

# Systemová léčba recidivujícího karcinomu endometria a děložního hrdla – nové možnosti

prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D. Gynekologicko-porodnická klinika FN Bulovka a 1. LF UK, Praha

**Souhrn:** Karcinom děložního hrdla je celosvětově čtvrtým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen a ročně má za následek více než 300 000 úmrtí na celém světě. V pozadí vzniku tohoto nádoru stojí perzistující infekce vysoce rizikovými podtypy lidského papilomaviru a interakce virových onkoproteinů E5, E6 a E7 s hostitelskými faktory. Ačkoli se jedná o onemocnění, jemuž lze do značné míry předcházet, a v řadě zemí s vysokými příjmy, kde jsou zavedeny efektivní programy očkování a screeningu, se skutečně začíná jednat o vzácné onemocnění, stále tento nádor zůstává zabijákem žen v zemích s nízkými a středními příjmy, kde je častěji diagnostikován v pokročilých stádiích. Mezi takové země – alespoň z pohledu karcinomu děložního hrdla – patří i Česká republika.

**Klíčová slova:** recidivující karcinom endometria a děložního hrdla, dostarlimab, pembrolizumab, cemiplimab, terapeutické vakcíny

Možnosti léčby karcinomu děložního hrdla zahrnují chirurgické zátky, radioterapii, chemoterapii a cílenou antiangiogenní léčbu. Nádory zachycené v pozdním stadiu mají vysoké riziko recidivy, které se může pohybovat až v desítkách procent.

Recidivující nádor, který nelze chirurgicky odstranit, má infaustní prognózu, medián přežití se pohybuje kolem jednoho roku, při použití cílené antiangiogenní terapie v kombinaci s paliativní chemoterapií kolem 15 měsíců.

Nově se v léčbě recidivujícího nebo primárně metastatického karcinomu děložního hrdla začala uplatňovat i další cílená léčba v podobě imunoterapie – s využitím vakcinace proti onkogenním typům HPV, checkpoint inhibitorů nebo kombinace některé z metod imunoterapie a chemoterapie v klasické formě či v podobě konjugátů s protilátkami.

Karcinom endometria je šestým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Incidence stoupá s věkem, před 40. rokem věku je velmi vzácný, medián věku při diagnóze je 63 let. U nejčastějších forem je jeho vznik spojován především s relativním nebo absolutním nadbytkem estrogenu.

Na rozdíl od karcinomu děložního hrdla bývá u většiny žen zachycen v časných stádiích, zejména díky časným symptomatickým v podobě postmenopauzálního špinění či krvácení. Rozhodující pro predikci biologického chování nádoru však není pouze jeho stadium, ale i jeho molekulární profil, který také výrazně ovlivňuje plánování léčby jak primární, tak případného recidivujícího onemocnění.

Pozdní stadia onemocnění, některé histotypy a zejména recidivující nádor však opět představují prognosticky velmi nepříznivé onemocnění s mediánem přežití u recidivujícího nádoru bez možnosti chirurgické léčby nebo radioterapie kolem 12 měsíců.

Aktuálně jsou dostupná nová data z klinických studií, která u obou těchto nádorů staví do popředí využití imunoterapie společně s chemoterapií nebo samostatně právě u pokročilého či recidivujícího onemocnění. Tyto nové přístupy vedou k prodloužení přežití bez progresu (PFS), v některých situacích snižují toxicitu

léčby, event. přinášejí v onkogynekologii nové spektrum nežádoucích účinků (NÚ).

## Nový standard systémové léčby metastatického nebo recidivujícího karcinomu endometria

Karcinom endometria není homogenní onemocnění. Projekt Atlas genomu nádorů (The Cancer Genome Atlas, TCGA) popsal nejméně čtyři molekulární podtypy karcinomu endometria: polymeráza  $\epsilon$  (POLE) ultramutovaný, mismatch repair deficientní (dMMR), s nespecifickým molekulárním profilem (NSMP) a p53 mutovaný (p53 aberantní).

První dva podtypy jsou spojeny s lepší prognózou. Až 30 % endometriálních karcinomů je dMMR. Deficit mismatch repairu působí hromadění chyb v oblastech repetitivní DNA (v sekvencích zvaných mikrosatelity), čímž dochází k hromadění řady mutací, v jejichž důsledku vzniká řada nových (nádorových) antigenů, které jsou cílem imunitní reakce, což je dááno do souvislosti s příznivou odpovědí takových nádorů na imunoterapii.

U primárně metastatického nebo recidivujícího nádoru, u něhož není možná chirurgická léčba nebo radioterapie, je indikována aplikace systémové léčby v podobě chemoterapie kombinací karboplatiny a paklitaxelu. U serózního histotypu endometriálního karcinomu je doporučeno stanovení HER2/neu v nádoru a v případě positivity zařazení trastuzumabu k léčbě.

Vzácněji lze u pomalu rostoucích nádorů s nízkou symptomatologií nebo u metastatického postižení plic v případě nádorů s pozitivními hormonálními receptory alternativně využít hormonoterapie nejčastěji (jako první volba) vysokodávkovanými gestageny (megestrol acetát 160 mg denně nebo medroxyprogesteron acetát 200 mg denně).

Pro druhou a další linii léčby v současné době standard neexistuje. Proto byla také této indikační skupině pacientek věnována zvýšená pozornost a snaha o zavedení imunoterapie.

Nově rozpoznáný význam imunoterapie u karcinomu endometria ilustruje i fakt, že FDA schválil ve zrychleném řízení imunoterapii

pro předléčené pacientky s recidivujícím karcinomem endometria: pembrolizumab pro dMMR nádory v roce 2017 a kombinaci pembrolizumabu s lenvatinibem pro nádory bez deficitu mismatch repairu v roce 2019. Kromě toho schválila v roce 2021 Evropská léková agentura (EMA) kombinaci pembrolizumabu a lenvatinibu pro předléčené pacientky a dostarlimab pro dMMR endometriální karcinomy.

Monoterapie pembrolizumabem byla zkoumána v pěti studiích, z nichž jedna byla fáze Ib a čtyři fáze II. Studie zahrnuly celkem 150 pacientek. Pembrolizumab byl podáván v dávce 10 mg/kg každé 3 týdny s výjimkou studií KEYNOTE-158 a NCT02899793, kde byla použita jednotná dávka 200 mg každé 3 týdny.

Do studie fáze II KEYNOTE-158 (NCT02628067) bylo zařazeno 79 pacientek s dMMR karcinomem endometria. Objektivní léčebná odpověď (ORR) byla 48 % (95% interval spolehlivosti [CI]: 36,7–59,6), disease control rate (DCR; zahrnuje kompletní i parciální odpověď a stabilní onemocnění) dokonce 83,5 %. Medián PFS onemocnění (mPFS) byl 13,1 měsíce (95% CI: 4,3–34,4), mediánu celkového přežití (mOS) nebylo dosaženo (NR; 95% CI: 27,2–NR). Zajímavé je, že u karcinomu endometria byl zaznamenán největší podíl kompletních odpovědí ze všech zkoumaných nádorů. Obdobných výsledků bylo dosaženo i v dalších menších studiích fáze II.

V pilotní studii fáze II NCT02899793 bylo 24 pacientek s dMMR karcinomem endometria léčeno pembrolizumabem, přičemž bylo dosaženo ORR u 58 % z nich (95% CI: 36,6–77,9). U pacientek s Lynchovým syndromem byla odpověď zaznamenána ve 100 % případů, u sporadických nádorů ve 44 % ( $p = 0,024$ ). Všechny pacientky s Lynchovým syndromem ( $n = 6$ ) žily i po 3 letech, zatímco u sporadických pacientek ( $n = 18$ ) bylo tříleté PFS 30 % ( $p = 0,017$ ) a tříleté OS 43 % ( $p = 0,043$ ). Bylo zaznamenáno 6,8 % NÚ  $\geq$  G3.

Ve studii fáze Ib/II KEYNOTE-146/Study 111 (NCT02501906) bylo zařazeno 108 pacientek. Studie prokázala 24týdenní ORR (primární endpoint) 38,0 % (95% CI: 28,8–47,8), v rozmezí od 36,2 % (26,5–46,7) u pacientek mismatch repair proficientních po 63,6 % (95% CI: 30,8–89,1) u dMMR nádorů. DCR byla 84,7 % (95% CI: 77,1–90,5) u všech žen, 84 % (95% CI: 75,0–90,8) u proficientních nádorů a 90,9 % (95% CI: 58,7–99,8) u dMMR karcinomů. mPFS byl podobný v celé skupině (7,4 měsíce; 95% CI: 5,3–8,7) a u proficientních nádorů (7,4 měsíce; 95% CI: 5,0–7,6) a dosáhl 18,9 měsíce u pacientek s dMMR nádory (95% CI: 4,0–NR). mOS činil 16,7 měsíce v celé skupině (95% CI: 15,0–NR), 16,4 měsíce u proficientních nádorů (95% CI: 13,5–25,9) a nedosáhl limitu u pacientek s dMMR nádory. U 69,4 % žen se vyskytly NÚ  $\geq$  G3, nejčastěji hypotyreóza (47,6 %). Bylo hlášeno šest úmrtí souvisejících s léčbou. Tato studie vedla FDA k udělení označení průlomové terapie pro tuto léčbu a k registraci pro použití kombinace pembrolizumabu a lenvatinibu u předléčených pacientek s nádorem bez defektu mismatch repairu.

Studie KEYNOTE-775/Study 309 (NCT03517449) byla studií fáze III, která měla potvrdit výsledky KEYNOTE-146. Do studie bylo randomizováno 827 žen, které dostávaly lenvatinib 20 mg a pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny ( $n = 411$ ) oproti léčbě dle výběru lékaře (doxorubicin nebo weekly paklitaxel) ( $n = 416$ ).

V celé skupině byla ORR 32 % (v rameni s imunoterapií) vs. 15 % (v rameni s chemoterapií), mPFS 7,2 vs. 3,8 měsíce (HR: 0,56) a mOS byl 18,3 vs. 11,4 měsíce (HR: 0,62). V kohortě mismatch repair proficientních nádorů byla ORR 30 vs. 15 %, mPFS byl 6,6 vs. 3,8 měsíce (HR: 0,6; 95% CI: 0,50–0,72;  $p < 0,0001$ ) a mOS byl 17,4 vs. 12,0 měsíců (HR: 0,68; 95% CI: 0,56–0,84;  $p = 0,05$ ). NÚ  $\geq$  G3 byly pozorovány u téměř 89 % pacientek v rameni s lenvatinibem a pembrolizumabem (nejčastěji hypertenze) a u 72,7 % v rameni s chemoterapií, přičemž 30,8 % žen přerušilo podávání pembrolizumabu, 18,7 % přerušilo podávání lenvatinibu a 14 % přerušilo podávání pembrolizumabu i lenvatinibu.

Velmi perspektivní léčbou se na základě dostupných dat jeví podání dostarlimabu. Ve studii fáze I/II GARNET byl podáván 103 pacientkám s mismatch repair proficientním nádorem a 142 ženám s dMMR nádorem. Všechny trpěly pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem. Dostarlimab byl podáván v dávce 500 mg každé 3 týdny 4 dávky a poté 1 000 mg každých 6 týdnů. Výstupem byl průkaz významného klinického účinku – ORR: 44,7 % (95% CI: 34,9–54,8) u dMMR nádorů a 13,4 % (95% CI: 8,3–20,1) u mismatch repair proficientních nádorů. DCR byla 57,3 % (dMMR) a 35,2 %. NÚ byly zaznamenány u 63,5 % žen s dMMR a 71,7 % pacientek s mismatch repair proficientním nádorem, z toho 13,5 %, resp. 19,3 % představovaly závažné NÚ.

V současné době je v národním doporučení pro druhou a další linii léčby při progresi na nebo po léčbě platinovým derivátem (u pacientek, jež nejsou kandidátkami pro operační nebo radiační léčbu) uvedena možnost použití monoterapie checkpoint inhibitoru nebo kombinace checkpoint inhibitoru a antiangiogenní léčby – pro nádory dMMR/MSI-H dostarlimab v dávce 500 mg každé 3 týdny (resp. 1 000 mg každých 6 týdnů od 5. cyklu) do progresu nebo neakceptovatelné toxicity, nebo pembrolizumab v dávce 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů do progresu nebo neakceptovatelné toxicity, nejdéle však po dobu 24 měsíců; pro MMR proficientní nádory pak pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny s lenvatinibem 20 mg denně do progresu nebo neakceptovatelné toxicity, pembrolizumab však nejdéle po dobu 24 měsíců. Imunoterapie v tuto chvíli nemá v ČR u karcinomu endometria úhradu, ta je však s ohledem na prokazatelný účinek pojišťovny běžně schvalována.

Velmi povzbudivá data pro užití checkpoint inhibitorů ve druhé a vyšší linii léčby vedla k organizaci studií zkoumajících přidání dostarlimabu a pembrolizumabu k chemoterapii první linie. Koncem března (27. 3. 2023) byly v časopise *New England Journal of Medicine* publikovány výstupy obou studií fáze III, v nichž byl podáván checkpoint inhibitor současně s chemoterapií a následně v monoterapii v primární léčbě pacientek s pokročilým (stadium III a IV) nebo recidivujícím karcinomem endometria.

Studie RUBY zkoumala podání dostarlimabu v dávce 500 mg každé 3 týdny nebo placebo současně s chemoterapií (kombinace karboplatiny AUC5 a paklitaxelu 175mg/m<sup>2</sup> – 6 cyklů) a následně dostarlimabu v dávce 100 mg každých 6 týdnů po dobu až 3 let nebo placebo.

Ze 494 pacientek randomizovaných ve studii mělo 118 (23,9 %) nádor s deficitem mismatch repairu nebo mikrosatelitární

instabilitou (dMMR/MSI-H). U pacientek s dMMR/MSI-H nádory bylo PFS po 24 měsících 61,4 % (95% CI: 46,3–73,4) ve skupině s dostarlimabem a 15,7 % (95% CI: 7,2–27,0) ve skupině s placebem (HR pro progresi nebo úmrtí: 0,28; 95% CI: 0,16–0,50;  $p < 0,001$ ). V celkové populaci bylo PFS po 24 měsících 36,1 % (95% CI: 29,3–42,9) ve skupině s dostarlimabem a 18,1 % (95% CI: 13,0–23,9) ve skupině s placebem (HR: 0,64; 95% CI: 0,51–0,80;  $p < 0,001$ ). Celkové přežití po 24 měsících bylo 71,3 % (95% CI: 64,5–77,1) ve skupině s dostarlimabem a 56,0 % (95% CI: 48,9–62,5) ve skupině s placebem (HR pro úmrtí: 0,64; 95% CI: 0,46–0,87). Nejčastějšími NÚ byly nevolnost (53,9 % pacientek ve skupině s dostarlimabem a 45,9 % ve skupině s placebem), alopecie (53,5 % a 50,0 %) a únavy (51,9 % a 54,5 %).

Studie NCT03914612 zkoumala podání pembrolizumabu v dávce 200 mg každé 3 týdny nebo placebo společně s chemoterapií stejného režimu po dobu 6 cyklů. U pacientek s odpovědí na léčbu pak byla možnost pokračovat v terapii pembrolizumabem nebo placebem až do 10 cyklů. Ve 12měsíční analýze činil Kaplanův-Meierův odhad PFS v kohortě dMMR pacientek 74 % ve skupině s pembrolizumabem a 38 % ve skupině s placebem (HR pro progresi nebo úmrtí: 0,30; 95% CI: 0,19–0,48;  $p < 0,001$ ), což představuje 70% rozdíl v relativním riziku. V kohortě pMMR byl medián PFS 13,1 měsíce u pembrolizumabu a 8,7 měsíce u placeba (HR: 0,54; 95% CI: 0,41–0,71;  $p < 0,001$ ). NÚ se u pembrolizumabu a kombinované chemoterapie vyskytly dle očekávání.

Jakkoli byla zřejmě data pro použití pembrolizumabu publikována předčasně (v důsledku očekávané publikace dat dostarlimabu), je zřejmé, že obě tyto studie představují průlom a změnu v léčbě primárně pokročilého a recidivujícího karcinomu endometria a lze očekávat, že také budou zahájena jednání o případné úhradě přidání checkpoint inhibitoru do systémové léčby první linie.

### Systémová léčba karcinomu děložního hrdla

Podobně jako u karcinomu endometria je primárně metastatický, perzistující nebo recidivující karcinom děložního hrdla v situaci, kdy nelze k léčbě využít operaci či radioterapii, prognosticky extrémně nepříznivým onemocněním. Velká pozornost je tak věnována novým možnostem systémové léčby, zejména zařazení imunoterapie do léčby.

V první linii je k léčbě primárně metastatického, perzistujícího nebo recidivujícího karcinomu děložního hrdla indikována chemoterapie v kombinaci cisplatiny (alternativně karboplatiny) s paklitaxelem a bevacizumabem (při nepřítomnosti kontraindikací k antiangiogenní léčbě). Nově je ke zvážení zařazení pembrolizumabu do první linie léčby u pacientek s nádory exprimujícími PD-L1. Léčba druhé a vyšší linie není v tuto chvíli standardizována, u pacientek, které nebyly předléčeny checkpoint inhibitorem, je možné zvážet podání cemiplimabu (bez ohledu na PD-L1 status).

Vakcinace, při níž se cílí na onkoproteiny HPV, je velkým příslibem. Výhodou této léčby je, že specificky cílí na dysplastické nebo maligní buňky, které exprimují HPV onkoproteiny. Vakcíny jsou vyvíjeny především proti nejčastějším dvěma onkogenním typům – HPV 16 a 18. Některé terapeutické vakcíny prokázaly schopnost zasáhnout i preinvazivní léze. Vakcíny jsou založeny na virových

či bakteriálních vektorech i na peptidové nebo proteinové bázi. V tuto chvíli probíhají studie nižších fází s využitím terapeutických vakcín jak samostatně, tak např. v kombinaci s konjugáty nebo checkpoint inhibitory.

Data z klinických studií vyšších fází máme v současné době k dispozici především pro checkpoint inhibitory v léčbě primárně metastatického nebo recidivujícího nádoru. Látky z této skupiny inhibují některé z hlavních brzd imunitní odpovědi vůči nádoru – inhibují receptor PD-1 (programmed death 1), jeho ligand PD-L1, PD-L2 nebo CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). PD-L1 je exprimován na povrchu antigen prezentujících buněk a tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) a předpokládá se, že hraje roli v iniciaci a perzistenci HPV infekce tím, že potlačuje aktivitu T lymfocytů. V normální tkáni děložního hrdla je pozorován jen zřídka, a to i v případě, že sousedí s dysplastickými (CIN – cervikální intraepiteliální neoplazie) nebo nádorovými buňkami. FDA schválila k použití v indikaci karcinomu děložního hrdla dva checkpoint inhibitory, které jsou zaměřeny na PD-1/PD-L1: pembrolizumab, který je účinný u PD-L1 pozitivních karcinomů děložního hrdla, a nivolumab, který se používá k léčbě metastazujícího a recidivujícího karcinomu děložního hrdla.

CTLA-4 – jako další z možných cílů regulace imunitní odpovědi – zasahuje do regulace imunitního systému tím, že negativně reguluje aktivaci T buněk, a tím brání T lymfocytům reagovat na nádorové buňky a spouštět procesy protinádorové imunity. Nepřekvapí tedy, že blokáda CTLA-4 prokazatelně umožňuje organismu překonat imunitní supresi spojenou s HPV podmíněnými nádory. Ipilimumab, lidská monoklonální protilátka proti CTLA-4, vyvolává významnou aktivaci imunitního systému v periferní krvi, i když nebyla zaznamenána významná odpověď nádoru na tuto léčbu. Avšak podání ipilimumabu po primární chemoradioterapii vedlo k větší odpovědi nádoru na léčbu, což naznačuje, že tato potenciální kombinace může poskytnout žádoucí imunologickou podporu pacientkám s vysokým rizikem recidivy onemocnění.

Kombinace inhibitorů receptorů PD-1 a CTLA-4, jako jsou právě nivolumab a ipilimumab, prokázala významný klinický účinek u recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla, a to bez ohledu na PD-L1 status nádoru. NÚ této kombinace byly zvládnutelné a neodlišovaly se od NÚ známých z předchozích studií s jednotlivými látkami.

FDA přijal žádost o zrychlené schválení pro balstilimab, anti-PD-1 protilátku, k léčbě pacientek s recidivujícím nebo primárně metastatickým karcinomem děložního hrdla s progresí onemocnění během chemoterapie nebo po ní.

Balstilimab je plně humánní monoklonální imunoglobulin G<sub>4</sub> (IgG<sub>4</sub>), který je navržen tak, aby blokoval PD-1 s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2. Nyní je zkoušen v klinických studiích jako monoterapie a v kombinaci s anti-CTLA-4 protilátkou zalifrelimabem. Výsledky rozsáhlé (155 pacientek) jednoramenné studie fáze II hodnotící bezpečnost a protinádorovou aktivitu balstilimabu v kombinaci se zalifrelimabem po dobu až 2 let u předléčených pacientek ukázaly (pro tento nádor) významnou míru odpovědi (včetně kompletní) – 8,8 %, délku trvání odpovědi 9,3 měsíce a OS v 6 měsících 69 % a ve 12 měsících 52,7 %, se zvládnutelnou toxicitou. Klinický přínos

byl největší u pacientek s PD-L1 pozitivními nádory, ale efekt byl patrný i u PD-L1 negativních nádorů.

Podle závěrů randomizované, dvojitě zaslepené studie fáze III KEYNOTE-826, prezentované na konferenci Evropské společnosti klinické onkologie (ESMO) v roce 2021, zlepšilo podání pembrolizumabu společně s chemoterapií PFS onemocnění i OS u pacientek s perzistujícím, recidivujícím nebo metastatickým karcinomem děložního hrdla bez ohledu na expresi PD-L1 nebo současné užívání bevacizumabu. Tato zjištění ukazují, že pembrolizumab s chemoterapií a bevacizumabem nebo bez něj může být novým standardem léčby této formy onemocnění.

Inhibitor PD-L1 cemiplimab se stal prvním imunoterapeutickým lékem, který má statisticky a klinicky významný přínos pro přežití u recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla, který progredoval po první linii léčby založené na platině. Léčba cemiplimabem ve druhé linii vedla k 27% poklesu rizika úmrtí v důsledku progresu nádoru u spinocelulárních karcinomů v randomizované studii fáze III (EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/

ENGOT-cx9). Medián OS v této skupině byl 11,1 měsíce s cemiplimabem ve srovnání s 8,8 měsíce s chemoterapií (HR: 0,73; p = 0,00306).

Léčba cemiplimabem ve druhé a vyšší linii je v současnosti považována za standardní možnost léčby u pacientek, které nebyly předléčeny checkpoint inhibitorem. Léčba dosud nemá v ČR úhradu.

#### Závěr

Data o účinnosti imunoterapie v léčbě dvou prognosticky nepříznivých onemocnění – metastatického nebo recidivujícího karcinomu děložního hrdla a endometria – rychlým tempem přibývají.

Do klinické praxe již bylo zahrnuto užití dostarlimabu, pembrolizumabu i cemiplimabu u obou nádorů, ať již samostatně, nebo v kombinacích. V budoucnu je třeba očekávat větší uplatnění kombinované léčby, u karcinomu děložního hrdla pak i uplatnění terapeutických vakcín.

Literatura na [www.actamedicinae.cz/literatura](http://www.actamedicinae.cz/literatura)

Kontakt: prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D. | Gynekologicko-porodnická klinika FNB a 1. LF UK | Budínova 2/67, 180 00 Praha 8 | e-mail: [michal.zikan@lf1.cuni.cz](mailto:michal.zikan@lf1.cuni.cz)

  
**Lípa Musica**  
MEZINÁRODNÍ HUDEBNÍ FESTIVAL

mimořádný Koncert pro

  
Liberecký kraj

# Joyce DiDonato Songplay

9/3/2024/19.00 Divadlo F. X. Šaldy, Liberec

Operní superstar 21. století a projekt oceněný Grammy exkluzivně na festivalu Lípa Musica. Svůdný i hravý dialog klasických italských písní a amerického jazzu v podání nejvýraznější operní hvězdy současnosti, jejíž hlas odborná kritika cení jako dvacetičtyřkarátové zlato. Jediné uvedení v České republice!

podrobnosti  
video ukázky  
vstupenky

