

16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR TĚLA DĚLOŽNÍHO (C54)

16.1 Adenokarcinom děložního těla

Základní léčebnou metodou je chirurgická léčba. Standardním chirurgickým výkonem je extrafasciální hysterektomie s bilaterální adnexektomií. Je preferován miniinvazivní (laparoskopický, robotický) přístup.

Radikální hysterektomie je ve stádiu II doporučena jen za účelem dosažení zdravého okraje. Výplachová cytologie není součástí stagingového výkonu.

U endometroidního histotypu G1 stádia IA je možné u pacientek mladších 45 let zvažovat preservaci ovarií po vyloučení přítomnosti nádoru adnex, extrauterinního šíření a genetické predispozice pro vznik maligních gynekologických onemocnění.

U endometroidního histotypu G1 stádia IA bez jakékoliv invaze do myometria je možné zvažovat fertilitu zachovávající léčbu založenou na hormonoterapii. U serózního histotypu, karcinosarkomu a nediferencovaného karcinomu je doporučena stagingová infrakolická omentektomie. Jakákoliv léčba pro adenokarcinom děložního těla včetně fertilitu zachovávajícího přístupu by měla probíhat pouze v onkogynekologických centrech

Biopsie sentinelových uzlin může být provedena u nádorů nízkého a středního rizika metastazování (low-risk a intermediate-risk). Systematická pánevní a paraaortální lymfadenektomie není u této skupiny nádorů nutná.

U nádorů středního – vyššího a vysokého rizika metastazování (high intermediate-risk a high-risk) je možné provést systematickou pánevní a paraaortální lymfadenektomií, biopsie sentinelových uzlin je však akceptovatelnou alternativou.

Samostatná RT je určena pro pacientky kontraindikované k operaci a pro pokročilá inoperabilní stadia. Adjuvantní RT snižuje výskyt lokálních recidiv a vaginálních metastáz. Paliativní RT je indikována u pokročilých nálezů, metastáz a u pacientek ve špatném stavu.

Platinové deriváty, taxany a antracykliny jsou nejúčinnější chemoterapeutická agens u této diagnózy. První volbou chemoterapie je kombinace CBDCA/paklitaxel, alternativní režimy CBDCA/docetaxel, cDDP/doxorubicin, event. monoterapie CBDCA či cDDP.

V roce 2023 byla vydána nová verze stagingového systému FIGO a dostupná molekulární klasifikace karcinomu endometria se uvádí jako jeho součást.

16.1.1 Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčbu je doporučeno indikovat podle výsledků testování somatických prediktivních a prognostických markerů zahrnujících imunohistochemické vyšetření p53, MSH-6, PMS-2 a mutační analýzu POLE (ϵ -polymerázy).

Dle ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP (2021) je doporučeno:

Testování p53 u všech rizikových skupin. V případě aberantního typu exprese p53/mutace TP53 musí být provedeno kompletní molekulární testování k vyloučení, že mutace TP53 není sekundárním projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci či v rámci mikrosatelitové instability a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od POLE mutace nebo mikrosatelitové instability.

Kompletní molekulární testování se stanovením molekulárního subtypu je také doporučeno u všech případů ze skupiny vysokého rizika (high-risk, HR), středního – vyššího rizika (high intermediate-risk, HIR) a středního rizika (intermediate-risk, IR), u kterých může vést k deescalaci adjuvantní léčby.

Molekulární vyšetření má být provedeno z finálního resekátu, v klinicky indikovaných případech lze provést i z diagnostické biopsie. Součástí histopatologického nálezu vždy musí být i určení přítomnosti nádorové lymfangioinvasze (LVSI, lymphovascular space invasion) s rozdělením do následujících stupňů:

- 1) nepřítomna (absent)
- 2) fokální (focal)
- 3) podstatná (substantial)

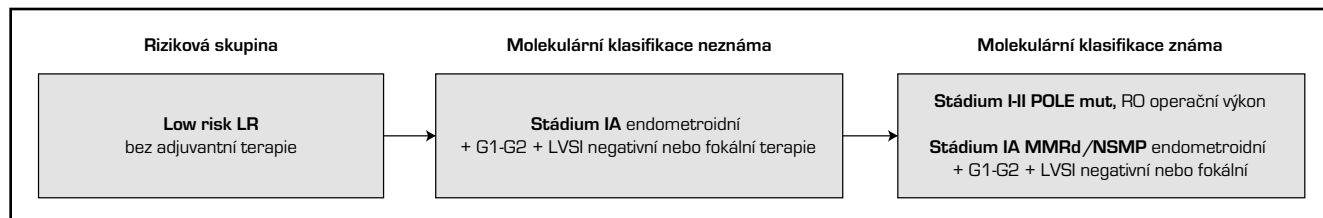
Zároveň je doporučeno sjednocené reportování tak, aby pokrývalo všechny alternativy a zachovalo srozumitelnost mezi jednotlivými pracovišti do 4 molekulárních subtypů následovně:

- 1) POLE-ultramutovaný (**POLEmut**)
- 2) mismatch repair (MMR) deficientní (mikrosatelitově instabilní) (**MMRd**)

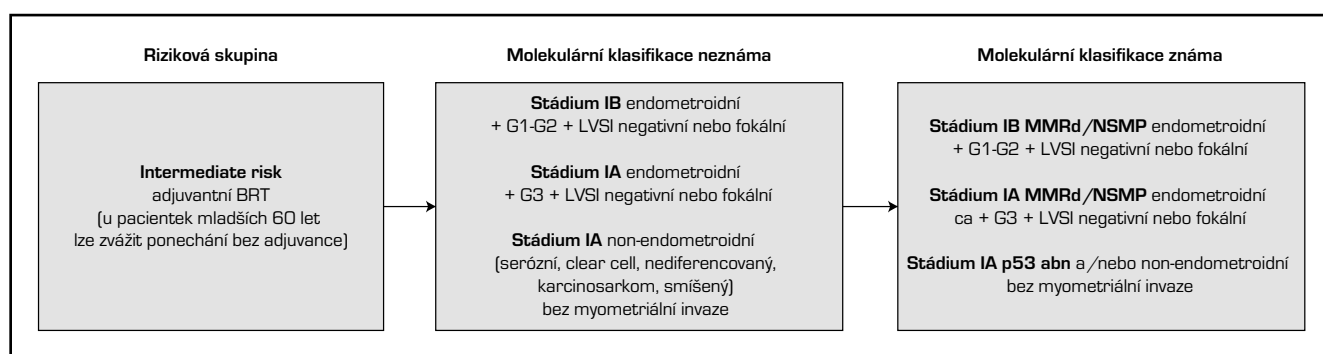
3) s nespecifickým molekulárním profilem (**NSMP**)

4) p53 mutovaný/abnormální (**p53abn**)

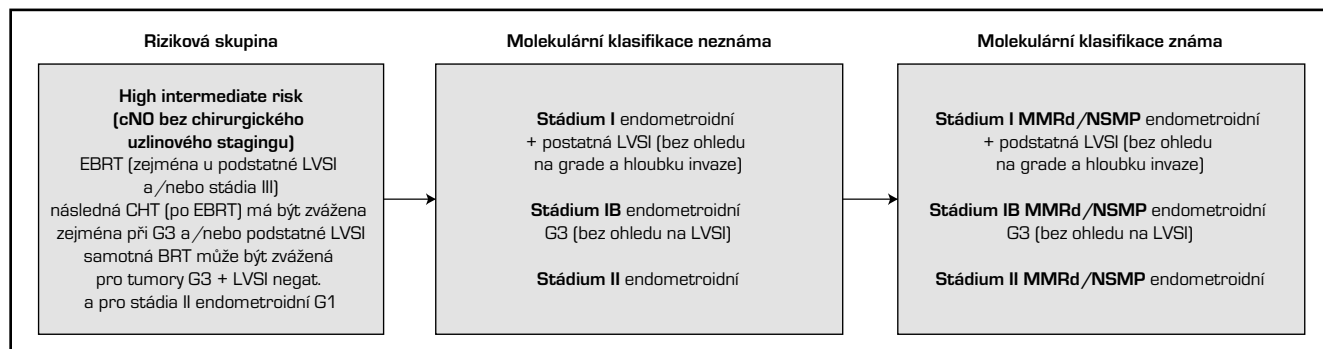
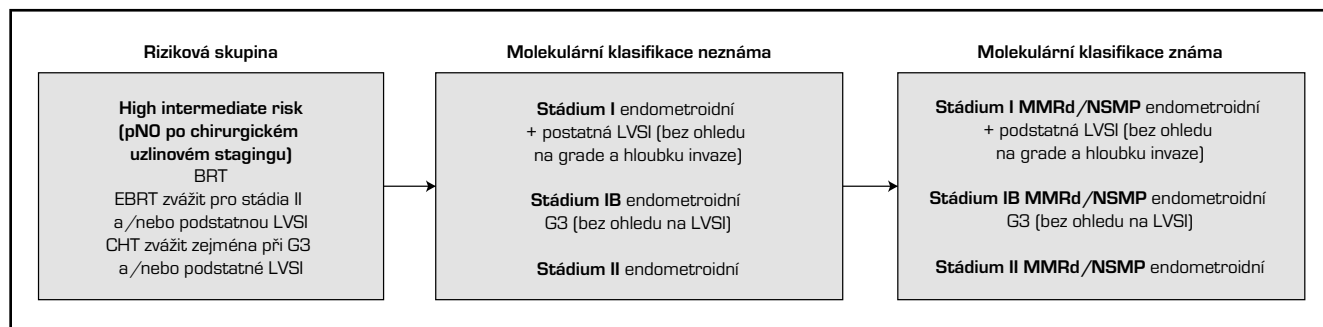
V následujících schématech je pro klasifikaci rizika využívána původní verze stagingového systému FIGO z roku 2009.

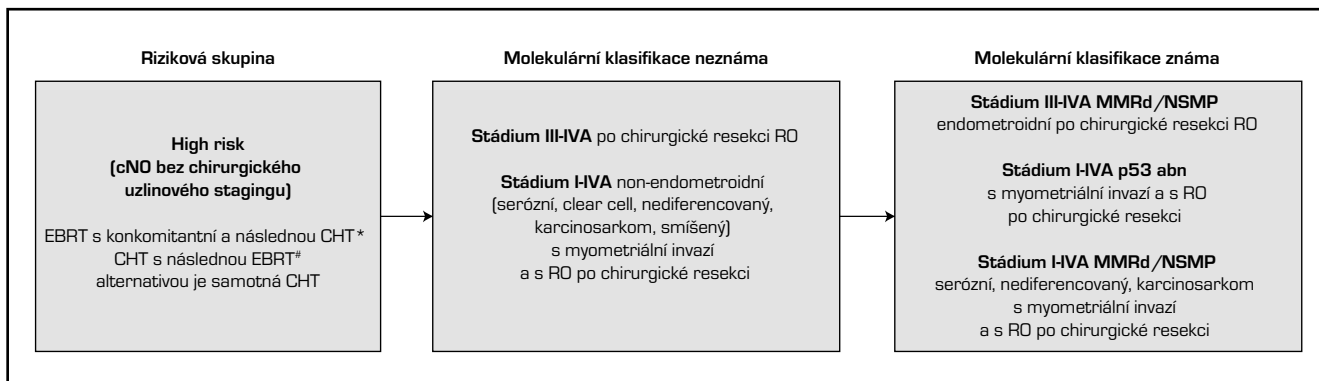


Pro pacientky s *low-risk* nádory není doporučena žádná adjuvantní léčba. Karcinomy stadia I a II s hypermutovanou ε-polymerázou (POLE-ultramutované) lze klasifikovat jako low-risk a jakákoliv adjuvantní terapie může být tedy opuštěna.



U p53 abn karcinomů omezených na polyp bez myometriální invaze (stádium IA bez myometriální invaze) není obecně adjuvantní terapie doporučována (za podmínky kompletního stagingu).





Karcinomy s mutovaným/abnormálním p53 již ve stadiu I při přítomnosti jakékoliv myometriální invaze představují high-risk nádory. Karcinosarkomy (smíšené Mullerianské maligní tumory, MMT) se považují za high-risk endometriální karcinomy (nikoliv sarkomy).

Brachyterapie pro zvýšení lokální kontroly může být zvážena v rámci adjuvantní léčby high-risk nádorů při podstatné LVSI, při stromální invazi do děložního hrdla nebo ve stadiu IIIB-IIIC.

Pro pacientky s endometriálním karcinomem stadia III-IVA a s patogení POLE mutací nejsou aktuálně k dispozici data, která by bezpečně podporovala vynechání adjuvantní terapie.

Benefit přidání chemoterapie k zevní radioterapii není jasný u stadií I-II clear cell karcinomu na rozdíl od serózních karcinomů.

* Ve studii PORTEC3 byly užity dva cykly konkomitantní chemoterapie (cDDP) v průběhu EBRT následované 4 cykly kombinace CBDCA/paklitaxel. Bylo prokázáno 5% prodloužení 5letého přežití ve srovnání s ramenem se samotnou radioterapií. Ve studii GOG-258 bylo užito stejné schéma konkomitantní chemoradioterapie, ale bylo aplikováno 6 cyklů následné chemoterapie CDBCA/paklitaxel se stejnými výsledky jako ve studii PORTEC3.

Řada retrospektivních studií uvádí benefit léčby kombinující radio – a chemoterapii ve srovnání se samostatně použitou modalitou. Souhrnná analýza studií NSGO-EORTC a MANGO-ILIADE, v nichž bylo užito sekvenční radioterapie a chemoterapie (v obou možných uspořádáních), uvádí signifikantní prodloužení času do recidivy onemocnění ve srovnání se samotnou radioterapií.

Standardem adjuvantní chemoterapie je 6 cyklů CBDCA/paklitaxel v třítydenním intervalu. Výsledky této dvojkombinace v rámci klinických studií jsou srovnatelné s trojkombinací TAP (paklitaxel/cDDP/doxorubicin). Dvojkombinace nebyla v rámci těchto studií inferiorní (neprokázala horší RR, PFS ani OS) a měla lepší profil toxicity.

Pooperační chemoterapie v rámci komplexní léčby

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
karboplatina	AUC 5–6	1.	
paklitaxel	175	1.	à 21–24 dnů, 3–6 cyklů
karboplatina	AUC 5–6	1.	
docetaxel	75	1.	à 3 týdny
<i>*Tento režim zvážit v případě kontraindikace /intoleranci paklitaxelu</i>			
cisplatina	50	1.	
doxorubicin	60	1.	à 24–28 dnů, 3–6 cyklů
cisplatina	50	1.	à 3 týdny
doxorubicin	45	1.	à 3 týdny
paklitaxel	160	1.	à 3 týdny

Monoterapie: CBDCA, DDP, doxorubicin, paklitaxel, docetaxel.

16.1.2 Pokročilé onemocnění (stadia III a IV)

Operace je doporučena v případě možnosti dosáhnout optimální cytoredukce (nulové pooperační reziduum, R0) při akceptovatelné morbiditě a kvalitě života. Ve vybraných případech může být vhodné provedení paliativních operací ke zmírnění specifických symptomů.

V případě reziduálního postižení po primárním chirurgickém debulkingu je první volbou kombinace radioterapie a chemoterapie, event. jedna z modalit léčby samostatně.

Pokud není chirurgický výkon možný, lze podat systémovou léčbu primárně. Při dobré odpovědi na systémovou léčbu lze zvážit odložený chirurgický debulking.

V rámci chirurgického výkonu mají být odstraněny pouze zvětšené lymfatické uzliny, systematická lymfadenektomie není doporučena.

Režimy systémové léčby – chemoterapie – jsou shodné s režimy používanými v adjuvanci. Režimem první volby je kombinace CBDCA/paklitaxel.

U serózního karcinomu je doporučeno stanovení HER-2 a v případě overexprese zvolit terapii kombinací CBDCA/paklitaxel/trastuzumab à 3 týdny s udržovací terapií trastuzumabem do progresu onemocnění. Tato léčba nemá úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je tedy nutné schválení zdravotní pojišťovnou.

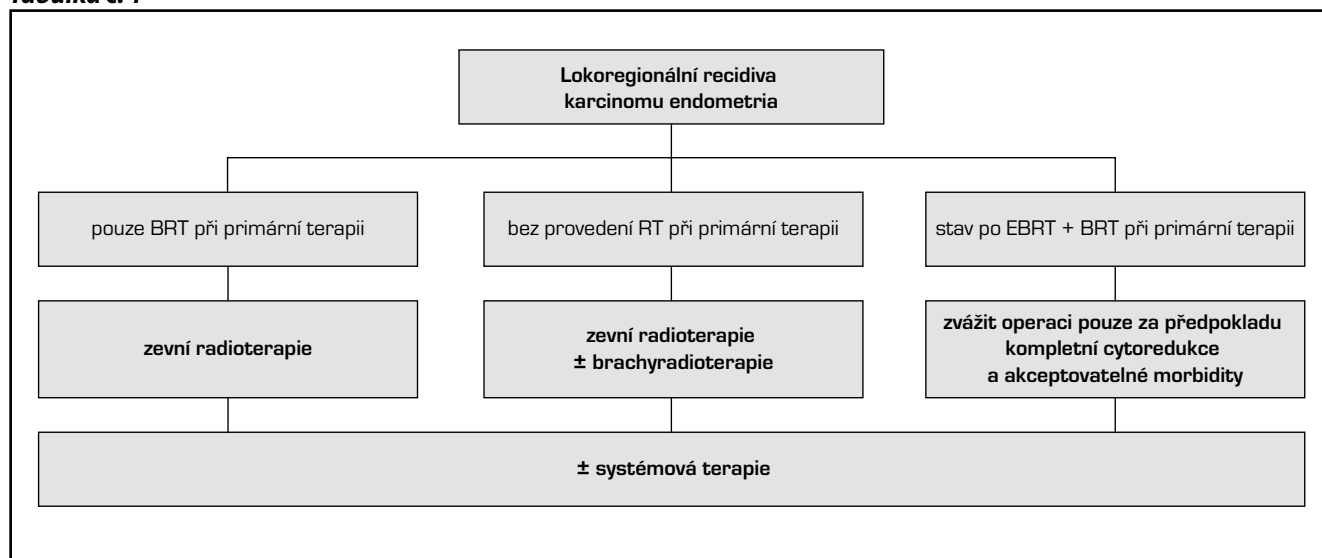
16.1.2.1 Hormonoterapie jako součást léčby pokročilého onemocnění

Zatímco chemoterapie je indikována u hůře diferencovaného, rychle progredujícího, symptomatického nebo velkoobjemového onemocnění, pokud se jedná o dobře diferencovaný nádor s delším bezpříznakovým obdobím a pozitivními steroidními receptory (> 1 %), je metodou volby s lepší tolerancí a stejným účinkem hormonoterapie. V rámci hormonoterapie lze použít gestageny (megestrol acetát v dávce 160 mg/denně nebo medroxyprogesteron acetát v dávce 200 mg/denně) nebo tamoxifen či inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol, exemestan).

16.1.3 Recidivující onemocnění

Pánevní exenterace může být zvážena u pacientek s lokálně pokročilými nádory a při izolovaných centrálních recidivách po RT, u kterých lze očekávat dosažení zdravých resekcí okrajů. Kompletní resekce vzdálených oligometastáz nebo exstirpace uzlin v případě relapsu v pelvických či paraaortálních lymfatických uzlinách může být zvažována v případě, že je technicky možné dosažení nulového nádorového rezidua a s ohledem na pooperační morbiditu. V případě generalizovaných recidiv či v případech, kdy není indikována kompletní resekce je možná paliativní CHT, hormonoterapie, imunoterapie checkpoint inhibitory, cílená léčba i BSC.

Tabulka č. 1



Chemoterapie recidivujícího onemocnění

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	à 3 týdny
cisplatina	50	1.	à 4 týdny
doxorubicin	60	1.	à 4 týdny
paklitaxel	135	1.	à 3 týdny
doxorubicin*	60	1.	à 3 týdny
cisplatina	50	1.	à 3 týdny

Monoterapie: CBDCA, cisplatina, doxorubicin, paklitaxel, docetaxel.

*Do kumulativní dávky antracyklinů.

Neexistuje standard II. linie léčby. V těchto případech je vhodné pacientky zařadit do klinických studií nebo zahájit cílelou léčbu. Na rozhodování o další terapii mají vliv PS, historie předchozí RT na oblast pánve a rozsah diseminace onemocnění. Určitá skupina pacientek, které dosáhly kompletní odpověď na chemoterapii a relabují až po několika měsících od ukončení léčby, by mohla mít benefit z opakovaného léčení platinovým derivátem, preferenčně v kombinaci s taxanem. Pacientky, které relabují časně po iniciální terapii, mají omezené možnosti léčby. Vhodné je včasné zahájení symptomatické a podpůrné léčby.

16.1.3.1 Imunoterapie pokročilého a recidivujícího onemocnění

Kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem

Kombinace je indikována k léčbě dospělých pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria s progresí onemocnění při léčbě nebo po předchozí léčbě chemoterapií obsahující platinu, které nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, kombinovaná terapie má v této indikaci úhradu ze zdravotního pojištění nezávisle na defektu MMR systému (indikována pro dMMRd i pMMR nádory). Vzhledem k vyšší toxicitě i nákladům léčby je kombinace vhodná zvláště pro léčbu pMMR (mismatch repair proficient) /MSS (microsatellite stability) nádorů.

preparát	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Pembrolizumab	200	1.	à 3 týdny
Lenvatinib	20	denně	

Kontinuálně do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, pembrolizumab až 24 měsíců (Study 309 – KEYNOTE-775).

Pembrolizumab

Monoterapie v léčbě dospělých pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria dMMR/MSI-H, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a které nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii. Přímé srovnání monoterapie pembrolizumabem a kombinace pembrolizumabu a lenvatinibu ve skupině dMMR nádorů neproběhlo. Monoterapie pembrolizumabem nemá úhradu ze zdravotního pojištění.

preparát	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Pembrolizumab	200	1.	à 3 týdny
	400	1.	à 6 týdnů

Kontinuálně do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, až 24 měsíců (KEYNOTE-158).

Dostarlimab

Monoterapie v léčbě dospělých pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria s deficientní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high), u něhož došlo k progresi v průběhu nebo po předchozí léčbě režimem obsahujícím platinu.

Dostarlimab v kombinaci s chemoterapií CBDCA/paklitaxel a následně jako udržovací monoterapie prokázal signifikantní zvýšení PFS u všech pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria, zásadní přínos měl u pacientek s MMRd/MSI-H nádory.

Stanovení MMRd/MSI-H musí být stanoveno pomocí validované testovací metody, jako je IHC, PCR nebo NGS.

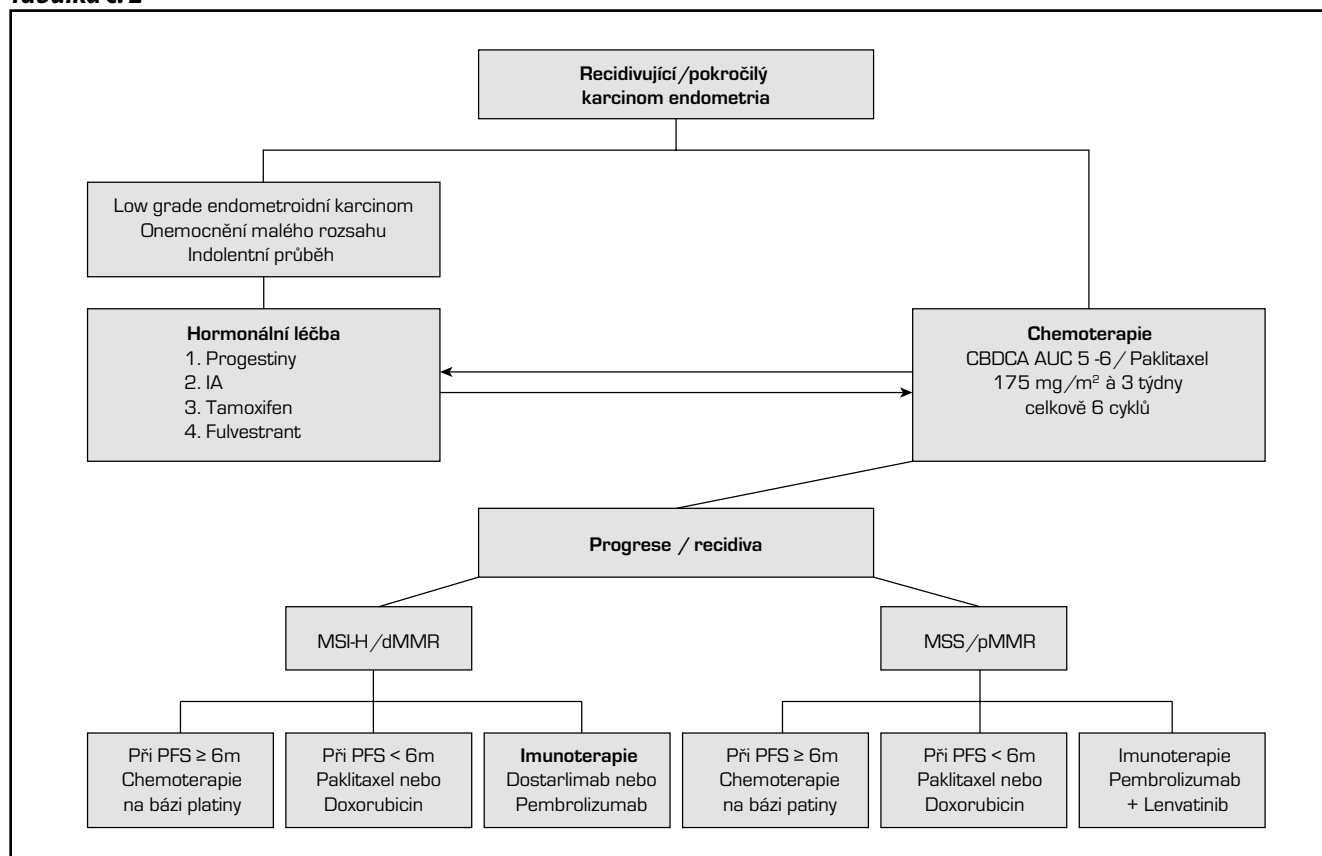
Monoterapie dostarlimabem či v kombinaci s chemoterapií nemá úhradu ze zdravotního pojištění.

preparát	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
dostarlimab	500	1.	à 3 týdny 4 cykly

poté 1 000 mg à 6 týdnů ve všech následujících cyklech až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, až 24 měsíců (GARNET), resp. 36 měsíců (RUBY).

EMO-u je přípravek JEMPERLI indikován v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem k léčbě dospělých pacientek s primárním pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high), které jsou indikované k systémové léčbě.

Tabulka č. 2



16.2 Sarkomy dělohy

Děložní sarkomy zahrnují dle klasifikace WHO 2020: leiomyosarkomy, low grade endometriální stromální sarkomy, high grade endometriální stromální sarkomy, nediferencované děložní sarkomy a adenosarkomy.

Základní léčebnou modalitou je chirurgická léčba. Standardním chirurgickým výkonem je prostá extrafasciální hysterektomie bez morcelace s bilaterální adnexektomií. U leiomyosarkomů je možné dle věku a přání pacientky zachovat ovaria. Stagingová systematická lymfadenektomie není standardní součástí výkonů, v případě nálezu zvětšených suspektních uzlin se doporučuje jejich exstirpace. Fertilitu zachovávající postupy nejsou u děložních sarkomů doporučeny. U recidiv onemocnění je vhodné zvážit chirurgické resekce i opakovaně.

Leiomyosarkom těla děložního

Tyto sarkomy představují nejčastější sarkomy dělohy. Obecně pro 1. linii léčby LMS je indikována monoterapie doxorubicinem nebo při pokročilém, inoperabilním či recidivujícím onemocnění kombinace doxorubicin/trabectedin. Následně ve 2. linii pak lze zvážit kombinaci gemcitabin/docetaxel nebo trabectedin (pokud nebyl v 1. linii). V dalších liniích nebo při KI doxorubicinu je alternativou gem/DTIC, pazopanib, ad.

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin, trabectedin			
doxorubicin	60 mg/m ²	1.	
trabectedin*	1,1 mg/m ²	1.	à 21 d
6 cyklů, následně pokračování v udržovací terapii trabectedinem do progresu či neakceptovatelné toxicity			
gemcitabin, docetaxel			
gemcitabin	900 mg/m ²	1, 8	
docetaxel	100 mg/m ²	8	à 21 d
doxorubicin, dakarbazin			
doxorubicin	60 mg/m ²	1	
dakarbazin	750 mg/m ²	1	à 21 d
doxorubicin	75 mg/m ²	1	à 21d
nejúčinnější režim v monoterapii			
gemcitabin	1000 mg/m ²	1, 8, 15	à 28 d
Další možnosti terapie			
pazopanib	800 mg	p.o.	kontinuálně
trabectedin	1,5 mg/m ²	1	à 21 d
inhibitory aromatázy (v případě positivity steroidních receptorů)			

*trabectedin nemá v ČR registraci a aplikace je možná pouze po mimořádném dovozu

Endometriální stromální sarkomy (ESS)

Low grade ESS, minimální benefit chemoterapie (ke zvážení až ve vyšších liniích léčby), základní systémovou léčbou je hormonoterapie (medroxyprogesteron acetát 200 mg/den nebo megestrol acetát 160 mg/den, inhibitory aromatázy)

Stádium I – observace, ke zvážení hormonoterapie

Stádium II, III, IVA – hormonoterapie +/- radioterapie

Stádium IVB – hormonoterapie +/- paliativní radioterapie

High grade ESS a nediferencované děložní sarkomy: doporučení pro léčbu je stejné jako doporučení pro sarkomy měkkých tkání – viz příslušná kapitola.

Stádium I – observace, ke zvážení je hormonoterapie jako preferovaná varianta u receptorově pozitivních nádorů (viz léčba low grade ESS) nebo chemoterapie

Stádium II-III – lze zvážit chemoterapii +/- radioterapii

Stádium IVA – chemoterapie +/- radioterapie

Stádium IVB – chemoterapie +/- paliativní radioterapie

Chemoterapie pro endometriální stromální sarkomy:

cytostatikum	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
doxorubicin	60–75	1.	à 3 týdny
doxorubicin	50	1.	
ifosfamid	5 g/m ²	24 hod.	à 3–4 týdny
Mesna	kontinuálně		
gemcitabin	900	1., 8.	
docetaxel	100	8.	à 3 týdny
doxorubicin	60	1.	
dakarbazin	750	1.	à 3 týdny

Další možnosti monoterapie: dakarbazin, doxorubicin, epirubicin, ifosfamid, gemcitabin, pazopanib.

Adenosarkom, terapie se řídí typem maligní mezenchymální komponenty

Terapie se řídí typem maligní mezenchymální komponenty.

Sledování pacientek po léčbě se řídí doporučením ČGPS ČLS JEP publikovaným 26.4.2019 (Sbírka doporučených postupů č. 7/2019).

Substituční hormonální terapie je po zvážení přínosů a rizik povolena u všech malignit ženského genitálu obecně, jedinou výjimkou je low grade endometriální stromální sarkom.

Literatura:

1. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(9):860-877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
2. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
3. Concin N, Planchamp F, Abu-Rustum NR, et al. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for the surgical treatment of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Dec;31(12):1508-1529. doi: 10.1136/ijgc-2021-003178.
4. Dunder P, et al., Molekulární testování u karcinomu endometria. Společné doporučení ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP. *Ceska Patol* 2021; 57(3): 181–187.
5. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923.
6. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-104. doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.012.
7. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1273-1285. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X.
8. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010 Sep;46(13):2422-31. doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.002.
9. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2317-2326. doi: 10.1056/NEJMoa1813181.
10. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 20;37(21):1810-1818. doi: 10.1200/JCO.2018.01575.
11. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3;386(5):437-448. doi: 10.1056/NEJMoa2108330.
12. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022 Mar 1;40(7):752-761. doi: 10.1200/JCO.21.01874.
13. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer.* 2022 Jan;10(1):e003777. doi: 10.1136/jitc-2021-003777.
14. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334.
15. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1044-1054. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00380-1.