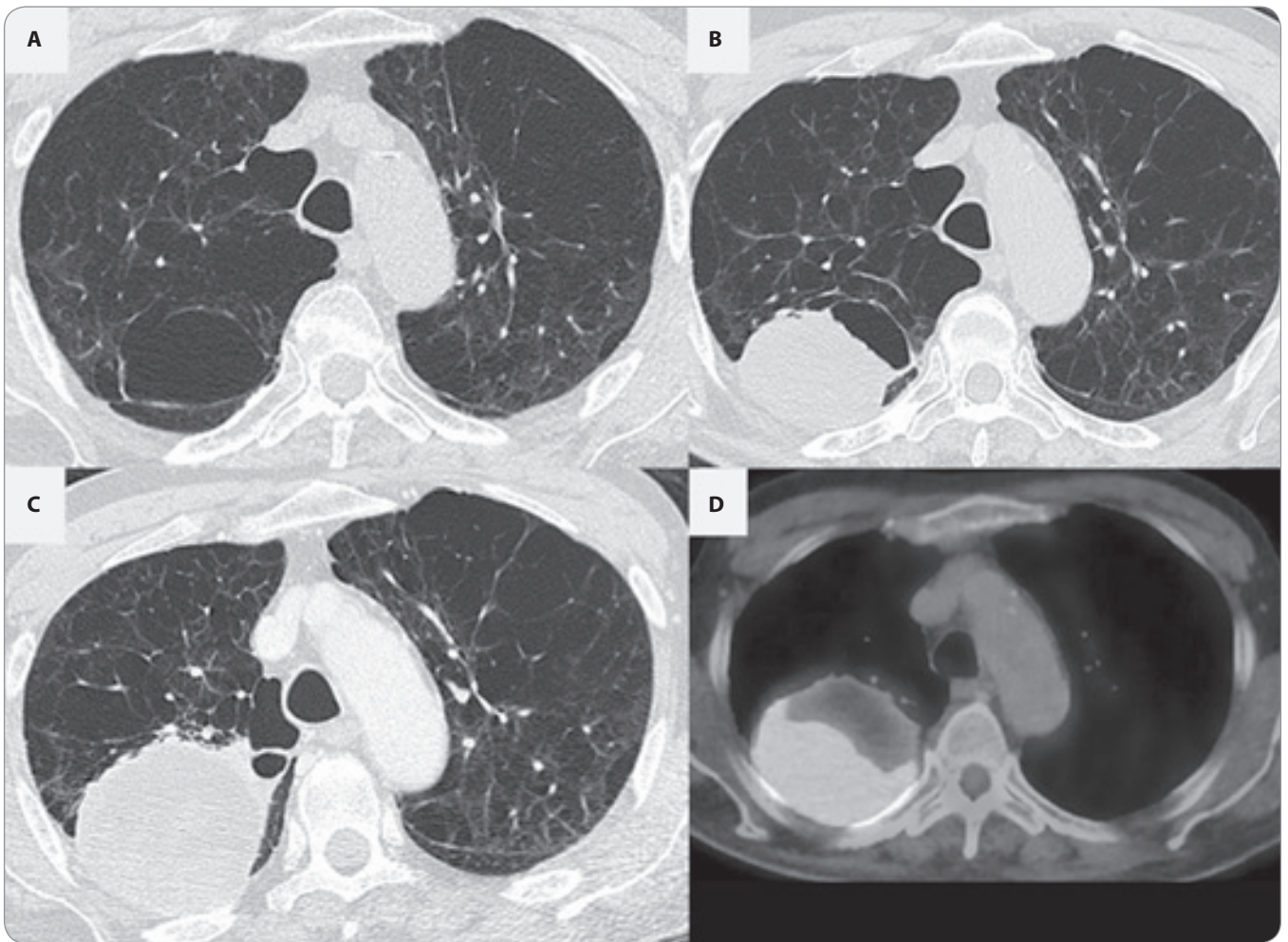


Fig. 2. A CT scan taken 12 months before the nodule of the right lung was discovered showed no nodule in the right upper lobe of the lung (A). CT scan taken 9 weeks after the nodule revealed a mass measuring 89 × 60 mm in the upper right lobe that was presumably arising from the cyst wall (B). Further growth of the tumor was observed in a CT scan taken 11 weeks after the nodule was discovered (C).

apy was not selected due to the extensive area that would require irradiation. Surgery was also deemed inappropriate due to the coexistence of COPD. As his PS was good, therefore, combined immune checkpoint inhibitors and chemotherapeutic drugs were selected as the first-line treatment. One course of chemotherapy with nivolumab, ipilimumab, carboplatin, and paclitaxel was administered, followed by nivolumab and ipilimumab for 2 years. The best treatment outcome was a partial response (Fig. 3A, B). After 29 months, there was no distant metastasis, but the primary tumor had regrown, and second and third lines of chemotherapy were administered, but were ineffective, and brain and skin metastases appeared. The patient passed

away from lung cancer 35 months after the start of the treatment.

Pathological findings

A percutaneous core needle biopsy specimen obtained by percutaneous biopsy showed tumor cells had no clear morphological tendency to differentiate, was extremely undifferentiated, and was considered to be a malignant undifferentiated tumor of the lung (Fig. 4A, B). Immunostaining showed that CK7 was focally positive (Fig. 4C). Vimentin was positive (Fig. 4D), and α -SMA was very focally positive. Pankeratin, CK20, TTF-1, napsin A, CK5/6, S100, CD34, calretinin, and D2-40 were all negative. pKi-67 showed a mixture of strongly and weakly positive areas, with a positive

rate of 80%. Alcian Blue staining was observed within a small portion of the cytoplasm, but this finding could not be conclusively determined to be mucus. Taking these findings into consideration, the pathological diagnosis was a malignant undifferentiated tumor of the lung, most likely undifferentiated carcinoma.

Discussion

In this patient, there was a rapid tumor growth, which might have been related to poor tumor differentiation [5,6]. In addition, this rapid growth suggested an association with bulla formation [12,13]. The tumor in our patient appeared to have arisen from the bulla wall and grown to fill it. Tumors arising from or near the bulla wall are typically found

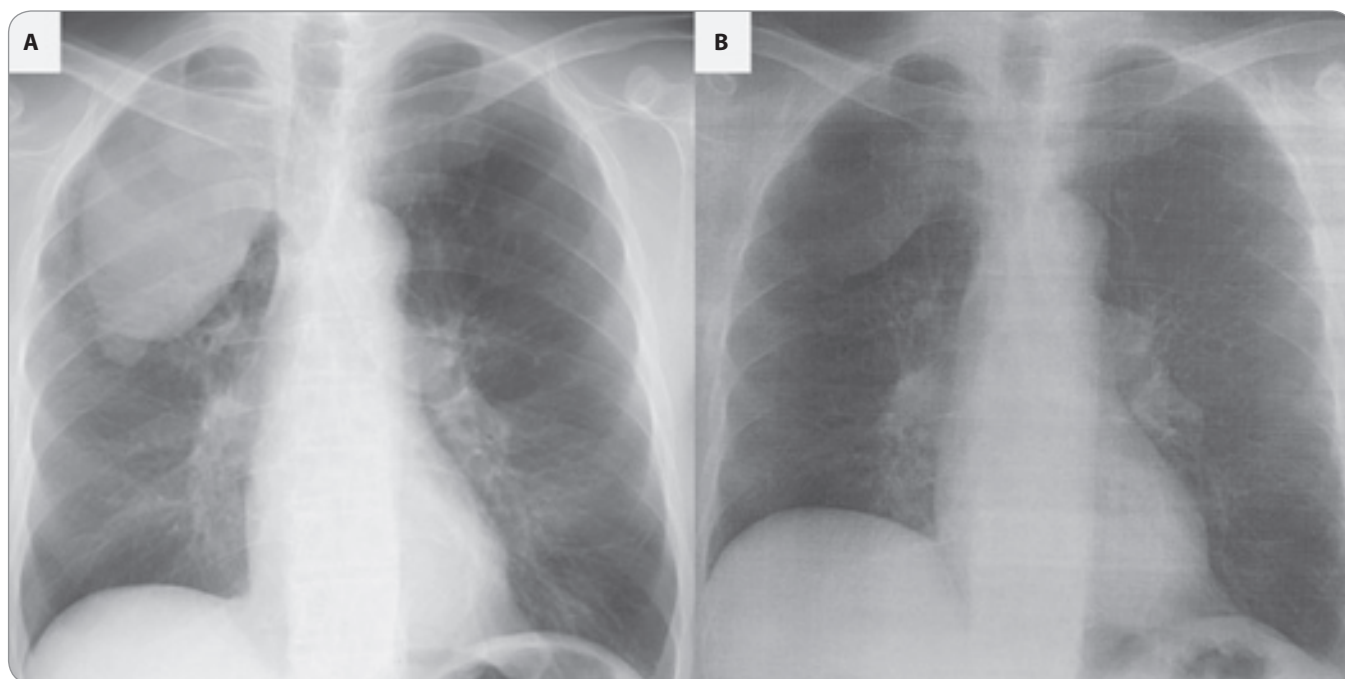


Fig. 3. A chest radiograph taken on the day of the treatment initiation showed further growth of the mass (A). In a chest radiograph taken 25 months after the initiation of chemotherapy, a significant reduction in the tumor size was confirmed (B).

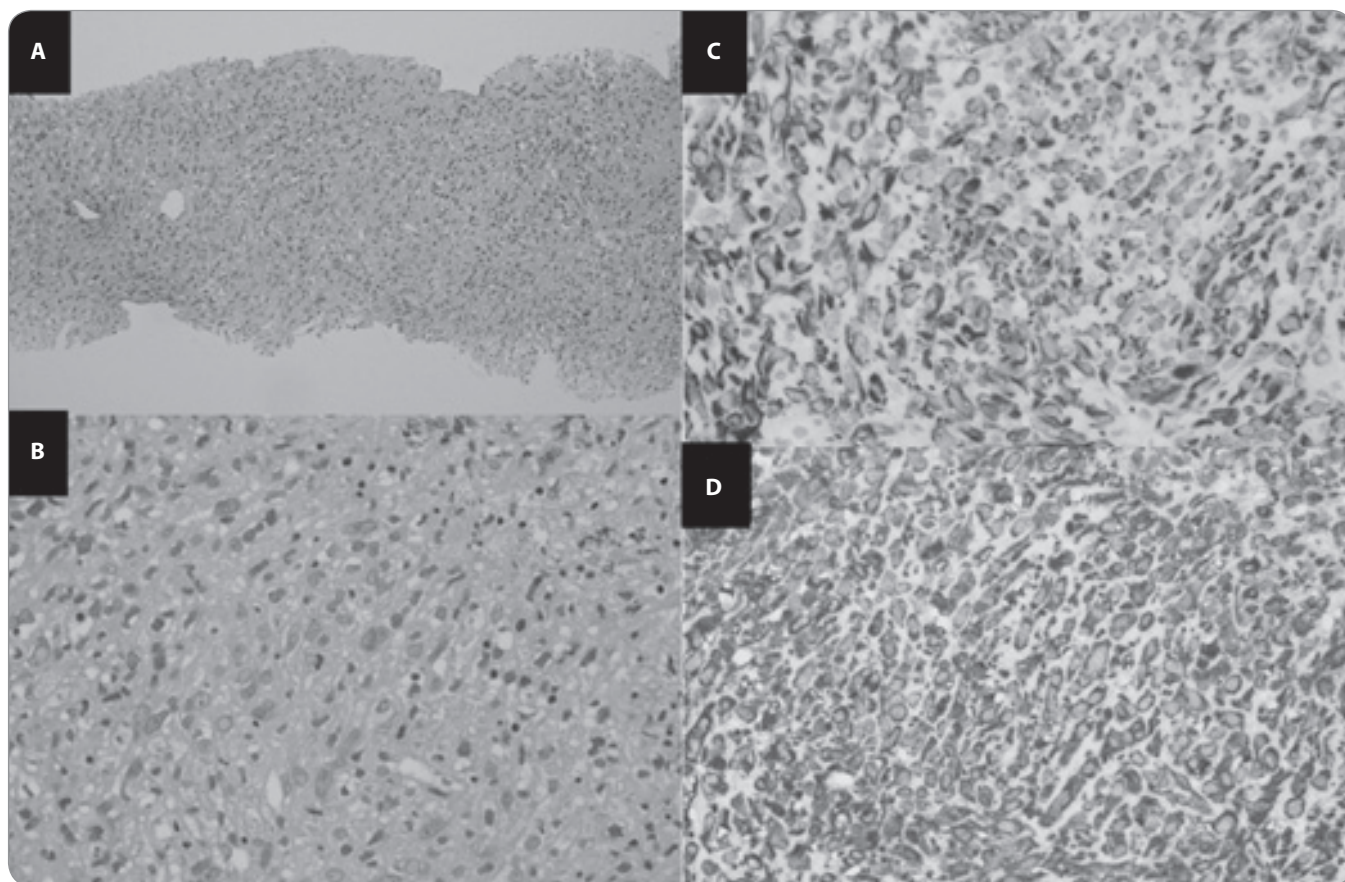


Fig. 4. Hematoxylin and eosin staining of the tissue obtained by percutaneous biopsy – low power (A), high power (B) – showed that the tumor cells had no clear morphological tendency to differentiate, being extremely undifferentiated. The finding was considered to be a malignant undifferentiated tumor, most likely an undifferentiated carcinoma. Immunostaining showed that CK7 was focally positive (C), and vimentin was positive (D).

in men aged 50 or older who are heavy smokers [14,15]. These features were also present in our patient. Tumors associated with the bullae have been reported to have a poor prognosis. This patient had a locally advanced tumor and had underlying lung disease, but survived for more than 2 years.

In this patient, the VDT from the first detection of the nodule until 63 days later was calculated to be 7 days, and that for the following 16 days was calculated to be 27 days. On images, it is difficult to distinguish the necrotic areas caused by rapid growth from the actively proliferating areas of viable cells. In this patient, FDG/PET/CT showed that most part of the mass had taken up FDG, and the increase was determined to be rapid tumor cells themselves and unlikely to be due to residual necrotic material. Shyu et al reported a patient with rapidly growing squamous cell carcinoma of the lung, whose VDT time was 7.5 days [6]. However, except for this case, as far as we could search, there was no report of NSCLC patients whose VDT was only a few days. Therefore, although NSCLC presenting with VDT for several days does exist, it is considered to be extremely rare. Whereas, there have been reports of cases of sarcoma occurring in the thorax which had VDT of several tens of days [7,9]. When encountering a rapidly growing intrathoracic lesion, it is necessary to keep in mind from the perspective of differential diagnosis the possibility of infectious diseases, undifferentiated lung tumors, and neoplastic diseases other than lung cancer.

Taking into consideration the patient's wish to receive aggressive treatment, a treatment regimen combining two ICI and cytotoxic antitumor drugs were selected as the first-line treatment. Regarding ICIs, it was unclear how the poor degree of differentiation would affect the therapeutic effect, but the positive programmed cell death ligand 1 test also served as a basis for selecting the treatment regimen. Treatment of advanced carcinoma, especially undifferentiated ones, has been extremely difficult, but the situation has improved significantly in recent years with the advent of ICIs [16–19], and there have

been reports of patients with these undifferentiated cancers in the otolaryngological field and thyroid gland who have achieved survival times of more than 2 years [16, 18]. Many of these included therapies with one ICI, such as pembrolizumab [19]. However, to our best knowledge, we could not find any reports in which treatment with a combination regimen of two ICIs produced long-term responses in undifferentiated cancers. Perhaps due to the large number of types and the small number of patients, there are no clinical trial results targeting only malignant undifferentiated lung tumors, and there is currently no established standard treatment regimen that could be recommended for these tumors. Considering this patient's clinical course and outcome, we cannot simply recommend this treatment to many other patients. However, the clinical course of this patient was very interesting to us. When it is difficult to choose a treatment for pulmonary anaplastic cancer, the treatment we selected may be considered as one of the options.

Conclusion

We treated a patient with COPD who had a rapidly growing malignant undifferentiated tumor of the lung. The tumor was suggested to be related to the emphysematous bulla. The patient survived for more than 2 years after the treatment with a combination of ICIs and a cytotoxic antitumor drugs. We reported this interesting clinical course.

Statement of ethics: This study was approved by the institutional ethics committee of our institute (NO-1639). Written comprehensive informed consent at the time of admission for obtaining pathological specimens was obtained from the patient.

Funding statements: No funding was received.

Authors' contributions: Yosuke Maezawa and Hiroaki Satoh designed the study. Yosuke Maezawa, Yuika Sasaki, Gen Ohara, Shinichiro Okauchi and Hiroaki Satoh collected the data. Hitomi Kawai was responsible for the pathological diagnosis. Yosuke Maezawa and Hiroaki Satoh prepared the manuscript. All the authors approved the final version for submission.

References

- Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer* 1961; 14: 1272–1294. doi: 10.1002/1097-0142(196111/12)14:6<1272::aid-cncr2820140618>3.0.co;2-h.

- Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times. *Radiology* 2012; 263(2): 578–583. doi: 10.1148/radiol.12102489.
- Miura K, Hamanaka K, Koizumi T et al. Solid component tumor doubling time is a prognostic factor in non-small cell lung cancer patients. *J Cardiothorac Surg* 2019; 14(1): 57. doi: 10.1186/s13019-019-0879-x.
- Kanashiki M, Tomizawa T, Yamaguchi I et al. Volume doubling time of lung cancers detected in a chest radiograph mass screening program: comparison with CT screening. *Oncol Lett* 2012; 4(3): 513–516. doi: 10.3892/ol.2012.780.
- Lu Y, Sun Z, Li H et al. Radiological evidence of rapid growth acceleration of a small part solid nodule found to be large-cell carcinoma of the lung. *J Cardiothorac Surg* 2023; 18(1): 236. doi: 10.1186/s13019-023-02290-6.
- Shyu CL, Lee YC, Perng RP. Fast-growing squamous cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36(2): 199–202. doi: 10.1016/s0169-5002(02)00007-7.
- Tsunezuka Y, Furusawa T, Yachi T et al. Rapidly growing intrathoracic extraskeletal Ewing's sarcoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14(1): 117–119. doi: 10.1093/icvts/ivr023.
- Uyar E, Carpintieri S, Gomez Veliz A. Rapidly progressive high-grade leiomyosarcoma in an elderly patient. *Cureus* 2024; 16(8): e67919. doi: 10.7759/cureus.67919.
- Kim EY, Kim SJ, Choi D et al. Recurrence of retroperitoneal liposarcoma: imaging findings and growth rates at follow-up CT. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(6): 1841–1846. doi: 10.2214/AJR.07.3746.
- Nguyen ET, Kanne JP, Hoang LM et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: radiographic and computed tomography findings. *J Thorac Imaging* 2008; 23(1): 13–19. doi: 10.1097/RTI.0b013e318149e698.
- Camargo JJ, Camargo SM, Machuca TN et al. Round pneumonia: a rare condition mimicking bronchogenic carcinoma. Case report and review of the literature. *Sao Paulo Med J* 2008; 126(4): 236–238. doi: 10.1590/s1516-31802008000400010.
- Nakamura H, Takamori S, Miwa K et al. Rapid-growth lung cancer associated with a pulmonary giant bulla: a case report. *Kurume Med J* 2003; 50(3–4): 147–150. doi: 10.2739/kurumemedj.50.147.
- Nakamura S, Kawaguchi K, Fukui T et al. The development of large-cell carcinoma in the wall of a giant bulla complicated by hemorrhage. *Surg Case Rep* 2016; 2(1): 22. doi: 10.1186/s40792-016-0151-8.
- Kaneda M, Tarukawa T, Watanabe F et al. Clinical features of primary lung cancer adjoining pulmonary bulla. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10(6): 940–944. doi: 10.1510/icvts.2010.233551.
- Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N et al. Primary lung cancer arising from the wall of a giant bulla. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11(2): 109–113.
- Trinh JQ, Acosta C, Easwar A et al. Durable and dramatic response to checkpoint inhibition combined with COX-2 inhibitor celecoxib in a patient with p16+ metastatic sinonasal undifferentiated carcinoma: a case study. *Cancer Rep (Hoboken)* 2024; 7(1): e1915. doi: 10.1002/cnr.21915.
- Nakane W, Naito Y, Morishita K et al. A case of undifferentiated carcinoma of the bladder treated by combination therapy of surgery, local radiation, and immune checkpoint inhibitors. *Nagoya J Med Sci* 2022; 84(4): 865–870. doi: 10.18999/nagjms.84.4.865.
- Ma DX, Ding XP, Zhang C et al. Combined targeted therapy and immunotherapy in anaplastic thyroid carcinoma with distant metastasis: a case report. *World J Clin Cases* 2022; 10(12): 3849–3855. doi: 10.12998/wjcc.v10.i12.3849.
- Ooi R, Tobino K, Sakabe M et al. A case of large-cell lung carcinoma successfully treated with pembrolizumab but complicated with cholangitis. *Respir Med Case Rep* 2020; 31: 101197. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101197.

Praktická doporučení pro indikace inhibitorů PARP v léčbě ovariálního karcinomu

Practical recommendations for the use of PARP inhibitors in the treatment of ovarian cancer

Cibula D., Kocián R.

Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Není pochyb o tom, že inhibitory PARP (PARPi) dramaticky zlepšují prognózu pacientek s pokročilým stadiem karcinomu ovaria. V celé historii léčby tohoto onemocnění lze zlepšení prognózy při léčbě PARPi přirovnat jen k efektu uvedení platinového derivátu do praxe. Jako u každé nové léčebné modality má zavádění do rutinní klinické praxe svoji dynamiku, některé molekuly, kombinace či indikace nemají úhradu v ČR, indikační kritéria kombinují několik podmínek. Všechny tyto faktory mohou vést k nejasnostem v možnostech využití PARPi v běžné klinické praxi. **Cíl:** Cílem tohoto článku je diskutovat oblasti, ve kterých může k takovým nejistotám docházet.

Klíčová slova

karcinom ovaria – inhibitor PARP – indikační kritéria – PARPi

Summary

Background: There is no doubt that PARP inhibitors (PARPi) have significantly improved the prognosis of patients with advanced-stage ovarian cancer. In the history of treatment for this disease, their impact is second only to the introduction of platinum-based chemotherapy. As with any new therapeutic modality, integrating PARPi into routine clinical practice is a complex process. In the Czech Republic, some agents, combinations, or indications are not reimbursed, and indication criteria often require several conditions to be met simultaneously. These factors may lead to uncertainties in the practical use of PARPi. **Aim:** This article aims to highlight and discuss areas where such uncertainties may arise in clinical practice.

Key words

ovarian cancer – PARP inhibitors – indication criteria – PARPi

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

The authors declare that 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.



MUDr. Roman Kocián, Ph.D.

Klinika gynekologie, porodnictví
a neonatologie
LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 499/2
128 08 Praha 2
e-mail: Roman.Kocian@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 1. 2025

Přijato/Accepted: 30. 4. 2025

doi: 10.48095/ccko2025218

První linie léčby

Inhibitory PARP (PARPi) představují významný pokrok v léčbě ovariálního karcinomu díky svému specifickému mechanismu účinku, který cíleně zasahuje opravu poškozené DNA. Enzym PARP (poly(ADP-ribozo)polymeráza) hraje klíčovou roli v mechanismu opravy jednovláknových zlomů DNA prostřednictvím báze excizní opravy [1]. PARPi blokují funkci PARP, což vede k akumulaci jednovláknových zlomů, které se během replikace DNA přeměňují na dvojláknové zlomy [2]. U buněk s defekty homologní rekombinace (HR), např. při mutacích v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* (breast cancer gene 1/2), které jsou klíčové pro opravu dvojláknových zlomů, není možné tyto zlomy efektivně opravit [3]. To vede ke genomické nestabilitě a buněčné smrti prostřednictvím syntetické letality [4]. Využití tohoto mechanismu umožňuje selektivní působení PARPi na nádorové buňky s defektní homologní rekombinací, zatímco zdravé buňky s funkční homologní rekombinací zůstávají relativně nepoškozené. Zvyšuje se účinnost léčby a snižují se její vedlejší účinky [1].

U pacientek s nově diagnostikovaným onemocněním je v současnosti léčba dostupná všem pacientkám s pokročilým stadiem (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadium $\geq$ III) high-grade epiteliálního karcinomu ovaria (high grade serous carcinoma – HGSC), které odpověděly na léčbu chemoterapií s platinovým derivátem, bez ohledu na výsledek somatické či germinální testace v genech *BRCA*. Základním kritériem pro možnost podání je odpověď na léčbu chemoterapií s platinovým derivátem [5], která může mít několik podob:

- operace dosáhla kompletní cytoredukce (R0) a po skončení adjuvantní chemoterapie nejsou dle zobrazovacího vyšetření přítomny známky onemocnění;
- operace nedosáhla kompletní cytoredukce (R1), ale během léčby chemoterapií, tedy při srovnání nálezu na zobrazovacím vyšetření při zahájení a na konci léčby, bylo dosaženo alespoň parciální odpovědi dle kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST);

- pacientka nebyla operována (primární či odložená operace po neoadjuvantní chemoterapii), ale během léčby chemoterapií bylo dosaženo alespoň parciální odpovědi dle kritérií RECIST.

Pacientky musí zahájit udržovací léčbu olaparibem nejpozději 8 týdnů, v případě niraparibu až 12 týdnů po poslední dávce chemoterapie s derivátem platiny. Je s výhodou intervalu využít k odeznění toxicity chemoterapie a restituci hematopoézy. Podmínkou zahájení udržovací léčby je také dobrý výkonnostní stav (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 nebo 1).

K dispozici je několik variant léčby a přítomnost *BRCAMut* zůstává klíčovým prediktivním faktorem pro účinnost léčby. Mutace genů *BRCA 1/2* mohou být germinální (zděděné, a tedy přítomné ve všech buňkách těla) nebo somatické (získané během života a přítomné pouze v nádorových buňkách). Germinální mutace zvyšují riziko vzniku dědičných forem rakoviny, zejména prsu a vaječníků, zatímco somatické vznikají spontánně nebo vlivem karcinogenních faktorů. Wild type (wt) označuje normální, nemutovanou formu genu *BRCA* s plně funkčním mechanismem homologní rekombinace (HR).

Pacientky s *BRCAMut* nebo s defektem homologní rekombinace (HRD)

Udržovací léčba PARPi u pacientek s prokázanou patogenní mutací v genech *BRCA* dramaticky zlepšuje jejich přežití bez progresu (progression free survival – PFS) i celkové přežití (overall survival – OS). V ČR jsou u této skupiny pacientek k dispozici tři varianty léčby. Nejvíce dat a nejdéší sledování je k dispozici ze studie SOLO1 s využitím monoterapie olaparibem [6]. Druhou možností je monoterapie niraparibem dle studie PRIMA [7]. Třetí variantou, která však nemá v našich podmínkách úhradu, je kombinace olaparibu s bevacizumabem dle studie PAOLA-1 [8].

Do studie SOLO1 byly zařazeny jen pacientky s mutací v genech *BRCA* (somatickou nebo germinální), které byly randomizovány k udržovací léčbě olaparibem vs. placebem v dávce 300 mg

2× denně do progresu onemocnění, neakceptovatelné toxicity nebo maximálně po dobu 2 let v případě dosažení kompletní remise, event. i déle při parciální léčebné odpovědi a perzistenci. Olaparib v první linii u nich snížil riziko progresu nebo úmrtí o 70 % (HR 0,30) a klinicky významně prodloužil OS (HR 0,55) [6,9].

Do studie PRIMA byly zařazeny všechny pacientky bez ohledu na přítomnost mutace v genech *BRCA* (*BRCAMut* i *BRCAwT*) nebo defektu opravy DNA pomocí homologní rekombinace – HR deficientní (HRD) i HR proficientní (HRP). Pacientky byly randomizovány k udržovací léčbě niraparibem vs. placebem v individualizované dávce 300 mg, event. 200 mg za den do progresu onemocnění, neakceptovatelné toxicity nebo maximálně po dobu 3 let. Niraparib významně snížil riziko progresu nebo úmrtí v kohortě HRD o 57 % (HR 0,43), ale benefit byl významný i ve skupině HRP, ve které dosáhl 35 % (HR 0,65) [7,10]. Recentně prezentovaná data na kongresu European Society for Medical Oncology (ESMO) 2024 však nepotvrdila benefit pro OS ani v celé kohortě, ani ve skupinách dle mutace genů *BRCA* nebo statusu HRD [11].

Ve studii PAOLA-1 byla pacientkám podávána kombinace olaparibu a bevacizumabu po dobu 2 let, resp. 15 měsíců, v kontrolním ramenu jen samotný bevacizumab. Zařazeny byly všechny pacientky stejně jako ve skupině PRIMA (HRD, HRP, *BRCAMut*, *BRCAwT*), navíc však i bez rozdílu ponechaného pooperačního nádorového rezidua (R0 i R1). Kombinovaná udržovací léčba snížila riziko progresu nebo úmrtí v celé populaci o 41 % (HR 0,59), nejvíce o 69 % (HR 0,31) u populace *BRCAMut* a o 57 % (HR 0,43) u HRD/*BRCAwT*, a zlepšila OS o 40 % (HR 0,60) u populace *BRCAMut* a o 29 % (HR 0,71) u HRD/*BRCAwT*. Kombinace olaparib + bevacizumab neměla vliv na OS u HRP [8,12]. V této studii nebyla skupina, která by dostávala pouze olaparib. Není proto jasné, jaký další přínos má bevacizumab v tomto nastavení, zejména u pacientek s mutacemi *BRCA1/2*, u nichž je zřejmý benefit z monoterapie PARPi [13].

Všechny tyto velké studie fáze III (SOLO1, PRIMA, PAOLA-1) významně prodloužily u populace *BRCAMut* 5leté

PFS z původních 20 % na 50 %. Šestileté OS se ve studii SOLO1 a PAOLA-1 pohybuje kolem 70 %.

Niraparib i olaparib jsou pacientkami dobře tolerovány. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nevolnost, únava a nevykonnost, z hematologických anemie, neutropenie, u niraparibu významněji trombocytopenie. Kombinace olaparibu a bevacizumabu má toxicitu, která nevybočuje se známého spektra nežádoucích účinků každého léku samostatně. Závažná, s léčbou spojená toxicita, myelodysplastický syndrom, akutní myeloidní leukemie a pneumonitida se vyskytuje vzácně, asi u 1 % patientek.

Přestože jsou PARPi podávány v udržovací léčbě po skončení chemoterapie, o strategii léčby by mělo být rozhodnuto již během jejího podávání, zejména pokud zvažujeme režim PAOLA-1. Pokud je pacientka léčena pouze chemoterapií, je logickou volbou monoterapie s olaparibem nebo niraparibem. Pokud byla chemoterapie kombinována s bevacizumabem, nabízí se schéma ze studie PAOLA-1, pokračování v podávání bevacizumabu v kombinaci s olaparibem. I když existují různá doporučení, kdy preferovat kterou variantu, např. při rychlé tvorbě ascitu volit bevacizumab, nejsou žádná data, jež by přímo srovnávala odpověď na tyto varianty u stejné skupiny patientek, ani žádné prediktivní biomarkery. V současnosti je však využití kombinace PAOLA-1 v ČR podmíněno schválenou žádostí pro podání bevacizumabu mimo současné indikace a ve vyšší dávce.

Pacientky bez defektu v homologní rekombinaci (HRP)

Využití PARPi v první linii léčby má ve srovnání s předchozí skupinou mnohem menší efekt. Přesto jsou i v této skupině pacientky, které z udržovací léčby významně profitují. Ve studii SOLO1 pacientky bez mutace v genech *BRCA* chyběly, ve studii PAOLA-1 nebyl prokázán významný benefit u skupiny HRP, a jedinou pozitivní studií je tak PRIMA s monoterapií niraparibem, u které bylo dosaženo HR 0,65 (95 % CI 0,49–0,87). Na základě těchto dat je k dispozici u této skupiny pouze jedna varianta léčby, a to monoterapie niraparibem [10,13].

V jaké situaci není úhrada

Pro rozhodování o možnosti podání PARPi v konkrétních klinických situacích může být praktický i druhý pohled, tedy kdy nelze podat, nebo spíše kdy není úhrada. Pro lepší přehlednost jsou níže uvedeny nejčastější možnosti:

- Neepiteliální karcinom nebo low-grade epiteliální karcinom. I když prognóza těchto nádorů v případě, že recidivují, je, až na germinální ovariální nádory, velmi špatná, pacientky s těmito histologickými typy nádorů nebyly v registračních studiích zastoupeny. Přístup k PARPi vede pouze přes molekulární testování vzorku tkáně (next generation sequencing – NGS), doporučení molekulárního boardu a schválení úhrady pojišťovnou na paragraf 16 (event. 13).
- Časné stadium epiteliálního karcinomu (FIGO I a II). U těchto patientek je však možnost podat hrazený PARPi v případě recidivy u patientek *BRCAmut*.
- Není odpověď na platinový derivát. Tato podmínka zahrnuje několik možností:
 - Operace dosáhla kompletní cyto-redukce (R0), ale po skončení adjuvantní chemoterapie je dle zobrazovacího vyšetření přítomno onemocnění, tedy progresse. Pouze zvýšení hladiny Ca125 bez zobrazení nádoru je nespecifické, může být způsobeno jinými příčinami, není potvrzením progresse a nemělo by být důvodem pro nepodání léčby.
 - Operace nedosáhla kompletní cyto-redukce (R1) a během chemoterapie nebylo dle kritérií RECIST dosaženo ani částečné odpovědi.
 - Pacientka nebyla operována (ani primární, ani intervalová operace po 3–6 cyklech neoadjuvantní chemoterapie) a během chemoterapie nebylo dle kritérií RECIST dosaženo ani částečné odpovědi dle zobrazovacích vyšetření.
 - Nejsou splněna další kritéria dle současných indikací. Nejčastěji s jedná o špatný celkový stav (ECOG > 1) nebo nemožnost zahájit udržovací léčbu v požadovaném odstupu 8–12 týdnů od posledního cyklu protinádorové léčby, např. pro přetrvávající dřeňový útlum po předchozí platinové chemoterapii.

Recidivující onemocnění

Přes významné prodloužení PFS je u velké části patientek po PARPi diagnostikována recidiva onemocnění (po 5 letech více než u poloviny populace *BRCAmut*/HRD a téměř u všech HRP). V případě lokalizovaného onemocnění je u těchto patientek zvažována na prvním místě chirurgická léčba, která významně zlepšuje jejich prognózu v případě, že se podaří kompletně odstranit všechna viditelná ložiska [14]. Na druhém místě je vždy zvažována možnost opakovaného podání platinového derivátu, který dnes není považován za metodu volby pouze v případě platinové refrakterního onemocnění, velmi časně progresse po ukončení předchozí první linie léčby platinovým derivátem (hranice není přesně stanovena) nebo v případě přetrvávající nadměrné toxicity [5,15]. Ve všech studiích s PARPi u recidivujícího onemocnění byla základním kritériem citlivost k platinovému derivátu v předchozí linii, tedy dosažení PFS v trvání minimálně 6 měsíců. Pokud onemocnění odpovídá na opakovanou léčbu platinovým derivátem pro recidivující onemocnění, je hlavním kritériem pro rozhodnutí o podání PARPi v udržovací léčbě předchozí expozice preparátem ze stejné skupiny [5].

Pacientky bez předchozí expozice PARPi (PARPi naivní)

Pacientky s platinou senzitivní recidivou, které mají odpověď (kompletní či částečnou) na opakované podání platinového derivátu, s mutací v genech *BRCA* (*BRCAmut*) mají významný benefit z udržovací léčby PARPi i ve druhé linii. V ČR je hrazena monoterapie olaparibem na základě výsledků studie SOLO-2, naopak niraparib nemá dle výsledků studie NOVA úhradu [16,17]. Udržovací léčba je doporučena až do progresse nebo neakceptovatelné toxicity. Je však zřejmé, že u některých žen může být období kompletní klinické remise velmi dlouhé a měla by být stanovena maximální doba léčby a benefity i rizika spojená s dlouhodobou terapií by měly být s pacientkou individuálně konzultovány. Nehrazené možnosti, tedy na paragraf 16, jsou i pro populaci *BRCAwt*. Jedná se buď o udržovací léčbu olaparibem (stu-

die Study-19), nebo niraparibem (studie NOVA) [17,18].

U pacientek bez patogenní mutace v genech *BRCA* (*BRCAwt*) byla v USA z rozhodnutí FDA stažena indikace podávání udržovací léčby všech registrovaných PARPi na základě negativních výsledků pro OS ve studiích s niraparibem (NOVA) a rucaparibem (ARIEL3) [19–21]. V evropských registracích a souhrnech údajů o přípravku však tyto indikace zůstávají. Udržovací léčbu PARPi v této indikaci u pacientek *BRCAwt* je však třeba volit s ohledem na očekávaný benefit. Závěry evropské konsenzuální konference (ESGO-ESMO-ESP) z letošního roku doporučují podání PARPi v léčbě recidivujícího onemocnění i u pacientek *BRCAwt* [5,22].

V současnosti platí, že téměř všechny pacientky s HGSC ovaria dostávají PARPi v rámci udržovací terapie v první linii, populace pro klinické studie hodnotící kombinace PARPi u recidivujícího ovaria karcinomu tak budou muset zahrnovat pacientky s předchozí expozicí PARPi. Malou významnou skupinu kandidátek pro terapii PARPi představují pacientky s časným epiteliálním karcinomem ovaria (FIGO stadia I a II), které recidivují a mají odpověď na následnou platinovou chemoterapii.

Pacientky s předchozí expozicí PARPi

U pacientek s platina senzitivní recidivou předlčených PARPi je možné využít opakovanou léčbu olaparibem, podání PARPi opakovat i ve druhé linii [5]. Evidence o zlepšení prognózy je však velmi omezená. Ve studii OrEO (opakované podání PARPi v udržovací léčbě) bylo PFS významně prodlouženo u pacientek *BRCAmut* i *BRCAwt* při udržovací léčbě olaparibem (HR 0,57, resp. 0,43) [23]. Většina pacientek však měla první PARPi pro recidivu onemocnění a byla významně předlčena třemi a více liniemi chemoterapie. Konsenzuální konference (ESGO-ESMO-ESP) z letošního roku doporučuje u pacientek s předchozí expozicí PARPi: a) pokud nebyly předlčeny bevacizumabem, pak preferovat bevacizumab ve druhé linii udržovací léčby; b) pokud byly předlčeny PARPi i bevacizumabem, pak opakovat léčbu PARPi, pouze pokud PFS bylo alespoň 18 mě-

síců v první linii u pacientek *BRCAwt* (nebo 12 měsíců u *BRCAwt*) nebo 12 měsíců u *BRCAmut* (nebo 6 měsíců u *BRCAwt*) ve vyšších liniích [5].

Kam směřuje další vývoj ve využití PARPi u pacientek s ovaria karcinomem?

HGSC je polyklonální onemocnění s významnou heterogenitou a četnými mechanismy rezistence nádorové populace [24–26]. Na základě probíhajících studií lze předpokládat, jak se tato oblast může měnit v nejbližších letech.

Výzkum je soustředěn jednak na zpřesnění kritérií pro opakované podání PARPi [23]. Probíhají studie kombinující PARPi s molekulami s jiným mechanismem účinku, schopnými překonat mechanismy PARPi rezistence [27]. Testovány jsou kombinace PARPi s léky, které poškozují DNA (např. inhibitory MEK) nebo zabraňují opravě DNA (např. inhibitory Chk1/ATR). To vede k hromadění poškození DNA a následné buněčné smrti. Testují se PARPi nové generace, které mají za cíl zvýšit účinnost a minimalizovat toxicitu, zvláště u pacientek s pokročilou rezistentní formou onemocnění [13].

PARPi v kombinaci s antiangiogenní léčbou

Kombinace PARPi s bevacizumabem ve studii PAOLA-1 v první linii u pacientek s HRD ovaria karcinomem významně prodloužila přežití [12]. Benefit kombinace niraparibu a bevacizumabu u recidivujícího onemocnění prokázala menší studie fáze II AVANOVA2 [28]. Pro *BRCAwt* populaci byla účinná kombinace olaparibu s cedinaribem ve studii NCT01116648 [29]. Probíhají i další studie, jako MITO-25 (NCT03462212), ICON9 (NCT03278717), NIRVANA-1 (NCT05183984), ENGOT-ov57 (NCT05009082), které mají za cíl prokázat benefit přidání antiangiogenní terapie k PARPi [30].

PARPi v kombinaci s imunoterapií (checkpoint inhibitory)

Ovaria karcinom je imunitně spíše „chladný“ nádor (cca dvě mutace/Mb). Jednoduchá kombinace checkpoint inhibitoru s chemoterapií není adekvátně

účinná (objektivní míra odpovědi (objective response rate – ORR) pro pembrolizumab je 10 %), toto potvrdily negativní studie (IMAGYN050, ATALANTE, JAVELIN100,200) [31–34].

Naději představuje kombinovaná léčba chemoterapie, checkpoint inhibitoru a PARPi. Překvapivě negativní výsledky přinesla studie fáze III ANITA (Ov41) [35]. Přidání atezolizumabu k chemoterapii a následné udržovací léčbě niraparibem u pacientek s rekurentním ovaria karcinomem nevedlo k významnému zlepšení PFS ani ORR ve srovnání s placebem. K tomu se na letošním ESMO (2024) připojily i negativní výsledky ze studie ATHENA-COMBO. Kombinace rucaparibu s nivolumabem v udržovací léčbě po ukončení chemoterapie vedla k horšímu PFS ve srovnání se samotným rucaparibem [36]. Naopak pozitivní výsledky studie DUO-O (ENGOT Ov-46) v první linii ukázaly prodloužení PFS při kombinaci bevacizumabu, durvalumabu a olaparibu s dosaženým PFS 24,2 vs. 19,3 měsíce pro celkovou (non-*tBRCAmut*), resp. 37,3 vs. 23,0 měsíců pro non-*tBRCAmut*/HRD+ populaci (HR 0,49). K potvrzení přínosu pro OS bude pro nezralost dat zapotřebí delšího sledování [37]. Očekávají se výsledky dalších studií fáze III, jako jsou KEYLYNK-001, která využívá kombinaci bevacizumabu, pembrolizumabu a olaparibu, a studie FIRST, která testuje kombinaci bevacizumabu, niraparibu a dostarlimabu [13].

PARPi v kombinaci s malými molekulami inhibujícími opravu DNA

Kombinace PARPi s inhibitory opravy DNA (DDR-DNA damage response) je zkoušena v rámci několika probíhajících studií. Studie EFFORT (NCT03579316) testuje olaparib s inhibitorem Wee1 adavosertibem, slibnou molekulou je inhibitor Chk1 prexasertib v kombinaci s olaparibem u pacientek s PARPi rezistentním onemocněním (NCT03057145). Jiné studie (EPIK-O, NCT03162627, NCT03205176) kombinují PARPi s inhibitory PI3K / AKT / mTOR signální dráhy (alpelisib), inhibitory MEK (selumetinib) a inhibitory BET (AZD5153). Cílem je zlepšení léčebné odpovědi u pacientek s rezistentními formami karcinomu [13].

PARPi nové generace

Ve fázi klinického zkoušení je PARPi nové generace saruparib. Selektivita saruparibu proti PARP1 má snížit hematologickou toxicitu, která je častým nežádoucím účinkem současných PARPi (neselektivní inhibice PARP1,2), a zachovat významnou protinádorovou aktivitu. V roce 2025 bude s účastí českých center otevřena globální studie fáze III ENGOT-ov82 / EvoPAR-Ovarian01. Pacientky s platina senzitivním recidivujícím HGSC, které v první linii užívaly PARPi a znovu zaznamenaly léčebnou odpověď na platinovou chemoterapii, budou randomizovány na základě positivity BRCA/HRD do ramene se saruparibem +/- bevacizumabem proti placebu (tzn. PARPi po PARPi).

K optimálnější selekci by měla pomoci zejména standardizace HRD testování v ČR. Pro malou skupinu může být kurativní léčbou radikální operace a platinová chemoterapie. Významná je skupina BRCAmut, která po PARPi dosáhne dlouhodobé nebo trvalé léčebné odpovědi. Na druhé straně spektra jsou pacientky, které progredují rychle, již v prvním roce léčby PARPi (bad BRCA). Mutace *BRCA1,2* nejsou identické, oba geny *BRCA* jsou rozsáhlé, obsahují mnoho exonů a rozdílné lokalizace mutací mají rozdílný prognostický význam a různou odpověď na léčbu [38]. V současnosti se však rozdíly mezi geny (*BRCA1* vs. *BRCA2*) ani typ mutace v klinické praxi jako prediktivní faktor pro volbu léčby nevyužívají. Zásadní pro zlepšení přežití pacientek s HGSC ovaria bude identifikace spolehlivých prediktivních biomarkerů a nalezení správné posloupnosti kombinované léčby.

Literatura

- Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017; 355(6330): 1152–1158. doi: 10.1126/science.aam7344.
- D'Andrea AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance. *DNA Repair* 2018; 71: 172–176. doi: 10.1016/j.dnarep.2018.08.021.
- Bryant HE, Schultz N, Thomas HD et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434(7035): 913–917. doi: 10.1038/nature03443.
- Farmer H, McCabe N, Lord CJ et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434(7035): 917–921. doi: 10.1038/nature03445.
- Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol* 2024; 35(3): 248–266. doi: 10.1016/jannonc.2023.11.015.
- Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(26): 2495–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.
- Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25): 2391–2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25): 2416–2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361.
- DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(3): 609–617. doi: 10.1200/JCO.22.01549.
- Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023; 189: 112908. doi: 10.1016/j.ejca.2023.04.024.
- Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol* 2024; 35(11): 981–992. doi: 10.1016/jannonc.2024.08.2241.
- Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023; 34(8): 681–692. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.005.
- Hockings M, Miller RE. The role of PARP inhibitor combination therapy in ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231173183. doi: 10.1177/17588359231173183.
- Du Bois A, Sehouli J, Vergote I et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 2020; 38(Suppl 15): 6000. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6000.
- Gonzalez-Martin A, Harter P, Leary A et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(10): 833–848. doi: 10.1016/jannonc.2023.07.011.
- Poveda A, Floquet A, Ledermann JA et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 620–631. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00073-5.
- Matulonis U, Herrstedt J, Oza A et al. Final overall survival and long-term safety in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer (LBA 6). *Gynecol Oncol* 2023; 176 (Suppl 1): S31–S32.
- Friedlander M, Matulonis U, Gourley C et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018; 119(9): 1075–1085. doi: 10.1038/s41416-018-0271-y.
- ZeJula (niraparib) full prescribing information 2022. [online]. Dostupné z: [https://www.zejulahcp.com/content/dam/cf-pharma/hcp-zejulahcp-v2/en_US/pdf/ZEJULA%20\(niraparib\)%20Dear%20HCP%20Letter%20November%202022.pdf](https://www.zejulahcp.com/content/dam/cf-pharma/hcp-zejulahcp-v2/en_US/pdf/ZEJULA%20(niraparib)%20Dear%20HCP%20Letter%20November%202022.pdf).
- Rubraca. 2022 [online]. Dostupné z: <https://d18rn0p25nwr6d.cloudfront.net/CIK-0001466301/c27075d6-6d64-42e0-af52-a7b855dc2748.pdf>.
- Lynparza. 2023 [online]. Dostupné z: <https://www.lynp-arzahcp.com/content/dam/physician-services/us/590-lynp-arza-hcp-branded/hcp-global/pdf/solo3-dhcp-final-signed.pdf>.
- Sava J. FDA requests limited use for niraparib in patients without gBRCAm. 2022 [online]. Dostupné z: <https://www.targetedonc.com/view/fda-requests-limited-use-for-niraparib-in-patients-without-gbrcam>.
- Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G et al. Maintenance olaparib rechallenge in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer previously treated with a PARP inhibitor (OREO/ENGOT-ov38): a phase IIIb trial. *Ann Oncol* 2023; 34(12): 1152–1164. doi: 10.1016/jannonc.2023.09.3110.
- Burdett NL, Willis MO, Alsop K et al. Multiomic analysis of homologous recombination-deficient end-stage high-grade serous ovarian cancer. *Nat Genet* 2023; 55(3): 437–450. doi: 10.1038/s41588-023-01320-2.
- Rose PG, Yao M, Chambers LM et al. PARP inhibitors decrease response to subsequent platinum-based chemotherapy in patients with BRCA mutated ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2021; 32(10): 1086–1092. doi: 10.1097/CAD.0000000000001219.
- Frenel JS, Kim JW, Aryal N et al. Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with BRCA1/2-mutated recurrent epithelial ovarian cancer progressing on olaparib versus placebo maintenance: post-hoc analyses of the SOLO2/ENGOT Ov-21 trial. *Ann Oncol* 2022; 33(10): 1021–1028. doi: 10.1016/jannonc.2022.06.011.
- Mateo J, Lord CJ, Serra V et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol* 2019; 30(9): 1437–1447. doi: 10.1093/annonc/mdz192.
- Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(10): 1409–1419. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30515-7.
- Liu JF, Barry WT, Birrer M et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(4): 551–557. doi: 10.1093/annonc/mdz018.
- Elyashiv O, Ledermann J, Parmar G et al. ICON 9-an international phase III randomized study to evaluate the efficacy of maintenance therapy with olaparib and cediranib or olaparib alone in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer following a response to platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1): 134–138. doi: 10.1136/ijgc-2020-002073.
- Moore KN, Bookman M, Sehouli J et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). *J Clin Oncol* 2021; 39(17): 1842–1855. doi: 10.1200/JCO.21.00306.
- Kurtz JE, Pujade-Lauraine E, Oaknin A et al. Atezolizumab combined with bevacizumab and platinum-based therapy for platinum-sensitive ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III ATALANTE/ENGOT-ov29 trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(30): 4768–4778. doi: 10.1200/JCO.23.00529.
- Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 1034–1046. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00216-3.

34. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 383(13): 1218–1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788.

35. Selle F, Rubio MJ, Kommos S et al. Impact of BRCA mutation status on efficacy of atezolizumab combined with platinum-based chemotherapy and maintenance niraparib for late-relapsing recurrent ovarian cancer: subgroup analysis of the ENGOT-Ov41/GEICO 69-O/ANITA phase 3 trial. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34(Suppl 1): A574–A575. doi: 10.1136/ijgc-2024-ESGO.1119.

36. Monk BJ, Oaknin A, O'Malley DM et al. LBA30 ATHENA-COMBO, a phase III, randomized trial comparing rucaparib (RUCa) + nivolumab (NIVO) combination therapy vs RUCa monotherapy as maintenance treatment in patients (pts) with newly diagnosed ovarian cancer (OC). *Ann Oncol* 2024; 35: S1223–S1224. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2269.

37. Harter P, Trillsch F, Okamoto A et al. Durvalumab with paclitaxel/carboplatin (PC) and bevacizumab (bev), followed by maintenance durvalumab, bev, and olaparib in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovar-

ian cancer (AOC) without a tumor BRCA1/2 mutation (non-tBRCaM): results from the randomized, placebo (pbo)-controlled phase III DUO-O trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(Suppl 17): LBA5506. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA5506.

38. Labidi-Galy SI, Rodrigues M, Sandoval JL et al. Association of location of BRCA1 and BRCA2 mutations with benefit from olaparib and bevacizumab maintenance in high-grade ovarian cancer: phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial subgroup exploratory analysis. *Ann Oncol* 2023; 34(2): 152–162. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.003.

U příležitosti 2. národního chirurgického kongresu ve dnech 14.–16. 5. 2025 bylo představeno

první vydání Růžové knihy, tedy Doporučených postupů chirurgické léčby karcinomu prsu.

Vydala Mamologická sekce České chirurgické společnosti ČLS JEP (ČCHS) ve společnosti Care Comm s.r.o., autorský kolektiv tvoří členové rady Mamologické sekce ČCHS.

V předkládaném dokumentu jsou formulována odborná doporučení a stanoviska k postupům používaným v chirurgické léčbě lokalizovaného karcinomu prsu (klinická stadia I–III). Text je určen nejen chirurgům zabývajícím se touto problematikou, ale i ostatním spolupracovníkům. Má ambici sloužit i jako odborný podklad pro organizátory a plátce zdravotní péče.

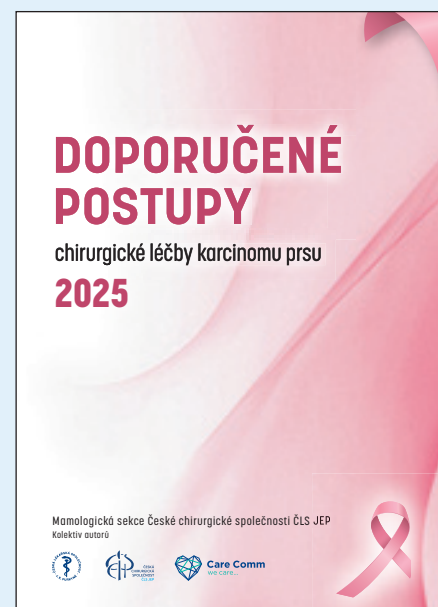
Nynější první vydání Růžové knihy nechť je východiskem k odborné diskuzi. V plánu je její periodická aktualizace. Případné připomínky jsou vítány.



V elektronické verzi je publikace
volně dostupná na webu ČCHS:

<https://www.chirurgie.cz/sekce-spolecnosti/mammologicka-sekce/doporucene-postupy-ruzova-kniha/>

Coufal O, Gatěk J, Fait V (eds). *Doporučené postupy chirurgické léčby karcinomu prsu 2025*. 1. vyd. Praha: Care Comm 2025. ISBN: 978-80-909529-0-4.



Extravazace (paravazace) protinádorových léčiv – aktualizované doporučení (2025) pro standardní péči v rámci České republiky vycházející z multioborové spolupráce

Extravasation (paravasation) of anticancer drugs – updated recommendations (2025) for standard care in the Czech Republic based on multidisciplinary cooperation

Vokurka S.^{1,2}, Maňásek V.³, Navrátilová Hrabánková D.⁴, Rozsivalová P.^{5,6}, Kletečka J.⁷, Šípová S.¹, Pavlicová V.⁸, Žák P.⁸, Kozáková Š.⁹, Vlasáková A.¹⁰, Brojáčková D.¹¹, Turková L.¹², Víšek B.⁸

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

² Centrum paliativní a podpůrné medicíny, LF v Plzni UK

³ Kanylační centrum, Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Agel, Nový Jičín

⁴ I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Nemocniční lékárna, Odd. klinické farmacie, FN Hradec Králové

⁶ Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK

⁷ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF v Plzni UK a FN Plzeň

⁸ IV. interní hematologická klinika LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

⁹ Nemocniční lékárna, FN Brno

¹⁰ Centrum cévních vstupů, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF v Plzni UK a FN Plzeň

¹¹ Oddělení hematologické intenzivní péče, IV. interní hematologická klinika LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

¹² Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Východiska: Extravazace (paravazace) cytostatických, ale i dalších protinádorových léčiv jsou velmi významnou komplikací při léčbě onkologických pacientů. Preventivní a léčebné intervence snižují riziko komplikace nebo rozsah následků. Pracovní skupina autorů z odborných skupin připravila doporučení standardní péče. **Cíl:** Základní souhrn doporučených postupů pro základní denní praxi, definováno na základě poznatků z dlouhodobé ověřené a prokázané praxe nebo ze shodných názorů zástupců odborných skupin. **Výsledky:** Preventivní opatření jsou zásadním opatřením a zahrnují včasné zvážení indikace dlouhodobých žilních vstupů, volbu místa vpichu i výstupu katétru, kontrolu žilního vstupu před každou aplikací protinádorového léčiva a edukaci pacienta. Řešení extravazace zahrnuje především aplikace antidot (dimethyl sulfoxide, hyaluronidáza, dexrazoxan) a aplikace suchého chladu nebo tepla podle typu protinádorového léčiva. Nejsou doporučovány podkožní injekce kortikoidů, vlhké teplo nebo vlhké chlazení, komprese. **Závěr:** Doporučené postupy přispívají k redukci rizika a následků extravazace. Individuálně může být na pracovištích rozsah doporučených intervencí rozšiřován s ohledem na specifické potřeby a okolnosti.

Klíčová slova

chemoterapie – protinádorová léčba – ošetrovatelství – extravazace – žilní vstupy – antidota

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

The authors declare that 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. Samuel Vokurka, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická klinika
FN Plzeň
alej Svobody 80
323 00 Plzeň
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Doručeno/Submitted: 23. 4. 2025

Přijato/Accepted: 24. 4. 2025

doi: 10.48095/ccko2025224

Summary

Background: Extravasation (paravasation) of chemotherapy and other anticancer drugs represents a significant complication in the patient care. Preventive and therapeutic measures effectively reduce the incidence, severity and extent of extravasation-related complications and its consequences. A working group of authors from expert groups developed recommendations for standard care. **Aim:** To provide a concise summary of recommended interventions for daily clinical practice. These recommendations are based either on long-term, evidence-based clinical experience or consensus opinions among expert groups representatives. **Results:** Preventive measures are critical and include early consideration of indications for long-term venous access devices, appropriate selection of the injection and exit sites, thorough venous access device assessment before each anticancer drug administration, and comprehensive patient education. Therapeutic interventions following extravasation primarily involve the administration of specific antidotes (dimethylsulfoxide, hyaluronidase, dexrazoxane) along with the application of dry cold or heat, depending on the specific anticancer agent involved. The use of subcutaneous corticosteroids, moist heat or moist cooling, and compression is not recommended. **Conclusion:** Adherence to these recommendations significantly decreases the risk and mitigates the consequences of extravasation. Clinical sites may adapt and expand these guidelines based on local policies and specific patient care requirements.

Key words

chemotherapy – anticancer treatment – nursing – extravasation – venous access devices – antidotes

Úvod

Extravazace (paravazace) cytostatických, ale i dalších rizikových léčiv jsou obávanou a reálnou komplikací při léčbě onkologických pacientů. Jde o nadále velmi aktuální a s ohledem na možné zdravotní následky velmi důležitou problematiku.

V roce 2020 byla ze strany zástupců Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP), České hematologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a perimenní katétry definována doporučení

pro standardní péči při extravazaci cytostatik [1]. Tento **dokument je nově aktualizovaný, upřesněný a rozšířený o specifickou problematiku dalších léčiv a dostupnost antidot**, shrnuje potřebné a zcela základní poznatky odpovídající péči založené na poznatcích z dlouhodobé ověřené či důkazní

Tab. 1. Přehled vybraných cytostatických léčiv podle potenciálu způsobit poškození po extravazaci.

Nekrotizující (vezikanty)	Non-vezikanty	
	Dráždivé (iritanty)	Nedráždivé (non-iritanty)
S vazbou na DNA amsakrin cisplatina (> 0,4 mg/ml) dakarbazin daunorubicin doxorubicin epirubicin idarubicin karmustin mitomycin mitoxantron streptozocin	arzen trioxid bendamustin bortezomib busulfan cisplatina (< 0,4 mg/ml) etoposid flourouracil fotemustin ifosfamid irinotekan karboplatina lipozomální daunorubicin lipozomální doxorubicin lipozomální irinotekan melfalan nab-paklitaxel oxaliplatin topotekan treosulfan	asparagináza bleomycin cyklofosfamid cytarabin eribulin fludarabin gemcitabin kladribin karfilzomib methotrexát pemetrexed pentostatin raltitrexed temsirolimus thiotepa
Bez vazby na DNA docetaxel kabazitaxel paklitaxel trabektedin vinblastin vinkristin vinflunin vinorelbin	(Někdy zde bývá řazen cyklofosfamid, cytarabin, gemcitabin a methotrexát – vyšší dávky a vyšší koncentrace).	

Pozn.: Toto není kompletní seznam všech léčiv; při úniku ve vysoké koncentraci se mohou i nedráždivé látky chovat jako iritanty.

Tab. 2. Přehled dalších vybraných protinádorových léčiv – nekonjugovaných i konjugovaných monoklonálních protilátek a fúzních proteinů – s případným doporučením pro management extravazace.

Vezikanty	Non-vezikanty
	Dráždivé (iritanty)
brentuximab vedotin* (suché teplo, hyaluronidáza) transtuzumab emtansin (chlazení)	aflibercept bevacizumab (topické kortikosteroidy) dinutuximab beta (DMSO 99%, suché teplo) enfortumab vedotin* polatuzumab vedotin* sacituzumab govitecan trastuzumab deruxtecan
	Nedráždivé (non-iritanty)
	alemtuzumab atezolizumab avelumab belantamab mafodotin blinatumomab cemiplimab cetuximab daratumumab durvalumab elotuzumab gemtuzumab ozogamicin* inotuzumab ozogamicin* ipilimumab mogamulizumab nivolumab panitumumab pembrolizumab pertuzumab ramucirumab rituximab trastuzumab

*vedotin může být i vezikant, ozogamicin může být i iritant

praxe nebo vycházející ze shodných názorů expertů odborných skupin a společností. Na přípravě doporučení se podíleli **zástupci Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti ČLS JEP, Společnosti pro porty a permanentní katétry, České hematologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a zástupkyň oboru klinické farmacie.** Byla vyvíjena maximální snaha o vytvoření písemného dokumentu, který definuje **několik praktických a v běžné denní onkologické praxi českých center velmi dobře přijatelných a realizovatelných bodů standardní péče a ošetření v rámci extravazace protinádorových léčiv** s přihlédnutím k dostupnosti prostředků v ČR, ačkoliv **v průběhu doby může být rozdílná reálná dostupnost antidot.** Tento dokument byl schválen výše uvedenými odbornými společnostmi, nicméně nemá za cíl a ani nemůže tímto vymezit rozsah poskytované péče při extravazaci, která individuálně na jednotlivých pracoviš-

tích může rozsah zde uvedeného výrazně překračovat a rozšiřovat.

Role sester v péči o periferní a rovněž centrální žilní vstupy je nezastupitelná a je potřebné dále podporovat rozšiřování vzdělanosti a kompetencí sester v této oblasti. **Důležitá je pravdivelná edukace zdravotníků a úzká spolupráce s klinickými farmaceuty, stejně tak ověřování dostupnosti a dosažitelnosti antidot.** Je potřeba také zdůraznit potřebu pečlivého **vedení dokumentace a fotodokumentace extravazace.**

V textu jsou nově uváděny zkratky cévních vstupů doporučené podle mezinárodní nomenklatury a Společností pro porty a permanentní katétry. Zdroje, ze kterých bylo čerpáno, jsou uvedeny samostatně na konci dokumentu [1–10].

Definice extravazace (paravazace) z periferní žíly

Únik léčiva aplikovaného nitrožilně mimo žilní lumen do okolních tkání.

Podle typu léčiva, koncentrace léčiva a uniklého objemu dochází k poškození tkání různé intenzity a rozsahu.

Dělení cytostatických a cílených protinádorových léčiv

Dle doporučení European Society for Medical Oncology (ESMO) jsou cytostatická léčiva dělena podle potenciálu způsobit poškození tkáně po extravazaci na vezikanty (zpuchýřující, nekrotizující), iritanty (dráždivé) a non-vezikanty, resp. non-iritanty (nedráždivé) (tab. 1) [5]. U monoklonálních protilátek je problematika extravazace složitější kvůli nedostatku publikovaných dat, vč. omezeného počtu kazuistických sdělení. Přestože by monoklonální protilátky mohly být považovány za neškodné, některá publikovaná sdělení naznačují, že je opatrnost na místě, obzvláště v případě konjugátů s cytostatickou molekulou (tab. 2). Ačkoliv monoklonální protilátky nemají stejný nekrotický potenciál jako některá konvenční cytotoxická lé-

čiva (antracykliny nebo vinca-alkaloidy), dostupná literatura ukazuje, že může docházet k významnému zánětu různé intenzity. Je třeba zdůraznit, že s příchodem dalších dat by měla být klasifikace odpovídajícím způsobem aktualizována.

- **Vezikanty (nekrotizující, zpuchýřující)** jsou léčiva způsobující bolest, zánět a vedou k tvorbě puchýřů na kůži. Pokud extravazace není léčena, může dojít k nekróze tkáně, a to i opožděně. Dle mechanismu, kterým způsobují poškození tkání, je tato skupina léčiv ještě dále dělena do dvou podskupin, a to na léčiva **vázající se** po extravazaci **na DNA** a léčiva bez vazby na DNA. Vazbou cytostatika na DNA dochází k závažnějšímu, často trvalému poškození tkáně, neboť extravazované léčivo se nevstřebává. Léčiva **bez vazby na DNA** jsou snadněji neutralizována. Poškození tkáně, která tato léčiva způsobují, zůstává lokalizovaná a během času se zlepšují. Management zvládnutí extravazace je u těchto dvou podskupin odlišný.

- **Iritanty (dráždivé)** jsou léčiva způsobující zánět, podráždění nebo bolest v místě extravazace. Pouze některá léčiva z této skupiny mají potenciál způsobovat ulceraci, avšak k tomu dochází pouze tehdy, dojde-li k úniku velkého množství léčiva do okolní tkáně. Po-

škození nebývá tak závažné, ale při individuální vnímavosti mohou i tato léčiva někdy způsobit závažnější reakci.

- **Nedráždivé (non-irritanty, non-vezikanty)** jsou inertní nebo neutrální léčiva, která nezpůsobují zánět, poškození tkáně ani ulceraci. Tato léčiva ale mohou způsobit bolest v okolí místa vpichu a také podél žíly. Nicméně při úniku ve vysoké koncentraci se mohou i nedráždivé látky chovat jako iritanty (např. methotrexát). Jako iritant se může chovat také ozogamicin konjugovaný ve formě gemtuzumab-ozogamicin a inotuzumab-ozogamicin, které jsou jinak řazeny mezi non-irritanty.

Rozdělení konkrétních léčiv do jednotlivých skupin (vezikanty, iritanty, non-irritanty) je uvedeno v tab. 1 a 2.

Zásady prevence extravazace

Preventivní opatření jsou zásadní podmínkou pro minimalizaci rizika extravazace a jejích následků. Je doporučeno:

1. Zajistit pravidelné edukace zdravotníků v tématu extravazací a péče o žilní vstupy, zajistit úzkou spolupráci s klinickými farmaceuty, pravidelné ověřování dostupnosti a dosažitelnosti antidot.
2. Nezastupitelná je role sestry ve smyslu podpory indikace pro včasné zavedení střednědobých a dlouhodobých

žilních vstupů a včasné upozornění ošetřujícího lékaře na insuficientní periferní žilní řečiště.

3. Plánovat zahájení chemoterapie – načasování zahájení chemoterapie je vždy s výhodou ve standardní pracovní době (vyšší počet a dostupnost zdravotnického personálu, dostupnost konzultace s klinickým farmaceutem, snazší dostupnost léčiv a specifických dalších prostředků a služeb).
4. S ohledem na délku indikované protinádorové léčby, charakter aplikovaných léčiv, způsob podání (několikahodinové až několikadenní kontinuální aplikace) a další individuální okolnosti (např. spolupráce pacienta, stav periferních žil horních končetin, potřeba dalších i.v. aplikací) obecně upřednostnit volbu střednědobých a dlouhodobých centrálních žilních vstupů (central venous access devices – CVAD), jako jsou např. periferně zavedená centrální žilní kanyla (peripherally inserted central catheter – PICC), tunelizované centrální katétry (tunnelled centrally inserted central catheter – T-CICC) a totálně implantované cévní přístupy (totally implanted venous access device – TIVAD), tedy nejčastěji hrudní a pažní porty, viz dále odstavec Indikace permanentních žilních vstupů (tab. 3).

Tab. 3. Volba žilního vstupu u vybraných malignit.

Základní diagnóza	Preference PICC	Preference TIVAD (hrudní nebo pažní port)
Nádory hlavy a krku	• konkomitantní RTCHT • předpoklad PV • tracheostomie	• optimálně preference PICC-portu u bulky postižení nebo tracheostomie • generalizované onemocnění
Nádory jícnu a žaludku	• neoadjuvantní konkomitantní RTCHT spinocelulárního karcinomu jícnu • horní subileus/ileus s předpokladem PV	• perioperační terapie adenokarcinomů jícnu, GEJ a žaludku • generalizovaná onemocnění
Kolorektální karcinom	• konkomitantní RTCHT nádorů rekta • adjuvantní CHT CRC délky 3 měsíce • předpoklad potřeby PV (symptomatické peritoneální metastázy, subileus)	• při indikaci anti-VEGF zavedení portu ideálně před nasazením cílené terapie • adjuvantní CHT CRC délky 6 měsíců • generalizované onemocnění

AC – doxorubicin, cyklofosfamid, anti-VEGF – monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru, BEP – bleomycin, etoposid, cisplatina, CBDCA – karboplatina, CHT – chemoterapie, CICC – centrální katétr, CRC – kolorektální karcinom, FICC – femorálně implantovaný centrální katétr, GEJ – gastroezofageální junkce, HCC – hepatocelulární karcinom, NSCLC – nemalobuněčný plicní karcinom, PV – parenterální výživa, RTCHT – radiochemoterapie, SCLC – malobuněčný plicní karcinom, TIVAD – totálně implantovaný cévní přístup, VCS – syndrom horní duté žíly, ŽC – žlučové cesty

Tab. 3 – pokračování. Volba žilního vstupu u vybraných malignit.

Základní diagnóza	Preference PICC	Preference TIVAD (hrudní nebo pažní port)
Nádory jater, slinivky a žlučových cest	• ŽC, pankreas neoadjuvance • ŽC, pankreas – pacienti v horším výkonostním stavu, pokročilé metastatické postižení jater, obstrukce ŽC	• ŽC, pankreas – bez výrazných systémových projevů nemoci, lepší výkonostní stav • HCC na cílenou terapii
Nádory plic vč. syndromu horní duté žíly, mezoteliom	• SCLC ED • neoadjuvantní terapie plicních nádorů • u SCLC se syndromem VCS ke zvážení FICC (PICC cestou femorální žíly), příp. aplikace 1. cyklu CHT do periferie	• NSCLC stupně III, IV • maligní mezoteliom
Maligní melanom	• podpůrná terapie generalizované nemoci	• adjuvantní imunoterapie • generalizované onemocnění
Nádory prsu	• 3měsíční adjuvantní terapie (např. 4× AC nebo 12× paklitaxel) • u oboustranného karcinomu prsu vždy kanylace jugulární žíly (PICC pak tunelizace na přední stěnu hrudní)	• 6měsíční neoadjuvantní terapie (preferenci PICC-portu – na rozhodnutí pacientky) • generalizované onemocnění s indikací nitrožilní léčby • u oboustranného karcinomu prsu preference jugulární žíly (a tudíž hrudního portu)
Sarkomy pojivových tkání	• max. u dočasně indikované neoadjuvantní léčbě	• Ewingův sarkom, rhabdomyosarkom systémová nitrožilní terapie, většinou u generalizovaného onemocnění
Nádory ovaria	• krátká adjuvantní léčba • horší výkonostní stav • předpoklad potřeby PV (symptomatické peritoneální metastázy, subileus)	• dobrý výkonostní stav, systémová terapie stadií IIC a IV
Nádory dělohy	• konkomitantní RTCHT	• ke zvážení u sekvence neoadjuvantní CHT – radikální RTCHT • generalizované onemocnění
Nádory varlat	• Cave: vyšší riziko žilní trombózy a embolie v souvislosti s katetrem a zvážení profylaktické antikoagulační terapie • u indikace 3 cyklů BEP – • u 1 cyklu BEP nebo 1 cyklu CBDCA aplikace do periferie nebo CICC	• doporučena profylaktická antikoagulační terapie pro vyšší riziko rozvoje žilní trombózy a embolie • při indikaci 4 cyklů CHT • bulky postižení, s možností léčby dalších linií
Nádory ledvin	• max. v rámci perioperační terapie jako alternativa k CICC	• preferován pro dlouhodobou systémovou terapii
Nádory močového měchýře	• neoadjuvantní CHT	• adjuvantní imunoterapie • terapie generalizovaného onemocnění
Nádory prostaty	• docetaxel u hormon-senzitivního nádoru prostaty (6× q3w)	• docetaxel u hormon-rezistentního nádoru prostaty (10× q3w)

AC – doxorubicin, cyklofosfamid, anti-VEGF – monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru, BEP – bleomycin, etoposid, cisplatina, CBDCA – karboplatina, CHT – chemoterapie, CICC – centrální katétr, CRC – kolorektální karcinom, FICC – femorálně implantovaný centrální katétr, GEJ – gastroezofageální junkce, HCC – hepatocelulární karcinom, NSCLC – nemalobuněčný plicní karcinom, PV – parenterální výživa, RTCHT – radiochemoterapie, SCLC ED – malobuněčný plicní karcinom pokročilý, TIVAD – totálně implantovaný cévní přístup, VCS – syndrom horní duté žíly, ŽC – žlučové cesty

5. Nezávazně periferní žilní vstup v oblasti kloubů, dolní končetiny, končetiny s lymfedémem nebo tam, kde je riziko vzniku lymfedému (např. stav po odstranění lymfatických uzlin v podpaží apod.), v místě hematomů a zánětu, při anamnéze opakovaně neúspěšných venepunkcí a v místě nebo distálně od místa předchozího náběru krve a nitrožilní aplikace. Ke zhodnocení obtížnosti zajištění periferního žilního vstupu je možné použít skóre A-DIVA [10]. Rizikové jsou žíly drobné, fragilní, tvrdé, sklerotické, příliš pohyblivé (např. u seniorů). Rizikovými faktory pro extravazaci jsou stavy s insuficiencí cirkulace (Raynaudův syndrom, symptomatický diabetes mellitus, cévní onemocnění, lymfedém, syndrom horní duté žíly – vena cava superior), obezita, neuropatie omezující schopnost vnímat případný rozvoj extravazace, prolongovaná aplikace infuze.
6. Upřednostňovat jako vhodné místo vstupu dostatečně široké žíly předloktí. Neměla by se používat volární (dlaňová) strana zápěstí a dolní končetiny, nejsou doporučeny žíly v kubitální jamce a na dorzu ruky. Velmi individuálně lze při velmi dobré kvalitě žíly a dobré spolupráci pacienta v případě nutnosti akceptovat i krátkodobé zavedení periferního žilního vstupu (peripheral venous access device – PVAD) na dorzu ruky. Oblast dorza ruky však není obecně doporučena obzvláště pro aplikaci zpuchýřujících protinádorových léčiv (vezikantů) (tab. 1 a 2), kdy je nutno brát zřetel na těsný vztah šlach, svalů, cév a nervů v oblasti dorza ruky a s tím související vysoké nebezpečí závažných poškození až nekrózy tkání při jejich extravazaci.
7. Kontrolovat žilní vstup aspirací krve a proplachem minimálně 10–20 ml fyziologického roztoku před aplikací každého protinádorového léčiva. Objem proplachu může být příp. i vyšší podle typu používaného infuzního setu s ohledem na jeho délku a objem, resp. systém (např. uzavřené systémy bezpečných a kontaminaci minimalizujících infuzních setů).
8. Edukovat pacienta o projevech extravazace a nutnosti hlášení, provádět

pravidelné kontroly stavu a příznaků extravazace v pravidelných intervalech během aplikace.

9. U periferně zavedeného žilního katetru v případě jakékoliv pochybnosti o spolehlivosti žilního vstupu, v případě zjištění erytému nebo otoku v místě či při udávání bolesti nelze tento vstup dále používat nejen z důvodu rizika extravazace, ale i rozvoje flebitidy.

Zásady řešení extravazace

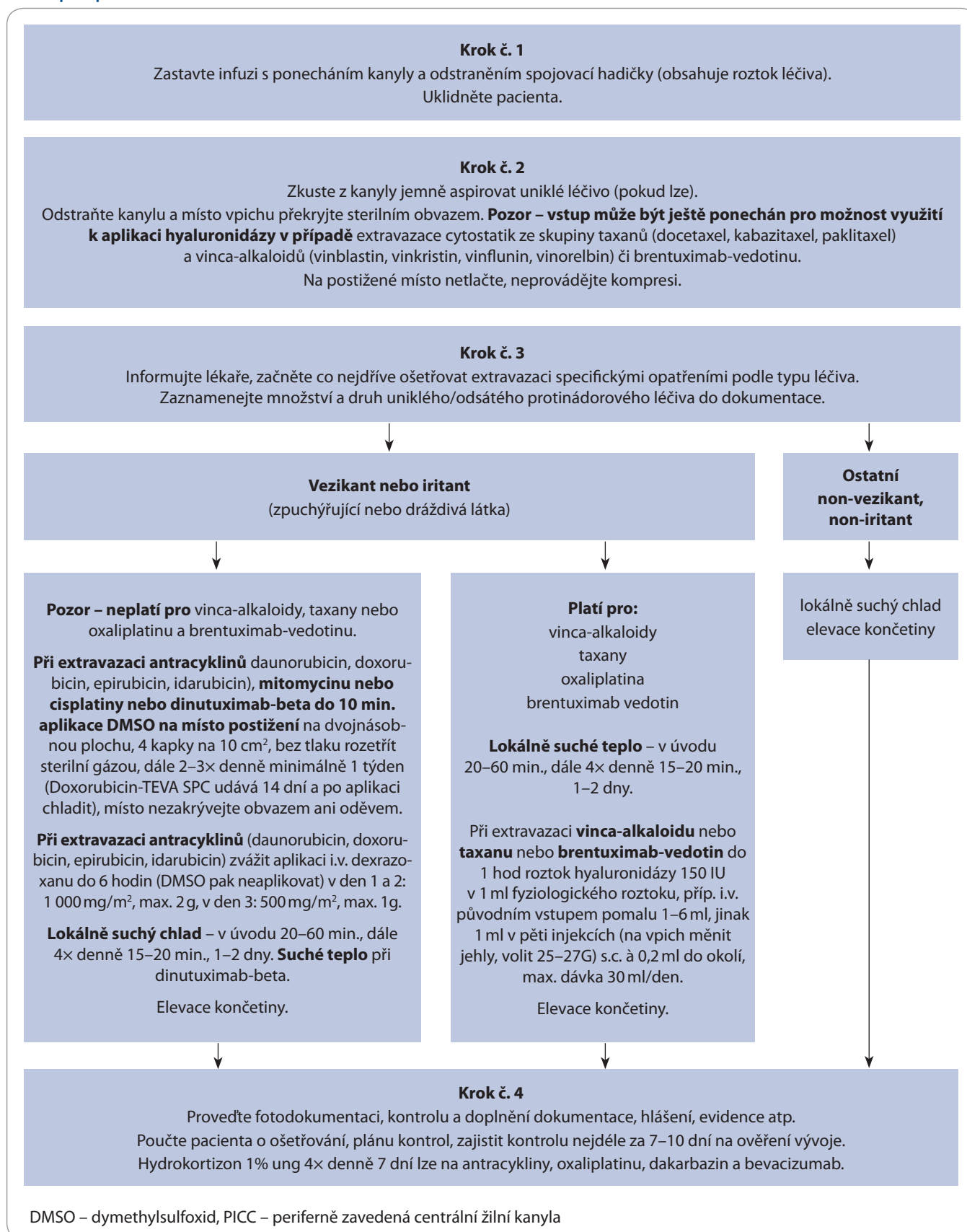
Viz také schéma 1.

1. **Okamžitě ukončit aplikaci infuze**, zachovat klid a rovnováhu, uklidnit pacienta a komunikovat s ním, ponechat žilní vstup na místě, pokusit se o zpětné nasátí z postižené oblasti a poté vstup odstranit (v případě extravazace cytostatik ze skupiny taxanů (docetaxel, kabazitaxel, paklitaxel) a vinca-alkaloidů (vinblastin, vinkristin, vinflunin, vinorelbin) může být vstup ještě ponechán pro možnost využití k aplikaci hyaluronidázy, netlačit na postiženou oblast, žádné vlhké obklady (pouze působení suchého tepla nebo chladu podle typu protinádorového léčiva, viz dále), elevace a úleva postižené končetiny, označení oblasti extravazace, pořízení fotodokumentace postiženého místa a vedení dokumentace.
2. **Informovat lékaře** o vzniklé situaci k zajištění ordinace úkonů a dalších případných individuálních postupů dle metodik pracoviště (např. forma hlášení a evidence události, vedení dokumentace).
3. **Aplikace speciálních antidotů**: dostupnost přípravků může být limitována registrací a dovozem. Je doporučeno vyvinout maximální snahu o zajištění pohotovostní zásoby na pracovišti a dostupnost pravidelně kontrolovat.
 - **Dimethylsulfoxid (DMSO) 99%**: „scavenger“ – vychytává volné kyslíkové radikály, urychluje clearance extravazátu z tkání. **Dávkování a aplikace**: DMSO je doporučen pro lokální aplikaci po extravazaci antiraklinů (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin), mitomycinu C a cisplatinu a dinutuximabu

beta. V případě extravazace antracyklinů se aplikuje DMSO v případě, že nebude použit dexrazoxan (viz níže). **První dávka DMSO je aplikována optimálně do 10 min po extravazaci na místo postižení**, do oblasti velikosti dvakrát větší, než je postižená plocha, čtyři kapky na plochu povrchu kůže o velikosti 10 cm², bez tlaku rozetřít sterilní gázou, 3x denně po dobu minimálně 1 týdne (v případě extravazace Doxorubicin-TEVA uvádí SPC [8] aplikace minimálně 14 dní s chlazením oblasti po aplikaci). Místo nezakrývejte obvazem ani oděvem. **Aktuální dostupnost v ČR**: DMSO 99%, surovina (Dimethylsulfoxid 99% 50 g) v kapalném skupenství pro magistraliter přípravu v lékárně, expedice z lékárny individuálně v množství a způsobem dle potřeb a procesů pracoviště, použitelnost 6 měsíců.

- **Hyaluronidáza (150 IU/ml)**: v případě extravazace cytostatik ze skupiny taxanů (docetaxel, kabazitaxel, paklitaxel) a vinca-alkaloidů (vinblastin, vinkristin, vinflunin, vinorelbin) a brentuximab vedotinu. Enzymaticky degraduje kyselinu hyaluronovou, která je jednou z hlavních složek v mezibuněčném prostoru tkání. Odbourávání mezibuněčné hmoty a zvýšení permeability vazivových tkání zlepšuje absorpci uniklého léčiva. **Dávkování a aplikace**: V SPC pro léčivý přípravek s hyaluronidázou [9] není exaktně stanoven postup pro použití v případě extravazace, nicméně obecně je doporučeno podání do 1 hodiny po extravazaci a lze rozpustit hyaluronidázu 150 IU plv. pro inj. v 1 ml 0,9% fyziologického roztoku (koncentrace 150 IU/ml). Po pokusu o aspiraci extravazátu lze do zatím ponechané stávající kanyly těsně před jejím odstraněním podat pomalu intravenózně 1–6 ml hyaluronidázy (150–900 IU). Po odstranění kanyly pak podat subkutánně 1 ml (150 IU/ml) rozděleně v pěti samostatných injekcích o objemu 0,2 ml (ideální je jehla velikosti 25 nebo 27 G) do okolí extravazátu. Na každou aplikaci je vhodné užít jinou

Schéma 1. Extravazace protinádorových léčiv – schematické zobrazení. Postup lze uplatnit i v úvodu péče při extravazaci do podkoží např. u portu nebo PICC katétru.



jehlu. Maximální denní dávka hyaluronidázy je 4 500 IU (30 ml/den).

Aktuální dostupnost v ČR: Hylase Dessau, balení po 10 ampulích à 150 IU, t. č. na SÚKL neregistrováno. Dostupné v ČR na tzv. mimořádný dovoz.

- **Dexrazoxan:** chelatační činidlo, vazbou na železo omezuje vznik komplexů antracyklin železo produkující kardiotoxické radikály. Uplatňuje se v případě řešení extravazací antracyklinů (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin). Dexrazoxan byl ve studiích podáván nitrožilně po dobu 3 dnů (1 000, 1 000 a 500 mg/m²), s iniciační dávkou nejpozději 6 hodin po extravazaci. **Dávkování a aplikace:** S infuzí dexrazoxanu nemá být aplikován DMSO a studené obklady by měly být odstraněny 15 min před a během podávání dexrazoxanu. Je doporučeno podat dexrazoxan intravenózně do velké žíly v oblasti vzdálené od místa extravazace, optimálně na kontralaterální končetině. Podávání první infuze dexrazoxanu má být zahájeno co nejdříve, během prvních 6 hodin po extravazaci. Podává se jednou denně po dobu 3 po sobě jdoucích dnů. Doporučená dávka v den 1: 1 000 mg/m² – max. 2 g; den 2: 1 000 mg/m² – max. 2 g; den 3: 500 mg/m² – max. 1 g. Léčba v den 2 a den 3 má být podávána přibližně ve stejném čase jako v den 1 (± 3 hodiny). **Aktuální dostupnost v ČR:** Indikační schválení na extravazaci antracykliny má přípravek SAVENE 20 mg/ml inf. plq. cs., který je u nás registrovaný, ale není dostupný, tj. je nutný mimořádný dovoz. Cena je cca 227 000 Kč za 10 lahviček × 20 mg/1 ml. V ČR je proměnlivě dostupný registrovaný, avšak neobchodovaný přípravek s obsahem dexrazoxanu CYRDANAX 20 MG/ML inf. plv. sol. 1 × 500 mg, který není registrován v indikaci řešení antracyklinové extravazace, a je tedy postupem off-label, nicméně použití prakticky možné je. V současné době je možné získat neregistrovaný léčivý přípravek obsahující dexrazoxan (např. CARDIOXANE inj. plv. sol. 1 × 500 mg). Orientační pořizovací cena jedné 500mg lahvičky Cardioxane (vč. DPH) činí přibližně 9 000 Kč, přičemž doba

dodání bývá zhruba jeden měsíc. Plná dávka pro řešení extravazace doxorubicinu by představovala dle výše uvedeného doporučení celkem 90 650 Kč.

4. **Aplikace suchého tepla nebo chladu:** ideálně např. ve formě gelových sáčků krytých do suché vhodné bavlněné nebo lněné textilie nebo papírové utěrky, aby nebyl přímý kontakt gelového sáčku a kůže.

- **Suché teplo** – za účelem disperze a diluce extravazátu použít v případě extravazace oxaliplatiny, taxanů (docetaxel, kabazitaxel, paklitaxel), vinca-alkaloidů (vinblastin, vinkristin, vinflunin, vinorelbin) a brentuximab vedotin a dinutuximab beta. Aplikovat v úvodu 20–60 min, dále 4× denně 15–20 min po dobu 1–2 dní.

- **Suchý chlad** – za účelem ohraničení a neutralizace extravazátu použít v případě extravazace cisplatiny ošetřované s DMSO a dále vezikantů s vazbou na DNA (tab. 1), suchý chlad lze jinak využít také u extravazací všech dalších protinádorových léčiv mimo těch s doporučením pro aplikaci suchého tepla. Aplikovat v úvodu 20–60 min, dále 4× denně 15–20 min po dobu 1–2 dní.

5. **Topické kortikoidy:** Subkutánní podání kortikoidů se obecně nedoporučuje. Podání topických kortikoidů doporučuje při extravazaci doxorubicinu pouze jeden výrobce a toto lze zvážit obecně u extravazace antracyklinů, dakarbazinu a dále při extravazaci oxaliplatiny a bevacizumabu. Zde lze doporučit lokální topickou aplikaci Hydrocortison 1% ung, aplikace 4× denně po dobu 7 dnů.

6. **Ochrana před působením slunce** při extravazaci dakarbazinu.

7. **Zajištění následných kontrol a vývoje** – u pacienta s extravazací s potenciálem poškození až nekrózy tkání by v případě cytopenie, obzvláště u pacienta hemato-onkologického, mohlo dojít k dalším komplikacím (krvácení do tkání, flegmona). Individuálně s ohledem na rozsah a charakter postižení, s ohledem na tíži trombocytopenie a neutropenie, na riziko krvácivých projevů a infekce substitovat trombocytárními transfuzními přípravky (k hodnotě trombocytů

20–50 × 10⁹/l) a zvažovat antibiotika s dobrým průnikem do měkkých tkání. Pravidelně kontrolovat a dokumentovat místo postižení k posouzení vývoje stavu (krvácení, infekce).

Extravazace do podkoží z centrálního žilního vstupu

Extravazace léčiv podávaných přes CVAD je vzácná komplikace. Dojde-li k extravazaci, roztok se může hromadit v mediastinu, pohrudnici nebo v podkožní oblasti hrudníku a krku. Nejčastějším příznakem extravazace je akutní hrudní bolest. Diagnóza musí být založena na klinických příznacích a potvrzena některou zobrazovací metodou, obvykle se provádí CT hrudníku. Doporučení o postupu při extravazaci jsou vytvořena na základě kazuistik. Postup by měl zahrnovat zastavení infuze a aspiraci prostřednictvím ponechaného CVAD, a to největší množství roztoku, jak je to jen možné. V případě, že došlo k extravazaci antracyklinu, je vhodné použít dexrazoxan. I když ve většině hlášených případů byla dána přednost konzervativní léčbě, může být přistoupeno rovněž k chirurgické intervenci s cílem odstranění zbytku extravazátu. Jako doporučené přídatné postupy lze doporučit podání antibiotik, intravenózních kortikoidů a analgetik, a to k tlumení příznaků mediastinitidy nebo pleuritidy.

Chirurgická léčba těžkého poškození tkáně

Kontaktovat plastického chirurga, zvláště když se nekróza nehojí nebo má pacient dlouhodobé bolesti (déle než 10 dní), vždy u těžké extravazace nebo neadekvátně provedené konzervativní léčby.

- chirurgický debridement, široká, dostatečně hluboká excize, dočasné krytí, plastická rekonstrukce připraveným kožním štěpem.
- podkožní „wash-out“ (vymývání) – jen omezené zkušenosti, proto nelze všeobecně doporučit, mělo by být prováděno na pracovištích se zkušenostmi s těmito procedurami.

Vybavení onkologických pracovišť

Optimálním řešením je vytvoření tzv. extravazačních balíčků (kitů), které je možno použít ihned při epizodě extravazace. Doporučený obsah extrava-

zační sady: algoritmus doporučeného postupu řešení extravazace, sterilní rukavice, sterilní krytí a tampony, „inzulínové“ stříkačky, gelové sáčky pro obklady suchým teplem nebo chladem, speciální antidota (DMSO 99%, hyaluronidáza a dexrazoxan), formulář pro záznam o extravazaci.

Indikace permanentních žilních vstupů

Indikace pro elektivní zavedení střednědobého nebo dlouhodobého žilního vstupu v onkologii vychází ze zhodnocení stavu žilního systému pacienta, délky plánované terapie, vlastností léčiva a frekvence jeho podávání. Je vhodné vybrat optimální druh žilního vstupu před zahájením protinádorové léčby, indikace z důvodu vyčerpání periferního přístupu s poškozením žil by měla být minulostí.

1. Hledisko časové – uvažujte o zavedení permanentního žilního vstupu v případě, že je plánována léčba delší než 1 měsíc. Volit lze mezi PICC, T-CICC a TIVAD (nitrožilním portem). Při trvání léčby do 3 měsíců může být optimální možností PICC, při předpokládané délce léčby více než 6 měsíců je doporučován port. Pro délku léčby 3–6 měsíců lze zvolit kterýkoli z uvedených vstupů, záleží především na stavu žilního systému a preferenci pacienta. Ambulantní dlouhodobá léčba s frekvencí podání léčiv à 3–4 týdny je vhodná k zavedení portu, naopak u střednědobé terapie s častější aplikací do žilního řečiště je vhodnější PICC nebo T-CICC. Žilní vstup lze využít rovněž ke krevním odběrům, pacient nemusí podstupovat opakované venepunkce, což je s výhodou zvláště v případě léčby pacienta po chirurgické intervenci v axile.

2. Hledisko léčiva – do centrálního řečiště je doporučeno podávat především ta léčiva, která mají chemické vlastnosti poškozující endotel, anebo ta, která nesou riziko poškození pacienta v případě extravazace. V tomto ohledu

jsou nejnebezpečnější vezikanty, tj. zpuchýřující léčiva (tab. 1,2). Celá řada dalších protinádorových léčiv má potenciál poškození tkání, přičemž z běžně užívaných látek jde především o tyto iritanty: melfalan, ifosfamid, etoposid, 5-fluorouracil, methotrexát (vyšší dávky), platinové deriváty, irinotekan a topotekan.

3. Hledisko hemato-onkologické – k zavedení CVAD je především u hemato-onkologických pacientů nutná příprava dle zvyklostí pracoviště. Zpravidla bývá zajišťována substituce na hodnotu trombocytů $20\text{--}50 \times 10^9/l$, především při punkci v. subclavia nebo v. jugularis. U punkce v. femoralis může být hodnota požadovaných trombocytů nižší (v případě punkce arterie či jiné komplikace je možnost komprese). Velmi dobrou alternativou jsou PICC, jejichž výhoda spočívá v možnosti zavedení bez předchozí hematologické přípravy a eliminaci rizika závažných komplikací (např. punkce arterie, hemothorax či jiné závažné krvácení). Porty bývají využívány zejména u pacientů s lymfomy, u kterých je chemoterapie podávána v 21denních či delších intervalech. V léčbě lymfomů však bývají také využívány také PICC, a to i v případě léčby delší než 3–6 měsíců. U akutních leukemií nejsou názory na využití PICC jednotné, nicméně na řadě pracovišť bývá zavedení PICC před konsolidační terapií již běžné.

V tab. 3 jsou návodná kritéria pro volbu PICC nebo TIVAD u jednotlivých malignit v onkologii.

Závěr

Zajištění spolehlivého a bezpečného žilního vstupu je nedílnou součástí péče o aktivně léčené onkologické pacienty. Role sester je zde nezastupitelná. Z důvodu možných závažných trvalých následků extravazace rizikových cytostatických, ale i jiných protinádorových léčiv ze skupiny vezikantů a iritantů je nutné do-

držovat doporučené postupy ve vztahu k prevenci a léčbě extravazace. V době narůstajícího počtu onkologických pacientů, ať už s vyššími riziky extravazace (vyšší věk pacientů, obezita, komorbidita), nebo naopak s předpokladem potřeby zachování periferního žilního řečiště do budoucna (nižší věk pacientů, prodloužení života obecně), je nezbytně nutné věnovat zvýšenou pozornost indikacím pro zavedení střednědobých nebo dlouhodobých žilních vstupů, které jsou navíc v dnešní době poměrně dobře dostupné.

Prohlášení o střetu zájmů: Autoři pracovní skupiny nejsou ve vztahu ke zpracovávanému tématu ve střetu zájmu.

Dedikace: Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK, PharmDr. Petra Rozsivalová – podpořeno Specifickým vysokoškolským výzkumem Univerzity Karlovy SVV 260 665.

Literatura

1. Vokurka S, Maňásek V, Hrabánková Navrátilová D et al. Extravasation (paravasation) of chemotherapy drugs - updated recommendations (2020) for standard care in the Czech Republic from the cooperation of the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, Czech Society for Hematology, Oncology Section of the Czech Nurses Association and the Society for Ports and Permanent Catheters. *Klin Onkol* 2020; 33(5): 390–395. doi: 10.14735/amko2020390. PMID: 33108885.
2. Pittiruti M, Capozzoli G. Venous Access - a practical textbook. Itálie: Antonio Delfino Editore 2018.
3. Maňásek V. Extravazace cytostatik – prevence a doporučené postupy. *Klin Onkol* 2016; 29(2): 93–99. doi: 10.14735/amko201693.
4. Charvát J. et al. Žilní vstupy – střednědobé a dlouhodobé. Praha: Grada Publishing: 2016.
5. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines. [online]. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)37675-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)37675-6/fulltext).
6. Mader I. Extravasation of cytotoxic agents: compendium for prevention and management. 2nd ed. New York: Springer 2010.
7. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(6): 323–346. doi: 10.3322/CA.2008.0015.
8. SPC – Doxorubicin Teva 2 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok. [online]. Dostupné z: <https://medically.co/cz/drugs/Wr4NFbGJgXq5Qzd1CU1oY9jLTFs/doxorubicin-teva-2mg-ml-konzentrat-pro-infuzni-roztok>.
9. SPC - Hylase „Dessau“ 150 IU, prášek pro přípravu injekčního roztoku. [online]. Dostupné z: <https://medicinman.cz/obsah/12.leky-latky/hyaluronidasa/hylase-dessau-150-i-u-spc.pdf>.
10. Loon FH, Puij LA, Houterman S et al. Development of the A-DIVA Scale: a clinical predictive scale to identify difficult intravenous access in adult patients based on clinical observations. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(16): e3428. doi: 10.1097/MD.0000000000003428.

Pemigatinib v léčbě FGFR2+ cholangiokarcinomu – zázraky se dějí

Cholangiogenní karcinomy patří k nádorům se špatnou prognózou. Dosavadní léčba metastatického nebo neresekabilního nádoru v druhé linii prodlužuje přežití zhruba o jeden měsíc. Novou nadějí pro pacienty s fúzí či přestavbou genu FGFR2 je pemigatinib – při kompletní nebo částečné léčebné odpovědi dosahuje medián celkového přežití až 30 měsíců.

V rámci letošních Jihočeských onkologických dnů během satelitního symposia společnosti Swixx BioPharma prezentovala úvod k diagnóze cholangiokarcinomu a základní údaje o pemigatinibu doc. MUDr. Kateřina Kopečková, Ph.D., z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha.

Cholangiocelulární karcinom představuje heterogenní skupinu nádorů vycházejících z cholangiocytní biliárního traktu. Podle lokalizace se rozlišuje několik podtypů (intrahepatální a extrahepatální, jež se dále dělí na perihilární a distální), které se vyznačují různými klinickými projevy, patologickými charakteristikami a genomickými alteracemi. Ze všech cholangiocelulárních nádorů tvoří 50–60 % intrahepatálních cholangiogenní karcinomy. U intrahepatálních nádorů je pak nejčastěji (až u 20 % intracelulárních cholangiogenních karcinomů) diagnostikována fúze genu kódujícího receptor pro fibroblastový růstový faktor 2 (FGFR2).

Z hlediska incidence cholangiocelulárních karcinomů se ČR celosvětově řadí na přední místa, a to i když v průběhu posledních 30 let byl u nás zaznamenán jejich výrazný pokles.

Jedná se o nádory se špatnou prognózou, zásadní kurativní léčebnou modalitou je stále operace, která je ale možná jen u 30 % pacientů s onemocněním v limitovaném stadiu. Dalším specifickým je typický výskyt v 7. a 8. dekádě života, z čehož pro klinické lékaře, jak připomněla doc. Kopečková, vyplývá otázka, jak k intenzivní léčbě přistoupit.

V první linii léčby generalizovaného onemocnění má své místo imunoterapie pembrolizumabem nebo durvalumabem, které prokázaly zlepšení celkového přežití a doby do progresu.

Dosavadní možnosti druhé linie léčby doc. Kopečková označila za tristní: pa-

cienti jsou léčeni klasickou chemoterapií v režimu FOLFOX, přičemž dochází k prodloužení mediánu doby přežití o necelý 1 měsíc. Na základě doporučení ESMO Guidelines z roku 2023 je tedy při plánování systémové léčby doporučeno molekulární testování, jehož výsledky následně umožní cílenou léčbu.

Jednou z nových molekul tohoto typu léčby je inhibitor signální dráhy FGFR – pemigatinib. Transdukční signální dráha FGFR vede za fyziologických podmínek k aktivaci genů, které ovlivňují proliferaci, migraci a přežití buněk a také angiogenezi. Dysregulace této dráhy se podílí na karcinogenezi, za patologických podmínek dochází k aktivačním mutacím, přestavbě chromozomů nebo amplifikaci genů. K alteraci genů *FGFR* dochází také u jiných typů solidních nádorů (např. močových cest), u intrahepatálních cholangiokarcinomů je typická fúze nebo přestavba genu *FGFR2*.

Registrace pemigatinibu v EU i USA proběhla na základě studie fáze II FIGHT-202 (*Abou-Alfa et al., Lancet Oncology 2020*), ve které byli pacienti rozděleni do tří kohort – s fúzí nebo přestavbou *FGFR2*, jinými alteracemi genů *FGF/FGFR* a bez alterací genů *FGF/FGFR*. Prezentovány byly pouze výsledky první zmíněné kohorty. Většina pacientů (98 %) měla nádor lokalizovaný intrahepatálně, u 82 % se jednalo o onemocnění s metastázami.

Výsledky studie byly podle slov doc. Kopečkové povzbudivé: medián doby do progresu byl téměř 7 měsíců a medián celkového přežití 21 měsíců. Z hlediska změny velikosti nádoru od zahájení studie byla z celkového počtu 107 subjektů v dané kohortě dosažena kompletní odpověď u 3 pacientů, částečná odpověď u 35 pacientů a stabilizace onemocnění u 50 pacientů.

U 16 pacientů došlo k progresi onemocnění a u 3 pacientů nebyla odpověď hodnocena.

Při stanovení bezpečnosti pemigatinibu nebyla zjištěna žádná zvláštní rizika. Z nežádoucích účinků (NÚ) stupně 1–2 se v největší míře vyskytovala hyperfosfatemie (55 %), ostatní NÚ byly podobné jako při léčbě inhibitory tyrozin-kinázy, rovněž se stupněm závažnosti 1–2. Medián doby do vzniku těchto NÚ byl 15 dní. Nejčastějším závažným NÚ (stupně 3–4) byla hypofosfatemie (7 % pacientů), která je však dobře zvládnutelná. Při léčbě je tedy třeba sledovat hladinu fosfátu v krvi.

Přerušeni léčby pro NÚ bylo třeba u 42 % pacientů (nejčastěji kvůli stomatitidě, syndromu palmoplantární dysestetie, artralgií, únavě a bolestem břicha). Redukce dávky proběhla u 14 % pacientů (pro výskyt stomatitidy, syndromu palmoplantární dysestetie, artralgie, astenie a onychodystrofie) a u 9 % pacientů byla léčba ukončena pro střevní obstrukci nebo onychodystrofii.

Účinnost pemigatinibu shrnula následná analýza dat pacientů s fúzí či přestavbou genu *FGFR2*, u kterých byla zaznamenána kompletní nebo částečná léčebná odpověď. U této skupiny bylo dosaženo mediánu celkového přežití 30,1 měsíce, což je podle slov doc. Kopečkové u nádorů žlučových cest dosud nevídaný výsledek.

Výsledky registrační studie FIGHT-202 byly ověřeny prostřednictvím dvou studií z reálné praxe, z nichž jedna byla provedena v Itálii a Francii a druhá v USA. Kompletní nebo částečné odpovědi bylo dosaženo u 46 a 59 % pacientů a doba do progresu byla 8,7 a 7,4 měsíce. Profil NÚ byl obdobný jako ve studii FIGHT-202, většina z nich byla stupně 1–2, bez výskytu NÚ stupně 4.

V současnosti probíhá otevřená, aktivně kontrovaná studie fáze III FIGHT-302 pro první linii léčby pacientů s neresekabilním nebo metastatickým cholangiokarcinomem a výskytem genomických alterací *FGFR2*, ve které jsou pacienti randomizováni k léčbě pemigatinibem nebo kombinací gemcitabinu a cisplatiny.

V souvislosti s genomickým testováním v onkologii doc. Kopečková upozornila na článek publikovaný v *Annals of Oncology* (Mosele *et al.*, 2024), který shrnuje praktická doporučení ESMO týkající se sekvenování nové generace (NGS) u pacientů s pokročilými nádory, včetně cholangiogenního karcinomu. Výsledky tohoto testování pak mohou sloužit jako průkaz účinnosti pemigatinibu pro plátce zdravotní péče, jelikož tento léčivý přípravek je v současnosti v ČR dostupný pouze prostřednictvím žádosti podle paragrafu 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Léčivý přípravek dostal pozitivní stanovisko Ministerstva zdravotnictví a bude hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění od srpna letošního roku.

První klinické zkušenosti s pemigatinibem v ČR

Dvě kazuistiky prezentoval MUDr. Marián Liberko, Ph.D., z Onkologické kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady v Praze.

KAZUISTIKA 1

V prvním případě se jednalo o ženu ve věku 58 let, bez vážnějších obtíží, které byl diagnostikován intrahepatální cholangiogenní karcinom se satelitními metastatickými ložisky a infiltrací intrahepatálních žlučovodů. Kromě elevace Ca19-9 laboratorní vyšetření neukázala zásadnější patologický nále. Pacientka absolvovala operaci, poté byla zvažována adjuvantní léčba a v rámci jejího plánování proběhlo testování NGS. Mezi četnými mutacemi byla zjištěna také fúze *FGFR2/DNAJC12*, která otevírala možnost další léčby v případě progresi onemocnění, z hlediska mikrosatelitové nestability byl nádor vyhodnocen jako stabilní.

V rámci adjuvantní terapie byl nasazen kapecitabin, v průběhu léčby bylo nutno snížit dávku na 75 % kvůli NÚ. Průběžně byl také proveden kontrolní ultrazvuk a následně magnetická rezonance po-

tvrzením plicních metastáz. Později byla zjištěna menší ložiska v játrech a patologická uzlina v oblasti bránice.

Léčba metastatického onemocnění byla zahájena podáváním pemigatinibu. Po čtyřech cyklech bylo zaznamenáno výrazné zlepšení – jaterní metastáza vymizela a došlo k regresi plicních nodulů i patologické uzliny v okolí bránice. Léčbu pacientka tolerovala s výskytem NÚ stupně 1 a 2 (včetně hyperfosfatemie), které nevyžadovaly úpravu dávky. Druhý restaging (po osmi cyklech) nicméně potvrdil progresi onemocnění. Doba do progresi na pemigatinibu trvala 5,5 měsíce, což zhruba odpovídá výsledkům registrační studie (viz výše).

Ve druhé linii byla podávána kombinace gemcitabin + durvalumab, po 3 měsících (čtyřech cyklech) došlo k primární progresi se zvýšením Ca19-9. Přesto byla pacientka v době prezentace kazuistiky asymptomatická.

KAZUISTIKA 2

Druhá kazuistika přednesená MUDr. Liberkem popisovala případ nyní 59leté ženy, která se v roce 2011 léčila na Ukrajině s karcinomem prsu. O 2 roky později jí byla nasazena karboplatina s gemcitabinem pro nále, který byl považován za jaterní metastázu karcinomu prsu. Léčba byla bez efektu a při následné metastazektomii byla zjištěna přítomnost duplicitního nádoru – intrahepatálního cholangiogenního karcinomu.

Do ČR žena přicestovala v roce 2022, zde u ní byla diagnostikována recidiva cholangiogenního karcinomu. Následná léčba kapecitabinem a oxaliplatinou byla ukončena po 10 měsících pro toxicitu, a to ve fázi stabilního onemocnění s negativními onkomarkery. Po 3 měsících byla zaznamenána progresi v uzlinách, plicích a játrech. Na podkladě přítomnosti fúze *FGFR2* byla podána žádost o léčbu pemigatinibem, která nebyla zdravotní pojišťovnou schválena. Jako alternativa byla pacientce nabídnuta léčba v režimu FOLFIRI, kterou odmítla. Nakonec se pacientka rozhodla pro léčbu pemigatinibem v režimu samoplátce. Po čtyřech cyklech bylo dosaženo parciální regrese a po osmi cyklech stabilizace onemocnění. V době konání sympozia byla pacientka na léčbě 9 měsíců.

KAZUISTIKA 3

Případ ze své praxe popsala také MUDr. Kateřina Bohuňovská z Ústavu radiční onkologie 1. LF UK a FN Bulovka, Praha. Muži ve věku 45 let, který nikdy nekouřil, vážněji nestonal a před diagnózou byl bez trvalé medikace, byl diagnostikován metastatický cholangiogenní karcinom. Vyšetření bylo zahájeno na základě náhlého bezbolestného ikteru, kromě toho byl pacient zcela asymptomatický. Na základě diferenciální diagnostiky byl zjištěn cholangiogenní karcinom s generalizací do retroperitonea a mnohočetně do uzlin, s ložiskem v segmentu S4 jater.

V první linii léčby, která probíhala v období, kdy v této indikaci ještě nebyla schválena imunoterapie, byla pacientovi podávána kombinace cisplatiny a gemcitabinu. Nejlepší dosaženou odpovědí byla v průběhu 22 cyklů stabilizace nemoci. Po progresi onemocnění byla zahájena druhá linie léčby v režimu FOLFOX. Po 6 cyklech bylo dosaženo stabilizace nemoci, nicméně po 12. cyklu došlo k progresi v S4 jater. Kvůli špatné snášenlivosti systémové léčby bylo ložisko v játrech ozářeno, čímž bylo dosaženo stabilizace až mírné regrese tohoto ložiska. Po několika měsících byla však při restagingu odhalena mnohočetná generalizace s největším ložiskem právě v S4.

Na základě posouzení multidisciplinárním týmem bylo provedeno NGS, kterým byla zjištěna fúze *FGFR*. Třetí linii léčby pacient zahájil v lednu 2024, kdy začal dostávat pemigatinib v dávce 13,5 mg *per os* 1× denně po dobu 14 dní s následnou týdenní pauzou. V průběhu léčby nebyla zaznamenána toxicita – subjektivní ani laboratorní. Po 3 měsících léčby na PET/CT nebyla zjištěna žádná viabilní neoplazie, u pacienta tedy došlo ke kompletní remisi.

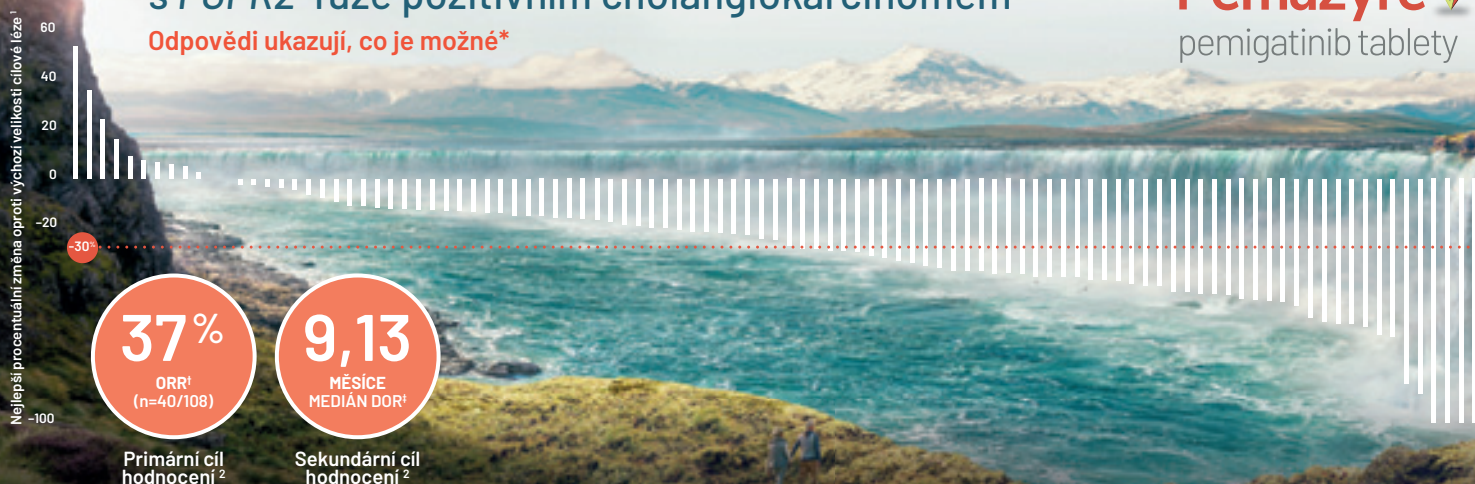
V současnosti je pacient stále na léčbě pemigatinibem s nezměněným dávkováním, kterou výborně toleruje. Poslední restaging proběhl v únoru letošního roku a kompletní remise nadále trvá. Svůj příspěvek MUDr. Bohuňovská zakončila konstatováním, že... "i v onkologii se dějí zázraky".

Redakce kongresového zpravodajství

Cílená inovace pro vhodné pacienty s FGFR2-fúze pozitivním cholangiokarcinomem

Odpovědi ukazují, co je možné*

Pemazyre
pemigatinib tablety



* Odpověď nádoru byla hodnocena nezávislou revizní komisí podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) verze 1.1.1.² Červeně tečkovaná čára označuje mezni hodnotu pro PR (-30 %).

† ORR: 37,0 % (95% CI: 27,94–46,86); CR: 2,8 % (n=3); PR: 34,3 % (n=37).²

‡ Medián DOR: 9,13 měsíce (95% CI: 6,01–14,49).²

CI, interval spolehlivosti; CR, kompletní odpověď; DOR, délka trvání odpovědi; FGFR2, receptor typu 2 pro fibroblastový růstový faktor; ORR, celková četnost objektivních odpovědi; PR, částečná odpověď.

1. Abou-Alfa GK, et al. Lancet Oncol. 2020;21:671–84 (DCO: 22 March 2019); 2. PEMAZYRE® (pemigatinib). Summary of Product Characteristics. 2023 (DCO: 8 July 2021).

Obrázek převzat z: Abou-Alfa GK, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21:671–84.

Copyright © 2020 se svolením Elsevier Ltd. Všechna práva vyhrazena. Obrázek je pouze ilustrativní; přesné záznamy vodopádového grafu naleznete na: <https://www.pemazyre.eu/gb/hcp/efficacy>

Monoterapie přípravkem Pemazyre je indikována k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie.

Incyte

UK/PEMA/P/22/0014, Datum vytvoření: Srpen 2022

Vytvořeno a financováno společností Incyte Biosciences International Sàrl. © 2022, Incyte. Všechna práva vyhrazena.

PEMAZYRE, logo PEMAZYRE a logo Incyte jsou chráněné obchodní značky společnosti Incyte.

Zkrácená informace o léčivém přípravku PEMAZYRE (pemigatinibum)

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

Název přípravku: Pemazyre 4,5 mg tablety, Pemazyre 9 mg tablety, Pemazyre 13,5 mg tablety. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Pemazyre 4,5 mg tablety: jedna tableta obsahuje pemigatinibum 4,5 mg. Pemazyre 9 mg tablety: jedna tableta obsahuje pemigatinibum 9 mg. Pemazyre 13,5 mg tablety: jedna tableta obsahuje pemigatinibum 13,5 mg. Úplný seznam pomocných látek viz SmPC. **Indikace:** monoterapie přípravkem Pemazyre je indikována k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie. **Dávkování a způsob podání:** léčbu má zahajovat lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s karcinomem žlučových cest. Stav pozitivitu fúze FGFR 2 musí být znám před zahájením léčby přípravkem Pemazyre. Hodnocení pozitivitu fúze FGFR 2 ve vzorku nádoru má být provedeno pomocí vhodného diagnostického testu. Doporučená dávka je 13,5 mg pemigatinibu jednou denně po dobu 14 dnů a poté 7 dnů bez léčby. Pokud dojde k opoždění dávky pemigatinibu o 4 nebo více hodin nebo pokud dojde po užití dávky ke zvracení, nesmí být podána další dávka a podávání má být obnoveno s další plánovanou dávkou. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud se u pacienta neprokáže progresi onemocnění nebo nepřijatelná toxicita. Další podrobnosti a pokyny pro úpravu dávky viz SmPC. **Starší pacienti:** Dávka pemigatinibu je stejná u starších pacientů jako u mladších dospělých pacientů. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním onemocněním ledvin (end stage renal disease, ESRD) na hemodialýze není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se dávka u pacientů užívajících 13,5 mg pemigatinibu jednou denně sníží na 9 mg jednou denně a dávka u pacientů užívajících 9 mg pemigatinibu jednou denně se sníží na 4,5 mg jednou denně. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se dávka u pacientů užívajících 13,5 mg pemigatinibu jednou denně sníží na 9 mg jednou denně a dávka u pacientů užívajících 9 mg pemigatinibu jednou denně se sníží na 4,5 mg jednou denně. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost přípravku Pemazyre u pacientů do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Přípravek Pemazyre je určen k perorálnímu podání. Tablety se užívají každý den přibližně ve stejnou dobu. Pacienti nemají tablety drtit, žvýkat, dělit nebo rozpouštět. Pemigatinib lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné užívání s třežalkou tečkovanou. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podrobnější údaje o potenciální toxicitě a lékových interakcích, stejně jako informace o monitorování a léčbě, včetně doporučených úprav dávkování jsou uvedeny v SmPC. **Hyperfosfatemie:** hyperfosfatemie je farmakodynamický účinek, který se očekává při podávání pemigatinibu. Doporučení pro léčbu hyperfosfatemie zahrnují omezení fosfátů ve stravě, podávání léčby snižující hladinu fosfátů a v případě potřeby úpravu dávky. Další podrobnosti viz SmPC. **Hypofosfatemie:** v případě výskytu hypofosfatemie je třeba zvážit přerušení léčby snižující hladinu fosfátů a diety. Další podrobnosti viz SmPC. **Serózní odchlípení sítnice:** pemigatinib může způsobit serózní odchlípení sítnice, které se může projevit příznaky jako rozmazané vidění, sklivcové zákalové nebo fotopsie. Oftalmologické vyšetření, včetně optické koherentní tomografie (optical coherent tomography, OCT) se má provést před zahájením léčby a dále v průběhu léčby. Podrobnosti o požadavcích na OCT a pokyny pro úpravu dávky v případě serózního odchlípení sítnice jsou uvedeny v SmPC. **Suché oči:** pemigatinib může způsobovat suché oči. Pacienti mají používat oční demulcenty, aby předcházeli nebo případně léčili suché oči. **Zvýšená hladina kreatininu v krvi:** pemigatinib může zvyšovat sérový kreatinin snížením renální tubulární sekrece kreatininu. Pokud je pozorováno přetrvávající zvýšení sérového kreatininu, je třeba zvážit alternativní markery funkce ledvin. **Metastázy v CNS:** vzhledem k tomu, že v této studii nebyly povoleny neléčené nebo progresující metastázy v mozku/CNS, účinnost u této populace nebyla hodnocena a nelze učinit žádná doporučení týkající se dávkování, nicméně se očekává, že penetrace pemigatinibu hematoencefalickou bariérou bude nízká. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** **inhibitory protonové pumpy:** je třeba se vyhnout současnému podávání pemigatinibu s inhibitory protonové pumpy. **Silné inhibitory CYP3A4:** současné podávání pemigatinibu se silnými inhibitory CYP3A4 vyžaduje úpravu dávky. Pacienty je třeba upozornit, aby se během užívání pemigatinibu vyhnuli konzumaci grapefruitů nebo pití grapefruitové šťávy. **Induktory CYP3A4:** současné podávání pemigatinibu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 se nedoporučuje. **Účinek pemigatinibu na substráty CYP2B6:** při podávání pemigatinibu se substráty CYP2B6 s úzkým terapeutickým indexem se doporučuje pečlivě klinicky sledování. **Účinek pemigatinibu na substráty P-gp:** podání pemigatinibu má být odděleno dobou nejméně 6 hodin před nebo po podání substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem. Další podrobnosti o možných interakcích s dalšími léčivými přípravky viz SmPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** přípravek Pemazyre nemá být během těhotenství podáván, pokud klinický stav žen nevyžaduje léčbu pemigatinibem. U žen ve fertilním věku a u mužů s partnerkami ve fertilním věku je během léčby pemigatinibem a po dobu 1 týdne po ukončení léčby nutné používat účinnou metodu antikoncepce. Kojení má být během léčby přípravkem Pemazyre a po dobu 1 týdne po poslední dávce přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** s pemigatinibem jsou spojeny nežádoucí účinky, jako je únava a poruchy zraku, proto může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** kompletní výčet a informace o nežádoucích účincích jsou uvedeny v SmPC. **Velmi časté:** hyponatremie, hyperfosfatemie, hypofosfatemie, dysgeuzie, suché oči, nauzea, stomatitida, průjem, zácpa, sucho v ústech, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, toxicita nehtů, alopecie, suchá kůže, artralgie, únava, zvýšená hladina kreatininu v krvi. **Časté:** serózní odchlípení sítnice, keratitis punctata, rozmazané vidění, trichiáza, abnormální růst vlasů. **Méně časté:** kožní kalcifikace. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Doba použitelnosti: 4 roky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1535/001-006. **Datum první registrace:** 26. března 2021. **Datum posledního prodloužení registrace:** 16. února 2024. **Datum revize:** 02/2024. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com Verze 2

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

Endoplasmic reticulum stress disrupts signaling via altered processing of transmembrane receptors

Bosakova M, Abraham SP..., Krejci P.

Cell Commun Signal 2025; 23(1): 209. doi: 10.1186/s12964-025-02208-w.



Systémy buněčné komunikace založené na polypeptidových ligandech (např. růstové faktory) využívají k přenosu signálů přes plazmatickou membránu transmembránových receptorů. Ty jsou během své biogeneze závislé na systému endoplazmatického retikula (ER) a Golgiho aparátu, který zajišťuje jejich správné skládání (folding), modifikaci, transport a lokalizaci na buněčném povrchu. Stres ER, způsobený nadprodukcí a nesprávným skládáním proteinů, je známou patologií u neurodegenerativních, nádorových a řady dalších onemocnění. Dopad stresu ER na buněčnou komunikaci prostřednictvím transmembránových receptorů však nebyl dosud dostatečně prozkoumán. Autoři publikace na modelech mnohočetného myelomu, chronické lymfocytární leukemie a osteogenesis imperfecta demonstrovali, že stres ER vede ke ztrátě funkčních receptorů FGFR3, ROR1, FGFR1, LRP6, FZD5 a PTH1R z buněčného povrchu, což má za následek narušení buněčné komunikace. Redukce stresu ER pomocí chemických chaperonů nebo zvýšením exprese chaperonového proteinu BiP vedla k obnovení maturace receptorů, a tím i k obnově signalizace. Identifikace narušené buněčné komunikace vlivem změněného zpracování receptorů má význam pro pochopení patogeneze onemocnění souvisejících se stresem ER, jako jsou neurodegenerativní choroby a některé nádory.

Extracellular vesicles in cancer's communication: messages we can read and how to answer

Semeradtova A, Liegertova M, Herma R et al.

Mol Cancer 2025; 24(1): 86. doi: 10.1186/s12943-025-02282-1.



Extracelulární vezikuly (EV) jsou zkoumány jako důležité mediátory mezibuněčné komunikace v nádorovém mikroprostředí a mají zásadní vliv na progresi onemocnění. Tyto vezikuly o velikosti v řádu nanometrů jsou uvolňovány nádorovými i stromálními buňkami a nesou rozmanitý obsah proteinů, nukleových kyselin a lipidů, který je odrazem dynamického buněčného prostředí a který zprostředkovává komplexní mezibuněčné interakce.

Recentně publikovaná přehledová práce podává komplexní souhrn biogeneze, složení a funkční role EV v nádorových onemocněních a zdůrazňuje jejich význam jak pro základní výzkum, tak pro klinické aplikace. Autoři diskutují mechanismy, kterými nádorové buňky manipulují s drahami biogeneze EV tak, aby produkovaly vezikuly obohacené o protumorigenní molekuly, a popisují, čím EV přispívají k naplnění hlavních charakteristických znaků nádorů, jako jsou angiogeneze, metastazování a únik před imunitním dohledem, s obzvláštním zřetelem na jejich úlohu při formování nádorového mikroprostředí a vzniku rezistence vůči léčbě. Autoři v článku shrnují i poznatky o tom, jak může obsah EV sloužit jako cenný zdroj biomarkerů pro minimálně invazivní tekuté biopsie, diskutují možnosti jejich terapeutického využití zejména jako systému pro cílené doručení léčiv a imunomodulačních látek, a demonstrují jejich slibný potenciál pro zvýšení účinnosti a bezpečnosti onkologické léčby. Rozluštění komplexních zpráv nesených EV může přinést hlubší porozumění biologii nádorových onemocnění, umožnit vývoj efektivnějších strategií pro jejich časnou detekci, cílenou terapii a imunoterapii, a otevřít tak cestu k nové éře personalizované a precizní onkologické léčby.

Plectin-mediated cytoskeletal crosstalk as a target for inhibition of hepatocellular carcinoma growth and metastasis

Outla Z, Oyman-Eyrimel G..., Gregor M.

Elife 2025; 13: RP102205. doi: 10.7554/eLife.102205.



Hepatocelulární karcinom (hepatocellular carcinoma – HCC), nejčastější primární zhoubný nádor jater, představuje heterogenní nádorovou jednotku s vysokým metastatickým potenciálem a složitou patofyziologií. Narůstající množství důkazů naznačuje, že kritickou roli při vzniku a progresi nádoru hraje mechanika tkání.

Již delší dobu je známo, že progresi a invazivita nádoru souvisí s patologickým zvýšením tuhosti tkáně, která je důsledkem nadměrného ukládání vláken v mezibuněčné hmotě (extracelulární matrix), jejich zasíťováním a abnormální organizací. Nádorové

i podpůrné stromální buňky na změnu mechanických vlastností prostředí reagují aktivací mechanosenzitivních signálních drah, přestavbou cytoskeletu a zvýšením cytoskeletálního napětí. Transkripce genů řídících produkci složek cytoskeletu a extracelulární matrix je řízena v závislosti na mechanickém napětí, čímž vzniká eskalující bludný kruh zpětných vazeb, který podporuje další tuhnutí tkáně a agresivní, proliferativní a invazivní chování nádorových buněk.

Autoři publikace identifikovali zásadní úlohu plektinu, významného cytoskeletálního proteinu propojujícího buněčné struktury, v udržování mechanické homeostázy a aktivaci mechanosenzitivní onkogenní signalizace podporující hepatokarcinogenezi. Expresními analýzami odhalili zvýšené hladiny plektinu v nádorech HCC, což korelovalo s horší prognózou pacientů. Pomocí autochtonních a ortotopických myších modelů prokázali, že jak genetická, tak i farmakologická inaktivace plektinu významně potlačuje vznik a růst HCC. Cílení na plektin zároveň výrazně snížilo invazivní potenciál lidských HCC buněk a omezilo jejich metastatické šíření do plic. Proteomické a fosfoproteomické analýzy spojily plektin-dependentní narušení cytoskeletálních sítí s oslabením onkogenních signálních drah FAK, MAPK/Erk a PI3K/Akt.

Největším přínosem publikované práce je pak identifikace schopnosti plekstatinu-1 – malé organokovové molekuly na bázi ruthenia, která je vysoce afinitním ligandem plektinu – účinně tlumit hepatokarcinogenezi v myším modelu i u xenotransplantovaných lidských HCC buněk.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 15. 4. a 20. 5. 2025 naleznete na www.linkos.cz.

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**

ZENTIVATRADICE, PODPORA
A SOUČÁST
ČESKÉ EKONOMIKYZENTIVA

Určeno pro odbornou veřejnost
Zentiva, k.s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10,
Česká republika, www.zentiva.cz
ID 663753/06/2024

MODERNÍ TECHNIKY RADIOTERAPIE: KDY A PROČ

Publikace přehledně představuje principy radioterapie – jak a proč funguje léčba zářením v onkologii. Vysvětluje, jaké se používají moderní techniky radioterapie a kdy a proč konkrétní postup použít. Čtenář v knize najde vysvětlení základních pojmů, se kterými se setká v lékařské dokumentaci onkologických pacientů. Samostatné kapitoly se věnují indikaci radioterapie u jednotlivých diagnóz a jejím výsledkům, postupu při plánování léčby zářením.



**Indikace
radioterapie
u jednotlivých
diagnóz**

GRADA

Kupujte na
grada.cz



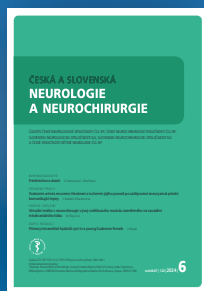
Nakladatelský dům
GRADA

Care Comm s.r.o.

nabízí předplatné následujících odborných titulů:



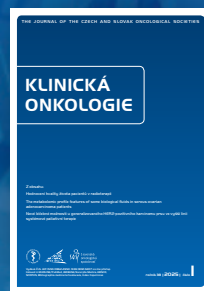
Florence
450 Kč/rok (6 čísel)



Cesk Slov Neurol N
875 Kč/rok (6 čísel)



Gastroent Hepatol
600 Kč/rok (6 čísel)



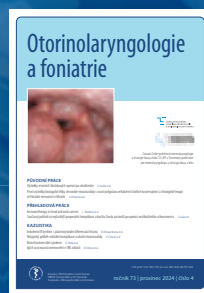
Klin Onkol
540 Kč/rok (6 čísel)



Rozhl Chir
1 440 Kč/rok (12 čísel)



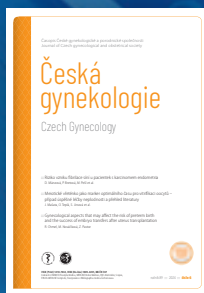
Transfuze Hematol Dnes
550 Kč/rok (4 čísla)



Otorinolaryngol Foniatr
825 Kč/rok (4 čísla)



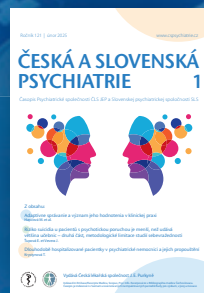
Acta Chir Plast
957 Kč/rok (4 čísla)



Ceska Gynekol
550 Kč/rok (6 čísel)



Rehabil Fyz Lek
600 Kč/rok (4 čísla)



Čes a slov Psychiatr
(6 čísel)



Ces Urol
(4 čísla)

Předplatné objednávejte na predplatne@carecomm.cz.
Více informací naleznete na www.carecomm.cz.



Care Comm
we care...

Volvi8ta.cz

Když se svět točí kolem rodiny,
potřebujete vůz, který to zvládne.



NOVÉ VOLVO XC90
již od 1 269 000 Kč bez DPH*

* zvýhodněná cena platí pro členy Sdružení praktických lékařů ČR.
Více informací na tel.: +420 734 110 468

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

doc. MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
PharmDr. Roman Goněc

MUDr. Peter Grell, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
MUDr. Karel Cwientka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Martin Doležal, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Michal Chovanec, Ph.D., Bratislava

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA, Brno
prof. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
Assoc. Prof. Jeong Eon Lee, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičiová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
doc. MUDr. Bc. Patrik Palacka, PhD, MPH, MBA, Bratislava
Prof. Yeon Hee Park, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha
Assoc. Prof. Igor Puzanov, MD, Nashville
doc. MUDr. Katarína Rejleková, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Ph.D., Brusel

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2025

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR E 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz.

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: petra.polsen@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Lucie Pokorná, Ing. Jaroslav Zámečník

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2025 činí 540 Kč (22 eur) Objednávka předplatného ČR i SK na adrese: předplatne@carecomm.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, tel. +420 725 778 001.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail petra.polsen@carecomm.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu.

Toto číslo vychází 15. 6. 2025



Váš partner
v personalizované léčbě
onkologických pacientů

PŘEKONEJTE REZISTENCI¹

se signifikantním prodloužením PFS a klinicky významným OS benefitem pro pacienty s pokročilým GIST léčenými 3 a více TKI, včetně imatinibu.²

VE STUDII INVICTUS QINLOCK PROKÁZAL:^{+2,3}

Signifikantně delší medián PFS³

6,3 měsíce vs 1 měsíc s placebem
(HR = 0,15; 95% CI, 0,09-0,25; p < 0,0001)

Príznivé ORR³

9,4 % vs 0 % s placebem (p = 0,0504)

Klinicky významný benefit celkového přežití^{§1}

18,2 měsíců vs 6,3 měsíce s placebem
(HR = 0,42; 95% CI, 0,27-0,67)

Srovnatelnou četnost nežádoucích účinků stupně 3 a 4 v obou ramenech^{#3}

49 % vs 44 % u placeba

Qinlock® je určen k léčbě dospělých pacientů s pokročilým GIST, kteří byli dříve léčeni třemi nebo více inhibitory kinázy, včetně imatinibu.³

Qinlock® je doporučen ESMO jako standardní léčba pokročilého GIST ve 4. linii⁴ a Modrou knihou.⁵

Nasazení Qinlocku není podmíněno testováním mutačního statusu.⁵

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU QINLOCK

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

Složení: Jedna tableta obsahuje ripretinibum 50 mg. **Pomocné látky:** Jedna tableta obsahuje 179 mg monohydrátu laktózy. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s pokročilým gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST), kteří byli dříve léčeni třemi nebo více inhibitory kinázy, včetně imatinibu. **Dávkování:** Přípravek QINLOCK mají předepisovat lékaři, kteří mají zkušenosti s podáváním protinádorových přípravků. Doporučená dávka je 150 mg ripretinibu (tři 50mg tablety) užívaných jednou denně každý den ve stejnou dobu. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné přerušit podávání dávky nebo ji snížit. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Zvláštní upozornění: U pacientů léčených ripretinibem se vyskytl syndrom palmoplantární erytrodysestezie. Při užívání ripretinibu byla pozorována hypertenze. Léčba ripretinibem nesmí být zahájena, pokud není krevní tlak dostatečně pod kontrolou. Krevní tlak je třeba sledovat dle klinické indikace. Při užívání ripretinibu bylo pozorováno srdeční selhání. Před zahájením léčby ripretinibem a během ní (dle klinické indikace) se má ejection frakce hodnotit pomocí echokardiogramu nebo MUGA. U pacientů léčených ripretinibem byly hlášeny spinocelulární karcinomy kůže a melanomy. Při zahájení léčby ripretinibem a pravidelně během léčby je třeba provádět dermatologické vyšetření. Ripretinib vykazuje potenciál fototoxicity. Je třeba se vyhnout dlouhodobému podávání látek, které jsou silnými nebo středně silnými induktory CYP3A, s ripretinibem. **Interakce:** Silné inhibitory CYP3A/P-gp je třeba používat s opatrností a pacienty je nutné sledovat. Nedoporučuje se konzumace grapefruitové šťávy. Je nutné vyvarovat se souběžného podávání přípravku QINLOCK se silnými a středně silnými induktory CYP3A. Léčivé přípravky, které jsou inhibitory BCRP v kombinaci s přípravkem

QINLOCK je třeba používat s opatrností. Souběžné podávání ripretinibu se substráty CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem může vést ke zvýšeným koncentracím a doporučuje se monitorování. Léčivé přípravky, které jsou substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem je třeba v kombinaci s přípravkem QINLOCK používat s opatrností. Přípravek QINLOCK se má v kombinaci se substráty BCRP používat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku musí být poučeni, že přípravek QINLOCK může způsobit poškození plodu a že během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku QINLOCK musí používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby přípravkem QINLOCK a po dobu nejméně jednoho týdne po poslední dávce přerušeno. Na základě výsledků studií na zvířatech může léčba přípravkem QINLOCK zhoršit fertilitu u mužů i žen. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: seboroická keratóza, hypofosfatémie, bolest hlavy, hypertenze, dyspnoe, kašel, nauzea, zácpa, průjem, zvracení, alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, suchá kůže, pruritus, myalgie, svalové křeče, artralgie, bolest zad, bolest končetin, únava, periferní edém. Časté: melanocytický névus, kožní papilom, spinocelulární karcinom kůže, fibrózní histiocytoma, hypotyreóza, deprese, periferní senzorická neuropatie, srdeční selhání, tachykardie, stomatitida, bolest horní poloviny břicha, hyperkeratóza, makulopapulózní vyrážka, generalizovaný pruritus, akneiformní dermatitida, svalová slabost, muskuloskeletální bolest hrudníku, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu a v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1569/001-002. **Datum první registrace:** 18. 11. 2021. **Datum revize textu:** 06/2023. Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.** Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

[†]INVICTUS je globální, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3, do které bylo zařazeno 129 pacientů, kteří dostávali ≥ 3 předchozí protinádorové terapie pokročilého GIST.³

[§]Nehodnoceno z hlediska statistické významnosti v důsledku postupu sekvenčního testování použitého pro sekundární koncové ukazatele ORR a OS.³

^{§1}Následná analýza byla provedena přibližně 14 měsíců po uzavření primárních dat 31. května 2019 (uzávěrka dat: 10. srpna 2020).¹

[#]Označuje celkové nežádoucí příhody stupně 3/4 ve studii INVICTUS. Úplný seznam nežádoucích příhod naleznete v Souhrnu údajů o přípravku QINLOCK.¹

CI = interval spolehlivosti; **EC** = Evropská komise; **ESMO** = Evropská společnost pro lékařskou onkologii; **GIST** = gastrointestinální stromální tumor; **HR** = poměr rizika; **ORR** = objektivní hodnota celkové odpovědi; **OS** = celkové přežití; **PFS** = přežití bez progresu; **TKI** = inhibitor tyrozinkinázy.

Reference: 1. Thirasastr P, Somaiah N. Emerging Data on the Safety and Efficacy of Ripretinib for the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. Clin Exp Gastroenterol. 2023 Feb 10;16:11-19. doi: 10.2147/CEG.S351839. 2. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Blay, Jean-Yves et al. The Lancet Oncology, Volume 21, Issue 7, 923 - 934, 2020. 3. SPC QINLOCK, SÚKL navštíveno 17.1.2025, https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/qinlock-epar-product-information_cs.pdf. 4. Casali PG, et al. Ann Oncol. 2021; doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005. 5. Modrá kniha České onkologické společnosti, 2024, ISBN: 978-80-86793-58-0

GIST-GEN.CZ-PrintAdvert-05.2025

QINLOCK®
(ripertinib) 50 mg tablety