



Lékařská sekce



Paralelní sekce



Paliativní sekce



15. PragueONCO

January 24–26, 2024
Clarion Congress Hotel Prague****
Freyova 33, Prague 9, Czech Republic

Umění second opinion

V rámci studia medicíny se studenti učí spoustu zbytečností. Jedním uchem tam, druhým po zkoušce ven. Mnoho neužitečných podrobností zmiňovaných v učebnicích se student nabífluje. Pokud má štěstí, tak si je na chvíli pamatuje, pokud ne, tak ho kvůli tomu ze zkoušky a (bohužel) někdy i ze školy prostě vyhodí. V záplavě zbytečností se pak ztrácejí klíčové informace. Učitelé i studenti vysokých škol o této praxi dobře vědí, ale dlouhá léta se situace nijak nemění. Zároveň chybí výuka praktických doved-

ností. Co bych dala za to, kdybych mohla v době svých studií navštěvovat alespoň jeden semestr hodiny psaní na stroji nebo aby mi alespoň někdo doporučil zaplatit si kurz, protože psát na klávesnici budu ve svém zaměstnání potřebovat každý den. Jak jsem vděčná své učitelce, paní asistentce Vrbové, že z vlastní vůle zavedla v rámci interní přípravy nepovinný předmět, ve kterém nás učil prof. Tomáš Halík, jak zacházet s pacientem, jak sdělovat špatné zprávy, jak jej podpořit v době

nemoci, jak mluvit s příbuznými nemocného. To využívám ve své práci taky každý den. V rámci přípravy na atestaci z klinické onkologie se mladý lékař nedozví, jak správně provést a zapsat konzultaci pacienta, který se léčí u jiného kolegy, tzv. second opinion. Mezi nemocnými je tato služba velmi populární, pojišťovny ji neznají a její náročnost nijak nezohledňují v bodovém ohodnocení. Také to je důvod, proč se touto složitou disciplínou nechce mnoho onkologů vůbec zabývat. Pacient přijede do ordinace s balíkem starých zpráv, začne chrlit různé subjektivně zabarvené informace, zdůrazňuje ústrky a nepohodlí, kterých se mu v průběhu léčby dostalo. Takové vyšetření je časově náročné a někdy nepříjemné, protože nemocnému, který je často v terminálním stavu a už nemá mnoho léčebných možností, nemůže-



prof. MUDr. L. Petruželka, CSc., a prof. MUDr. P. Tesařová, CSc., v průběhu PragueONCO 2023 / Zdroj: WMM

te téměř nic nabídnout. Zároveň hrozí, že svými dobře míněnými radami dost naštveté ošetřujícího lékaře pacienta. Přesto je škoda, že se druhý názor neposkytuje nemocným častěji. Je to postup zcela ve shodě s principem multidisciplinarity ve smyslu „víc hlav víc ví“. Zároveň může nemocnému dodat jistotu, že je na správné cestě, že musí jen vydržet všechny nepříjemnosti a úskalí léčby. Může odhalit komunikační problém, který způsobil, že má nemocný nejistotu nebo nedůvěru, protože mu totiž, co už slyšel od svého lékaře, řekne zase někdo jiný a trochu jinak. Zkrátka

second opinion může pacientovi opravdu pomoci, zvláště pokud se odhalí nějaká léčebná možnost, jejíž opomenutí by znamenalo pochybení. V případě, že odborník poskytující druhý názor takovou věc objeví, je ale největší chyba vysvětlit nemocnému, že jeho ošetřující lékař je naprostý blbec a ignorant, protože neindikoval jediný standardní a správný postup. Všichni dobře víme, jak je nezbytné upravovat konfekční standardy léčby na míru našich jedinečných pacientů a všichni jsme přeci někdy v průběhu své praxe na něco zapomněli. Správná formulace ve zprávě z vyšetření



Zaplněný hlavní sál na PragueONCO 2023 / Zdroj: WMM

2 Úvodní slovo / State of Art / Onkogynekologie

second opinion tedy zní: Ošetřující lékař nejspíše pomýšlí i na..., v dalším plánu léčby bude nepochybně i... Jen tak je možné nenápadně podsunout potřebnou změnu terapie pacientovu onkologovi,

a přitom jej nijak nepo- nížit. Pacientovi je třeba vysvětlit, že nemusí kle- sat na mysl, protože ještě existuje další možnost léč- by, která by mu mohla po- moci, a pan doktor se o ní zatím jen nezmínil. Byla

by určitě obrovská škoda, kdybychom svojí radou porušili důvěru nemocné- ho ke svému lékaři, a to nejenom proto, že by pak pacient zákonitě skončil v naší ordinaci. Smyslem second opinion je pomo- ci nemocnému k nejopti- málnější léčbě, ne si zvy- šovat svoje sebevědomí. A tak i v tomto případě platí biblické: Nedělej ni- kdy svému bližnímu nic, co bys nechtěl, aby dělali ostatní lidé tobě. Nezapomínejte, že i vaši pacien- ti obcházejí vaše kolegy a žádají o second opinion.



prof. Peter Harper při své přednášce / Zdroj: WMM

Letošní 14. PragueONCO kongres se konal od 25. do 27. ledna 2023. Kolo- kvium navštívilo 986 re- gistrovaných účastníků, kteří zaplnili sály devíti od- borných sekcí a osmi mi- nikolokvií na 47,5 hodiny programu s onkologickou tematikou.

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
vědecký sekretář kolokvia
Onkologická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze
E-mail: petra.tesarova@vfn.cz

State of Art

Hned po slavnostním za- hájení zazněly tři stěžej- ní přednášky od zahra- ničních řečníků. Zahájil prof. Thomas Brodowicz z Vídně s přehlednou přednáškou, kterou věno- val sarkomům měkkých tkání. Prof. Peter Harper z Londýna promluvil o snižování škod způso- bených tabákem a závě- rečnou prezentaci zaměřil prof. Florian Lordick z Lip- ska na imunoterapii u kar- cinomu žaludku a gastro- ezofageální junkce.

Nová molekulární klasifikace endometroidních karcinomů

Obecně lze prognózu endometroidních karcinomů považovat za velmi dobrou, a to především díky zachytu v časných stadiích omezených jen na vlastní dělohu (FIGO I a II), která tvoří asi 80 % všech případů. Těmto nálezům odpovídá velmi dobré pětileté přežití, které dosahuje 85–95 %, respektive 75–85 %. Přesto lze identifikovat skupiny nádorů, které mají tendenci častěji recidivovat a jejich biologické chování je agresivnější a vede k častějším regionálním i vzdáleným metastázám.

Tradičně se endometroidní karcinomy dělily na dva zá- kladní typy:

- **typ I** (80–90%, pětileté pře- žití 85%) – endometroidní adenokarcinomy s dobrou nebo střední diferenciací a většinou mělkou myo- metriální invazí, vznikající vlivem relativního hyper- estrinismu v -hyperplastickém endometriu;
- **typ II** (10–20%, pětileté přežití 58%) – zejména non- endometroidní adenokar- cinomy častěji zachycené v pokročilejších stadiích a vyvíjející se i v atrofickém endometriu nezávisle na es- trogenní stimulaci.

Tato původní klasifikace ne- našla v praxi uplatnění. Byly identifikovány další pro- gnostické faktory pro klinic- ké využití a rozřídění karci- nomů do rizikových skupin.

Kromě stadia onemocnění (FIGO systém), histologic- kého subtypu a stupně di- ferenciace se jako důležitá pro prognózu jeví také pří- tomnost lymfovaskulární invaze, věk pacientky a veli- kost nádoru (ESGO kritéria).

Klasifikace endometroidních karcinomů vycházející z his- tologického subtypu a gra- dingu má své limitace dané zejména nízkou reprodu- kovatelností (vysokou sub- jektivitou) hodnocení pre- parátu patologem, a navíc ne zcela koreluje se skuteč- nou klinickou prognózou. V roce 2013 byla publiková- na nová přelomová mole- kulární klasifikace, založená na mutační analýze celého nádorového genomu (The Cancer Genome Atlas – TCGA), která eliminovala výše zmíněné problémy.

Kompletní testování geno- mu endometroidních karci- nomů a jejich rozčlenění na 4 základní genotypy není v klinické praxi použitelné, protože se jedná o časově a finančně náročný proces, a tak několik výzkumných skupin vytvořilo pomocí zá- stupných markerů klasifi- kaci založenou na odpoví- dajícím nádorovém fenoty- pu. V letech 2015 a 2016 byly publikovány práce (ProMisE, Vancouver; respektive Trans- PORTEC, Leiden), které za- chovaly dělení endometro- idních karcinomů do 4 pro- gnostických skupin, jejichž křivky přežití bez progresu onemocnění věrně kopírují TCGA analýzu:

- **POLEmut** – ultramutova- né nádory s mutací exonuk- leázové domény ε-polyme- rázy (5–15% případů, výborná prognóza);

- **MSI (dMMR)** – hypermu- tované nádory s mikrosa- telitovou instabilitou ko- relující s defektním MMR systémem (25–30% pří- padů, střední prognóza);
- **p53wt neboli NSMP** – nádory bez specifického molekulárního profilu, ge- notypově nádory s nízkým počtem kopií (30–40% pří- padů, střední prognóza);
- **p53ab** – nádory s mutací nebo aberantní/abnormální expresí proteinu p53, geno- typově nádory s vysokým počtem kopií (5–15% pří- padů, špatná prognóza).

Výhodou tohoto klasifi- kačního systému je, že je v praxi dobře aplikovatelný a finanční náklady jsou ak- ceptovatelné, protože vy- užívá imunohistochemic- ké stanovení (p53 a MMR – MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)

a next generation se- quencing (POLE).

Molekulární klasifikace je v současnosti přijata ev- ropskými doporučenými postupy z roku 2021 (ESGO/ ESTRO/ESP) i 2022 (ESMO). Použití v praxi je jednoznač- ně podporováno jako jeden z indikátorů kvality péče a za ideálních podmínek by bylo vhodné aplikovat tuto klasifikaci na všechny endometroidní karcinomy. Vzhledem k nákladům je ale přípustné omezit její použití pouze na ty případy, kdy může vést ke změně klinického managementu. V ČR má úhradu při indikaci onkogynekologem či onko- logem u nádorů spadajících do rizikové skupiny „high- intermediate risk“ a „high- risk“, u kterých je v případě příznivého molekulárního



Jednání onkogynekologické sekce / Zdroj: WMM

profilu předpoklad deeskalace na sledování bez jakékoliv adjuvantní léčby.

Molekulární klasifikaci nepoužíváme v éře biopsie sentinelové uzliny pro plánování rozsahu chirurgického výkonu, kdy vystačíme se znalostí histologického subtypu a gradingu z předoperační biopsie či kyretáže a se stanovením rozsahu postižení pomocí zobrazovacích metod. Omezená evidence o významu molekulární klasifikace je v případě výběru kandidátek vhodných pro fertilitu šetřící hormonální léčbu. Hlavní klinický význam molekulární klasifikace spočívá v indikaci adekvátní adjuvantní terapie po proběhlém chirurgickém výkonu. Zjednodušeně platí, že nádory POLEmut stadia FIGO I a II lze klasifikovat jako „low-risk“ a adjuvantní léčba není nutná. Pro stadia FIGO III POLEmut chybí data o bezpečnosti tohoto postupu, avšak vzhledem k obecně dobré prognóze této skupiny karcinomů se nabízí pouhé sledování jako přijatelná alternativa. Naopak nádory p53ab již od stadia FIGO IA s myometriální invazí lze klasifikovat jako „high-risk“, a tudíž je doporučeno zajištění chemoterapií a radioterapií. Pouze pokud je u těchto karcinomů postižení omezeno jen na endometrium bez jakékoliv myoinvaze („intermediate risk“), pak mohou být ponechány bez adjuvantní léčby. V případě dvou zbývajících skupin NSMP (p53wt) a MSI

(dMMR) se při volbě vhodné adjuvantní léčby řídíme histologickým subtypem a gradingem, lymfovaskulární invazí a stadiem onemocnění.

Markery testované v rámci molekulární klasifikace mají kromě významu prognostického i význam prediktivní pro odpověď na cílenou léčbu. U nádorů POLEmut je vzhledem k výskytu mutace genu pro enzym zodpovídající za bezchybnou replikaci DNA (ϵ -polymerázy) přítomna celkově vysoká mutační nálož (TMB-h), a tudíž lze předpokládat dobrou odpověď na imunoterapii v případě recidivujícího či pokročilého onemocnění. Obdobně u nádorů MSI (dMMR) lze očekávat dobrý efekt imunoterapie opět u recidivujícího či pokročilého onemocnění (dostarlimab, pembrolizumab), v rámci studií se navíc testuje použití checkpoint inhibitorů i adjuvantně při a po radioterapii již ve stadiích FIGO II a III (durvalumab na 1 rok, RAINBO trials). V případě nádorů ze skupin p53ab a NSMP je potřeba detailně zkoumat další molekulární markery, na které by bylo možné léčbu cílit. Nádory skupiny NSMP jsou většinou endometroidní adenokarcinomy s dobrou nebo střední diferenciací a difúzní expresí hormonálních receptorů, proto se testuje význam hormonální terapie jednak pro recidivující a pokročilé onemocnění (palbociklib + letrozol), ale také adjuvant-

ní zajištění gestagenní terapií ve stadiích FIGO II a III (medroxyprogesteron acetrát nebo megestrol acetrát na 2 roky po radioterapii vs. chemoradioterapie, RAINBO trials). V této skupině se nachází také většina mikrosatelitově stabilních nádorů vhodných při recidivujícím či pokročilém onemocnění k léčbě kombinací pembrolizumab + lenvatinib. Nádory p53ab, zahrnující nejen serózní adenokarcinomy, se vyznačují častěji zastoupeným defektem homologní rekombinace i přímo výskytem somatických mutací genu *BRCA 1* a *2*, a proto se v klinických studiích sleduje význam udržovací terapie PARP inhibitory (olaparib na 2 roky po chemoradioterapii, RAINBO trials), a to adjuvantně již od stadia FIGO I. Navíc je v této skupině nádorů popisována častější asociace s amplifikací genu *Her-2/neu*, při pozitivním výsledku je odůvodněné pro recidivující nebo pokročilé onemocnění přidat ke standardnímu režimu chemoterapie (karboplatina + paklitaxel) trastuzumab.

Nová molekulární klasifikace endometroidních karcinomů představuje zásadní zlom v přístupu k tomuto heterogennímu nádorovému onemocnění. Podle dostupných dat je totiž nejpresnějším prognostickým ukazatelem a zároveň ji lze aplikovat v klinické praxi při volbě adekvátního managementu.

Následuje přehled nejdůležitějších studií zaměřených na léčbu pokročilého a recidivujícího onemocnění. Jednosložková imunoterapie (IO), pembrolizumab i dostarlimab zaznamenaly v případě nádorů s dMMR dobrou léčebnou odpověď (ORR) 48% a 45,5% (studie Keynote-158, Garnet).

Do studie Garnet s monoterapií dostarlimabem po selhání standardu léčby 1L (kombinované platinové chemoterapie) bylo zařazeno téměř 300 pacientek ($n=143$ dMMR a $n=156$ MMRp). Bylo dosaženo ORR 45,5% (dMMR) a 15,4% (MMRp). Důležitým zjištěním pak byl přetrvávající efekt léčby, mediánu trvání léčebné odpovědi nebylo pro dMMR nádory dosaženo a 83,7% pacientek mělo odpověď i 24 měsíců od zahájení léčby. Výsledkem je dlouhodobý benefit, medián PFS 6 měsíců a pravděpodobnost PFS 46,4% a 40,1% ve 12 a 24 měsících od zahájení léčby. Obdobný je výsledek studie Garnet i pro celkové přežití, mediánu OS zde nebylo dosaženo, s pravdě-

podobností přežití 73,7% a 60,5% ve 12 a 24 měsících léčby. Jednosložková IO byla navíc spojena jen s nízkou a dobře zvladatelnou toxicitou, výskyt grade 3, 4 TRAEs (treatment reported AEs) byl 12% a 13,2% (Keynote-158, Garnet). K přerušení léčby došlo jen v 7%, respektive 3,9% případů.

Keynote-775 je po studii Garnet druhou studií měnící zaběhlou klinickou praxi. Kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem prokázala po selhání chemoterapie 1L zlepšení přežití (PFS, OS). Byly do ní zařazeny pacientky deficientní i proficientní pro MMR. Během ESMO kongresu 2022 byl prezentován trvajících efekt na OS s prodlouže-

ným sledováním pacientek o více než 16 měsíců. Pro MMRp populaci byl dosažen medián OS 18 měsíců pro studijní kombinaci vs. 12,2 měsíce v rameni s chemoterapií, s rizikem smrti HR 0,7 (0,58–0,83). Pro „all comers“ populaci byl dosažen mOS 18,7 měsíce v rameni lenvatinib plus pembrolizumab vs. 11,9 měsíce v rameni s chemoterapií (HR 0,65; 0,55–0,77). Přibližně 10% pacientek s chemoterapií bylo následně léčeno studijní kombinací (cross-over), po očistění bylo pro celou populaci dosaženo HR 0,6 (0,51–0,71). Studie Keynote-775 naplnila všechny své cíle (OS, PFS, ORR, DOR). Kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem přinesla pro MMRp

populaci 30% ORR ve srovnání s 14,1% ORR u dostarlimabu. Tato kombinace má vyšší toxicitu, grade 3, 4 TRAEs byly reportovány v 88,9% vs. 19,3% u monoterapie. Léčbu ve studii Keynote-775 přerušilo 33% pacientek, kombinace lenvatinib plus pembrolizumab je proto obtížně obhájitelná pro MMRd populaci. Pro pokročilé a recidivující onemocnění stále nemáme k dispozici efektivní léčbu (OS < 3 roky). Imunoterapie přinesla hmatatelný benefit v 2L. V současnosti probíhá celá řada studií s IO, které již brzy (2023–2025) přinesou odpovědi týkající se budoucnosti léčby.

Jaká je úloha imunoterapie a PARPi v adjuvantní

léčbě (RAINBO)? Nahradí checkpoint inhibitory (ICIs) chemoterapii v první linii u MMRd populace (LEAP-001, Engot-En15, Domencia)? Nahradí kombinace chemoterapie s ICIs chemoterapii samotnou pro všechny pacientky (studie RUBY, DUO-E, NRG-GY018, ATTEND)? Nahradí kombinace lenvatinib plus pembrolizumab chemoterapii 1L pro „all comers“, nebo jen MSS populaci? Přinese přidání PARPi zlepšení přežití (RUBY part 2, DUO-E)?

MUDr. Roman Kocián, Ph.D.

MUDr. Filip Frühauf, Ph.D.

Onkogynekologické centrum,
Gynekologicko-porodnická
klinika VFN a 1. LF UK v Praze
e-mail: roman.kocian@vfn.cz

Sekce horní GIT – nádory jícnu a žaludku

Zlatým hřebem úvodní sekce konference s názvem State of the Art ve středu 25. ledna 2023 byla nepochybně přednáška prof. Floriana Lordicka z Lipska s názvem Indications and Efficacy of Immunotherapy in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancers, která svým tématem a obsahem patří do sekce Horní GIT – nádory jícnu a žaludku a původně pro ni byla plánována.



Koordinátorka sekce doc. MUDr. M. Zemanová, Ph.D. / Zdroj: WMM

Prof. Lordick však mohl naše kolokvium navštívit jen ve středu, a tím jsme bohužel jsme byli ochuzeni o jeho názory v panelové diskusi v této sekci. Nicméně vlastní přednáška byla excelentním přehledem současného standardu i horkých novinek v oboru. Protinádorová

imunoterapie je již hrazeným standardem u operabilního adenokarcinomu distálního jícnu a gastroezofageální junkce v podobě adjuvantní rok trvajících léčby nivolumabem u pacientů po předoperační chemoradioterapii a následné radikální resekci, která musí být R0,

ale s nádorovým reziduem v resekátu. V Evropě již byla registrována chemioimunoterapie v první linii metastazujících adenokarcinomů žaludku a GEJ v případě PD-L1 exprese v parametru CPS nad 5% a čekáme úhradu této indikace v ČR. Imunoterapie také významně zvýšila účinnost kombinace trastuzumab/platina/fluoropyrimidin u nádoru žaludku HER-2/neu pozitivních. Významnou novinkou je výsledek studií fáze III se zolbetuximabem. Na základě výsledků randomizované studie fáze II, která prokázala významné prodloužení přežití přidáním zolbetuximabu k chemoterapii v první li-

nii nemocných s karcinomy žaludku a GEJ s vysokou expresí claudin 18.2 (CLDN18.2) byly iniciovány dvě studie fáze III (SPOT-LIGHT: NCT03504397 a GLOW: NCT03653507). Zcela recentně zveřejněné výsledky studie SPOTLIGHT, porovnávající zolbetuximab plus mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 plus placebo u CLDN18.2 pozitivních nádorů žaludku a GEJ, také potvrdily významně lepší dobu dogrese i celkové přežití při léčbě kombinací mFOLFOX6 plus zolbetuximab. Prevalence CLDN pozitivity je v různých souborech udávána v rozmezí 24–33% a je spojena s nádory difuzního typu. Tato studie by měla

znamenat zařazení dalšího molekulárně cíleného přípravku do portfolia léčby karcinomu žaludku, a tedy též novou indikaci pro histopatologické testování.

V sekci Horní GIT – nádory jícnu a žaludku měla první přednášku s názvem „Histopatologie nádorů jícnu a žaludku, prediktivní markery, reflexní testování, nové prediktory“ MUDr. Kateřina Kamarádová, Ph.D., z Fingerlandova ústavu patologie na Lékařské fakultě v Hradci Králové. Z její přednášky vyplynulo, že nejstarší Laurenova klasifikace s rozdělením na intestinální, difuzní a jiný karcinom

je stále používána, novější WHO klasifikace s podrobnějším morfologickým členěním intestinálního typu a změnou nomenklatury difuzního karcinomu na karcinom špatně kohezivní nebo z buněk tvaru pečetního prstenu nemá přídatný význam pro volbu multimodální léčebné strategie. Molekulárněgenetická klasifikace z roku 2014 s rozdělením karcinomu žaludku na pozitivní virus Epstein-Barr (EBV), mikrosatelitově nestabilní (MSI), genomicky stabilní (GS) a chromozomálně nestabilní (CIN) je pravidelnou součástí přednášek patologů, ale v praxi se nepoužívá. Co je z hlediska léčebné strategie a taktiky dnes nezbytné, je vyšetření prediktivních molekulárních markerů HER2/neu, PD-L1 a MSI/MMR. Přítomnost

nebo výše exprese těchto markerů je sice určující až pro léčbu metastazujících nádorů, vzhledem k nadpoloviční četnosti tohoto stadia v době diagnózy by bylo velmi žádoucí provádět tato vyšetření reflexně, tak jak to je již standardem u plicních nádorů, což bylo živě probíráno v panelové diskuzi.

Další dvě přednášky, a to „Predikce a prognóza výsledků perioperační léčby nádorů GEJ pomocí PET/CT“ MUDr. Tomáše Haruštiaka, Ph.D., z III. chirurgické kliniky 1. LF UK a FN Motol a „Personalizace předoperační léčby nádorů GEJ pomocí PET/CT“ MUDr. Radky Obermannové, Ph.D., z Masarykova onkologického ústavu v Brně byly představením vlastního akademického výzkumu v České republice

s navazujícími tématy. Je to snaha o personalizaci multimodální léčby operabilních nádorů gastroezofageální junkce s využitím PET/CT pro identifikaci časné odpovědi na chemoterapii a následně modifikaci léčebné taktiky, jiné u „respondérů“ nebo „nonrespondérů“. Přestože výsledky tohoto výzkumu jsou velmi nadějně, je otázkou, do jaké míry budou využitelné v klinické praxi vzhledem k nástupu protinádorové imunoterapie a genetických diagnostických metod do léčebné strategie operabilních nádorů žaludku a GEJ.

doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze
e-mail: Milada.zemanova@vfn.cz

Sekce karcinom prsu na PragueONCO 2023

Sekce karcinom prsu je obvykle zlatým hřebem konference PragueONCO, kde bylo letos registrováno skoro tisíc účastníků, a tak jsem si i letos zadala záležitost, aby byl program dostatečně atraktivní.

V rámci práce v ESMO Oncology PRO Working Group jsem se seznámila s prof. Valentinou Guarneri z univerzity v Padově, která se ujala první přednášky na téma personalizace adjuvantní léčby hormonálně závislého karcinomu prsu podle rizika rekurence. Velký ohlas měla potom i přednáška druhého zahraničního hosta, prof. Orit Kaidar-Person ze Scheba Hospital v Tel Avivu, která byla vlastně takovou kuchařkou pro správnou indikaci radioterapie ve všech fázích léčby

karcinomu prsu. Druhá polovina sekce byla věnována významu fyzické aktivity u nemocných s karcinomem prsu. Toto téma pak dokonalým způsobem zpracovala MUDr. Markéta Palácová z Masarykova onkologického ústavu v Brně. O závěr se postarala Tereza Kafková z Ústavu tělovýchovného lékařství 1. LF UK, která spolu s prof. Matoulkem pracovala na našem společném programu pro metastatické pacientky s karcinomem prsu, který jim nabízel v rámci pilotní studie

pohybovou aktivitu a fyzickou zátěž s cílem zvýšit jejich kondici i psychickou pohodu. Program byl velmi úspěšný a v současné době pracujeme na tom, aby z jeho výsledků mohly profitovat pacientky s generalizovaným karcinomem prsu po celé republice.

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

vědecký sekretář kolokvia
Onkologická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze
E-mail: petra.tesarova@vfn.cz

Shrnutí plicní sekce PragueONCO 2023

Oligometastatický nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) tvoří cca 38 % z nově diagnostikovaných NSCLC. Jedná se heterogenní onemocnění, pro nějž neexistuje jednotná široce akceptovaná definice. Většina klinických studií zabývajících se léčbou oligometastatického NSCLC jej definuje jako ≤ 3 nebo ≤ 5 metastáz maximálně ve třech orgánech za podmínky možnosti radikální lokální ablativní léčby. V posledních letech proběhly klinické studie, zejména fáze II, které prokázaly, že lokální ablativní léčba primárního nádoru a metastáz formou radioterapie nebo chirurgické resekce zlepšuje medián přežití bez nádorové progresy a celkového přežití. Současné guidelines doporučují systémovou léčbu kombinovat s lokální ablativní léčbou. Je však nutné definovat optimální terapeutickou strategii pro konkrétní typ oligometastatického onemocnění (intrakraniální vs. extrakraniální, synchronní vs. metachronní). Jak výběr pacientů, kteří by mohli profitovat z lokální ablativní léčby, tak samotná metoda ablativní léčby spadají do režie rozhodnutí multidisciplinárního týmu.

Management oligometastatického NSCLC – diskuze panelistů připravených kazuistik

Předsedající

prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D., prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MUDr. Michal Šotola, MUDr. Ferdinand Třebický, doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Imunoterapie u operabilních časných stadií a potenciálně operabilních stadií III NSCLC

Autor přednášky

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Neoadjuvantní imunoterapie mění léčebné paradigma operabilních stadií NSCLC. Vede k silnější indukci imunitní odpovědi v důsledku intaktního tumoru jako zdroje širokého spektra nádorových antigenů. Následně dochází k navýšení prezentace nádorových antigenů ve spádových lymfatických uzlinách. V důsledku toho nastává silná aktivace

protinádorových T-lymfocytů, které jsou uvolněny do cirkulace a působením na mikrometastázy podmiňují jejich časnou eradikaci. Podle výsledků klinických studií neoadjuvantní imunoterapie v monoterapii, nebo v kombinaci s chemoterapií snižuje výskyt rekurencí nádorového onemocnění a prodlužuje celkové přežití. Nutno však zmínit i rizika plynoucí z indikace neoadjuvantní imunoterapie, zejména riziko nádorové progresy, které znemožňuje kurativní chirurgickou resekci a výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků imunoterapie. Důležitou, doposud však plně nezodpovězenou otázkou související s indikací neoadjuvantní imunoterapie je nalezení vhodných prediktivních biomarkerů. Až dosud jsou za hlavní prediktivní biomarkery checkpoint inhibitorů považovány exprese ligandu receptoru programované buněčné smrti PD-L1 (programmed death ligand 1)

a mutační nálož TMB (tumor mutational burden). Ke zhodnocení účinnosti neadjuvantní imunoterapie se zdá být slibným měřítkem dosažení patologické kompletní remise pCR (pathological complete remission).

Terapie primární a sekundární rezistence EGFR NSCLC

Autor přednášky

doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D.

Otázka překonání primární a sekundární rezistence receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) představuje terapeutickou výzvu v léčbě pokročilého EGFR mutovaného nemalobuněčného plicního karcinomu.

Primární rezistence EGFR souvisí se špatnou léčebnou odpovědí od počátku léčby tyrosin kinázovým inhibítorem (TKI). Nejčastější příčinou primární rezistence EGFR je inzerce exonu 20 v jeho genu, která představuje cca 10% EGFR alte-



Hojně navštěvená sekce karcinomu plic / Zdroj: WMM

rací. Sekundární rezistence EGFR vznikají v důsledku terapeutického selekčního tlaku jako adaptivní reakce nádorových buněk na tyrosin kinázový inhibitor a zahrnují bodové mutace v genu *EGFR* (T790M, C797S) a/nebo aktivace alternativních signálních drah podmíněné amplifikací genů *MET* a *HER*, mutací genů *RAS* a *PIK3CA* a další méně obvyklé genetické změny, eventuálně transformaci do malobuněčného karcinomu.

Tyrosinkinázové inhibitory nové generace (*lazertinib*, 3. generace EGFR-TKI, *mobocertinib*, EGFR-TKI ex20ins, *sevolitinib*, c-MET inhibitor, *kapmatinib*, MET inhibitor, kombinace *dabrafenibu*, BRAF inhibitoru, a *trametinibu*, MEK inhibitoru, *alpesinib*, PI3K inhibitor), bispecifické protilátky (*amivantamab*, bispecifická EGFR a MET protilátka), konjugáty protilátka-chemoterapie (*trastuzumab deruxtekan*, anti-HER2 protilátka + inhibitor topoizomerázy I, *patritumab deruxtekan*, anti-HER3 protilátka + inhibitor topoizomerázy I, *ado-trastuzumab emtansin*, anti-HER2 protilátka + inhibitor mikrotubulů), kombinace TKI s chemoterapií, imunoterapie, anti-VEGF protilátka, včetně jejich kombinace s chemoterapií, HER-TKI (*pyrotinib*, *poziotinib*) nedávno obo-

hatily terapeutický arzenál nebo jsou zkoumány jako potenciální léčebné možnosti rezistencí EGFR.

Tekuté biopsie detekující cfDNA poskytuje možnost časně detekce rezistence vůči EGFR-TKI než se stanou klinicky patrné.

NGS u NSCLC – data v ČR

Autor přednášky

prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.

Sekvenování nové generace NGS (next generation sequencing) umožňuje detekci genových alterací (bodové mutace, amplifikace, chromozomální translokace...) díky paralelnímu sekvenování velkého množství genetických sekvencí současně. Testování nádorové tkáně metodou NGS je v současnosti hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění za podmínky indikace klinického onkologa nebo na základě diferenciálnědiagnostické rozvahy patologa. V České republice neexistuje registr provedených NGS pro diagnózu nemalobuněčného plicního karcinomu.

Intratumorózní terapie – cesta od klinických studií ke klinické aplikaci

Autor přednášky

MUDr. Michal Šotola

Racionalita intralezionálního podání léčiv vychází z myšlenky maximalizovat terapeutickou antitu-

morózní účinnost léčiva a minimalizovat jeho systémové nežádoucí účinky. Do popředí zájmu se dostává zejména intratumorální imunoterapie, která v současné době prosperuje jak z hlediska počtu klinických studií zabývajících se touto léčebnou modalitou, tak z hlediska rozmanitosti imunitních produktů, které jsou testovány u pacientů s nádorovým onemocněním. Podkladem intratu-

morózní imunoterapie je navození imunitní stimulace za využití nádoru jako vlastní vakcíny vedoucí k aktivaci nebo posílení již existující protinádorové imunitní odpovědi.

Preklinické a klinické důkazy naznačují, že PRR (pattern recognition receptors) agonisté a onkolytické viry jsou efektivnější při lokálním podání a mohou synergizovat se systémově

podanými checkpoint inhibitory. Takové léčebné strategie jsou v současné době testovány v registračních studiích fáze III.

MUDr. Petra Zemanová

Onkologická klinika VFN a 1. LF
UK v Praze

1. TRN VFN a 1. LF UK v Praze

e-mail: Petra.Zemanova@vfn.cz

Současný a budoucí pohled na léčbu ADT u karcinomu prostaty

V rámci minikolokvia byl představen nový originální přípravek relugolix (Orgovyx) – první a jediná perorální androgen deprivační léčba pro pacienty s pokročilým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. Tento přípravek má úhradu ze zdravotního pojištění od 1. ledna 2023.

Přednášejícími byli Prof. Dr. med. Kurt Miller z nemocnice Charité v Berlíně a prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol.

Přednáška prof. Millera byla věnována registrační studii nového léku relugolix (Orgovyx). Relugolix (Orgovyx) je perorální selektivní antagonist GnRH. Blokuje produkci luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH), a tím inhibuje produkci testosteronu ve varlatech. Studie HERO byla multicentrická otevřená studie fáze III, do níž bylo zařazeno celkem 930 pacientů. Nemocní s pokročilým či metastatickým karcinomem



Minikolokvium věnované karcinomu prostaty
/ Zdroj: WMM

prostaty byli randomizováni v poměru 2 : 1 k relugolixu (120 mg perorálně jednou denně) nebo GnRH agonistu leuproliidu (injekce každé 3 měsíce). Pacienti museli mít diagnostikovaný pokročilý androgen senzitivní karcinom prostaty a být indikováni k alespoň 1 roku androgen deprivační léč-

by. Vylučovacím kritériem byla možnost kurativní léčby, ať už operační nebo radiační.

Trvání studie bylo 48 týdnů. Primárním zkoumaným parametrem studie byl setrvalý pokles testosteronu na kastroční hladiny (< 50 ng/dL tedy 1,735 nmol/l) po dobu 48 týdnů. U podskupiny

8 Karcinom prostaty / Uroonkologie

pacientů byla hodnocena regenerace testosteronu, tj. jeho návrat na hladinu alespoň 280 ng/dL (9,71 nmol/l) do 90 dnů po vysazení ADT.

Ve zkoumaných parametrech relugolix překonal leuprolid. Procento mužů se setrvalou kastrací hladinou bylo vyšší, relugolix měl rychlejší nástup účinku, a naopak po jeho vysazení docházelo k rychlejší a spolehlivější rekonstituci testosteronu do nekastračních hladin. Zvláště sledovány byly závažné kardiální příhody (definovány jako nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo úmrtí z jakékoli příčiny). V rámci s relugolixem bylo jejich riziko sníženo o 54% (rozdíl byl statisticky významný). U pacientů s kardiologickou anamnézou byl výskyt závažné kardiální přího-

dy dokonce 3,6 vs. 17,8% ve prospěch relugolixu (rozdíl opět statisticky signifikantní).

Prof. Büchler se věnoval

pí. Hlavní nežádoucí účinky agonistů GnRH zahrnují rychlý vzestup testosteronu po první aplikaci (*flare*), z dlouhodobého hledis-



prof. MUDr. T. Büchler, Ph.D. / Zdroj: WMM

otázkám compliance a nežádoucích účinků androgen deprivace léčby. Jelikož je testosteron hlavním růstovým faktorem karcinomu prostaty, je androgenní deprivace zásadní součástí léčby karcinomu prostaty, především u metastatického onemocnění a v kombinaci s radiotera-

ka pak kardiiovaskulární onemocnění, hypertenze, adipozita, sarkopenie, metabolický syndrom a sexuální dysfunkce.

Z hlediska celkové mortality má největší význam z vyjmenovaných typů nežádoucích účinků kardiotoxická agonistů GnRH.

Terapie agonisty GnRH je spojena s 20–25% zvýšením rizika kardiiovaskulární morbidity ve srovnání s pacienty bez ADT. Zdá se, že za toto zvýšení mortality je zodpovědný efekt ADT na nemocné s již preexistujícími rizikovými kardiiovaskulárními faktory, a to zejména infarktem myokardu nebo kardiální insuficiencí na podkladě onemocnění koronárních tepen. Je známo, že prevalence kardiiovaskulárních rizikových faktorů v české mužské populaci je velmi vysoká. Většina starších mužů má dyslipidemii, 50% hypertenzi, která je často špatně kontrolována. Obézních je minimálně třetina mužů a podobný podíl kouření.

Nový perorální antagonist GnRH relugolix by mohl být díky nízké kardiiovaskulární toxicitě výhodný

pro použití u nemocných, u nichž předpokládáme dočasnou léčbu, jako například u nemocných léčených radioterapií. Další velmi vhodnou populací pacientů jsou nemocní s kardiiovaskulárním onemocněním. Velkou konkurenční výhodou relugolixu je možnost předepisovat na recept a plná úhrada léčby.

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika 2. LF UK
a FN Motol
e-mail: tomas.buchler@fnmotol.cz

Uroonkologická sekce

Na letošním onkologickém kongresu PragueONCO, který se opět konal tradičně v kongresovém centru hotelu Clarion, byl problematice genitourinárních nádorů v hlavní sekci vyhrazen v ranním čase celý blok. Tomuto bloku předsedali Tomáš Hanuš, Stanislav Hloušek, Martin Matějů, Luboš Petruželka, Viktor Soukup a Roman Zachoval. Původně měla zaznít čtyři sdělení, avšak s ohledem na omluvu doktora Stevena Joniau a následné technické problémy se spojením, zazněla pouze sdělení tři. Získaný čas byl ale efektivně vyplněn bohatou diskuzí.

Prvním z přednášejících v této sekci byl Enrique Grande z MD Anderson Cancer Center v Madridu, který se připojil virtuálně a přednesl přednášku na téma **sekvenční terapie v současnosti u pokročilého metastatického uroteliálního karcinomu**. Historický vývoj v léčbě a její zlepšování demonstroval i zvýšením dvou-

letého přežívání z 20 až na téměř 50% od dob podávání samotné chemoterapie založené na platině do současnosti, kdy je standardem podávání avelumabu jako udržovací léčby. Přes tyto úspěchy je nutné si uvědomit, že léčbu v první linii nedostane 20–30% nemocných a druhou linii není schopno absolvovat až 70%.

V další části své přednášky se Enrique Grande zaměřil na situaci, co dělat v případě progredujícího onemocnění i s ohledem na to, co bylo v první linii použito. Jako pomocný nástroj vzal ESMO doporučení pro léčbu metastatického uroteliálního karcinomu. Za současné situace, v případě progresu po udržovací léčbě ave-

lumabem, anebo pokud v první linii byla použita samotná imunoterapie, se jako optimální lék volby jeví a má nejvíce důkazů enfortumab vedotin.

Enfortumab vedotin je konjugát protilátky s lékem, který je namířený proti nektinu-4. Nektin-4 je molekula buněčné adheze, která je vysoce ex-

primována u uroteliálního karcinomu a může přispívat k růstu a proliferaci nádorových buněk. Mechanismus účinku Enrique Grande přirovnal k trojskému koni, kdy díky specifitě se nepozorovaně dostane účinná látka tam, kde může vykonat svoji práci. Superiorita enfortumabu vedotinu nad chemoterapií byla prokázána v klinické studii fáze 3 EV-301, a to jak v PFS, OS, tak i v počtu léčebných odpovědí.

Nesmíme zapomínat ani na možnost použití imunoterapie ve druhé linii, kdy například díky pembrolizumabu je u pětiny pacientů možné dosáhnout dlouhodobého přežívání. V rámci kontextu této přednášky vyzdvihl i zajímavou skutečnost týkající se avelumabu, která byla prezentována na loň-

ském ASCO 2022. V analýze přežívání pacientů, kteří progredovali po udržovací léčbě avelumabem a dostávali různé režimy léčby, dominovala skupina pacientů, kteří po progresi či ukončení léčby avelumabem nebyli léčeni ničím, a přesto dosahovali excellentních výsledků. Při bližší analýze se ukázalo, že se jedná hlavně o ty pacienty, kteří měli v průběhu léčby avelumabem projevy imunitně podmíněných nežádoucích účinků nebo z těchto důvodů museli léčbu ukončit. V souvislosti s tím poukázal i na fakt, že u určité skupiny pacientů je možné zvažovat rechallenge podávání chemoterapie založené na platině. Jedná se hlavně o ty pacienty, kteří dostávali avelumab a v další linii léčby nejsou způsobilí pro imunoterapii nebo léčbu enfortumabem vedotinem, nebo kteří po jejich podání progredují. Tímto způsobem je možné dosáhnout dobrých výsledků přežití a míry kontroly onemocnění v porovnání s těmi, kteří dostávali chemoterapii bez platiny. Kontrola onemocnění opětovným podáním platiny byla pravděpodobnější u těch, kteří v předchozí první linii s platinou dosáhli kontroly onemocnění, neměli jaterní postižení a uběhla delší doba od léčby s platinou.

Díky sekvencím, které Enrique Grande představil, jsme posunuli hranice přežívání u pacientů s tak nepříznivou nemocí z jednoho roku o více než rok. Nicméně i tak připomenul, že je potřeba v této oblasti dále nepolevovat a hledat další možnosti, jak zlepšovat vyhlídky našich pacientů.

Druhé sdělení, které jsem měl tu čest přednést au-

ditoriu osobně, se týkalo **současného postavení imunoterapie v neoadjuvanci či adjuvanci u světlobuněčného renálního karcinomu a uroteliálního karcinomu** a nastínilo,



Do posledního místa zaplněný sál uroonkologické sekce / Zdroj: WMM

kam až se můžeme s použitím imunoterapie dostat. Je nutné konstatovat, že neoadjuvance v případě nádoru ledvin je ve fázi časného výzkumu a v nejbližší době nemůžeme očekávat nějaký posun. Naopak, v případě použití adjuvantní imunoterapie u nádoru ledviny budeme mít v blízké budoucnosti možnost indikovat pembrolizumab. V krátkosti jsem se zabýval tím, proč v rámci všech klinických studií s adjuvantní imunoterapií právě studie s pembrolizumabem byla jediná, která měla pozitivní výsledek. Důvodem je jistě odlišnost designů jednotlivých studií, délka doby podávání léku, rozdíl v účinku mechanismu léku. Nicméně i ve studii s pembrolizumabem se ukázala jako nejvíce benefitující skupina pacientů s pokročilým onemocněním (hlavně ti, co měli radikálně odstraněnou metastázu, nebo ti, kteří měli sarkomatodinní složku).

Také v případě uroteliálního karcinomu je řešení otázky neoadjuvance stále v rané fázi. Nicméně dosavadní výsledky ukazují,

že imunoterapie samotná či v kombinaci s chemoterapií může dosahovat minimálně srovnatelných výsledků v podobě patologických kompletních odpovědí jako dosavadní

samotná chemoterapie, tedy kolem 40–45%. Tyto výsledky můžeme interpretovat buď pozitivně, nebo negativně, a to podle toho, zda jsme optimisté, či pesimisté. V adjuvanci uroteliálního karcinomu imunoterapie již prokázala benefit a stane se v krátké době i standardem pro naše pacienty.

Opět však došlo k situaci, kdy z několika klinických studií podobného designu vyšla pouze jedna s nivolumabem. Nicméně právě v této negativní studii byl použit biomarker, který by mohl v budoucnu hrát významnou roli ve stratifikaci pacientů, zda vůbec podávat adjuvantní terapii. Tímto parametrem byla ctDNA. Pacienti s absencí tohoto parametru neměli benefit z adjuvance, zatímco v případě detekce ctDNA se imunoterapie významně zasadila o zlepšení doby bez relapsu.

V rámci následné bohaté diskuze se panelisté shodli na tom, že imunoterapie jako nástroj ke zlepšení prognózy těchto pacientů je jistě dobrá cesta, ale je nutné si uvědomit, že

jde v danou chvíli v podstatě o pacienty zdravé, bez přítomnosti metastáz, a je tedy nutné s ohledem na rizika spojená s touto léčbou pečlivě volit, kdo tuto léčbu potřebuje. Dále

se panelisté shodli na tom, že k tomuto rozhodování nutně potřebujeme prediktivní biomarkery, které ale, jak vzápětí konstatovali, stále bohužel chybí.

Ve třetím sdělení v rámci tohoto bloku nás prim. Hana Študentová z Onkologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc uvedla do problematiky v současné době v médiích inzerované léčby metastatického karcinomu prostaty pomocí **lutecis (Lu-PSMA 617)**. Jak konstatovala, jedná se o velký boom, který právě díky medializaci znamená nárůst telefonátů a velkou zátěž pro onkology, kteří musí vysvětlovat, že ne vše, co se v médiích inzeruje, je lékem vhodným pro všechny. Naopak v následujícím sdělení poukázala na to, že jde jistě o efektivní léčbu, která ale má i na základě klinických studií přísně omezená indikační kritéria.

V registrační studii Vision bylo Lu PSMA 617 podáváno každých 6 týdnů v celkem 4–6 cyklech. Zařazováni byli pacienti, kteří

měli metastatický karcinom prostaty, byli dříve léčeni alespoň jedním inhibitor androgenních receptorů a jedním nebo dvěma režimy s taxany. Tito pacienti museli před podáním podstoupit minimálně galiový PET/CT. Výsledkem byl medián 8,7 měsíce do grafické progresse a 15,3 měsíce OS.

Tato léčba má i nežádoucí účinky, je nákladná a nese s sebou těž logistické komplikace. Proto je tak důležité, aby ji dostali opravdu ti pacienti, kteří z ní budou profitovat. Panelisté se shodli, že v případě inovativních léčebných postupů bude vždy nutné identifikovat kohortu pacientů, kteří z takovéto moderní sofistikované léčby mohou mít užitek.

Obecně je zcela namístě poblahopřát pražskému kolokviu za to, že bohatý program a doufáme i program uroonkologické sekce přilákaly téměř tisícovku účastníků kongresu. Osobně se budu těšit na další, již 15. onkologické setkání v Praze. PragueONCO je nejen pravidelnou platformou pro aktuální novinky onkologické terapie, ale i místem pro setkávání onkologů a výměnu praktických zkušeností mezi nimi nejen na národní úrovni, ale díky mezinárodní účasti i v konfrontaci se západním světem. Nezbyvá, než popřát organizačnímu výboru úspěch při organizování dalšího takto významného setkání onkologů.

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.
 Klinika onkologie a radioterapie
 FN Hradec Králové
 e-mail: KopeckyJ@lfhk.cuni.cz

INZERCE /

Zpráva z minikolokvia

V rámci 14. pražského mezioborového onkologického kolokvia PragueONCO se v pátek 27. ledna 2023 konalo minikolokvium nazvané Bavencio – od registračních dat ke klinické praxi (kazuistický workshop). Partnerem tohoto minikolokvia byla aliance společností Merck a Pfizer.

Moderátorem minikolokvia byl prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, děkan LF UK v Plzni a přednosta Onkologické a radioterapeutické kliniky; předsedajícím byl prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

Protinádorová imunoterapie je zlatým standardem moderní léčby solidních nádorů. Do této skupiny patří přípravek **Bavencio**, který obsahuje účinnou látku **avelumab**, což je humanizovaná monoklonální protilátka třídy IgG1 namířená proti imunomodulačnímu proteinovému ligandu PD-L1 na povrchu nádorové buňky (tato protilátka se získává z buněk ovarií křečička čínského technologií rekombinantní DNA). Avelumab účinkuje tak, že blokuje mechanismy, jimiž nádorová buňka inaktivuje imunitní reakci T-lymfocytů, což vede k obnově jejich protinádorové odpovědi. Látky s tímto účinkem se nazývají regulátory kontrolního bodu (checkpoint inhibitors). Koncovka -mab v názvu látky je odvozena z anglického označení monoclonal antibody.

Přípravek Bavencio je indikován a hrazen ve třech indikacích:

- v monoterapii k udržovací léčbě první linie pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (urothelial carcinoma – UC), kteří jsou bez progresu po chemoterapii na bázi platiny;
- v kombinaci s axitinibem (inhibitor tyrosinkinázy – TKI) v první linii léčby pacientů s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem (renal cell carcinoma – RCC) v dobré prognostické skupině;
- v monoterapii k léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem z Merkelových buněk (Merkel cell carcinoma – MCC).

Podává se v infuzi v průběhu 60 minut 1× za 2 týdny.

Použití přípravku Bavencio u pacientů s pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem je doporučeno na základě statisticky signifikantních výsledků z klinických studií, zejména z randomizované multicentrické studie fáze III JAVELIN Bladder 100, jako nový léčebný standard umožňující doplnit dosud standardní chemoterapii na bázi platiny.

Praktické zkušenosti s tímto přípravkem u svých pacientů dále přednesli MUDr. Anežka Zemánková, MUDr. Jindřich Kopecký,

Ph.D., MUDr. Igor Richter, Ph.D., a MUDr. David Šulc. Přednášky byly zpestřeny vloženými kvízovými otázkami, při nichž mohli posluchači reagovat na předchozí přednesené informace, např. zvolit nejvhodnější další terapeutický postup na základě uvedených klinických výsledků v daném případě.

Maintenance avelumabem

Dr. Zemánková z Onkologické kliniky FN Olomouc přednesla řešení případu 72letého pacienta s vícečetnou nádorovou anamnézou, u něhož byl objeven v roce 2021 na PET/CT nádor na levé ledvině, s metastázami do lymfatických uzlin. Byla nasazena paliativní chemoterapie karboplatinou/gemcitabinem a dosaženo stabilizace stavu – parciální regrese, výkonnostní stav PS 1, adekvátní hematologické, jaterní a renální funkce, žádné autoimunitní onemocnění.

V této situaci byla na základě existujících doporučení ESMO nasazena v lednu 2022 v rámci první linie léčby udržovací protinádorová imunoterapie přípravkem Bavencio (léčba je hrazena do progresu onemocnění). Léčba byla bez komplikací, s přetrváv-

vajícím dobrým klinickým stavem, na CT přetrvávala parciální regrese. Na rozdíl od chemoterapie založené na platině je léčebná odpověď delší, s příznivějšími ukazateli PFS (doba do progrese) a OS (celková doba přežití). Např. ve studii JAVELIN Bladder100 byl medián OS po minimálně 2 letech sledování 23,8 měsíce (avelumab) v porovnání s 15 měsíci při samotné podpůrné léčbě.

Závěrem přednášející vyzdvihla význam mezioborové spolupráce při určení, kdy je pro pacienta lepší operační výkon a kdy onkologická léčba.

Prohloubení léčebné odpovědi avelumabem u metastatického karcinomu močového měchýře

Druhou kazuistiku přednesl dr. Jindřich Kopecký z Kliniky onkologie a radiotherapie LF a FN Hradec Králové. Jednalo se o staršího pacienta s histologickou dg. středně diferencovaného invazivního papilárního uroteliálního karcinomu močového měchýře se střední mírou rizika. Navržena biopsie, doplnění stagingu provedením CT hrudníku a multioborové posouzení. Podle výsledků vyšetření byla nasazena paliativní chemoterapie založená na platině (cisplatina/gemcitabin) a pacient byl zařazen do klinické studie. Byly podány 4 cykly léčby po dobu 4 měsíců s příznivým terapeutickým efektem. Poté nasazena udržovací léčba přípravkem Bavencio, jež trvá dosud – 1 rok. Pacient byl pravidelně kontrolován, souhrnné rozměry ložisek se průběžně zmenšovaly, po 8. kontrole o 56%. Vzhledem k příznivým výsledkům je léčba plánována i nadále, dokud bude přetrvávat účinnost a dobrá snášenlivost.

Avelumab + axitinib v léčbě mRCC

Dr. Richter z Onkologického oddělení Krajské nemocnice Liberec, a. s., odkázal na výsledky studie



Minikolokvium Bavencio / Zdroj: WMM

JAVELIN Renal 101, z nichž vyplývá zásadní význam nasazení imunoterapie v 1. linii léčby metastatického karcinomu ledviny (metastatic renal cell carcinoma – mRCC) u pacientů s příznivou prognózou (prodloužila se doba do progrese při udržovací léčbě kombinací avelumab + axitinib – medián 13,8 měsíce – v porovnání s léčbou sunitinibem – medián 7 měsíců).

Přednesl kazuistiku pacientky, u níž byla pro světlobuněčný karcinom levé ledviny v roce 2018 provedena nefrektomie. Po 2 letech byla zjištěna masivní metastáza v pravé nadledvině s postižením uzlin, ložiskem v plíci a v levé nadledvině.

Vzhledem k dobré prognóze (laboratorní výsledky v normě, výkonnostní skupina dobrá, pacientka bez příznaků) byla před 11 měsíci nasazena kombináční léčba axitinib + avelumab. Kvůli nežádoucím účinkům (NÚ) svědčícím pro toxicitu axitinibu tento na 2 týdny vysazen, po znovunasazení již bez NÚ; léčba avelumabem nepřerušena. Po 3 měsících ukázalo CT vyšetření parciální regresi, další CT v říj-

nu 2022 potvrdilo trvalou remisi. S ohledem na uvedenou bude v případě této pacientky pokračovat i nadále léčba kombinací axitinib + avelumab.

Karcinom z Merkelových buněk (MCC)

Dr. Šulc z Radioterapeutického oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem informoval o tom, že ačkoliv je MCC obecně vnímáno jako vzácné onemocnění, za období posledních 2 let řešilo oddělení ústecké nemocnice celkem 6 případů.



Záběr z jednání minikolokvia / Zdroj: WMM

MCC se projevuje jako solitární hladký prominující růžový či lehce lividní uzlík na kůži. V případě pacientky, o níž dr. Šulc referoval, byla ovšem nejdříve zjištěna metastatická tříselná uzlina, v níž byl po exstirpaci popsán neuroendokrinní karcinom, přičemž lokalizace primárního nádoru zůstávala záhadou. Posléze byl klinickým vyšetřením nalezen na pravém bérce plochý infiltrát kůže a podkoží velikosti cca

2cm. Po exstirpaci recidivy z třísla a excizi lézí z oblasti pravého bérce byly histologicky potvrzeny ve všech těchto útvarech struktury neuroendokrinního karcinomu s pozitivitou cytokeratinu 20, svědčící pro MCC, spolu s dalšími charakteristikami typickými pro neuroendokrinní karcinom s vysokým rizikem (HG NEC).

Pro MCC je charakteristické, že velmi často metastazuje, typicky nejdříve lymfogenně do spádových uzlin. Nasazení imunoterapie avelumabem jako anti-PD-L1 protilátky se nabízí vzhledem k vysoké mutační náloži způsobené onkogenním působením Merkelova polyomaviru (MCV) nebo UV záření.

U pacienta, jehož kazuistiku prezentoval také dr. Šulc, byla léčba přípravkem Bavencio zahájena v říjnu 2020. Snášenlivost je

diagnostiky MCC – je nutno na něj myslet vždy při nálezů HG NEC, zejména pak při výskytu v uzlinách.

Jak vyplývá z přednesených praktických zkušeností s imunoterapeutickým protinádorovým přípravkem Bavencio, výsledky z běžné klinické praxe na českých pracovištích s českými pacienty potvrzují poznatky z mezinárodních klinických studií (což vyzdvihl prof. Petruželka) – léčebný účinek je velmi dobrý a snášenlivost při dlouhodobém podávání je výborná. Příznivé je, že Bavencio je v ČR hrazen v režimu trvalé úhrady VILP. Určitým problémem z praktického hlediska je zatím nutnost docházení na infuzní léčbu každých 14 dnů.

výborná, doposud podáno 56 cyklů terapie. V průběhu léčby byl pozorován velmi rychlý klinický účinek, tj. vymizení palpovatelného paketu v tříslu, parciální remise po 26 měsících léčby trvá. Přednášející připomněl, že při podávání přípravku Bavencio je nutná premedikace kombinací antihistaminik a paracetamolu u prvních čtyř cyklů, poté jen podle rozhodnutí lékaře. Ve svém vstupu rovněž zdůraznil obtížnost

INZERCE /

Hot news v imunoonkologii a precizní medicíně

Také v letošním roce jsme se jako organizační tým této sekce pokusili zajistit řečníky z různých pracovišť v České republice, ale i mimo ni, abychom se v Praze skutečně mohli setkat s předními odborníky, kteří bourají nastavená paradigmatata onkologické terapie založené na rigorózních guidelines a posouvají možnosti onkologické terapie dál.

Benedikt Westphalen vedoucí molekulárního tumor board v Univerzitě v Mnichově a jeden z hlavních propagátorů racionálně indikované precizní onkologie v Evropě měl úvodní přednášku o **tumor agnostickém přístupu u solidních nádorů**. Počet tumor agnostických markerů v onkologii od roku 2020, kdy se objevil vůbec první takovýto biomarker uznaný FDA (Food and Drug Administration), každoročně roste, jsou dokonce odhady, že v roce 2025 bude již více než 15 takovýchto biomarkerů. Indikace k provedení komplexního genomického testování bude tedy stále narůstat a nejspíše nejsme daleko od doby, kdy toto vyšetření bude prováděno většině onkologických pacientů. Je ale třeba zdůraznit, že aktuálně se na základě provedení NGS dostane k cílené léčbě pouze necelých 10% pacientů. Vystává zásadní problém s dostupností cílené léčby, a hlavně klinických studií. Novější designy klinických studií (např. basket a umbrella) sice umožňují zkoumat precizní onkologii na základě principů EBM, ale

na relativně malý český trh se dostávají jen sporadicky. V diskuzi na toto téma s doktorem Westphalem zazněla potřeba vzniku celoevropských registrů a úzké spolupráce mezi pracovišti, aby pacienti se vzácnými alteracemi měli šanci na získání patřičné terapie.

V detailu se **alteracím v genu PIK3CA** věnoval prof. Bohuslav Melichar. Tyto velice často se vyskytující mutace po registraci antiPIK3CA terapie (alpelisib) u hormonálně pozitivního karcinomu prsu vyvolaly mnoho otázek, zda se jedná o tumor agnostický biomarker a je možné a vhodné podání tohoto preparátu i u jiných diagnóz s touto alterací. Nicméně se ukazuje, že v monoterapii tento preparát vykazuje minimální účinnost napříč diagnózami a volba vhodného terapeutického partnera musí být ještě stanovena klinickými studiemi. Vznik mutace je také častá příčina rezistence na cílenou léčbu, např. u kolorektálního karcinomu. Je možné, že tam by v kombinaci s dalšími inhibitory mohly

tyto léky najít budoucnost. Podle aktuálně dostupných informací ale platí, že jedinou správnou indikací je kombinace s hormonální terapií u HR pozitivního karcinomu prsu. Ani klinické studie, ani osobní zkušenosti prof. Melichara s touto léčbou nevedou k doporučení této léčby pro jiné diagnózy.

Dr. Stanislav John se zaměřil na **mutace v genu KRAS**, opět jedny z nejčastějších mutací, které se vyskytují napříč nádorovými diagnózami. Tento onkogen je znám již desítky let, ale dlouho se předpokládalo, že vzhledem ke své struktuře je to necílitelná molekula. Díky obrovskému úsilí a pokroku v molekulární genetice se ale tento předpoklad naštěstí nepotvrdil. Již jsou registrovány léky specificky účinné na mutaci *KRAS G12C* (sotorasib a adagrasib) a jejich efektivita byla prokázána například u NSCLC a kolorektálního karcinomu. Klinickými studiemi nižších fází ale procházejí i terapeutika cílená na *KRAS G12D* a jiné mutace, takže doufejme, že se v blízké budoucnosti mů-

žeme konečně dočkat cílené terapie i pro subpopulaci pacientů s karcinomem pankreatu.

Ve druhé části programu jsme se od cílené terapie dostali k imuno-onkologii. První přednáška o **TMB (tumor mutation burden)** měla osvětlit pozici tohoto kontroverzního biomarkeru v naší denní praxi. Pojít se s ním dva hlavní problémy, a to neexistující standardizace výpočtu a nešťastně zvolený threshold (10 mut/Mb), který figuruje ve FDA schválení z roku 2020. Podle dostupných dat a metaanalýz je zjevné, že role TMB bude různá u různých diagnóz. Nejedná se tedy o tumor agnostický biomarker v pravém slova smyslu. Budou třeba další studie a analýzy dat, které stanoví jeho roli u každé diagnózy zvlášť. Do té doby by měl o indikaci imunoterapie na základě výsledku TMB rozhodovat multidisciplinární tým.

Dr. Zuzana Střížová se věnovala **tumor infiltrujícím lymfocytům (TILs) a významu nádorového mikroprostředí**. Výzkum této oblasti jde rychle dopředu



Sekce Hot news v imuno-onkologii / Zdroj: WMM

a ukazuje se, že na základě zastoupení jednotlivých subtypů imunitních buněk a zejména lymfocytů v nádorovém mikroprostředí lze predikovat odpověď na terapii checkpoint inhibitory. Výhledově můžeme předpokládat, že správnou manipulací s nádorovým mikroprostředím bude možné nonrespondéry na imunoterapii změ-

nit na respondéry. Zvláště fascinující je pokrok ve výzkumu architektury nádorového mikroprostředí. Takzvané terciální lymfoidní struktury hrají vý-

znamnou roli v nádorové imunologii a dr. Střížová zdůraznila význam detailní tkáňové analýzy, která může vést k nalezení nových cílů protinádorové terapie.

Poslední řečníkem a dalším zahraničním hostem byla dr. Sarah Haebe z University Stanford, která měla přednášku o relativně nově

se vyvíjejícím terapeutickým přístupem – **intratumorální aplikaci imunoterapie**. Tento přístup by měl doplnit stávající terapeutické modality. Jeho výhodou je nižší toxicita a výskyt nežádoucích účinků spojených s imunoterapií. První klinické studie na limitovaném počtu pacientů s hematologickými malignitami nebo maligním melanomem již byly publikovány a přinášejí povzbudivé výsledky. Pro potřeby správného hodnocení odpovědi na tuto terapii již byl vytvořen a přijat nový upravený itRECIST (Intratumoral Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Nezbývá než počkat na výsledky větších klinických studií fáze III.

Celkově sekce zdůraznila nutnost spolupráce na národní i nadnárodní úrovni vzhledem k trendu v precizní onkologii, která vede k subtypizaci jednotlivých diagnóz a generuje ex-

trémně vzácné případy, které se obtížně dostávají k adekvátní terapii. Jsme teprve na začátku éry precizní onkologie, a i když se stále najde hodně kritiků tohoto přístupu, přicházející data nás neustále přesvědčují, že je to přístup správný, i když aktuálně není aplikovatelný na každého onkologického pacienta. Na závěr bych si dovolila citaci z přednášky dr. Westphalena: „V nadcházejících letech nás čeká tsunami cílených léků a my musíme být připraveni.“ Věřím, že sekce Hot news v imuno-onkologii a precizní medicíně k tomu přispěla.

MUDr. Ludmila Krížová

Onkologická klinika 1. LF UK

a VFN v Praze

E-mail: ludmila.krizova@vfn.cz

Zpráva z kolokvia Stěžejní novinky v onkologii v České republice 2023

Letošní sekce Stěžejní novinky v onkologii se uskutečnila v pátek 27. ledna v rámci paralelního programu konference PragueONCO. Tento rok využilo příležitost prezentovat výsledky původního lékařského výzkumu celkem devět účastníků/týmů.

Dr. Zuzana Střížová, imunoložka z 2. LF UK a FN v Motole, se zabývala možností *in vitro* testováním léčby sarkomů inhibitory kontrolních bodů. Její tým zkoumal různé typy sarkomů měkkých tkání v perspektivě protinádorové imunoterapie, což je

u sarkomů zatím nevyužívaná léčebná modalita. Tým doc. Daniela Stříže ze stejného pracoviště se zabývá molekulou LL-37 a úspěšně ji využívá k indukci a expanzi cytotoxických T-lymfocytů pro případnou adoptivní imunoterapii.

Tým Ústavu klinické a molekulární patologie prezentoval ústy dr. Evy Szczyrbové své výsledky týkající se monitorace a predikce odpovědi na léčbu inhibitory androgenového receptoru pomocí cirkulující RNA. Jed-

ná se o poměrně nový koncept, neboť toto téma se předtím zkoumalo především s použitím cirkulujících nádorových buněk.

Dr. Kateřina Kopečková z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol předsta-

vila dlouholetý výzkum v oblasti nanomateriálů s navázanými cytostatiky, zejména výsledky týkající se stability těchto materiálů, a také celý koncept nosičů cytostatik umožňujících jejich dlouhodobé uvolňování.

Registr TULUNG shromažďuje data pacientů s plicními karcinomy léčených v běžné klinické praxi. Dr. Jan Špaček z Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze se spolupracovníky provedl analýzu více než 600 pacientů léčených imunoterapií a prokázal platnost některých prediktivních markerů, zejména parametrů nespecifického zánětu, které jsou spojené s horší prognózou.

INZERCE /

15. | Prague ONCO
ONCOLOGY COOPERATION

PRVNÍ ANONCE

**15. pražské
mezioborové
onkologické
kolokvium**WORLD INTERDISCIPLINARY
ONCOLOGY COLLOQUIUMLÉKAŘI A SESTRY RŮZNÝCH OBORŮ
SPOLEČNĚ PROTI ZHOUBNÝM NÁDORŮM**24.–26. ledna 2024**
Clarion Congress Hotel Prague****
Freyova 33, Praha 9, Česká republikaInformace budou
průběžně zveřejňovány na
www.PragueONCO.cz.
we make mediaPOŘADATEL A ORGANIZÁTOR KOLOKVIA
We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475
e-mail: info@pragueonco.cz / www.pragueonco.cz

Druhou část bloku odstartovala doc. Hana Študentová z olomoucké onkologické kliniky se sdělením týkajícím se chemoterapie karbolatina/paklitaxel u pacientů s metastatickým kastrocnem prostaty. Jedná se o léčbu dříve využívanou, ale dnes novými léky možná neprávem odsunutou do pozadí.

Další dvě sdělení se týkala testikulárních nádorů. Dr. Ludmila Boublíková z 1. LF UK a FTN v Praze se dlouhodobě zabývá chemorezistencí germinálních nádorů v pokročilých stádiích. Prezentovala několik mutací, které se opakovaně objevují u pacientů s rezistencí na cisplatině.



prof. MUDr. T. Büchler, Ph.D., v průběhu jednání kolokvia / Zdroj: WMM

nu. Dr. Vishma Pratap Sur z Biocevu se zabýval molekulární patogenezi germinálních nádorů varlat.

Poslední sdělení pro auditorium nahlásil doc. Minárik ze společnosti Elphogen. Také on se zabývá cirkulujícími nádorovými nukleovými kyselinami, jejichž detekci využívá k diagnostice minimální reziduální nemoci. Prezentoval také

data o možnostech diagnostiky nádorů z „kapky krve“.

Letošní sekce Stěžejních novinek byla zatím nejúspěšnější, co se týče diskusní aktivity publika.

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika 2. LF UK
a FN Motol v Praze
e-mail: tomas.buchler@fnmotol.cz

Paliativní sekce

V rámci 14. pražského mezioborového onkologického kolokvia PragueONCO proběhla i letos tradiční Paliativní sekce. Její program přinesl opět nejnovější poznatky z praxe, týkající se léčby pokročilých onkologických onemocnění.

Primářka Onkologické kliniky VFN v Praze MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D., představila v úvodu možnosti léčby metastatického karcinomu prsu. V současné době se jedná o nejčastější malignitu u žen (téměř 25% onkologických onemocnění). Až do roku 2013 nebylo u pacientek s metastatickým karcinomem prsu (MBC) pozorováno prodloužení celkového přežití (OS). U 5–15% pacientek je již vstupně prokázán MBC, u ostatních diagnostikujeme relaps onemocnění. MBC po primární léčbě má bohužel agresivnější biologické chování oproti vstupně zjištěnému. Terapii by měl vždy doporučit multidisciplinární tým na zá-

kladě všech dostupných informací o rozsahu onemocnění a typizaci nádoru. Individuální způsob léčby pro konkrétní nemocnou (personalizovaná medicína) tak zahrnuje nejlepší terapeutickou možnost vedoucí ke zlepšení kvality života, předchází nežádoucím účinkům a šetří náklady. V přednášce byly uvedeny milníky vedoucí ke zdokonalení léčby triple negativního karcinomu prsu a současný algoritmus využívající i imunoterapii. Významným posunem v terapii se staly cdk4/6 inhibitory pro HER negativní hormonálně pozitivní nádory (prodloužení PFS vs. chemoterapie 24/12,3 měsíce) a pro HER pozitivní onemocnění, tzv.

konjugáty protilátky a cytostatika, např. trastuzumab-deruxtekan.

V další přednášce potvrdila MUDr. Ludmila Křížová z téhož pracoviště, že terapeutické možnosti pro onkologické pacienty se každým rokem rozšiřují. Imunoterapie je již standardem u celé řady nádorových onemocnění, do běžné praxe přicházejí též konjugáty monoklonálních protilátek a přibývají nové cílené léky pro pacienty se specifickými a často vzácnými genetickými alteracemi. Proto je třeba využívat molekulárněgenetická vyšetření u konkrétního pacienta, umožňující indikaci konkrétní terapie. V České republi-

ce máme k dispozici řadu molekulárněgenetických metod, které jsou hrazeny z veřejného pojištění. NGS nám může poskytnout informaci z nádorové DNA o výskytu mutací, CNV analýzu (delece/duplikace/amplifikace) a MSI, z RNA pak výskyt fúze. Nepřinese nám však imunohistochemické výsledky o PDL-1, hormonech, receptorech či amplifikaci HER. K indikaci pro prediktivní vyšetření NGS (next generation sequencing) se hodí vzácnější diagnózy bez doporučení léčby druhé linie a pokročilé onemocnění s vyčerpanou standardní léčbou, up-front vyšetřujeme NSCLC, nádory neznámého origa, případně kolorektální karcinomy. Na základě diagnostického NGS pak při zjištění patologie doplňujeme genetické podrobné testování u *BRCA1/2*, případně *ATM*, mladých nemocných, pacientů s vícečetnými stejnými nádory v rodině nebo nemocných s multiplicitou. Na většině pracovišť se používá panel Czeanca obsahující 219 genů.

Doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D., z Psychiatrické kliniky VFN v Praze ve své přednášce hovořil o příčinách propojení a vzájemného ovlivnění tělesných chronických onemocnění, především pak onkologických chorob, s výskytem duševní nemoci. Spojitost těla a duše potvrzují i moderní metody, jako molekulární biologie, biochemie, neurofyzologie i zobrazovací metody. Společenské problémy zasahují negativně duševní životy, psychické problémy má stále více občanů. Lidský život je ovlivňován aktivacemi procesů, které zvyšují koncentrace cytokinů, činnost neuronálních systémů, které vedou ke ztrátě pozitivních emocí, navození poruch nálady

a vzniku úzkostí. U onkologických pacientů je to častější než ve zdravé populaci a je u nich navíc při použití psychoterapie a psychofarmakologické léčby třeba respektovat možné interakce s onkologickou terapií. Daří se tak moderním antidepresivům (např. agomelatinu, vortioxetinu). Antidepresiva u onkologických pacientů pomáhají snižovat depresivní náladu, četné úzkosti. Bohužel vysoké procento pacientů nedostává správnou léčbu z řady důvodů. Optimální by byla spolupráce odborných společností, zastoupení psychiatrů v multidisciplinárních týmech k časné diagnostice a adekvátní terapii psychických postižení. Ideálem by byla primární dohoda odborných společností, vytvoření doporučených postupů, identifikace nemocných a návrh diferencované péče. Do koordinace péče by se měly zapojit i ministerstvo zdravotnictví a zdravotní pojišťovny. Takový model psychoonkologické péče se snaží vytvořit ve VFN v Praze.

Přednášky o komplexní léčbě nemelanomových kožních nádorů se ujala prim. MUDr. Ivana Krajsová, MBA. Tyto nádory označované NMSC tvoří heterogenní skupinu, v níž dominují bazocelulární nádory (až 80%) a skvamózní karcinomy (20%). Tvoří až třetinu všech nádorů a jejich incidence vzrůstá. Bazocelulární karcinom postihuje častěji muže, riziky jsou chronická expozice UV záření, imunosuprese, světlý kožní fototyp, radiační dermatitida, expozice chemikáliím, vyšší věk, HPV infekce. Nádory mají pestrý klinický obraz i lokalizaci. Vždy je nutná histologická verifikace. Základem léčby je chirurgické odstranění, dalšími mož-

nostmi jsou kryoterapie, laser terapie, fotodynamická léčba, lokální aplikace 5% imiquimodu, 5% 5-fluorouracilu. U lokálně pokročilých nádorů je indikována radioterapie. Pacienti s rozsáhlými inoperabilními nálezy a recidivující nádory jsou indikováni k systémové terapii (tzv. hedgehog inhibitory, především vismodegibem – Evvedge). Nově je možné využít imunoterapii anti-PD-1 protilátkou cemiplimabem.

Skvamózní dlaždicobuněčný karcinom, spinaliom, také postihuje více mužů, má podobné rizikové faktory jako bazaliom, je to nejčastější nádor u pacientů po transplantaci orgánů. Vyskytuje se nejčastěji na hlavě a krku, v solárních teratomech, pěstích a chronických ulceracích. Diagnostika je vždy na základě histologie. Základem léčby je chirurgické odstranění s lemem 4–10 mm. U inoperabilních karcinomů se využívá radioterapie. 5–10% roste invazivně, způsobuje rozsáhlé defekty tkání a metastazuje. V těchto případech je indikována systémová léčba, imunoterapie s anti-PD-1 protilátkou cemiplimabem (Libtayo). Jsou zaznamenány dlouhodobé léčebné odpovědi, prodloužení doby do progresu i doby celkového přežití.

Mezi vzácné nádory kůže patří karcinom z Merkelových buněk, vysoce agresivní neuroendokrinní, v 80% případů spojený s Merkel cell polyoma virem. Léčebně je snaha o radikální odstranění, radioterapie, při metastatickém postižení pak imunoterapie anti-PD-L1 protilátkou avelumabem (Bavencio).

Incidence kožních nemelanomových nádorů je pří-

kladem včasné diagnostiky a včasného chirurgického odstranění, zabránění recidivám, metastazování a v důsledku tak zachování kvality života. Nemocné je nutné včas odeslat do specializovaných center.

Další přednášku o současné roli brachyterapie v léčbě nemelanomových kožních nádorů prezentovala MUDr. Michaela Jirkovská, Ph.D., z Onkologické kliniky FN v Motole.

Radioterapie, především HDR brachyterapie (BRT) u nemelanomových kožních nádorů je využívána jako primární nebo pooperační terapie. Zdrojem záření je uzavřený radionuklidový zdroj o vysoké energii. Technicky jde o povrchové aplikátory, flapy, individuální muláže a intersticiální aplikaci. Zdroj záření je v těsné blízkosti nebo přímo v nádoru. Výhodou BRT je správná dávková distribuce, šetření okolních tkání, hypofrakcionace. BRT poskytuje lokální kontrolu, akutní a chronická toxicita je řešitelná, kosmetický efekt je dobrý. Jde o ambulantní neinvazivní výkon, zvláště dobře přijatelný pro starší nemocné.

Dalším tématem radioterapie byla přednáška o léčbě karcinomu rekta a anu, kterou přednesla MUDr. Soňa Argalácsová, Ph.D., z Onkologické kliniky VFN v Praze. Role radioterapie v těchto lokalizacích je dnes jasně definovaná. Uložení těchto orgánů v malé páňvi, jejich odlišný charakter a způsob metastazování ve srovnání s nádory střeva umožňují doručení dostatečných dávek radioterapie za cenu akceptovatelné toxicity. Nové techniky radioterapie a rutinní zavedení MRI do vstupního

stagingu zvýšily přesnost a efektivitu radioterapie a snížily míru nežádoucích účinků. U spinocelulárního karcinomu anu je ozařování metodou srovnatelnou, nebo dokonce i účinnější než operační výkon. Zároveň umožňuje zachovat svěrač, a tím i lepší kvalitu života pacientů. Podle stadia onemocnění se úspěšnost této metody ve spojení s chemoterapií pohybuje v rozmezí 60–85%. Bohužel i zde dochází časem až ve třetině případů k selhání svěračů a nutnosti zavést stomii. U karcinomu rekta je zatím chemo/radioterapie pouze doplňkovou léčbou ve spojení s radikální operací. Cílem této (ideálně předoperační) léčby je zmenšit riziko návratu nemoci a také zlepšit operabilitu. V poslední době přibývají důkazy, že zintenzivněním předoperační léčby kombinací chemo/radioterapie s částí nebo s celou pooperační chemoterapií lze dosáhnout vyléčení tumoru rekta zhruba u 20–36% pacientů i bez nutnosti následné operace. To otevírá budoucí možnost léčby se záchranou svěračů, analogicky jako u nádorů análního kanálu. Velmi podstatnou roli hraje radioterapie u pacientů s relapsem nemoci lokálně nebo u generalizovaných pacientů s cílem zmírnit progresi choroby a oddálit nebo zmírnit příznaky (bolesti, krvácení, obstrukci).

Vzhledem ke zvyšující se incidenci karcinomu plic, zvláště u žen, připravila MUDr. Renata Jirásková z VFN v Praze přednášku o novinkách v terapii pokročilé plicní rakoviny. Skvamózní, dlaždicobuněčný karcinom se vyskytuje ve 40%, adenokarcinom ve 30%. Bohužel

16 Paliativní péče

v době diagnózy je až 50% pacientů v pokročilých stádiích nemoci. Pro výběr terapie je důležitá subtypizace plicních nádorů podle molekulárně-genetických vlastností. Současné možnosti systémové léčby zahrnují chemoterapii, molekulárně cílenou léčbu podle přítomnosti mutací *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, antiangiogenní léčbu, imunoterapii checkpoint inhibitory anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4. Imunoterapii se věnovala přednášející podrobněji. Při léčbě se využívají léčebné kombinace, včetně radioterapie, léčba všeobecně respektuje pravidla personalizované medicíny. Seznámila s kazuistikou pacientky s metastatickým malobuněčným karcinomem, která byla léčena imunochemoterapií podle studie CASPIAN s durvalumabem. Odpověď na léčbu a dlouhodobé přežití byly významné.

Zahraničním hostem byla doc. MUDr. Mária Wagneřová, CSc., z VOU Košice, zaujala přednáškou o geriatrické onkologii. Věnovala se konceptu aktivního stárnutí, potřebě soběstačnosti, zdatnosti, představila tři úrovně funkčního zdraví seniorů: nezávislé – fit, křehké – frail a zcela závislé. Se zvyšujícím se věkem narůstá incidence onkologických nemocí, protože u seniorů probíhá řada

změn na molekulární, celulární a fyziologické úrovni. Péče o tyto nemocné vyžaduje multidisciplinární přístup, je třeba vzít v úvahu komorbiditu, přítomnost geriatrických syndromů i předpokládané přežití.

Doporučení International Society of Geriatric Oncology pro léčbu geriatrických pacientů obsahuje komplexní geriatrické hodnocení (CGA) zahrnující funkční stav, stav fyzický, duševní, emoční i socioekonomický. Dále je nutné hodnotit výkonnostní stav,



Zleva MUDr. A. Aschermannová a MUDr. J. Barkmanová / Zdroj: WMM

denní aktivity, komorbiditu kardiovaskulárního, urologického a respiračního systému, stav kognitivních funkcí, nutriční stav a další orgánová specifika ve stáří. Ani v tomto věku nesmí být omezena dostupnost zdravotní péče. Na základě zkušeností ze sekce Geriatrické onkologie na Slovensku, založené v roce 2010, uvedla autorka návrhy na zlepšení situace v této oblasti. Výzva onkologům se zaměřuje na prevenci,

prediktivní a prognostickou léčbu, personalizované přístupy, využití poznatků z klinických studií. Seniorům mohou být výběrově poskytnuty všechny léčebné onkologické modality, ale je třeba zvážit jejich náročnost, vedlejší účinky, přítomnost komorbidit, lékové interakce, přítomnost geriatrických syndromů. Geriatrická onkologie je nový medicínský obor pro heterogenní stále narůstající populaci seniorů.

Domácí hospic s názvem Cesta domů se za rok po-

stará přibližně o 400 onkologicky nemocných pacientů. Medián péče každým rokem klesá a nyní odpovídá cca devíti dnům. I navzdory tomuto číslu se nejedná výhradně o pacienty v terminálním stavu, s ukončenou onkologickou léčbou. O tom hovořila v dalším příspěvku MUDr. Katarína Vlčková. Uvedla, že kromě terapie symptomů závěrečné fáze života je velmi důležitou součástí paliativní péče

plánování péče tak, aby vedla k naplnění realistických cílů s multidisciplinární podporou nejen nemocného, ale i pečujících. Na kazuistice 61letého pacienta s generalizovaným karcinomem plic ukázala, jak komplexní může být péče domácího hospice u nemocného, který v době přijetí netypicky ještě dostával onkologickou léčbu a cílem péče bylo, kromě kompenzace silných bolestí, zejména prodloužení délky jeho života. V posledních dvou měsících byla nutná úzká spolupráce hospicového lékaře s ošetřujícím onkologem a intenzivní podporná péče pro pacienta i jeho manželku. V důsledku progresu nemoci bylo zapotřebí titrovat analgetickou terapii tak, aby co nejméně omezovala denní aktivity nemocného. Později, v důsledku pokračujícího zhoršování funkčního stavu pacienta, bylo nutno s respektem na jeho velkou potřebu autonomie hledat nové cíle péče a flexibilně měnit plán k jejich dosažení. Také v hospicové péči je tématem život pacienta, ne umírání.

Doc. RNDr. Karel Nesměrák, Ph.D., připravil historický přehled použití kanabису až k dnešku. První doklady o použití konopí pro jeho psychoaktivní účinky sahají až 25 tisíc let př. K., jeho využívání bylo zaznamená-

no v 5.–3. stol. př. K. v Asii, Číně, Egyptě. Ze středověku i novověku jsou známy různé typy podání. V r. 1567 J. Parkinson potvrdil zmírnění bolestí při zánětech a zhoubných chorobách. Od 19. století v Evropě O'Shaughnessy využíval extrakt z konopí pro jeho analgetické a hypnotické účinky. Nejvíce informací je pochopitelně z 20. stol.: 1922 byla uspořádána mezinárodní opiová konference, 1940 došlo k izolaci kanabinoidu, 1964 byl izolován THC, 1984 byly objeveny kanabinoidní receptory. Postupně řada studií prokázala přínos použití v kapslích, při kouření i ve spreji. Především při chronické neuropatické bolesti přinesl kanabis pocit zmírnění bolesti, celkovou úlevu. Další výzkumy v této oblasti by měly pokračovat.

Děkujeme všem za hojnou účast a doufáme, že se podařilo naplnit naši snahu připravit příjemně strávený čas s odbornými poznatky a milé společenské setkání, které nám tak dlouho chybělo.

MUDr. Alexandra Aschermannová
Institut onkologie a rehabilitace
Na Pleši
E-mail: alex.ascher@seznam.cz

MUDr. Jaroslava Barkmanová
Onkologická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze
E-mail: jaroslava.barkmanova@vfn.cz

TIRÁŽ

PREZIDENT KOLOKVIA: prof. MUDr. L. Petruželka, CSc.

VĚDECKÝ SEKRETÁŘ: prof. MUDr. P. Tesařová, CSc.

ORGANIZAČNÍ VÝBOR:

MUDr. A. Aschermannová | MUDr. J. Barkmanová | prof. MUDr. T. Büchler, Ph.D. | prof. MUDr. D. Cibula, CSc.
prof. MUDr. T. Eckschlager, CSc. | prof. MUDr. J. Fínek, Ph.D., MHA | prof. MUDr. T. Hanuš, DrSc. | Assoc. Prof. F. Janku, MD, PhD
MUDr. I. Krajsová, MBA | prof. MUDr. Z. Krška, DrSc. | doc. MUDr. E. Křepela, CSc. | MUDr. L. Křížová | MUDr. J. Malíš | MUDr. M. Matějů, Ph.D.
MUDr. M. Pála, Ph.D., MBA | doc. MUDr. D. Pavlišta, Ph.D. | prof. MUDr. L. Petruželka, CSc. | PhDr. D. Škochová, MBA
MUDr. J. Špaček, Ph.D. | prof. MUDr. R. Špišek, Ph.D. | prof. MUDr. P. Tesařová, CSc. | Bc. M. Tůmová | MUDr. M. Vočka, Ph.D. | doc. MUDr. J. Votruba, Ph.D.
doc. MUDr. M. Zemanová, Ph.D.

Organizátor kolokvia a vydavatel PragueONCO NEWS: We Make Media, s. r. o. | **Jednatelka:** MUDr. Ivana Kaderková

Adresa: Italská 24, 120 00 Praha 2 | **E-mail:** info@wemakemedia.cz | **Web:** www.wemakemedia.cz | Elektronická verze dostupná na: **www.worldmednet.cz**

ISSN (press): 1804-8579 | **ISSN (on-line):** 2694-9555 | **Registrováno pod evidenčním číslem:** MK ČR E 23501