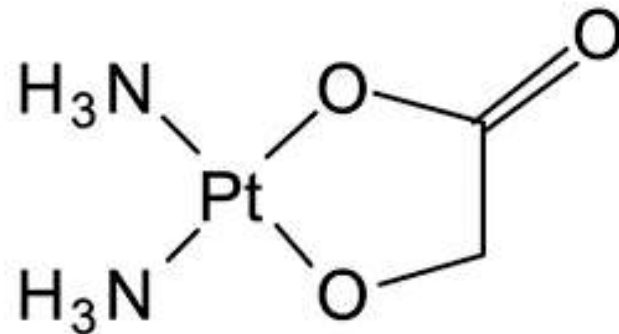
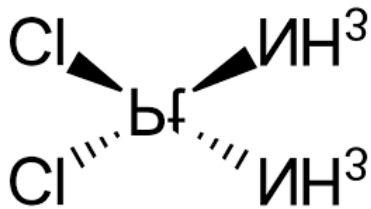


ROLE CHEMOTERAPIE A CÍLENÉ LÉČBY U NÁDORŮ HRDLA A TĚLA DĚLOŽNÍHO

MUDr. Lenka Kristková, MOÚ
XXIII. setkání Klubu mladých onkologů 2021



Nádory děložního hrdla (C53)

/spinoCa, adenoCa/

Léčebné modality:

- chirurgické řešení
- RT- vysoce efektivní, u časných stádií adekvátní chirurgic. řešení
- systémová léčba (CHT, cílená léčba- bevacizumab)

imunoterapie je ve fázi výzkumu

Indikace systémové léčby /kurativní, paliativní/:

1. Kurativní léčba /primární definitivní nebo adjuvantní CHT/RT/

- potenciace kurativní RT /**cDDP** týdně 40 mg/m² po dobu RT/
- od kl. stadia **IIB** (TU se šíří do parametria) do **IVA** jediná možná kurativní metoda, ev. u st. IA a výše pokud je KI operace
- adjuvantně v případě **pN1** nebo **R1 resekci** nebo při nádorové **infiltraci parametrií**

2. Paliativní léčba

- u diseminovaného onemocnění (IVB) a recidivujících neresekovatelných karcinomů
- **cílem je prodloužení života a zmírnění klinických projevů nemoci**
- celková prognóza špatná (**medián OS cca 12 měs., 5-leté přežití u kl.st. IV je kolem 5-10%**)
- „ne příliš“ chemosenzitivní onemocnění

1. Linie léčby

- režimy založené na **cDDP** (nejúčinnější cytost. v monoterapii, RR 20-30%)
- preferovány kombinované režimy CHT (vykazují lepší PFS a OS) X monoterapie (použití v případě horšího PS, při KI konkrét. cytostatika) **cDDP, CBDCA, PTX**

ZLATÝ STANDARD LÉČBY:

cDDP/PTX+ bevacizumab á 3 tý i.v...6 cyklů, následně bevacizumab do PD či NÚL (doporučení NCCN a ESMO)

další režimy CHT:

PTX/topotekan+bevacizumab- při KI cDDP

CBDCA/PTX- při KI cDDP + nevhodnosti podání bevacizumabu, srovnatelný účinek s cDDP/PTX, ale menší toxicita

cDDP/PTX nebo **PTX/topotekan**- při nevhodnosti podání bevacizumabu (KI dle SPC pouze hypersenzitivita na podání beva, **ALE**: zvláštní opatrnost podávání s ohledem na možné NÚL- krvácení z tumoru, TEN, vznik píštělí gastrointestinál. nebo genitourinálních, nekorigovaná hypertenze, nefrotický syndrom..)

STUDIE GOG 240

- registrace bevacizumabu v EU
- v ČR se používá od 1.10.2017 /nejprve dočasná úhrada na 2 roky..prodloužena../

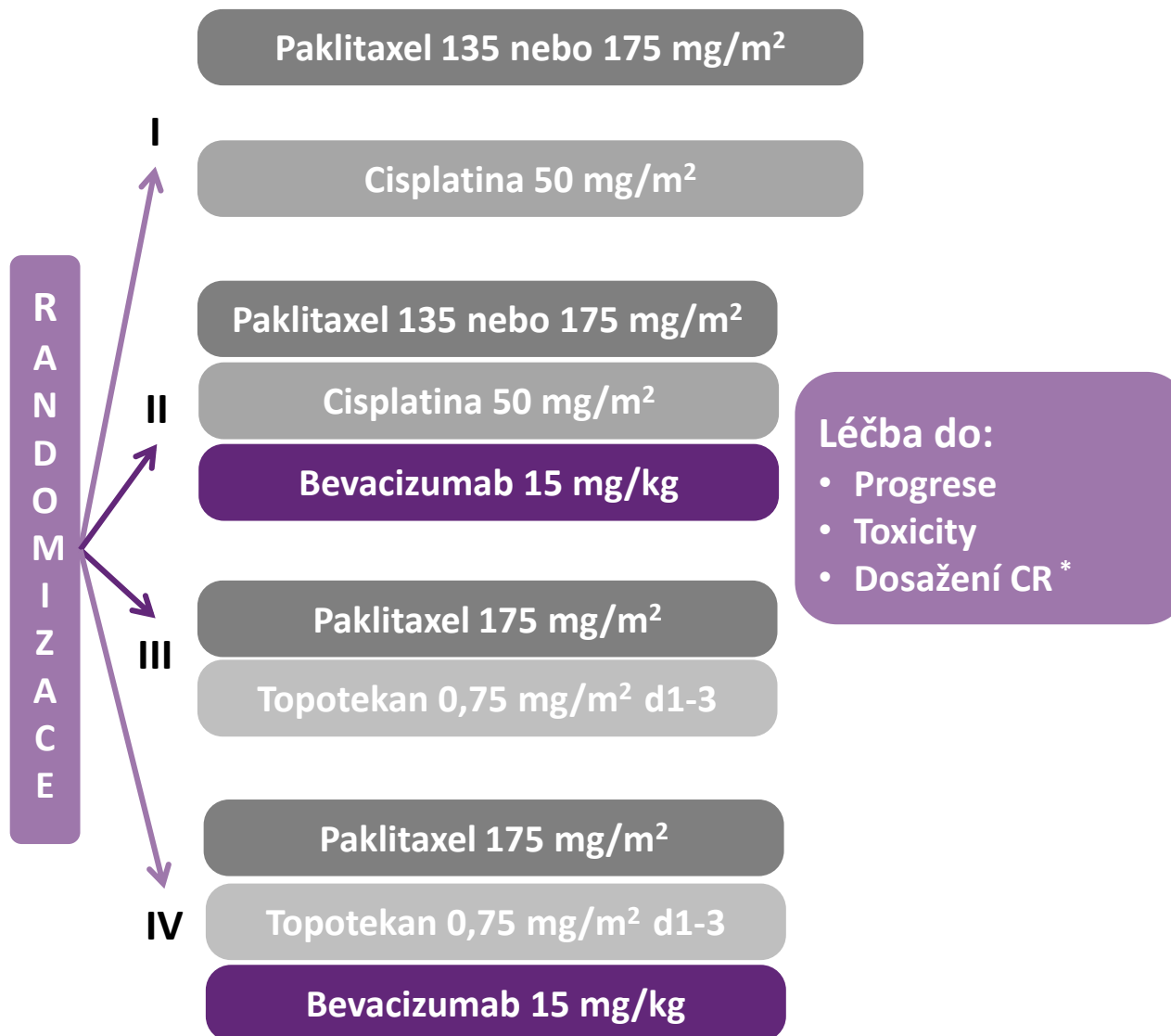
Indikace dle SPC:

- použití v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (popřípadě s topotekanem a paklitaxelem u pacientek, kterým nemůže být podána léčba cisplatinou) k léčbě pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku

GOG 240

Karcinom děložního čípku

- Primární nádor st. IV
- Rekurentní/perzistentní
- Měřitelné onemocnění
- GOG PS 0-1
- Bez předchozí chemoterapie pro rekurenci



Reference:

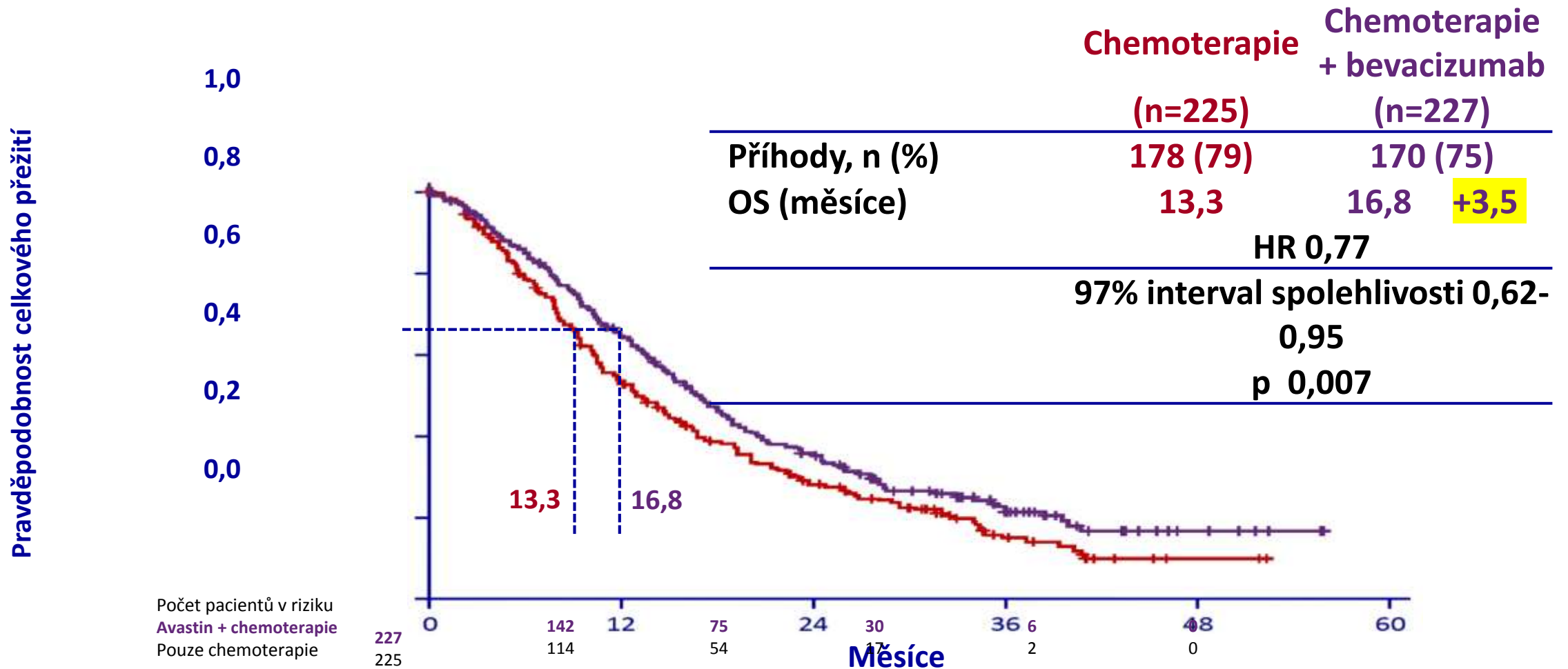
Tewari K, et al. [www.lancet.com](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31607-0), published online July 27, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31607-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31607-0)

* Complete remission

VÝSLEDKY:

- prokázáno prodloužení mediánu celkového přežití (OS) o **3,5 měs.** (13,3 vs. 16,8 měs.) v případě přidání bevacizumabu k CHT...primární cíl
- prokázáno statisticky signifikantní prodloužení přežití bez progresu (PFS) o **2,2 měs.** (6 vs. 8,2 měs.) ...sekundární cíl
- přidáním bevacizumabu k CHT došlo ke statisticky signifikantnímu zlepšení míry léčebné odpovědi (RR) na **49%** oproti **36%** při samotné CHT...sekundární cíl
- přijatelný profil toxicity (vyšší četnost vzniku píštělí u medikace bevacizumabem..)

Přidání bevacizumabu k chemoterapii v ITT populaci vede k významnému **prodloužení mediánu celkového přežití**



Reference:

Tewari K, et al. www.lancet.com, published online July 27, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31607-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31607-0)

CZ/AVCE/0817/0010(1)

2. Linie léčby

- není jasně definována
- benefit pouze týkající se prodloužení PFS
- zvažujeme individuálně
- cytostatika: **topotecan, docetaxel, ifosfamid, gemcitabin, 5-FU, epirubicin**...výběr dle profilu toxicity, předchozí CHT
- **optimálně zařazení pac. do klinické studie pokud lze**
- **snaha o návrat k nejúčinnějším cytostatikům pokud lze**

IMUNOTERAPIE

- standardně se nepoužívá, je ve fázi výzkumu

pembrolizumab (Keytruda) – v r.2018 schválen FDA pro léčbu pokročilého *ca cervicis uteri* při progresi po chemoterapii, tumory vykazující expresi PD-L1, KEYNOTE 158 (ORR 14,3% u 77 pac., 91% pac. trvání léčebné odpovědi kolem 6 měs., medián OS 9,4 měs.)

+ použití pembrolizumabu u tumorů **MSI-H/dMMR** (zvýšená nálož mutovaných neoantigenů u nádorů s defektem v mismatch repair proteinech může být příčinou citlivosti k checkpoint inhibitorům)

nivolumab (CheckMate 358)

ipilimumab

.....léčebný standard do budoucnosti??

Nádory děložního těla (C54)

/endometroidní, serózní papilární, clear-cell ca, nediferencovaný ca, karcinosarkom/

Léčebné modality:

- chirurgické řešení
- RT (adjuvantní, paliativní)
- systémová léčba (CHT, hormonoterapie)

imunoterapie

Indikace systémové léčby- chemoterapie:

1. Adjuvantní /sekvenční s RT/

- standardně se používá u **kl.st. III** (lokální či regionální šíření TU) u pacientek v celkově dobrém stavu na základě výsledků:

- klin.st. f. III GOG 122 (CHT rež. doxo/cDDP oproti RT pánve a dut. břišní: prodloužení PFS i OS u ramene s CHT)
- klin.st. PORTEC-3 (high-risk skupina pacientek kl.st. I-III podstoupila buď samotnou RT či konkomitantní CHT/RT (2 cykly cDDP) a adjuvantní CHT (4 cykly PTX/CBDCA)...nezlepšuje 5-leté OS, zvyšuje failure-free survival (75,5% vs. 68,6%)

- u **high-risk uterinních tumorů kl.st. I a II** lze zvážit sekvenční CHT/RT, která zde nemá jasné postavení, byly prováděny studie u high-risk tumorů u st. I, kde prokázáno zlepšení PFS a snížení rizika metastazování, neprokázáno však zlepšení v parametru OS

(indikace dle ESMO-ESGO-ESTRO doporučení)

PTX/CBDCA (AUC5) i.v á 3 tý- preferovaným režimem, 3-6 cyklů, podávání obvykle sekvenčně, po CHT následuje RT

- u pac. v celkově špatném stavu či při KI podání CHT pouze RT samotná!

Definice HIGH-RISK skupiny pacientek (ESMO-ESGO-ESTRO konsenzus, 2016)

- Kl.st. I, endometroidní G3, infiltr. myometria více nebo rovno 50% nezávisle na stavu LVSI
- Kl.st. II
- Kl.st. III, endometroidní, bez rezidua
- rizikový histol. typ (serózní, clear-cell, nediferencovaný ca a karcinosarkom)

2. Paliativní CHT

- metastatický či recidivující nízce diferencovaný ca a při selhání hormonální léčby (kl.st. IVA a IVB)
- cílem je prodloužení života nebo zmírnění symptomatologie
- „ne příliš“ chemosenzitivní onemocnění
- medián **OS** kolem **12 měs.**, **5-leté celkové přežití** u pac. ve IV.st. je cca **19%**

1. Linie léčby

- preferovaná je kombinovaná CHT

PTX/CBDCA i.v. á 3 tý- 6 cyklů, nejpoužívanější režim, **RR 40-60%**, medián **OS** kolem **13 měs.**

cDDP/doxorubicin- alternativní režim, **RR 37%**, jiný profil toxicity
trojkombinace **cDDP/doxorubicin/PTX** (3 nejúčinnější cytostatika), lepší OS oproti 2 kombinaci cDDP/doxo, ale výrazně vyšší toxicita! (15 měs. vs. 12 měs., klin. studie f. III GOG 177)

Kl.st. f. III GOG 209- PTX/CBDCA vs. cDDP/doxo/PTX- srovnatelné výsledky co se týká parametrů RR, PFS a OS, ale výrazně příznivější profil toxicity u 2 kombinace

docetaxel/CBDCA při KI PTX
IFO/PTX (karcinosarkom)

Monoterapie (RR 21-36%):

- v případě horšího celkového stavu pacientky (komorbidity, věk)

CBDCA, cDDP

doxorubicin

paklitaxel

docetaxel

2. Linie léčby

- není jasně definována
- preferován návrat k **PTX/CBDCA** (pokud byl efekt v 1. linii a k progresi onem. dojde až po několika měsících od ukončení 1. linie, event. pouze **CBDCA** či **PTX** v monoterapii dle celk. stavu a předchozí toxicity léčby (RR 4-27% a nejlepší u PTX)
- v případě progresu při 1. linii léčby dále BSC
- optimálně zařazení pac. do klinické studie

IMUNOTERAPIE

- *standardně se nepoužívá*

ALE:

- *v případě tumorů s potvrzenou MSI-H/dMMR na zvážení **pembrolizumab** (Keytruda) pouze na schválení pojišťovnou na §16)..schváleno FDA (Keynote 028, fáze IB, RR 52%)*

***dostarlimab** (Jemperli) (anti PD-1 protilátka)..schváleno EMA a FDA (registrační studie GARNET-kohorta A1, fáze I, RR 44,7%)...v ČR ale nedostupný + není úhrada*

HORMONOTERAPIE

- paliativní indikace (u recidivujících či metastatických endometroidních ca)
- preferovanou metodou léčby u tumorů s pozitivními hormonálními receptory grade 1 a 2 a při pomalu progredujícím asymptomatickém onemocnění

- 80% karcinomů těla dělohy představuje **I. typ** (hormonálně dependentní nádory, charakteristická je pozitivita hormonál. receptorů, premenopauzál. pac., vyšší diferenciacie, lepší prognóza)

X **II. typ** (SR negativní, starší pacientky, častěji špatně diferencované ca včetně serózního karcinomu)

- **RR 20-50%**, léčebná odpověď trvá v rozmezí **3-14 měs.**
- léčba účinná především v případě plicních meta

medroxyprogesteronacetát 200 mg denně

tamoxifen 20 mg denně

IA (letrozol 2,5 mg, anastrozol 1 mg, exemestan 25 mg),

fulvestrant

- **progestiny** jsou všeobecně doporučovány **na prvním místě** (nádorové bb si částečně ponechávají vlastnost vyzávat pod vlivem gestagenů), až následně zvažovat tamoxifen, fulvestrant nebo IA (ovšem nutno přihlédnout na profil NÚL)

