

# Onkologie

2023

2

www.solen.cz | www.onkologiecs.cz | ISSN 1802-4475 | Ročník 17 | 2023

## HLAVNÍ TÉMA – NÁDORY PANKREATU

Chirurgická léčba resekabilního a hraničně resekabilního karcinomu slinivky břišní

Je v současné době indikována chirurgická léčba jaterních metastáz adenokarcinomu pankreatu?

Role radioterapie v léčbě nádorů pankreatu

Personalizovaná terapie karcinomu pankreatu

Metastatický karcinom pankreatu a personalizovaná terapie – kazuistika

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Vliv cílené léčby BRAF a MEK inhibitory na imunitní systém u metastazujícího melanomu

Rekonstrukce prsu a radioterapie

Typy a charakter renálních lézí – diagnostika, léčba a prognóza

## SDĚLENÍ Z PRAXE

Dlouhodobé přežívání pacientky s diseminovaným adenokarcinomem

Vaterské papily: komplexní terapeutický přístup u recidivujících metastáz

Hidradenokarcinóm vyrastající v podpazuší – opis zriedkavého případu



# Karcinom pankreatu – změna k lepšímu?

Vážené kolegyně, vážení kolegové,  
v posledních letech jsme svědky pozoruhodného pokroku v oblasti výzkumu nádorových onemocnění, který se promítl do klinické praxe zejména ve smyslu prodloužení přežití u řady onkologických onemocnění. Neplatí to ale úplně pro karcinom pankreatu, kde je rostoucí incidence tohoto onemocnění těsně kopírována mortalitou. Dle dat GLOBOCAN z roku 2020 byl karcinom pankreatu 12. nejčastější malignitou a 7. hlavní příčinou úmrtí na zhoubné onemocnění celosvětově. Vyhledky do budoucna nejsou podle predikcí optimistické, a je předpoklad, že v roce 2030 se karcinom pankreatu stane druhou nejčastější příčinou úmrtí na onkologické onemocnění.

Střední a západní Evropa se řadí mezi oblasti s nejvyšší incidencí tohoto onemocnění. Navíc Česká republika zaujímá popřední místa v incidenci tohoto onemocnění nejenom v regionu Evropy, ale celosvětově. V roce 2020 byla na 5. místě v incidenci a na 4. místě v mortalitě na karcinom pankreatu celosvětově.

Cest ke zlepšení těchto tristních výsledků je několik. Časná a rychlá diagnostika onemocnění je prvním krokem. V současnosti je více než 75 % pacientů diagnostikováno v neresekabilním stadiu onemocnění a u 2/3 pacientů je přítomná v době stanovení diagnózy generalizace. Je proto potřeba zlepšovat spolupráci s lékaři primární péče, i dalšími odbornostmi, aby při podezření na karcinom

pankreatu byl pacient časně odeslán k dovyšetření na vyšší pracoviště, které je specializované pro tento typ onemocnění. To vede k minimalizaci často inefektivních, zdlouhavých a někdy i duplicitních vyšetření, která vedou pouze k oddálení stanovení diagnózy a zahájení adekvátní terapie. Je obecně známo, že pokud je pacient vyšetřován na specializovaném pracovišti, tak je diagnóza stanovena rychleji, možnosti terapie jsou větší (komplexnější), a to vše vede ke zlepšení prognózy.

Dalším důležitým krokem ke zlepšení prognózy pacientů s karcinomem pankreatu je centralizace chirurgické péče vzhledem k náročnosti chirurgie karcinomu pankreatu do center, která jsou schopna pro tyto pacienty zajistit odpovídající kvalitu péče jak předoperační, perioperační, tak v neposlední řadě pooperační. Význam centralizace péče pro tyto pacienty je ještě větší v případech hraničně resekabilního a oligometastatického onemocnění, kde pro volbu adekvátní terapie a její návaznost je nezbytné diskutování těchto pacientů v prostředí multidisciplinárního týmu.

Vzhledem k tomu, že v současnosti je karcinom pankreatu chápán jako systémové onemocnění, je zcela zásadní pro osud pacienta s karcinomem pankreatu moderní, kvalitní onkologická terapie. Vzhledem k charakteru onemocnění jsou všichni pacienti kandidáti systémové terapie. Nicméně standardní chemoterapie pro pacienty s karcinomem pankreatu dosáhla pravděpodobně platů a nelze

očekávat zásadního zlepšení. Medián přežití 1 rok u metastatického onemocnění je zcela neuspokojivý.

I u karcinomu pankreatu dochází k opuštění „one size fits all“ konceptu, kdy významným krokem ke zlepšení aktuálního stavu v léčbě je dnes široká dostupnost NGS vyšetření s možností uplatnění konceptu precizní (personalizované) onkologie. Navíc karcinom pankreatu je molekulárně velmi heterogenní onemocnění, kdy identifikace prediktorů in/efektivity terapie může pomoci omezit zbytečnou a toxickou terapii, nebo naopak vést k volbě terapie, ze které pacient bude mít maximální benefit. Vzhledem k tomu, že se až polovina pacientů nedostane k systémové léčbě 2. linie z důvodu rychlé deteriorace klinického stavu, je potřeba indikovat tato vyšetření časně již v průběhu 1. linie léčby. Tyto možnosti jsou standardně dostupné v rámci pracovišť KOC.

I když prognóza pacientů s karcinomem pankreatu je v současnosti nedobrá, lze přepokládat, že vzhledem k pokrokům v diagnostice, chirurgii a zejména v onkologické léčbě díky poznatkům o molekulární biologii/patologii tohoto onemocnění s následnou volbou adekvátní terapie dle identifikace prediktivních markerů v rámci precizní (personalizované) onkologie můžeme alespoň u části pacientů dosáhnout i významnějšího přežití při dobré kvalitě života.

MUDr. Marián Liberko

Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

## TIRÁŽ

### Onkologie

Ročník 17, 2023, číslo 2

#### Redakční rada:

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. Viera Bajčiová, CSc., doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., MUDr. Karel Cwivertka, Ph.D., MUDr. Miroslav Důra, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., MUDr. Josef Chovanec, Ph.D., MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., MUDr. Ivana Krajsová, MUDr. Marián Liberko, MUDr. Zdeněk Linke, prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MUDr. Vladimíra Stáhalová, doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., MUDr. Hana Šiffnerová, Ph.D., MUDr. Hana Študentová, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

#### Vydavatel:

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

#### Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc  
tel: 582 330 439, www.solen.cz

#### Redaktorka:

Mgr. Eva Kultanová  
kultanova@solen.cz

#### Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN

#### Obchodní oddělení:

Mgr. Renata Babinová, babinova@solen.cz  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6  
tel.: 603 198 112

#### Předplatné v ČR:

Cena předplatného za 5 čísel včetně supplementu na rok 2023 je 1 100 Kč (včetně poštovného).  
Cena elektronického předplatného na rok 2023 je 660 Kč.  
Časopis můžete objednat: na www.solen.cz,  
e-mailem: predplatne@solen.cz, telefonem: 585 204 335

#### Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem 17305  
ISSN 1802-4475 (print)  
ISSN 1803-5345 (on-line)

#### Citační zkratka: Onkologie.

Časopis je indexován v: EMBASE, Scopus

#### Vydavatel nese odpovědnost za údaje

a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

#### Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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



CZECH HEAD AND NECK CANCER  
COOPERATIVE GROUP

# Obsah

## SLOVO ÚVODEM

- 79** Marián Liberko  
**Karcinom pankreatu – změna k lepšímu?**

## HLAVNÍ TÉMA – NÁDORY PANKREATU

- 82** Martin Oliverius  
**Chirurgická léčba resekovatelného a hraničně resekovatelného karcinomu slinivky břišní**
- 86** Robert Gürlich  
**Je v současné době indikována chirurgická léčba jaterních metastáz adenokarcinomu pankreatu?**
- 90** Renata Soumarová, Marián Liberko  
**Role radioterapie v léčbě nádorů pankreatu**
- 95** Marián Liberko, Renata Soumarová  
**Personalizovaná terapie karcinomu pankreatu**
- 101** Marián Liberko, Renata Soumarová  
**Metastatický karcinom pankreatu a personalizovaná terapie – kazuistika**
- ## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY
- 108** Linda Řandová, Ondřej Kodet  
**Vliv cílené léčby BRAF a MEK inhibitory na imunitní systém u metastazujícího melanomu**
- 113** Igor Sirák, Aleš Fibír, Igor Slaninka, Adam Paulík, Iveta Kolářová, Petr Motyčka, Jakub Grepl, Petr Paluska, Milan Vošmik  
**Rekonstrukce prsu a radioterapie**
- 119** Vít Paldus, Vladimír Šámal, Marie Pechová, Igor Richter  
**Typy a charakter renálních lézí – diagnostika, léčba a prognóza**

## SDĚLENÍ Z PRAXE

123 Martin Gryc, Michal Eid

**Dlouhodobé přežívání pacientky s diseminovaným adenokarcinomem Vaterské papily: komplexní terapeutický přístup u recidivujících metastáz**

127 Vladimír Bartoš, Zuzana Murárová

**Hidradenokarcinóm vyrastající v podpazuší – opis zriedkavého prípadu**

# 31. MORAVSKÝ MEZIKRAJSKÝ SEMINÁŘ PRO PNEUMOLOGY

## 9. MORAVSKÉ PNEUMONKOLOGICKÉ DNY



Foto: Jakub Mertl

**16.–17. 6. 2023**  
**HOTEL ATOM, TŘEBÍČ**

VÍCE INFORMACÍ NA  
[www.kongrespneumologie.cz](http://www.kongrespneumologie.cz)



# Chirurgická léčba resekabilního a hraničně resekabilního karcinomu slinivky břišní

Martin Oliverius

Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Chirurgická léčba nadále zůstává jedinou léčebnou metodou, která nemocným dává naději na vyléčení, případně na významné prodloužení bezpříznakového období. V kombinaci s multimodální léčbou onkologickou došlo v posledních letech ke zlepšení přežívání nemocných, byť z pohledu ostatních nádorů gastrointestinálního traktu nadále patří k nejhorším. Mortalita pacientů operovaných ve velkých centrech se pohybuje mezi 3–5 %, byť morbidita vzhledem k náročnosti výkonu a převážně vyšší věkové skladbě nemocných nadále zůstává kolem 40 %. K indikaci a správnému rozhodnutí o léčbě stačí jediné vyšetření, kterým je kvalitně provedené CT s pankreatickým protokolem. Vzhledem k rychlosti růstu je pro osud nemocných rozhodující včasné zahájení léčby. Významně se změnila stratifikace pacientů indikovaných k terapii podle jejich vstupního nálezu na CT. Nemocní s lokalizovaným onemocněním jsou indikováni k chirurgické terapii primárně, ostatní až po absolvování neoadjuvantní léčby.

**Klíčová slova:** karcinom pankreatu, operační léčba, morbidita, mortalita.

## Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer

Surgical treatment remains the only treatment method that gives patients hope of cure, or of a significant prolongation of the asymptomatic period. In combination with multimodal oncological treatment, survival of patients has improved in recent years, although from the point of view of other cancers of the gastrointestinal tract it continues to be one of the worst. The mortality rate of patients operated in large centers ranges between 3–5%, although the morbidity due to the complexity of the procedure and the predominantly higher age composition of patients remains around 40%. A single examination is sufficient for the indication and the right decision on treatment, which is a well-performed CT scan with a pancreatic protocol. Due to the rate of growth, the timely initiation of treatment is decisive for the fate of patients. The stratification of patients indicated for therapy according to their initial CT findings has changed significantly. Patients with localized disease are indicated for surgical therapy primarily, others only after undergoing neoadjuvant therapy.

**Key words:** pancreatic neoplasm, operative procedures, morbidity, mortality.

## Úvod

Duktální adenokarcinom (*pancreatic ductal adenocarcinoma* – PDAC) je nejčastějším zhoubným nádorem slinivky břišní s velmi špatnou prognózou. Mezi další histologické typy patří karcinom z acinárních buněk, adenoskvamózní karcinom, karcinom z velkých osteoklastických buněk a v širším slova smyslu i nádory pocházející z endokrinní tkáně – pankreatické neuroendokrinní nádory

(PNET). Podle dat WHO za rok 2020 jsme třetí nejhorší zemí na světě na úmrtnost tohoto onemocnění s 2 312 úmrtími, tj. 2,3 % všech úmrtí v daném roce. Navíc, podle údajů ÚZIS (Ústavu zdravotnických informací a statistiky) je průměrný věk diagnózy relativně nízký a činí u mužů 63 a 67 roků u žen. K nárůstu incidence tohoto onemocnění dochází v celém světě. Na PDAC tak ročně zemře téměř půl milionu lidí. Vzhledem ke špatné prognóze

se tak křivka incidence a mortality od sebe významně neliší.

Článek pojednává převážně o PDAC, byť chirurgická terapie se u ostatních zhoubných nádorů neliší. U malých a příznivě lokalizovaných PNET je postačující formou léčby enukleace, pokud ji lze vzhledem k uložení nádoru provést (1). Chirurgická léčba nadále zůstává jedinou nadějí na vyléčení, případně prodloužení bezpříznakového období. Současně však



prof. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D., FEBS  
Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha  
martin.oliverius@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(2):82-85

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 3. 2023

patří k nejkomplicovanější v břišní chirurgii, což je spojeno i s vyšší morbiditou, byť mortalita ve velkých centrech poklesla významně pod 5 % (2). PDAC má nejrychlejší *doubling-time* ze všech gastrointestinálních nádorů – jinými slovy, za krátkou časovou jednotku se počet nádorových buněk zdvojnásobí a rychle dochází k metastazování. Pro osud nemocného je proto rozhodující čas, kdy se dostane k léčbě. K diagnóze a správnému rozhodnutí o léčbě dnes stačí jedině, kvalitně provedené CT vyšetření.

### Stratifikace nemocných k léčbě

Kvalitně provedené CT vyšetření s pankreatickým protokolem, které je dnes všeobecně dostupné je plně dostačující pro diagnózu PDAC a k posouzení resekability nádoru. Je definováno podle amerických doporučení NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) jako multidetektorové CT s tenkými řezy (0,6–1 mm) se správným načasováním a adekvátním objemem podané kontrastní látky (3). Toft J a kol. ve své rozsáhlé metaanalýze na pěti tisíci nemocných zařazených do 52 studií prokázali, že senzitivita, specifická a diagnostická přesnost pro CT u PDAC je 90 % (95 % CI = 87–93), 87 % (95 % CI = 79–93) a 89 % (4). Shrikhande SV et al. došli k podobným výsledkům ve svém review 67 publikací (5). U nádorů  $\geq 2$  cm diagnostická senzitivita a specifická dosahuje dokonce 100 %. U nádorů menších je senzitivita 68–77 % s přesností 77 % (6–8). To znamená, že pokud máme u nemocného jakékoli podezření na nádor slinivky břišní, primárně by mělo být provedeno CT vyšetření, a pokud je nádor prokázán, nemocný ihned směřuje k adekvátní terapii. Rozhodně by nemělo docházet k pokusům o histologickou verifikaci, jejíž výtěžnost je, zejména u malých ložisek, která mají nejlepší prognózu, malá a zbytečně tak oddalují včasnou léčbu. Histologická verifikace je nezbytná pouze v situaci, kdy před chirurgickou resekci zvažujeme neoadjuvantní onkologickou léčbu, případně u nádorů pokročilých před zahájením paliativní chemoterapie. V případě, že nádor není na CT patrný, ale vyšetření budí podezření na možnost PDAC – například přerušení a za ním rozšíření pankreatického vývodu, změny peripankreatického tuku apod., pak teprve doplňujeme další vyšetření, kterými jsou

endosonografie (EUS) případně magnetická rezonance. Odlišnou kapitolu představují cystické nádory, kde EUS hraje v diagnostice významnou roli.

Na CT nás zajímá především vztah nádoru k okolním cévám, kterými jsou truncus coeliacus (TC) a jeho větvení. Druhou klíčovou oblastí je horní mezenterická tepna (HMT). Dále pátráme po vzdálených metastázách, zejména postižení jaterního parenchymu. Podle vztahu k cévním strukturám se rozhodujeme o léčbě. V roce 2006 vznikl podle vztahu tumoru k cévám termín *borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma* (BR-PDAC), který definovala mezinárodní skupina NCCN. Jeho účelem bylo předem definovat možnost radikální (R0) resekce PDAC na základě anatomických znalostí CT. O dva roky později vznikly první pokusy inkorporovat do tohoto rozhodování i biologické chování nádoru (9). Prvním z nich je hladina CA 19-9 a dalším přítomnost zvětšených spádových lymfatických uzlin. Tyto faktory nejsou ale zcela spolehlivé, protože jsou nemocní s negativními hodnotami tohoto tumor markeru, případně je jeho zvýšení ovlivněno přítomným ikterem. Ke zvětšení lymfatických uzlin může dojít také vlivem zánětu žlučových cest. Nicméně obecně platí, že předoperační diagnostická hladina vyšší než 500 IU/ml, případně kontrastem se sytící zvětšené uzliny jsou patognomické známky pokročilosti onemocnění. Další rozvoj znalostí vedl expertní skupinu v japonském Sensai k vytvoření jasné definice BR-PDAC, která kromě anatomických kritérií zahrnuje i biologická a celkový stav nemocného z hlediska únosnosti

k léčbě (10). Takto rozdělujeme tumory pankreatu na resekabilní (primárně vhodné k chirurgické resekci), hraničně resekabilní (primárně indikované k chemoterapii a event. následné resekci po re-stagingu) a nádory neresekabilní (Tab. 1). To umožňuje u většiny pacientů již na základě jednoho vstupního CT a odběru tumor markerů včas stanovit přesný postup léčby.

### (Potenciálně) resekabilní nádory

Za primárně resekabilní nádory považujeme ty, které jsou ohrazeny na slinivku, případně je lze od cév snadno a spolehlivě oddělit a nemají vzdálené metastázy. Zároveň celkový stav nemocného a jeho přidružené komorbidity umožňují provedení výkonu. Pacienti z kategorie BR-PDAC jsou primárně směřováni k onkologické léčbě a následnému restagingu, na jehož základě je opět zvažována radikální resekce.

Další podmínkou provedení operace je celkový stav pacienta. Většinou jde o starší nemocné, často přicházející s nutričním deficitem, a proto je nezbytné jim předepsat hned při prvním kontaktu dostatečnou substituci pankreatických enzymů užívaných s jídlem, posílit jejich nutriční režim předepsaným si-pingem a předat do péče nutričních specialistů. Význam adekvátního výživového stavu pro dobrý pooperační průběh dokladuje množství studií (11).

Nejčastější lokalizací nádoru je postižení hlavy slinivky. To se nejčastěji projevuje nebolusivním ikterem a přítomností double-duct sign

**Tab. 1.** Klasifikace hraničně resekabilního nádoru (*borderline resectable* – BR-PDAC na základě mezinárodního konsenzu (volně převzato z Isaji S, et al. *Pancreatolgy*. 2018;18(2):11)

<b>Resekabilní nádor (R)</b>	PMŽ: bez kontaktu HMT, TC, SJT: bez kontaktu
<b>Hraničně resekabilní nádor (BR)</b>	Dle vztahu k PMŽ a tepnám
■ BR PMŽ	Kontakt > 180° PMŽ nebo více; oboustranné zúžení PMŽ nepřesahuje dolní okraj dvanáctníku HMT, TC, SJT bez kontaktu
■ CR A	HMT, TC kontakt s nádorem < 180° bez zúžení a deformity SJT kontakt s nádorem bez kontaktu s TC, JT
<b>Neresekabilní nádor (UR)</b>	
■ Lokálně pokročilý (LA)	PMŽ oboustranně zúžena/uzavřena s přesahem k dolnímu okraji duodena HMT, TC, JT kontakt, invaze > 180° SJT kontakt/invaze nádorem s přesahem na JT a/nebo TC Invaze nebo kontakt s Ao
■ Metastatický (M)	Distální metastázy

PMŽ – portomezenterická žíla, HMT – horní mezenterická tepna, TC – truncus celiacus, SJT – společná jaterní tepna, JT – vlastní jaterní tepna, UR – unresectable (neresekabilní), LA – locally advanced (lokálně pokročilý)

(rozšíření obou vývodů na CT). Každý ikterický nemocný by proto měl být primárně vyšetřen CT vyšetřením a až poté by mělo být zvažováno ERCP, které není vždy nezbytné. Bohužel je tomu často naopak a nejdříve zavedený stent pak znemožňuje přesnou diagnostiku nádoru. Je-li nádor operabilní a nemocný nemá známky akutní cholangitidy, která je indikací k akutní drenáži žlučových cest, lze většinu pacientů operovat v ikteru. Obecně platí, že hladina bilirubinu < 250 mmol/l v době operace nepředstavuje žádný problém. Zavedené stenty jsou naopak často příčinou pooperačních komplikací, zejména infekčních (12).

## Metody chirurgické léčby

Historie pankreatochirurgie je dlouhá a její počátky se datují do konce 19. století. První úspěšné operace ve smyslu distální pankreatektomie se splenektomií publikoval německý chirurg F. A. Trendelenburg. Pravděpodobně první dvoudobou resekci hlavy slinivky provedl německý chirurg W. Kauch v roce 1909. Americký chirurg Allen Whipple, po kterém je výkon pojmenován, provedl první jednodobou resekci hlavy v roce 1940 v New Yorku. Dnes se tento výkon provádí téměř výhradě v modifikaci amerických chirurgů L. W. Traversa a W. P. Longmireho. Vývoj se pochopitelně nezastavil a levostranná pankreatektomie se dnes na většině pracovišť rutinně provádí laparoskopicky. Miniinvazivní chirurgie jak laparoskopická, tak robotická, si nacházejí své místo i na tomto poli (13).

Hemipankreatoduodenektomie (HPD) v modifikaci Traversa a Longmireho spočívá v šetření celého žaludku s pylorem a s malou částí duodena. To vše při zachování radikality výkonu, která je daná rozsahem resekce vzhledem k odstraněným spádovým uzlinám a tkání kolem portomezenterické žíly (PMŽ), společné jaterní tepny (JT), horní mezenterické tepny a hepatoduodenálního ligamenta. Většina pracovišť provádí rekonstrukci na jednu zaslepenou kličku (Obr. 1).

Základní podmínkou provedení radikální operace je odstranění adekvátního počtu spádových lymfatických uzlin. Ty vychází z konceptu japonské klasifikace (14). Tím byla zároveň definována pravidla pro standardní lymphadenektomii u resekce nádorů slinivky břišní. Dlouho dobu se radikality výkonu posu-

zovala podle počtu adekvátně odebraných uzlin a zároveň negativity resekcí okraje na slinivce. Pracovní skupina vedená Caroline S. Verbecke poukázala také na nutnost posouzení radiálních okrajů resektátu včetně míst souvisejících s perineurálními prostory a lymfatickými pleteněmi jdoucími podél tepen, zejména HMT (15). Díky této nové definici se mnoho původně R0 resekcí přesunulo do kategorie R1, což vysvětluje vyšší podíl časných recidiv u těchto pacientů.

Definice BR-PDAC vyřešila problém, zda elektivně indikovat nemocné s invazí či obrůstáním cév. Zatímco dříve jsme tyto pacienty primárně operovali a v případě vaskulární invaze situaci řešili resekci a náhradou cév, v dnešní době je standardem tyto nemocné odeslat k neoadjuvantní onkologické léčbě. Po jejím skončení následuje restaging nemocného, jehož hodnocení je často složité, protože opticky nemusí u nádoru dojít k jeho jasněmu zmenšení dle platných RECIST kritérií. Naopak, vlivem vzniklé nekrózy a aseptická zánětlivá reakce může dojít opticky k mírnému zhoršení nálezu. Definitivní rozhodnutí, zda takového nemocného operovat či nikoli, je plně v rukách zkušeného chirurga, který je schopen kromě výše popsané radikální operace případně provést i resekci cévní a její náhradu. Mnoho starších prací ukázalo, že pacienti, kteří po neoadjuvantní léčbě resekci cévní postoupili, nemají významně vyšší perioperační morbiditu ale výrazný benefit z hlediska přežívání, oproti těm, kteří operováni nebyli (16). Složitější rozhodování je při postižení tepen nebo dokonce okolních orgánů. Obecný konsensus je, že extendované operační výkony s tepennou náhradou obvykle nepřinášejí těmto nemocným žádný benefit z hlediska přežívání, ale pouze významně zvyšují jejich morbiditu a mortalitu (17–19).

## Metastatický karcinom pankreatu

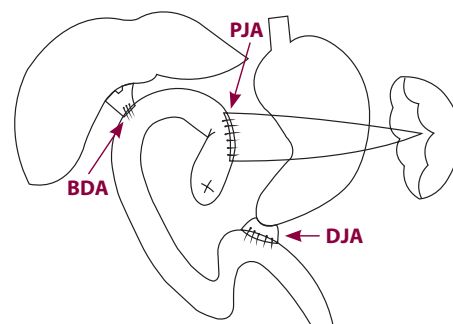
Současná NCCN doporučení, stejně tak jako česká doporučení, v případě přítomnosti jaterních metastáz nemocného řadí do kategorie metastatického onemocnění, který by k chirurgické terapii neměl být zvažován. Nicméně řada prací provedených v posledních letech poukázala na významné zlepšení prognózy pacientů s oligometastatickým po-

stižením, u kterých byla provedena jak resekce slinivky, tak odstranění jaterních metastáz (20, 21). V současné době probíhají dvě velké multicentrické randomizované studie na toto téma. U pečlivě selektovaných nemocných lze v rámci multimodální terapie na základě rozhodnutí nemocného a multidisciplinárního týmu o tomto způsobu léčby uvažovat.

## Morbidita a mortalita v pankreatochirurgii

Jak již bylo zmíněno, chirurgická léčba, pokud je správně indikována, je jedinou metodou, která pacientům dává naději na vyléčení, případně prodloužení bezpříznakového období. Chirurgie pankreatu patří k nejsložitějším výkonům, které jsou celosvětově spojeny s morbiditou mezi 3–30%. Mezi nejzávažnější chirurgické komplikace se řadí krvácení, opožděné vyprazdňování žaludku po pylorus zachovávající resekci a zejména pankreatický leak (22). Zatímco první dvě jmenované komplikace se vyskytují zřídka, s pankreatickým leakem – únikem pankreatické šťávy mimo provedenou pankreatikojejunoanastomózu se setkáváme častěji (23). Aby byla komunikace o této komplikaci jednoznačná, mezinárodní pracovní skupina zabývající se touto problematikou vydala jasná doporučení pro definici a postup při vzniku pankreatické píštěle (24). V literatuře jsou stovky publikací, které se zabývají rizikovými faktory pro vznik píštěle a způsoby, jak jí předejít. K hlavním rizikovým faktorům patří: 1) vstupní charakteristiky nemocného (křehký, steatotický pankreas s nedilatovaným vývodem; případně tvrdá, zesílená žláza u distální pankreatektomie; některá

Obr. 1. Stav po provedené hemipankreatoduodenektomii (HPD) s rekonstrukcí zažívacího traktu



Anastomózy v pořadí: PJA – pancreaticojejunoanastomóza; BDA – biliodigestivní anastomóza; DJA – duodenojejunoanastomóza

přidružená onemocnění), 2) erudice chirurga (s nedostatečnou zkušeností a malým počtem výkonů) a 3) typ pracoviště (se špatným záze- mím jak pro léčbu, tak možnosti postarat se o případné komplikace) (25).

## Centra specializované péče v pankreatochirurgii

Léčba zhoubných novotvarů slinivky patří k náročným kapitolám medicíny. Je zcela logické, že by měla probíhat v komplexních centrech, která jsou vybavena pro rychlou a přesnou diagnostiku těchto onemocnění, ale i správnou a včasnou stratifikací těchto pacientů k léčbě. Z hlediska výsledků je rozhodující erudice chirurgů, daná jak počtem výkonů, tak zkušenostmi pracoviště se postarat o případné komplikace. Základem je funkční multioborový tým, který zahrnuje nejen chirurgy, gastroenterology, onkology, anesteziology a intenzivisty, zkušené patolo-

gy, ale i intervenční radiology, nutricionisty, klinické psychology a funkční paliativní tým. Smutným faktem je, že v Čechách se těmto výkonům věnuje více než 40 chirurgických pracovišť, z nichž pouze 13 dělá více jak 17 operací za rok. Celorepubliková 90denní mortalita po resekci slinivky tak dosahuje 8%. Na pracovištích, které dělají více než 30 operací se mortalita pohybuje mezi 2–4%. Na druhém pólu jsou pak pracoviště, kde zemřeli všichni operovaní. Balzano a kol. publikovali v *British Journal of Surgery* data ukazující, že pokud by všichni italsí pacienti byli operováni ve velkoobjemových centrech, nedošlo by k 50% úmrtí v souvislosti s chirurgickou léčbou (26). Podobná data jsou reportována z celého světa. Z tohoto pohledu je nezbytný požadavek na vytvoření center specializované péče v hepatopankreatobiliární chirurgii, která se budou schopna postarat o všechny nemocné s touto diagnózou.

## Závěr

Zhoubné nádory slinivky břišní představují v Čechách z hlediska incidence a mortality velmi závažný problém, který navíc narůstá. Dokud nebude k dispozici spolehlivá metoda včasného zachytu, ideálně ještě v preklinickém stadiu, nezbyvá než maximálně zkrátit čas od diagnózy k zahájení léčby. Pro přesnou diagnózu u většiny nemocných stačí jediné vyšetření, kterým je kvalitně provedené CT vyšetření s pankreatickým protokolem. Na jeho základě lze pacienty stratifikovat k optimálnímu způsobu terapie. Chirurgická léčba nadále zůstává jedinou modalitou, která těmto nemocným dává naději na vyléčení, případně v kombinaci s onkologickou léčbou, naději na prodloužené přežívání. Rozhodující pro osud nemocného jsou čas a pracoviště, které se na tuto problematiku specializuje a je schopno nemocným poskytnout komplexní diagnostiku a terapii.

## LITERATURA

- Schott M, et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(18):305-312.
- Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2002; 236(2):137-148.
- Walters DM, et al. Pancreas-protocol imaging at a high-volume center leads to improved preoperative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(10):2764-2771.
- Toft J, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol.* 2017;92:17-23.
- Shrikhande SV, et al. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB (Oxford).* 2012;14(10):658-668.
- Bronstein YL, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(3):619-623.
- Kitano M, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut.* 2004;53(6):854-859.
- Legmann P, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(5):1315-1322.
- Katz MH, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg.* 2008;206(5):833-846; discussion 846-848.
- Isaji S, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol.* 2018;18(1):2-11.
- Terasaki F, et al. The preoperative controlling nutritional status (CONUT) score is an independent prognostic marker for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Updates Surg.* 2021;73(1):251-259.
- Scherber PR, et al. Role of biliary drainage before pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: a retrospective study. *Minerva Surg.* 2022;77(6):550-557.
- Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin J Cancer Res.* 2015;27(4):332-348.
- Tol JA, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;156(3):591-600.
- Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2009;11(4):282-289.
- Hartwig W, et al. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2016;103(12):1683-1694.
- Jegatheeswaran S, et al. Superior mesenteric artery (SMA) resection during pancreatectomy for malignant disease of the pancreas: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2017; 19(6):483-490.
- Petrucciani N, et al. Pancreatectomy combined with multivisceral resection for pancreatic malignancies: is it justified? Results of a systematic review. *HPB (Oxford).* 2018;20(1):3-10.
- Reames BN, et al. Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer: Results of an International Survey of Current Practice. *Ann Surg.* 2021;273(6):1173-1181.
- Bellon E, et al. Pancreatic cancer and liver metastases: state of the art. *Updates Surg.* 2016;68(3):247-251.
- Tachezy M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery.* 2016;160(1):136-144.
- Dusch N, et al. International Study Group of Pancreatic Surgery Definitions for Postpancreatectomy Complications: Applicability at a High-Volume Center. *Scand J Surg.* 2017;106(3):216-223.
- Hackert T, Werner J, Buchler MW. Postoperative pancreatic fistula. *Surgeon.* 2011;9(4):211-217.
- Bassi C, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8-13.
- Kawaida H, et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol.* 2019;25(28):3722-3737.
- Balzano G, et al. Modelling centralization of pancreatic surgery in a nationwide analysis. *Br J Surg.* 2020;107(11):1510-1519.

# Je v současné době indikována chirurgická léčba jaterních metastáz adenokarcinomu pankreatu?

**Robert Gürlich**

Chirurgická klinika, FNKV a 3. LF UK, Praha

V době primární diagnózy je výskyt metastatického stadia duktálního adenokarcinomu pankreatu (mPDAC) až v 60%. U těchto pacientů jsou přítomny přibližně v 1/2 synchronní vzdálené metastázy, z toho asi ve 37–42% jaterní. Dosavadní doporučení ve IV. stadiu onemocnění neindikovala primární chirurgický výkon. V poslední době, zejména s rozvojem systémové terapie, jsou publikovány prvotní výsledky, které dokládají přínos primárního chirurgického přístupu. Dosud nemáme výsledky probíhajících randomizovaných studií. Proto nemáme dostatečně silnou evidenci k doporučení změny strategie u mPDAC. Primární chirurgický výkon má být dosud umožněn jen v rámci klinických studií v hepatopankreatobiliárních centrech.

**Klíčová slova:** adenokarcinom pankreatu, jaterní metastáza, chirurgická léčba.

## Is surgical treatment of liver metastases from pancreatic adenocarcinoma currently indicated?

At the time of primary diagnosis, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) occurs in up to 60%. In approximately half of these patients, synchronous distant metastases are present, with around 37–42% of them being liver metastases. The existing recommendations do not indicate a primary surgical procedure in stage IV of the disease. Recently, particularly with the advancement of systemic treatment, initial results have been published demonstrating the benefit of the primary surgical approach. The results of ongoing randomized trials have been unavailable so far; therefore, there is not strong enough evidence to recommend a change in the strategy for mPDAC. Primary surgical procedure is currently allowed only as part of clinical trials at hepatopancreatobiliary centres.

**Key words:** pancreatic adenocarcinoma, liver metastasis, surgical treatment.

## Úvod

Adenokarcinom slinivky břišní (PDAC) představuje ~80% případů karcinomu slinivky břišní a je v současnosti třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. Nárůst incidence a mortality a obtíže s vývojem účinných léčebných postupů predikují, že do roku 2030 bude karcinom pankreatu druhou nejčastější příčinou úmrtí spojenou s nádorovými onemocněními ve vyspělých zemích.

S výsledky léčby nemůžeme být spokojeni a bylo zaznamenáno jen mírné zlepšení 5letého celkového přežití mezi roky 2014–2018 z 6% na 9% (1).

Jednou ze zásadních příčin špatného výsledku léčby je i pozdní diagnostika tohoto

onemocnění. Publikované studie uvádí výskyt metastatického stadia duktálního adenokarcinomu pankreatu (mPDAC) až v 60% v okamžiku primární diagnózy (2). U těchto pacientů je přibližně v 1/2 nález synchronních vzdálených metastáz, z toho asi ve 37–42% jaterních. 5leté přežití v přítomnosti jaterních metastáz dosahuje 1%, medián celkového přežití je 2,3–5,9 měsíců (3, 4) (Tab 1).

Vzdálené metastázy u PDAC se nejčastěji vyskytují:

- a) nitrobřišní
- jaterní
- lymfatické uzliny (aortokavální lokalizace)
- peritoneum
- b) plicní

Za jedinou potenciálně kurativní metodu léčby PDAC je považována radikální resekce (pankreatoduodenektomie s negativní resekcí liníí) následovaná adjuvantní chemoterapií.

Ačkoli chirurgická resekce je jediným možným způsobem léčby tohoto onemocnění, pouze 15–20% případů PC je primárně resekalibilních (Tab. 2) v době stanovení diagnózy. Ostatních 30–40% je lokálně hraničně resekalibilních a 50–60% tvoří vzdálené metastázy. Metastatické onemocnění (synchronní/metachronní) je považováno za kontraindikaci resekcího výkonu (5).

Systémová chemoterapie s radioterapií nebo bez ní je léčbou první volby pro primárně neresekabilní stadium (UR PC). S vývojem

nových chemoterapeutických látek můžeme dosáhnout zmenšení nádoru a kontrolu vzdálených metastáz u UR PC. Následným novým hodnocením může být za určitých okolností indikován a proveden radikální chirurgický výkon. Chirurgická resekce původně UR PC po dosažení remise po chemo(radio) terapii je definována jako konverzní operace (CS).

První studie analyzující výsledky synchronního odstranění primárního tumoru slinivky břišní i metastáz prezentovaly vysokou morbiditu operovaných až 68% a vysokou 30denní mortalitu >9,1%. Celkové přežití nebylo vyšší než 6 měsíců. Medián přežití pacientů po současné resekci synchronních metastáz PaC nebyl statisticky delší než u pacientů jen po CHT (8 vs. 11 m.) (6). Tyto výsledky byly logickým podkladem kontraindikace resekčních výkonů u mPDAC.

V posledních letech byla publikována řada prací, které uváděly nové termíny v onkochirurgii:

- a) Oligometastáza – jako mezistupeň mezi lokalizovaným a diseminovaným onemocněním (7)
- b) Limitované metastatické onemocnění (13)
  - ≤ než 5 ložisek v jednom orgánu (8).

S těmito termíny se začaly objevovat práce popisující výsledky po radikálních resekčních výkonech u mPDAC, které splňovaly pro danou práci podmínky „oligometastatického, nebo limitovaně metastatického onemocnění“.

Z důvodu zlepšení celkové perioperační péče a standardizace chirurgické techniky tyto práce již nebyly zatíženy tak vysokou morbiditou, ani mortalitou.

Publikované pozitivní výsledky chirurgické léčby u mPDAC byly dosaženy použitím účinnějších systémových protinádorových léků.

U pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu (mPDAC) současná doporučení u jedinců s dobrým celkovým stavem uvádí jako režimy první linie paliativní léčby FOLFIRINOX, nebo gemcitabin plus nab-paklitaxel (6). Ve velkých randomizovaných studiích bylo prokázáno, že tento přístup vykazuje vyšší a delší celkové přežití než klasická monoterapie (8).

## Synchronní jaterní metastázy

Mezi prvními studiemi, které prezentovaly pozitivní výsledky, byla case-control studie, publikovaná Kandelem (10).

Ve studii srovnal tři skupiny pacientů: 1. pacienti, kteří podstoupili léčbu kombinovanou modalitou (CHT + operace) s kurativním záměrem (skupina s operací M1; 6 [14%], nádor [T]3, uzlina [N]1 a oligometastázy [M]1), byli porovnání se dvěma kontrolními skupinami (M0 operace a M1 bez operace). Skupina s operací M0 (18 [43%], T3, N1 a M0) zahrnovala pacienty bez metastáz, kteří podstoupili resekci. Skupina M1 bez operace (18 [43%], T3, N1 a M1) zahrnovala pacienty s metastázami PDAC, kteří podstoupili paliativní chemoterapii bez chirurgické resekce.

Oligometastatické onemocnění bylo definováno jako mPDAC (celkem < 2 metastatické nádory v játrech, nebo plicích, každý < 4 cm), pacienti kteří podstoupili neoadjuvantní chemoterapii (FOLFIRINOX nebo gemcitabin/nab-Paclitaxel).

Medián celkového přežití ve skupinách M1 s operací, M0 s operací a M1 bez operace byl 2,7 roku (95%), interval spolehlivosti [CI], 0,71–3,69), 2,02 roku (95% CI, 0,98–3,05) a 0,98 roku (95% CI, 0,55–1,25). Multivariátní analýza ukázala, že pacienti s operací M1 měli lepší přežití ve srovnání s pacienty M1 bez operace a podobné přežití jako u pacientů s operací M0 (Tab 3).

Shao (11) publikoval retrospektivní case-control study. Ve studii stejně jako Kandel srovnával tři skupiny pacientů. Pacienti, kteří podstoupili pankreatoduodenektomii (PD) se synchronní metastasektomií jater (M1 resekční skupina, n = 50), byli porovnání v poměru 1 : 1 na základě stadia nádoru a uzlin, věku, pohlaví, indexu tělesné hmotnosti a souběžného onemocnění se dvěma kontrolními skupinami (M0 resekce, n = 50 a M1 bez resekce, n = 50). Skupina s resekcí M0 zahrnovala pacienty, kteří podstoupili PD bez metastáz.

Skupina s resekcí M1 měla delší operační čas, větší intraoperační krevní ztrátu a delší pooperační pobyt v nemocnici než ostatní dvě skupiny. Míra R0 resekce ve skupině M1 byla podobná jako ve skupině M0 (92% vs. 94%, p = 1,000). Pooperační komplikace byly v obou skupinách srovnatelné. Celkový medián přežití ve skupině s resekcí M1, resekcí M0 a skupině bez resekce M1 byl 16, 30 a 6 měsíců, v uvedeném pořadí. Kumulativní míry přežití pro 1, 2 a 3 roky u skupin M1 resekce, M0 resekce a M1 bez resekce byly nižší. Resekce byly 63,8%, 29,0% a 6,7%; 94,0%, 74,4% a 25,1%; 24,0%, 2,0% a 0%.

Ve skupině M1 s resekcí obdrželo neoadjuvantní léčbu 41 (82%) pacientů. Ve skupině s resekcí M0 podstoupili neoadjuvantní léčbu pouze 4 (8%) pacienti. Všichni pacienti M1 dostali adjuvantní/paliativní chemoterapii, kromě těch ve špatném celkovém stavu – FOLFIRINOX nebo gemcitabin.

Přežití ve skupině s resekcí M1 bylo horší než ve skupině s resekcí M0 (p = 0,009), avšak mnohem lepší než u skupiny M1 bez resekce (p = 0,001).

Uzavřel, že PD se synchronní jaterní metastasektomií pro oligometastatický PDAC je bezpečná a proveditelná, mohla by přinést výhody pro přežití, zejména v případě R0 dosažené resekce u pacientů s bazální hodnotou CEA ≤ 8 ng/ml v kombinaci s účinnou neoadjuvantní chemoterapií (Tab. 4).

V metaanalýze, kterou publikoval De Simoni (12), uzavírá, že navzdory velké heterogenitě režimů chemoterapie, různým kritériím downstagingu a možným zkreslením výběru, vybraní pacienti s mPDAC, kteří vykazují dobrý PS, významnou odpověď na počáteční chemoterapii a příznivou biologii nádoru, mohou po úvodní chemoterapii podstoupit konverzní operaci a dosáhnout výrazně lepšího přežití než pacienti léčení pouze chemoterapií (Tab. 5).

Pro synchronní jaterní metastázy proto můžeme shrnout:

- Není randomizovaná studie prokazující benefit přežití.
- RO resekce u m PDAC prodlužuje přežití u selektované skupiny pacientů.
- Základem je multimodální přístup. Selekce pacientů k resekčnímu výkonu:
  - dobrý celkový stav,
  - < 3 jaterní metastázy,
  - chemosenzitivita onemocnění, klinická a radiologická odpověď na „neoadjuvantní“ chemoterapii,
  - možnost RO resekce,
  - léčba a operace provedená v high volume pankreatochirurgickém centru.

## Metachronní jaterní metastázy

Schwarz (13) publikoval retrospektivní, multicentrickou studii zahrnující pacienty, kteří podstoupili hepatektomii z důvodu metachronních jaterních metastáz mPDAC.

Do této studie bylo zařazeno celkem 25 pacientů v sedmi centrech. Medián počtu

metastáz v játrech byl 1 (IQR 1–2). Bylo provedeno 8 neanatomických resekcí (32%), 15 anatomických menších (60%) a 2 lobektomie (8%). Byla uváděna RO resekce u 96% pacientů.

Pooperační komplikace se vyskytly u jedenácti pacientů (osm komplikací I. stupně podle Claviena-Dinda (32%) a tři komplikace IIIa stupně podle Claviena-Dinda (32%)). Třicetidenní mortalita byla 0%. Medián délky pobytu byl 8,6 dne (IQR 5–11). Medián celkového přežití po jaterní resekci byl 36,8 měsíce ve srovnání s 9,2 měsíce u pacientů s metachronní jaterní chorobou, a jaterními metastázami léčenými pouze chemoterapií ( $p = 0007$ ). Kontrolní skupinu tvořili pacienti s oligometastatickými metachronními játry bez provedení chirurgického výkonu, léčení definitivní chemoterapií ( $n = 8$ ) (Tab. 6).

Pro metachronní jaterní metastázy proto můžeme shrnout podobné závěry jako pro synchronní:

- Není randomizovaná studie prokazující benefit přežití.
- RO resekce u mPDAC prodlužuje přežití u selektované skupiny pacientů.  
Kritéria výběru k operaci:

1. dobrý PS,
2. > 50% snížení nebo normalizace Ca 19-9,
3. radiologický dowstaging bez, nebo s limitovanými reziduálními metastázami,
4. operace po 9,7–12 m od primární diagnózy,
5. předpoklad RO resekce.

Dosud bylo publikováno pouze několik prací hodnotících výsledky konverzních operací pro mPDAC.

Crippa (14) uvádí u 11 pacientů s mPDAC a metastázami omezenými do jater, kteří podstoupili konverzní operaci po předoperační chemoterapii medián přežití 39 měsíců. Pouze 3 z těchto 11 pacientů podstoupili synchronní jaterní resekci během operace pankreatu, přičemž v definitivním patologickém nálezu byla přítomna fibróza, zatímco u ostatních 8 pacientů nebyly intraoperačně prokázány žádné metastázy.

Studie Wrighta (15) ze dvou center uvádí celkové přežití 18,2 měsíců od operace u 23 pacientů s dobrou odpovědí na předoperační chemoterapii, kteří podstoupili resekci primár-

ního nádoru a metastatických ložisek včetně jater, plic a plicní tkáně a peritonea.

Rozsah patologické odpovědi a zejména kompletní patologická odpověď synchronních metastáz po předoperační chemoterapii je důležitým prediktorem přežití u pacientů s metastázami IV. stadia kolorektálního karcinomu a karcinomu žaludku.

U hraničně resekalibilního a lokálně pokročilého PDAC byly jako důležité prediktory přežití po resekci stanoveny stadium ypTNM a patologická odpověď primárního nádoru po předoperační chemoterapii.

Hank (20) ve své studii poprvé prokázal významný přínos kompletní patologické odpovědi metastáz pro přežití (ypM0) ve srovnání s reziduálními metastázami (ypM1) u pacientů s mPDAC. Zatímco resekční výkon byl významně spojen s nižšími hladinami Ca 19-9 a nižším podílem peritoneálních metastáz, pacienti s ypM0 měli také častěji stav ypN0 a nižší hladiny CEA.

Frigerio a kol. (16) definoval radiologické vymizení metastáz a normalizaci Ca 19-9 jako důležitá kritéria výběru pro resekci po chemoterapii i u mPDAC. Medián intervalu neoadjuvantní chemoterapie a operace byl 2 měsíce, nedošlo k žádnému úmrtí. Ve sledovaném souboru bylo RO resekce dosaženo u 88% případů, přičemž v 17% případů bylo dosaženo kompletní patologické odpovědi. Pozitivní uzliny byly nalezeny u 9/24 pacientů s mediánem poměru uzlin 0,37 a OS a DFS činily 56, resp. 27 měsíců.

Potvrdil, že důležitou součástí pro úspěšnou léčbu je pečlivé sledování radiologické a biologické (Ca 19-9 a CEA) odpovědi jako prediktorů stavu ypM0, který byl potvrzen jako nezávislý prediktor přežití. Optimální léčebný režim a délku předoperační léčby je třeba určit v budoucích studiích.

Studie z Heidelbergu (17) zkoumala radikální resekci u vybraných pacientů se synchronními a metachronními metastázami. Mediánem a zjistila, že celkové přežití po operaci bylo pouze 12 měsíců, ale pětiletá přežití byla téměř 10%, což naznačuje, že vybraní pacienti mohou mít z resekce prospěch.

Schwarz (18) publikoval multicentrickou studii 25 pacientů, kteří podstoupili resekci

jater pro PDAC s metachronními jaterními metastázami. Uvádí medián celkového přežití 36,8 měsíce po resekci jater ve srovnání s 9,2 měsíce v kontrolní skupině bez resekce. Autoři přičítají příznivé onkologické výsledky použití předoperační chemoterapie v jejich studijní kohortě.

Kromě toho byla v nedávné době publikována prospektivní multicentrická studie japonských autorů (19), která uvádí povzbudivé výsledky u pacientů s mPDAC a peritoneální karcinózou. Pacienti podstoupili konverzní operaci po systémové a intraperitoneální chemoterapii. Míra konverze činila 20% a s ní spojený medián celkového přežití činil 32 měsíců. Samotní autoři však uzavírají, že jsou nezbytné další prospektivní studie zkoumajících úlohu konverze a intraoperační chemoterapie u pacientů s peritoneální karcinózou.

V tomto roce publikovaná studie Hanka (20) zahrnovala pacienty s diagnózou mPDAC a metastázami jaterními, peritoneálními (21%) a vzdálenými metastázami lymfatických uzlin (6%). Při nálezu peritoneální karcinózy byla častěji provedena jen explorativní laparotomie. Při provedení resekčního výkonu bylo přežití po resekci srovnatelné u pacientů s jaterními nebo peritoneálními metastázami. Studie prokázala prodloužené celkové přežití a přežití bez nemoci u obou skupin pacientů (ypM0 i ypM1). Adjuvantní chemoterapie byla potvrzena jako nezávislý prediktivní faktor přežití u pacientů podstupujících konverzní operaci.

Medián celkového přežití po konverzní operaci byl 25,5 měsíce u pacientů s kompletní patologickou odpovědí metastáz (ypM0), ale pouze 10,7 měsíce u pacientů s resekovanou aktivní metastázou (ypM1).

Na základě získaných výsledků Hank uzavírá, že koncept konverzní operace lze doporučit u pacientů s mPDAC a dobrou odpovědí na chemoterapii, u nichž se zdá být pravděpodobná úplná patologická odpověď.

## Závěr

Lze shrnout, že v současné době není randomizovaná prospektivní studie potvrzující přínos lokoregionálního nebo chirurgického přístupu u mPDAC s dostatečně silnou evidencí k doporučení změny strategie u mPDAC.

Na druhé straně se uváděná celková doba přežití po chemoterapii a resekci v selektovaných kohortách pacientů pohybuje mezi 18 a 56 měsíci a je signifikantně delší než u samotné chemoterapie (22).

Na základě získaných výsledků lze souhlasit s Hankem, který ve své studii uzavírá, že koncept konverzní operace lze doporučit u pacientů s mPDAC u nichž je pravděpodobná úplná patologická odpověď metastáz.

Konverzní operace pro mPDAC by nadále měla zůstat vyhrazena klinickým studiím na pracovištích s velkým objemem operací, kde lze očekávat prodloužení celkového přežití u selektovaného počtu pacientů. Důležitou podmínkou je správný výběr pacientů a správná strategie léčby.

Současná doporučení k výběru pacientů k indikaci resekčního výkonu u mPDAC nejčastěji uvádí následující kritéria (22):

1. dobrý PS,
2. >50% snížení nebo normalizace Ca 19-9,
3. radiologický downstaging bez, nebo s limitovanými reziduálními metastázami,
4. operace po 9,7–12 m od primární diagnózy – umožní identifikovat pacienty s nižší biologickou agresivitou nádoru s dobrou odpovědí na CHT před chirurgickým výkonem.

## LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):313. PMID: 30207593.
2. Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011;378(9791):607-620. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0. Epub 2011 May 26. PMID: 21620466; PMCID: PMC3062508.
3. Kneuert PJ, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(11):1917-1927. doi: 10.1007/s11605-011-1665-9. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21913044; PMCID: PMC3578347.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620402.
5. Seufferlein T. ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii33-40.
6. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(6):703-713.
7. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):8-10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8. PMID: 7799047.
8. Gebauer F, Damanakis AI, Bruns C. Oligometastasierung beim Pankreaskarzinom: Aktueller Kenntnisstand und Spektrum der Lokalthherapie [Oligometastasis in pancreatic cancer: Current state of knowledge and spectrum of local therapy]. *Chirurg.* 2018;89(7):510-515. German. doi: 10.1007/s00104-018-0626-1. PMID: 29557488.
9. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nabpaclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369:1691-170.
10. Kandel P, Wallace MB, Stauffer J, et al. Survival of Patients with Oligometastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treated with Combined Modality Treatment Including Surgical Resection: A Pilot Study. *J Pancreat Cancer.* 2018;4(1):88-94. doi: 10.1089/pancan.2018.0011. PMID: 30631861; PMCID: PMC6319614.
11. Shao Y, Feng J, Hu Z, et al. Feasibility of pancreaticoduodenectomy with synchronous liver metastasectomy for oligometastatic pancreatic ductal adenocarcinoma – A case-control study. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;62:490-494. doi: 10.1016/j.amsu.2020.11.037. PMID: 33680449; PMCID: PMC7917402.
12. De Simoni O, Scarpa M, Tonello M, et al. Oligometastatic Pancreatic Cancer to the Liver in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy: Which Role for Conversion Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3402. doi: 10.3390/cancers12113402. PMID: 33213022; PMCID: PMC7698586. Gebauer F, *Chirurg.* 2018;89(7):510-515.
13. Schwarz C, Fitschek F, Primavesi F, et al. Metachronous hepatic resection for liver only pancreatic metastases. *Surg Oncol.* 2020;35:169-173. doi: 10.1016/j.suronc.2020.08.005. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32889249.
14. Crippa S, Cirocchi R, Weiss MJ, et al. A systematic review of surgical resection of liver-only synchronous metastases from pancreatic cancer in the era of multiagent chemotherapy. *Updates Surg.* 2020;72(1):39-45. doi: 10.1007/s13304-020-00710-z. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31997233.
15. Wright GP, Poruk KE, Zenati MS, et al. Primary Tumor Resection Following Favorable Response to Systemic Chemotherapy in Stage IV Pancreatic Adenocarcinoma with Synchronous Metastases: a Bi-institutional Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:1830-1835.
16. Frigerio I, Regi P, Giardino A, et al. Downstaging in Stage IV Pancreatic Cancer: A New Population Eligible for Surgery? *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2397-2403.
17. Hackert T, Niesen W, Hinz U, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2017;43:358-363.
18. Schwarz C, Fitschek F, Primavesi F, et al. Metachronous hepatic resection for liver only pancreatic metastases. *Surg Oncol.* 2020;35:169-173. doi: 10.1016/j.suronc.2020.08.005. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32889249.
19. Yamada S, Fujii T, Yamamoto T, et al. Conversion surgery in patients with pancreatic cancer and peritoneal metastasis. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12:S110-S117.
20. Hank T, Klaiber U, Hinz U, et al. Oncological Outcome of Conversion Surgery After Preoperative Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery.* 2022; June 27. doi: 10.1097/SLA.0000000000005481. Epub ahead of print. PMID: 35758505.
21. Hank T, Strobel O. Conversion Surgery for Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Med.* 2019;8.
22. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1533-1539.
23. Nymo LS, Myklebust TÅ, Hamre H, et al. Treatment and survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: 15-year national cohort. *BJS Open.* 2022;6(2):zrac004. doi: 10.1093/bjsopen/zrac004. PMID: 35257140; PMCID: PMC8902330.

## KNIŽNÍ NOVINKA



Monika Arenbergerová, Marek Pásek, Petr Arenberger

### MALIGNÍ MELANOM – DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Melanom je nejzávažnější kožní malignitou, v České republice je sedmým nejčastějším zhoubným nádorem vůbec, přičemž jeho výskyt stále narůstá. V devadesátých letech 20. století incidence v Česku přesáhla 1 000 případů ročně, dnes jsou tyto hodnoty více než dvojnásobné. Na melanom u nás každoročně umírá cca 350–400 nemocných. Dříve beznadějná situace pacientů s pokročilejším onemocněním se v posledních 10 letech začala měnit k lepšímu, zejména díky nástupu cílené a biologické léčby, včetně imunoterapie.

Kniha vychází z aktuálního doporučeného postupu (aktualizace k začátku roku 2023) a obsahuje precizní doporučení pro diagnostiku a léčbu této malignity. Je určena především onkologům a dermatologům, užitečná bude rovněž pro všechny lékařské profese, které se mohou podílet na diagnostice a léčbě melanomu.

Maxdorf 2023, 276 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-750-1, Cena: 795 Kč, Formát: 154 x 230 mm, pevná

# Role radioterapie v léčbě nádorů pankreatu

**Renata Soumarová, Marián Liberko**

Onkologická klinika FNKV, Praha

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Chirurgie zůstává nejdůležitější modalitou v léčbě resekabilního karcinomu pankreatu, avšak pouze 10–15 % pacientů je vhodnými kandidáty. I přes stále vysoký podíl lokálních recidiv po radikální operaci byla adjuvantní radioterapie v současnosti nahrazena chemoterapií, která má dle randomizovaných studií lepší výsledky. V neoadjuvantní indikaci se také preferuje spíše léčba systémová, ale další studie zkoumající postavení radioterapie u této skupiny pacientů jsou nutné. Radioterapie má místo u neresekabilního onemocnění, kde v kombinaci se systémovou léčbou ovlivňuje lokální kontrolu onemocnění i celkové přežití. Preferovány jsou nové techniky radioterapie včetně hypofrakcionované ablativní a stereotaktické radioterapie. U metastatického onemocnění lze také zvažovat ozáření metastáz s paliativním záměrem nebo s cílem oddálit progresi onemocnění a zlepšit přežití.

Vývoj pokračuje směrem využití nových technologií pro zobrazení a plánování radioterapie, ale také se více využívá kombinace radioterapie s účinnější systémovou léčbou.

**Klíčová slova:** resekabilní karcinom pankreatu, neresekabilní karcinom pankreatu, lokálně pokročilý karcinom pankreatu, adjuvantní radioterapie, stereotaktická radioterapie, hypofrakcionovaná radioterapie.

## The role of radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer

Surgery remains the most important modality in the treatment of resectable pancreatic cancer, but only 10–15% of patients are suitable candidates. Despite the still high rate of local recurrence after radical surgery, adjuvant radiotherapy has now been replaced by chemotherapy, which has been shown to have better outcomes in randomized trials. Systemic therapy is also preferred in the neoadjuvant indication, but further studies investigating the position of radiotherapy in this group of patients are needed. Radiotherapy has a place in unresectable disease, where in combination with systemic therapy it affects local disease control and overall survival. New radiotherapy techniques including hypofractionated ablative and stereotactic radiotherapy are preferred. In metastatic disease, radiation to metastases may also be considered with palliative intent or to delay disease progression and improve survival.

The use of new technologies for imaging and radiotherapy planning continues to evolve, but the combination of radiotherapy with more effective systemic therapy is also being used more.

**Key words:** resectable pancreatic cancer, unresectable pancreatic cancer, locally advanced pancreatic cancer, adjuvant radiotherapy, stereotactic radiotherapy, hypofractionated radiotherapy.

## Úvod

O úloze a indikacích radioterapie (RT) se u vysoce rezistentního a agresivního onemocnění, jakým je karcinom pankreatu, diskutuje již řadu let. RT v řadě indikací má pozitivní účinek na lokální kontrolu onemocnění, ale její přínos pro přežití dosud prokázán nebyl.

Význam adjuvantní RT po radikální resekcii je také v současnosti silně zpochybňován, lepší výsledky má systémová léčba.

U resekabilního onemocnění je v popředí zájmu rovněž neoadjuvantní systémová léčba.

U neresekabilního onemocnění je jednou z možných cest pro zvýšení lokální kontroly

onemocnění i pro zlepšení přežití je kombinace nových technik RT a účinné chemoterapie. Mezi nedávno zavedené techniky RT, umožňující dodání vysoké biologicky účinné dávky záření a současné podání plné dávky kombinované chemoterapie, patří hypofrakcionovaná ablační RT (HFA-RT) nebo stereotaktická RT (SBRT).



doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA  
Onkologická klinika FNKV, Praha, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze  
[renata.soumarova@fnkv.cz](mailto:renata.soumarova@fnkv.cz)

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(2):90-94  
Článek přijat redakcí: 12. 1. 2023  
Článek přijat k publikaci: 20. 3. 2023

## Adjuvantní radioterapie u primárně resekalního onemocnění

Došed se v rámci randomizovaných studií nepodařilo vyřešit nejasnosti a diskuzi ohledně role adjuvantní RT. První studie provedená Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) prokázala přínos pro přežití pouze při použití chemoradioterapie po resekci (1). Tato studie však byla v mnoha směrech kritizována. RT byla rozdělena do dvou částí s dvoutýdenní přestávkou, celková aplikovaná dávka byla pouze 40 Gy při použití normofrakcionace. Do studie bylo zařazeno pouze 43 pacientů za 8 let a byla předčasně ukončena z důvodu nedostatečného počtu pacientů, ale i z důvodu zjištění přínosu chemoradioterapie pro přežití při průběžné analýze.

Další studie, tentokrát organizovaná EORTC, naopak neprokázala zlepšení celkového přežití přidáním chemoradioterapie k chirurgické terapii (2). Dávka RT 40 Gy s konkomitantní chemoterapií 5-FU, stejně jako v případě GITSG, byla aplikovaná ve dvou blocích. Na rozdíl od studie GITSG studie EORTC nezahrnovala udržovací léčbu chemoterapií, ale umožňovala i zařazení periampulárních adenokarcinomů. Vysoký podíl pacientů (25 %) mělo pozitivní resekcí okraje. Jedno z možných vysvětlení nedostatečného přínosu chemoradioterapie pro přežití v této studii byla absence udržovací léčby. Dalším důvodem horších výsledků mohl být větší počet pacientů s pozitivními uzlinami a větší podíl pacientů s pozitivními okraji.

Největší studie zkoumající přínos adjuvantní léčby organizovaná Evropskou skupinou pro karcinom pankreatu ESPAC-1 zahrnovala čtyři ramena: bez adjuvance, s adjuvantní chemoterapií, s adjuvantní RT a konkomitantní chemoterapií a adjuvantní RT s konkomitantní chemoterapií, po níž následovala udržovací chemoterapie (3). Pozitivní okraje byly popisovány u 18 % pacientů. Původní možnost zařazovat pacienty do jednotlivých ramen dle volby lékaře byla revidována a následně probíhala standardní randomizace. Bez adjuvantní léčby byl dosažen medián přežití 16,9 měsíce, 21,6 s adjuvantní chemoterapií, 13,9 měsíce s konkomitantní chemoradioterapií, a 19,9 měsíce u pacientů, kteří podstoupili adjuvantní chemoradioterapii a udržovací chemoterapii.

Pacienti léčení chemoterapií dosáhli lepšího přežití ve srovnání s těmi, kteří ji neměli ( $p = 0,009$ ). U pacientů, kteří podstoupili RT, došlo ke zhoršení přežití ve srovnání s těmi, kteří ji nedostali ( $p = 0,05$ ). I studie ESPAC-1 byla kritizována zejména za nedostatečné zajištění kvality plánů RT. Nebyla specifikována technika RT a nebyl proveden centrální přezkum RT plánů. Tyto aspekty byly řešeny ve studii RTOG 97-04 (4). Kvalita RT a dodržení protokolu studie mělo vliv na přežití, což potvrdilo důležitost a význam specifikace techniky RT a zajištění kvality RT v dalších klinických studiích.

Po resekci karcinomu pankreatu se objevuje vysoký procento lokálních i vzdálených recidiv onemocnění (5). Teoreticky vysoká pravděpodobnost vzniku vzdálených metastáz hovoří ve prospěch systémové léčby. Vysoká míra lokálních recidiv hovoří zase pro RT. Ve studiích ESPAC-1 a EORTC 15 % až 19 % pacientů mělo pouze lokální selhání, vzdálené metastázy se vyskytly u 18 % až 29 % pacientů, 15 až 20 % došlo k lokálnímu selhání i vzniku metastáz. Opodstatněná je proto úvaha u onemocnění s vysokým rizikem vzniku vzdálených metastáz indikovat po operaci chemoterapii, a pokud nedojde k progresi, tak provést ozáření lůžka nádoru.

Cílem studie RTOG 0848 fáze III bylo prokázat, že moderní adjuvantní CHT/RT (50,4 Gy ve 28 frakcích se současným podáním 5-fluorouracilu) s vysoce kvalitní kontrolou může zvýšit přežití resekováných pacientů, kteří zůstávají bez onemocnění po pěti cyklech adjuvantní léčby gemcitabinem ± erlotinibem. Výsledky prezentované v roce 2017 však neprokázaly žádné zlepšení v celkovém přežití (OS) (6).

Nejistý význam adjuvantní chemoradioterapie byl potvrzen i ve dvou metaanalýzách. Metaanalýza 15 randomizovaných studií z roku 2012 neprokázala zlepšení v přežití bez progresu (PFS), dvouletém přežívání nebo celkovém přežití při CHT/RT, zatímco samotná adjuvantní chemoterapie všechny tyto parametry vůči samotnému chirurgickému výkonu zlepšila (7). Podobné výsledky byly nalezeny i v metaanalýze 9 randomizovaných studií z roku 2013 (8).

Recentní retrospektivní analýza zkoumala pacienty z 18 institucí registrovaných

v Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Cílem bylo zjistit charakteristiky pacientů, kteří by měli prospěch z adjuvantní radioterapie, a zda neoadjuvantní nebo adjuvantní radioterapie vedla k lepším klinickým výsledkům. Do této studie bylo zařazeno 30 249 pacientů. Medián přežití ve skupině se samostatným chirurgickým výkonem byl 24 měsíců oproti 21 měsíců ve skupině s adjuvantní radioterapií (9). Tato data ukazují, že radioterapie může mít pozitivní význam u vysoce selektované skupiny pacientů s karcinomem hlavy pankreatu ve stadiu II, adenokarcinomem ve stadiu III, karcinomem ve stadiu T4 v těle a kaudě, adenokarcinomem ve stadiu N1. To by mělo určovat možný design budoucích prospektivních studií.

Vzhledem k mimořádně vysoké míře lokálních recidiv a pozitivitě okrajů po chirurgické resekci, je třeba radioterapii stále pečlivě zvažovat jako jednu z možných modalit zlepšujících výsledky léčby.

## Neoadjuvantní radioterapie u resekalního a hraničně resekalního onemocnění

Vysoce diskutabilní v léčbě pankreatického adenokarcinomu je dogma o primárním chirurgickém výkonu. Tento přístup k léčbě pacientů s nádorem označovaným jako „resekalní“, se zdá být v rozporu s téměř všemi ostatními standardy uplatňovanými u jiných solidních nádorů. Např. ve studii ESPAC-4, v níž byli pacienti randomizováni do dvou různých režimů chemoterapie po resekci, mělo 60 % pacientů patologicky definované pozitivní chirurgické okraje (10). Polovina pacientů nepřekvapivě vyvinula lokální recidivu. Pacienti s pozitivními okraji měli obzvláště špatné výsledky (11). Je proto na místě se zamyslet nad indikací neoadjuvantní terapie i u primárně resekalního onemocnění. Mezi hlavní důvody pro použití neoadjuvantní chemoradioterapie oproti adjuvantní terapii patří dosažení R0 resekce, nižší incidence pozitivních lymfatických uzlin, větší pravděpodobnost dokončení léčby, nižší pravděpodobnost vzniku lokální recidivy.

Avšak metaanalýza z roku 2022 srovnávající u hraničně resekalních a primárně resekalních nádorů neoadjuvantní přístup s primární resekci ukázala přínos neoadjuvan-

ce pouze u hraničně resekabilního onemocnění (12).

Právě v neoadjuvanci může mít radioterapie největší výhodu vzhledem k neporušené nádorové mikrovaskulatuře a příznivějšímu prostředí pro usmrcení buněk. Snadnější a přesnější je i definice cílového objemu.

Studie fáze III (PREOPANC-1) randomizovala pacienty s resekabilními nebo hraničně resekabilními karcinomy pankreatu k předoperační chemoradioterapii, která sestávala ze tří cyklů gemcitabinu, z nichž druhý byl kombinován s radioterapií (15 × 2,4 Gy), po níž následoval chirurgický zákrok a další 4 cykly gemcitabinu. Druhé rameno sestávalo z operace a 6 cyklů adjuvantní léčby gemcitabinem. Medián celkového přežití byl 16,0 měsíce při předoperační chemoradioterapii a 14,3 měsíce při okamžité operaci (p = 0,096). Procento resekcí bylo 61 % vs. 72 % (p = 0,058). Míra resekcí R0 byla 71 % u pacientů, kteří před operací podstoupili chemoradioterapii, a 40 % u pacientů s okamžitým chirurgickým zákrokem (p = 0,001). Předoperační chemoradioterapie byla spojena se signifikantně lepším přežitím bez onemocnění a intervalem bez lokoregionálního selhání a také s významně nižší mírou patologických lymfatických uzlin, perineurální invaze a žilní invaze. Analýza přežití pacientů, kteří podstoupili resekcí nádoru a zahájili adjuvantní chemoterapii, ukázala lepší přežití při absolvování předoperační chemoradioterapie (35,2 vs. 19,8 měsíce; p = 0,029). Podíl pacientů se závažnými nežádoucími příhodami byl 52 % oproti 41 % (p = 0,096). Primární cíl (celkové přežití) signifikantně zlepšen nebyl, ale všechny ostatní parametry ano, což naznačuje superioritu neoadjuvantního přístupu (13).

Přidání radioterapie k režimu FOLFIRINOX bylo dalším krokem. FOLFIRINOX následovaný (chemo)radioterapií u hraničně resekabilního nebo lokálně pokročilého karcinomu pankreatu je proveditelný, s vysokou mírou R0 resekcí a prodlouženým mediánem přežití bez progresce, což dokazují data ze studie Sukera (14).

Studie PREOPANC-2 zkoumá, zda neoadjuvantní FOLFIRINOX zlepšuje OS ve srovnání s neoadjuvantní chemoradioterapií na bázi gemcitabinu u resekabilních a hra-

ničně resekabilních pacientů s karcinomem pankreatu (15). Výsledky studie nejsou ještě k dispozici.

Studie fáze II A021501 srovnávala mFOLFIRINOX u hraničně resekabilních s mFOLFIRINOXem a stereotaktickou (33–40 Gy v 5 frakcích) nebo hypofrakcionovanou RT (25 Gy v 5 frakcích). Zařazeno bylo 126 pacientů. Osmnáctiměsíční OS dosáhlo v rameni pouze s CHT 66,7 % a v rameni obsahujícím navíc RT 47,3 % a medián OS 29,8 v rameni s CHT vs. 17,1 měsíce v rameni s RT. Tato studie ukázala, že léčba samotným neoadjuvantním mFOLFIRINOXem byla u pacientů s hraničně resekabilním karcinomem spojena s příznivějším OS ve srovnání s léčbou mFOLFIRINOXem a hypofrakcionovanou radioterapií (16).

Cílem čtyřramenné studie ESPAC-5 bylo porovnat neoadjuvantní chemoterapii (GemCap nebo FOLFIRINOX) nebo chemoradioterapii s okamžitým chirurgickým výkonem. Všichni pacienti, kteří podstoupili resekcí, standardně dostávali také adjuvantní chemoterapii. Výsledky ukázaly, že krátká (8týdenní) neoadjuvantní léčba měla ve srovnání s okamžitým chirurgickým zákrokem významný přínos pro přežití. Neoadjuvantní chemoterapie buď gemcitabinem a kapecitabinem nebo režimem FOLFIRINOX měla nejlepší přežití ve srovnání s okamžitou operací. Jednoleté celkové přežití bylo 39 % pro okamžitý chirurgický zákrok, 78 % pro gemcitabin plus kapecitabinem, 84 % pro FOLFIRINOX a 60 % pro chemoradioterapii založenou na kapecitabinu (p = 0,0028) (17). Tato data podporují použití krátkodobé neoadjuvantní chemoterapie u pacientů s hraničně resekabilním duktálním adenokarcinomem.

## Radioterapie u lokálně pokročilého karcinomu pankreatu

Lokální progresse vede k významné morbiditě a mortalitě u pacientů s nádory slinivky břišní.

Je jasné, že strategie léčby zářením, využívající konvenční frakcionované záření, potřebuje u této skupiny pacientů výraznější změnu.

Ve studii LAP-07 byli pacienti s lokálně pokročilým onemocněním randomizováni

po neoadjuvantní chemoterapii buď k pokračování v systémové léčbě chemoterapií nebo ke konkomitantní chemoradioterapii (18). Radioterapie byla aplikována do celkové dávky 54 Gy ve 30 frakcích se současným podáváním kapecitabinu. Medián celkového přežití se však přidáním radioterapie k chemoterapii nezlepšil. Chemoradioterapie byla ale spojena s menším procentem lokálních progresí. Jednou z cest k lepší lokální kontrole může být eskalace dávky záření pomocí moderních technik radioterapie zejména do oblastí kontaktu mezi nádorem a cévami (19). Pacienti s nádory vzdálenými > 1 cm od dutinových orgánů byli vybráni pro ozáření technikou IMRT s eskalací dávky (biologicky efektivní dávka [BED] > 70 Gy) za použití techniky simultánního integrovaného boostu a techniky breath holding (zadržení dechu). Pacienti, kteří obdrželi BED > 70 Gy, měli lepší OS (17,8 vs. 15,0 měsíců, p = 0,03), které zůstalo zachováno po celou dobu sledování, s odhadovanou mírou OS po 2 letech 36 % vs. 19 % a po 3 letech 31 % vs. 9 % ve srovnání s pacienty, kteří obdrželi BED ≤ 70 Gy. Podobně tomu bylo i v další publikované práci. U pacientů léčených vyšší dávkou bylo prokázáno lepší OS (20).

Aplikaci vysoké dávky záření může nabídnout v určitých případech technika stereotaktické radioterapie (SBRT) (21). Systematický přehled použití SBRT prokázal povzbudivé výsledky s mediánem OS 17 měsíců (22). Výsledky dalšího review také naznačují lepší výsledky SBRT ve srovnání s chemoterapií a konvenční radioterapií (23).

Vzhledem k tomu, že přibližně 30 % pacientů s lokálně pokročilým karcinomem pankreatu umírá na následky izolovaného lokálně destruktivního tumoru, zdá se, že lepší výběr pacientů by mohl pomoci identifikovat ty, kteří jsou vhodní pro razantní lokálně-regionální terapii (24). Nejúčinnější systémová léčba (FOLFIRINOX) a nejúčinnější radioterapie je kombinována v právě probíhající studii fáze II AGITG MASTERPLAN. Primárním cílem studie je 12měsíční loko-regionální kontrola. Sekundárními cíli jsou mimo jiné chirurgická morbidita a mortalita, míra patologické odpovědi, míra R0 resekcí, kvalita života, přežití bez zhoršení a celkové přežití (25).

## Radioterapie v léčbě metastatického karcinomu pankreatu

U některých pacientů s metastázami karcinomu pankreatu je možná paliativní RT cílená buď na primární tumor, nebo na vybraná metastatická ložiska. U oligometastatického onemocnění lze využívat i hypofrakcionovanou ablativní radioterapii nebo stereotaktickou radioterapii (26).

Retrospektivní soubor hodnotil 41 pacientů s oligometastatickým karcinomem pankreatu, kteří podstoupili SBRT nejčastěji pro jaterní nebo plicní metastázy (27). Lokální kontrola po 2 letech byla 74 %. Medián OS byl 23 měsíců a medián PFS 5,4 měsíce. Další multicentrická retrospektivní studie zařadila 76 pacientů s SBRT (medián 50 Gy/5 frakcí) pro jaterní metastázy (68 % bylo metachronních) (28). Medián OS byl 8,5 měsíce a medián PFS byl 3,2 měsíce. Na základě multivariátní analýzy výkonnostní stav ECOG 2 a 3, progresse jaterních metastáz při chemoterapii a vyšší CEA 19-9 byly spojeny s horším OS.

## Kombinace RT s imunoterapií

Kombinace RT s imunoterapií se v současnosti využívá u celé řady solidních nádorů.

Karcinom slinivky břišní však představuje výzvu pro imunoterapii kvůli přítomnosti fibrózního pouzdra s intenzivním desmoplastickým stromatem, které brání vstupu imunitních buněk. Karcinom pankreatu má tendenci produkovat IL-10, transformující růstový faktor beta (TGFB), a zvýšeně exprirovat PD-L1, který brání aktivaci nádorově specifických T-lymfocytů. Přesto se hromadí důkazy o interakcích mezi imunoterapií a radioterapií. Právě technika SBRT může mít jedinečnou roli v synergii s imunoterapií, protože vysoká dávka indukuje vakcinační

účinek a malý počet frakcí vede k menšímu vyčerpání připravených a aktivovaných cytotoxických T lymfocytů, které se vracejí do nádoru (29). Hledání inovativních způsobů, jak zvýšit propustnost stromální matrix karcinomu pankreatu, může být klíčem k posílení účinku imunoterapie i u nádorů pankreatu (30).

**ASTRO doporučení** z roku 2019 systematicky přezkoumávalo důkazy o radioterapii u karcinomu pankreatu a pomohlo tak poskytnout doporučení ohledně indikací a technických aspektů léčby zářením (31).

- Po chirurgické resekci karcinomu pankreatu je podmíněně doporučeno použití adjuvantní konvenční frakcionované RT s chemoterapií u vybraných pacientů s vysokým rizikem (pozitivní lymfatické uzliny, pozitivní okraje). Adjuvantní SBRT je vhodná pouze ve studiích pouze nebo multiinstitucionálních registrech.
- U pacientů s hraničně resekalibilním karcinomem pankreatu a u vybraných lokálně pokročilých karcinomů je vhodné dosažení downstagingu před chirurgickým zákrokem. Je možné použít neoadjuvantní léčbu se systémovou chemoterapií, po které následuje konvenční frakcionovaná RT s chemoterapií. Je možné použít i SBRT.
- U pacientů s lokálně pokročilým karcinomem pankreatu, kteří nejsou vhodní pro případnému chirurgickému zákroku, je doporučena systémová léčba následovaná buď 1) konvenční frakcionovanou RT s chemoterapií, 2) chemoradioterapií s eskalací dávky záření nebo 3) multifrakční SBRT bez chemoterapie.

U většiny těchto doporučení existuje znatelná nejistota ohledně velikosti přínosů a rizik.

Pokud tedy uvažujeme o zařazení RT do léčby karcinomu pankreatu, je nutné splnění řady podmínek. Důležité je provedení správného zobrazovacího vyšetření s použitím i. v. kontrastu pro plánování RT. Je nutné používat nejmodernější techniky radioterapie zohledňující pohyby při dýchání – IGRT, 4D CT, respiratory gating a dodržovat dávkové limity na okolní zdravé tkáni. Vhodné je použití akcelerovaných režimů, nutná je aplikace vyšších dávek na vaskulární struktury a jejich elektivní ozáření (32). V tabulce jsou uvedeny nejčastěji používané moderní techniky radioterapie a jejich indikace u karcinomu pankreatu.

## Závěr

I přes některé nejednoznačné výsledky a data má RT v léčbě nádorů pankreatu stále své místo. Léčba zářením se velmi rychle vyvíjí, historické techniky jsou nahrazovány novými metodami. Tyto nové techniky účinně řeší primární omezení, které brání rutinnímu používání dávek ablativní RT v horní části břicha, při pohybu orgánů a v blízkosti radiosenzitivních struktur. Sofistikovanější technologie umožňují dodání více konformní dávky záření, které lze upravovat v reálném čase. Také stále sofistikovanější zobrazování pomůže lépe identifikovat perineurální šíření a také přesněji lokalizovat nádor. Vývoj pokračuje i na poli účinnější systémové protinádorové léčby včetně imunoterapie a jejich kombinace s radioterapií. V některých případech lze také zvažovat ozáření metastáz s paliativním záměrem nebo s cílem oddálit progresi onemocnění a zlepšit přežití.

Všechny tyto možnosti RT je třeba zvažovat individuálně s ohledem na jejich potenciál.

**Tab. 1.** Nejčastěji používané pojmy v radioterapii karcinomu pankreatu

	Technika RT	Indikace	Příklady režimů
<b>Konvenční (standardní) RT</b>	Technika IMRT, IGRT. Využívá normofrakcionaci (dávka na frakci 1,8–2,0 Gy). Plánování na podkladě CT.	Adjuvantní Neoadjuvantní	45–54 Gy v 25–28 frakcích
<b>Stereotaktická RT (SBRT)</b>	Technika IGRT, 4D CT. Vysoká dávka na frakci, malý počet frakcí. Plánování na podkladě CT a MRI.	Neoadjuvantní Definitivní Ablativní	33–40 Gy, 6,6–8,0 Gy na frakci
<b>Hypofrakcionovaná (ablativní) RT (HFA-RT)</b>	Technika IGRT, 4D CT, event. respiratory gating. Větší dávka na frakci, menší počet frakcí než u konvenční RT, vysoká biologicky ekvivalentní dávka. Plánování na podkladě CT a MRI.	Neoadjuvantní Definitivní Ablativní	15 × 2,4 Gy 67,5 Gy v 15 frakcích

## LITERATURA

- Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer*. 1987;59:2006-2010.
- Klinkenbijl J, Jeekeel J, Sahnoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg*. 1999;230:776-782.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. Role of Radiation Therapy in Pancreas Cancer randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-1210.
- Regine W, Winter KA, Abrams R, et al. A phase III Intergrup trial (RTOG 97-04) of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;66:523-524.
- Griffin J, Smalley SR, Jewell W, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1990;66:56-61.
- Safran H, Winter K, Abrams RA, et al. Results of the randomized phase II portion of NRG Oncology/RTOG 0848 evaluating the addition of erlotinib to adjuvant gemcitabine for patients with resected pancreatic head adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:4007.
- Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatology*. 2012;12(2):162-169.
- Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1095-1103.
- Luo Y. The role of radiotherapy for pancreatic malignancies: a population-based analysis of the SEER database. *Clinical and Translational Oncology*. 2022;24:76-83.
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-1024.
- Ghaneh P, Kleeff J, Halloran ChM, et al. The impact of positive resection margins on survival and recurrence following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2019;269(3):520-529.
- van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer*. 2022;140-149.
- Versteijne E, Suker M, Grootuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *JCO*. 2020.
- Suker M, Nuyttens JJ, Groot Koerkamp B, et al. FOLFIRINOX and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: A cohort study. *J Surg Oncol*. 2018;118:1021-1026.
- Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy for (borderline) resectable pancreatic carcinoma: the PREOPANC-2 study. Available from: <https://www.trialregister.nl/trial/7094>.
- Katz M, Shi Q, Meyers A, et al. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1263-1270.
- Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022.
- Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic Cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without Erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(17):1844-1853.
- Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic Cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(4):755-765.
- Rudra S, Jiang N, Rosenberg A, et al. Using adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med*. 2019;8(5):2123-2132.
- Reyngold M, Parikh P, Crane ChH. Ablative radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: techniques and results. *Radiat Oncol*. 2019;6(4):95.
- Petrelli F, Comito T, Ghidini A, et al. Stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and pooled analysis of 19 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(2):313-322.
- de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: a nationwide review. *Cancer*. 2017;123(21):4158-4167.
- Iacobuzio-Donahue CA, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1806-1813.
- Oar A, Lee M, Le H, et al. AGITG MASTERPLAN: a randomised phase II study of modified FOLFIRINOX alone or in combination with stereotactic body radiotherapy for patients with high-risk and locally advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2021;21:936.
- Henke L, Kashani R, Robinson C, et al. Phase I trial of stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy (SMART) for the treatment of oligometastatic or unresectable primary malignancies of the abdomen. *Radiother Oncol*. 2018;126:519-526.
- Scorsetti M, Comito T, Franceschini D, et al. Is there an oligometastatic state in pancreatic cancer? Practical clinical considerations raise the question. *Br J Radiol*. 2020; 93:20190627.
- Lee G, Kim DW, Oladeru OT, et al. Liver metastasis-directed ablative radiotherapy in pancreatic cancer offers prolonged time off systemic therapy: Data from a multi-institutional retrospective study. *Pancreas*. 2021;50:736-743.
- Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, et al. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):516-524.
- Venkatesulu BP, Cheng-En Hsieh, Sanders KL, et al. Recent advances in radiation therapy of pancreatic cancer. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1931 Last updated:14 DEC 2018.
- Palta M, Godfrey D, Goodman KA, et al. ASTRO Guideline Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2019;9:322-332.
- Nelson B, Barrord M, Wang K, et al. Relationship of dose to vascular target volumes and local failure in pancreatic cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiation. *Front Oncol*. 2022;12:906484.

## KNIŽNÍ NOVINKA



Jan Bauer

### METASTAZUJÍCÍ KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Nová paradigmatata, nové výzvy

Cílem publikace je podat srozumitelný přehled o nových poznatcích v biologii, imunitě a diagnostice mCRC ve vztahu k existujícím a nově se objevujícím možnostem léčby. Stručně jsou vždy popsány mechanismy účinku léčiv, léčebné výsledky jsou obvykle uvedeny ve formě tabulek nebo grafů, přičemž zahrnutý jsou pouze výsledky z rozhodujících randomizovaných a/nebo kontrolovaných studií.

Maxdorf 2022, 296 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-730-3, Cena: 595 Kč, Formát: 160 x 225 mm, brožovaná

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681-9, fax: 241 710 245, [www.maxdorf.cz](http://www.maxdorf.cz), e-mail: [info@maxdorf.cz](mailto:info@maxdorf.cz)

# Personalizovaná terapie karcinomu pankreatu

Marián Liberko<sup>1,2</sup>, Renata Soumarová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>2</sup>3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Karcinom pankreatu je onemocnění s rostoucí incidencí a mortalitou celosvětově. Současným standardem terapie je systémová chemoterapie bez ohledu na stadium onemocnění. I když kombinované režimy v adjuvanci, neoadjuvanci a paliaci vedly k prodloužení přežití, je karcinom pankreatu stále spojený s nejkratší dobou přežití v rámci onkologických diagnóz. Synonymem pro současnou onkologii je personalizovaná/precizní onkologie, kdy zásluhou lepší dostupnosti NGS jsme schopni identifikovat specifické podskupiny pacientů s karcinomem pankreatu, které mají jednak odlišnou prognózu, jednak vyžadují specifický přístup k léčbě. Cílem tohoto přehledu je podat informace o karcinomu pankreatu jako o heterogenním onemocnění, které vyžaduje personalizovaný přístup. Největší část je věnována podskupině s defekty v systému DDR/HRD vzhledem k poměrně vysoké frekvenci výskytu a možnosti víceméně personalizované terapie platinovými deriváty s ev. následnou maintenance terapií PARP inhibitory. Menší molekulárně definované podskupiny jsou diskutovány stručně i s ohledem na menší množství dat.

**Klíčová slova:** karcinom pankreatu, personalizovaná terapie, molekulární subtypy, mtKRAS, wtKRAS.

## Personalized therapy in pancreatic cancer

Pancreatic cancer is a disease with increasing incidence and mortality worldwide. Current standard of treatment is chemotherapy regardless of clinical stage. Despite improvements in survival thanks to multi-agent regimens in adjuvant, neoadjuvant and palliative setting, pancreatic cancer still has the worst prognosis across all malignancies. Oncology nowadays is more or less personalized/precise. With help of NGS we are able to identify specific subtypes of patients with pancreatic cancer, which have both, different prognosis and require specific approach to treatment. The aim of this review is to provide information about pancreatic cancer as a molecularly heterogeneous disease, which require personalized approach. Main part of review is about pancreatic cancer with defects in DDR/HRD system with an option for more or less personalized therapy with platinum derivatives, followed in some cases with maintenance with PARP inhibitors. Smaller molecularly defined subgroups are described briefly, because of smaller amount of data from the literature.

**Key words:** pancreatic cancer, personalized therapy, molecular subtypes, mtKRAS, wtKRAS.

## Karcinom pankreatu – současnost

Karcinom pankreatu představuje onemocnění s velmi špatnou prognózou napříč stadii. Na zásadní průlom v léčbě tohoto onemocnění zatím čekáme. I přes mírné prodlužování přežívání pacientů díky kombinovaným režimům se jedná v naprosté většině případů o diagnózu s infaustní prognózou. Incidence a mortalita onemocnění stoupá a je před-

poklad, že během další dekády (v roce 2030) bude druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné onemocnění (1, 2). Z klinického hlediska rozlišujeme stadia: resekalibilní, hraničně resekalibilní, lokálně pokročilý a metastatický karcinom pankreatu (3).

Chirurgická resekce je jediná potenciálně kurabilní metoda v léčbě tohoto onemocnění u časných resekalibilních stadií. V případě ostatních stadií chirurgický výkon je/může

být zvažován jako potenciálně kurabilní metoda (pacienti s hraničně resekalibilními nádory a dobrou odpovědí na neoadjuvantní terapii), a/nebo jako metoda paliativní (by-passové operace, například gastroenteroanastomóza) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem pankreatu.

V současnosti je karcinom pankreatu chápán jako systémové onemocnění, kdy i u časných stadií je přítomné tzv. mikrometastatické



MUDr. Marián Liberko  
Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha  
marian.liberko@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(2):95-100

Článek přijat redakcí: 24. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2023

onemocnění. Základem terapie je nyní systémová léčba chemoterapií bez významnějšího uplatnění principu personalizované terapie.

I přes neselektovaný přístup k terapii dle přítomnosti prediktivních markerů došlo v posledních letech k určitým pokrokům v této oblasti, které se promítly do prodloužení celkového přežívání. Kromě již historické adjuvantní chemoterapie (gemcitabin) jsou nyní k dispozici kombinované režimy, které vedou ke zvýšení léčebné odpovědi, prodloužení doby do progresu (PFS) a celkového přežívání (OS). V adjuvanci jsou novými možnostmi léčby kombinace gemcitabinu a kapecitabinu (4), mFOLFIRINOX (5) je vyhrazen pro vysoce selektovanou skupinu nemocných ve výborném celkovém stavu, bez limitujících komorbidit. V případě léčby pacientů s metastatickým onemocněním máme k dispozici kromě monoterapie gemcitabinem i podstatně účinnější kombinované režimy, např. gemcitabin a nab-paclitaxel (6) a pro pacienty ve výborném stavu je k dispozici režim FOLFIRINOX (7).

## Karcinom pankreatu – blízká budoucnost

Obdobně jako u jiných onkologických diagnóz, i u karcinomu pankreatu dochází k odklonu od principu one-size-fits-all. Aktuální trend a budoucnost terapie tohoto onemocnění je personalizovaná terapie na základě identifikace prediktivních a prognostických markerů s cílem maximalizovat benefit terapie při minimální toxicitě u poměrně úzce definovaných podskupin. Předpokladem personalizované terapie je identifikace potenciálních prediktorů léčby.

Karcinom pankreatu je onemocnění s vysokým počtem genetických alterací (několik stovek), nicméně většina z nich je vyjádřena v řádu velmi nízkých procent. Výjimku z tohoto představují alterace v genech KRAS (93%), TP53 (72%), CDKN2A (30%), SMAD4 (32%), které jsou detekovatelné v naprosté většině případů. Další alterace identifikované celoxomovým sekvenováním vyskytující se s nižší frekvencí jsou RNF43 (7%), ARID1A (6%), TGFbR2 (5%), GNAS (8%), RREB1 (5%) a PBRM1 (4%). Významnou skupinou alterovaných genů u karcinomu pankreatu jsou dále onkogeny: BRAF (3%), FGFR1 (5%), MYC (5%), MDM2 (2%), GATA6 (9%), AKT2 (6%). Přibližně

u 25% pacientů s karcinomy pankreatu je možné detekovat přítomnost germinálních/somatických alterací genů účastnících se reparace poškození DNA (DDR), například BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, či jiných targetovatelných alterací (8, 9, 10). Nejčastěji alterované geny u pacientů s karcinomem pankreatu (KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4) byly identifikovány jako časný krok vedoucí k maligní transformaci normální buňky tkáně pankreatu. V rámci progresu prekurzorových lézí (PanIN I-III až invazivní duktální adenokarcinom) již v časných stadiích PanIN I dochází k bodovým mutacím KRAS onkogeny (mtKRAS, přítomný až u 90% karcinomů pankreatu). V rámci PanIN II dochází dále k inaktivaci CDKN2A (kóduje protein p16) a CDKN1A (kóduje protein p21). Tyto změny jsou pak v rámci PanIN III a invazivní duktálního karcinomu pankreatu spojeny s mutací v genu TP53 a inaktivací SMAD4 (11).

Na základě výsledků studií genové exprese byly identifikovány odlišné subtypy karcinomu pankreatu s prognostickým a prediktivním významem (12, 13, 14, 15). Recentní publikace, Umemoto et al. (16), hodnotila frekvenci výskytu alterací na souboru 16 913 pacientů s karcinomem pankreatu. Ve shodě s daty uvedenými výše bylo potvrzeno, že nejčastěji mutovaným genem je KRAS (84,4%), následován TP53 (79,2%), CDKN2A (55,0%) a SMAD4 (25,6%). Tyto 4 geny jsou následovány alteracemi v desítkách jiných genů, které jsou přítomné v podstatně nižší frekvenci. Autoři dále publikovali odlišný výskyt různých alterací v genu KRAS, kdy nejčastěji byla detekována mutace G12D (42,8%), G12V (30,9%), G12R (15,5%), Q61H (4,5%) a G12C (1,6%). Zajímavá byla hlavně podskupina pacientů bez mutace KRAS genu (cca 10% pacientů s karcinomem pankreatu), která byla velmi bohatá na řadu potenciálně targetabilních alterací: přestavba FGFR2 (5,3%), BRAF (4,0%), RAF1 (2,2%), amplifikace MYC (5,9%), MDM2 (4,1%), ERBB2 (4,3%), FGF19 (3,2%), MET amplifikace (2,3%), „short variants“ BRAF (9,5%), ATM (4,7%), IDH1 (4,7%), BRCA1 (1,4%), BRCA2 (3,6%), NRAS (2,8%) a ERBB2 (2,4%). Navíc, pacienti s KRAS wild-type (wtKRAS) onemocněním byli častěji MSI-H (0,48%) a TMB-high (> 10 mutací/megabází) 2,1%. Dále dle výsledků této publikace se zdá, že karcinom pankreatu u osob mladších 40 let je spojený s podstatně nižším výskytem

**Tab. 1.** Potenciálně targetabilní alterace u pacientů s karcinomem pankreatu (upraveno dle citace 51)

Gen	Alterace	Prevalence
BRCA1/2	germinální	1–4%
	somatická	3%
MMR geny	MSI-H	1–3%
NTRK	fúze	< 1%
KRAS	mutace	90%
PIK3CA	hotspot mutace	3%
BRAF <sup>V600E</sup>	mutace	3%
MDM2	amplifikace	2%
ERBB2	amplifikace/mutace	1–2%
NRG1	fúze	1%
ALK	fúze	< 1%
RET	fúze	< 1%
ROS1	fúze	< 1%

alterací v KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4 a na druhou stranu s vyšší frekvencí potenciálně targetabilních přestaveb a amplifikací (16).

Další prací, která potvrzuje odlišnosti mezi mtKRAS a wtKRAS karcinomy pankreatu na genomické úrovni, které v konečném důsledku vedou k odlišnému biologickému chování těchto nádorů s potenciálem výběru vhodné léčby na základě analýzy genomického profilu, je práce Philip et al. (17). Autoři prezentovali výsledky genomické analýzy 2 483 pacientů s nádory pankreatu, kdy v rámci populace mtKRAS i tato práce potvrzuje přítomnost různých mutací genu KRAS s různou frekvencí výskytu (G12D 43%, G12V 31%, G12R 14%, G12C 1,9%). V této práci bylo 266 (10,7%) pacientů wtKRAS. V rámci wtKRAS populace bylo identifikováno signifikantně více potenciálně targetabilních alterací ve srovnání s mtKRAS. Nejčastěji mutovaným genem v populaci wtKRAS byl TP53 (44,5%), následován BRAF (13%). V populaci wtKRAS byly velmi často detekovány geny spojené s reparací poškození DNA (BRCA2: 5,2%, ATM: 4,7%, BAP1: 2,9%, RAD50: 2,3%, FANCE: 2,1%, PALPB2: 2,1%), remodelací chromatinu (ARID1A: 11,6%, PBRM1: 5,6%, ARID2: 3,9%, KMT2D: 3,4%, KMT2C: 3,8%, SMARCA4: 2,2%, SETD2: 1,8%). U pacientů s wtKRAS nádory byly častěji identifikovány genové fúze BRAF (6,6%), FGFR2 (5,2%), ALK (2,6%), RET (1,3%), NRG1 (1,3%). Autoři dále publikovali, že nebyl rozdíl v expresi PD-L1 mezi wtKRAS (15,8%) a mtKRAS (17%) pacienty. Nicméně, wtKRAS pacienti byli častěji MSI-H (4,7% vs. 0,7%, p < 0,05), TMB-high (4,5% vs. 1%, p < 0,05) a jejich mikroprostředí bylo častěji infiltrováno CD8+ T-lymfocyty. Byli publikováni i výsledky přežití u 5 324 pacientů

dle přítomnosti wtKRAS ( $n = 705$ ) a mtKRAS ( $n = 4619$ ). Pacienti s wtKRAS měli malý, ale signifikantní benefit v mOS ve srovnání s mtKRAS pacienty (HR 1,152,  $p = 0,002$ ) (17).

Přibývá tedy poznatků, že karcinom pankreatu není molekulárně-geneticky homogenní onemocnění, ale existují různé podskupiny s potenciálem k personalizované terapii právě na základě výsledku analýzy genomického profilu. Předpoklad, že personalizovaná terapie dle přítomnosti targetabilních alterací bude spojena s delším celkovým přežitím pacientů ve srovnání s chemoterapií byl ověřován v rámci KYT (Know your tumor) programu (18). Z 1 856 pacientů s karcinomem pankreatu referovaných do tohoto programu, byly pro 1 082 (58%) pacientů k dispozici výsledky molekulárního testování. U 282 (26%) pacientů z 1 082 byly detekovány potenciálně targetabilní alterace. Výsledky přežití byly publikovány u 189 pacientů s dostupnými daty. Při mediánu sledování 383 dní měli pacienti s targetabilní alterací, kteří byli léčeni cílenou terapií ( $n = 46$ ) signifikantně delší mOS, než pacienti s targetabilní alterací, ale bez cílené terapie ( $n = 143$ ), mOS: 2,58 roku vs. 1,51 roku, HR 0,42,  $p = 0,0004$ . Navíc, 46 pacientů, kteří byli léčeni terapií cílenou dle specificky přítomné alterace, mělo také signifikantně delší mOS než 488 pacientů, kteří neměli targetabilní molekulární alteraci (2,58 roku vs. 1,32 roku, HR 0,34,  $p < 0,0001$ ). Nicméně mOS se nelišil u pacientů, kteří byli léčeni ne-cílenou terapií a těmi, kteří neměli žádnou targetabilní molekulární alteraci (HR 0,82,  $p = 0,10$ ) (18).

## Karcinom pankreatu – DDR/HRD populace

V současnosti je naprostá většina pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu léčena neselektovaně chemoterapií (mFOLFIRINOX, gemcitabin + nab-paclitaxel). Nicméně, poznatky o odlišném biologickém chování některých subtypů vedou již nyní k personalizaci terapie u některých pacientů. Jedná se o poměrně velkou (cca 20%) podskupinu pacientů s mutacemi v genech systému DDR, např. BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, ATR, CHECK1/2, RAD51 (19) a vedoucích k defektní homologní rekombinaci (HRD). Navíc se ukazuje, že HRD u pacientů s karcinomy pankreatu může být důsledkem i mutace v jiných genech než kla-

sický DDR (BRCA1, BRCA2 a PALB2). Tento tzv. BRCA-ness fenotyp identifikuje další pacienty (7–10%) nad rámec klasické definice DDR/HRD (20).

Existuje dostatek důkazů, že podskupina pacientů s defekty v genech DDR/HRD by měla být primárně léčena chemoterapií založené na platinových derivátech s eventuálně následnou maintenance terapií PARP inhibitory, analogicky jako u karcinomu ovaria. Benefit terapie platinovými deriváty byl u pacientů s karcinomem pankreatu a s přítomností gBRCA1, gBRCA2 prokázán již v roce 2014 na malém souboru ( $n = 43$ ) v rámci retrospektivní analýzy. Medián OS pacientů stadia III a IV ( $n = 22$ ), kteří byli léčeni platinovými deriváty byl signifikantně delší než u pacientů ( $n = 21$ ), kteří byli léčeni non-platinovým režimem (mOS: 22 vs. 9 měsíců,  $p < 0,03$ ) (21).

Počtem zařazených pacientů rozsáhlá studie Pishvaian et al. (22), kteří v rámci programu KYT hodnotili postavení terapie platinovými deriváty v populaci 820 pacientů s přítomností DDR/HRD i nad rámec běžných mutací v BRCA1, BRCA2 a PALB2. V práci nebyl prokázán prognostický význam ne/přítomnosti DDR/HRD na celkové přežití jak v populaci pacientů (neléčení platinovým derivátem) po resekci primárního tumoru, tak v populaci pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu. Jednoznačně ale byl prokázán prediktivní význam přítomnosti DDR/HRD pro efektivitu terapie platinovými deriváty (FOLFIRINOX, FOLFOX, cDDP, resp. cDDP/gemcitabin). V populaci pacientů ( $n = 53$ ) s DDR/HRD metastatickým karcinomem pankreatu a léčených platinovým derivátem byl mOS 2,37 roku vs. 1,45 roku u pacientů ( $n = 258$ ) léčených platinovým derivátem, ale bez přítomnosti DDR/HRD (HR 0,44,  $p = 0,00072$ ). Benefit terapie platinovými deriváty se promítl i do prodloužení PFS v populaci pacientů s DDR/HRD a navíc byl pozorován bez ohledu na linii léčby, ve které byl platinový derivát aplikován (1.–3. linie léčby). Je známo, že DDR/HRD dráha je tvořena sítí více než 50 různých genů, které kódují enzymy účastníci se reparace poškození DNA. Autoři geny této dráhy rozdělili do 3 různých podskupin s cílem identifikovat, která alterace má největší prediktivní význam pro terapii platinovými deriváty. Vzhledem k velmi nízkým počtům v jednotlivých podskupinách

toto nebylo možné identifikovat, nicméně jakákoliv podskupina DDR/HRD predikovala benefit z terapie platinovým derivátem (22).

Další práce benefit terapie platinovými deriváty v populaci DDR/HRD pacientů potvrzují (23, 24, 25). Skutečnost, že nádory pacientů s defekty v systému DDR/HRD jsou více citlivé k chemoterapii platinovými deriváty, lze využít i v rámci cílené terapie ve smyslu následného použití PARP inhibitorů. PARP inhibitory vedou k tzv. syntetické letalitě u pacientů s DDR/HRD defekty primárně léčených platinovým derivátem prostřednictvím inhibice homologní rekombinace, což vede k akumulaci jedno- a dvouvláknových zlomů a apoptóze nádorové buňky.

Jednou z prvních studií fáze II, která hodnotila efekt terapie PARP inhibitory (monoterapie olaparibem) u pacientů s BRCA1, BRCA2 nádory, včetně karcinomu pankreatu je multicentrická studie Kaufman et al. ( $n = 298$ ; 23 pacientů mělo karcinom pankreatu). Primárním cílem byla odpověď na léčbu (ORR). ORR v populaci pacientů s karcinomem pankreatu byl 21,7% (65% pacientů bylo předléčeno platinovým režimem). 1 pacient dosáhl kompletní odpovědi a 4 pacienti měli parciální odpověď. Medián trvání odpovědi (DOR) byl 4,4 měsíce, PFS 4,6 měsíce a mOS 9,8 měsíce. Zajímavé je, že častější odpověď byla pozorována u pacientů, kteří nebyli předléčeni platinovým derivátem (26).

Další studie, RUCAPANC, je jednoramenná studie fáze II testující rucaparib u pacientů s lokálně pokročilým a metastatickým karcinomem pankreatu a germinální, nebo somatickou BRCA1, nebo BRCA2 (gBRCA, resp. sBRCA) mutací po progresi na alespoň jedné linii chemoterapie. Primárním cílem byl ORR. Rucaparibem bylo léčeno 19 pacientů s ORR 15,8%. Jedna kompletní odpověď byla potvrzena, druhá kompletní odpověď nebyla. Byly 2 potvrzené parciální odpovědi. Pozorované odpovědi byly pouze u platina-senzitivních pacientů a 2 odpovědi byly pozorované u pacientů se sBRCA2 mutací (27).

Vzhledem k tomu, že studie RUCAPANC prokázala odpověď pouze u platina-senzitivních pacientů, bylo další zkoumání rucaparibu omezeno pouze na tyto pacienty. V jednoramenné studii fáze II bylo zařazeno 42 pacientů s s/gBRCA1, s/gBRCA2 nebo s/gPALB2. Pacienti

s lokálně pokročilým, nebo metastatickým karcinomem pankreatu byli vstupně léčeni 16 týdnů platinovým derivátem a v případě, že nedošlo k progresi, užívali rucaparib. Primárním cílem studie bylo PFS. mPFS byl 13,1 měsíce, 6měsíční PFS 59,5% a 12měsíční PFS 54,8%. mOS byl 23,5 měsíce a 8 pacientů přežilo více než 2 roky od zařazení do studie. Významná odpověď na rucaparib byla pozorována i u 6 pacientů s gPALB2, kde byly pozorovány 3 odpovědi, včetně jedné kompletní odpovědi. Benefit byl i u pacientů s sBRCA2, kde byla u jednoho ze dvou pacientů pozorována dlouhodobá parciální odpověď. Zajímavé je, že benefit z rucaparibu měli i pacienti, kteří obdrželi kratší dobu terapie platinovým derivátem než 16 týdnů (např. z důvodu toxicity). Je tedy otázka, jestli 4měsíční terapie platinovým derivátem je nezbytně nutná (28).

Veliparib je dalším z PARP inhibitorů. Jeho efekt u pacientů s gBRCA, gPALB2 mutací byl ověřován v randomizované, multicentrické studii fáze II, kde byl přidán k chemoterapii cDDP + gemcitabin. 50 pacientů bylo randomizováno 1 : 1 k chemoterapii s veliparibem vs. chemoterapii samotné. Primárním cílem byl ORR, PFS, OS, bezpečnost. Ve studii nebyl pozorován signifikantní rozdíl v ORR mezi rameny (74,1 % vs. 65,2 %,  $p = 0,55$ ), mPFS (10,1 měsíce vs. 9,7 měsíce), nebo mOS (15,5 měsíce vs. 16,4 měsíce). S ohledem na toxicitu byla nejčastějším důvodem redukce dávky hematologická toxicita. I když je studie formálně negativní, vzhledem k vysoké míře ORR režimu cDDP + gemcitabin je tento režim doporučován jako režim volby pro pacienty s mutacemi BRCA1, BRCA2 a PALB2 (29).

Jedinou studií fáze III studující PARP inhibitor u pacientů s gBRCA1, gBRCA2 metastatickým karcinomem pankreatu je POLO trial. Pacienti po 4měsíční chemoterapii platinovým derivátem, pokud byli bez progresu, byli randomizováni v poměru 3 : 2 k maintenance olaparibem, nebo k placebo. Pacienti v rameni s olaparibem měli delší mPFS než pacienti v rameni s placebem (7,4 měsíce vs. 3,8 měsíce, HR 0,54). Nicméně studie neprokázala rozdíl mezi rameny v parametru mOS (19,0 měsíce vs. 19,2 měsíce), i když více pacientů v rameni s olaparibem přežilo 2, resp. 3 roky od zahájení (30, 31). Aktuálně nevyřešenou otázkou je

identifikace této podskupiny, která může mít dlouhodobý benefit z terapie.

Další potenciální cestou, jak zvýšit efektivitu PARP inhibitorů v rámci maintenance terapie je jejich kombinace s jinými molekulami. Tato strategie byla testována v rámci studie fáze Ib/II, kde byl niraparib + nivolumab, nebo niraparib + ipilimumab podáván pacientům s karcinomem pankreatu, kteří neměli progresi onemocnění po alespoň 16 týdnech terapie platinovým derivátem. Celkem bylo zařazeno 91 pacientů. 6měsíční PFS byl 20,6 % v rameni niraparib + nivolumab a 59,6 % v rameni niraparib + ipilimumab. Rameno niraparib + ipilimumab splnilo primární cíl studie a jsou v plánu další studie. Zajímavé je, že pouze 25 % pacientů ve studii mělo nějakou alteraci v systému DDR. Autoři konstatovali, že nebyl pozorován rozdíl v odpovědi u pacientů s/bez DDR alterace v případě kombinace niraparib + ipilimumab. Zdá se, že tato kombinace by mohla být efektivní formou maintenance terapie pacientů s karcinomem pankreatu bez ohledu na ne/přítomnost DDR alterací (32).

### Karcinom pankreatu – mtKRAS populace

Jak již bylo uvedeno, tak až 90 % pacientů s karcinomem pankreatu je mtKRAS. Nejčastěji se jedná o G12D, G12V, G12R mutaci, minoritní podíl je G12C mutace (v různých pracích – 1–3 %) (16, 17, 33). KRAS mutace byla roky považována za „undrugable“. Nicméně pokroky v biotechnologiích vedly k syntéze specifických molekul (inhibitorů KRAS). Aktuálně je nejvíce dat pro specifické inhibitory izoformy KRAS G12C, sotorasib a adagrasib.

Sotorasib byl hodnocen ve studii fáze I–II CodeBreaK 100 u pacientů s karcinomem pankreatu, kteří byli předlčení systémovou léčbou. Primárním cílem fáze I byla bezpečnost a identifikace doporučené dávky pro fázi II. V rámci fáze II byl primárním cílem ORR. Celkem bylo ve studii zařazeno 38 pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu, kteří obdrželi medián dvou linií (rozsah 1 až 8). 8 pacientů mělo centrálně potvrzenou ORR (21 %), nebyla pozorována žádná kompletní odpověď. mPFS byl 4,0 měsíce a mOS byl 6,9 měsíce. G3 toxicita byla pozorována u 6 (13 %) pacientů, nicméně žádná toxicita nevedla k ukončení terapie, nebo ke smrti pacienta (34).

Adagrasib byl hodnocen v multikohortové studii fáze I–II KRYSTAL-1 u pacientů s nádory s KRAS G12C mutací (12 pacientů mělo karcinomem pankreatu). Pacienti měli medián 3 linií předchozí terapie. 10 pacientů bylo hodnotitelných s ohledem na aktivitu adagrasibu. Parciální odpověď byla pozorována u 5 (50 %) pacientů, DCR 100 %, mPFS byl 6,6 měsíce (35).

Specifické inhibitory KRAS G12C jsou jistě krokem k personalizované terapii pacientů nejen s karcinomem pankreatu, kteří mají přítomnou tuto alteraci. Nicméně, obecně výskyt KRAS G12C mutace je u karcinomu pankreatu velmi nízký. Podstatně častěji je u pacientů s karcinomy pankreatu přítomná mutace KRAS G12D (16, 17, 33). I zde jsou ale již k dispozici prvotní informace o syntéze a efektivitě těchto molekul ve velmi časných fázích vývoje (36, 37, 38).

### Karcinom pankreatu – wtKRAS populace

Jak již bylo uvedeno výše, wtKRAS karcinomem pankreatu je přítomen přibližně u 10 % pacientů a je spojený s řadou potenciálně targetabilních alterací (mutace, fúze). Vzhledem k širokému spektru přítomných alterací u wtKRAS karcinomu pankreatu, ale s nízkou frekvencí výskytu je k dispozici podstatně méně dat pro tyto podskupiny (často se jedná o kazuistické sdělení), a proto budou výsledky prací v této populaci pacientů komentovány stručně.

Jednou z prvních studií provedených v rámci wtKRAS populace pacientů s karcinomem pankreatu byla studie, jejíž výsledky byly prezentovány na ASCO 2022. Jednalo se o studii fáze III s nimotuzumabem (anti-EGFR humanizovaná protilátka) v populaci wtKRAS pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem pankreatu. Ve studii bylo 92 pacientů randomizováno v poměru 1 : 1 ke kombinaci gemcitabin + nimotuzumab vs. monoterapie gemcitabinem. Primárním cílem byl OS, sekundárními cíli byl PFS, ORR a bezpečnost. mOS byl signifikantně lepší v experimentálním rameni (10,9 měsíce vs. 8,5 měsíce, HR 0,50,  $p = 0,025$ ). mPFS byl 4,2 měsíce vs. 3,6 měsíce ve prospěch experimentálního ramene (HR 0,56,  $p = 0,013$ ). Mezi rameny nebyl pozorován rozdíl v ORR. Přidání nimotuzumabu ke gemcitabinu nevedlo ke zvýšení toxicity ve

srovnání s placebem (39). Studie je důkazem, že lze uskutečnit studii v rámci specifické podskupiny karcinomu pankreatu. Na druhou stranu, kritikou může být použití gemcitabinu, který již dlouho není standardem léčby pro pacienty v dobrém celkovém stavu.

Velmi malá podskupina pacientů s karcinomem pankreatu (1%) je dMMR, přičemž většinou se jedná o pacienty s Lynchovým syndromem (40, 41). V rámci studie Le et al. (42), bylo pembrolizumabem léčeno 8 pacientů s dMMR karcinomem pankreatu a u 5 z nich byla pozorována odpověď (2 kompletní remise a 3 parciální odpovědi). Další studie fáze II, KEYNOTE-158, ale prokázala odpověď na pembrolizumab pouze u 4 (1 kompletní odpověď a 3 parciální odpovědi) z 22 pacientů (18,2%). mPFS byl 2,1 měsíce a mOS jen 4 měsíce (43). Je tedy zřejmé, že dMMR karcinom pankreatu má potenciál na odpověď při léčbě imunoterapií, ale samotná přítomnost dMMR nemusí znamenat dlouhodobou odpověď na terapii checkpoint inhibitory a je potřeba identifikace dalších prediktorů odpovědi na imunoterapii kromě dMMR statusu.

Dalším prediktorem benefitu imunoterapie je TMB. FDA byla schválena indikace monoterapie pembrolizumabem pro pacienty bez ohledu na histologii v případě

TMB > 10 (44). Karcinom pankreatu má ale velmi nízkou hodnotu TMB s mediánem 1,1 mutace/Mb, i když jsou možné interindividuální rozdíly (45). V rámci studie 1 021 pacientů s karcinomem pankreatu, mělo 0,5 % pacientů TMB > 20 mutací/Mb, zatímco 12,4 % pacientů mělo TMB v rozmezí 5–20 mutací/Mb (46).

BRAF mutace jsou u wtKRAS populace přítomné asi v 10 %. K dispozici jsou retrospektivní kohortové studie, jako například publikované výsledky 17 BRAF mutovaných pacientů s karcinomem pankreatu léčených BRAF, MEK, nebo ERK inhibitory. ORR byl 53 % a 36 % pacientů mělo parciální odpověď (47).

Pacienti s přítomností NTRK fúzí mohou být léčeni inhibitorem NTRK1/2/3 larotrectinibem. Larotrectinib prokázal tumor-agnostickou aktivitu, kdy 73 % pacientů mělo parciální odpověď a mPFS byl 28,3 měsíce. Je potřeba ale zmínit, že ve studii byli pouze 2 pacienti s karcinomem pankreatu. Druhým NTRK1/2/3 inhibitorem je entrectinib, který má schopnost inhibovat i ALK a ROS1. V basket-trial fázi II, byli 3 pacienti léčeni entrectinibem a všichni dosáhli parciální odpovědi (48, 49).

NRG1 fúze (< 1% karcinomů pankreatu) vedou k aberantní expresi EGF-like domény

NRG1 na buněčné membráně, která slouží jako ligand pro HER3. Basket-trial fáze II hodnotil zenocutuzumab (bispecifickou protilátku proti HER3) u pacientů s nádory s NRG1 fúzí. Z 10 pacientů s karcinomem pankreatu dosáhlo ORR 40 % a DCR byl 90 % (50).

## Závěr

Z uvedeného přehledu je zřejmé, že u karcinomu pankreatu dochází obdobně jako u jiných malignit k rozpadu původně zdánlivě homogenní diagnózy na různé velké podskupiny dle ne/přítomnosti alterací, které mají prediktivní a rovněž prognostický význam. Vzhledem k velmi špatné prognóze těchto pacientů i přes léčbu kombinovanými režimy je nezbytné, aby všichni potenciální kandidáti na eventuální personalizovanou terapii měli vyšetřený genomický profil pomocí NGS již v rámci vstupního vyšetření. Již nyní se jako zcela nezbytná informace pro rozhodování v běžné klinické praxi jeví znalost ev. ne/přítomnosti alterací v systému DDR/HRD, která může poskytnout informaci při rozhodování o typu chemoterapeutického režimu. Podaný přehled studií v rámci jednotlivých podskupin je důkazem, že je to cesta, která může vést k prodloužení přežití pacientů s touto malignitou.

## LITERATURA

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. PMID: 30350310. doi: 10.1002/ijc.31937.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. PMID: 30620402. doi: 10.3322/caac.21551.
3. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5: v56-68. PMID: 26314780. doi: 10.1093/annonc/mdv295.
4. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-1024. PMID: 28129987. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
5. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-2406. PMID: 30575490. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
6. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703. PMID: 24131140. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25. PMID: 21561347. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.

8. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2017 Aug 14;32(2):185-203.e13. doi: 10.1016/j.ccr.2017.07.007. PMID: 28810144; PMCID: PMC596498.
9. Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D, et al. Molecular Profiling of Patients with Pancreatic Cancer: Initial Results from the Know Your Tumor Initiative. *Clin Cancer Res*. 2018 Oct 15;24(20):5018-5027. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0531. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29954777.
10. Aguirre AJ, Nowak JA, Camarda ND, et al. Real-time Genomic Characterization of Advanced Pancreatic Cancer to Enable Precision Medicine. *Cancer Discov*. 2018;8(9):1096-1111. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0275. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29903880; PMCID: PMC6192263.
11. Guo J, Xie K, Zheng S. Molecular Biomarkers of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia and Their Implications in Early Diagnosis and Therapeutic Intervention of Pancreatic Cancer. *Int J Biol Sci*. 2016;12(3):292-301. doi: 10.7150/ijbs.14995. PMID: 26929736; PMCID: PMC4753158.
12. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47-52. doi: 10.1038/nature16965. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26909576.
13. Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med*. 2011;17(4):500-503. doi: 10.1038/nm.2344. Epub 2011 Apr 3. PMID: 21460848; PMCID: PMC3755490.
14. Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet*. 2015;47(10):1168-78. doi: 10.1038/ng.3398. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26343385; PMCID: PMC4912058.
15. Martens S, Lefevre P, Nicolle R, et al. Different shades of pancreatic ductal adenocarcinoma, different paths towards precision therapeutic applications. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1428-1436. doi: 10.1093/annonc/mdz181. PMID: 31161208.
16. Umemoto K, Yamamoto H, Oikawa R, et al. The Molecular Landscape of Pancreatobiliary Cancers for Novel Targeted Therapies From Real-World Genomic Profiling. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(9):1279-1286. doi: 10.1093/jnci/djac106. PMID: 35583261; PMCID: PMC9468278.
17. Philip PA, Azari J, Xiu J, et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28(12):2704-2714. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3581. PMID: 35302596; PMCID: PMC9541577.
18. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):508-518. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30074-7. Epub 2020 Mar 2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e182. PMID: 32135080; PMCID: PMC7453743.
19. Casolino R, Paiella S, Azzolina D, et al. Homologous Recombination Deficiency in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(23):2617-2631. doi: 10.1200/JCO.20.03238. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34197182; PMCID: PMC8331063.

20. Golan T, O’Kane GM, Denroche RE, et al. Genomic Features and Classification of Homologous Recombination Deficient Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2021;160(6):2119-2132.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.220. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33524400.
21. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1132-1138. doi: 10.1038/bjc.2014.418. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25072261; PMCID: PMC4453851.
22. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Outcomes in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma With Genetic Mutations in DNA Damage Response Pathways: Results From the Know Your Tumor Program. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:1-10. doi: 10.1200/PO.19.00115. PMID: 35100730.
23. Park W, Chen J, Chou JF, et al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. *Clin Cancer Res*. 2020 Jul 1;26(13):3239-3247. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0418. Epub 2020 May 22. PMID: 32444418; PMCID: PMC7380542.
24. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer*. 2020;122(3):333-339. doi: 10.1038/s41416-019-0582-7. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31787751; PMCID: PMC7000723.
25. Yu S, Agarwal P, Mamtani R, et al. Retrospective Survival Analysis of Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and a Germline BRCA or PALB2 Mutation. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:1-11. doi: 10.1200/PO.18.00271. PMID: 35100679.
26. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244-250. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2728. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25366685; PMCID: PMC6057749.
27. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, et al. Rucaparib Monotherapy in Patients With Pancreatic Cancer and a Known Deleterious BRCA Mutation. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.17.00316. doi: 10.1200/PO.17.00316. Epub 2018 May 16. PMID: 30051098; PMCID: PMC6057747.
28. Reiss KA, Mick R, O’Hara MH, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2497-2505. doi: 10.1200/JCO.21.00003. Epub 2021 May 10. PMID: 33970687.
29. O’Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, et al. Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1378-1388. doi: 10.1200/JCO.19.02931. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31976786; PMCID: PMC7193749.
30. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157963; PMCID: PMC6810605.
31. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(34):3929-3939. doi: 10.1200/JCO.21.01604. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35834777.
32. Reiss KA, Mick R, Teitelbaum U, et al. Niraparib plus nivolumab or niraparib plus ipilimumab in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer: a randomized, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1009-1020. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00369-2. Epub 2022 Jul 7. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022 Oct;23(10):e446. PMID: 35810751; PMCID: PMC9339497.
33. Qian ZR, Rubinson DA, Nowak JA, et al. Association of Alterations in Main Driver Genes With Outcomes of Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):e173420. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3420. Epub 2018 Mar 8. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2019;5(4):579. PMID: 29098284; PMCID: PMC5844844.
34. Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS p. G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(1):33-43. doi: 10.1056/NEJMoa2208470. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36546651.
35. Bekaii-Saab TS, Spira A, Yaeger R, et al. KRYSTAL-1: Updated activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with unresectable or metastatic pancreatic cancer (PDAC) and other gastrointestinal (GI) tumors harboring a KRASG12C mutation. *J Clin Oncol*. 2022;40(suppl 4):519.
36. Wang X, Allen S, Blake JF, et al. Identification of MRTX1133, a Noncovalent, Potent, and Selective KRAS<sup>G12D</sup> Inhibitor. *J Med Chem*. 2022;65(4):3123-3133. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01688. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34889605.
37. Kemp SB, Cheng N, Markosyan N, et al. Efficacy of a small molecule inhibitor of KrasG12D in immunocompetent models of pancreatic cancer. *Cancer Discov*. 2022 Dec 6;CD-22-1066. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-1066. Epub ahead of print. PMID: 36472553.
38. allin J, Bowcut V, Calinisan A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRAS<sup>G12D</sup> inhibitor. *Nat Med*. 2022;28(10):2171-2182. doi: 10.1038/s41591-022-02007-7. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216931.
39. Qin S, Bai Y, Wang Z, et al. Nimotuzumab combined with gemcitabine versus gemcitabine in K-RAS wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A prospective, randomized-controlled, double-blinded, multicenter, and phase III clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40:17\_suppl, LBA4011-LBA4011.
40. Grant RC, Denroche R, Jang GH, et al. Clinical and genomic characterisation of mismatch repair deficient pancreatic adenocarcinoma. *Gut*. 2021;70(10):1894-1903. doi: 10.1136/gut-2020-320730. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32933947.
41. Luchini C, Brosens LAA, Wood LD, et al. Comprehensive characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with microsatellite instability: histology, molecular pathology and clinical implications. *Gut*. 2021;70(1):148-156. doi: 10.1136/gut-2020-320726. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32350089; PMCID: PMC7211065.
42. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413. doi: 10.1126/science.aan6733. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28596308; PMCID: PMC5576142.
43. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite 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. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.
44. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden–High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2021;27(17):4685-4689. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0327. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34083238; PMCID: PMC8416776.
45. Wu HX, Wang ZX, Zhao Q, et al. Tumor mutational and indel burden: a systematic pan-cancer evaluation as prognostic biomarkers. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):640. doi: 10.21037/atm.2019.10.116. PMID: 31930041; PMCID: PMC6944566.
46. Singhi AD, George B, Greenbowe JR, et al. Real-Time Targeted Genome Profile Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Identifies Genetic Alterations That Might Be Targeted With Existing Drugs or Used as Biomarkers. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2242-2253.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.037. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30836094.
47. Hendifar A, Blais EM, Wolpin B, et al. Retrospective Case Series Analysis of RAFFamily Alterations in Pancreatic Cancer: Real-World Outcomes From Targeted and Standard Therapies. *JCO Precis Oncol*. 2021 Aug 25;5:PO.20.00494. doi: 10.1200/PO.20.00494. PMID: 34476331; PMCID: PMC8407652.
48. Hong DS, DuBois SG, Kummars S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):531-540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105622; PMCID: PMC7497841.
49. Pishvaian MJ, Garrido-Laguna I, Liu SV, et al. Entrectinib in TRK and ROS1 Fusion-Positive Metastatic Pancreatic Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1-7. doi: 10.1200/PO.18.00039. PMID: 35135135.
50. Schram AM, O’Reilly EM, O’Kane GM, et al. Efficacy and safety of zenocutuzumab in advanced pancreas cancer and other solid tumors harboring NRG1 fusions. *J Clin Oncol*. 2021;39:3003.
51. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853681.

# Metastatický karcinom pankreatu a personalizovaná terapie – kazuistika

Marián Liberko<sup>1,2</sup>, Renata Soumarová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>2</sup>3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Kazuistika popisuje případ pacienta s karcinomem pankreatu, který po operaci a adjuvantní terapii časně progredoval do metastatického stadia. Paliativní systémová léčba v rámci druhé linie léčby metastatického onemocnění vedla k dlouhodobé kontrole onemocnění s následnou metastasektomií reziduálních plicních ložisek. Při časném relapsu po resekci metastáz onemocnění byl pacient léčen s ohledem na výsledky NGS vyšetření platinovým derivátem. Personalizovaná terapie vedla k časně odpovědi a opětovné kontrole onemocnění. V budoucnu je u pacienta v plánu maintenance terapie PARP inhibitory.

**Klíčová slova:** karcinom pankreatu, metastasektomie plicní, NGS, personalizovaná terapie.

## Metastatic pancreatic cancer and personalized therapy: a case report

We present a case report of a patient with pancreatic cancer who developed metastatic disease early after surgery and adjuvant therapy. Palliative systemic treatment resulted in long-term control of the disease, followed by pulmonary metastasectomy of residual lesions. Early relapse of the disease after metastasectomy was treated with platinum derivatives, based on the results of NGS testing. Personalized treatment has led to a rapid response and stabilization of the disease. Maintenance therapy with PARP inhibitors will follow in the future.

**Key words:** pancreatic cancer, pulmonary metastasectomy, NGS, personalized therapy.

## Úvod

Karcinom pankreatu je onemocnění dlouhodobě s nejhoršími výsledky onkologické terapie. Na zásadní průlom v léčbě tohoto onemocnění zatím čekáme. I přes mírné prodloužení přežívání pacientů díky kombinovaným režimům se jedná v naprosté většině případů o diagnózu s infaustní prognózou. V roce 2020 bylo v ČR diagnostikováno 2 500 nemocných a 2 300 nemocných na tuto malignitu zemřelo. Křivka incidence kopíruje křivku mortality (1).

Karcinom pankreatu může být diagnostikován v různých stadiích: resekabilní, hraničně resekabilní, lokálně pokročilý a metastatický karcinom pankreatu (2). Chirurgická resekce je jediná potenciálně kurabilní metoda v léčbě

tohoto onemocnění u časných resekabilních stadií. V případě ostatních stadií chirurgický výkon je/může být zvažován jako potenciálně kurabilní metoda (pacienti s hraničně resekabilními nádory a dobrou odpovědí na neoadjuvantní terapii), a/nebo jako metoda paliativní (by-passové operace, například gastroenteroanastomóza) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem pankreatu. U přísně selektovaných pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu je jednou z možností i metastasektomie v případě oligometastatického onemocnění s dobrou odpovědí na systémovou terapii.

Chemoterapie je v současnosti hlavní modalita terapie napříč všemi stadii onemocnění. V posledních letech došlo k řadě pokroků

v této oblasti, které se promítly do prodloužení celkového přežívání. Kromě již historické adjuvantní chemoterapie (gemcitabin) (3) jsou nyní k dispozici kombinované režimy, které vedou ke zvýšení léčebné odpovědi, prodloužení doby do progresu (PFS) a celkového přežívání (OS). V adjuvanci jsou efektivnějšími možnostmi léčby kombinace gemcitabinu a kapecitabinu (4), mFOLFIRINOX (5) je vyhrazen pro vysoce selektovanou skupinu nemocných ve výborném celkovém stavu, bez limitujících komorbidit. V případě léčby pacientů s metastatickým onemocněním máme k dispozici kromě monoterapie gemcitabinem (6) i podstatně účinnější režimy jako například kombinace gemcitabin + nab-paclitaxel (7) a pro pacienty ve výborném stavu je k dispo-



MUDr. Marián Liberko  
Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha  
marian.liberko@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(2):101-107  
Článek přijat redakcí: 13. 3. 2023  
Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2023

zici režim FOLFIRINOX (8). Pro pacienty s metastatickým karcinomem pankreatu s progresí na režimu na bázi gemcitabinu je k dispozici kombinace 5-FU/leukovorin/nanolipozomální irinotecan (9). Pro relativně malou podskupinu pacientů s gBRCA1, gBRCA2 mutací je možností terapie olaparibem v případě stabilizace onemocnění po 4 měsících indukční chemoterapie platinovým derivátem (10, 11).

## Kazuistika

59letý pacient (\*1960), lékař bez významných komorbidit, s negativní onkologickou anamnézou byl na jaře 2020 vyšetřován pro dyspeptické potíže a bolesti břicha v epigastriu a levém hypochondriu s vazbou na jídlo. Laboratorní vyšetření prokázalo elevaci amylázy a lipázy. Bylo vysloveno podezření na pankreatitidu a pacient časně podstoupil CT vyšetření břicha s nálezem: lehce zvětšená hlava pankreatu s nehomogenním suspektním okrskem o velikosti cca 22 × 13 mm. V oblasti kaudy byl popsán cystoid charakteru IPMN (12 × 10 mm). Hodnota Ca 19-9 byla v normě (25,5 kU/l). Vzhledem k suspektnímu nálezu na CT bylo časně doplněno EUS vyšetření pankreatu s nálezem nehomogenního, mírně hypoechogenního ložiska hlavy pankreatu (dif. dg. chronická pankreatitida × tumor) a byla provedena FNAB ložiska. Dále byl popsán side branch IPMN na přechodu těla/kauda pankreatu, se změnami parenchymu charakteru chronické pankreatitidy. Krátce po FNAB byl pacient přijat na lůžko interní kliniky pro těžkou iatrogenní akutní pankreatitidu, což bylo potvrzeno laboratorními odběry i CT vyšetřením břicha. Po konzervativní terapii došlo ke zlepšení stavu a vzhledem k CT nálezu primárně resekovatelného karcinomu pankreatu (nález byl potvrzen záchytem maligních buněk v rámci FNAB) byl pacient indikován k resekcí. V době operačního výkonu byl ve výkonnostním stavu PS 1 WHO, s váhovým úbytkem 10 kg v průběhu měsíce při komplikacích; s aktuální hmotností 85 kg.

V květnu 2020 pacient podstoupil operaci, kdy peroperační nález byl výrazně pokročilejší než v rámci předoperačního CT vyšetření. U pacienta s recentní anamnézou těžké iatrogenní akutní pankreatitidy, byly v dutině břišní přítomny těžké zánětlivé změny, abscesy, peripankreatické nekrózy.

Navíc byla peroperačně zjištěna tumorózní infiltrace portomezenterické žíly, která byla resekována. Výsledkem protrahovaného (10 hodin) výkonu byla totální pankreatektomie se splenektomií. Histologické vyšetření resekatu potvrdilo málo diferencovaný duktální adenokarcinom hlavy pankreatu velikosti 29 × 26 × 26 mm vrůstající do peripankreatické tukové tkáně a do lumen resekováného úseku vena mesenterica superior, dosahujícího do dorzálního okraje resekatu, s masivní lymfovaskulární, perineurální a endoneurální invazí. TNM klasifikace: adenokarcinom G2, pT2 pN2(4/14), V2, L1, Pn1, R1.

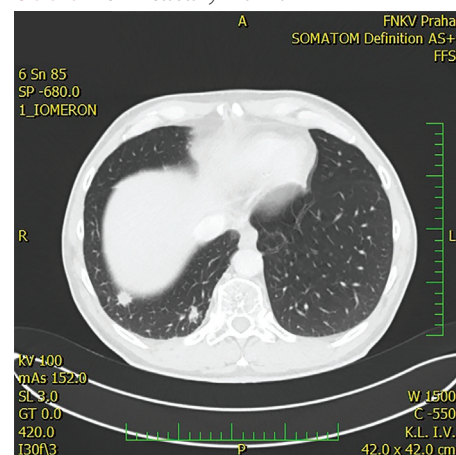
Po operaci byl pacient edukován s ohledem na selfmonitoring glykemií a stran intenzifikovaného inzulinového režimu a současně byla zahájena substituce exokrinní funkce pankreatu. Vzhledem ke splenektomii a riziku OPSI byl pacient profylakticky vakcinován.

V červnu 2020 byl pacient vyšetřen na onkologické klinice, kdy jeho stav byl hodnocen jako PS 0-1 WHO. Laboratorní parametry byly vyhovující, nicméně došlo k elevaci Ca 19-9 (50,1 kU/l). Doplněné CT vyšetření neprokazovalo relaps, pouze příznivý pooperační nález. Genetické vyšetření bylo bez průkazu germinální gBRCA1, gBRCA2 či jiné patogení mutace. Vzhledem k pokročilosti nálezu a motivaci pacienta byla zahájena adjuvantní chemoterapie režimem mFOLFIRINOX od července 2020. Tolerance chemoterapie byla uspokojivá, bez hematologické toxicity. V průběhu léčby došlo postupně k progresi neuropatie (G2) po 6. cyklu mFOLFIRINOX. Postupně progredovala únava, váhový úbytek 5 kg proti zahájení adjuvantní terapie. Proto i vzhledem k R1 resekcí byl pacient indikován k sekvenční chemoradioterapii lůžka po operaci. Hodnota Ca 19-9 před zahájením chemoradioterapie byla 38,7 kU/l. Celkem byla aplikována konkomitantní chemoradioterapie technikou IGRT – SIB do 50 Gy v 25 frakcích na oblast R1 resekcí a 45 Gy v 25 frakcích na oblast lůžka po totální pankreatektomii s potenciací kapecitabinem v dávce 825 mg/m<sup>2</sup>. Chemoradioterapie byla spojena s očekávanou gastrointestinální toxicitou (nauzea, průjemy), která ale nevedla k přerušení radioterapie či redukci dávek kapecitabinu. Po ukončení chemoradioterapie pacient pokračoval v adjuvantní chemoterapii. Hodnota

Ca 19-9 byla stacionární (40,2 kU/l). Po 6. cyklech mFOLFIRINOX a přítomné neuropatii G2 pacient i vzhledem ke své profesi (stomatolog) preferoval pokračování v terapii bez platinového derivátu. Pacient podstoupil 6 cyklů FOLFIRI a adjuvantní chemoterapie byla ukončena dle plánu začátkem února 2021, kdy hodnota Ca 19-9 byla v normě (14,5 kU/l). Re-stagingové PET/CT vyšetření koncem března 2021 bylo bez průkazu viabilní neoplazie a pacient byl dále dispenzarizován.

Přibližně 7 měsíců od ukončení adjuvantní terapie byla v rámci dispenzární kontroly v září 2021 zachycena elevace Ca 19-9 (166,7 kU/l). Doplněné CT vyšetření potvrdilo relaps onemocnění v plicích, kde byly popsány 3 metastázy v dolním laloku pravé plíce velikosti do 11 mm (Obr. 1). Vzhledem ke generalizaci a elevaci markerů i přes limitované metastatické postižení plic bylo rozhodnuto o zahájení paliativní chemoterapie režimem gemcitabin + nab-paclitaxel od října 2021 i s vědomím reziduální neuropatie G2 a pravděpodobnosti její progresse. Tolerance chemoterapie ve srovnání s mFOLFIRINOX byla horší; jednak byla přítomná významnější únava, opakované flu-like symptomy; laboratorně byla přítomná opakovaně leukopenie (G2) a neutropenie (G2), anémie (G1). Neuropatie byla v progresi, nicméně pořád hodnoceno jako G2 a byla zahájena terapie gabapentinem. Po 3 cyklech gemcitabin + nab-paclitaxel byl na re-stagingu nález stacionárního počtu a velikosti plicních metastáz. Nicméně v játrech bylo popsáno suspektní ložisko velikosti 6 mm (dif. dg. cysta, ale vzhledem k novému nálezu a drobné velikosti nebylo možné vyloučit i jinou etiologii). Navíc ale došlo k elevaci Ca 19-9 (239,3 kU/l).

Obr. 1. Plicní metastázy v září 2021



# ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL: HIT PANCREATIC CANCER HEAD ON

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

**ONIVYDE JE IRINOTEKAN V PEGYLOVANÉ LIPOSOMÁLNÍ FORMĚ URČENÝ PRO ÚČINNOU LÉČBU TOHOTO AGRESIVNÍHO ONEMOCNĚNÍ<sup>2-5</sup>**

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

- Shodně napříč všemi cílovými ukazateli účinnosti: významné zlepšení přežití i významně vyšší četnost léčebných odpovědí<sup>6-8</sup>
- Zachování dobré kvality života<sup>6,9</sup>
- Dobře popsany bezpečnostní profil<sup>1,6,7</sup>

**LÉČBA ONIVYDE + 5-FU/LV JE DOPORUČENA VŠEMI STĚŽEJNÍMI GUIDELINES<sup>10-13</sup>**

**LITERATURA:** 1. ONIVYDE pegylyated liposomal SmPC, poslední datum revize textu 08/2022. 2. Lamb YN, Scott LJ. *Drugs* 2017;77:785–792. 3. Drummond DC et al. *Cancer Res*. 2006;66:3271–3277. 4. Kalra AV et al. *Cancer Res*. 2014;74:7003–7013. 5. Carnevale J, Ko AH. *Future Oncol*. 2016;12:453–464. 6. Wang-Gillam A et al. *Lancet*. 2016;387:545–557. 7. Wang-Gillam A et al. *Eur J Cancer*. 2019;108:78–87. 8. Chen LT et al. *Eur J Cancer*. 2018;105:71–78. 9. Hubner RA et al. *Eur J Cancer*. 2019;106:24–33. 10. Ducreux M et al. *Ann Oncol*. 2015;25(suppl 5):v56–v68. 11. eUpdate Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published June 20, 2017. ESMO Guidelines Committee. Available at: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations>. Last accessed March 2021. 12. Okusaka T et al. *Pancreas*. 2020;49(3):326–335. 13. NCCN Guidelines Version 1. 2020. Pancreatic Adenocarcinoma. Available at <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreatic/english/pancreatic.pdf>. Last accessed March 2021.

**SERVIER**  
moved by you

**onivyde®**  
peglylyated liposomal irinotecan

### Zkrácená informace o přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal<sup>®</sup>:

**SLOŽENÍ:** ONIVYDE pegylyated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi: Jedna 10ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje irinotecanem 43 mg (jako irinotecan suctosofat) v pegylované liposomální formě. **INDIKACE:** Léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, v kombinaci s fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV), u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal smí pacientům předepisovat a podávat pouze lékaři a zdravotníci pracující se zkušeností s protinádorovými terapiemi. Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal není ekvivalentem neliposomálních forem irinotecanu a nesmí být s nimi zaměňován. Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal, leukovorin a fluorouracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal je 70 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut a poté 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal se nemá podávat jako monoterapie. Sníženou počáteční dávkou přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal 50 mg/m<sup>2</sup> je třeba zvážit u pacientů, u nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1\*28. V následných cyklech je třeba zvážit zvýšené dávky přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal na 70 mg/m<sup>2</sup>, pokud je tolerována. **PREMEDIKACE:** Doporučuje se standardními dávkami dexmethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal. Úpravy dávek se doporučují ke zvládnutí toxicit 3. a 4. stupně souvisejících s přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. **Porucha funkce jater:** přípravek se nemá používat u pacientů s hodnotami bilirubinu > 2,0 mg/dl nebo AST a ALT > 2,5násobek horní meze normálu (ULN) nebo > 5násobek ULN, pokud jsou v játrech přítomny metastázy. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávků. Přípravek se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). **KONTRAINDIKACE:** Anamnéza závažné hypersenzitivity na irinotecan nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Kojení. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Obecná: Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal není ekvivalentem jiných neliposomálních forem irinotecanu a nesmí být s nimi zaměňován. **Myelosuprese/neutropenie:** Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Febrilní neutropenie je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal je třeba pozastavit, pokud se vyskytne febrilní neutropenie nebo klesne absolutní počet neutrofilů pod 1500/mm<sup>3</sup>. Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. Předchozí ozarování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. U pacientů s ozarováním oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivě sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal podáván souběžně s ozarováním, je třeba postupovat s opatrností. U pacientů s nedostatečnou glukuronidací bilirubinu může při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal existovat zvýšené riziko myelosuprese. U asijských pacientů existuje zvýšené riziko závažné a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely \*28 genu UGT1A1\*28, existuje zvýšené riziko neutropenie. **Imunosupresivní účinky a vakcíny:** Je nutné vyvarovat se vakcínami živými vakcínami. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být

snížená. **Interakce se silnými induktory CYP3A4, silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1:** lze podávat se silnými induktory enzymu CYP3A4 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. Je třeba zvážit substituční terapii neindukujícími enzymy, a to nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal, se nesmí podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Podávání je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. Lze podávat se silnými inhibitory UGT1A1 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. **Průjem:** Průjem se může objevit časně (inštup během < 24 hodin po zahájení léčby přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal nebo opožděně (> 24 hodin). U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmů, je třeba zvážit terapeuticky a profylakticky podávání atropin, pokud není kontraindikováno. Podávání loperamid je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmů. Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podání léků perorálními antibiotiky. Loperamid se nesmí podávat déle než 48 po sobě následujících hodin z důvodu rizika paralytického ileu. Jestliže průjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamid, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podání. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal je třeba odložit do doby, než průjem dosáhne ≤ 1. stupně (0–2 stolice/den více než v době před léčbou). Nesmí se podávat pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zánětlivým onemocněním střev, dokud neodezní. **Cholinergní reakce:** Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou rinitida, zvýšená salivace, zrudnutí, diaréza, bradykardie, mioza a hyperperistaltika. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin. **Akutní reakce na infuzi a související reakce:** V případě závažných hypersenzitivních reakcí, včetně akutní reakce na infuzi, analyticky/analyticky reakce a angioedému\*\*, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal ukončit. **Předchozí Whippleova operace:** Je třeba sledovat známky infekcí. **Cévní onemocnění:** ONIVYDE pegylyated liposomal je spojován s tromboembolickými příhody, jako je plicní embolie, žilní tromboza a arteriální tromboembolismus. Pro odhalení pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního novotvaru má být odebrána důkladná anamnéza. Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich takové známky nebo symptomy objeví. **Plicní toxicita:** U pacientů léčených neliposomálním irinotecanem se vyskytl příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění (ILD). Mezi rizikové faktory patří preexistující plicní onemocnění, podávání pneumotoxických léčivých přípravků, kolonie stimulujících faktorů nebo předchozí radiační terapie. U těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat respirační příznaky před léčbou přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal i během ni. Objeví-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. U pacientů s potvrzenou diagnózou ILD je třeba léčbu přípravkem ukončit. **Porucha funkce jater:** Pacienti s hyperbilirubinemií měli vyšší koncentrace celkového SN38, a proto je u nich zvýšené riziko neutropenie. U pacientů s celkovým bilirubinem 1,0–2,0 mg/dl je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. U pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin > 2násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 5násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. Pokud se přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal podává v kombinaci s jinými hepatotoxickými léčivými přípravky, je zapotřebí opatrnosti. **Porucha funkce ledvin:** Použití přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal u pacientů

s významnou poruchou funkce ledvin nebylo stanoveno. **Pacienti s podváhou:** u pacientů s body mass indexem < 18,5 kg/m<sup>2</sup> je třeba postupovat opatrně. **Pomocné látky:** obsahuje 33,1 mg sodíku v lahvičce, což odpovídá 1,65% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravní podou WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. **INTERAKCE:** Souběžné podávání s induktory CYP3A4 (antikoncepční pilulky, fenofibrát, nekarbamazepin), rifampin, rifabutin a trezalka (tečkovaná) může snížit a souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 (např. grapefruitovou šťávou, klaritromycinem, indinavirem, regorafenem, irinotecanem, lopinavirem, nefazodonem, neflavinem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, vorikonazolem) a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem, regorafenem) může zvýšit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal. Současné podávání s cytostatickými látkami (včetně flucytosinu) může zhoršit nežádoucí účinky přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal\*\*. **FERTILITA:** Před zahájením podávání přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal zvážte možnost použití pacientů o zachování pohlavních buněk\*\*. **TĚHOTENSTVÍ:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ:** kontraindikováno. **ANTI-KONCEPCE:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 7 měsíců po ukončení léčby u žen a 4 měsíce u mužů. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Dbát zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalemie, hypomagnezémie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrata, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení vitality. Časté: septický šok, sepse, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orbitální kandidóza, lymfopenie, hypoglykémie, hyponatremie, hypofosfatémie, insomnie, cholinergní syndrom, dysgeuzie, hypotenze plicní embolie, embolizace, hluboká žilní tromboza, dyspnoe, dystonie, kolitida, pruritus\*\*, hemoroidy, hypalbuminémie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený INR. Méně časté: bilární sepse, hypersenzitivita, tromboza, hypoxie, ezofagitida, proktitida, kopřivka\*\*, vyrážka\*\*, makulopapulární vyrážka, diskolorace nehtů. **Není známo:\*\*:** anafylaktická/anafylaktoidní reakce, angioedém, erytém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ VLASTNOSTI:** Irinotecan (inhibitor topoisomerasy II) zapouzdřený v lipidové dvovrstvě vezikule nebo lipozomu. Irinotecan je derivátem kamptothecinu. Kamptotheciny působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoisomerasy I. Irinotecan je jako aktivní metabolit SN-38 vytváří reverzibilní vazbu s komplexem topoisomerasy I-DNA a indukují jednovetězovou léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotecan se metabolizuje prostřednictvím karyboxylesteráz na SN-38. SN-38 je z hlediska inhibice topoisomerasy I purifikované z náborových buněčných linií člověka a hladováci přibližně 100krát silnější než irinotecan. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička obsahující 10 ml koncentrátu. **Datum poslední revize textu:** 08/2022. **Registrační číslo:** EU/1/16/1130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Přípravek je k dispozici v lékárnách. **Další informace:** lze získat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111.

\* Pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku  
\*\* Všímejte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal

Z důvodu progresu onemocnění na terapii a motivací pacienta (PS 0-1, váhově stabilní – 80 kg) k další chemoterapii, byla od ledna 2022 zahájena terapie režimem 5-FU/LV/nanoliposomální irinotecan. Chemoterapie byla spojena s gastrointestinální toxicitou (dyspepsie, meteorismus, průjemy G1-2), která ale nevedla k odkladům a redukcím dávek chemoterapie. Po 3 měsících léčby byl re-staging s nálezem stacionárního počtu plicních metastáz a solitárního jaterního ložiska; došlo k poklesu Ca 19-9 (147,6 kU/l). I přes stabilizaci onemocnění a pokles Ca 19-9 nebyl indikován výkon na plicích vzhledem k nejasnému jaternímu ložisku a nenulovým markerům. Pacient pokračoval v zavedené chemoterapii až do konce července 2022, kdy byl aplikován 14. cyklus 5-FU/LV/nanoliposomální irinotecan. Re-stagingové vyšetření prokázalo regresí 3 plicních metastáz (nyní do 7 mm) (Obr. 2). Jaterní ložisko nebylo v rámci re-stagingu popsáno. Současně byl přítomen další pokles Ca-19-9 (42,6 kU/l). Po diskuzi v rámci multidisciplinárního týmu byl pacient vzhledem k příznivé odpovědi na chemoterapii a reziduální nemoci v plicích (3 ložiska) indikován k metastasektomii, která proběhla začátkem září 2022 s histologickým průkazem metastáz adenokarcinomu pankreatu do plic. Následně byl pacient dispenzarizován.

Vzhledem k prakticky vyčerpaným možnostem systémové terapie bylo u pacienta provedeno NGS vyšetření s cílem identifikace potenciálně targetabilních alterací k ev. personalizované terapii v budoucnosti. Vyšetřením byla u pacienta prokázána mutace KRAS G12D, CDKN2A, ATR a BRCA2.

Tři měsíce po plicní metastasektomii byla zachycena opětovná elevace Ca 19-9 (87,7 kU/l) a doplněné PET/CT vyšetření koncem listopadu 2022 prokázalo relaps onemocnění s významným fluidothoraxem pravé plíce s hypermetabolickou uzlinou parasternálně vpravo (obr. 3). Fluidothorax byl opakovaně punktován (2 500 ml...1 250 ml...1 000 ml) a cytologicky byly potvrzeny maligní buňky. Vzhledem k relapsu onemocnění a přítomné sBRCA2 a ATR mutací byla u pacienta zahájena paliativní chemoterapie kombinací cDDP/gemcitabin v prosinci 2022 a pacientovi byl implantován katétr k domácí evakuaci fluidothoraxu. V době zahájení chemoterapie

byla v průběhu měsíce zachycena výrazná dynamika Ca 19-9 (1 821 kU/l). Již po 1. cyklu chemoterapie cDDP/gemcitabin byla patrná klinická odpověď (pokles odpadů z drénu) a došlo k významnému poklesu Ca 19-9 (430,4 kU/l), který pokračoval po 2. cyklu na hodnotu Ca 19-9 (277,8 kU/l) s poklesem na hodnotu Ca 19-9 (228,7 kU/l) po 3. cyklu. Aktuálně pacient pokračuje 4. cyklem cDDP/gemcitabin.

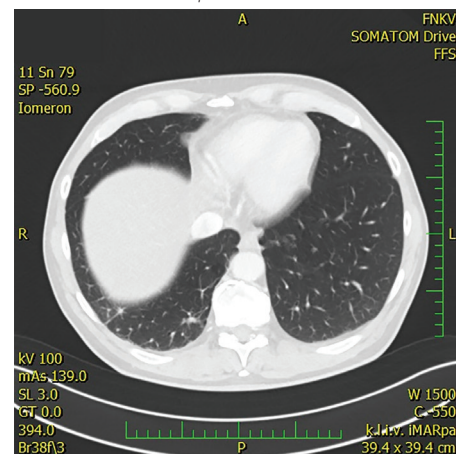
Aktuálně je jeho výkonostní stav PS 0-1 WHO, váha stabilní 80 kg, pacient v současnosti plně vykonává práci stomatologa.

### Diskuze

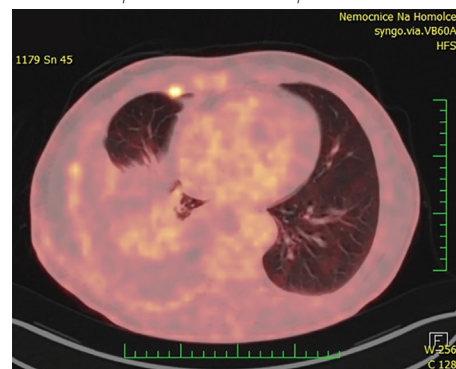
V rámci adjuvantní terapie karcinomu pankreatu je v současnosti standardem režim mFOLFIRINOX, který vedl k signifikantně delšímu přežití pacientů po resekci (5). Aktuálně jsou k dispozici již data 5letého sledování (12). Při mediánu sledování 69,7 měsíce byl mDFS 21,4 měsíce vs. 12,8 měsíce (HR 0,66,  $p < 0,001$ ) ve prospěch mFOLFIRINOX, stejně jako 5letý DFS 26,1 % vs. 19 % mOS byl 53,5 měsíce vs. 35,5 měsíce (HR 0,068,  $p = 0,01$ ) ve prospěch mFOLFIRINOX, stejně jako 5letý OS 43,2 % vs. 31,4 %. Kombinovaný režim vedl rovněž k prodloužení doby do objevení se metastáz (29,4 měsíce vs. 17,7 měsíce, HR 0,64,  $p < 0,01$ ). Medián doby do objevení se vzdálené generalizace byl 12 měsíců u pacientů léčených mFOLFIRINOX a signifikantně častější byly izolované plicní metastázy (39,4 % vs. 24,6 %). V rámci vstupních prognostických faktorů, které byly v univariční analýze signifikantně asociovány s delším celkovým přežitím v rámci s mFOLFIRINOX, tyto byly: lokalizace v těle/ocase slinivky, pT1-2 tumor, pN0, R0 resekce, bez cévní resekce. Jako další významný prediktor delšího OS byla schopnost pacientů absolvovat kompletní 6měsíční adjuvantní terapii i když byla dávková intenzita jednotlivých složek redukována z důvodu hematologické toxicity či neuropatie (HR 0,64,  $p = 0,002$ ).

U pacienta prezentovaného v kazuistice byla doba do objevení se metastáz (3 plicní ložiska) mírně delší než v registrační studii (14 měsíců vs. 12 měsíců) i přes nepříznivé vstupní charakteristiky onemocnění (N2, V2, L1, Pn1, R1, cévní resekce). Mírně delší doba do objevení se metastáz je zřejmě multifaktoriální, kdy faktorem, který vedl k dobré lokální kontrole

**Obr. 2.** Plicní metastázy v červenci 2022 – po 14 cyklech 5-FU/leukovorin/nanoliposomální irinotecan



**Obr. 3.** Relaps onemocnění v listopadu 2022



onemocnění i přes R1 resekci a cévní resekci bylo zařazení chemoradioterapie s cílem zvýšení lokální kontroly onemocnění. I v současnosti (34 měsíců od operace) je pacient bez známek lokální recidivy, která by mohla vést ke snížení kvality života z důvodu případné algické symptomatologie. Nicméně postavení adjuvantní chemoradioterapie u pacientů s karcinomem pankreatu je stále kontroverzní (13, 14, 15, 16).

U pacienta byla při zjištění generalizace přibližně 6 měsíců od ukončení adjuvantní chemoterapie indikována paliativní chemoterapie režimem gemcitabin + nab-paclitaxel vzhledem k robustním datům o účinnosti (7). Re-introdukce mFOLFIRINOX-em nebyla zvažována vzhledem ke krátké době bez známek onemocnění i jeho toxicitě. I když je režim gemcitabin + nab-paclitaxel účinný, v případě prezentovaného pacienta byl bez efektu a výsledkem byla progresse onemocnění (jaterní ložisko + elevace markerů) jako nejlepší odpověď již v rámci prvního re-stagingu po 3 měsících léčby. Nicméně je potřeba zmínit, že v rámci studie MPACT bylo v adjuvanci před objevením se metastáz

léčeno pouze zlomek pacientů (4% – chemoterapie, 3% radioterapie) (7). Navíc MPACT studie byla publikována v roce 2013 a studie s adjuvantním mFOLFIRINOX až v roce 2018, a tedy žádný z pacientů v rámci studie MPACT nebyl předléčen mFOLFIRINOX, který může významně ovlivnit senzitivitu na další terapii a tím být důvodem inefektivnosti gemcitabin + nab-paclitaxel u našeho pacienta.

Při progresi na režimu gemcitabin + nab-paclitaxel byl pacient následně léčen kombinací 5-FU/leukovorin/nanolipozomální irinotecan vzhledem k pozitivním výsledkům studie NAPOLI-1 (9). V rámci celkové populace registrační studie byl PFS pacientů 3,1 měsíce a OS 6,1 měsíce. Analýza per protokol populace (definováno jako pacienti, kteří obdrželi >80% plánované dávky v průběhu prvních 6 týdnů terapie) prokázala PFS 4,3 měsíce a OS 8,9% měsíce (17). Prezentovaný pacient byl na terapii 5-FU/leukovorin/nanolipozomální irinotecan po dobu 14 cyklů = 7 měsíců terapie, kdy nejen že nedošlo k progresi onemocnění, ale byla pozorována radiologická odpověď (parciální odpověď dle RECIST v1.1, pouze u 17% pacientů v rámci studie (18)) a sérologická odpověď, která umožnila metastasektomii reziduálních 3 ložisek. Zajímavé je, že i když pacient byl předléčen irinotecanem v adjuvantním podání, tak měl dlouhotrvající

benefit z terapie nanolipozomálním irinotecanem (Onivyde), který byl významně delší než u pacientů v registrační studii, kteří jim předléčení nebyli. Předléčenost irinotecanem byla identifikována jako negativní prognostický marker v podskupinové analýze studie NAPOLI-1 (HR 1,25) (19). Nicméně, metastázy se u pacienta objevily až přibližně 7 měsíců od ukončení adjuvantní chemoterapie režimem FOLFIRI, a tedy se mohlo jednat o odlišnou populaci buněk s dobrou senzitivitou na nanolipozomální irinotecan.

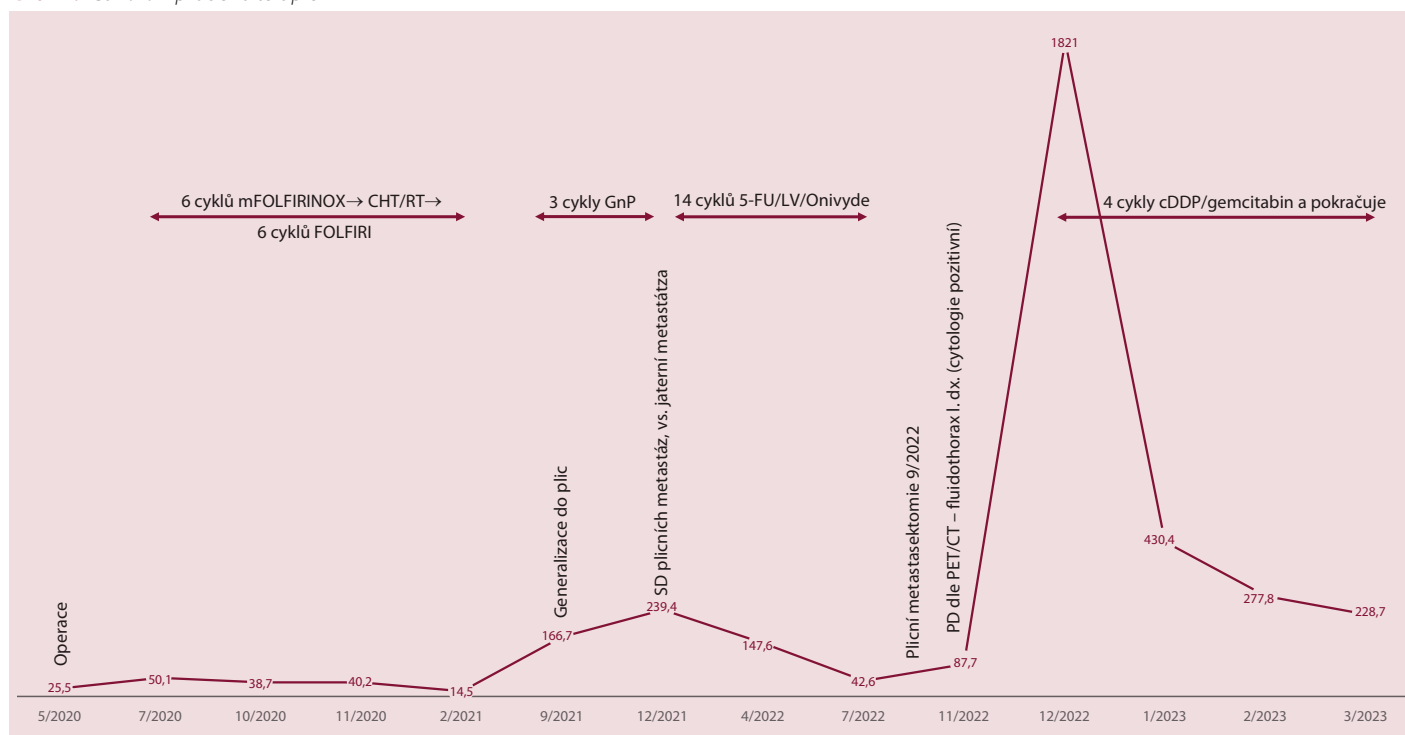
U pacienta vzhledem k příznivé odpovědi (radiologické a sérologické) na systémovou terapii byla indikována plicní metastasektomie v rámci oligometastatického onemocnění. Onkologický benefit a přijatelná míra pooperační morbidity byly prokázány zejména u pacientů s delším DFS od operace primárního tumoru, nižším gradingem a nižší hodnotou Ca 19-9 (20, 21).

Nicméně u pacienta již necelé 3 měsíce po resekci reziduálních 3 plicních ložisek došlo k relapsu onemocnění ve formě objemného recidivujícího fluidothoraxu, který byl cytologicky maligní a agresivitu onemocnění dokládala významná dynamika elevace Ca 19-9 (87,7 kU/l v 11/2022 a 1821 kU/l v 12/2022). Již dříve provedeno NGS vyšetření z resekatu primárního nádoru prokázalo přítomnost poten-

ciálně targetabilních alterací, resp. prediktory efektu chemoterapie platinovými deriváty (sBRCA2, ATR) u pacienta. Z tohoto důvodu nebyla zvažována re-introdukce režimu 5-FU/leukovorin/nanolipozomální irinotecan i když byl u pacienta s efektem a nedošlo k progresi onemocnění.

Existuje řada prací, které benefit terapie platinovými deriváty u pacientů s DDR/HRD defekty potvrzují. Počtem zařazených pacientů rozsáhlá studie je od Pishvaian et al. (22), kteří v rámci programu KYT hodnotili postavení terapie platinovými deriváty v populaci 820 pacientů s přítomností DDR/HRD i nad rámec běžných mutací v BRCA1, BRCA2 a PALB2. V práci nebyl prokázán prognostický význam ne/přítomnosti DDR/HRD na celkové přežití jak v populaci pacientů (neléčení platinovým derivátem) po resekci primárního tumoru, tak v populaci pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu. Jednoznačně ale byl prokázán prediktivní význam přítomnosti DDR/HRD pro efektivitu terapie platinovými deriváty (FOLFIRINOX, FOLFOX, cDDP, resp. cDDP/gemcitabin). V populaci pacientů (n = 53) s DDR/HRD metastatickým karcinomem pankreatu a léčených platinovým derivátem byl mOS 2,37 roku vs. 1,45 roku u pacientů (n = 258) léčených platinovým derivátem, ale bez přítomnosti DDR/HRD

**Graf 1.** Ca 19-9 v průběhu terapie



(HR 0,44,  $p = 000072$ ). Benefit terapie platinovými deriváty se promítá i do prodloužení PFS v populaci pacientů s DDR/HRD a navíc byl pozorován bez ohledu na linii léčby, ve které byl platinový derivát aplikován (1.–3. linie léčby). Je známo, že DDR/HRD dráha je tvořena sítí více než 50 různých genů, které kódují enzymy účastnící se reparace poškození DNA. Autoři geny této dráhy rozdělili do 3 různých podskupin s cílem identifikovat, která alterace má největší prediktivní význam pro terapii platinovými deriváty. Vzhledem k velmi nízkým počtům v jednotlivých podskupinách toto nebylo možné identifikovat, nicméně jakákoliv podskupina DDR/HRD predikovala benefit z terapie platinovým derivátem (22). Další práce benefit terapie platinovými deriváty v populaci DDR/HRD pacientů potvrzují (23, 24, 25).

Skutečnost, že nádory pacientů s defekty v systému DDR/HRD jsou více citlivé k chemoterapii platinovými deriváty, lze využít i v rámci cílené terapie ve smyslu následného použití PARP inhibitorů. PARP inhibitory vedou k tzv.

syntetické letalitě u pacientů s DDR/HRD defekty primárně léčených platinovým derivátem prostřednictvím inhibice homologní rekombinace, což vede k akumulaci jedno- a dvouvláknových zlomů a apoptóze nádorové buňky. Jedinou studií fáze III studující PARP inhibitor u pacientů s gBRCA1, gBRCA2 metastatickým karcinom pankreatu je POLO trial. Pacienti po 4 měsíční chemoterapii platinovým derivátem, pokud byli bez progresu, byli randomizováni v poměru 3:2 k maintenance olaparibem, nebo k placebo. Pacienti v rameni s olaparibem měli delší mPFS než pacienti v rameni s placebem (7,4 měsíce vs. 3,8 měsíce, HR 0,54). Nicméně studie neprokázala rozdíl mezi rameny v parametru mOS (19,0 měsíce vs. 19,2 měsíce), i když více pacientů v rameni s olaparibem přežilo 2, resp. 3 roky od zahájení (10, 11). Aktuálně nevyřešenou otázkou je identifikace této podskupiny, která může mít dlouhodobý benefit z terapie.

V případě prezentovaného pacienta nebyla zachycena gBRCA1, gBRCA2 mutace. Na druhou stranu přítomnost sBRCA2 mutace je

spojena s významnou odpovědí na aktuální režim cDDP/gemcitabin a lze tedy v budoucnu zvažovat případnou maintenance terapii PARP inhibitory. I když výše zmiňována studie POLO randomizovala pacienty pouze s gBRCA mutací, jsou k dispozici práce, které dokládají, že i pacienti s sBRCA2 mutací mají benefit z maintenance rucaparibem (26, 27).

## Závěr

Kazuistika pacienta je důkazem významu multidisciplinárního přístupu v léčbě pacientů s karcinomem pankreatu. Základem terapie metastatického onemocnění je vždy systémová léčba, která u části pacientů může umožnit potenciálně kurativní chirurgický výkon i v rámci oligometastatického onemocnění. Navíc, díky pokrokům v molekulární biologii a genetice a široké dostupnosti NGS vyšetření jsme schopni lépe personalizovat terapii ve vybraných případech s cílem maximalizovat benefit terapie a ušetřit pacienta potenciálně neefektivní, a navíc toxické léčbě.

## LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Národní onkologický registr (NOR) [20. 1. 2021]. Available from: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
2. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 Suppl 5: v56-68. PMID: 26314780. DOI: 10.1093/annonc/mdv295.
3. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(3):267-77. doi: 10.1001/jama.297.3.267. PMID: 17227978.
4. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-1024. PMID: 28129987. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
5. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(25): 2395-2406. PMID: 30575490. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
6. Burris HA 3<sup>rd</sup>, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403-2413. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403. PMID: 9196156.
7. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-1703. PMID: 24131140. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-1825. PMID: 21561347. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
9. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-557. PMID: 26615328. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1.

10. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157963; PMCID: PMC6810605.
11. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(34):3929-3939. doi: 10.1200/JCO.21.01604. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35834777.
12. Conroy T, Castan F, Lopez A, et al. Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(11):1571-1578. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3829. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2023 Jan 1;9(1):151. PMID: 36048453; PMCID: PMC9437831.
13. Abrams RA, Winter KA, Safran H, et al. Results of the NRG Oncology/RTOG 0848 Adjuvant Chemotherapy Questionnaire-Erlotinib+Gemcitabine for Resected Cancer of the Pancreatic Head: A Phase II Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(3):173-179. doi: 10.1097/COC.0000000000000633. PMID: 31985516; PMCID: PMC7280743.
14. Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatology*. 2012;12(2):162-169. doi: 10.1016/j.pan.2012.02.002. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22487527.
15. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1095-1103. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70388-7. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24035532.

16. Luo Y. The role of radiotherapy for pancreatic malignancies: a population-based analysis of the SEER database. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(1):76-83. doi: 10.1007/s12094-021-02671-0. Epub 2021 Jul 4. Erratum in: *Clin Transl Oncol*. 2021 Aug 24; PMID: 34219204; PMCID: PMC8732853.
17. Chen LT, Siveke JT, Wang-Gillam A, et al. Survival with nab-IRI (liposomal irinotecan) plus 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in per-protocol and non-per-protocol populations of NAPOLI-1: Expanded analysis of a global phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2018;105:71-78. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.010. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30414528.
18. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer*. 2019;108:78-87. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.007. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30654298.
19. Macarulla Mercadé T, Chen LT, Li CP, et al. Liposomal Irinotecan + 5-FU/LV in Metastatic Pancreatic Cancer: Subgroup Analyses of Patient, Tumor, and Previous Treatment Characteristics in the Pivotal NAPOLI-1 Trial. *Pancreas*. 2020;49(1):62-75. doi: 10.1097/MPA.0000000000001455. Erratum in: *Pancreas*. 2020 Mar;49(3):e27. PMID: 31856081; PMCID: PMC6946097.
20. Ilmer M, Schiergens TS, Renz BW, et al. Oligometastatic pulmonary metastasis in pancreatic cancer patients: Safety and outcome of resection. *Surg Oncol*. 2019;31:16-21. doi: 10.1016/j.suronc.2019.08.010. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31473583.
21. Mashiko T, Nakano A, Masuoka Y, et al. Significance of pulmonary resection in patients with metachronous pulmonary metastasis from pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *BMC Surg*. 2021;21(1):237. doi: 10.1186/s12893-021-01236-w. PMID: 33952223; PMCID: PMC8097936.

22. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Outcomes in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma With Genetic Mutations in DNA Damage Response Pathways: Results From the Know Your Tumor Program. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:1-10. doi: 10.1200/PO.19.00115. PMID: 35100730.

23. Park W, Chen J, Chou JF, et al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. *Clin Cancer Res.* 2020;26(13):3239-3247. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0418. Epub 2020 May 22. PMID: 32444418; PMCID: PMC7380542.

24. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer.* 2020;122(3):333-339. doi: 10.1038/s41416-019-0582-7. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31787751; PMCID: PMC7000723.

25. Yu S, Agarwal P, Mamtani R, et al. Retrospective Survival Analysis of Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and a Germline BRCA or PALB2 Mutation. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:1-11. doi: 10.1200/PO.18.00271. PMID: 35100679.

26. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, et al. Rucaparib Monotherapy in Patients With Pancreatic Cancer and a Known Deleterious BRCA Mutation. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018:PO.17.00316. doi: 10.1200/PO.17.00316. Epub 2018 May 16. PMID: 30051098; PMCID: PMC6057747.

27. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *J Clin Oncol.* 2021;39(22):2497-2505. doi: 10.1200/JCO.21.00003. Epub 2021 May 10. PMID: 33970687.

# Připravujeme do Onkologie

2023  
3

## HLAVNÍ TÉMA – POKROKY V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU U MLADÝCH NEMOCNÝCH

- Hormonální léčba u mladých žen se zaměřením na podání v adjuvanci
- Systémová léčba karcinomů prsu se zárodečnou mutací (BRCA1/2 a jiné mutace)
- HER2 pozitivní karcinom prsu – eskalace a deeskalace terapie v kontextu mladých pacientek s karcinomem prsu
- Zachování fertility u mladých pacientek s karcinomem prsu včetně nosiček mutací v genu BRCA1/2
- Strategie léčby TNBC u mladých pacientek – léčíme je jinak?
- Gravidita a karcinom prsu

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Re-challenge anti-EGFR preparáty
- Miniinvasivní léčba a aktivní sledování renálního karcinomu
- Současné možnosti léčby malobuněčného CA plic
- Snášlivost antidepresiv a mechanismy jejich nežádoucích účinků s ohledem na jejich použití u onkologicky nemocných

## SDĚLENÍ Z PRAXE

- Efekt imunoterapie a radioterapie v léčbě karcinomu z Merkelových buněk u pacienta s myelodysplastickým syndromem
- Pacientka s upgradujícím gangliogliomem
- Léčba trifluridinem/ipiracilem ve III. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu u pacientky s projevy toxicity při předchozí systémové léčbě

▼  
VYCHÁZÍ  
V  
ČERVNU

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# Vliv cílené léčby BRAF a MEK inhibitory na imunitní systém u metastazujícího melanomu

Linda Řandová<sup>1</sup>, Ondřej Kodet<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Anatomický ústav, 1. LF UK v Praze

<sup>3</sup>BIOCEV – Biotechnologické a biomedicínské centrum Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci u Prahy

Cílená léčba BRAF a MEK inhibitory patří mezi základní pilíře celkové léčby pacientů s BRAF mutovaným melanomem. Navzdory dobré terapeutické odpovědi je tato léčba zatížena brzkým vznikem rezistence. Určitou možností, jak tuto rezistenci překonat, je kombinace cílené terapie a imunoterapie. Samotné BRAF mutované melanomy mají imunosupresivní vlastnosti, které stimuluje nádorové mikroprostředí. Cílená léčba BRAF a MEK inhibitory významně ovlivňuje imunitní nádorové mikroprostředí, které by mohlo podporovat použití kombinované terapie s *checkpoint* inhibitory. Tyto poznatky však zatím nebyly podpořeny v klinických studiích. Práce přináší pohled na současné znalosti ovlivnění imunitního systému cílenou terapií.

**Klíčová slova:** cílená terapie, BRAF inhibitory, MEK inhibitory, *checkpoint* inhibitory, melanom, imunitní mikroprostředí.

## Effect of target therapy with BRAF and MEK inhibitors on the immune system in metastatic melanoma

Target therapy with BRAF and MEK inhibitors is one of the main pillars of treating patients with BRAF-mutated melanoma. Despite a good therapeutic response, this treatment is burdened by early development resistance. A particular possibility to overcome this resistance is the combination of target therapy and immunotherapy. BRAF-mutated melanomas themselves have immunosuppressive properties that stimulate the tumour microenvironment. Target therapy with BRAF and MEK inhibitors significantly affects the immune tumour microenvironment, which could support the use of combination therapy with *checkpoint* inhibitors. However, these findings have not yet been supported in clinical studies. The work provides insight into the current knowledge of the influence of the immune system by target therapy.

**Key words:** targeted therapy, BRAF inhibitors, MEK inhibitors, *checkpoint* inhibitors, melanoma, immune microenvironment.

## Úvod

BRAF inhibitory představují možnost cílené terapie nádorů s přítomnou somatickou mutací genu BRAF V600 (V600E, vzácněji i V600K a V600R). Zavedení této terapie v léčbě metastazujícího melanomu přineslo zlomový okamžik s velkou mírou terapeutických odpovědí. Prvotní nadějně výsledky byly zatíženy brzkým vznikem nádorové rezistence a selháním terapie. Vemurafenib, první BRAF inhibitor, který byl zaveden do klinického testování ve studii BRIM-3 byl

hodnocen oproti monoterapii dakarbazinem. Terapeutická odpověď byla až 53 %, což byla hodnota do té doby nezaznamenaná v léčbě metastazujícího melanomu. Celkové přežití (OS) u pacientů léčených vemurafenibem bylo 13,6 měsíce proti 9,7 měsícům u pacientů léčených pouze dakarbazinem (míra rizika (HR): 0,70, 95%; interval spolehlivosti (CI): 0,57–0,87,  $p = 0,0008$ ) (1). Vznik nádorové rezistence a selhání této terapie demonstrují data u dlouhodobého sledování, kdy poměr počtu OS v prvním roce léčby byl 56 % paci-

entů na léčbě vemurafenibem oproti 46 % na terapii dakarbazinem. Ve 4. roce sledování byl tento poměr OS již pouze 17 % pacientů ku 16 % pacientům na terapii dakarbazinem (2). Poměrně záhy byla zveřejněna data klinické studie BREAK-3, ve které byl testován druhý BRAF inhibitor dabrafenib, který zaznamenal podobnou terapeutickou účinnost jako vemurafenib (3). Vzhledem k rychlému nástupu rezistence při terapii BRAF inhibitory (6–9 měsíců) byla hledána cesta k potencování efektu a překonání alespoň některých mechanismů



doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.  
Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha  
ondrej.kodet@vfn.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(2):108-112  
Článek přijat redakcí: 23. 3. 2023  
Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2023

BRAFTOVI v kombinaci s přípravkem MEKTOVI je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací BRAF V600. <sup>1,2</sup>

# THE POWER TO GO BEYOND

FÁZE III.

**BRAFTOVI+MEKTOVI vs Vemurafenib**

mPFS 14,9 měs. vs 7,3 měs. (HR=0,54 [95% CI=0,41-0,71], p<0,001),  
mOS 33,6 měs. vs 16,9 měs. (HR=0,61 [95% CI=0,47-0,79], p<0,0001)  
s příznivým bezpečnostním profilem <sup>1-4</sup>

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**BRAFTOVI 50 mg tvrdé tobolky, BRAFTOVI 75 mg tvrdé tobolky**

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek). Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku (dále jen SPC), bod 4.8.

**SLOŽENÍ:** Každá tvrdá tobolka obsahuje 50 mg, resp. 75 mg encorafenibu. **INDIKACE:** Encorafenib v kombinaci s binimetinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF (viz SPC body 4.4 a 5.1). V kombinaci s cetuximabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC) s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou léčbu (viz SPC body 4.4 a 5.1). **DÁVKOVÁNÍ: Melanom:** Doporučená dávka encorafenibu je 450 mg (šest 75 mg tobolek) jednou denně v kombinaci s binimetinibem. **Kolorektální karcinom:** Doporučená dávka encorafenibu je 300 mg (čtyři 75mg tobolek) jednou denně, v kombinaci s cetuximabem. **Úprava dávkování:** Nové: Při druhém snížení dávky u léčby melanomu: Tři 75mg (225 mg) tobolek jednou denně, dále viz SPC, bod 4.2. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Encorafenib se má podávat v kombinaci s binimetinibem (u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF) nebo v kombinaci s cetuximabem (u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu BRAF). Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu binimetinibem nebo cetuximabem viz bod 4.4 SPC binimetinibu nebo cetuximabu. **INTERAKCE:** Encorafenib je primárně metabolizován CYP3A4. Během léčby encorafenibem je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných inhibitorů CYP3A. Pokud je souběžné podávání nezbytné, má se pečlivě monitorovat bezpečnost pacientů. Při současném podávání středně silných inhibitorů CYP3A s encorafenibem je třeba postupovat s opatrností. Souběžné podávání encorafenibu se substráty OATP1B1, OATP1B3 nebo BCRP (jako je například rosuvastatin, atorvastatin, metotrexát) může způsobit zvýšení koncentrací substrátů (viz bod 5.2). Podrobněji v SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté, které se objevily v monoterapii, kombinaci s binimetinibem a v kombinaci s cetuximabem: kožní papilom, melanocytární névus, anemie, snížení chuti k jídlu, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgezie, závrať, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, průjem, PPES, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, erytém, hyperpigmentace kůže, akneiformní dermatitida, artralgie, myalgie, myopatie, bolest končetin, únava, pyrexie, periferní edém, zvýšení kreatinofosfokinázy v krvi, GGT a aminotransferáz. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu k ochraně před vlhkostí. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** PIERRE FABRE MEDICAMENT, Les Cauquillous, Lavaur, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Braftovi 50 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/001 (28x1 tvrdých tobolek); EU/1/18/1314/003 (112x1 tvrdých tobolek); Braftovi 75 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/002 (42x1 tvrdých tobolek), EU/1/18/1314/004 (168x1 tvrdých tobolek). Všechna balení nemusí být na trhu. **DATUM REVIZE TEXTU:** 07/2022. Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) nebo na adrese: Pierre Fabre Medicament s.r.o., Kolbenova 1021/9, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: [info.cz@pierre-fabre.com](mailto:info.cz@pierre-fabre.com). **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je u indikovaných pacientů s maligním melanomem a kolorektálním karcinomem hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

\* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku (SPC).

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**MEKTOVI 15 mg potahované tablety**

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek). Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku (dále jen SPC), bod 4.8.

**SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje binimetinibum 15 mg. Pomocná látka se známým účinkem: laktóza. **INDIKACE:** V kombinaci s encorafenibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. **DÁVKOVÁNÍ V KOMBINACI S ENKORAFENIBEM:** Doporučená dávka binimetinibu je 45 mg (tři 15 mg tablety) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 90 mg, s přibližně 12 hodinovým odstupem. Úprava dávky je popsána v SPC, bod 4.2. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Binimetinib se má podávat v kombinaci s encorafenibem. Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu encorafenibem viz bod 4.4 SPC encorafenibu. **INTERAKCE:** Induktory enzymů CYP1A2 a induktory transportu přes Pgp (jako je třeba kofeín nebo fenytoin) mohou snižovat expozici binimetinibu, což může vést k poklesu jeho účinnosti. Binimetinib je potenciálním induktorem CYP1A2 a při jeho současném podávání se senzitivními substráty (jako je duloxetin nebo theofylin) je zapotřebí postupovat s opatrností. Podrobněji v SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté: anemie, periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, bolest břicha, průjem, zvracení, nauzea, zácpa, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie, bolest zad, bolest končetin, pyrexie, periferní edém, únava, zvýšení kreatinofosfokinázy v krvi, aminotransferáz a GGT. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** PIERRE FABRE MEDICAMENT, Les Cauquillous, Lavaur, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/18/1315/001 (84 potahovaných tablet), EU/1/18/1315/002 (168 potahovaných tablet). **DATUM REVIZE TEXTU:** 01/2022. Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) nebo na adrese: Pierre Fabre Medicament s.r.o., Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: [info.cz@pierre-fabre.com](mailto:info.cz@pierre-fabre.com). **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je hrazen indikovaným pacientům z prostředků Veřejného zdravotního pojištění.

## Reference:

1. BRAFTOVI, SPC, kap. 5.1.2. MEKTOVI SPC, kap. 5.1.3. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma: a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, March 21, 2018. doi:10.1016/S1470-2045 (18)30142-6. 4. Dummer R; Abstract #9504. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma, June 4, 2018. Gogas H; Abstract #9567 Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study, June 4, 2018.

rezistence (4, 5). Proto byla zavedena kombinovaná terapie BRAF a MEK (MEK1/2, trametinib, cobimetinib) inhibitory s cílenou inhibicí v dalším stupni MAP kinázové signalizace (5). Trametinib a cobimetinib patří mezi selektivní reverzibilní inhibitory MEK 1/2 kináz, které jsou součástí MAP kinázové intracelulární signalizace. Jedná se o kinázový protein, který je uložen mezi proteinem BRAF a ERK kinázou. První inhibitor trametinib ukázal významnou účinnost v kombinaci s dabrafenibem ve studii COMBI-D. Cobimetinib byl zkoušen v kombinaci s vemurafenibem ve studii COMBI-V. Obě kombinace ve studiích prokázaly statisticky významné zlepšení celkového přežití a přežití bez progresu oproti monoterapii jen BRAF inhibitory. V dlouhodobém přežití byly výsledky obou studií spojeny (211 ve studii COMBI-D a 352 ve studii COMBI-V). Celková míra přežití do progresu (PFS) byla 21 % (95 % CI, 17–24) po 4 letech a 19 % (95 % CI, 15–22) po 5 letech. Celková míra OS byla 37 % (95 % CI, 33–42) po 4 letech a 34 % (95 % CI, 30–38) po 5 letech. Kompletní terapeutická odpověď byla u 109 pacientů (19%) a byla spojena s dlouhodobým efektem a trváním remise (6). Třetí dvojice BRAF a MEK inhibitorů, resp. encorafenibu a binimetinibu byla testována ve studii Columbus sledující efekt zmíněných inhibitorů oproti monoterapii vemurafenibem či encorafenibem. Medián sledování pro OS byl 36,8 měsíce (95 % CI, 0,47–0,79), medián OS pro kombinaci encorafenibu s binimetinibem byl 33,6 měsíce (95 % CI, 24,4–39,2) ve srovnání s 16,9 měsíci (95 % CI, 14,0–24,5) při terapii vemurafenibem (HR 0,61; 95 % CI, 0,47–0,79;  $p < 0,0001$ ) (7). Tato studie prokázala na zatím nejlepší dlouhodobé výsledky OS pacientů na kombinované terapii BRAF a MEK inhibitory.

Výše popsané studie a znalosti o efektu imunoterapie melanomu *checkpoint* inhibitory nabídl možnost kombinované terapie, která by mohla navodit vyšší míru terapeutických odpovědí a současně prodloužit terapeutickou odpověď u pacientů s BRAF mutovaným melanomem (8). Jednou z těchto kombinací byla studie COMBI-i, která navíc zavedla třetí anti-PD-1 protilátku spartalizumab. Dostupná data z klinické fáze 1 a 2, při sledování 1 rok, byl OS 85,9 % (95% CI, 69–94) a kompletní remise byla pozorována dokonce u 1/3 všech pacientů (9). Tyto výsledky ukázaly

na poměrně zajímavé možnosti léčby, ale z posledních uveřejněných dat bohužel vyplývá, že kombinovaná terapie anti-PD-1 s cílenou terapií signifikantně neprodloužila PFS oproti kombinaci placebo a cílené terapie. Medián sledování byl 27,2 měsíce a medián PFS byl v kombinaci 16,2 měsíce oproti 12,0 měsícům v kombinaci jen s placebem (HR, 0,82; 95 % CI, 0,655–1,027;  $p = 0,042$ ). Očekávané PFS po 12 měsících léčby bylo 58% oproti 50% pacientů a po 24 měsících terapie 44% oproti 36% pacientů. Tyto statistické údaje nepotvrdily původním očekávání a údaje z předchozích fází klinického testování (10). Výsledky této studie ukázaly na nutnost důslednějšího prozkoumání případného vlivu BRAF a MEK inhibitorů na imunitní systém, protože nadále je případná kombinace těchto léčiv jednou z možností k dosažení efektivnější a dlouhodobější terapie u pacientů s přítomnou BRAF mutací.

### BRAF mutované nádory indukují imunitní „únikové“ mechanismy

Řada studií naznačuje, že BRAF mutované nádory, včetně melanomu, vytvářejí únikové mechanismy vedoucí k tzv. „cold“ (chudému) imunitnímu nádorovému mikroprostředí, které není schopno vytvořit adekvátní protinádorovou odpověď. BRAF mutované melanomy mohou vytvořit imunosupresivní mikroprostředí, které brání prezentaci nádorových antigenů antigen prezentujícími buňkám, jako jsou dendritické buňky (DC) a makrofágy, a tak i následně stimulaci T-lymfocytů. Ho a jeho spolupracovníci zjistili, že v počátečních fázích BRAF mutovaných nádorů je snížena exprese IFN gama, TNF alfa, IL-2 a např. exprese CD40L na CD4<sup>+</sup> nádor infiltrujících lymfocytech (TILs) (11). Signalizace CD40/CD40L a IFN gama jsou zásadní imunologické faktory, které mohou zlepšit diferenciaci DC a pomáhají posílit aktivaci CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů (12). Navíc, nádor infiltrující dendritické buňky (TIDCs) izolované z BRAFV600E/PTEN melanomů nejsou schopny stimulovat proliferaci gp100-specifických (Pmel) CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů (11). V další řadě je snížena polarizace makrofágů M1 fenotypu, které produkují např. cytokiny IL-1 $\beta$ , IL-12 a pomáhají vytvářet protinádorové mikroprostředí (11–13). Posílené makrofágy s M2 polarizací produkují IL-10 a VEGF a tlumí tak imunitní protinádoro-

vou odpověď (13). Další cestou ovlivnění imunitního systému je adekvátní exprese HLA molekul. MAP kinázová signalizace se ukázala jako dominantní regulátor exprese molekul HLA I. třídy. Bradley a jeho spolupracovníci prokázali, že BRAF mutované melanomy snižují expresi molekuly HLA I. třídy na svém buněčném povrchu prostřednictvím intracelulární posílené signalizace BRAF mutovanou kinázou (14). Celkově tyto výsledky ukazují, že konstitutivní upregulace signální dráhy MAP kinázy mutací genu BRAF může vést k pro-tumorogennímu mikroprostředí s potlačením protinádorové imunitní odpovědi.

### Aktivace imunitního systému cílenou léčbou BRAF a MEK inhibitory

Vzhledem ke klinickým možnostem použití kombinované terapie BRAF a MEK inhibitory a po jejich selhání použití imunoterapie *checkpoint* inhibitory je důležité porozumět působení cílené terapie na nádorové imunitní mikroprostředí. BRAF a MEK inhibitory významně indukují protinádorovou imunitní reakci. BRAF inhibitory zvyšují expresi MHC molekul a indukují protinádorovou imunitní odpověď pomocí stimulace CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů (15). Situace u MEK inhibitorů je komplikovanější, jelikož jejich samotné podání posiluje spíše imunosupresivní účinky protinádorové imunitní reakce T-lymfocyty aktivací TCR receptoru a následně dochází k indukci apoptózy nádorově specifických T-lymfocytů. Tento imunosupresivní efekt lze blokovat např. použitím agonistů IL-15, který stimuluje T-lymfocyty pomocí aktivace PI3K kinázy (16). V *in vitro* modelování bylo navíc prokázáno, že MEK inhibitor trametinib může inhibovat funkci CD4<sup>+</sup> T-lymfocytů, který lze blokovat použitím CD3/CD28 protilátek. Některé tyto poznatky nebyly ale potvrzeny v *in vivo* experimentech (17, 18). Obecně platí, že terapie BRAF a MEK inhibitory koreluje s infiltrací T-lymfocytů do nádorů a napomáhá vzniku nádor infiltrujících lymfocytů (TILs). Dostatečná infiltrace nádoru TILs je spojena s lepší terapeutickou odpovědí melanomu na *checkpoint* inhibitory. Zásadní musí být i dostatečná stimulace TILs nádorovými neoantigeny, která by v ideálním případě během cílené terapie BRAF a MEK inhibitory měla být dostatečná (díky rozpadu nádorových buněk). Na druhé straně může

docházet k navození ztrátě především nádorových CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů (snížení efektorové části TILs) a infiltraci nádoru nádorově asociovanými makrofágy (CAMs), což může vést k navození rezistence na imunoterapii u metastatického melanomu (19, 20). V klinických studiích s BRAF inhibitory nebyl prokázán vliv na ovlivnění sekrece prozánětlivých cytokinů (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) a jejich koncentraci v séru oproti zdravým dárčům (21), ale dochází k významné aktivaci MAP kinázové signalizace pomocí zvýšené fosforylace ERK kinázy u BRAF nemutovaných buněk (BRAF<sup>wt</sup>), včetně CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů. Tato patologická aktivace se může odrazit v neadekvátní (paradoxní) diferenciaci a proliferaci T-lymfocytů (22). Navzdory těmto znalostem, mechanismy, kterými cílená léčba BRAF a MEK inhibitory ovlivňují fenotyp, funkci T-lymfocytů a formování samotných TILs v nádoru, nejsou zcela ještě pochopeny.

## Imunomodulační účinek cílené terapie

Poměrně zajímavý je imunomodulační efekt BRAF a MEK inhibitorů, který je popsán v některých preklinických, ale i klinických studiích. Tyto studie poukazují na nízkou infiltraci T-lymfocytů u BRAF V600E mutovaných melanomů. Navíc byla prokázána i vyšší hladina imunosupresivních faktorů, které se podílejí na ochraně nádorových melanocytů před aktivitou imunitního systému (23–25). Kombinovaná terapie BRAF a MEK inhibitory může navodit změny v imunologickém chování melanomu, které v důsledku vedou k překonání poměrně zásadní imunologické tolerance nádoru (26). Wilmott a jeho kolegové našli překvapivě vyšší zánětlivý infiltrát TILs v biopsiích z melanomů odebraných již po týdnu léčby BRAF inhibitory ve srovnání s původní biopsií ze stejných ložisek před zahájením terapie. Navíc byl prokázán

vyšší peritumorózní infiltrát CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů, který koreloval i s redukcí nádorové tkáně při terapii BRAF inhibitory (27). Redukce nádorové tkáně při cílené terapii je spojena s apoptózou a nekrózou nádorových buněk a následným uvolněním nádorových neoantigenů, které mohou účinně stimulovat funkce imunitního systému v protinádorové imunitní odpovědi. Vedle uvolnění antigenů, jako jsou Melan-A/MART-1, glykoprotein-100 (gp100), nebo protein související s tyrozinázou 1 a 2, dochází ke zvýšení sérových hladin cytokinů INF-gama, TNF-alfa a snížení hladiny imunosupresivních cytokinů a chemokinů IL-8 a IL-6 (26, 28). Tyto poznatky podporují předchozí znalosti o podpoře TILs v melanomu při cílené terapii a snahu k možné kombinaci imunoterapie a cílené terapie BRAF a MEK inhibitory u melanomu (20). Bohužel se ukazuje, že efekt stimulující imunitní systém při použití cílené terapie se s délkou léčby neprohlubuje, ale naopak snižuje. To ukazují práce srovnávající léčbu BRAF a MEK inhibitory, kde pacienti léčení kombinovanou cílenou terapií při progresi měli v bioptických vzorcích nižší infiltrát CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů ve srovnání se vzorky pacientů léčených anti-PD-1 terapií (29). Jednoznačný mechanismus není přesně znám, ale zvažuje se role nedostatečné imunitní odpovědi v důsledku snížené exprese antigenů diferenciaci melanocytů (tyrozináza, melan-A/MART-1 a CSPG4) (30). Je tedy zřejmé, že BRAF a MEK inhibitory významně modulují nádorové mikroprostředí melanomu, ale i samotné nádorové melanocyty. V důsledku cílené terapie tak dochází k významné změně fenotypu nádorových melanocytů a snížení exprese typických melanocytárních znaků diferenciaci.

Tyto studie by mohly vést i k lepšímu načasování kombinace cílené terapie a imunoterapie s návazností na období největší imunitní aktivity. Možnost kombinace cí-

lené terapie a terapie *checkpoint* inhibitory podporuje i detekce vyšší exprese PD-L1 v melanomech po cílené terapii. Na druhé straně ale dochází k aktivaci signalizace c-Jun a STAT3, která se může podílet na imunitně zprostředkované rezistenci na terapii BRAF inhibitory (31, 32).

## Závěr

I když se zdá, že imunoterapie *checkpoint* inhibitory je ideální formou léčby po selhání cílené terapie, jednoznačný efekt nemusí být vždy patrný, a především dostatečně predikovatelný. To je dáno horším celkovým stavem pacienta a často i vyšší mírou generalizace onemocnění po selhání jedné léčebné modality. Tyto poznatky a hypotézy lze opřít i o poslední výsledky studie CPDR (COMBI-I) s kombinací BRAF a MEK inhibitorů a terapie anti-PD-1 spartalizumabem, kde překvapivě nebylo potvrzeno signifikantního prodloužení PFS oproti kombinaci cílené terapie s placebem (10). Kriticky je nutné dodat, že samotný spartalizumab (na rozdíl od nivolumabu a pembrolizumabu) nebyl testován v monoterapii u metastazujícího melanomu a jeho efekt je tedy jen odhadován dle zkušeností s anti-PD-1 protilátkami v terapii melanomu. Určitou možností budoucí kombinované cílené léčby a imunoterapie nabízí provedení sekvenční terapie, která je např. využívána u antibiotické léčby k snížení vzniku antimikrobiální rezistence.

*Práce je podpořena:*

*Centrum nádorové ekologie – výzkum nádorového mikroprostředí v organismu podporujícího růst a šíření nádoru.*

*Registrační číslo:*

*CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_019/0000785.*

## LITERATURA

- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. [Internet]. 2011;364(26):2507-2516. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1103782>.
- Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*. 2017;28:2581-2587.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358-365.

- Villanueva J, Vultur A, Herlyn M. Resistance to BRAF inhibitors: unraveling mechanisms and future treatment options. *Cancer Res* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2020 Feb 29];71(23):7137-7140. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22131348>.
- Kakadia S, Yarlagadda N, Awad R, et al. Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma. *Onco Targets Ther*. [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 17];11:7095-7107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30410366>.
- Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melano-

ma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-636.

- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 Feb 29];19(10):1315-1327. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219628>.
- Long GV, Grob JJ, Nathan P, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1743-1754.

## ► PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

VLIV CÍLENÉ LÉČBY BRAF A MEK INHIBITORY NA IMUNITNÍ SYSTÉM U METASTAZUJÍCÍHO MELANOMU

9. Long GV, Lebba C, Atkinson V, et al. The anti-PD-1 antibody spartalizumab (S) in combination with dabrafenib (D) and trametinib (T) in previously untreated patients (pts) with advanced BRAF V600-mutant melanoma: Updated efficacy and safety from parts 1 and 2 of COMBI-i. *J Clin Oncol*. 2019;37(15\_suppl):9531-9531.

10. Nathan P, Dummer R, Long GV, et al. Melanoma and other skin tumors LBA43 Spartalizumab plus dabrafenib and trametinib (Sparta-DabTram) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial. 2020 [cited 2020 Nov 1]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2273>.

11. Ho PC, Meeth KM, Tsui YC, et al. Immune-based antitumor effects of BRAF inhibitors rely on signaling by CD40L and IFN $\gamma$ . *Cancer Res*. 2014;74(12):3205-3217. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3461. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24736544; PMCID: PMC4063281.

12. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, et al. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev*. 2009;229(1):152-172. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x. PMID: 19426221; PMCID: PMC3826168.

13. Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*. 2014;513(7519):559-563. doi: 10.1038/nature13490. Epub 2014 Jul 13. PMID: 25043024; PMCID: PMC4301845.

14. Bradley SD, Chen Z, Melendez B, et al. BRAFV600E Co-opts a Conserved MHC Class I Internalization Pathway to Diminish Antigen Presentation and CD8+ T-cell Recognition of Melanoma. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(6):602-609. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0030. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25795007; PMCID: PMC4457616.

15. Koya RC, Mok S, Otte N, et al. BRAF inhibitor vemurafenib improves the antitumor activity of adoptive cell immunotherapy. *Cancer Res* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2023 Mar 19];72(16):3928-3937. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22693252/>.

16. Allegranza MJ, Rutkowski MR, Stephen TL, et al. IL15 Agonists Overcome the Immunosuppressive Effects of MEK Inhibitors. *Cancer Res* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Mar

19];76(9):2561-2572. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980764/>.

17. Liu L, Mayes PA, Eastman S, et al. The BRAF and MEK Inhibitors Dabrafenib and Trametinib: Effects on Immune Function and in Combination with Immunomodulatory Antibodies Targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1639-51. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2339. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25589619.

18. Hu-Lieskovan S, Mok S, Homet Moreno B, et al. Improved antitumor activity of immunotherapy with BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) melanoma. *Sci Transl Med*. 2015;7(279):279ra41. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa4691. PMID: 25787767; PMCID: PMC4765379.

19. Hugo W, Shi H, Sun L, et al. Non-genomic and Immune Evolution of Melanoma Acquiring MAPKi Resistance. *Cell* [Internet]. 2015 Sep 10 [cited 2020 Feb 29];162(6):1271-1285. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26359985>.

20. Hu-Lieskovan S, Mok S, Homet Moreno B, et al. Improved antitumor activity of immunotherapy with BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) melanoma. *Sci Transl Med* [Internet]. 2015 Mar 18 [cited 2023 Mar 19];7(279). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25787767/>.

21. Hong DS, Vence L, Falchook G, et al. BRAF(V600) inhibitor GSK2118436 targeted inhibition of mutant BRAF in cancer patients does not impair overall immune competency. *Clin Cancer Res*. 2012;18(8):2326-2335. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2515. Epub 2012 Feb 21. Erratum in: *Clin Cancer Res*. 2012 Jul 1;18(13):3715. PMID: 22355009.

22. Callahan MK, Masters G, Pratilas CA, et al. Paradoxical activation of T cells via augmented ERK signaling mediated by a RAF inhibitor. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(1):70-79. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0160. PMID: 24416731; PMCID: PMC3883307.

23. Ebert PJR, Cheung J, Yang Y, et al. MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade. *Immunity* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2020 Feb 29];44(3):609-621. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26944201>.

24. Russo J, Miotto S, Saponeri A, et al. Ultra-low dose rituximab for refractory pemphigus vulgaris: a pilot study. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2020 Feb 6 [cited 2020 Feb 9];14712598.2020.1727440. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2020.1727440>.

dfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2020.1727440.

25. Steinberg SM, Zhang P, Malik BT, et al. BRAF inhibition alleviates immune suppression in murine autochthonous melanoma. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Feb 29];2(11):1044-1050. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25183499>.

26. Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(5):1225-1231.

27. Wilmott JS, Long GV, Howle JR, et al. Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2020 Feb 29];18(5):1386-1394. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156613>.

28. Wilmott JS, Haydu LE, Menzies AM, et al. Dynamics of chemokine, cytokine, and growth factor serum levels in BRAF-mutant melanoma patients during BRAF inhibitor treatment. *J Immunol* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2020 Feb 29];192(5):2505-2513. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24489105>.

29. Cooper ZA, Reuben A, Spencer CN, et al. Distinct clinical patterns and immune infiltrates are observed at time of progression on targeted therapy versus immune checkpoint blockade for melanoma. *Oncoimmunology*. 2016;5(3).

30. Pieper N, Zaremba A, Leonardelli S, et al. Evolution of melanoma cross-resistance to CD8+ T cells and MAPK inhibition in the course of BRAFi treatment. *Oncoimmunology* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2020 Feb 29];7(8):e1450127. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30221038>.

31. Jiang X, Zhou J, Giobbie-Hurder A, et al. The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition. *Clin Cancer Res*. 2013;19(3):598-609.

32. Liu L, Mayes PA, Eastman S, et al. The BRAF and MEK Inhibitors Dabrafenib and Trametinib: Effects on Immune Function and in Combination with Immunomodulatory Antibodies Targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Mar 19];21(7):1639-1651. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589619/>.

# Chcete číst aktuální články časopisu **ONKOLOGIE ON-LINE?**

## Řešením je ELEKTRONICKÉ PŘEDPLATNÉ

- **[www.onkologics.cz](http://www.onkologics.cz)** ČTĚTE IHNEDE v podobě listovačky či ve formátu PDF
- **bez přihlášení/předplatného** jsou články přístupné až **po 1 roce**
- **5 čísel/rok – 660 Kč** (vč. tematických příloh)

Objednávejte  
v našem e-shopu →



[www.solen.cz](http://www.solen.cz)



# Rekonstrukce prsu a radioterapie

Igor Sirák<sup>1</sup>, Aleš Fibír<sup>2</sup>, Igor Slaninka<sup>2</sup>, Adam Paulík<sup>1</sup>, Iveta Kolářová<sup>1</sup>, Petr Motyčka<sup>3</sup>, Jakub Grepel<sup>1</sup>, Petr Paluska<sup>1</sup>, Milan Vošmik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>2</sup>Oddělení plastické a estetické chirurgie a léčby popálenin, Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>3</sup>Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Standardem léčby časných stadií karcinomu prsu je prs šetřící chirurgická léčba, kombinovaná s perioperační léčbou systémovou a pooperační radioterapií. Mastektomie se nadále provádí u pacientek, kterým nelze záchovnou operaci z léčebného či kosmetického hlediska doporučit. Jedná se často o lokálně či regionálně pokročilá onemocnění, kde po mastektomii prakticky vždy následuje adjuvantní radioterapie. S rekonstrukcí prsu po mastektomii se setkáváme stále častěji a tento trend bude dále narůstat i v budoucnosti. S pokroky v medicíně dochází k rozvoji jak chirurgických postupů samotné rekonstrukce, tak i technických možností radioterapie. Otázka správné kombinace a načasování rekonstrukce a adjuvantní radioterapie nadále vyvolává četné otázky, na které se snaží odpovědět následující přehledový článek.

**Klíčová slova:** karcinom prsu, rekonstrukce, radioterapie.

## Breast reconstruction and radiotherapy

Breast-conserving surgical treatment combined with perioperative systemic therapy and postoperative radiotherapy is the standard treatment for early-stage breast carcinoma. Mastectomy continues to be performed in patients in whom breast-conserving surgery cannot be recommended for therapeutic or cosmetic reasons. They often have locally or regionally advanced disease in which mastectomy is virtually always followed by adjuvant radiotherapy. Breast reconstruction following mastectomy is increasingly encountered, and this trend will continue to grow in the future. With advances in medicine, there has been progress in both the surgical procedures used in reconstruction and the technical aspects of radiotherapy. The issue of correct combination and timing of reconstruction and adjuvant radiotherapy continues to raise numerous questions which the present review article attempts to address.

**Key words:** breast carcinoma, reconstruction, radiotherapy.

## Úvod

Adjuvantní radioterapie (RT) po mastektomii snižuje u žen s lokálně pokročilým karcinomem prsu riziko lokální recidivy a současně zvyšuje šance na přežití, a to zejména u pacientek s uzlinovým postižením (1–4). Radioterapie probíhající v terénu po mastektomii a rekonstrukci vede prokazatelně k horšímu kosmetickému efektu a ke zvýšené frekvenci komplikací v rekonstruovaném prsu, ve srovnání s RT po mastektomii bez rekonstrukce (5–11). Současně

rekonstruovaný prs může zvýšit složitost technické aplikace RT. Okamžitá rekonstrukce proto nejsou mezi plastickými chirurgy ani radiačními onkology příliš oblíbené. Na druhou stranu, proběhlá RT v terénu po mastektomii může plastickému chirurgovi a pacientce uzavřít cestu k vhodnému typu rekonstrukce, zejména z důvodu tkáňové insuficience kapsuly (tzv. „tkáňové obálky“) po RT. Některé pacientky samy preferují okamžitou rekonstrukci před odloženou. Hlavním důvodem bývá, že okamžitá re-

konstrukce zmírňuje psychosociální a fyzické následky absolvování mastektomie (12). Požadavky na rekonstrukční operace se zvyšují i díky zvyšujícímu se počtu zachycených genetických predispozic a bilaterálních mastektomií, přičemž až tři čtvrtiny pacientek po oboustranné mastektomii vyžadují následnou rekonstrukci (13).

Podmínkou správného fungování center, která se léčbě pacientek s karcinomem prsu věnují komplexně, je existence multidisciplinárního týmu, ve kterém kromě radio-

diagnostika a klinického onkologa nechybí ani chirurg se znalostmi problematiky rekonstrukčních operací, či radiační onkolog, který bude aplikaci adjuvantní RT zajišťovat. Cílem mezioborového rozhodování je zajištění dlouhodobé spokojenosti pacientky s léčebným a kosmetickým výsledkem za současné minimalizace četností léčebných komplikací při zachování toho nejlepšího onkologického výsledku.

Mezioborové týmy pak v souvislosti rekonstrukce a radioterapie často řeší několik otázek, na které se pokusíme v dalším textu zaměřit.

### Načasování rekonstrukce (okamžitá vs. odložená vs. odložená–okamžitá)

Rekonstrukce může být vztahu k mastektomii okamžitá (v době mastektomie), odložená (s odstupem času po mastektomii a RT), případně může kombinovat oba přístupy (odložená –okamžitá), kdy se v době mastektomie zavádí dočasný tkáňový expandér, který se po dosažení požadované expanze kapsuly vymění za definitivní implantát či autologní tkáň během odloženého výkonu.

Okamžitá rekonstrukce umožňuje zachování obálky prsu a je snazší ji provést po kůži šetřící mastektomii. Cílem okamžité rekonstrukce je proto spíše nahradit chybějící objem prsu než nahradit chybějící kožní kapsulu. V případě odložené rekonstrukce je podstatná část kapsuly pro rekonstrukci často nedostatečná a silně fibrotická a je třeba ji nahradit zdravou kůží z odběrového místa, tj. autologní rekonstrukcí. Odložená rekonstrukce nejen omezuje množství tkáně dostupné pro rekonstrukci, ale také prodlužuje operační jizvu, kterou je pak obtížnější skrýt. Přestože je okamžitá rekonstrukce prsu spojena s lepší kvalitou života než rekonstrukce odložená nebo žádná, považují někteří lékaři potřebu pooperační RT za relativní kontraindikaci okamžité rekonstrukce, a to zejména z důvodu zvýšeného rizika komplikací (porucha hojení, atrofie laloku, nekróza tukové tkáně, ztráta rekonstrukce, atp.) (14–16). Ačkoliv v této otázce napanuje jasný konsenzus, rozhodujeme se k okamžité rekonstrukci nejčastěji u pacientek,

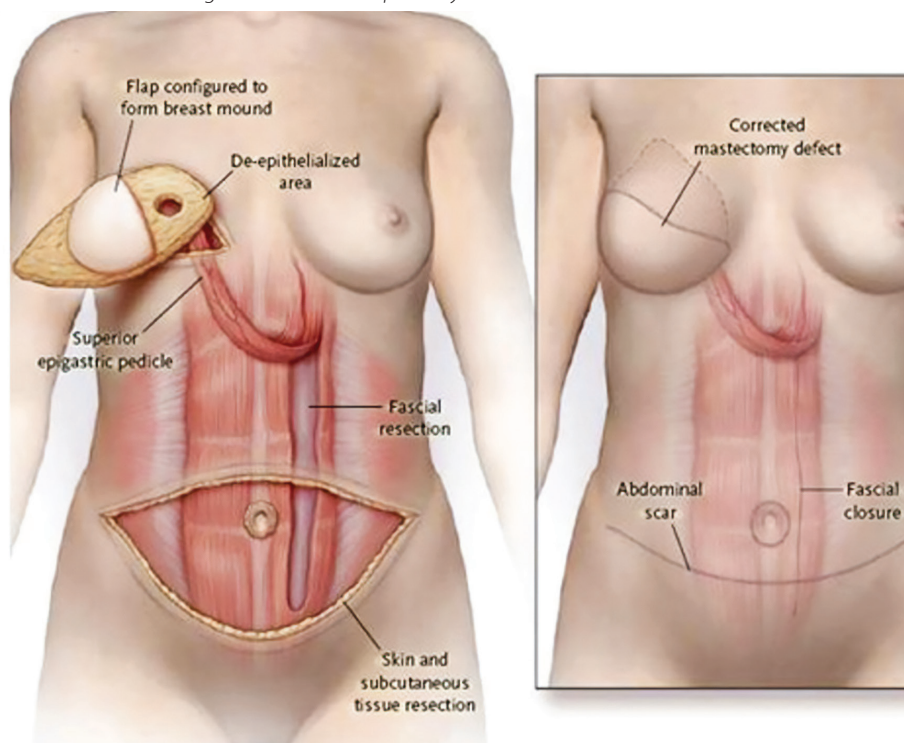
u kterých je riziko potřeby adjuvantní RT minimální (zejména pacientky bez postižení uzlin). Odložená–okamžitá rekonstrukce byla vyvinuta s cílem minimalizovat komplikace spojené s okamžitou rekonstrukcí i v případě potřeby, event. adjuvantní RT. Pacientky, které RT nepotřebují, podstoupí kompletní rekonstrukci pomocí implantátu či autologní tkáně ve druhé době. Naopak pacientky, které RT potřebují, podstoupí ozáření tkáňového expandéru s následnou definitivní rekonstrukcí později. Tento postup umožňuje vyhnout se RT na oblast definitivní rekonstrukce a poskytuje lékaři

i pacientce více času k provedení konečného rozhodnutí.

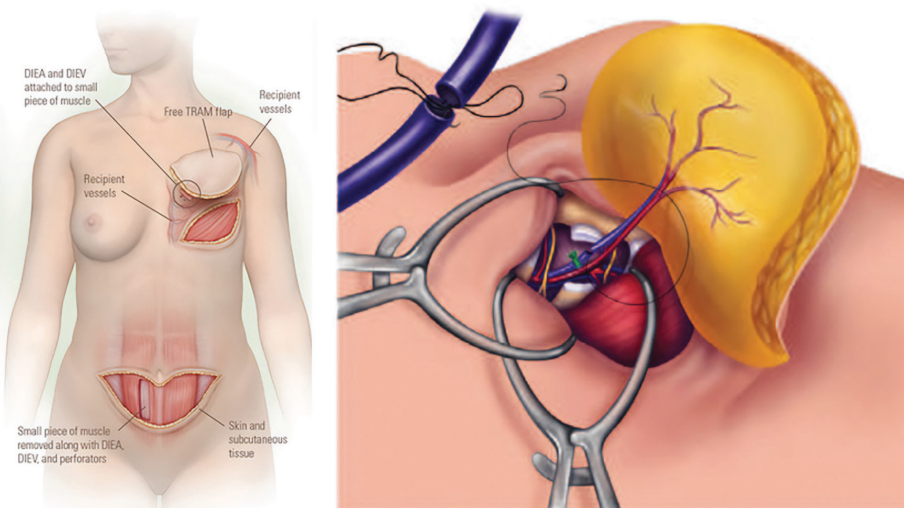
### Typ rekonstrukce (autologní vs. implantáty)

Primárním cílem rekonstrukce prsu je vytvoření oboustranné symetrie. Tento výsledek však závisí na typu zvoleného rekonstrukčního postupu, v závislosti na anatomii pacienta a mnoha dalších faktorech. Obnovu prsního valu lze provést implantátem, autologními tkáněmi, nebo kombinací implantátu a laloku. Na zvolený typ rekonstrukce má vliv několik anatomických

Obr. 1. Příklad autologní rekonstrukce stopkovaným lalokem



Obr. 2. Příklad autologní rekonstrukce volným lalokem



faktorů (velikost a tvar prsu, dostupnost tkání kolem prsu, dostatek tkání v dárcovské oblasti atp.), komorbidity pacientky (obezita, diabetes, kouření) a plánovaná adjuvantní RT. Volba mezi autologní rekonstrukcí či rekonstrukcí implantátem tak musí být pro každou pacientku individuální. Tabulka 1 předkládá výhody a nevýhody implantací a autologních rekonstrukcí.

Autologní tkáňová rekonstrukce prsu se týká použití vlastních tkání pacientky odebraných z jiné části těla, kde je přebytečný tuk a kůže, k obnovení objemu prsu a případně i kůže po mastektomii. Rekonstrukce autologní tkáně je indikována u žen, které se chtějí vyhnout použití implantátů, u kterých selhala rekonstrukce implantátu dříve, nebo které jsou špatnými kandidátkami na rekonstrukci implantátem (tvar prsu, habitus pacientky, rozsáhlejší jizvy po mastektomii atp.). Pro autologní rekonstrukci lze použít různá dárcovská místa, včetně břicha, infra-umbilikální oblasti, zad, stehna nebo hýždí. Kůže, tuk a svaly mohou být přeneseny s jejich původním neporušeným krevním zásobením (tzv. stopkované laloky, Obr. 1), nebo mohou být od krevního zásobení fyzicky odděleny a znovu připojeny k cévám v místě příjemce (volné laloky, Obr. 2). Autologní rekonstrukce jsou mnohými plastickými chirurgy považovány za zlatý standard, protože jsou měkčí, lze je individuálně tvarovat pro pacientku, stárnou přirozeněji s kontralaterálním prsem a lze je použít k náhradě poškozených nebo zjizvených tkání. Na rozdíl od implantátů se autologní tkáně neobalují do fibrózních kapsulí a mohou být umístěny subkutánně v anatomické lokalizaci chybějícího prsu. Autologní rekonstrukce má také lépe vnímané estetické výsledky ze strany lékaře i pacienta ve srovnání s implantáty (17–20). Autologní rekonstrukce však mohou vést k morbiditě dárcovské oblasti, či ischemii a odhojení laloku a obvykle vyžadují delší dobu operace i rekonvalescence, než je tomu u implantací. Adjuvantní RT, aplikovaná v terénu po autologní rekonstrukci, zvyšuje riziko komplikací, včetně špatného hojení ran, fibrózy, tukové nekrózy, či atrofie a nekrózy laloku, což může vést ke snížení spokojenosti pacientky (21–23). Ke snížení rizika těchto komplikací doporučuje většina

**Tab. 1.** Výhody a nevýhody rekonstrukce autologní a implantátem

Autologní rekonstrukce	Rekonstrukce implantátem
<b>Výhody</b>	<b>Výhody</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zlatý standard z pohledu chirurga</li> <li>■ Více možností individuálního tvarování</li> <li>■ Příznivější vzhled a konzistence prsu</li> <li>■ Často jediná možnost dle habitu pacientky</li> <li>■ Často jediná možnost po předchozí radioterapii</li> <li>■ Absence rizik z přítomnosti implantátu</li> <li>■ Méně narušena stárnutím, změnou hmotnosti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kratší a méně náročný operační výkon</li> <li>■ Kratší rekonvalescence po výkonu</li> <li>■ Není riziko ischemie laloku</li> <li>■ Není jizva/chybějící tkáně v dárcovské oblasti</li> <li>■ Lepší kontrola velikosti a pozice prsu</li> <li>■ Jediná možnost u žen bez adekvátní autologní tkáně</li> <li>■ Možnost kombinace s autologními tkáněmi</li> </ul>
<b>Nevýhody</b>	<b>Nevýhody</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Delší a náročnější operační výkon</li> <li>■ Delší rekonvalescence po výkonu</li> <li>■ Riziko ischemie a odhojení laloku (obezita, kouření, diabetes, radioterapie atd.)</li> <li>■ Nutný dostatek tkání v dárcovské oblasti</li> <li>■ Jizva a případné komplikace v dárcovské oblasti</li> <li>■ Oslabení břišní stěny, nutnost implantace sítky</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hůře lze vytvořit přirozený pseudoptotický prs</li> <li>■ Implantát s nutností jeho sledování/výměny</li> <li>■ Riziko dlouhodobých komplikací implantací</li> <li>■ Riziko komplikací s nutností extrakce/výměny</li> <li>■ Obvykle submuskulární rekonstrukce (problém po RT)</li> <li>■ Větší riziko vzniku asymetrie s věkem, změnou hmotnosti</li> </ul>

chirurgů pacientkám s plánovanou RT spíše autologní rekonstrukci odloženou.

Ačkoli je odložená autologní rekonstrukce nejkonzervativnější možností pro pacientky podstupující RT, ne každá pacientka je kandidátkou k autologní rekonstrukci (např. diabetes, kouření, komorbidity, štíhlé pacientky – nedostatek tkání v dárcovské oblasti, sportovkyně – zachování neporušené svalové břišní stěny, atp.). U těchto pacientek je rekonstrukce implantátem prakticky jedinou možností (Obr. 3). V případě okamžité implantace s následnou RT vzrůstá riziko asymetrie, retrakce prsu, kapsulární kontraktury, či dokonce i selhání implantace (24, 25). V případě odložené implantace po radioterapii naopak narůstá riziko fibrózy a atrofie kůže a s tím spojené nedostatečnosti kapsuly pro implantát. Jednostupňová rekonstrukce, s umístěním trvalého implantátu v době mastektomie, je tak vhodná pouze u vybraných pacientek s odpovídající kvalitou kůže po mastektomii. Pro ostatní je alternativou provedení kůži šetřící mastektomie s odloženou rekonstrukcí implantátem, případně odložená-okamžitá rekonstrukce pomocí tkáňového expandéru.

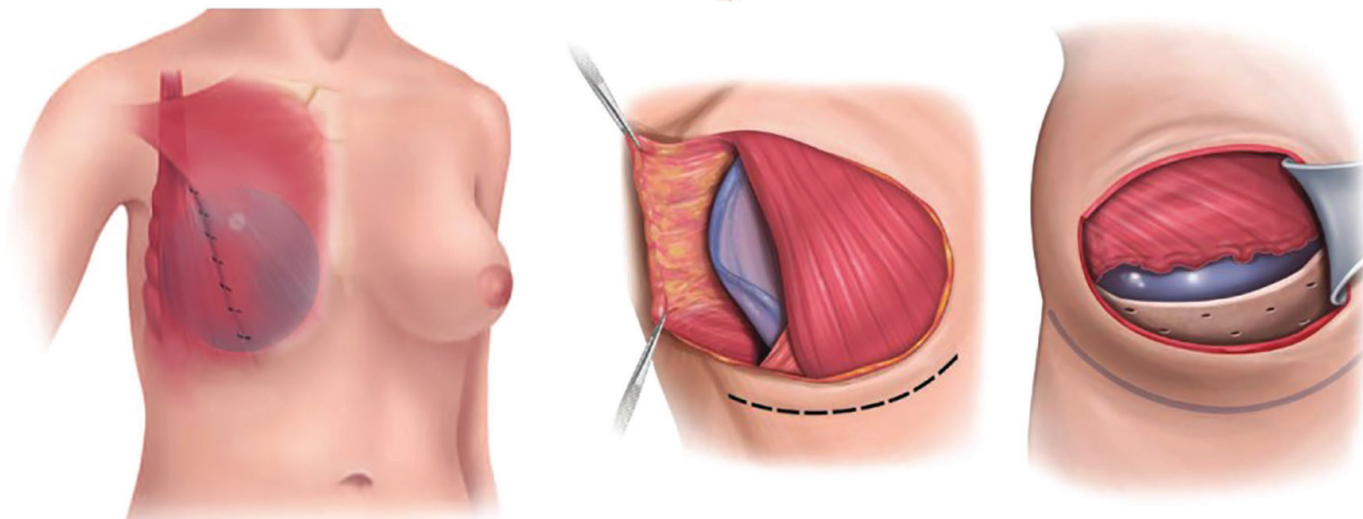
### Načasování výměny expandéru za implantát v případě radioterapie

Během první části dvoustupňové rekonstrukce je pod kůži a obvykle i svaly hrudní stěny v době mastektomie umístěn tkáňový expandér. Po operaci se expandér postupně plní fyziologickým roztokem přes kovový port během týdenních ambulantních návštěv,

které mohou pokračovat i během adjuvantní chemoterapie. Asi měsíc po ukončení chemoterapie se provádí výměna tkáňového expandéru za trvalý implantát. Pokud pacientka nepodstupuje adjuvantní chemoterapii (případně ji podstoupila již předoperačně), není vhodné k získání času k expanzi zbytečně oddalovat RT. Radioterapie se pak běžně provádí v době zavedeného expandéru a jeho výměna za implantát se provádí až po dosažení dostatečné expanze s časovým odstupem po RT. V běžné praxi se expandér často „přefoukne“ o 15–20% nad plánovaný objem a to vzhledem k očekávané fibrotizaci a kontrakci tkání i s delším odstupem času po RT. Úspěšné použití těchto léčebných algoritmů je vysoce závislé na multidisciplinární koordinaci mezi prsním chirurgem, plastickým chirurgem, klinickým a radiačním onkologem. Adekvátní nároky pak tyto algoritmy kladou i na komunikaci s pacientkou, která musí být o všech fázích léčby srozuměna a musí s nimi souhlasit.

Optimální načasování výměny expandéru za implantát vzhledem k radioterapii je rovněž předmětem vášnivých diskuzí. Riziko selhání rekonstrukce se může lišit v rozmezí 0–40% v závislosti na různém načasování (26, 27). Některé studie naznačují větší riziko komplikací, když je RT aplikována v době expandéru, než v době definitivního implantátu. Jiné studie naopak rozdíl morbidit mezi RT v době expandéru či implantátu neodhalily (28–30). Metaanalýza 899 případů, z nichž 489 RT tkáňového expandéru a 410 trvalého implantátu, ukázala, že společné riziko selhání rekonstrukce nebylo významně vyšší

Obr. 3. Příklad rekonstrukce implantátem



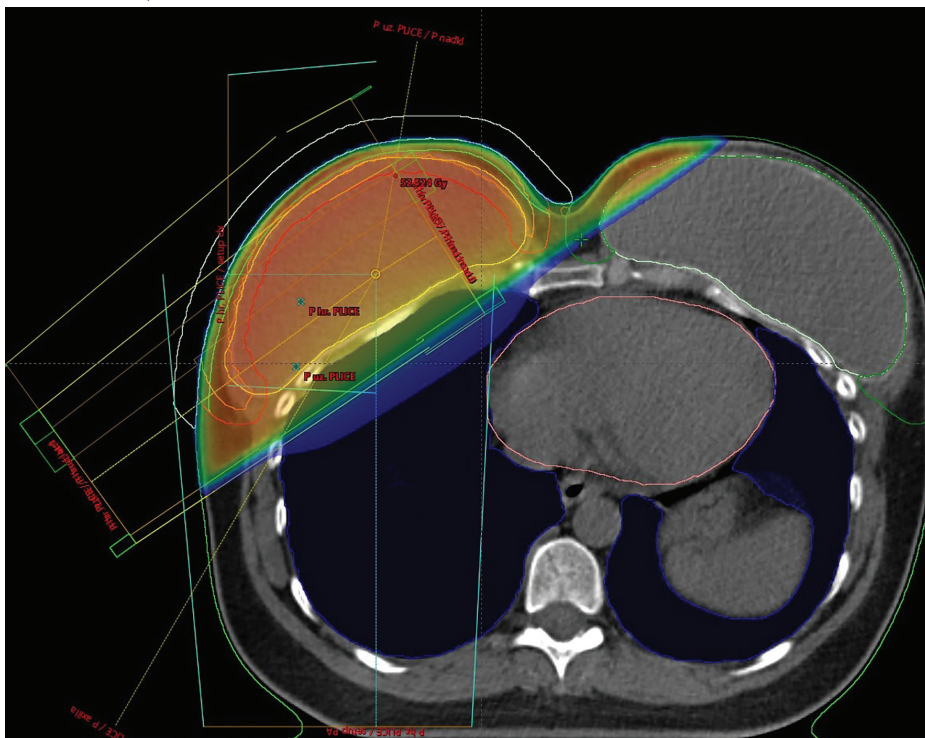
ani v jedné skupině (31). Naopak, riziko těžké kapsulární kontraktury bylo větší u pacientek, které podstoupily RT trvalého implantátu (31, 32); protože skupina, která podstoupila RT expandéru, mohla podstoupit **kapsulotomii** s uvolněním jizevnaté tkáně v době výměny, čímž se minimalizuje riziko následné kapsulární kontraktury.

Radioterapie aplikovaná v době expandéru je prakticky jedinou možností u pacientek, které nepodstupují adjuvantní chemoterapii. Díky čím dál častější indikaci neoadjuvantní léčby v případě, kdy pacientka chemoterapii potřebuje, se budeme s RT v době expandéru setkávat pravděpodobně častěji. Tento postup se zdá být zcela bezpečný a ve světě praxí dostatečně prověřený. Otázkou pak zůstává, s jakým časovým odstupem po RT provést definitivní výměnu. Podle publikovaných studií je doporučeno implantaci provést s odstupem 6–12 měsíců po dokončení RT (33).

### Načasování odložené rekonstrukce po radioterapii

Několik studií se pokusilo identifikovat optimální dobu pro odloženou autologní rekonstrukci prsu po mastektomii a RT (34, 35). První citovaná studie prokázala, že pacientky, které podstoupily rekonstrukci více než 12 měsíců po RT, vykazovaly významně nižší ztrátu laloku a opakovaných operací než pacientky, které podstoupily operaci do 12 měsíců. Druhá citovaná studie naopak nezjistila žádný významný rozdíl ve výskytu pooperačních komplikací mezi pacientkami,

Obr. 4. Vyšší dávka na druhostranný prs či plíci při RT tangenciálními poli v případě oboustranné rekonstrukce implantátem

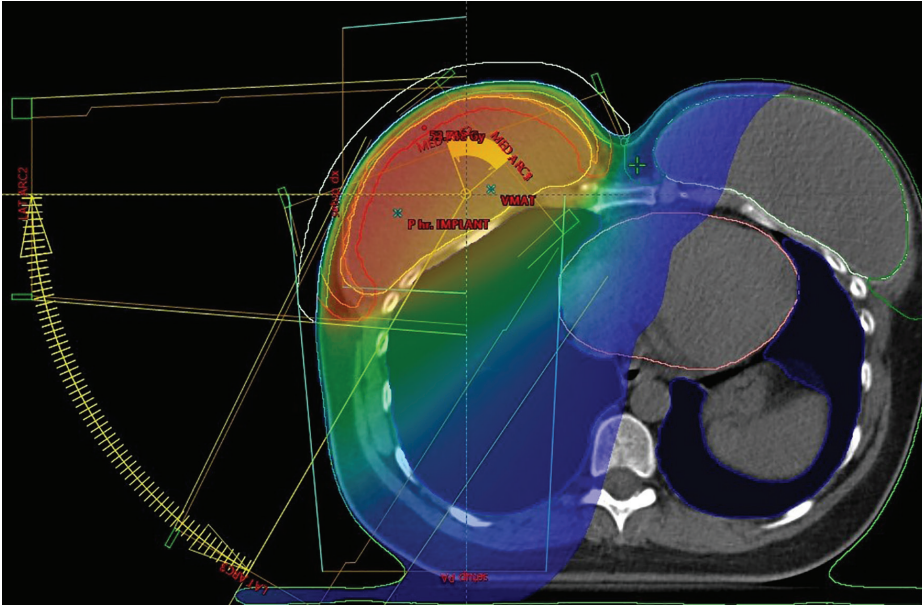


kteří podstoupily rekonstrukci do 6 (případně 12) měsíců po RT, a těmi, které ji podstoupily více než 6 (případně 12) měsíců po RT. Publikované studie ani léčebná doporučení tak nedefinují přesně žádný konkrétní časový interval po RT, po kterém je považováno za bezpečné provést opožděnou autologní rekonstrukci. V tomto ohledu je tak podmínkou jen dohoda akutní radiační reakce a spokojenost plastického chirurga s aktuálním stavem kožní kapsuly. Na odeslání pacientky ke konzultaci s chirurgem tak nemá smysl čekat 2 a více roků, jak je tomu v běžné praxi historickým zvykem.

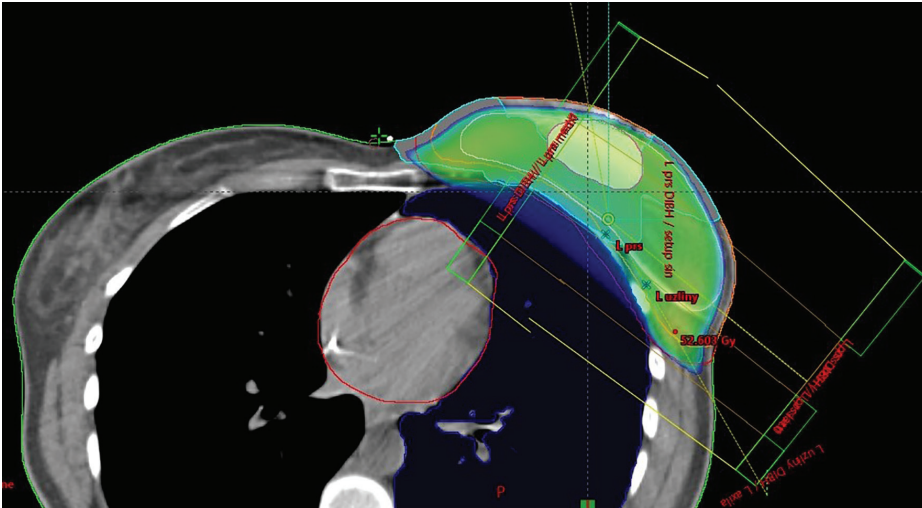
### Technika adjuvantní radioterapie

Cílem RT je pokrýt předepsanou dávkou záření cílovou oblast (místo rekonstrukce, hrudní stěnu a regionální lymfatické uzliny) při minimalizaci dávky do rizikových orgánů, zejména srdce a plic. Bližší specifikaci RT v případě rekonstrukce poskytuje mezinárodní ESTRO-ACROP doporučení (36, 37). Ačkoliv může přítomnost rekonstrukce při plánování RT činit určité potíže (Obr. 4), studie neprokazují, že by proběhlá rekonstrukce bránila dosažení cílů RT i při použití běžně dostupných technik (38, 39). Nejčastějšími technikami

**Obr. 5.** Vyšší dávka na srdce a plíci při VMAT technice v případě oboustranné rekonstrukce implantátem



**Obr. 6.** Příklad radioterapie v době expandéru s kovovým portem



konvenční RT prsů je technika tangenciálních polí s případným postupným „utahováním“ multi-leaf kolimátoru na hůře pokryté oblasti tzv. field-in-field (FIF) metodou. Výhodou FIF je dostatečné pokrytí cílových struktur při nízkých dávkách na ipsilaterální plíci a srdce a prakticky nulových dávkách na kontralaterální prs, plíci a případně i srdce. Dávku na srdce lze dále účinně snížit dnes již široce dostupnou aplikací RT v hlubokém nádechu. Ve složitých případech, zejména při nutnosti ozáření vnitřních mamárních uzlin, či při RT po bilaterální rekonstrukci je k dostatečnému pokrytí cílových struktur často nutné využít techniky IMRT či VMAT (Obr. 5), které avšak zvyšují dávku na kontralaterální prs, plíci či srdce (37).

Ozáření hrudníku v přítomnosti expandéru s sebou přináší určitá specifika (Obr. 6).

Jedním z nich je přítomnost kovové součásti expandéru, která vytváří v CT obraze četné artefakty, které musí být manuálně upraveny pro správný výpočet dávkového pokrytí. Pacientka i plastický chirurg musí být radiačním onkologem instruováni, aby během RT nedocházelo k další expanzi fyziologickým roztokem, což by měnilo vypočtenou dávkovou distribuci nežádoucím způsobem. Expandér lze před plánováním RT napustit do jakékoliv velikosti, ta by však měla zůstat během celé RT neměnná. Panuje názor, že není nutná cílená „deflace“ ozařovaného expandéru během RT, jelikož dozimetrické výhody získané touto metodou jsou zcela zanedbatelné. Otevřenou otázkou je deflace kontralaterálního expandéru v případě oboustranné rekonstrukce, která by jistě mohla vést k zjednodušení plánování tangenciál-

ními poli. V takových vzácných případech je nutné postupovat individuálně.

Protonová terapie je moderní RT technikou, která dokáže provést přesné ozáření cílových struktur i u žen po rekonstrukci prsu. Zejména díky absenci výstupní dávky umožňují fyzikální vlastnosti protonů vysokou ochranu zdravých tkání před vysokými dávkami záření. Protonová terapie je však nevhodná pro RT v přítomnosti expandéru, kvůli obavám z možného poddávkování v důsledku přítomnosti kovového portu. Kromě toho mohou být kožní dávky z protonové terapie vysoké, což vyvolává obavy ohledně životaschopnosti autologního laloku či kůže překrývající implantát. Vysoké kožní dávky mohou zvýšit riziko rozvoje kontraktury nebo jiných komplikací a proto by měla být protonová RT vyhrazena prozatím pouze pro klinické studie (40).

## Dávka a frakcionace radioterapie

Předpis dávky a frakcionace RT by se měla řídit onkologickou účinností a bezpečností a rekonstrukce by toto rozhodování neměla zásadně ovlivnit. Ve většině indikací RT karcinomu prsu dnes přecházíme z normofrakcionačního režimu 45–50 Gy/25 frakcí k mírné hypofrakcionaci 40–42,5 Gy/15–16 frakcí. Oba režimy již byly srovnávány i v terénu rekonstrukce (autologní či implantátem) a frekvence komplikací zdá se hovořit ve prospěch moderní hypofrakcionace (41). K definitivním závěrům nás ale musí dovést výsledky prospektivních studií.

## Závěr

Radioterapii lze úspěšně začlenit do léčebného plánu u žen s karcinomem prsu, které se rozhodnou pro okamžitou i odloženou rekonstrukci, bez ohledu na to, zda je použit autologní přístup nebo implantát. Volba správné techniky rekonstrukce i jejího načasování v souvislosti s radioterapií závisí na mnoha faktorech na straně pacientky, její nemoci i léčby. K dosažení spokojenosti pacientek, dobrého kosmetického výsledku, co nejnižších nežádoucích účinků léčby, a to vše při nutném zachování onkologické bezpečnosti léčby, je zapotřebí úzká spolupráce mezioborového týmu.

LITERATURA

1. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. For the Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b trial. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 1997;337:949-955.
2. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999;353:1641-1648.
3. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;337:956-962.
4. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2004;22:4247-4254.
5. Nahabedian MY, Tsangaris T, Momen B, et al. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:467-476.
6. Christante D, Pommier SJ, Diggs BS, et al. Using complications associated with postmastectomy radiation and immediate breast reconstruction to improve surgical decision making. *Arch Surg.* 2010;145:873-878.
7. Berry T, Brooks S, Sydow N, et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(suppl 3):202-210.
8. Chang DW, Barnea Y, Robb GL. Effects of an autologous flap combined with an implant for breast reconstruction: an evaluation of 1000 consecutive reconstructions of previously irradiated breasts. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:356-362.
9. Ascherman JA, Hanasono MH, Newman MI, et al. Implant reconstruction in breast cancer patients treated with radiation therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:359-365.
10. Yanko-Arzi R, Cohen MJ, Braunstein R, et al. Breast reconstruction: complication rate and tissue expander type. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33:489-496.
11. Boneti C, Yuen J, Santiago C, et al. Oncologic safety of nipple skin-sparing or total skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction. *J Am Coll Surg.* 2011;212:686-695.
12. Atisha D, Alderman AK, Lowery JC, et al. Prospective analysis of long-term psychosocial outcomes in breast reconstruction: two-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. *Ann Surg.* 2008;247:1019-1028.
13. Jagsi R, Jiang J, Momoh AO, et al. Trends and variation in use of breast reconstruction in patients with breast cancer undergoing mastectomy in the United States. *J Clin Oncol.* 2014;32:919-926.
14. Clemens MW, Kronowitz SJ. Current perspectives on radiation therapy in autologous and prosthetic breast reconstruction. *Gland Surg.* 2015;4:222-231.
15. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:17-19.
16. Zhong T, Hu J, Bagher S, et al. A comparison of psychological response, body image, sexuality, and quality of life between immediate and delayed autologous tissue breast reconstruction: a prospective long-term outcome study. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:772-780.
17. Clough KB, O'Donoghue JM, Fitoussi AD, et al. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: I. Implant reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:1702-1709.
18. Clough KB, O'Donoghue JM, Fitoussi AD. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: II. Tram flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:1710-1716.
19. Pirro O, Mestak O, Vindigni V, et al. Comparison of patient-reported outcomes after implant versus autologous tissue breast reconstruction using the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5:e1217.
20. Sgarzani R, Negosanti L, Morselli PG, et al. Cipriani Patient satisfaction and quality of life in DIEAP flap versus implant breast reconstruction. *Surg Res Pract.* 2015;405163.
21. Roostaeian J, Crisera C. Current options in breast reconstruction with or without radiotherapy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23:44-50.
22. Carlson GW, Page AL, Peters K, et al. Effects of radiation therapy on pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2008;60:568-572.
23. Garvey PB, Clemens MW, Hoy AE, et al. Muscle-sparing TRAM flap does not protect breast reconstruction from postmastectomy radiation damage compared with the DIEP flap. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133:223-233.
24. Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:713-721.
25. McCarthy CM, Pusic AL, Disa JJ, et al. Unilateral postoperative chest wall radiotherapy in bilateral tissue expander/implant reconstruction patients: a prospective outcomes analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116:1642-1647.
26. Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B, et al. What is the optimum timing of postmastectomy radiotherapy in two-stage prosthetic reconstruction: radiation to the tissue expander or permanent implant? *Plast Reconstr Surg.* 2015;135:1509-1517.
27. Anderson PR, Freedman G, Nicolaou N, et al. Postmastectomy chest wall radiation to a temporary tissue expander or permanent breast implant – is there a difference in complication rates? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:81-85.
28. Santosa KB, Chen X, Qi J, et al. Postmastectomy radiation therapy and two-stage implant-based breast reconstruction: is there a better time to irradiate? *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:761-769.
29. Collier P, Williams J, Edhayan G, et al. The effect of timing of postmastectomy radiation on implant-based breast reconstruction: a retrospective comparison of complication outcomes. *Am J Surg.* 2014;207:408-411.
30. Yan C, Fischer JP, Freedman GM, et al. The timing of breast irradiation in two-stage expander/implant breast reconstruction. *Breast J.* 2016;22:322-329.
31. Lee KT, Mun GH. Optimal sequencing of postmastectomy radiotherapy and two stages of prosthetic reconstruction: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:1262-1268.
32. Peled AW, Foster RD, Esserman LJ, et al. Increasing the time to expander-implant exchange after postmastectomy radiation therapy reduces expander-implant failure. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130:503-509.
33. Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B, et al. The impact of postmastectomy radiotherapy on two-stage implant breast reconstruction: an analysis of long-term surgical outcomes, aesthetic results, and satisfaction over 13 years. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134:588-595.
34. Momoh AO, Colakoglu S, de Blacam C, et al. Delayed autologous breast reconstruction after postmastectomy radiation therapy: is there an optimal time? *Ann Plast Surg.* 2012;69:14-18.
35. Baumann DP, Crosby MA, Selber JC, et al. Optimal timing of delayed free lower abdominal flap breast reconstruction after postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:1100-1106.
36. Kaidar-Person O, Offersen BV, Poortmans P. Should risk-adapted delineation considered de-escalation of therapy? The ESTRO-ACROP radiation therapy guidelines after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiother Oncol.* 2019;141:327-327.
37. Kaidar-Person O, Nissen HD, ES Yates, et al. Postmastectomy Radiation Therapy Planning After Immediate Implant-based Reconstruction Using the European Society for Radiotherapy and Oncology-Advisory Committee in Radiation Oncology Practice Consensus Guidelines for Target Volume Delineation. *Clin Oncol.* 2021;33:20-29.
38. Chung E, Marsh RB, Griffith KA, et al. Quantifying dose to the reconstructed breast: can we adequately treat? *Med Dosim.* 2013;38:55-59.
39. Ohri N, Cordeiro PG, Keam J, et al. Quantifying the impact of immediate reconstruction in postmastectomy radiation: a large, dose-volume histogram-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:e153-e159.
40. AY Ho, Zi Hu, BJ Mehrara, et al. Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques, and timing. *Lancet.* 2017;18:742-753.
41. Seung YC, Jee SC, Kyung HS, et al. Impact of radiation dose on complications among women with breast cancer who underwent breast reconstruction and post-mastectomy radiotherapy: A multi-institutional validation study. *Tjhe Breast.* 2021;56:7-13.



# Typy a charakter renálních lézí – diagnostika, léčba a prognóza

Vít Paldus<sup>1</sup>, Vladimír Šámal<sup>1,2</sup>, Marie Pechová<sup>1</sup>, Igor Richter<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

<sup>2</sup>Urologická klinika, LF a FN Hradec Králové

<sup>3</sup>Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Charakter renálních lézí může predikovat další vývoj onemocnění, prognózu a stává se tak hned v úvodu součástí rozhodovacího procesu, jakou strategii léčby zvolit. Bohužel prostá TMN klasifikace stadia onemocnění nemusí být vždy dostatečná. V případech některých centrálně uložených nálezů renálního karcinomu (Renal Cell Carcinoma – RCC) můžeme zaznamenat přehodnocení primárního stadia cT1 na finální patologické stadium pT3a.

Další specifickou skupinu v hodnocení RCC tvoří cystické renální léze, jejichž diagnostika a následný terapeutický management vychází z klasifikace dle Bosniaka na základě CT vyšetření. Zejména přístup k cystám kategorie IIF a III zůstává pro kliniky v některých případech problematický. Dle dostupných údajů je riziko malignity u kategorie IIF 3–10 % a naopak až 49 % případů stadia III může být benigních. Obecně pak mají cystické tumory lepší prognózu než solidní nádory.

**Klíčová slova:** karcinom ledviny, renální cystické léze, klasifikace dle Bosniaka, prognóza.

## Types and characteristics of renal lesions – diagnosis, treatment and prognosis

Characteristics of renal lesions may predict further development of the disease, its prognosis and thus becomes part of the decision-making process, as to which treatment strategy to choose, right from the beginning. Unfortunately, a simple TMN classification of the disease stage may not always be sufficient. Some of the centrally localized renal cell carcinomas (RCC) may be re-evaluated from the primary stage cT1 to the final pathological stage pT3a.

Cystic renal lesions represent another specific group in the evaluation of RCC. Their diagnostic work up and treatment strategy is guided by the Bosniak classification based on the CT. The clinical approach towards the cysts of IIF and III categories may be difficult at least in some cases. According to the available data up to 3–10% of the Bosniak category IIF complex renal cysts may be malignant, while up to 49% of the category III cysts may be benign. In general, the prognosis of cystic tumors is better than that of the solid tumors.

**Key words:** renal cell carcinoma, renal cystic lesion, Bosniak classification, prognosis.

## Úvod

Renální léze zahrnují rozsáhlou heterogenní skupinu od cystických nálezů až po zcela solidní ložiska různého histopatologického zařazení, některá ložiska mají benigní charakter, jiná naopak vysoce maligní. Zobrazovací metody jsou doposud hlavním diagnostickým nástrojem k posouzení renálních lézí a zároveň v případech podezření na

malignitu nástrojem vytvářejícím indikační kritéria v léčbě RCC. V případě solidních nálezů je podezření na maligní charakter vysoké, přesto až ve 20 % případů u pacientů po provedené nefrektomii byl zaznamenán finálně benigní histologický nález (1, 2). Lze navíc předpokládat, že z těchto nálezů byl primárně vyloučen benigní angiomyolipom, jehož CT diagnostika je pro tukovou kom-

ponentu nádoru typická a následně je ve většině případů jen sledován.

Ještě více problematické zůstává v porovnání se solidními nálezy hodnocení některých cystických lézí, kde často ani CT hodnocení v posouzení možné malignity není dostatečné. Relativně krátce využívají cystické léze na rozdíl od solidních lézí v diagnostice magnetickou rezonanci (MRI) či ultrasonografií s použitím

kontrastní látky (CEUS). Využití obou metod přináší lepší možnost zhodnocení komplikovaných cyst. Jinak až doposud vycházel terapeutický management cystických renálních lézí výhradně z CT nálezů a klasifikace dle Bosniaka (Tab. 1). Klasifikace používaná od roku 1986 prošla několika revizemi, kdy zejména doplnění kategorie IIF v roce 1993 mělo přispět k lepšímu hodnocení hraničních nálezů kategorie II a III (3). Zcela zásadní je hodnocení charakteru stěn a sept lézí (síla ztlustění, nepravidelnost stěn a počet sept). Nejdůležitějším kritériem je pak hodnocení post-kontrastního syčení, kde lze v posledních letech v případě nejasného CT nálezu užít MRI s detailnějším zobrazení stěn či sept včetně lepšího posouzení syčení (4, 5), MRI tak vykazuje vyšší senzitivitu než CT (6). Nejnovější aktualizovaná Bosniakova klasifikace tak posiluje klasifikaci a zahrnuje do hodnocení také MRI diagnostická kritéria (7). Dle literárních údajů doposud zlatý standard vyšetření CT (Obr. 1) vykazuje nižší senzitivitu a specifitu než MRI, 36 %, resp. 76 % vs. 71 %, resp. 91 %. Kontrastní sonografie CEUS má senzitivitu 100 % a specifitu 97 % (8, 9, 10, 11). Recentní metaanalýza šestnácti studií porovnávala výsledky kontrastního CT, CEUS a kontrastního MRI v diagnostice benigních a maligních cystických lézí. Souhrnná citlivost CEUS byla 0,96 % (95 % CI: 0,94–0,98) vs. kontrastní CT 0,90 % (95 % CI: 0,86–0,93) (12). Nevýhodou CEUS je nemožnost provedení kompletního stagingu při daném vyšetření, kdy chybí informace například o postižení plic, rovněž může být nedostatečné posouzení nádorové trombózy či uzlinového postižení, nezbytná je také vysoká erudice vyšetřující osoby.

Biopsie z cystických renálních lézí není obecně doporučena pro nízkou výtěžnost s falešně negativními výsledky a možnému riziku rozsevu nádorových buněk při ruptuře

cysty (13). Biopsie je dle doporučení přípustná pouze při zobrazení významné solidní složky kategorie IV (14, 15, 16), tato kategorie je však sama o sobě indikována k operační revizi. Biopsie by tak měla být logicky indikována pouze u cystických lézí kategorie IV s prokázanou generalizací před podáním systémové terapie. Obecně lze předpokládat, že počet takových případů bude zcela minimální, ne-li raritní.

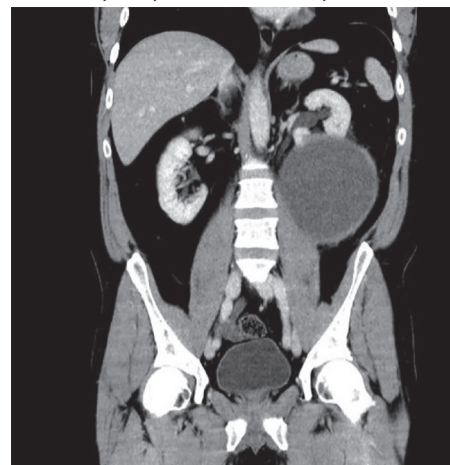
Mimo včasné a správné diagnostiky rozhoduje v onkologii o prognóze i správné rozhodnutí o léčbě. V léčbě RCC tak v posledních 20 letech zaznamenáváme zásadní změny zejména v posunu směrem k orgán šetřícím výkonům. Trvale ubývá procento nefrektomií, a naopak přibývá zastoupení zachovných resekčních výkonů s posunem od otevřených výkonů k laparoskopii a robotickým výkonům. Mimo vlastní hodnocení léze tak často vystává otázka, jaký výkon vlastně pacientovi nabídnout nebo dokonce, zda drobné renální léze například ve starší komorbidní populaci pouze nesledovat. Přes odborná doporučení může být často hranice mezi odstraněním orgánu, zachovným výkonem či sledováním tenká. Kvalitní zhodnocení renálních lézí solidních i cystických na základě zobrazovacích metod má tak primárně prognostický význam a stalo se součástí rozhodovacího procesu o léčbě.

Cílem práce je na základě odborných doporučení, literárního přehledu a vlastních zkušeností vymezit rizikové a méně rizikové nálezy RCC (T1–T3a) včetně cystických lézí a usnadnit tak rozhodování o vhodné léčbě.

### Prognóza a charakteristika renálních lézí

Obecně prognóza renálních tumorů vychází ze stadia onemocnění (TMN klasifikace), gradingu, histologického typu nádoru, ale

Obr. 1. Cystický tumor levé ledviny



také z primární velikosti a lokalizace nálezu, kdy zejména intrarenální a hilové tumory mají klinicky horší prognózu. V případě centrálně uložených nálezů se ne zcela zřídka setkáváme s pooperačním přehodnocením stadia onemocnění na základě definitivního histologického popisu (tzv. upstaging) a to z původního stadia cT1 na stadium pT3a, kdy lze očekávat možnou horší prognózu onemocnění.

Prognosticky samostatnou skupinu tvoří vícečetné či bilaterální nádory, které mají větší tendenci recidivovat a jsou prognosticky méně příznivé, část těchto nálezů má dědičný genetický podklad. Předpokládá se, že dědičná forma RCC představuje 5–8 % všech případů RCC, i když toto číslo je pravděpodobně podhodnoceno, protože novější studie zjistila zárodečné mutace až u 38 % všech pacientů s metastatickým RCC (17). U pacientů ve věku ≤ 46 let, s bilaterálními nebo multifokálními nádory je doporučeno provést genetické vyšetření a to u příbuzného prvního či druhého linie v případě podezření na přítomnost dědičné formy RCC (18).

Naproti tomu logicky nejlepší prognózu očekáváme u periferních nádorů stadia onemocnění T1a. Navíc bylo prokázáno, že

Tab. 1. Bosniakova klasifikace

Bosniak	Charakteristika	Management
I	Jednoduchá benigní cysta s tenkou stěnou bez sept a kalcifikací nebo solidních složek. Obsah cysty má stejnou hustotu jako voda, kontrastem se nesytí.	Benigní
II	Benigní cysta, která může obsahovat několik vlasových tenkých sept. Ve stěně nebo septech může být přítomna jemná kalcifikace, kontrastem se nesytí, hyperdenzní dobře ohraničené léze o velikosti < 3 cm.	Benigní
IIF	Cysty mohou obsahovat více vlasových tenkých sept s minimálním zesílením septa nebo stěny, bez syčení kontrastem. Cysta může dále obsahovat nodulární silnou kalcifikaci. Kategorie také zahrnuje převážně intrarenální cysty s hyperdenzním obsahem ≥ 3 cm.	Sledování, až pět let. Některé jsou zhoubné.
III	Cystické léze s nepravidelně ztlustělou stěnou či septy a přítomností postkontrastního syčení.	Chirurgická léčba nebo aktivní sledování. Více než 50 % je zhoubných.
IV	Zřetelně maligní cystické léze se solidní měkkotkáňovou postkontrastně se sytící složkou.	Chirurgická léčba. Většina je zhoubná.

starší a komorbidní pacienti s náhodným nálezem malých nádorů mají nízkou specifickou mortalitu na renální karcinom, a naopak významně vyšší mortalitu z jiných příčin (19, 20). U žádného pacienta se solidními tumorem < 4 cm sledovaného v prospektivní nerandomizované multiinstitucionální studii Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) nedošlo k rozvoji metastáz a žádný pacient nezemřel na RCC, přestože nepodstoupil léčbu, medián sledování byl 1,83 roku (21, 22). V klinické praxi se tak nemůžeme řídit pouze prostou kategorizací, ale musíme zohlednit i celkový stav pacienta, jeho věk, komorbiditu, a nakonec předpokládanou dobu dožití pacienta. Nevýznamné není nakonec ani vlastní rozhodnutí pacienta o léčbě. Dle aktuálních doporučení Evropské urologické asociace (EAU) lze tak nabídnout aktivní sledování křehkým a komorbidním pacientům s malým nádorem ledvin. V případě požadavku na aktivní léčbu lze u těchto rizikových pacientů jako eventualitu nabídnout minimálně invazivní terapii, jako například radiofrekvenční ablací.

Další skupinou s obecně lepší prognózou v porovnání se solidními tumory jsou cystické tumory ledvin (23). Jako cystické léze označujeme léze, kde tekutinová složka tvoří více než 75 % objemu léze a solidní složka nepřesahuje 25 % z celkového objemu léze (24, 25, 23). Některé cystické nádory vznikají z primárních cystických lézí, jiné pak sekundárně při cystické změně primárně solidních tumorů. Odhadované zastoupení cystických tumorů ze všech renálních tumorů je dle literárních údajů mezi 5–10 % (26, 27, 28). Budeme-li hodnotit prognózu – možnou malignitu jednotlivých kategorií Bosniakovi klasifikace, pak v systematickém přehledu vykazují cysty IIF malignitu méně než v 1 %, proto je doporučeno toto stadium sledovat. Nicméně dle jiných literárních údajů je riziko malignity u kategorie IIF 3–10 % (29, 30, 31, 32). Jiná data navíc ukazují, že během sledování tohoto stadia je 12 % případů překlasifikováno na kategorii III/IV s prokázanou malignitou v 85 % (33). Další cystické léze kategorie I a II Bosniakovi klasifikace jsou považovány za benigní a nevyžadují léčbu a dle odborných doporučení ani sledování (34). Nicméně některé práce publikují výskyt malignity i v těchto kategoriích,

konkrétně u stadia I v 5 % a u stadia II v 8 % a to při užití CT či kombinace CT a MRI, kdy výsledek MRI byl hodnocen jako hlavní (35). Klinickou výzvou nadále zůstává rozhodnutí o léčbě kategorie III Bosniakovi klasifikace, kdy malignitou může být postiženo až 51 % cyst. Na druhou stranu nadbytečnou chirurgickou léčbou (overtreatment) může být zbytečně zatíženo až 49 % pacientů z důvodu finálně histologicky benigního nálezu (cysty bez nádorových změn či nález multilokulární cystické neoplazie nízkého maligního potenciálu či skupina smíšených epiteliální a stromálních tumorů ledvin zahrnujících cystický nefrom). Z těchto důvodů a důvodu obecně nižšího maligního potenciálu cystických lézí je u kategorie Bosniak III snaha indikovat ledvinu šetřící výkony (36, 37). Jako alternativa, s ohledem na benigní chování vysokého procenta lézí, je k chirurgické léčbě doporučena i možnost sledování (7, 33, 38, 39). Z histopatologického hlediska má nejhorší prognózu cystických renálních nádorů světlobuněčný renální karcinom, který je bohužel zároveň nejčastěji se vyskytujícím histologickým typem i cystických nádorů. Druhým nejčastějším cystickým tumorem je papilární renální karcinom, kdy typ 1 má lepší prognózu než typ 2, pětileté přežití je u těchto chirurgicky léčených nádorů 91 % (40). Třetím nejčastěji se vyskytujícím cystickým nádorem je benigní multilokulární cystická neoplazie nízkého maligního potenciálu, u které nebyla doposud popsána recurence či vzdálené metastázy (41, 42, 43).

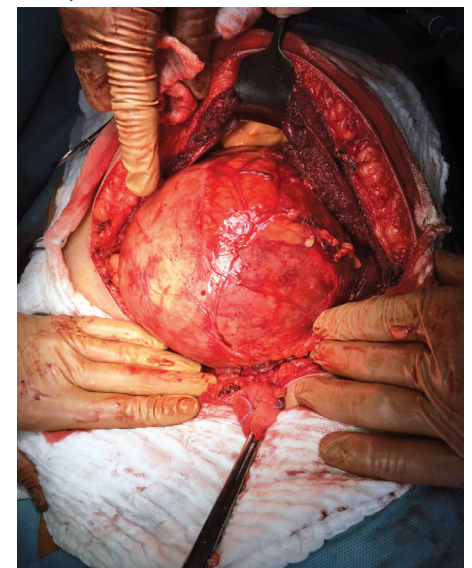
### Prognóza a operační technika

Budeme-li hodnotit prognózu z hlediska užití operační techniky, v tomto kontextu platí, že laparoskopická radikální nefrektomie má nižší morbiditu než otevřená nefrektomie. Zároveň platí, že krátkodobé onkologické výsledky jsou pro laparoskopickou a otevřenou radikální nefrektomii u stadia T1-T2a ekvivalentní.

V případě hodnocení zachovných výkonů dosahují resekční techniky v klinickém stadiu T1a-b stejných onkologických výsledků jako nefrektomie. V souladu s těmito trendy bychom pacientům s nádory T1 měli dle aktuálních doporučení nabídnout parciální nefrektomii a je-li technicky minimálně invazivní například laparoskopický přístup ne-

proveditelný, měli bychom u pacientů s T1 tumory nabídnout jiný zachovný přístup například robotický aktuálně již hrazený ze zdravotního pojištění nebo výkon otevřený (Obr. 2, 3). Jinou variantou je přístup retroperitoneoskopický některými chirurgy využívaný v případech dorzálně uložených lézí zejména v horním segmentu ledviny, kde je klasický laparoskopický přístup obtížný. Problémem zachovných výkonů v případě centrálně uložených lézí může být mimo technickou neproveditelnost výkonu i následné přehodnocení klinického stadia cT1 na patologické stadium pT3a, jak již bylo zmíněno. Nicméně doposud nejsou jednoznačná data prokazující jasný rozdíl v celkovém přežití (OS) a nádorově specifickém přežití (CSS) u pacientů stadia pT3a, kteří podstoupili parciální nefrektomii či radikální nefrektomii. Některé práce naznačují významně kratší přežití bez recidivy u pacientů po resekčním výkonu stadia pT3a oproti

**Obr. 2.** Operační výkon – cystický tumor levé ledviny



**Obr. 3.** Cystický tumor levé ledviny



nefrektomii (44), naopak jiná data naznačují podobné onkologické výsledky (45).

V případech stadia cT2 zatím existují velmi omezené důkazy o optimální chirurgické léčbě. Obecně je parciální nefrektomie spojena s vyšším procentem pozitivních chirurgických okrajů, vyšší krevní ztrátou, stejně jako vyšší pravděpodobností pooperačních komplikací ve srovnání s radiální nefrektomií (46). Janssen et al. v multicentrické studii prokázali významně delší OS ( $p = 0,014$ ) a CSS ( $p = 0,04$ ) u pacientů léčených parciální vs. radikální nefrektomií s nádorem větším než 7 cm, a to při dlouhodobém sledování (medián sledování 102 měsíců) (47). S ohledem na výše uvedené je třeba u pacientů s nádory cT2 diskutovat rizika a přínosy parciální nefrektomie, pokud je technicky proveditelná. Ve stadiu cT2 by měl být záchovný výkon zvážen zejména u pacientů se solitární ledvinou, bilaterálními renálními tumory nebo chronickým onemocněním ledvin.

V případech porovnání užitých operačních technik porovnávající otevřenou, laparoskopickou a roboticky asistovanou parciální nefrektomii jsou onkologické výsledky srovnatelné. Chang et al. v retrospektivní studii neprokázali

po pěti letech sledování rozdíl ve výskytu lokální recidivy, vzdálených metastáz a úmrtí souvisejícím s nádorem (48).

## Závěr

Rozhodování o léčbě některých renálních lézí může být doposud v některých případech pro kliniky složité. Cystické léze kategorie IIF Bosniakovi klasifikace sledujeme, dle některých literárních údajů dosahuje ale riziko malignity až 10 %. Naopak v případech kategorie III je až 49 % nálezů benigních, proto zde indikujeme ledvinu šetřící výkon s maximální snahou zachovat orgán pro případ finálně benigního histologického nálezu. Jinou eventuální alternativou je u kategorie III sledování, a to zejména v případech křehkých komorbidních pacientů. Kategorii IV indikujeme k chirurgické léčbě s ohledem na téměř jistou malignitu.

V případech solidních lézí lze dle aktuálních doporučení ložiska velikosti do 4 cm stadia T1a sledovat, a to zejména opět u komorbidních pacientů s předpokládanou kratší dobou dožití, kdy součástí léčebného procesu by mělo být i vlastní rozhodnutí pacienta o léčbě. Za bezpečné obecně považujeme sledovat periferní

nádory do 4 cm. Naopak k aktivní léčbě by měli být směřováni pacienti s centrálně uloženými nálezy pro možné riziko upstagingu cT1 na pT3a a možnou horší prognózu onemocnění. V případech aktivní chirurgické léčby stadia T1a-b jsou trendem záchovné orgán šetřící výkony se shodnými onkologickými výsledky jako po nefrektomii. Při technicky obtížném laparoskopickém přístupu lze užít přístup robotický, retroperitoneoskopický nebo otevřený. Sporný může být z onkologického hlediska záchovný výkon u centrálně uložených ložisek s ohledem na možný upstaging nálezu na stadium pT3a, zde je ale často limitací záchovného výkonu technická proveditelnost výkonu. Přínos parciální nefrektomie u stadia cT2 by měl být diskutován, je-li technicky proveditelný, a to zejména u pacientů s renální insuficiencí, solitární ledvinou či bilaterálními nálezy, jinak zatím máme omezené důkazy o optimální léčbě. V případech nefrektomie stadia T2a je indikován laparoskopický přístup s ohledem na nižší morbiditu. Obecně hlavním požadavkem při výběru chirurgické léčebné modality zůstává bezpečnost, jak operační, tak onkologická. Vícečetné a bilaterální nádory pak mají obecně horší prognózu a vyžadují naší zvýšenou pozornost.

## LITERATURA

- Lee CT, Katz J, Shi W, et al. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol.* 2000;163(3):730-736.
- Ljungberg, B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;75(5):799-810.
- Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am.* 1993;20(2):217-230.
- Israel GM, Bosniak MA. MR imaging of cystic renal masses. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2004;12(3):403-412.
- Wood CG, Stromberg LJ, Harmath CB, et al. CT and MR imaging for evaluation of cystic renal lesions and diseases. *Radiographics.* 2015;35(1):125-141.
- Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology.* 2004;231(2):365-371.
- Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology.* 2019; 292:475.
- Defortescu G, Cornu JN, Béjar S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *Int J Urol.* 2017;24:184.
- Graumann O, Othter SS, Karstoft J, et al. Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses. *Acta Radiol.* 2015.
- Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast enhanced US. *Radiology.* 2007;243(1):158-165.
- Foukal J, Mechl M, Janušová E. Srovnání kontrastní ultrasonografie a CT v klasifikaci cystických lézí ledvin. In: Mechl

- Česká radiologie. Praha: Grada; 2014:30-39.
- Furrer MA, Spycher SC, Büttiker SM, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of Contrast-enhanced Ultrasound with That of Contrast-enhanced Computed Tomography and Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Renal Masses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2020;3:464.
- Ellimoottil C, Greco KA, Hart S, et al. New modalities for evaluation and surveillance of complex renal cysts. *J Urol.* 2014;192(6):1604-1611.
- Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol.* 2015;68:1007.
- Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol.* 2008;180:2333.
- Marconi L, Debestani S, Lam TB, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol.* 2016;69:660.
- Mucci LA, Jacob BH, Jennifer JH, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA.* 2016;315:68.
- Shuch B, Srinivas V, Christopher JR, et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol.* 2014;32:431.
- Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer.* 2010;116:3119.
- Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer.* 2007;109:1763.
- Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol.* 2015;68:408.
- Uzosike AC, Patel HD, Alam R, et al. Growth Kinetics of Small Renal Masses on Active Surveillance: Variability and Results from the DISSRM Registry. *J Urol.* 2018;199:641.
- Park HS, Lee K, Moon KC. Determination of the cutoff value of the proportion of cystic change for prognostic stratification of clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2011;186(2):423-429.
- Corica FA, Iczkowski KA, Cheng L, et al. Cystic renal cell carcinoma is cured by resection: a study of 24 cases with long-term followup. *J Urol.* 1999;161(2):408-411.
- Huber J, Winkler A, Jakobi H, et al. Preoperative decision making for renal cell carcinoma: cystic morphology in cross-sectional imaging might predict lower malignant potential. *Urol Oncol.* 2014;32(1):37e1-6.
- Silverman SG, Israel GM, Herts BR, et al. Management of the incidental renal mass. *Radiology.* 2008;249(1):16-31.
- Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology.* 1986;158(1):1-10.
- Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol.* 2010;7(10):754-773.
- O'Malley RL, Godoy G, Hecht EM, et al. Bosniak category IIF designation and surgery for complex renal cysts. *J Urol.* 2009;182:1091-1095. PMID:19616809.

Další literatura u autora  
a na [www.onkologics.cz](http://www.onkologics.cz)

# Dlouhodobé přežívání pacientky s diseminovaným adenokarcinodem Vaterské papily: komplexní terapeutický přístup u recidivujících metastáz

Martin Gryc, Michal Eid

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Adenokarcinom Vaterské papily je vzácné, ale agresivní onemocnění se závažnou prognózou. I přes možnost radikální chirurgické resekce, která je většinou standardem léčby, zůstává hlavním problémem recidiva choroby a její diseminace. Dosud také neexistují jednotná doporučení týkající se adjuvantní onkologické léčby. Pro stanovení celkové prognózy je důležitá i znalost konkrétního histopatologického podtypu nádoru. V naší kazuistice popisujeme případ pacientky s opakovaně metastazujícím onemocněním do plic léčené na naší klinice multimodálním přístupem s dobrým výsledkem.

**Klíčová slova:** adenokarcinom Vaterské papily, adjuvantní chemoterapie, metastazektomie.

## Long-term survival of a patient with disseminated adenocarcinoma of the ampulla of Vater: a complex therapeutic approach in metastases recurrence

Adenocarcinoma of the ampulla of Vater is a rare but aggressive disease with a poor prognosis. While radical surgical resection is the standard treatment of choice, recurrence and metastatic dissemination remain common clinical challenges. Furthermore, there is no clear guideline consensus regarding adjuvant treatment. Precise histopathological characterization is paramount in terms of disease prognosis. We report a case of a patient who underwent a multimodal treatment for recurrent lung metastasis with a good clinical outcome.

**Key words:** adenocarcinoma of the ampulla of Vater, adjuvant chemotherapy, metastasectomy.

## Úvod

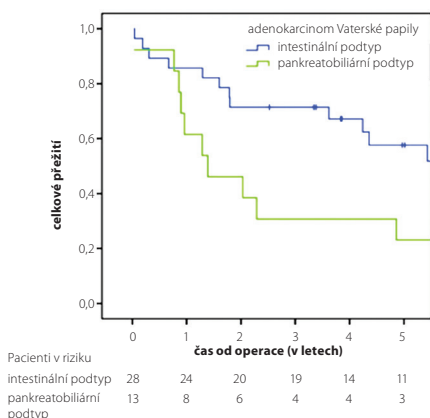
Karcinom Vaterské papily je vzácné nádorové onemocnění představující zhruba 0,2 % všech tumorů gastrointestinálního traktu. Incidence ve vyspělých zemích je menší než 0,5/100 000 obyvatel s mírně vyšším výskytem u mužů. V posledních dekádách však výskyt roste zejména v důsledku stále častěji využívané endoskopie horního GIT z různých indikací, kde je tumor Vaterské papily náhodným vedlejším nálezem. Dále má incidence vzestupný trend díky provádění screeningových vyšetře-

ní u pacientů s familiární adenomatózní poly-pózou, u které je výskyt této malignity vyšší ve srovnání s ostatní populací (1). Ze skupiny periampulárních tumorů tvoří karcinom Vaterské papily zhruba 7 % případů a ve srovnání s nimi se vyznačuje vyšší mírou resekability a lepší prognózou v důsledku časnějšího záchytu. Díky své anatomické lokalizaci se tento karcinom projevuje typickými prvními příznaky jako ikterus, průjmy, steatorhea a meléna (1, 2).

Drtivá většina karcinomů Vaterské papily jsou histologicky adenokarcinomy s třemi

různými histologickými podtypy – intestinální, pankreatobiliární a smíšený. Nejčastější intestinální podtyp je ve srovnání s pankreatobiliárním obecně pokládán za méně agresivní onemocnění se značně vyšším mediánem celkového přežívání (mOS) nemocných ve srovnání s podtypem pankreatobiliárním (115 vs. 16 měsíců) (1). Tento fakt demonstrují data vycházející z retrospektivní analýzy 41 pacientů s ampulárním adenokarcinodem, kteří podstoupili radikální resekci (Graf 1). Histologicky je totiž u intestinálního podtypu řada podob-

**Graf 1.** Celkové přežívání pacientů s adenokarcinomem Vaterské papily po radikální resekci v závislosti na přítomnosti intestinálního či pankreatobiliárního podtypu (6)



ností s kolorektálním karcinomem a na rozdíl od pankreatobiliárního podtypu je častá absence perineurální a lymfovaskulární invaze. V praxi se nicméně také poměrně často setkáváme se smíšeným podtypem, který je však svým biologickým chováním blíže karcinomu pankreatobiliárního podtypu (1, 3). Obecně se v důsledku faktů zmíněných v předchozím textu celkové 5leté přežívání u adenokarcinomu Vaterské papily dle literatury pohybuje v rozmezí 37–68 %, což je značně více než u ostatních periampulárních tumorů, jako je karcinom pankreatu či žlučových cest. Bohužel i u této malignity je dlouhodobé přežívání stále nízké, včetně pacientů podstupujících radikální resekci (4, 5).

Podobně jako u ostatních nádorů je i u adenokarcinomu Vaterské papily pro výběr konkrétní léčebné modalit a pro stanovení prognózy klíčové stadium choroby v době diagnózy. Zhruba polovina pacientů je diagnostikována až v pokročilém stadiu onemocnění. U druhé poloviny pacientů s lokalizovaným onemocněním je základním léčebným přístupem s kurativním záměrem radikální chirurgická resekce – (hemi)pankreatoduodenektomie s lymfadenektomií, eventuálně u vybraných nemocných ve velmi časných stadiích či při nemožnosti podstoupit radikální resekci endoskopická papilektomie či transduodenální resekce. Data nicméně ukazují, že zhruba 45 % pacientů po radikální chirurgické resekci bez další terapie v průběhu času relabuje (3). Dosud však neexistují jednotná doporučení týkající se managementu pacientů po radikální chirurgické resekci, a to

zejména pro vzácnost onemocnění. Některá data z posledních let nicméně prokazují signifikantně vyšší mOS u pacientů podstupujících adjuvantní chemoterapii, zvláště pak u nádorů pankreatobiliárních a smíšených podtypů. Některé práce tento benefit naopak neprokázaly (7, 8). U inoperabilního a metastatického onemocnění zůstává zlatým standardem léčby systémová chemoterapie zahrnující režimy s fluoropyrimidiny, gemcitabinem, případně platinovým derivátem. V posledních letech se pozornost soustředí také na detekování targetabilních genových variant v nádorových buňkách za použití sekvenování nové generace. V centru zájmu současného výzkumu je například ovlivnění signálních drah Wnt či PI3K, jejichž alterace byly u adenokarcinomu Vaterské papily popsány ve 30 % případů (1, 3).

V následujícím textu představujeme zajímavý případ pacientky s opakovaně recidivujícím adenokarcinomem Vaterské papily léčené na naší klinice od roku 2015.

### Popis případu

Pacientka narozena v roce 1968, bez významných nemocí v předchorobí, byla v lednu 2015 došetřována pro poztrátovou anémii (Hb 85 g/l). V rámci došetřování byla provedena endoskopie horního GIT, kde byl makroskopický nálezní tumorózní postižení ampuly přesahující do distálního choledochu. Odebraná biopsie potvrdila high-grade dysplazii. Protože byla vysoká suspekce na maligní a invazivní infiltraci, byla pacientce doporučena chirurgická resekce. V naší nemocnici pacientka podstoupila hemipankreatoduodenektomii s cholecystektomií a lymfadenektomií. Histologicky byl z resekátu potvrzen středně diferencovaný adenokarcinom Vaterské papily infiltrující stěnu duodena s prorůstáním do svaloviny. Resekční linie byly bez známek malignity a lymfatické uzliny bez přítomnosti metastáz (0/16). Pooperační staging byl uzavřen jako pT2pN0M0, R0 bez bližší specifikace ohledně intestinálního či pankreatobiliárního podtypu. Nadále byla pacientka z onkologického hlediska indikována k pečlivé dispenzarizaci.

V červnu 2017 byl v rámci dispenzarizace proveden RTG plic s novým nálezem ložiska v dolním plicním poli vpravo velikosti 13 mm. Následně doplněné PET/CT potvrdilo ložisko v S6 pravé plicí velikosti 12 mm se zvýšenou

**Obr. 1.** PET/CT 7/2017 – ložisko v S6 pravé plicí velikosti 12 mm se zvýšenou akumulací FDG



akumulací FDG (Obr. 1). V ostatních lokalizacích nebyla pozorována aktivní ložiska či nová patologie. V diferenciální diagnostice jsme na prvním místě pomýšeli na vzdálenou metastázu původního onkologického onemocnění. Tumormarker CEA byl mírně elevován, nicméně pacientka je celoživotní kuřačka, a tedy šlo patrně o falešnou pozitivitu. Nález byl předveden na mezioborové komisi pro plicní tumory, kde byla doporučena resekce ložiska. V červenci 2017 pacientka podstoupila segmentektomii S6 a histologicky byla potvrzena metastáza adenokarcinomu, hodnoceno jako R0 resekce. Po kolektivní rozvaze byla od srpna 2017 zahájena adjuvantní chemoterapie s kapecitabinem na 6 měsíců a vzhledem k negativnímu kontrolnímu PET/CT jsme pacientku nadále pečlivě dispenzarizovali.

V únoru 2019 byly však dle kontrolního PET/CT popsány nové metabolicky aktivní noduly v S9 a S10 pravé plicí v celkové počtu 7 – na prvním místě hodnoceny jako vícečetné plicní metastázy (Obr. 2). Nález byl opět prokonzultován multidisciplinárně a ačkoliv bylo technicky možné provést dokončení dolní lobektomie, bylo pacientce pro vysoký počet ložisek a suspektní subklinickou diseminaci doporučeno absolvovat indukční chemoterapii a následně zvážení další resekce. Pacientka tedy zahájila chemoterapii v režimu gemcitabin + oxaliplatin (GEMOX), a to s plá-

**Obr. 2.** PET/CT 2/2019 – metabolicky aktivní noduly v S9 a S10 pravé plicí



nem na 3 cykly. Dle následného CT restaging vyšetření, kde byl popsán stacionární nález na plicích bez dalších nových ložisek, bylo přikročeno k dokončení dolní lobektomie pravé plíce. Ačkoliv bylo původně detekováno 7 PET pozitivních ložisek, bylo chirurgem perioperačně a patologem z resekátu nalezeno pouze jedno aktivní ložisko, které odpovídalo metastáze adenokarcinomu Vaterské papily dle imunohistochemie. Dále pacientka pokračovala v adjuvantní chemoterapii GEMOX do celkového počtu 8 cyklů.

V dalším průběhu byla pacientka frekventně sledována na naší klinice a dle posledního PET/CT v únoru 2023 trvá kompletní remise choroby. Pacientku nadále sledujeme v dobré kvalitě života.

## Diskuze a závěr

Výše uvedená kazuistika demonstruje dlouhodobé přežívání pacientky s opakovaně metastazujícím adenokarcinodem Vaterské papily. V současné době uplynulo již 8 let od původní diagnózy adenokarcinomu a jeho primární léčby. Opakované vícečetné recidivy byly řešeny komplexně, chirurgicky i systémovou terapií. Od druhé recidivy uplynulo již 44 měsíců a dle posledního přezetření je pacientka i nadále v kompletní remisi onemocnění.

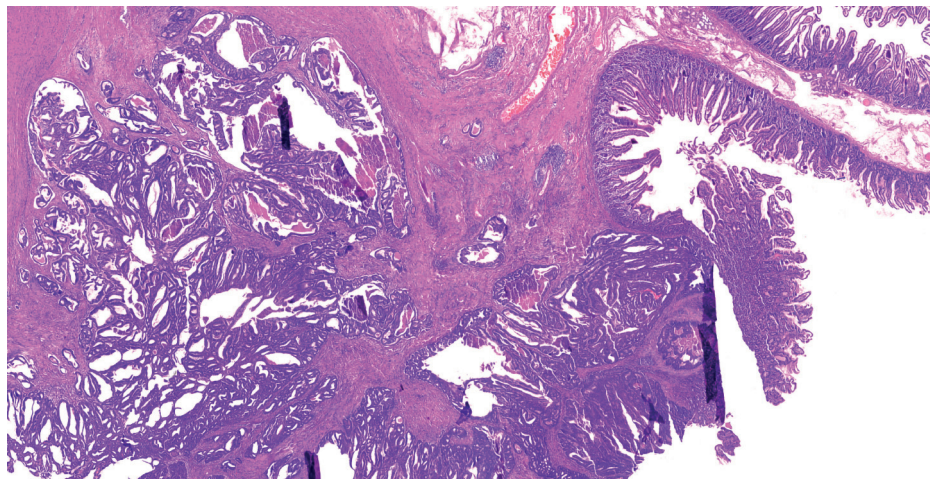
Navzdory poměrně časté možnosti chirurgické resekce zůstává hlavním problémem u pacientů s adenokarcinodem Vaterské papily, kteří podstoupí resekční výkon, vysoké riziko relapsu choroby významně negativně ovlivňující celkové přežívání. Některé práce popsaly, že tito pacienti po chirurgické resekci stran přežívání benefitují z adjuvantní onkologické léčby, jejíž doporučení však v mezinárodních guidelines dosud není ujednoceno (1). Celkovou prognózu nicméně determinuje i řada dalších faktorů, jako je grade nádoru, postižení lymfatických uzlin či již dříve zmíněný histologický podtyp (5).

V případě naší pacientky původně nebylo histologicky určeno, zda se jedná o adenokarcinom intestinálního či pankreatobiliárního podtypu. Toto bylo došetřeno s odstupem, přičemž byl potvrzen dle očekávání podtyp intestinální (snímky histologického preparátu primárního tumoru a plicní metastázy naší pacientky zapůjčeny z Ústavu

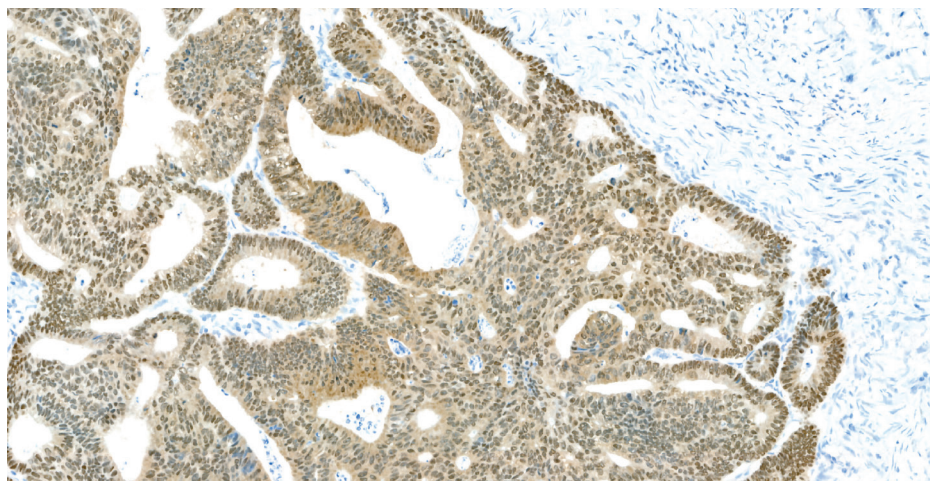
patologie FN Brno – Obr. 3, 4 a 5). I tento fakt může zodpovídat za dlouhodobé přežívání naší pacientky a potvrzuje data uvedená v úvodu našeho textu.

Jako u většiny ostatních onkologických diagnóz je i u nádorů Vaterské papily pokročilé metastatické stadium nemoci spojeno s nepříznivou prognózou. Nejčastější lokalizací metastáz

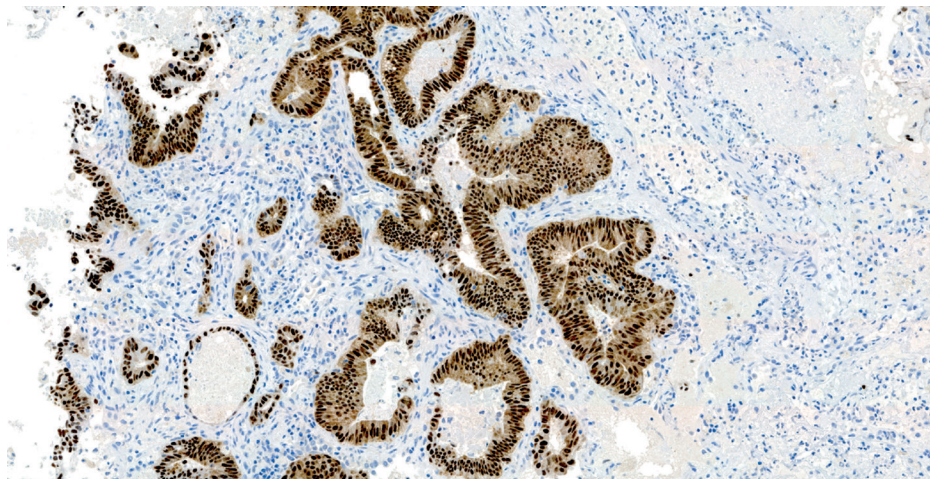
**Obr. 3.** Adenokarcinom tubulární a kribriformní architektiky infiltrující oblast Vaterské papily a muscularis propria duodena. V pravé části snímku patrná sliznice duodena



**Obr. 4.** Morfologie a imunoprofil (CDX2+, CK20 fokálně +, CK7-) odpovídají adenokarcinomu intestinálního typu. Na obrázku zachycena pozitivita CDX2 primárního tumoru



**Obr. 5.** Nádorové buňky plicní metastázy vykazují shodný imunoprofil jako origo ve Vaterské papile (CDX2+, CK20 fokálně+, CK7-). Na snímku zachycena pozitivita CDX2 jako na předchozím obrázku



jsou na prvním místě játra, četnost metastatického postižení plic je o poznání nižší (9, 10).

Za zmínku stojí v literatuře dostupná data o delším přežívání pacientů s tumory metastazujícími výhradně do plic oproti nádorům, jejichž metastázy jsou v ostatních lokalizacích. Popsáno to bylo například u karcinomu pankreatu. Předpokládá se, že tumory metastazující do plic mají odlišný molekulární fenotyp od těch metastazujících do jater a toto je předmětem dalšího zkoumání (11, 12). I tento poznatek může být jednou z dalších příčin relativně „mírného“ biologického chování karcinomu

u naší pacientky. Stejně tak může přítomnost pouze plicních metastáz být podpůrným argumentem při rozhodování o metastazektomii u těchto obvykle agresivních nádorů.

Metastazektomie je jako léčebná modalita s relativně dobrými výsledky známa a v praxi využívána především u kolorektálního karcinomu, méně u jiných diagnóz. U karcinomů Vaterské papily je dostupné velmi omezené množství prací a doporučení týkající se tohoto léčebného postupu nejsou jednotná. Řada dat však ukazuje na prodloužení celkového přežívání u pacientů s různými typy nádorů po metastazektomii plic,

příčemž jedna práce dokonce popisuje dlouhodobé přežívání pacientky s metastatickým karcinodem Vaterské papily po provedení bilaterální plicní metastazektomie (9, 10).

Tato kazuistika poukazuje na důležitost multidisciplinárního přístupu, znalost přesného histologického podtypu nádoru a v neposlední řadě i na správně nastavenou strategii sledování nemocných s adenokarcinodem Vaterské papily.

*Tato práce byla podpořena grantem  
č. MUNI/A/1224/2022.*

## LITERATURA

1. Rizzo A, Dadduzio V, Lombardi L, et al. Ampullary Carcinoma: An Overview of a Rare Entity and Discussion of Current and Future Therapeutic Challenges. *Curr Oncol.* 2021 Sep 1;28(5):3393-3402. doi: 10.3390/currenconcol28050293. PMID: 34590592; PMCID: PMC8482111.

2. Al-Jumayli M, Batool A, Middiniti A, et al. Clinical Outcome of Ampullary Carcinoma: Single Cancer Center Experience. *J Oncol.* 2019 May 2;2019:3293509. doi: 10.1155/2019/3293509. PMID: 31186632; PMCID: PMC6521487.

3. Regalla DKR, Jacob R, Manne A, et al. Therapeutic options for ampullary carcinomas. A review. *Oncol Rev.* 2019 Sep 10;13(2):440. doi: 10.4081/oncol.2019.440. PMID: 31565197; PMCID: PMC6747019.

4. Valsangkar NP, Ingkakul T, Correa-Gallego C, et al. Survival in ampullary cancer: potential role of different KRAS mutations. *Surgery.* 2015 Feb;157(2):260-8. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.092. PMID: 25616942; PMCID: PMC4451831.

5. Klein F, Jacob D, Bahra M, et al. Prognostic Factors for Long-Term Survival in Patients with Ampullary Carcinoma: The Results of a 15-Year Observation Period after Pancreaticoduodenectomy. *HPB Surgery.* 2014;(8):970234.

6. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2008;8:170.

7. Bhatia S, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Oct 1;66(2):514-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.018. Epub 2006 Jul 25. PMID: 16863684.

8. Sikora SS, Balachandran P, Dimri K, et al. Adjuvant chemotherapy in ampullary cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2005 Mar;31(2):158-163. doi: 10.1016/j.ejso.2004.08.013. PMID: 15698732.

9. Saedon M, Maroulis I, Brooks A, et al. Metastasectomy of

pancreatic and periampullary adenocarcinoma to solid organ: The current evidence. *J BUON.* 2018 Nov-Dec;23(6):1648-1654. PMID: 30610789.

10. Pih GY, Kim DK, Park KM, et al. Bilateral lung metastasectomy in carcinoma of the ampulla of Vater. *Thorac Cancer.* 2017 Mar;8(2):124-127. doi: 10.1111/1759-7714.12418. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28168842; PMCID: PMC5334294.

11. Oweira H, Petrusch U, Helbling D, et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. *World J Gastroenterol.* 2017 Mar 14;23(10):1872-1880. doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1872. PMID: 28348494; PMCID: PMC5352929.

12. Deeb A, Haque SU, Olowokure O. Pulmonary metastases in pancreatic cancer, is there a survival influence? *J Gastrointest Oncol.* 2015 Jun;6(3):E48-51. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.114. PMID: 26029466; PMCID: PMC4397254.

# hledá se

# OBCHODNÍ MANAŽER/KA

VÍCE  
INFORMACÍ



**LÉKAŘSKÉ ČASOPISY | ODBORNÉ PUBLIKACE | PODCASTY**  
**ODBORNÉ VZDĚLÁVACÍ AKCE | ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ**

SOLEN MEDICAL EDUCATION

# Hidradenokarcinóm vyrastajúci v podpazuší – opis zriedkavého prípadu

Vladimír Bartoš<sup>1</sup>, Zuzana Murárová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Martinské bioptické centrum, s. r. o., Martin

<sup>2</sup>Kožná ambulancia, Národný onkologický ústav, Bratislava

**Úvod:** Hidradenokarcinóm je zriedkavý malígný adnexálny nádor histogeneticky odvodený z intradermálnych ductov potných žliaz. Klinicky sa spočiatku často považuje za inú benígnu (nenádorovú) kožnú chorobnú jednotku, čo prispieva k jeho oneskorenej diagnostike.

**Kazuistika:** 51-ročný muž pozoroval v poslednom roku „zapálenú hrčku“ pod pravou pazuchou. Lézia imponoval ako hidradenitis suppurativa. Po jej chirurgickej incízii došlo v danej lokalite k progresii kožnej tumoróznej rezistencie. Lézie bola kompletne extirpovaná. Mikroskopické vyšetrenie potvrdilo solídne rastúci „high-grade“ karcinóm, ktorého histomorfológia a imunofenotyp favorizovali diagnózu hidradenokarcinómu. Pacient mal následne vykonanú širokú reexcíziu jazvy bez prítomných nádorových reziduí. Ďalšie klinické vyšetrenia nepotvrdili známky recidívy či metastatického postihnutia.

**Záver:** Hidradenokarcinóm kože je považovaný za nádor s agresívnym biologickým správaním. Vzhľadom na svoju raritnosť predstavuje v onkodermatologickej praxi diagnostickú a terapeutickú výzvu. Včasnú rozpoznávanie a kompletne chirurgické odstránenie tumoru so širokými resekcijnými okrajmi sú kritické pre ďalšiu prognózu. Pacienti musia byť dlhodobo klinicky sledovaní.

**Kľúčové slová:** hidradenokarcinóm, hidradenóm, nádory kožných adnex.

## Hidradenocarcinoma arising in the axilla – a report of a rare case

**Introduction:** Hidradenocarcinoma is a rare malignant adnexal tumor which arises from the intradermal ducts of sweat glands. It often clinically mimics a benign (non-neoplastic) skin disease, which contributes to delayed diagnosis.

**Case report:** A 51-year old man had noticed an „inflamed lump“ in his right armpit for the last year. The lesion clinically appeared as a suppurative hidradenitis. After its surgical incision, it was seen a progression of cutaneous tumorous resistance at a given location. The mass was completely excised. Histopathology revealed a solid high-grade carcinoma with a histomorphology and immunophenotype favoring the diagnosis of hidradenocarcinoma. The patient subsequently underwent a wide local reexcision with no tumor residues in the tissue. Further clinical examinations did not confirm tumor recurrence or metastases.

**Conclusion:** Cutaneous hidradenocarcinoma is considered to be a neoplasm which exhibits an aggressive biological behaviour. Due to its rarity, it represents the diagnostic and therapeutic challenges in oncodermatological practice. Early detection and complete surgical resection of the tumor with wide surgical margins are critical for further prognosis. The patients must be closely followed up.

**Key words:** hidradenocarcinoma, hidradenoma, skin adnexal tumors.

## Úvod

Nádory kožných adnex tvoria veľmi rôznorodú skupinu neoplázií, ktoré môžu byť odvodené z vlasových folikulov, ekrinných alebo apokrinných potných žliaz a mazových žliaz

(1). Prevažnú väčšinu z nich tvoria benígne lézie, ktorých dopad na celkový zdravotný stav postihnutého je zvyčajne minimálny. Naopak malígne formy sa vyskytujú len výnimočne, avšak ich prognóza je mnohokrát závažná

(1). Hidradenokarcinóm je zriedkavý malígný adnexálny nádor histogeneticky odvodený z intradermálnych ductov potných žliaz (2–4). Najčastejšie sa diagnostikuje v 5.–7. dekáde života (priemerný vek 50–62 rokov) s mier-



MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH  
Martinské bioptické centrum, s. r. o.  
vladim.bartos@gmail.com

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(2):127-130

Článek přijat redakcí: 2. 1. 2023

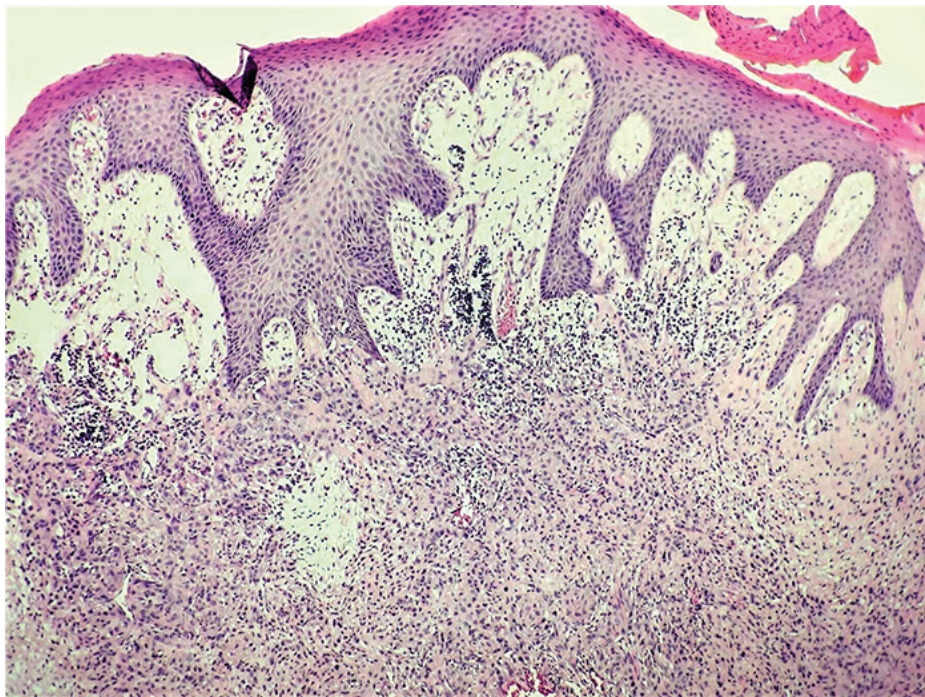
Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2023

nou prevahou u mužov (2, 3, 5). Vznikať môže na rôznych častiach tela, ale pomerne často postihuje trup a končatiny (58–78,5% prípadov) (3, 5). Klinicky sa zvyčajne prejavuje ako solitárny dermálny tumorózny útvar alebo erytematózny plak, ktorý môže mať dlhodobu stabilnú veľkosť bez progresie (2–4). Preto sa spočiatku často považuje za inú benígnu (ne-nádorovú) kožnú chorobnú jednotku, čo prispieva k jeho oneskorenej diagnostike. Väčšina pacientov ostáva dlho asymptomatická a to aj v prípade metastatického postihnutia (4). Vzhľadom na raritnosť tohto onkologického ochorenia sme sa rozhodli prezentovať prípad pacienta s hidradenokarcinómom vyrastajúcim v netradičnej anatomickej lokalite, s ktorým sme sa stretli v našej klinickej praxi.

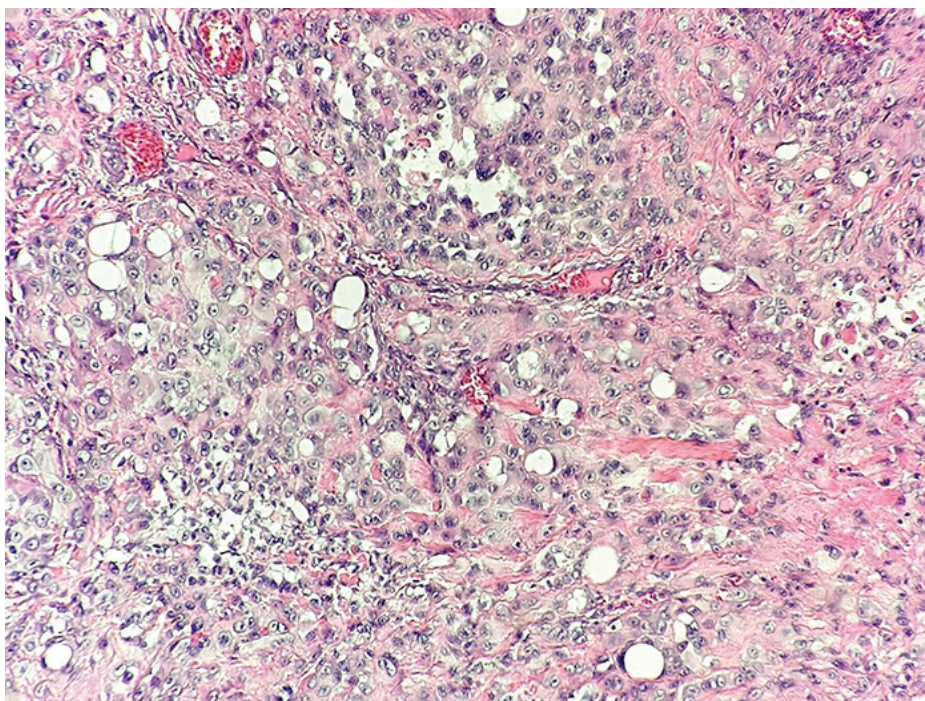
### Kazuistika

51-ročný muž bez vážnejšieho predchorenia (liečil sa na arteriálnu hypertenziu) pozoroval počas posledného roka „zapálenú hrčku“ pod pravou pazuchou. Klinicky bola v pravej axile viditeľná indurovaná erytematózna kožná afekcia, ktorá imponovala ako hidradenitis suppurativa. Pre progresiu, pretrvávajúcu inflamáciu a secernáciu lézie bola vykonaná jej chirurgická incízia. Po zákroku sa stav nezlepšoval a v mieste incízie došlo k zväčšovaniu kožnej rezistencie. Vykonané USG vyšetrenie zobrazilo v postihnutej lokalite subkutánnu solídny echogénny útvar do 1,5 cm. Klinicky sa proces dával do súvisu s hidradenitídou, pre možné nádorové zmeny však bola realizovaná širšia excízia lézie. Bioptická vzorka pozostávala z resekátu kože a podkožia rozmerov 3,5 × 3 × 2,5 cm. Na reze bola pod mierne retrahovanou epidermou viditeľná pomerne ohraničená belavonažltá tumorózna masa priemeru 15 mm zasahujúca až do tukového tkaniva. Histopatologické vyšetrenie potvrdilo intradermálne lokalizovaný, solídne rastúci „high-grade“ karcinóm (Obrázok 1) pozostávajúci z populácie buniek s volumínóznou, jemne eozinofilnou cytoplazmou s intracytoplazmatickými vakuolami predstavujúcimi aberantné duktálne formácie a pleomorfnými jadrami s prominujúcimi jadričkami (Obrázok 2). Fokálne sa vyskytovala aj svetlobunková nádorová diferenciácia. Viditeľné boli početné mitózy, zvýšená proliferatívna aktivita

**Obr. 1.** Solídne rastúci nádor infiltrujúci dermu. Povrchová epiderma je intaktná bez atypii (farbenie H&E, 10×)



**Obr. 2.** Pleomorfná nádorobunková populácia obsahujúca intracytoplazmatické vakuoly (farbenie H&E, 40×)



(Ki-67 index do 20%) a sporadické nekrózy nádorového tkaniva. Imunohistochemická analýza karcinómu preukázala pozitivitu na AE1/AE3, CK8/18, HMWCK, EMA a pCEA a negativitu na CK20, GCDFP-15, PGM-1, CD163, S100 a prekvapujúco negativitu aj na CK7 a p63. Nádorové štruktúry infiltrovali aj tukové tkanivo, v ktorom vytvárali malé satelitné ložiská. Bez jednoznačnej lymfo-

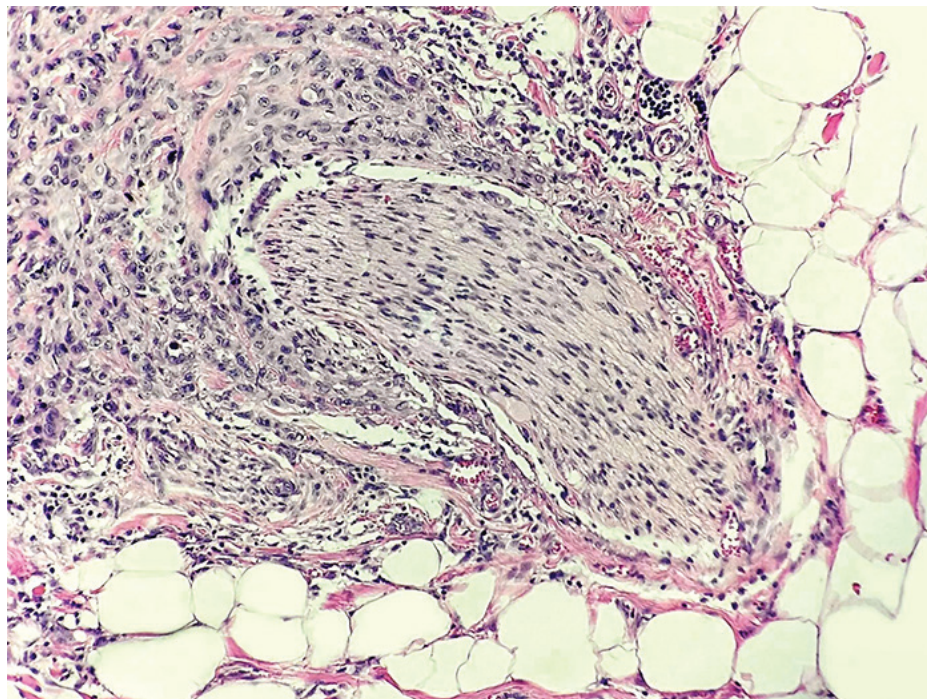
vaskulárnej nádorovej propagácie, zachytené však bolo perineurálne šírenie karcinómu (Obrázok 3). Histomorfologický obraz a imunofenotyp tumoru najviac favorizovali diagnózu hidradenokarcinómu (štádium pT3, grade 3). Najmenšia vzdialenosť nádorových štruktúr od resekčných okrajov bola 4,2 mm. Vzhľadom na infiltratívny charakter rastu a mikrosatelity v tukovom tkanive pa-

tológ odporučil zvážiť širšiu reexcíziu. Po stanovení diagnózy bol pacient odoslaný na špecializované onkologické pracovisko. Pri iniciálnom vyšetrení nebola hmatná lymfadenopatia v cervikálnej, supraklavikulárnej a axilárnej oblasti, ani tumorózna rezistencia v mieste po operácii. Vykonaná bola široká reexcízia jazvy. Histologické vyšetrenie resekátu nepotvrdilo v tkanive reziduálne nádorové štruktúry. Hojenie pooperačnej rany sa skomplikovalo zápalom kože s mokvaním a ulceráciou. Realizované CT vyšetrenie zobrazilo obojstranne v axilách početnejšie nezväčšené lymfatické uzliny. V pľúcach sa vyskytovali pozápalové noduly, odporúčané bolo sledovať ich dynamiku. V mediastíne boli prítomné lymfatické uzliny hraničnej veľkosti. Realizované PET CT nepotvrdilo známky recidívy, metastáz ani lymfadenopatiu. Konzultovaný bol radiačný onkológ, ktorý vzhľadom na radikalitu zákroku a absenciu lymfadenopatie neindikoval externú rádioterapiu. Pacient je v súčasnosti v onkodispenzárnej starostlivosti sledovaný onkodermatológom. V období spracovania tohto príspevku (9 mesiacov po stanovení diagnózy) je bez známok recidívy ochorenia.

## Diskusia

Karcinómy potných žliaz sú histogeneticky veľmi rôznorodé jednotky a ich biooptická diagnostika je komplikovaná. V dôsledku podobnej histomorfológie a imunofenotypu je mnohokrát nemožné ich exaktné zatriedenie, čo limituje hodnotenie ich incidencie a percentuálneho zastúpenia medzi jednotlivými kožnými nádormi. Hidradenokarcinóm predstavuje asi 6 % všetkých malígnych adnexálnych nádorov kože ekrinného pôvodu (2–4). Zvyčajne vzniká *de novo*, zriedkavejšie malígnou transformáciou benígneho hidradenómu (2). Mikroskopicky môže mať veľmi pestrý obraz. Väčšinou pozostáva z intradermálne rastúcich multinodulárnych nádorových hniezd, ktoré minimálne fokálne obsahujú duktálne formácie či intracytoplazmatické luminácie. Nádorovobunková populácia pozostáva z mixtúry eozinofilných polygonálnych buniek, skvamóznych, mucinóznych a svetlých buniek s PAS-pozitívnou cytoplazmou (4). Spektrum hidradenokarcinómov varíruje od

**Obr. 3.** Perineurálna nádorová propagácia (farbenie H&E, 40x)



„low-grade“ lézií s minimálnymi bunkovými atypiami a bez známok infiltratívneho rastu, po „high-grade“ neoplázie, ktoré sú sprevádzané výraznou pleomorfou, hlbokou inváziou, početnými mitózami, nekrotami a perineurálnou či lymfovaskulárnou nádorovou propagáciou (2, 4–6). „Low-grade“ karcinómy je mnohokrát náročné odlišiť od benígneho hidradenómu, resp. stanovenie dignity tumoru môže byť veľmi problematické (2, 6). Takéto prípady sa zaraďujú do (pomerne vágne definovanej) kategórie atypického hidradenómu s neurčitým malígnym potenciálom (7).

Spomedzi karcinómov potných žliaz sa hidradenokarcinóm tradične považuje za nádor s agresívnym biologickým správaním a nepriaznivou prognózou. Literárne zdroje uvádzajú (2, 4, 6, 8), že k lokálnym recidívam dochádza takmer v 50 % prípadov a k metastázam do lymfatických uzlín či vzdialených orgánov približne v 60 % prípadov. 5-ročné obdobie po chirurgickej intervencii prežíva len 30 % pacientov (2, 4, 8). Tieto údaje ostro kontrastujú s veľmi priaznivou prognózou „bežnej“ formy nemelanómovej rakoviny kože (NMSC, non-melanoma skin cancer), reprezentovanej bazocelulárnym a spinoceulárnym karcinómom (9). Na druhej strane recentná meta-analýza 289 pacientov s hidradenokarcinómom extrahovaných z data-

bázy SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) odhalila (3), že metastázy v lymfatických uzlinách sa vyskytovali iba v 4,3 % a vzdialené metastázy iba v 2,4 % prípadov. 10-ročné prežívanie špecifické pre nádor (CSS, cancer specific survival) dosahovalo až 90,5 %. Autori konštatujú (3), že táto malignita má v skutočnosti omnoho lepšiu prognózu, než je doposiaľ uvádzané v literatúre.

Zaujímavosťou nášho prípadu je netradičná anatomická lokalita a klinická manifestácia lézie, ktorá spočiatku imitovala nenádorové ochorenie. V literatúre sme našli iba 6 publikovaných prípadov hidradenokarcinómu vyrastajúceho v axile (10–15), ktoré sú spolu s našou kazuistikou prezentované v Tabuľke 1. Súbor pozostáva z 5 mužov a 2 žien vo vekovom rozpätí 19–71 rokov (priemerný vek 43,7 r.). Piatí pacienti (vrátane nášho) nemali v období spracovania príspevku potvrdené metastatické nádorové postihnutie. Zvyšné dve kazuistiky predstavovali raritné prípady. Prvá opisuje 19-ročnú pacientku s dvakrát lokálne recidivujúcim tumorom v ľavej axile, ktorý bol opakovane histologicky diagnostikovaný ako hidradenóm. Až tretia biopsia resekovaného axilárneho tumoru nakoniec potvrdila diagnózu atypického hidradenómu (v názve ich článku označený ako hidrade-

nokarcinóm). Identický histopatologický obraz bol aj v nádorovom ložisku v pečeni. Pacientka mala neskôr potvrdené aj metastázy v pľúcach, nadobličkách a kostiach a mala indikovanú paliatívnu chemorádioterapiu. Druhý podobný prípad predstavovala 20-ročná žena, ktorá bola 2 roky klinicky manažovaná s hidradenitis suppurativa ľavého podpažšia s opakovanými incíziami a drenážami. Lézia postupne progredovala a nakoniec bola bioptovaná s diagnózou benígneho hidradenómu. Pacientka však mala potvrdené aj ložisko v pečeni, ktoré bolo histologizované s identickým nálezom ako v axilárnej mase. V ďalšej opakovanej resekcii axilárneho tumoru bol už potvrdený atypický tumor klasifikovaný ako hidradenokarcinóm. Pacientka mala ďalej diagnostikované metastázy v lymfatických uzlinách, nadobličkách a kostiach a taktiež mala zahájenú paliatívnu chemorádioterapiu. Obidve tieto práce poukazujú, že aj blandne vyzerajúci nádor imponujúci ako benígny hidradenóm sa môže správať veľmi agresívne, a to aj u mladých pacientov.

V súčasnosti neexistuje konzenzuálny algoritmus liečby hidradenokarcinómu kože, čo však všeobecne platí pre všetky malígne neoplázie kožných adnex. Prvou voľbou a zároveň najspolahlivejšou terapeutickou modalitou je kompletne chirurgické

**Tab. 1.** Sumarizácia publikovaných prípadov pacientov s hidradenokarcinómom vyrastajúcim v podpažší

ref.	Vek	pohlavie	Lateralita	Veľkosť lézie	Trvanie	Metastázy
(10)	45 r.	Muž	vpravo	2 cm	neuveďené	nepotvrdené
(11)	50 r.	Muž	vľavo	6×6 cm	3 mesiace	nepotvrdené
(12)	50 r.	Muž	vľavo	7×5 cm	2 mesiace	nepotvrdené
(13)	71 r.	Muž	vľavo	1,5×1 cm	6 mesiacov	nepotvrdené
(14)	19 r.	Žena	vľavo	cca 10 cm	5 rokov	prítomné
(15)	20 r.	žena	vľavo	11×8,4×5,7 cm	2 roky	prítomné
náš prípad	51 r.	Muž	vpravo	1,5 cm	1 rok	nepotvrdené

odstránenie lézie. Patológ sa v bioptickom závere musí vyjadriť k vzdialenosti nádorových štruktúr od resekčného okraja (8). Pokiaľ tento rozmer nedosahuje 2–3 cm, potrebné je vykonať širšiu reexcíziu (2, 4, 8). Samozrejmosťou je revízia regionálnych lymfatických uzlín, avšak stále sa polemizuje ohľadom nutnosti ich disekcie, nakoľko jej prognostický benefit je zatiaľ nejednoznačný (4). Klinicky postihnuté lymfatické uzliny by mali byť exstirpované a miesto zároveň lokálne ožarované, zatiaľ čo pri klinicky nepostihnutých lymfatických uzlinách by mala byť alebo exstirpovaná sentinelova uzlina, alebo lokalita aspoň ožarovaná (2). Paliatívna rádioterapia (vysoké dávky 45–70 Gy) je voľba v prípade nemožného kompletného chirurgického odstránenia lézie a taktiež je na zváženie pri nepriaznivých histopatologických parametroch, ako sú pozitívne resekčné okraje, vaskulárna invázia, perineurálna či

intraneurálna invázia, hlboká nádorová infiltrácia, bunková anaplázia a recidivujúce lézie (2, 4, 8). Benefit systémovej chemoterapie, či už samostatnej alebo kombinovanej s rádioterapiou ostáva zatiaľ otázný (2, 4). Potenciálnou terapeutickou modalitou metastázujúceho hidradenokarcinómu je aj cieľená liečba Herceptínom (2).

## Záver

Hidradenokarcinóm kože je považovaný za nádor s agresívnym biologickým správaním. Vzhľadom na svoju raritnosť predstavuje v onkodermatologickej praxi diagnostickú a terapeutickú výzvu. Klinicky často pripomína benígnu kožnú léziu, v dôsledku čoho môže ostať dlho nerozpoznaný. Včasná diagnostika a kompletne chirurgické odstránenie tumoru so širokými resekčnými okrajmi sú kritické pre ďalšiu prognózu. Pacienti musia byť dlhodobo klinicky sledovaní.

## LITERATÚRA

- Adamicová K, Fetisovová Ž, Mellová Y, et al. Diagnostika adnexálnych tumorov kože. Čes-slov Patol. 2006;42(2):42-51.
- Soni A, Bansal N, Kaushal V, et al. Current management approach to hidradenocarcinoma: a comprehensive review of the literature. Ecancermedicallscience. 2015;9:517.
- Gao T, Pan S, Li M, et al. Prognostic analysis of hidradenocarcinoma: a SEER-based observational study. Ann Med. 2022;54(1):454-463.
- Gauerke S, Driscoll JJ. Hidradenocarcinomas: a brief review and future directions. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(5):781-785.
- Kazakov DV, Ivan D, Kutzner H, et al. Cutaneous hidradenocarcinoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular biologic study of 14 cases, including Her2/neu gene expression/amplification, TP53 gene mutation analysis, and t(11;19) translocation. Am J Dermatopathol.

2009;31(3):236-247.

- Cardoso JC, Calonje E. Malignant sweat gland tumours: an update. Histopathology. 2015;67(5):589-606.
- Nazarian RM, Kapur P, Rakheja D, et al. Atypical and malignant hidradenomas: a histological and immunohistochemical study. Mod Pathol. 2009;22(4):600-610.
- Plachta I, Kleibert M, Czarnecka AM, et al. Current diagnosis and treatment options for cutaneous adnexal neoplasms with apocrine and eccrine differentiation. Int J Mol Sci. 2021;22(10):5077.
- Divišová B, Cetkovská P, Pizinger P. Nejčastější maligní epitelové kožní nádory. Onkologie. 2010;4(4):230-232.
- Liapakis IE, Korkolis DP, Koutsoumbi A, et al. Malignant hidradenoma: A report of two cases and review of the literature. Anticancer Res. 2006;26(3B):2217-2220.

11. Singal R, Garg LN, Pande P, et al. Giant axillary swelling along with multiple ulcers: Primary malignant adnexal tumor - A rare distinct clinicopathologic entity. J Cancer Res Arch Therapeutics. 2011;7(3):379-381.

12. Pandey P, Dixit A, Chandra S, et al. Cytological features of malignant eccrine acrospiroma presenting as a soft tissue mass axilla: A rare sweat gland tumor with histologic correlation. Int J App Basic Med Res. 2015;5(2):145-148.

13. Johnson EP, Keyes J, Zayat V, et al. Malignant hidradenocarcinoma of the axilla. Cureus. 2020;12(2):e7091.

14. Moore JA, Cui S, Berger N, et al. Hidradenocarcinoma: a rare but challenging diagnosis. Clin Imaging. 2021;75:138-142.

15. Williams A, Clemen B, Iyer RI, et al. Rarely seen accelerated progression of hidradenitis suppurativa. J Clin Images Med Case Rep. 2021;2(3):1129.

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Lynparza 100 mg potahované tablety, Lynparza 150 mg potahované tablety

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 100 mg nebo olaparibum 150 mg. **Terapeutické indikace:** Karcinom vaječniku: Přípravek je indikován jako udržovací léčba 1) v monoterapii: a) u dospělých pacientek s mutovaným *BRCA1/2* (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem (HGOC), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny. b) u dospělých pacientek s relabujícím HGOC citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. 2) v kombinaci s bevacizumabem u dospělých pacientek s pokročilým HGOC (III a IV dle FIGO), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny v kombinaci s bevacizumabem a jejichž nádorové onemocnění je asociováno s pozitivním stavem poruchy homologní rekombinace (HRD) definovaným buďto mutací *BRCA1/2* (*mBRCA1/2*) a/nebo genomovou nestabilitou. Karcinom prsu: Přípravek je indikován 1) v monoterapii nebo v kombinaci s endokrinní terapií k adjuvantní léčbě dospělých pacientů se zárodečnou (germinální) *mBRCA1/2*, s diagnózou HER2–negativního, časného karcinomu prsu s vysokým rizikem recurence, dříve léčeného neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií. 2) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s diagnózou HER2–negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) *mBRCA1/2*. Předchozí (neo)adjuvantní terapie nebo léčba generalizovaného onemocnění má zahrnovat antracyklin a taxan, kromě pacientů, kteří nebyli pro tuto léčbu vhodní. U pacientů, kteří mají HR–pozitivní karcinom prsu, muselo rovněž dojít k progresi na nebo po předchozí hormonální terapii nebo musí být nevhodní pro hormonální léčbu. Adenokarcinom pankreatu: Přípravek je indikován v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientů s germinální *mBRCA1/2* s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří neprogredovali po minimálně 16týdenní léčbě derivátem platiny v rámci chemoterapie v první linii léčby. Karcinom prostaty – metastazující kastračně rezistentní (mCRPC): Přípravek je indikován 1) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s germinální a/nebo somatickou *mBRCA1/2* mCRPC u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující nový hormonální léčivý přípravek. 2) v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisolonem k léčbě dospělých pacientů s mCRPC, u nichž není klinicky indikována chemoterapie. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem k léčbě karcinomu vaječniku nebo v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisolonem nebo endokrinní léčbou je 300 mg perorálně dvakrát denně (celková denní dávka 600 mg). Léčba pacientek s HGOC má být zahájena do 8 týdnů od podání poslední dávky režimu s deriváty platiny. Při použití v kombinaci s bevacizumabem je dávka bevacizumabu 15 mg/kg jednou za 3 týdny. Při použití v kombinaci s abirateronem je dávka abirateronu 1000 mg jednou denně. Abirateron má být podáván s prednisonem nebo prednisolonem v dávce 5 mg perorálně dvakrát denně. V těchto případech si přečtěte úplnou informaci o přípravku pro bevacizumab anebo abirateron. **Délka podávání:** 1) V první linii léčby HGOC v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem je přípravek podáván do progresu onemocnění nebo do nepříjatelné toxicity nebo po dobu až 2 let, pokud v tu dobu není onemocnění radiologicky prokázáno. V případě prokázání onemocnění po 2 letech a možného dalšího prospěchu z pokračující léčby mohou být pacientky léčeny déle než 2 roky. 2) V rámci monoterapie relabujícího HGOC lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu, metastazujícího adenokarcinomu pankreatu a mCRPC má být přípravek podáván do progresu onemocnění nebo do nepříjatelné toxicity. 3) V rámci léčby mCRPC má být přípravek v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisolonem podáván do progresu onemocnění nebo do nepříjatelné toxicity. 4) V rámci adjuvantní léčby karcinomu prsu mají být pacienti léčeni po dobu až do 1 roku nebo do recurence onemocnění nebo do nepříjatelné toxicity, podle toho, co nastane dříve. **Úprava dávkování:** V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávkování na 250 mg (jedna tableta 150 mg a jedna tableta 100 mg) dvakrát denně. Při potřebě dalšího snížení je doporučená dávka 200 mg dvakrát denně. Souběžné podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A se nedoporučuje. V případě nutného souběžného podání silných inhibitorů CYP3A je doporučeno dávku Lynparzy snížit na 100 mg dvakrát denně, při podávání středně silných inhibitorů pak na 150 mg dvakrát denně. Přípravek může být podáván pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku 200 mg dvakrát denně. Použití přípravku a se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu ≤ 30ml/min). Přípravek může být podáván pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater bez úpravy dávkování. Přípravek se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML): Pokud existuje podezření na výskyt MDS/AML, má být pacient odeslán k hematologovi k dalšímu vyšetření, včetně analýzy kostní dřeně a odběru krve pro cytogenetické vyšetření. Pokud je vyšetřením potvrzena dlouhodobá hematologická toxicita, resp. potvrzen rozvoj MDS/AML, doporučuje se přerušit léčbu a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. Léčba přípravkem má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek Lse nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. Žilní tromboembolické příhody: Pacienti je třeba monitorovat pro klinické známky a příznaky žilní trombózy a plicní embolie a léčit je tak, jak je to z lékařského hlediska vhodné. Pneumonitida: Pokud se u pacienta objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba má být přerušena a pacient by měl být okamžitě vyšetřen. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba má být přerušena a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. Embryofetální toxicita: Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podáváný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Souběžné podávání olaparibu se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje, pokud je nutné, je třeba snížit dávku olaparibu (viz výše). Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje neboť účinnost olaparibu může být zásadně snížena. V případě, že pacient užívající olaparib má být léčen inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky, případně je korigovat snížením dávky. Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunosupresivou nebyla studována. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby, v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po podání poslední dávky přípravku používat dvě spolehlivé metody antikoncepce. Účinnost hormonální antikoncepce může být při užívání olaparibu snížena, proto je třeba zvážit i dodatečnou nehormonální antikoncepci a pravidelné provádění těhotenských testů. Přípravek je kontraindikován u kojících žen, ženy by neměly kojit ještě měsíc po poslední dávce přípravku. **Nežádoucí účinky:** Léčba přípravkem byla prováděna nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti (CTCAE 1 nebo 2), které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u klinických studiích u pacientů užívajících přípravek v monoterapii (≥ 10 %) byly nauzea, únava/astenie, anémie, zvracení, průjem, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, neutropenie, dysgeuzie, kašel, leukopenie, závratě, dyspnoe a dyspepsie. K častým nežádoucími účinkům patří lymfopenie, trombocytopenie, stomatitida, bolest v epigastriu, vyrážka, zvýšený kreatinin v krvi a žilní tromboembolismus. Jako méně časté byly zaznamenány myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie, hypersenzitivita, dermatitida a zvětšení středního objemu erytrocytů. Jestliže se přípravek používá v kombinaci s bevacizumabem k léčbě ovariálního karcinomu nebo v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisolonem k léčbě karcinomu prostaty, bezpečnostní profil přípravku se obvykle shoduje s bezpečnostním profilem jednotlivých terapií. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Balení přípravku:** Velikost balení: 56 potahovaných tablet (7 blistrů). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/002, EU/1/14/959/004. **Datum revize textu SPC:** 12. 01. 2023. **Referenční číslo dokumentu:** 08032023APL.

Výdej léčivého přípravku vázan na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění: I. u pacientek s karcinomem vaječniku v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s mutovaným *BRCA1/2* (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny, II. ve formě tablet o síle 150 mg jako udržovací léčba dospělých pacientek s relabujícím high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomem citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. III. v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s diagnózou HER2–negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) mutací *BRCA1/2*, které dosud nebyly léčené chemoterapií pro metastazující nebo pokročilé onemocnění. U ostatních registrovaných indikací přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobnosti k úhradě přípravku naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz) nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

**Zkratky:** gBRCAm – zárodečná BRCA mutace, HER2 – humánní epidermální receptor 2, HRD – porucha homologní rekombinace, mCRPC – metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty, PARPi – inhibitor Poly (ADP-ribóza) polymerázy, rPFS – doba do radiologické progresie nebo úmrtí, OS – celková přežití

**Literatura:** 1. Lynparza, Souhrn údajů o přípravku. 2. Databáze léků SUKL: ATC skupina: L01XK, [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

## Lynparza – PARP inhibitor

s prokázanou účinností  
a bezpečností v personalizované léčbě  
zhoubných nádorů

**4**  
orgánů



LYNPARZA: Jediný schválený  
PARPi v 1. linii udržovací léčby  
u pacientů s gBRCAm metastatickým  
karcinomem pankreatu<sup>1,2</sup>



První kombinovaná terapie založená  
na PARPi a abirateronu přinášející  
přinášející významné prodloužení rPFS  
u pacientů s mCRPC v první linii bez ohledu  
na stav biomarkerů<sup>1,2</sup>



Jediný PARPi schválený jak  
v monoterapii,\* tak i v kombinaci  
s bevacizumabem\*\* v 1. linii udržovací léčby  
nově diagnostikovaných pacientek s pokročilým  
karcinomem vaječníku<sup>1,2</sup>



\* pro pacientky s prokázanou mutací BRCA  
\*\* pro pacientky s HRD pozitivitou, definovanou mutací BRCA a/nebo genomovou nestabilitou



LYNPARZA: PARPi umožňující léčbu pacientů  
s časným i lokálně pokročilým nebo  
metastazujícím HER2-negativním  
karcinomem prsu s pozitivní zárodečnou  
(germinální) mutací BRCA1/2<sup>1,2</sup>

