

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Podtřída imunoglobulinů IgG4 a s ní související patologické stavy aneb jak účinně imitovat nádorové onemocnění

Kapcitabin v léčbě análního spinocelulárního karcinomu

Primary peritoneal carcinoma and ovarian carcinoma – a ten-year comparative analysis

Společnost Pierre Fabre Medicament s.r.o. se stala partnerem České onkologické společnosti ČLS JEP.



PHESGO® je první subkutánní léčba dvěma přípravky v jedné dávce u HER2 pozitivního karcinomu prsu^{1,2}

- ▶ Snadná aplikace během ~ 5 minut*^{1,2}
- ▶ Výrazně zkrácená doba podání a následného sledování pacienta¹⁻³
- ▶ Rychlé a pohodlné podání pro pacienty^{1,4}



* ~ 5 minut odpovídá času podání pro udržovací dávku.
Nasycovací dávka je ~ 8 minut.

PHESGO®  
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

▼ **Zkrácená informace o přípravku** • Phesgo 1200 mg/ 600 mg injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/001. Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/002. **Účinná látka:** pertuzumabum a trastuzumabum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Indikace:** Časný karcinom prsu: Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s chemoterapií: k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy; k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy. **Metastazující karcinom prsu:** Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podávaného přípravku a číslo šarže. Pacienti léčení v současnosti intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem mohou být převedeni na přípravek PHESGO (a naopak). Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně pertuzumabu a trastuzumabu, byl hlášen pokles ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Pacienti po předchozí léčbě antracykliny nebo po předchozí radioterapii hrudníku mohou mít zvýšené riziko poklesu LVEF. Přípravek Phesgo nebyl studován u pacientů s hodnotou LVEF <55 % (časný karcinom prsu) nebo <50% (metastazující karcinom prsu) před léčbou, s anamnézou městnatého srdečního selhání; s poruchami, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, jako jsou nekompenzovaná hypertenze, nedávný infarkt myokardu, těžká srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající >360 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu; dále nebyl studován u pacientů s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na <50 % během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem. LVEF má být kontrolována před zahájením léčby přípravkem Phesgo a v pravidelných intervalech během léčby. Při poklesu LVEF má být postupováno dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. Podání přípravku Phesgo bylo spojeno s reakcemi souvisejícími s injekcí definovanými jako jakákoliv systémová reakce s příznaky, mezi které patří horečka, třesavka, zimnice a bolest hlavy. Při léčbě pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly zjištěny i těžké hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a fatálních příhod. Je třeba mít k okamžitě dispoziční přípravky k léčbě takových reakcí a vybavení pro akutní péči. Pacienti léčení přípravkem Phesgo v kombinaci s taxanem mají zvýšené riziko febrilní neutropenie. Přípravek Phesgo může vyvolat těžký průjem. Při užívání trastuzumabu po uvedení na trh byly hlášeny těžké plicní příhody, dále byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V předchozích studiích s intravenózním podáním obou účinných látek nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastější (> 30 %) nežádoucí účinky hlášenými u pacientů léčených přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly alopecie, průjem, nauzea, anémie, astenie a bolest kloubů; dále nejčastější závažnými nežádoucími příhodami (≥ 1 %) byly febrilní neutropenie, srdeční selhání, pyrexie, neutropenie, neutropenická sepsis, pokles počtu neutrofilů a pneumonie. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Phesgo se podává pouze subkutánní injekcí. Místo vpichu je třeba volit střídavě pouze na levém a na pravém stehnu. Doporučená nasycovací dávka je 1 200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovaná po dobu 8 min s následným sledováním po dobu 30 min následovanou udržovací dávkou (každé 3 týdny) 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovanou po dobu 5 minut a s následným sledováním po dobu 15 minut. Při podávání pacientům léčeným taxanem má být přípravek Phesgo podán před taxanem. Při podávání pacientům léčeným režimem s antracykliny má být přípravek Phesgo podán až po dokončení celého režimu s antracyklinem. **Metastazující karcinom prsu:** Přípravek Phesgo má být podáván v kombinaci s docetaxelem. Léčba přípravkem Phesgo může pokračovat do progresse nemoci nebo do nepříjemné toxicity i po ukončení léčby docetaxelem. **Časný karcinom prsu:** Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s chemoterapií; při adjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván po dobu celkem jednoho roku (až 18 cyklů nebo do recidivy onemocnění nebo nepříjemné toxicity podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termín operace. Součástí léčby má být standardní chemoterapie obsahující antracykliny a/nebo taxany. Léčba přípravkem Phesgo má být zahájena v den 1 prvního cyklu s taxanem a v podávání se má pokračovat i v případě ukončení chemoterapie. Při převedení z intravenózní aplikace pertuzumabu a trastuzumabu na přípravek Phesgo je třeba postupovat dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** Phesgo 1 200 mg/600 mg - jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 1 200 mg a trastuzumabum 600 mg v 15 ml roztoku. Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok - jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 600 mg a trastuzumabum 600 mg v 10 ml roztoku. **Podmínky uchování:** Přípravek je nutné uchovávat v chladničce (2 °C - 8 °C), chránit před mrazem a světlem. Léčivý přípravek natažený z injekční lahvičky do injekční stříkačky je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 28 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C v temnu a po dobu 24 hodin při okolní teplotě (maximálně 30 °C) v rozptýleném denním světle. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Phesgo použit okamžitě, protože neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, pokud příprava injekční stříkačky a natažení přípravku do injekční stříkačky neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Datum poslední revize textu:** 23. 9. 2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Další informace naleznete na www.sukl.cz. **Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Phesgo a 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Phesgo se nedoporučuje během těhotenství, pokud možný přínos pro matku nepřevyšuje možné riziko pro plod. Pacientky, které otěhotní, je třeba poučit o možnosti poškození plodu. V případě léčby těhotné pacientky přípravkem Phesgo nebo otěhotněné pacientky během léčby přípravkem Phesgo nebo do 7 měsíců od poslední dávky přípravku Phesgo je žádoucí, aby pacientku pečlivě sledoval multidisciplinární tým. Jestliže byl přípravek Phesgo užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 7 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku Phesgo během těhotenství a dále v prvním roce života kojenče. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku Phesgo a poskytovat náležité informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům. **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Phesgo nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz nebo na adresu: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Reference: 1. SPC Phesgo, 23. 9. 2021. 2. SPC Perjeta, 9. 12. 2021. 3. SPC Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 383 111, www.roche.cz
Herceptin, 20.8.2021. 4. Tan AR et al. The Lancet Oncology, 2021, 22(1):p. 85-97. M-CZ-00001813



Rakovina z kapky krve

Vážené kolegyně, vážení kolegové, s vývojem nových a pokročilejších technologií v biomedicinském výzkumu žijí onkologové, výzkumníci a laická veřejnost ve zcela pochopitelném očekávání, že jednoho dne bude na základě přítomnosti specifických nádorových biomarkerů možné diagnostikovat nádorové onemocnění, včetně solidních tumorů, přímo z pouhé kapky krve. Řada takto koncipovaných zpráv se v poslední době objevila i v masových médiích, některé měly i zřetelnou českou stopu. Rádi bychom na ně tímto úvodníkem reagovali.

Americký sen

K velkým nadějím, že lze vážné nemoci včetně nádorového onemocnění diagnostikovat z pouhé jedné kapky krve určitě přispěla i společnost Theranos založená v roce 2003 tehdy devatenáctiletou Elizabeth Holmesovou. O tom, jak již v té době byla očekávání velká, svědčí skutečnost, že se jí pro tento cíl podařilo získat téměř miliardu dolarů, a to i od velmi významných investorů. Dne 4. ledna 2022 přišla zatím poslední zpráva. Paní Elizabeth Holmesová byla shledána vinnou ve čtyřech z 11 federálních obvinění a za podvod vůči investorům, zákazníkům a pacientům jí hrozí až 20 let vězení. Soud prokázal, že věděla o nedostatcích použitých technologií a cíleně uváděla investory i klienty v omyl [1,2]. Tímto příkladem chceme pouze upozornit na skutečnost, že podvodníci se vyskytují napříč lidskou společností od počátku jejího vzniku a jistě stejně tak dlouho zneužívají její velmi zranitelná místa, mezi něž patří i vážné lidské nemoci.

Oxfordská kapka

Na konci měsíce ledna jsme si mohli v českých médiích přečíst zprávu: „Vědci z Oxfordské univerzity vyvinuli krevní test, který dokáže rychle a levně odhalit rakovinu v organizmu i to, jestli už metastázuje. Na trhu by měl být do pěti let, cena testu ještě nebyla stano-

vena, ale podle našich prvních odhadů se bude pohybovat kolem 100 liber (2 900 korun) [3].“ Nic neposílí náš optimizmus a naděje na brzký příchod „testu spasitele“ více než již existující představa o ceně, která je navíc velmi blízká nákladům, jež běžně vydáme např. za státní technickou kontrolu vozidla a měření emisí. Rozhodně nechceme jakkoliv zpochybňovat kvalitu práce, která vyšla v prestižním časopise *Clinical Cancer Research*, a tudíž prošla i řádným recenzním řízením [4]. Nicméně její zjednodušená interpretace pro laickou veřejnost v médiích nemůže pro odborníka zůstat jediným zdrojem informací o souboru a výsledcích této práce, neboť by se mu dostalo zavádějících informací. Určitě doporučujeme našim kolegům, aby si publikaci, která je volně přístupná, přečetli. Minimálně zjistí, že se pracovalo výhradně se souborem pacientů (celkem 284) s plně klinicky vyjádřenými symptomy možného závažného onemocnění, přičemž z něj nebyli vyloučeni ani pacienti, kteří v minulosti nádorové onemocnění prodělali.

Česká kapka

V souvislosti s tímto úsilím stojí za zmínku nedávno uveřejněná práce v prestižním vědeckém časopise *Nature Communications*, za jejímž zrodem stojí tým kolem prof. Holčapka z Univerzity v Pardubicích [5]. O tomto projektu, na kterém se významně podíleli mj. i vědci a lékaři z brněnského Masarykova onkologického ústavu (MOÚ) a dalších českých pracovišť, informovala i Česká televize ve své hlavní zpravodajské relaci *Události dne* 24. 1. 2022 [6]. Už i pro tu „českou stopu“ nám dovolte být v popisu práce trochu podrobnější.

Výše zmiňovaný výzkum vychází, podobně jako „oxfordská práce“, z předpokladu, že alterace v metabolismu nádorových buněk, v tomto případě spojené se změnami lipidů, lze pomocí hmotnostní spektrometrie (UHPSFC/MS) detekovat nejen na úrovni nádorových buněk, ale že se tyto metabolické alte-

race promítají i do lipidového spektra v tělních tekutinách. Pomocí UHPSFC/MS tedy byly analyzovány lipidy v krevním séru s cílem predikovat přítomnost dukálního adenokarcinomu slinivky břišní. Výběr malignity nebyl náhodný, neboť se jedná o nádorové onemocnění s jednou z nejhorších prognóz vůbec. K důvodům zcela jistě patří i asymptomatický průběh onemocnění v jeho raných stádiích a nedostatek vhodných nástrojů pro jeho detekci.

Komplexní analýza spektra lipidů v krevním séru u 830 vzorků odhalila statisticky významné rozdíly mezi pacienty s karcinomem pankreatu a zdravými jedinci. Dosažené výsledky potvrdily, že tímto přístupem lze stanovit přítomnost karcinomu pankreatu s více jak 90% senzitivitou a specifitou, což významně překonává diskriminační schopnosti v současné době používaného biomarkeru tohoto onemocnění CA 19-9, a to především v časných stádiích onemocnění.

Tímto se v souladu s trendy moderní onkologie otevírá cesta pro vývoj nového diagnostického testu založeného na odběru tzv. tekutých biopsií neboli odběru vhodných tělních tekutin a následné analýze přítomnosti vybraných spekter lipidů. Výhodou tohoto přístupu je minimální zátěž pro pacienta i dostatečně vysoká citlivost a přesnost testu. Současně je však třeba vést v patrnosti, že i přes slibné výsledky naznačující, že by se tato metoda mohla díky své robustnosti stát dostupným nástrojem pro včasné odhalení choroby, zavedení do klinické praxe je dlouhodobým a složitým procesem, při kterém se řada slibných objevů z minulosti ukázala jako neaplikovatelná.

Nelze ani předpokládat, že by se toto vyšetření aplikovalo plošně, spíše se uvažuje o preventivním vyšetření vybraných rizikových skupin. V souladu s tím byla koncem loňského roku na MOÚ zahájena klinická studie zaměřená na: i) osoby s chronickým onemocněním slinivky v rámci cystické fibrózy nebo chronické pankreatitidy, ii) osoby s dě-

dičnou predispozicí k nádorovým onemocněním a iii) osoby s pozitivní rodinnou anamnézou karcinomu slinivky bez prokázaného dědičného syndromu. V rámci této studie budou všechny rizikové skupiny vyšetřeny stávajícími dostupnými metodami a současně budou krevní vzorky od těchto osob podrobeny i analýze lipidových profilů. V optimálním případě by tato klinická studie mohla podpořit tvrzení, že i přímo vyšetřením z krve lze s vysokou pravděpodobností rozpoznat přítomnost karcinomu pankreatu v raných bezpříznakových stadiích, a v konečném důsledku tak výrazně přispět k efektivnější léčbě a prodloužení doby přežití pacientů s tímto onemocněním.

Kolegyně a kolegové, jak vidíte, i my žijeme sen o včasné diagnostice solidních nádorů z kapky krve a věříme, že to jednoho dne bude realitou, bez ohledu na to, zda půjde o detekci buněk, volně cirkulující nádorové DNA nebo o charakteristické spektrum lipidů a proteinů či o kombinaci různých biomarkerů. Tímto úvodníkem jsme pouze chtěli upozornit na některé problémy, které snění může doprovázet nebo vyvolat.

Literatura

1. Slibovala zázrak z jedné kapky krve. Z „geniální“ miliardářky podvodnici. [online]. Dostupné z: <https://www.seznamzpravy.cz/clanek/ekonomika-firmy-slibovala-zazrak-z-jedne-kapky-krve-z-genialni-miliardarky-podvodnici-184753>.
2. Elizabeth Holmes found guilty on four out of 11 federal charges. [online]. Available from: <https://edition.cnn.com/2022/01/03/tech/elizabeth-holmes-verdict/index.html>.

com/2022/01/03/tech/elizabeth-holmes-verdict/index.html.

3. Vědec z Oxfordu pro Novinky: Rychlost z krve odhalí rakovinu i metastáze. [online]. Dostupné z: <https://www.novinky.cz/zahranicni/evropa/clanek/vedec-z-oxfordu-pro-novinky-rychlost-z-krve-odhali-rakovinu-i-metastaze-40384840>.
4. Larkin JR, Anthony S, Johanssen VA et al. Metabolomic biomarkers in blood samples identify cancers in a mixed population of patients with nonspecific symptoms. *Clin Cancer Res* 2022. [in press] doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2855.
5. Wolrab D, Jirásko R, Cífková E et al. Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nat Commun* 2022; 13(1): 124. doi: 10.1038/s41467-021-27765-9.
6. Pardubičtí vědci představili novou metodu, jak rychle odhalit rakovinu slinivky. [online]. Dostupné z: <https://ct24.ceskatelevize.cz/veda/3432762-pardubicti-vedci-predstavili-novou-metodu-jak-rychle-odhalit-rakovinu-slinivky>.

*prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
doc. Mgr. Roman Hrstka, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav Brno*

BRAFTOVI v kombinaci s přípravkem MEKTOVI je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací BRAF V600.^{1,2}

THE POWER TO GO BEYOND

FÁZE III.

BRAFTOVI+MEKTOVI vs Vemurafenib
mPFS 14,9 měs. vs 7,3 měs. (HR=0,54 [95% CI=0,41-0,71], p<0,001),
mOS 33,6 měs. vs 16,9 měs. (HR=0,61 [95% CI=0,47-0,79], p<0,0001)
s příznivým bezpečnostním profilem¹⁻⁴

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU BRAFTOVI 50 mg tvrdé tobolky, **BRAFTOVI 75 mg** tvrdé tobolky

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

SOŠZENÍ: Každá tvrdá tobolka obsahuje 50 mg, resp. 75 mg enkorafenibu. **INDIKACE:** Enkorafenib v kombinaci s binimetinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF (viz SPC body 4.4 a 5.1). V kombinaci s cetuximabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC) s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou léčbu (viz SPC body 4.4 a 5.1). **DÁVKOVÁNÍ:** Melanom: Doporučená dávka enkorafenibu je 450 mg (šest 75 mg tobolek) jednou denně v kombinaci s binimetinibem. Kolorektální karcinom: Doporučená dávka enkorafenibu je 300 mg (čtyři 75mg tobolky) jednou denně, v kombinaci s cetuximabem. Úprava dávkování u obou indikací je popsána v SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Enkorafenib se má podávat v kombinaci s binimetinibem (u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF) nebo v kombinaci s cetuximabem (u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu BRAF). Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu binimetinibem nebo cetuximabem viz bod 4.4 SPC binimetinibu nebo cetuximabu. **INTERAKCE:** Enkorafenib je primárně metabolizován CYP3A4. Během léčby enkorafenibem je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných inhibitorů CYP3A. Pokud je souběžně podávání nezbytné, má se pečlivě monitorovat bezpečnost pacientů. Při současném podávání středně silných inhibitorů CYP3A s enkorafenibem je třeba postupovat s opatrností. Podrobněji v SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** uvádíme velmi časté, které se objevily v monoterapii, kombinaci s binimetinibem a v kombinaci s cetuximabem: kožní papilom, melanocytární névus, anemie, snížení chuti k jídlu, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, závrať, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, průjem, PPES, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, erytém, hyperpigmentace kůže, akneiformní dermatitida, artralgie, myalgie, myopatie, bolest končetin, bolest zad, únava, pyrexie, periferní edém, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, GGT a aminotransferáz. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu k ochraně před vlhkostí. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Braftovi 50 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/001 (*28x1 tvrdých tobolek); EU/1/18/1314/003 (**112x1 tvrdých tobolek); Braftovi 75 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/002 (*42x1 tvrdých tobolek), EU/1/18/1314/004 (**168x1 tvrdých tobolek). Všechna balení nemusí být na trhu. **DATUM REVIZE TEXTU:** 08/2021. Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Médicament s.r.o., Prosecká 851/64, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je u indikovaných pacientů s maligním melanomem a kolorektálním karcinomem hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU MEKTOVI 15 mg potahované tablety

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

SOŠZENÍ: Jedna potahovaná tableta obsahuje binimetinibum 15 mg. Pomocná látka se známým účinkem: laktóza. **INDIKACE:** V kombinaci s enkorafenibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. **DÁVKOVÁNÍ V KOMBINACI S ENKORAFENIBEM:** Doporučená dávka binimetinibu je 45 mg (tři 15 mg tablety) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 90 mg, s přibližně 12 hodinovým odstupem. Úprava dávky je popsána v SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Binimetinib se má podávat v kombinaci s enkorafenibem. Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu enkorafenibem viz bod 4.4 SPC enkorafenibu. **INTERAKCE:** Induktory enzymů CYP1A2 a induktory transportu přes Pgp (jako je třezalka tečkovaná nebo fenytoin) mohou snižovat expozici binimetinibu, což může vést k poklesu jeho účinnosti. Binimetinib je potenciálním induktorem CYP1A2 a při jeho současném podávání se senzitivními substráty (jako je duloxetin nebo theofylin) je zapotřebí postupovat s opatrností. Podrobněji v SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté: anemie, periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, bolest břicha, průjem, zvracení, nauzea, zácpa, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie, bolest zad, bolest končetin, pyrexie, periferní edém, únava, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, aminotransferáz a GGT. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/18/1315/001 (84 potahovaných tablet), EU/1/18/1315/002 (168 potahovaných tablet). **DATUM REVIZE TEXTU:** 08/2021. Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Médicament s.r.o., Prosecká 851/64, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je hrazen indikovaným pacientům z prostředků Veřejného zdravotního pojištění.

Reference:

1. BRAFTOVI, SPC, kap. 5.1 2. MEKTOVI SPC, kap. 5.1 3. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Enkorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma: a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, March 21, 2018. doi:10.1016/S1470-2045 (18)30142-6. 4. Dummer R, Abstract #9504. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BIN) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma, June 4, 2018. Gogas H. Abstract #9567 Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study, June 4, 2018.

Obsah | Contents

Editorial

Rakovina z kapky krve

3

PŘEHLEDY | REVIEWS

A review on the most important management of keratocystic odontogenic tumor

10

Přehled nejdůležitějších metod léčby keratocystického odontogenního tumoru

Azadi M., Bashar S., Hajiani N., Amiri H., Azadi S., Ansari Z.

Podtřída imunoglobulinů IgG4 a s ní související patologické stavy aneb jak účinně imitovat nádorové onemocnění

20

IgG4 immunoglobulin subclass and related pathological conditions or how to effectively imitate cancer disease

Chovancová Z., Filipenský P., Rotnágllová S., Staniczková Zambo I., Shatokhina T., Novosádová K., Litzman J.

Rehabilitácia a pohybová aktivita u pacientov s rakovinou pľúc

32

Rehabilitation and physical activity of patients with lung cancer

Líška D., Rutkowski S., Lauková J.

Kapecitabin v léčbě análního spinocelulárního karcinomu

38

Capecitabine in the treatment of anal squamous cell carcinoma

Lohynská R., Pechačová Z.

Praktické aspekty terapie CAR-T lymfocyty

44

Practical aspects of CAR-T cell therapy

Mihályová J., Jelínek T., Kaščák M., Benková K., Ďuraš J., Demel I., Kořístek Z., Hájek R.

Cytoredukční radikální prostatektomie u metastatického karcinomu prostaty

55

The cytoreductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer

Študent V.mI., Seifriedová Z., Študentová H.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Primary peritoneal carcinoma and ovarian carcinoma – a ten-year comparative analysis

63

Primární peritoneální karcinom a ovariální karcinom – desetiletá komparativní analýza

Dahiya A., Peedicayil A., Singh A., Thomas A., Thomas V., Chandy R. G., Sebastian A.

OPDIVO® (nivolumab)

Imunoterapie, která dává šanci více pacientům



maligní melanom



uroteliální karcinom



nemalobuněčný karcinom plic



karcinom jícnu nebo gastrozofageální junctce



renální karcinom



maligní mezoteliom pleury



klasický Hodgkinův lymfom



kolorektální karcinom



skvamózní karcinom hlavy a krku



adenokarcinom žaludku



Detailní informace k jednotlivým indikacím naleznete ve zkrácené informaci o přípravku níže nebo na www.sukl.cz

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **Maligní mezoteliom pleury (MPM):** v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. **Renální karcinom (RCC):** monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. **Klasický Hodgkinův lymfom (cHL):** monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN):** monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progresujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC):** v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Skvamózní karcinom jícnu (ESCC):** monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny. **Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastrozofageální junctce (EC nebo GEJ):** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neodjuvantní chemoradioterapii. **Adenokarcinom žaludku, gastrozofageální junctce (GE) nebo jícnu:** v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GE nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5 . **Dávkování*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom), u adjuvantní léčby EC nebo GEJ 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. **Kombinace s ipilimumabem: Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **MPM:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. **Kombinace s kabozantinibem: RCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. **Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií: NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **Kombinace s chemoterapií: Adenokarcinom žaludku, GE) nebo jícnu:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GE) nebo jícnu v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravku bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a u fertálních ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. **Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. Nežádoucí účinky*:** **Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, periferní neuropatie, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, otok, lymfopenie, hyperglykemie, anemie, hyponatremie, hypoalbuminemie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperkalemie, hypokalémie, leukopenie, hypomagnesemie, neutropenie, trombocytopenie, hypokalemie, hypoglykemie, hyperkalcemie; u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií dále i hypotyreóza, hypertyreóza, závrať, hypertenze, kolitida, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšený celkový bilirubin a zvýšené transaminázy; u kombinace s kabozantinibem dále i dysgeusie, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erythrodysestezie, svalové spazmy, proteinurie, hypofosfatemie, hypermagnezemie, hypernatremie a snížená tělesná hmotnost. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 12 ml nebo 24 ml koncentrátu ve 25ml injekční lahvičce s uzávěrem a modrým, resp. červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** prosinec 2021.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii i v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, klasický Hodgkinův lymfom a skvamózní karcinom hlavy a krku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku 2021.

Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2021.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Rapidly progressive squamous cell lung cancer with *MET* exon 14 skipping mutation metastasized to atypical bone sites – a case report **72**

Rychle progredující spinocelulární karcinom plic se skipping mutací *MET* exonu 14 metastazoval do atypických míst v kostech – kazuistika

Nishino K., Hattori S., Kodama Y., Sasatani Y., Satoh H.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE **76**

RŮZNÉ | VARIOUS

Muž s dýmkou, prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., se v dubnu 2022 dožívá 85 let **78**

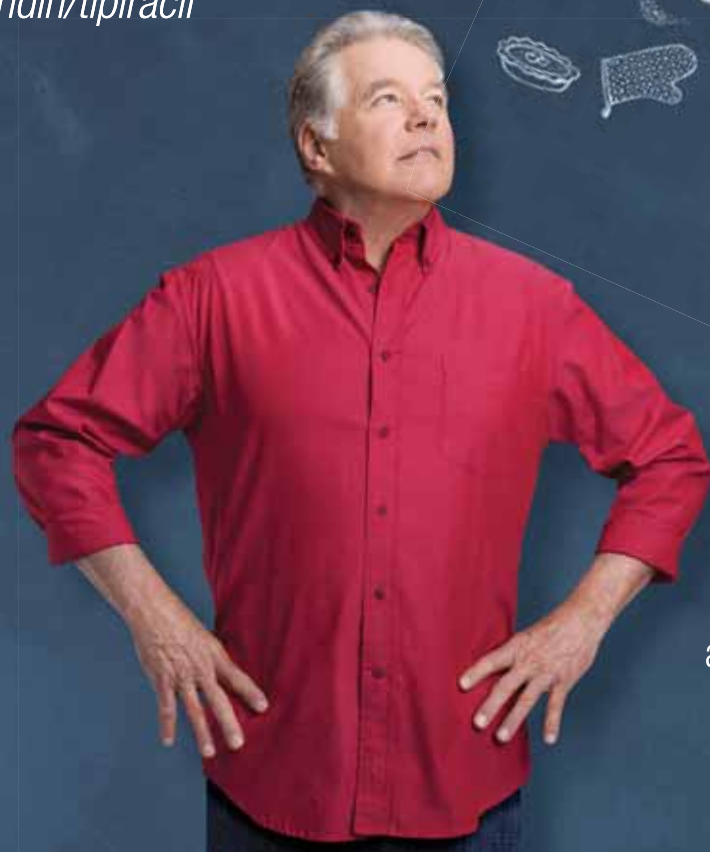
Haber J., Trněný M.

Poděkování recenzentům **80**

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

LONSURF® (trifluridin/tipiracil) je indikován pro léčbu dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro terapii zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

LONSURF® je vyvíjen společností Servier a Taiho, a na základě licence obchodován v příslušných teritoriích.



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum), Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE****: V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junky, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **** DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ****: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m² /dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1, až 5. den a 8, až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **** KONTRAINDIKACE****: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ****: Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita*: antiemetika. Léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin*: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). **** Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf****; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater*: přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie*: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Pomocné látky*: laktosa. **INTERAKCE****: Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA* TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ****: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE****: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOVNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE****: může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY****: *Velmi časté*: Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté*: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgezie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté*: Septický šok, střevní infekce, plícní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepeš **, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatermie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestázie, hyperestézie, hypestézie, synkopa, parestézie, pocit pálení, letargie, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zrudnutí, plícní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, buklální polyp, krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zácpa z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, nefekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, diskomfort **, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužení intervalu QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Post-marketingové zkušenosti*: hlášené případy intersticiálního plícního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI****: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracilhydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracilhydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ****: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **BALENÍ****: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 12/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adresu Servier s.r.o., Na Florenci 2118/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz * pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

A review on the most important management of keratocystic odontogenic tumor

Přehled nejdůležitějších metod léčby keratocystického odontogenního tumoru

Azadi M.¹, Bashar S.², Hajiani N.¹, Amiri H.¹, Azadi S.³, Ansari Z.⁴

¹ Resident of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tehran University of Medical sciences, Tehran, Iran

² Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

³ Dentistry Student, Faculty of Dentistry, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

⁴ Doctor of Dental Surgery (DDS), DMD, Tehran, Iran

Summary

Background: Keratocystic odontogenic tumor (KCOT) is a recurrent benign tumor with a keratinized epithelial shape. The treatment methods in KCOT are still debated. The aim of all treatment methods is to eradicate the cyst and to reduce recurrence and surgical complications. This review article was conducted to assess the findings of studies on the diagnosis, management and recurrence of KCOT. **Methods:** Information were gathered by searching keywords such as management, treatment, pharmacology, surgery and keratocystic odontogenic tumor in international databases such as Web of Science, PubMed and Scopus. The search period was between 2010–2020. **Results:** Techniques used for the treatment include decompression, marsupialization, enucleation with or without adjunct, Caldwell-Luc surgery and resection. Of the 40 studies, recurrence was observed in 13 studies and the recurrence ranged from 0 to 48% in different treatment methods. **Conclusion:** Due to the high recurrence of this disease, it is suggested that long term follow-up be considered after treatment to reduce recurrence. Decision on the treatment should be made considering age, tumor size, and the site of involvement in order to reduce the economic and psychological burden of the disease.

Key words

management – treatment – pharmacology – surgery – keratocystic odontogenic tumor

Souhrn

Východiska: Keratocystický odontogenní tumor (keratocystic odontogenic tumor – KCOT) je rekurentní benigní tumor tvaru keratinizovaného epitelu. Způsob léčby je stále předmětem diskusí. Cílem všech léčebných metod je eradikace cysty a omezení rekurence a pooperačních komplikací. Tento přehledový článek byl vytvořen s cílem zhodnotit závěry studií zaměřených na diagnostiku, léčbu a rekurenci KCOT. **Metody:** Informace byly shromažďovány po zadání slov management, léčba, farmakologie, operace a keratocystický odontogenní tumor do mezinárodních databází Web of Science, PubMed a Scopus. Sledování dat probíhalo v období let 2010–2020. **Výsledky:** Mezi techniky používané při léčbě patří dekomprese, marsupializace, enukleace s následnou operací čelistní dutiny ze zevního přístupu dle Caldwell-Luca nebo bez ní a resekcce. Ze 40 studií byla rekurence pozorována v 13 studiích a u různých léčebných metod se pohybovala v rozmezí 0–48 %. **Závěr:** V důsledku vysoké rekurence onemocnění se po léčbě doporučuje dlouhodobé sledování. Rozhodnutí o způsobu léčby by mělo zohledňovat věk pacienta, velikost nádoru a místo výskytu, aby se co nejvíce snížila ekonomická a psychická zátěž tímto onemocněním.

Klíčová slova

management – léčba – farmakologie – operace – keratocystický odontogenní tumor

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Dr Saeed Bashar

Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Faculty of Dentistry
Golestan University of Medical Sciences
Gorgan
Iran
e-mail: basharsaeed61@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 15. 4. 2021

Accepted/Přijato: 15. 7. 2021

doi: 10.48095/ccko202210

Introduction

Philipsen first coined the term odontogenic keratocyst (OKC) in 1956. [1]. The World Health Organization used the term keratocystic odontogenic tumor (KCOT) for a benign but aggressive tumor of odontogenic origin in 2005. Histologically, KOT is characterized by a thin parakeratinized stratified epithelium [1]. KCOT is a benign neoplasm with a keratinized epithelial outline with a high recurrence rate [2]. KOT is a relatively common developmental odontogenic cyst and represents approximately 10–14% of all jaw cysts [3]. The reason for the high recurrence rate in KCOT is due to its neoplastic characteristics including high proliferation rate, angiogenesis, presence of daughter cysts and epithelial islands [4,5]. Incomplete resection of epithelial structure of KCOT due to the fragility of the tumor tissue is another reason for recurrence [4,6]. In radiographic imaging, KCOT is seen as a unilocular or multilocular well-circumscribed radiolucent lesion with scalloped and corticated margins. Involvement of affected tooth is reported in 25–40% of cases [7,8]. In case of suspicious lesions in mandible or maxilla, CT scan, radionuclide imaging or MRI are used as conjunctive diagnostic methods. CT scan is a better method in identifying bone resorption, osteoporosis,

periosteal swelling, destruction and calcification [9].

It is believed that keratocysts are originated from dental layer remnants with the following features such as a thin, bandlike lining of stratified squamous epithelium, a corrugated keratinized lining and a spinous cell layer of 8–10 cells in thickness, a thin, inflammation-free connective tissue capsule, and a lumen-containing varying amounts of desquamated keratin. A predominant parakeratin lining predominates in majority (83–97%) of KCOT tumors [10,11].

Various treatment options exist for KCOT ranging from conservative managements, including enucleation (with or without curettage), decompression and marsupialization, to aggressive treatments, including enucleation or cryotherapy with liquid nitrogen, and application of Carnoy’s and jaw resection. No universal approach has yet been proposed for KCOT and the treatment methods in KCOT are still debated. The aim of all treatment methods is to eradicate the cyst and to reduce recurrence and surgical complications [12,13].

KCOT is commonly asymptomatic and is mainly identified in routine radiographic assessments or panoramic radiographic examinations. Early diagnosis and correct treatment of KCOT is of great importance as surgery and treat-

ment of KCOT is complicated and due to its high recurrence rate. Furthermore, there is no comprehensive assessment regarding the superiority of aggressive over conservative management in reducing recurrence. Therefore, this review article was conducted to assess the findings of studies on management and recurrence of KCOT.

Methods

This study was conducted as a narrative review. Information was gathered by searching keywords such as management, treatment, pharmacology, surgery and keratocystic odontogenic tumor in international databases such as Web of Science, PubMed and Scopus. The search period was between 2010–2020. As the subject was a narrative review, we studied all types of articles. Then the searched articles were evaluated based on the title, method and results. Finally, the related articles were selected for this review.

Results

In the initial search, 1,500 articles were found. After deleting the duplicate, unrelated or incomplete information, and studies performed *in vitro* as well as studies without full text, 40 studies were eventually classified as the main study (Tab. 1).

Tab. 1. Main information extracted from the studies articles.

Author’s name	No. of patients	Location	Treatment	Recurrence	Follow-up	Conclusion
Agrawal et al 2014 [37]	1	mandible	enucleation of the cyst, peripheral osteotomy and use of Carnoy’s solution	–	–	Conservative management using bismuth iodoform paraffin paste can be used in cystic lesions, benign lesions, etc.; don’t use in case of malignancies.
Borgonovo et al 2011 [38]	3	left ramus region and mandible	marsupialization; after a mean period of 10 months, enucleation with peripheral osteotomy	no	5 yrs	The preservation of important anatomical structures involved in the lesion and jaw’s continuity is a main advantage of this technique.
Cassoni et al 2013 [39]	77	maxilla (14 cases) and mandible (63 cases)	enucleation (55 cases) and radical resection (22 cases)	19% in enucleation group and no recurrence in resection group	3–5 yrs	Conservative treatment is associated with high recurrence and resection provides the lowest recurrence rate, but causes most suffering to the patient.

Tab. 1 – continuing. Main information extracted from the studies articles.

Author's name	No. of patients	Location	Treatment	Recurrence	Follow-up	Conclusion
Davoodi et al 2013 [40]	1	mandible	full surgical extraction, including the 2 nd and 3 rd left molars	no	6 mos	A cervical abscess with a traumatic bone cyst was the result of infected KCOT.
Deboni et al 2012 [41]	2	mandible body	marsupialization	no	7 yrs	In young patients, conservative management with a low rate of adverse effects should be considered as treatment choice.
de Molon et al 2015 [42]	1	left side of mandible	marsupialization for lesion decompression and consequent lesion size reduction; enucleation for complete KCOT removal followed by extraction of 3 rd mandibular molar	no	5 yrs	This therapy procedure was a safe and effective way to control KCOT, allowing the original lesion to be reduced while anatomical components were preserved.
Ebenezer and Ramalingam 2014 [43]	8	mandible and maxilla	resection (3 cases) and enucleation followed by application of Carnoy's solution (5 cases)	no	–	Treatment modality should be decided on age, extent, aggressiveness and nature of the tumour.
Güler et al 2011 [44]	39	mandible (76.7%) and maxilla (23.3%)	enucleation (18 cases), enucleation with Carnoy's solution (10 cases); marsupialization followed by enucleation with Carnoy's solution (15 cases)	no	40.5 ± 23.0 mos	Enucleation and Carnoy's solution in tiny lesions as well as marsupialization in large lesions were successful therapeutic procedures.
Gao et al 2014 [45]	20	–	decompression with customized thermo-plastic resin stents	no	1–24 mos	Decompression was effective in increasing bone density and reducing odontogenic cystic lesions of the jaw, secondary definitive surgery was necessary for aggressive lesions.
Guimarães et al 2013 [46]	3	left mandibular ramus, right mandibular angle region, right mandibular angle	surgical resection	no	4 yrs 6 mos 9 mos	Understanding both biological and molecular levels could lead to therapy and prognosis guidelines for people with this condition.
Hasheminia et al 2014 [47]	1	mandibular body and maxilla	marsupialization	no	30 mos	Marsupialization with or without adjunctive treatments is a conservative and effective protocol with low morbidity and cost.
Kebede et al 2016 [48]	1	right mandibular angle to left mandibular ramus	total mandibulectomy	no	6 mos	Occurrence of KCOT should be considered at the time of clinical diagnosis, although it is rare.

Tab. 1 – continuing. Main information extracted from the studies articles.

Author's name	No. of patients	Location	Treatment	Recurrence	Follow-up	Conclusion
Kim et al 2017 [49]	1	mandibular left primary molar	marsupialization, decompression after 2 yrs, curettage after 1 yr, decompression repeated after 1 yr	yes (2,3 and 4 yrs after first surgery)	4 yrs	Initial decompression and later peripheral ostectomy can be a good conservative treatment option for young patients.
Koçak-Berberoğlu et al 2012 [50]	4	maxilla (3 cases), maxilla and mandible (1 case)	enucleation	–	–	Lesions in the maxillofacial region could be better shown in the correct dimensions by cone beam computed tomography vs. panoramic radiograph.
Kunihiro et al 2014 [51]	1	maxilla	enucleation, the whole tumor was successfully removed using a bidirectional approach from the fistula and from the antrostomy in the middle meatus	no	6 mos	Collaboration between an oral surgeon and an otorhinolaryngologist could provide a minimally invasive and also radical surgical treatment for certain kinds of tumor in the head and neck region.
Lacarbonara et al 2014 [52]	1	upper left maxillary region	surgical antral cystectomy with the Caldwell-Luc method to remove the lesion and infected sinus mucosa	no	24 mons	To create a proper therapeutic protocol and achieve a favorable prognosis for the management of this patient, interdisciplinary collaboration of different specialities and careful preparation are essential.
Ledderhof et al 2017 [53]	32	mandible (27 cases) and maxilla (5 cases)	topical application of 5% 5-FU (11 cases) or modified Carnoy's solution (21 cases) after enucleation and peripheral ostectomy	no (in 5-FU group), yes (4 recurrences in Carnoy's solution group)	41.3 ± 3.8 mos and 35.0 ± 8.5 mos	Topical 5-FU is a new medication for KOTs that takes a molecularly targeted approach to treatment.
Leung et al 2016 [24]	105	mandible (83 cases) and maxilla (22 cases)	enucleation and application of Carnoy's solution, assessment of surgical morbidities associated with this treatment	11.4%	24–313 mos	Enucleation and application of Carnoy's solution for the treatment of KCOTs leads to relatively low recurrence and surgical morbidity rates.
Liu et al 2012 [54]	1	right mandible	segmental mandibulectomy	yes	14 yrs	When a lesion occurs in the ascending ramus of the mandible, particularly when the cortical bone is perforated, KCOT may reoccur in the surrounding soft tissue.
Zhao et al 2012 [55]	19	mandible (15 cases), maxilla (4 cases)	enucleation (12 cases) or enucleation with Carnoy's solution (7 cases)	yes (15 out of 19 (78.9%) recurred within 6 yrs, while 4 (21.1%) recurred after 6 yrs)	6 yrs	The recurrent KCOTs had a tendency to be more unilocular or multilocular than the primary cases, with a unilocular-to-multilocular ratio of 1.1 : 1.

Tab. 1 – continuing. Main information extracted from the studies articles.

Author's name	No. of patients	Location	Treatment	Recurrence	Follow-up	Conclusion
Morais de Melo et al 2012 [56]	1	mandible	decompression; after 6 mos the lesion cyst was lower than before decompression surgery; enucleation and curettage of the cyst	no	3 years	The success rate of decompression is as high as that of an aggressive treatment.
Motwani et al 2011 [57]	2	maxilla, right mandible	both our cases were treated by enucleation along with extraction of associated teeth	no	1 yr	Considering the high recurrence rate of these lesions, post-operative follow-up of at least 5 years is necessary.
Naruse et al 2017 [58]	63	mandible (44 cases), maxilla (18 cases), mandible and maxilla (1 case)	conservative (37 cases including 29 cases of no treatment and 8 cases of apicoectomy), radical treatment (22 extractions and 6 cases with no contact with the root)	yes (3 tumors)	–	Conservative treatment was the biggest independent risk factor for tumor recurrence.
Nomura et al 2015 [59]	1	maxilla	endoscopic modified medial maxillectomy technique	no	1 year	Endoscopic modified medial maxillectomy is a minimally invasive procedure that allows for a direct field of vision for maxillary KCOT treatment.
Ohki 2012 [60]	1	right maxillary sinus	endoscopic sinus surgery to widen the maxillary ostium and remove a piece of the cystic wall during transnasal marsupialization	no	1 year	Reductive change and minimal surgical invasion, making it advantageous in the case of secondary surgery, for full removal with less problems in the bones and surrounding tissue.
Ribeiro Jr. et al 2012 [61]	22	mandible (16 cases), maxilla (6 cases)	Carnoy's solution combined with peripheral ostectomy	4.5%	mean of 42.9 mos	KOTs can be effectively treated with Carnoy's solution and peripheral ostectomy.
Roopak et al 2013 [62]	3	mandible	decompression and marsupialization to avoid secondary deformity (1 case), enucleation with excision of overlying mucosa and chemical cauterization carried out using Carnoy's solution (1 case), enucleation and peripheral osteotomy (1 case)	no	3 mos, 1 yr 2 yrs	The priority of the treatment method chosen should depend on the morbidity, size of the lesion, recurrence rate and patients' quality of life. Large cysts can be successfully treated with conservative approach.

Tab. 1 – continuing. Main information extracted from the studies articles.

Author's name	No. of patients	Location	Treatment	Recurrence	Follow-up	Conclusion
Scartezini et al 2012 [63]	1	left mandibular ramus	surgery involved osteotomy, detachment of cystic lesion and removal of 36 th , 37 th and 38 th teeth	no	12 mos	Accurate radiographic, microscopic and clinical examinations are essential to choose the most effective therapy and definitive diagnosis.
Schussel et al 2012 [64]	25	mandible (20 cases), maxilla (4 cases), mandible and maxilla (1 case)	surgical treatment associated or not with adjuvant therapy, i.e. cryotherapy and Carnoy's solution	48%	mean of 18 mos	Previous diagnosis before enucleation procedure and long-term follow-up for recurrence early detection is important.
Bharani et al 2012 [65]	1	right mandibular posterior region, left hemi-maxilla	a transoral approach, enucleation of mandibular cyst, followed by application of Carnoy's solution; extraction of affected teeth; treatment of maxillary cyst by similar method	no	2 yrs–10 mos	–
Srivatsan et al 2014 [66]	2	mandible	marsupialization by excision of the overlying mucosa and opening of appropriately sized window	no	2 yrs	The marsupialization approach resulted in the complete clearance of the lesion, eliminating the need for further definitive cystectomy treatment
Sivanmalai et al 2012 [67]	1	mandible	enucleation, peripheral osteotomy, followed by single application of Carnoy's solution, including over the inferior alveolar plexus	no	36 mos	Carnoy's solution is a supplementary treatment for keratocystic odontogenic tumors applied to the inferior alveolar vascular–nervous plexus.
Vázquez-Romero et al 2016 [68]	1	maxilla	curettage of the bone tissue to remove the cyst	no	6 mos	–
Warburton et al 2014 [69]	80	mandible and maxilla	12 patients treated by resection and 68 patients managed by enucleation and curettage, enucleation with peripheral osteotomy, or decompression with secondary enucleation	yes	2–168 mos	The involvement of the pterygoid muscles was the most common reason for KCOT excision, but malignant alteration was also a factor.
Zhou et al 2014 [70]	1	maxilla	modified treatment with enucleation, grinding and cryotherapy were effective methods of treatment for KCOT	no	8 mos	A suitable treatment option for giant KCOTs may be modified.

Tab. 1 – continuing. Main information extracted from the studies articles.

Author's name	No. of patients	Location	Treatment	Recurrence	Follow-up	Conclusion
Yang et al 2011 [71]	181 (220 KCOTs)	mandible (153 cases), maxilla (67 cases)	enucleation or curettage (164 cases), marsupialization or decompression (17 cases), lateral decortication (13 cases)	10.78%	5 yrs	The most common treatment method was enucleation or curettage, followed by marsupialization or decompression and lateral decortication.
Yildirim et al 2010 [72]	3	mandible (2 cases), maxilla (1 case)	conservative treatment (enucleation followed by open packing)	no	2 yrs	This technique could be a possible choice with a view of offering low morbidity rate and low recurrence rate, particularly in young patients.
Jafaripozve et al 2013 [73]	1	right side of the mandible at molar region	surgical treatment by enucleation and curettage 5 years ago, resection	yes	5 yrs	The patient's rate of recurrence and morbidity is reduced when the optimum treatment method is chosen and followed up on on a regular basis throughout his or her life.
Ribeiro-Júnior et al 2017 [74]	40	mandible (27 cases), maxilla (13 cases)	27 lesions treated by enucleation and 13 underwent decompression	15%	12–102 mos	Significant difference for the recurrence of lesions was not shown; this could be due to the effectiveness of the complementary treatments.
Oliveira et al 2017 [75]	1	mandible	decompression technique (during 8 mos), recurrence in mandibular ramus in a follow-up of 1 year and 6 months, enucleation and curettage associated with cryotherapy	no recurrence 3 years later	3 yrs	–

5-FU – 5-fluorouracil, KCOT – keratocystic odontogenic tumor, mo(s) – month(s), yr(s) – year(s)

In these studies, the sample size varied from 1 person to 181 people. The study showed that the site of KCOT was mostly in the mandible. Techniques used for treatment included decompression, marsupialization, enucleation with or without adjunct (Carnoy's solution, 5-fluorouracil (5-FU)), Caldwell-Luc surgery and resection, for example mandibulotomy, antrostomy, endoscopic modified medial maxillectomy (EMMM), etc. Of the 40 studies, recurrence was observed in 13 studies and the recurrence ranged from 0 to 48% in different treatment methods.

Discussion

The aim of this review article was to assess the effective management methods in KCOT. A total of 40 original articles were

reviewed. Majority of the articles were case reports. The most common affected site was mandible. The sample size varied from one to 181 subjects in different studies. The difference in sample size made the interpretation of the findings difficult.

Review of the studies indicated that the management methods used for KCOT comprised of various surgical approaches, including decompression, marsupialization, enucleation with or without adjunct (Carnoy's solution, 5-FU), Caldwell-Luc surgery and resection, for example mandibulotomy, antrostomy, EMMM, etc.

Decompression

Decompression is defined as any technique that reduces the pressure inside the cyst. Increased pressure inside the

cyst results in the growth and expansion of the cyst [14]. Decompression is considered as an alternative and a more conservative approach that annihilates the predisposing factors for tumor expansion by continues drainage of the cyst [15].

Decompression minimizes adjacent tissue injury. However the effects of decompression on prevention of recurrence is yet to be discussed [16,17]. The important superiority of marsupialization over decompression is preserving the important anatomical structures including inferior alveolar nerve and preventing following deformities [18].

Marsupialization

Marsupialization was first described by Partch in 1892 [19]. This approach in-

cludes incision of a part of the body of KCOT tumor and suturing the borders in adjacent mucus. The resultant surgical window opens the cyst in oral cavity. In decompression technique, a drain is placed inside the lesion that connects the cyst to the oral cavity. This will reduce intracystic pressure and causes bone formation [20]. The difference between decompression and marsupialization is in the use of a cylindrical device (drain) for preventing mucosal closure [21]. Based on the findings of the study by Tabrizi et al, the recurrence rate might be lower in decompression compared to marsupialization [22].

Enucleation with and without adjuncts

Enucleate refers to the removal of a tumor's envelope in its entirety. Curettage is the process of removing growths or other material from the cavity's wall. This technique has been used as a treatment approach for KCOT for many years. Although enucleation or curettage are superior to marsupialization in providing adequate sample for tissue analysis, but the reported recurrence rate (62.5%) is not considered desirable for a treatment approach. Some studies combined enucleation or curettage with adjuvant therapy including chemical solutions (Carnoy's) or cryosurgical agents (liquid nitrogen) for the treatment of KCOT [23,24]. Similarly, a study reported a significant effect for combined enucleation with 5-FU in the treatment of KCOT, with fewer post-operative complications and recurrence compared to modified Carnoy's solution.

Enucleation with Carnoy's solution

Carnoy's solution was first used for the treatment of cystic lesions and fistulae by Cutler and Zollinger [25]. Later some studies reported the use of Carnoy's solution in the treatment of unicystic ameloblastoma and ossifying fibroma. Actually, of the difficulty of enucleating the friable and thin wall of the KCOT as one piece, and due to the small satellite cysts, consequently, treatment should be targeted to eliminate the possible vital cells left behind in the defect. This

is due to the use of a light, non-penetrating cauterizing agent such as Carnoy's solution (3 mL chloroform, 6 mL pure ethanol, 1 mL glacial acetic acid, and 1 g ferric chloride) [26]. Furthermore, Carnoy's solution might penetrate cancellous spaces and deviate or fix the remaining tumor [27]. Currently the reformulated Carnoy's solution, without chloroform, is being used as exposure to chloroform may result in cancer or affect fertility [28]. Electrocauterization has been used to prevent recurrence in cases where KCOT invades buccal or lingual cortex [29].

Various studies and evaluations have pointed out to the high efficacy of the administration of Carnoy's solution in combination with enucleation. The use of Carnoy's solution during surgical treatment of invasive cystic lesions reduced the recurrence risk from 6–80% to 6.6% [24,30–32]. Furthermore, some studies used Carnoy's solution as an adjuvant therapy after peripheral osteotomy, which reduced recurrence rate [33]. Güler et al also suggested to use this technique in small unilocular lesions [22].

Resection with or without preservation of the continuity of the jaw

Segmental resection refers to the surgical removal of a segment of the mandible or maxilla without retaining bone continuity, while marginal resection refers to the surgical excision of a lesion intact with a rim of uninvolved bone while keeping bone continuity [24,34].

Resection technique is used in KCOT cases with very large lesions with pterygoid muscles involvement, malignant changes or frequent recurrences. Another indication for resection is perforation of bone cortex and involvement of soft tissue with the probability of vital structure involvement including lateral skull base and orbit [34].

Although some studies reported that the recurrence rate after resection was zero [34,35], but resection is considered as an extreme method as it results in significant complications and requires reconstruction measures for the restoration of functional and aesthetic

purposes. This will add the psychological and economic burden of the disease and may reduce the quality of life in KCOT patients at all age groups, especially in the youth.

KCOT tumors have high recurrence rate [31,36]. The findings of this review indicated that the recurrence ranged from 0 to 48% in different treatment methods. Therefore, it is suggested that long term follow-up should be considered after treatment to reduce recurrence. This review also found that the recurrence rate was higher in conservative treatments compared to aggressive treatments; therefore, it is suggested that the treatment method should be decided carefully. Decision on the treatment should be made considering age, tumor size, and the site of involvement in order to reduce the economic and psychological burden of the disease.

Conclusion

Current developments in genetic and molecular techniques have increased our knowledge about KCOT and resulted in new treatment choices. Due to the high recurrence of this disease, it is suggested that long term follow-up be considered after treatment to reduce recurrence. Also it is recommended that the treatment method be selected carefully. We suggest that physicians should consider age, tumor size and other factors in choosing the treatment option in order to prevent recurrence. According to the studies reviewed, the use of enucleation and Carnoy's solution for small lesions, marsupialization and decompressing for larger lesions and resection for very large lesions is suggested. As KCOT is more common in the second decade of life, long term follow-up is recommended.

Data availability

All generated data were used in this study.

References

1. Philipsen HP. Keratocystic odontogenic tumour. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P et al (eds). Pathology and genetics of head and neck tumours, WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press 2005: 306–307.
2. Chemli H, Dhoub M, Karray F et al. Risk factors for recurrence of maxillary odontogenic keratocysts. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2010; 111(4): 189–192. doi: 10.1016/j.stomax.2009.07.011.

3. Neville BW, Damm DD, Allen CM et al. Color atlas of oral and maxillofacial diseases. Elsevier Health Sciences 2018.
4. Mendes RA, Carvalho JFC, van der Waal I. Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features. *Oral Oncol* 2010; 46(4): 219–225. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.01.012.
5. Suemitsu M. A pathomorphological study of fractal analysis in parenchymal-stromal border on keratocystic odontogenic tumor – with special reference to proliferative activity and vascular distribution. *Int J Oral Med Sci* 2012; 10(4): 372–383. doi: 10.5466/ijoms.10.372.
6. Okamoto E, Kikuchi K, Miyazaki Y et al. Significance of podoplanin expression in keratocystic odontogenic tumor. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(1): 110–114. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00851.x.
7. Buckley PC, Seldin EB, Dodson TB et al. Multilocularity as a radiographic marker of the keratocystic odontogenic tumor. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(2): 320–324. doi: 10.1016/j.joms.2011.03.012.
8. Neville B, Damm DD, Allen C. Oral and maxillofacial pathology. Philadelphia 2002.
9. Kaneda T, Minami M, Kurabayashi T. Benign odontogenic tumors of the mandible and maxilla. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13(3): 495–507. doi: 10.1016/s1052-5149(03)00032-7.
10. Kakarantza-Angelopolou E, Nicolatou O. Odontogenic keratocysts: clinicopathologic study of 87 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48(6): 593–599. doi: 10.1016/s0278-2391(10)80472-0.
11. Brannon RB. The odontogenic keratocyst: a clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43(2): 233–255. doi: 10.1016/0030-4220(77)90161-x.
12. Kolokythas A, Fernandes RP, Pazoki A et al. Odontogenic keratocyst: to decompress or not to decompress? A comparative study of decompression and enucleation versus resection/peripheral osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(4): 640–644. doi: 10.1016/j.joms.2006.06.284.
13. Tolstunov L, Treasure T. Surgical treatment algorithm for odontogenic keratocyst: combined treatment of odontogenic keratocyst and mandibular defect with marsupialization, enucleation, iliac crest bone graft, and dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(5): 1025–1036. doi: 10.1016/j.joms.2007.08.014.
14. Pogrel MA. Treatment of keratocysts: the case for decompression and marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11): 1667–1673. doi: 10.1016/j.joms.2005.08.008.
15. Stoor P, Apajalahti S, Kontio R. Regeneration of cystic bone cavities and bone defects with bioactive glass S53P4 in the upper and lower jaws. *J Craniofac Surg* 2017; 28(5): 1197–1205. doi: 10.1097/SCS.0000000000000649.
16. Al-Moraissi EA, Pogrel MA, Ellis E 3rd. Enucleation with or without adjuvant therapy versus marsupialization with or without secondary enucleation in the treatment of keratocystic odontogenic tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg* 2016; 44(9): 1395–1403. doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.020.
17. Pogrel MA. Decompression and marsupialization as definitive treatment for keratocysts – a partial retraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(2): 362–363. doi: 10.1016/j.joms.2006.09.032.
18. Wushou A, Zhao YJ, Shao ZM. Marsupialization is the optimal treatment approach for keratocystic odontogenic tumour. *J Craniomaxillofac Surg* 2014; 42(7): 1540–1544. doi: 10.1016/j.jcms.2014.04.027.
19. Pogrel MA. Treatment of keratocysts: the case for decompression and marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11): 1667–1673. doi: 10.1016/j.joms.2005.08.008.
20. de Castro MS, Caixeta CA, de Carli ML et al. Conservative surgical treatments for nonsyndromic odontogenic keratocysts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2018; 22(5): 2089–2101. doi: 10.1007/s00784-017-2315-8.
21. Maurette PE, Jorge J, de Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(3): 379–383. doi: 10.1016/j.joms.2005.11.007.
22. Tabrizi R, Hosseini Kordkheili MR, Jafarian M et al. Decompression or marsupialization; which conservative treatment is associated with low recurrence rate in keratocystic odontogenic tumors? A systematic review. *J Dent (Shiraz)* 2019; 20(3): 145–151. doi: 10.30476/DENT-JDS.2019.44899.
23. Jensen J, Sindet-Pedersen S, Simonsen EK. A comparative study of treatment of keratocysts by enucleation or enucleation combined with cryotherapy. A preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg* 1988; 16(8): 362–365. doi: 10.1016/s1010-5182(88)80080-5.
24. Leung YY, Lau SL, Tsoi KY et al. Results of the treatment of keratocystic odontogenic tumours using enucleation and treatment of the residual bony defect with Carnoy's solution. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016; 45(9): 1154–1158. doi: 10.1016/j.jiom.2016.02.002.
25. Cutler EC, Zollinger R. The use of sclerosing solutions in the treatment of cysts and fistulae. *Am J Surg* 1933; 19(3): 411–418. doi: 10.1016/S0002-9610(33)90796-5.
26. Morgan TA, Burton CC, Qian F. A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(5): 635–639. doi: 10.1016/j.joms.2004.07.026.
27. Voorsmit RA, Stoelting PJ, van Haelst UJ. The management of keratocysts. *J Maxillofac Surg* 1981; 9(4): 228–236. doi: 10.1016/s0301-0503(81)80049-5.
28. Madhulaxmi M, Wahab PU. Carnoy's solution as a surgical medicament in the treatment of keratocystic odontogenic tumour. *Int J Pharm Bio Sci* 2014; 5(1): B492–B495.
29. Júnior OR, Borba AM, Alves CAF et al. Carnoy's solution over the inferior alveolar nerve as a complementary treatment for keratocystic odontogenic tumors. *Rev Clin Pesq Odontol* 2007; 3(3): 199–202.
30. Al-Moraissi EA, Dahan AA, Alwadei MS et al. What surgical treatment has the lowest recurrence rate following the management of keratocystic odontogenic tumor?: A large systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45(1): 131–144. doi: 10.1016/j.jcms.2016.10.013.
31. Chrcanovic BR, Gomez RS. Recurrence probability for keratocystic odontogenic tumors: an analysis of 6427 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45(2): 244–251. doi: 10.1016/j.jcms.2016.11.010.
32. Lebedev VV, Butsan SB. The use of Carnoy's solution and its modifications for reducing the number of recurrences after surgical removal of keratocystic odontogenic tumors and ameloblastomas: a systematic review. *Moscow Uni Biol Sci Bull* 2019; 74(2): 108–116. doi: 10.3103/S0096392519020068.
33. Alchalabi NJ, Merza AM, Issa SA. Using Carnoy's solution in treatment of keratocystic odontogenic tumor. *Ann Maxillofac Surg* 2017; 7(1): 51–56. doi: 10.4103/ams.ams_127_16.
34. Blanas N, Freund B, Schwartz M et al. Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90(5): 553–558. doi: 10.1067/moe.2000.110814.
35. Warburton G, Shihabi A, Ord RA. Keratocystic odontogenic tumor (KCOT/OKC) – clinical guidelines for resection. *J Maxillofac Oral Surg* 2015; 14(3): 558–564. doi: 10.1007/s12663-014-0732-7.
36. Titinchi F, Nortje CJ. Keratocystic odontogenic tumor: a recurrence analysis of clinical and radiographic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114(1): 136–142. doi: 10.1016/j.oors.2012.01.032.
37. Agrawal R, Sangle A, Vyawahare A. Bismuth iodoform and paraffin paste: a boon in treatment of keratocystic odontogenic tumor: a case report. *Int J Dent Med Res* 2014; 1(2): 32–35.
38. Borgonovo AE, Di Lascia S, Grossi G et al. Two-stage treatment protocol of keratocystic odontogenic tumour in young patients with Gorlin-Goltz syndrome: marsupialization and later enucleation with peripheral osteotomy. A 5-year-follow-up experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75(12): 1565–1571. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.09.009.
39. Cassoni A, Valentini V, Della Monaca M et al. Keratocystic odontogenic tumor surgical management: retrospective analysis on 77 patients. *Eur J Inflamm* 2014; 12(1): 209–215. doi: 10.1177/1721727X1401200123.
40. Davoodi P, Soufi L, Rezaei-soufi L et al. Submandibular abscess due to an infected keratocystic odontogenic tumor associated with simultaneous occurrence of a traumatic bone cyst: a rare case report. *J Contemp Dent Pract* 2013; 14(1): 133–136. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1286.
41. Deboni MCZ, Brozoski MA, Traina AA et al. Surgical management of dentigerous cyst and keratocystic odontogenic tumor in children: a conservative approach and 7-year follow-up. *J App Oral Sci* 2012; 20(2): 282–285. doi: 10.1590/s1678-7752012000200025.
42. de Molon RS, Verzola MH, Pires LC et al. Five years follow-up of a keratocyst odontogenic tumor treated by marsupialization and enucleation: a case report and literature review. *Contemp Clin Dent* 2015; 6(Suppl 1): S106–S110. doi: 10.4103/0976-237X.152963.
43. Ebenezer V, Ramalingam B. Importance of different modalities of treatment for the management of keratocystic odontogenic tumour with five year follow-up. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(3): 225–228. doi: 10.7860/JCDR/2014/7486.4168.
44. Güler N, Şençift K, Demirkol Ö. Conservative management of keratocystic odontogenic tumors of jaws. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 680397. doi: 10.1100/2012/680397.
45. Gao L, Wang XL, Li SM et al. Decompression as a treatment for odontogenic cystic lesions of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(2): 327–333. doi: 10.1016/j.joms.2013.07.035.
46. Caixeta Guimarães A, Dutra de Cassia Ferreira Santos M, Machado de Carvalho G et al. Giant keratocystic odontogenic tumor: three cases and literature review. *Iran J Otorhinolaryngol* 2013; 25(73): 245–252.
47. Hashemina D, Naemi V, Naghdi N. Conservative treatment protocol of keratocystic odontogenic tumor: report of a case with nevoid Basal cell carcinoma syndrome and literature review. *J Maxillofac Oral Surg* 2015; 14(Suppl 1): 475–481. doi: 10.1007/s12663-014-0689-6.
48. Kebede B, Dejene D, Teka A et al. Big keratocystic odontogenic tumor of the mandible: a case report. *Ethiop J Health Sci* 2016; 26(5): 491–496. doi: 10.4314/ejhs.v26i5.12.
49. Kim SH, Oh MS, Seo YS et al. Conservative treatment of multiple keratocystic odontogenic tumors in a young patient with nevoid Basal cell carcinoma syndrome by decompression: a 7-year follow-up study. *J Clin Pediatr Dent* 2017; 41(4): 300–304. doi: 10.17796/1053-4628-41.4.300.
50. Koçak-Berberoğlu H, Çakar S, Brkić A et al. Three-dimensional cone-beam computed tomography for diagnosis of keratocystic odontogenic tumours; evaluation of four cases. *Med ral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(6): e1000–e1005. doi: 10.4317/medoral.17629.
51. Kunihiro T, Kawana H, Kodaka R et al. Keratocystic odontogenic tumor invading the maxillary sinus: a case report of collaborative surgery between an oral surgeon and an otorhinolaryngologist. *J UOEH* 2014; 36(4): 251–256. doi: 10.7888/juoeh.36.251.
52. Lacarbonara M, Marzo G, Lacarbonara V et al. Presentation of a keratocystic odontogenic tumor with agenesis: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8: 126. doi: 10.1186/1752-1947-8-126.

53. Ledderhof NJ, Caminiti MF, Bradley G et al. Topical 5-fluorouracil is a novel targeted therapy for the keratocystic odontogenic tumor. *J Oral Maxillofac Surg* 2017; 75(3): 514–524. doi: 10.1016/j.joms.2016.09.039.
54. Liu B, Cai Y, Wang SP et al. Recurrent keratocystic odontogenic tumor in the masseter muscle overlying the bony perforations: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113(4): e1–5. doi: 10.1016/j.oro.2011.07.005.
55. Zhao Y, Liu B, Cheng G et al. Recurrent keratocystic odontogenic tumours: report of 19 cases. *Dentomaxillofac Radiol* 2012; 41(2): 96–102. doi: 10.1259/dmfr/22891281.
56. Morais de Melo W, Pereira-Santos D, Sonoda CK et al. Decompression for management of keratocystic odontogenic tumor in the mandible. *J Craniofac Surg* 2012; 23(6): e639–e640. doi: 10.1097/SCS.0b013e31827101e9.
57. Motwani MB, Mishra SS, Anand RM et al. Keratocystic odontogenic tumor: case reports and review of literature. *J Indian Academy Oral Med Radiol* 2011; 23(2): 150–154. doi: 10.5005/jp-journals-10011-1117.
58. Naruse T, Yamashita K, Yanamoto S et al. Histopathological and immunohistochemical study in keratocystic odontogenic tumors: predictive factors of recurrence. *Oncol Lett* 2017; 13(5): 3487–3493. doi: 10.3892/ol.2017.5905.
59. Nomura K, Arakawa K, Fujishima F et al. Minimally invasive treatment for hard palate-invading maxillary keratocystic odontogenic tumor. *Tohoku J Exp Med* 2015; 237(4): 267–272. doi: 10.1620/tjem.237.267.
60. Ohki M. Transnasal marsupialization using endoscopic sinus surgery for treatment of keratocystic odontogenic tumor in maxillary sinus. *Case Rep Otolaryngol* 2012; 2012: 281402. doi: 10.1155/2012/281402.
61. Ribeiro Junior O, Borba AM, Alves CA et al. Keratocystic odontogenic tumors and Carnoy's solution: results and complications assessment. *Oral Dis* 2012; 18(6): 548–557. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01907.x.
62. Roopak B, Singh M, Shah A et al. Keratocystic odontogenic tumor: treatment modalities: study of 3 cases. *Niger J Clin Pract* 2014; 17(3): 378–383. doi: 10.4103/1119-3077.130251.
63. Scartezini GR, Oliveira GC, Guedes OA et al. Diagnostic and treatment features of keratocystic odontogenic tumors. *Stomatol* 2012; 18(35): 9–15.
64. Schussel JL, Stramandinoli RT, Dissenha JL et al. Retrospective study of 25 cases of keratocystic odontogenic tumor: epidemiology and treatment. *J Contemp Dent Pract* 2011; 12(2): 100–103. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1016.
65. Bharani KS, Lakshmi SS, Kamath AR et al. Keratocystic odontogenic tumor: case report, treatment review and future diagnostic trends. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2013; 25(1): 85–92.
66. Srivatsan K, Kumar V, Mahendra A et al. Bilateral keratocystic odontogenic tumor: a report of two cases. *Natl J Maxillofac Surg* 2014; 5(1): 86–89. doi: 10.4103/0975-5950.140186.
67. Sivanmalai S, Kandhasamy K, Prabu N et al. Carnoy's solution in the management of odontogenic keratocyst. *J Pharm Bioallied Sci* 2012; 4 (Suppl 2): S183–S185. doi: 10.4103/0975-7406.100266.
68. Vázquez-Romero MD, Serrera-Figallo ML, Alberdi-Navarro J et al. Maxillary peripheral keratocystic odontogenic tumor. A clinical case report. *J Clin Exp Dent* 2017; 9(1): e167–e171. doi: 10.4317/jced.53438.
69. Warburton G, Shihabi A, Ord RA. Keratocystic odontogenic tumor (KCOT/OKC) –clinical guidelines for resection. *J Maxillofac Oral Surg* 2015; 14(3): 558–564. doi: 10.1007/s12663-014-0732-7.
70. Zhou J, Wang L, Chen Z et al. Giant keratocystic odontogenic tumor of the maxillary sinus and zygoma: a case report. *Oncol Lett* 2014; 8(6): 2675–2677. doi: 10.3892/ol.2014.2576.
71. Yang S-I, Park Y-I, Choi S-Y et al. A retrospective study of 220 cases of keratocystic odontogenic tumor (KCOT) in 181 patients. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 2011; 23(3): 117–121. doi: 10.1016/j.joms.2011.03.002.
72. Yildirim G, Ataoglu H, Kalayci A et al. Conservative treatment protocol for keratocystic odontogenic tumour: a follow-up study of 3 cases. *J Oral Maxillofac Res* 2010; 1(3): e7. doi: 10.5037/jomr.2010.1307.
73. Jafaripozve N, Jafaripozve S, Khorasgani MA. Keratocyst odontogenic tumor: importance of selection the best treatment modality and a periodical follow-up to prevent from recurrence: a case report and literature review. *Int J Prev Med* 2013; 4(8): 967–970.
74. Ribeiro-Júnior O, Borba AM, Alves CAF et al. Reclassification and treatment of odontogenic keratocysts: a cohort study. *Braz Oral Res* 2017; 31: e98. doi: 10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0098.
75. Oliveira A, Ferrisse T, Pereira-Filho V et al. Treatment of a large keratocystic odontogenic tumor in a mandible using decompression technique followed by enucleation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2017; 124(2): e96. doi: 10.1016/j.oooo.2017.05.187.

Podtřída imunoglobulinů IgG4 a s ní související patologické stavy aneb jak účinně imitovat nádorové onemocnění

IgG4 immunoglobulin subclass and related pathological conditions or how to effectively imitate cancer disease

Chovancová Z.¹, Filipenský P.², Rotnáglová S.³, Staniczková Zambo I.⁴, Shatokhina T.⁴,
Novosádová K.⁵, Litzman J.¹

¹ Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

² Urologické oddělení LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³ Onkologicko-chirurgické oddělení LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁴ I. ústav patologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁵ Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: IgG4 tvoří nejméně zastoupenou podtřidu imunoglobulinů G (IgG) a od ostatních protilátek se odlišují svými zvláštními vlastnostmi. I když jejich funkce v imunitní odpovědi není zcela jasná, uplatňují se zejména v regulaci imunitní odpovědi. IgG4 je tvořen v důsledku chronické nebo silné antigenní stimulace, přičemž v takové situaci se stává dominantně tvořenou podtřidou IgG. IgG4 hrají klíčovou roli v imunitní toleranci u alergií a nádorů. Tolerogenní potenciál IgG4 se uplatňuje v léčbě alergických onemocnění pomocí alergenové imunoterapie, zároveň se však také podílí na navození imunologické tolerance v mikroprostředí nádorů, což podporuje nádorovou progresi. S IgG4 souvisí poměrně nedávno popsané skupiny patologických stavů. Kromě IgG4-autoimunitních onemocnění se jedná zejména o IgG4-asociovaná onemocnění (IgG4-related disease – IgG4-RD). Jedná se o skupinu imunitně podmíněných onemocnění, u kterých dochází k tvorbě fibrózních a sklerotizujících ložisek v různých orgánech lidského těla, což vede k postupnému poškození jejich funkce. Mezi nejčastěji postižené orgány patří pankreas a velké slinné žlázy, přičemž dalšími postiženými orgány bývají orbity a slzné žlázy, biliární cesty, plíce, ledviny, retroperitoneum, aorta, meningy a štítná žláza. Není zcela jasné, zda se u těchto pacientů vyskytují nádorová onemocnění s vyšší frekvencí oproti běžné populaci, nicméně vztah mezi IgG4 a nádorovými onemocněními má ještě jinou rovinu. IgG4-RD totiž velmi často v zobrazovacích metodách imponují jako pokročilá nádorová onemocnění, proto by se na jejich existenci mělo myslet také v diferenciální diagnostice maligních stavů. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je zvýšit povědomí klinických onkologů o diagnóze IgG4-asociovaných onemocnění, která mohou svým obrazem imitovat nádorová onemocnění různých orgánů v lidském těle. Proto je potřeba na ně pomýšlet také v diferenciální diagnostice maligních onemocnění.

Klíčová slova

IgG4 – IgG4-asociovaná choroba – imunoregulace – diferenciální diagnostika – malignita

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Zita Chovancová, Ph.D.

Ústav klinické imunologie
a alergologie

FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: zita.chovancova@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 3. 2021

Přijato/Accepted: 15. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko202220

Summary

Background: IgG4 is the least represented subclass of human immunoglobulins G (IgG) in serum and differs from other antibodies by its unique biological properties. Although its function in the immune response is not entirely clear, it is mainly involved in the regulation of the immune response. It is formed as a result of chronic or strong antigenic stimulation; in such a case, it becomes a predominantly formed IgG subclass. IgG4 play a key role in the immune tolerance in allergies and tumors. The tolerogenic potential of IgG4 is used in the treatment of allergic diseases using the allergen immunotherapy; at the same time, it is also involved in inducing the immunological tolerance in the microenvironment of tumors, which promotes tumor progression. The increase of serum IgG4 is associated with relatively recently described groups of diseases. In addition to the IgG4-autoimmune diseases, it is mainly connected with IgG4-associated diseases (IgG4-RD) where various organs of the human body are affected by the formation of fibrous and sclerosing deposits in this group of the immune-mediated diseases, which leads to specific organ dysfunction. The most commonly affected organs include the pancreas and large salivary glands; moreover, the orbits and lacrimal glands, the biliary tract, the lungs, the kidneys, the retroperitoneum, the aorta, the meninges, and the thyroid gland may also be affected. It is not entirely clear whether these patients have a higher prevalence of cancer than the general population; however, there is also another relationship between IgG4 and cancer. IgG4-RD very often imitate advanced cancer in medical imaging techniques, so its existence should also be considered in the differential diagnosis of malignancies. **Purpose:** The aim of this article is to draw attention of clinical oncologists to the issue of IgG4-associated diseases group which can mimic cancer condition in various organs in the human body. Therefore, it is necessary to bear them in mind in the differential diagnosis of malignant diseases.

Key words

IgG4 – IgG4-related disease – immunoregulation – differential diagnosis – malignancy

Úvod

Imunoglobuliny ve třídě IgG tvoří soubor čtyř podtříd (IgG1–IgG4), z nichž IgG4 jsou z hlediska koncentrace v séru nebo plazmě nejméně zastoupenou podtřídou [1]. Od ostatních protilátek i podtříd IgG se odlišují zvláštními vlastnostmi, které se vymykají obecné představě o funkci protilátek jako těch, které směřují a rozvíjejí imunitní odpověď ve smyslu její aktivace. Funkce IgG4 v imunitní odpovědi sice není v současné době ještě zcela objasněna, nicméně svou roli hrají v patogenezi nebo léčbě alergických, autoimunitních či nádorových onemocnění. Poměrně nedávno byla v souvislosti s touto podtřídou imunoglobulinů popsána nová nozologická jednotka s názvem IgG4-asociované onemocnění (IgG4-related disease – IgG4-RD), sdružující jednotlivá onemocnění s odpovídajícím charakterem postižení jednotlivých orgánů, které jsou klasicky vedeny jako samostatné choroby [2]. Do popředí klinického zájmu se v poslední době dostává také problematika IgG4-autoimunitních onemocnění (IgG4-autoimmune diseases – IgG4-AID) [3]. Tolerogenní potenciál IgG4 se uplatňuje v léčbě alergických onemocnění pomocí alergenové imunoterapie, na druhé straně se podílí na navození imunologické tolerance v mikroprostředí nádorů, což podporuje nádorovou progresi a umožňuje šíření nádorových buněk do okolních tkání a orgánů [4].

Vztah mezi IgG4 a nádorovými onemocněními má ještě další rovinnu. IgG4-asociované onemocnění totiž v zobrazovacích metodách velmi často imponuje jako pokročilé nádorové onemocnění, proto by se na jeho existenci mělo myslet také v diferenciální diagnostice maligních stavů.

IgG4-asociované onemocnění (IgG4-RD)

Označení IgG4-RD zahrnuje skupinu imunitně podmíněných onemocnění asociovaných s fibroinflamací, jejímž následkem je tvorba fibrózních a sklerotizujících ložisek téměř v jakémkoli orgánu lidského těla [5]. Poprvé byla u pacienta s autoimunitní pankreatitidou popsána zvýšená koncentrace IgG4 v Japonsku v roce 2001 [6]. Od té doby se začaly objevovat v literatuře kazuistiky popisující postižení různých orgánů lidského těla doprovázená elevací sérové koncentrace IgG4 s podobným histologickým nálezem. Tato onemocnění pak byla postupně zařazena pod nové označení tzv. IgG4-asociované onemocnění (tab. 1). I když toto onemocnění může postihnout teoreticky jakýkoli orgán, nejčastěji bývá zasažen pankreas a velké slinné žlázy (submandibulární, sublinguální nebo parotická) [7,8]. Dalšími často postiženými orgány jsou slzné žlázy, plíce, ledviny, retroperitoneum a aorta, meninge a štítná žláza, ale i orbita nebo žlučové cesty [9]. Asi 60 % pacientů s IgG4-

-RD má v době diagnózy postižený více než jeden orgán [10]. Např. u pacientů s IgG4-asociovanou pankreatitidou bývají často postiženy také submandibulární slinné žlázy. To může pomoci pomýšlet přednostně na diagnózu IgG4-RD a ušetřit pacienta invazivní pankreatektomie v důsledku podezření na nádor pankreatu [10].

S postupujícími znalostmi o tomto onemocnění byla samostatná orgánově specifická diagnostická kritéria doplněna v roce 2011 o všeobecná zevrubná diagnostická kritéria IgG4-RD [11]. Nicméně praktické zkušenosti s jejich používáním v následujících letech přinesly těžkosti v podobě ne vždy snadného provedení bioptického vyšetření některých postižených tkání, problematiky senzitivity a specifity v „cut off“ hladinách IgG4 svědčících pro tuto diagnózu, ale také obtíže s barvením IgG4 v bioptických materiálech. Proto byla tato kritéria v roce 2020 přepracována do podoby revidovaných zevrubných diagnostických kritérií, která se skládají z tří hlavních částí tvořených typickými klinickými a radiologickými znaky, sérologickými a patologickými znaky (tab. 2) [12]. U pacientů s pravděpodobnou nebo možnou diagnózou IgG4-RD je nutné zaměřit se na jednotlivá orgánově specifická diagnostická kritéria, jejichž splnění umožní definitivní stanovení diagnózy IgG4-RD (tab. 2). V rámci diferenciální diagnostiky těchto one-

Tab. 1. Přehled výskytu IgG4-asociovaných onemocnění.

Postižený orgán	IgG4-asociované onemocnění	Původní označení
hypofýza	IgG4-asociovaná hypofyzitida	autoimunitní hypofyzitida
oko	IgG4-asociované oční onemocnění	Mikuliczova choroba
	IgG4-asociovaná dakryoadenitida	
	IgG4-asociovaný pseudotumor	
	IgG4-asociovaná orbitální myozitida	
slinné žlázy	IgG4-asociovaná sialoadenitida	Mikuliczova choroba
	IgG4-asociovaná parotitida	
	IgG4-asociované postižení submandibulární žlázy	Mikuliczova choroba Küttnerův tumor
dura mater	IgG4-asociovaná pachymeningitida	hypertrofická pachymeningitida
štítná žláza	IgG4-asociovaná thyroditida	Riedelova thyroditida
aorta	IgG4-asociovaná aortitida/arteritida	zánětlivé aneuryzma aorty
srdce	IgG4-asociovaná perikarditida	
mediastinum	IgG4-asociovaná mediastinitida	fibrózní mediastinitida
plíce	IgG4-asociovaná pleuritida	
prsní žlázy	IgG4-asociovaná mastitida	
gastrointestinální trakt	IgG4-asociovaná pankreatitida	autoimunitní pankreatitida (I. typu)
	IgG4-asociovaná sklerozující cholangitida	
	IgG4-asociovaná cholecystitida	
ledviny	IgG4-asociované postižení ledvin	tubulointersticiální nefritida
retroperitoneum	IgG4-asociovaná retroperitoneální fibróza	Ormondova choroba
prostata	IgG4-asociovaná prostatitida	
kůže	IgG4-asociované kožní onemocnění	kožní pseudolymfom

Tab. 2. Revidovaná zevrubná diagnostická kritéria IgG4-asociovaných onemocnění.

Klinická a radiologická diagnostická kritéria

- v jednom nebo více orgánech se nachází typický otok, hmota nebo noduly
- pokud je postižen jen jeden orgán, nemusí být přítomno zvětšení lymfatických uzlin

Sérologická diagnostická kritéria

- sérová koncentrace IgG4 je > 1,35 g/l (referenční rozmezí 0,08–1,4 g/l)

Patologická diagnostická kritéria

- pozitivita dvou ze tří následujících patologických kritérií
 - 1) denzní lymfocytární infiltrace a infiltrace plazmatickými buňkami s fibrózou
 - 2) poměr IgG4⁺ plazmatických buněk/ IgG4 buněk > 40 % a počet IgG4⁺ plazmatických buněk > 10 na jedno zorné pole při největším zvětšení
 - 3) typická tkáňová fibróza (zejména storiformní fibróza a obliterativní flebitida)

Diagnóza

- definitivní (splnění bodů 1, 2 a 3)
- pravděpodobná (splnění bodů 1 a 3)
- možná (splnění bodů 1 a 2)

V případě pravděpodobné a možné diagnózy IgG4-RD se přistupuje k diagnostice podle platných orgánově specifických diagnostických kritérií pro IgG4-asociovanou autoimunitní pankreatitidu [71], sklerozující cholangitidu [72] a retroperitoneální fibrózu [73], dále IgG4-asociované postižení slzných a slinných žláz [74], ledvin [75], očí [76] a respiračního traktu [77].

Tab. 3. Diferenciální diagnostika zvýšené koncentrace IgG4.

Respirační onemocnění	bronchiectázie, chronická rhinosinusitida, astma bronchiale, idiopatická plicní fibróza, sarkoidóza, chronická pleuritida, emfyzém, fibrotizující mediastinitida, hypersenzitivní pneumonitida, rekurentní pneumonie
Onemocnění zažívacího traktu	postižení žlučových cest (zúžení žlučových cest nebo konkrement ve žlučových cestách), postižení pankreatu (pankreatitida, pankreatické cysty, insuficience pankreatu), cirhóza a postižení jater
Autoimunitní onemocnění	vaskulitidy (granulomatóza s polyangiitidou, Churgův-Straussový syndrom, polyarteritis nodosa), revmatoidní artritida, dermatopolymyozitida, primární sklerozující cholangitida, pemphigus vulgaris, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Hashimotova thyreoiditida
Nádorová onemocnění	maligní melanom, cholangiokarcinom, nádory pankreatu, intraduktální papilární mucinózní neoplazie pankreatu
Další onemocnění	atopická dermatitida, laktózová intolerance, neurofibromatóza, psoriáza, Castlemanova choroba

mocnění je vždy nutné vyloučit nejdříve infekční zánětlivé stavy, maligní onemocnění (solidní tumory nebo maligní lymfomy) a další, především autoimunitní onemocnění (např. Sjögrenův syndrom, primární sklerozující cholangitidu, multicentrickou Castlemanovu chorobu, granulomatózu s polyangiitidou, sarkoidózu nebo eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou). Je nutné též vyloučit sekundární formy retroperitoneální fibrózy, která se může rozvinout v důsledku nádorových onemocnění, infekcí, traumat, radioterapie, chirurgických zákroků nebo užívání některých léků [13]. V roce 2019 byla vydána také kritéria Americké revmatologické společnosti (diagnostická kritéria ACR/EULAR IgG4-RD), která však ve snaze o dosažení co nejvyšší specifity diagnostiky IgG4-RD potlačují její senzitivitu [14]. Nicméně přehlednost v diagnostice IgG4-RD pro klinické lékaře tato diagnostická kritéria přináší v tom, že pacienti s IgG4-RD jsou děleni dle postižených orgánů do čtyř základních fenotypů. Jedná se o postižení slinivky břišní, jater a žlučových cest (31 %), retroperitoneální fibrózu s aortitidou nebo bez ní (24 %), postižení oblasti hlavy a krku (24 %) a klasický Mikuliczův syndrom (postižení slzných, příušních a submandibulárních žláz) se systémovými příznaky (22 %) [14].

Onemocnění jako takové nezpůsobuje specifické klinické příznaky nebo bolestivost. Klinická manifestace vychází zejména z útlaku nebo poruchy funkce orgánů způsobené přítomností fibrózní masy, příp. zánětlivé odpovědi organismu. Mezi klinicky nejnapadnější

příznaky patří ty z důsledku obstrukce (např. obstrukční žloutenka z mechanického útlaku pankreatu nebo žlučových cest či obstrukční uropatie při retroperitoneální fibróze). Nеспецифické příznaky, jako je únava nebo bolest kloubů, nastupují většinou mírně a pozvolně, přičemž febrilie nebývají typickým příznakem [15]. U pacientů s postižením v hrudní oblasti se může objevit kašel, dušnost a bolesti na hrudi. Lymfadenopatie bývá většinou symetrická, vyskytující se ve více oblastech, jako je krk, axily, plicní hily a mediastinum. Lymfatické uzliny bývají mírně zvětšené, dobře ohraničené a většinou akumulují fludeoxyglukózu (FDG) na PET/CT. Kardiální postižení představuje pseudotumory koronárních arterií, aneurysmata a perikardiální ztluštění. Periaortitida/periarteritida typická pro IgG4-RD postižení se manifestuje jako zbytnění adventicie aorty, plicních arterií nebo velkých cév s aneurysmatickým rozšířením nebo bez něj [16]. U pacientů s postižením pankreatu se může rozvinout diabetes mellitus nebo hubnutí v důsledku pankreatické exokrinní dysfunkce [15]. V důsledku postižení retroperitonea se objevují bolesti zad nebo hydronefrotické postižení ledvin. Krom toho se může objevit také renální selhání v důsledku tubulointericiální glomerulonefritidy [17]. Při postižení štítné žlázy se objevují příznaky hypothyreoidizmu, v případě poruchy hypofýzy pak hypopituitarizmu. Postižení meningů se může projevit obrnou hlavových nervů. Při dalším postižení v oblasti hlavy se může objevit ztráta sluchu nebo čichu, suchost v ústech nebo po-

rucha tvorby slz či porucha vízu nebo diplopie [18].

Základním diagnostickým kritériem je typický histologický obraz, kam patří zejména lehká až střední infiltrace eozinofily, storiformní fibróza, obliterativní flebitida a infiltráty velkého množství IgG4⁺ plazmatických buněk [19]. K diagnóze IgG4-RD může přispět stanovení sérové koncentrace IgG4, která by se měla dle diagnostických kritérií pohybovat nad 1,35 g/l. Tato hodnota má dle velkých kohortových studií senzitivitu asi 97 % a specifita se blíží k 80 % [12,20]. Obecně platí, že čím více orgánů je tímto onemocněním postiženo, tím vyšší bude pravděpodobnost zvýšené koncentrace IgG4 [10]. Zvýšení koncentrace IgG4 nad 2,8 g/l pomáhá odlišit IgG4-asociované onemocnění od ostatních patologických stavů a umožňuje předpokládat multiorgánové postižení [21]. Celkově vzato však elevace sérové koncentrace IgG4 představuje většinou spíše pomocný ukazatel, protože zvýšení koncentrace IgG4 v séru diagnózu jednoznačně nepotvrzuje, na druhou stranu její normální koncentrace naopak sto procentně nevyvrací (tab. 3). Např. u pacientů s adenokarcinomem pankreatu, lymfomy nebo ANCA-asociovanými vaskulitidami můžeme nacházet zvýšenou sérovou koncentraci IgG4, zatímco u pacientů s histologicky potvrzenou IgG4-RD může být sérová koncentrace IgG4 v normě [10]. Nicméně opětovná elevace sérové koncentrace IgG4 u pacientů s původně zvýšenou koncentrací IgG4 v době diagnózy může upozornit na možný relaps IgG4-asociovaného

onemocnění. Mezi další používané indikátory relapsu patří koncentrace IgE a eozinofilie [22,23]. Zdá se, že kombinace sérové koncentrace IgG2 > 5,3 g/l (referenční rozmezí 1,5–6,4 g/l) společně s elevací IgG4 by se mohla stát novým indikátorem IgG4-RD [24]. Mezi další sledované potenciální biomarkery tohoto onemocnění patří stanovování koncentrace solubilního IL-2 receptoru odrážející T-buněčnou aktivaci [25], zvýšení počtu cirkulujících plazmablastů nebo paměťových B lymfocytů [26].

První linií léčby těchto onemocnění jsou glukokortikoidy (většinou prednison v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den). Úvodní dávka glukokortikoidů by měla být ponechána po dobu 2–4 týdnů a následně se pozvolna snižovat. Celkově by léčba glukokortikoidy měla trvat asi 3–6 měsíců [27]. V druhé linii léčby je při nedostatečném efektu kortikoterapie možno využít také anti-CD20 monoklonální protilátku (rituximab) [15,27,28]. Léčba touto monoklonální protilátkou vede k rychlému snížení koncentrace IgG4 a zlepšení klinických příznaků onemocnění [29]. V případě nedostatečného účinku monoterapie glukokortikoidy nebo nemožnosti nasazení B-buněčné depleční léčby je možné využít některého z klasických chorobu modifikujících léčiv (disease modifying antirevmatic drugs – DMARDs), a to buď v monoterapii, nebo v kombinaci s glukokortikoidy. Existují však jen malé studie ohledně použití konkrétních DMARDs (mykofenolátu mofetilu, azathioprinu nebo metotrexátu) u pacientů s tímto onemocněním [30]. Zkušenosti s touto léčbou jsou spíše extrapolovány z léčby autoimunitních onemocnění. Dle nejnovější metaanalýzy z Oxfordu se zdá, že kombinovaná léčba glukokortikoidy s imunosupresivou vede k vyššímu počtu remisí, nižšímu počtu relapsů a má podobný bezpečnostní profil jako indukční terapie glukokortikoidy, imunosupresivou nebo rituximabem. Glukokortikoidy v monoterapii vedou k vyššímu počtu relapsů v porovnání s ostatními léčebnými kombinacemi, rituximab významněji snižuje riziko relapsu onemocnění v porovnání s kombinovanou terapií kortikoidů s imunosupresivou [31]. Nicméně k definitivním závěrům je třeba větších prospek-

tivních studií, které v současné době nejsou k dispozici.

Zákeřnou diagnostickou výzvou tohoto vzácného onemocnění je bezesporu skutečnost, že makroskopický náález na zobrazovacích metodách a některé klinické příznaky tohoto onemocnění mohou velmi suggestivně imitovat nádorové onemocnění [32–37]. Např. dle britské studie bylo asi 39 % pacientů diagnostikováno s IgG4-asociovaným onemocněním poté, co bylo vzhledem k jejich klinickým potížím a úvodním vyšetřením (úbytek na váze, celkové nespecifické příznaky, masa tkáně v zobrazovacích metodách) původně uvažováno o maligním onemocnění [38]. IgG4-asociované onemocnění bylo zpočátku mylně považováno např. za nádorové postižení nosních dutin, plic, pohrudnice, prsní tkáně, žlučníku, žlučovodů, slinivky břišní, ledvin, močodvodů, prostaty a dalších tkání a orgánů (některé konkrétní příklady jsou uvedeny v tab. 4).

Zatím zůstává nejasné, zda jsou pacienti s diagnózou IgG4-RD ve vyšším riziku rozvoje nádorového bujení v porovnání s běžnou populací. V některých studiích byl popsán zvýšený výskyt maligního bujení u pacientů s IgG4-asociovaným onemocněním, jiné tuto souvislost neprokázaly. Na stranu vyšší incidence nádorového bujení u pacientů s IgG4-RD se staví hned několik studií. První se zabývala kromě jiného výskytem maligních onemocnění u 166 pacientů s diagnózou IgG4-RD, kdy 17 pacientů mělo diagnostikováno maligní onemocnění již před stanovením diagnózy IgG4-RD a 9 pacientů až po stanovení diagnózy IgG4-RD, přičemž v této skupině pacientů byla celkově incidence maligních onemocnění 4,5× vyšší oproti očekávanému výskytu malignit ve standardní populaci [39]. Prospektivní studie výskytu maligních onemocnění u 587 čínských pacientů s diagnózou IgG4-RD trvající asi 7 let odhalila 17 pacientů s malignitami, přičemž čtyři pacienti prodělali nádorové onemocnění před stanovením diagnózy IgG4-RD a 13 pacientů až poté. Pacienti s IgG4-RD měli v rámci sledované skupiny během $61,4 \pm 26,4$ měsíců sledování 2,78× zvýšené riziko rozvoje nádorového bujení

oproti běžné populaci, přičemž nejčastěji bylo maligním onemocněním postižení gastrointestinálního traktu [40]. Jedna skupina japonských vědců sledovala 158 pacientů s diagnózou IgG4-RD po dobu 12 let, kdy odhalili 34 maligních onemocnění [41], a druhá skupina popsala výskyt maligních onemocnění u 11 ze 106 pacientů s IgG4-RD do doby diagnózy IgG4-RD a 3,1 roku po stanovení diagnózy, což bylo v obou případech více než v běžné japonské populaci [42]. Také korejská skupina popsala zvýšený výskyt maligních onemocnění u pacientů s IgG4-RD oproti běžné populaci, protože malignitu prokázali u 12 ze 118 pacientů s IgG4-RD, přičemž nejčastější typ nádorového postižení představovaly lymfomy [43]. Na druhou stranu se dle pozorování Hirana et al maligní onemocnění vyskytlo u 13 ze 113 [44] a dle Inoueho et al u 13 z 235 sledovaných pacientů s IgG4-RD, což v obou případech odpovídalo očekávané incidenci maligních onemocnění v japonské populaci [8,44]. Data ze španělského registru také nepřinesla přesvědčivé důkazy o zvýšeném výskytu maligních onemocnění u pacientů s IgG4-RD [45].

Není také jasné, zda prodělané maligní onemocnění zvyšuje riziko následného rozvoje IgG4-asociovaného onemocnění. Tuto možnost naznačují výsledky jedné americké studie, která se zabývala výskytem malignit u 125 pacientů s diagnózou IgG4-RD. Maligním onemocněním trpělo před stanovením diagnózy IgG4-RD 20 ze 125 pacientů. Prevalence malignity byla v této skupině 2,5× vyšší než očekávaná prevalence v dané populaci a 3× vyšší než u kontrol srovnatelných věkem a pohlavím [46]. Dle autorů studie tyto výsledky naznačují, že maligní onemocnění mohou být asociována s následným rozvojem IgG4-asociovaného onemocnění.

Bylo také popsáno, že u pacientů s anamnézou maligního onemocnění se diagnóza IgG4-RD objevila v pozdějším věku a byla provázená zvýšenou sérovou koncentrací IgG4 v porovnání se skupinou pacientů, kteří historii maligního onemocnění neměli [47]. Zatím také nebyl popsán případ pacienta, u kterého by se IgG4-RD objevilo následně po prodělaném maligním procesu ve stejném

Tab. 4. Příklady chybné diagnostiky IgG4-asociovaného onemocnění – záměna za malignitu.

Postižený orgán	Pacient	Klinická manifestace	Zobrazovací vyšetření	Diagnosticko-terapeutický zákrok	Suspektní diagnóza	Definitivní diagnóza	IgG4 (g/l)	Lit.
nosní dutiny	Ž (71 let)	otok pravé tváře a mírná proptóza	CT a MR paranazálních dutin (masa v pravém maxilárním antru zasahující do dutiny nosní)	nazální biopsie	nazální tumor	IgG4-asociované postižení paranazálních dutin	1,6	[78]
plice	Ž (65 let)	produktivní kašel s hemoptýzou a váhovým úbytkem	CT plic (mnohočetné plicní, spíše solidní, opacity vč. mediastinální a hilové lymfadenopatie)	plicní biopsie	karcinom plic	IgG-asociované postižení plic	2,06	[79]
pohrudnice	M (65 let)	kašel a bolesti hrudního koše při kašli	CT hrudníku (mnohočetné pleurální ztlustění a lymfadenopatie)	pleurální biopsie	pleurální mezoteliom	IgG4-asociovaná pleuritida	2,53	[80]
prsni tkáň	Ž (70 let)	bolest v levém podpaží s levostrannou lymfadenopatií	CT hrudníku (mnohočetné noduly v prsní tkáni vlevo dle CT)	biopsie levé prsní žlázy	karcinom prsu	IgG4-asociovaná mastitida	8,82	[81]
žlučník	M (57 let)	bolest v oblasti pravého horního kvadrantu břicha trvající poslední rok	UZV a CT břicha (hypoechogenní masa v oblasti žlučníku s infiltrací jater)	biopsie žlučníku	karcinom žlučníku	IgG4-asociovaná cholecystitida	2,61	[82]
žlučovody	M (56 let)	nebolestivý obstrukční ikterus trvající 2 týdny	CT vyšetření břicha (symetrické zesílení v oblasti ductus hepaticus communis)	hepatektomie pravého laloku jater s extrahepatální resekci žlučovodů a regionální disekcí lymfatických uzlin	cholangio-karcinom	IgG4-asociovaná sklerozující cholangitida	7,23*	[83]
slinivka břišní	M (57 let)	obstrukční ikterus a lymfadenopatie submandibulárních žláz	MR břicha (masa tkáně v oblasti hlavy pankreatu)	biopsie z masy tkáně v oblasti hlavy pankreatu	karcinom pankreatu	IgG4-asociovaná pankreatitida	19,8	[34]
ledviny	Ž (54 let)	bolesti v oblasti levého boku a otok očních víček	CT břicha (renální pánevní hmota a hydronefróza levé ledviny)	levostranná nefroureterální cystektomie	karcinom ledviny	IgG4-asociovaná nefritida	18,6*	[35]
močovody	M (66 let)	levostranná hydronefróza v důsledku zesílení stěny močovodu	UZV břicha (bilaterální mírná hydronefróza)	laparoskopická nefroureterektomie	karcinom ureteru	IgG4-asociovaná nefritida a uretritida	9,13*	[84]
urachus	M (26 let)	opakované infekce močového traktu	UZV břicha (masa tkáně nad močovým měchýřem v oblasti urachu)	parciální cystektomie a umbilektomie	karcinom urachu	IgG4-asociované postižení urachu	2,27*	[85]

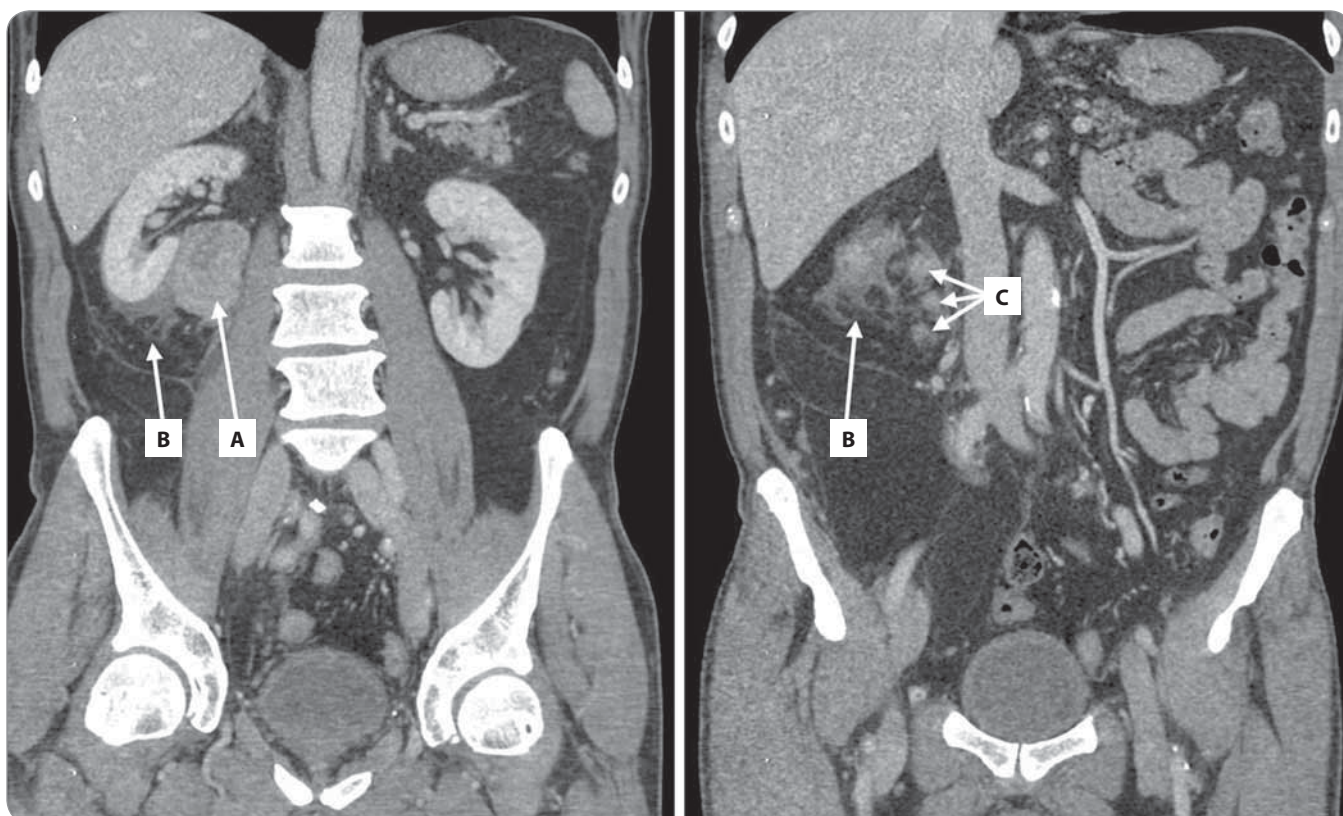
* Hodnoty sérové koncentrace IgG4 byly změřeny až po operačním odstranění části nebo celého orgánu postiženého IgG4-asociovanou chorobou.

Lit – literatura, IgG4 – sérová koncentrace IgG4 v době diagnózy, M – muž, Ž – žena

orgánu. Jsou však známy případy, kdy se malignita objevila v orgánu, kde bylo předtím histologicky prokázáno IgG4-

-asociované onemocnění [48]. Na druhou stranu je třeba vzít v úvahu také to, že patologické změny v zobrazovacích

metodách související s IgG4-asociovaným onemocněním mohou být považovány za metastázy, což může vést v ko-



Obr. 1. CT vyšetření břicha (koronární řezy).

A) Tumorózně se sytící ložisko v těsném sousedství pravé ledviny a musculus psoas major velikosti cca 50 × 36 mm; B) prosak tukové tkáně v okolí; C) další obdobně se sytící drobná ložiska s prosakem okolní tukové tkáně při kaudálním pólu ledviny.

nečném důsledku k poddiagnostikování této nozologické jednotky [49]. Příkladem imitace nádorového bujení na zobrazovacích metodách a také možného rozvoje maligního onemocnění u pacienta s IgG4-asociovaným onemocněním je také následující kazuistika.

Kazuistika pacienta s IgG4-asociovanou nefritidou následovanou karcinomem prostaty

Pacient (muž, narozen 1956) byl na naší imunologické ambulanci poprvé vyšetřen v září roku 2018. V únoru téhož roku podstoupil preventivní kolonoskopické vyšetření, během něž se nepodařilo pravděpodobně z anatomických příčin prohlédnout celé tlusté střevo. Proto bylo indikováno došetření pomocí CT břicha, kde bylo náhodně zachyceno suspektní tumorózní ložisko pravé ledviny. Pacient byl odeslán na urologické oddělení naší nemocnice k dalšímu řešení.

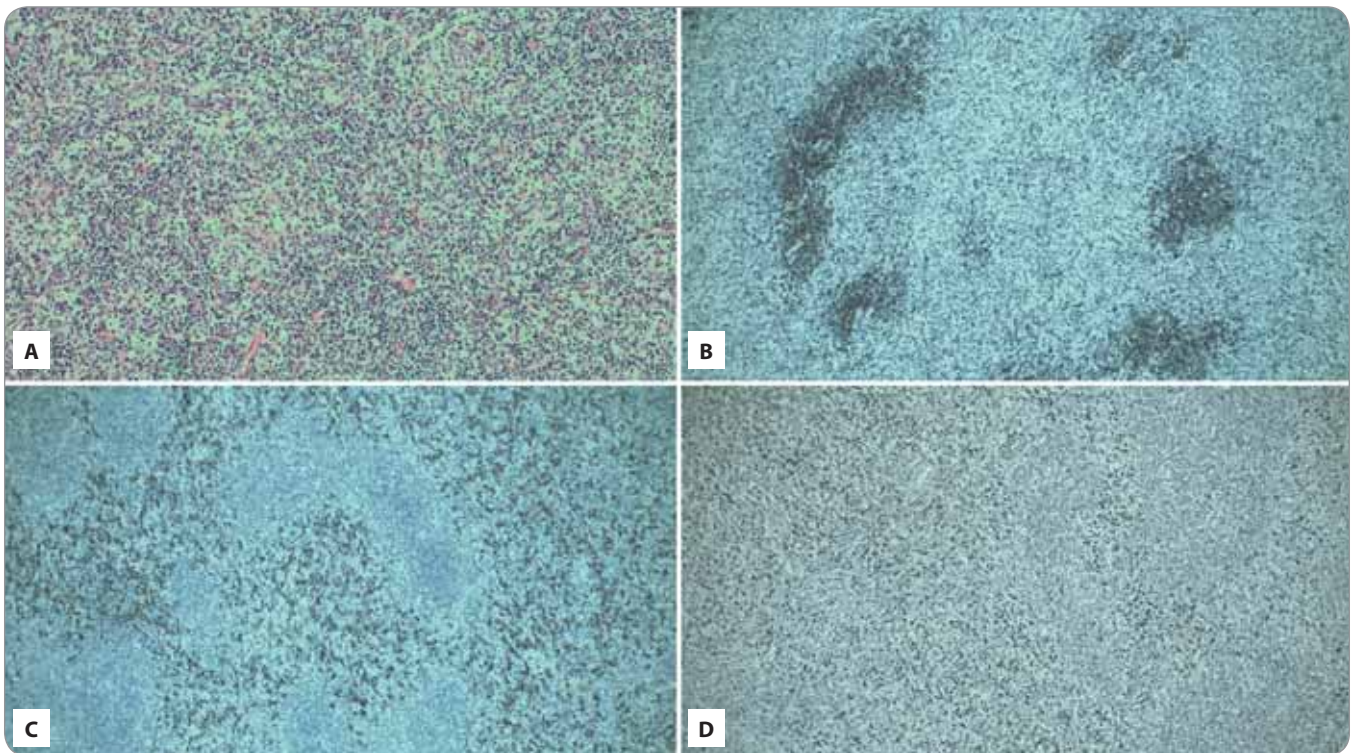
Kontrolní CT vyšetření břicha potvrdilo původní nález doprovázený dalšími dvěma drobnými perirenálními infil-

ráty tukové tkáně a zmnoženými vícečetnými uzlinami v okolí pravé ledviny, v paraaortální oblasti, mezenteriu a peritoneu (obr. 1). V červnu 2019 pacient podstoupil radikální pravostrannou nefrektomii a adrenalectomii. Nicméně histologické vyšetření vyloučilo maligní postižení ledviny. Jednalo se o ne zcela charakteristický histologický obraz polymorfní, pravděpodobně inflamatorní léze s multinodulárními okrsky denzní smíšené lymfoidní celulizace s dominující komponentou IgG⁺/IgG4⁺ plazmocytů, s vyšším podílem aktivovaných makrofágů, příměsí eozinofilů a multinukleárních makrofágů, dále s hypocelulárními úseky fibrózy se sporadickou reaktivní celulizací (obr. 2).

Pro možnou diagnózu IgG4-asociovaného postižení ledvin byl pacient odeslán k nám na imunologické vyšetření, které bylo provedeno v září 2019, tedy 3 měsíce po chirurgickém zákroku. Sérová koncentrace IgG4 byla 2,91 g/l (normální koncentrace 0,08–1,40 g/l), tedy splňující další z kritérií pro dia-

gnózu IgG4-asociovaného onemocnění (IgG4 > 1,35 g/l). V rámci došetření rozsahu IgG-asociovaného onemocnění bylo provedeno PET/CT vyšetření, které prokázalo nejméně tři metabolicky aktivní ložiska z více ložisek v dutině břišní, metabolicky aktivní oblast levého laloku prostaty s podezřením na IgG4-asociovanou prostatitidu a levého varlete a jistou mírnou aktivitu také ve sternoklavikulárním skloubení, distálním jícnu a štítné žláze.

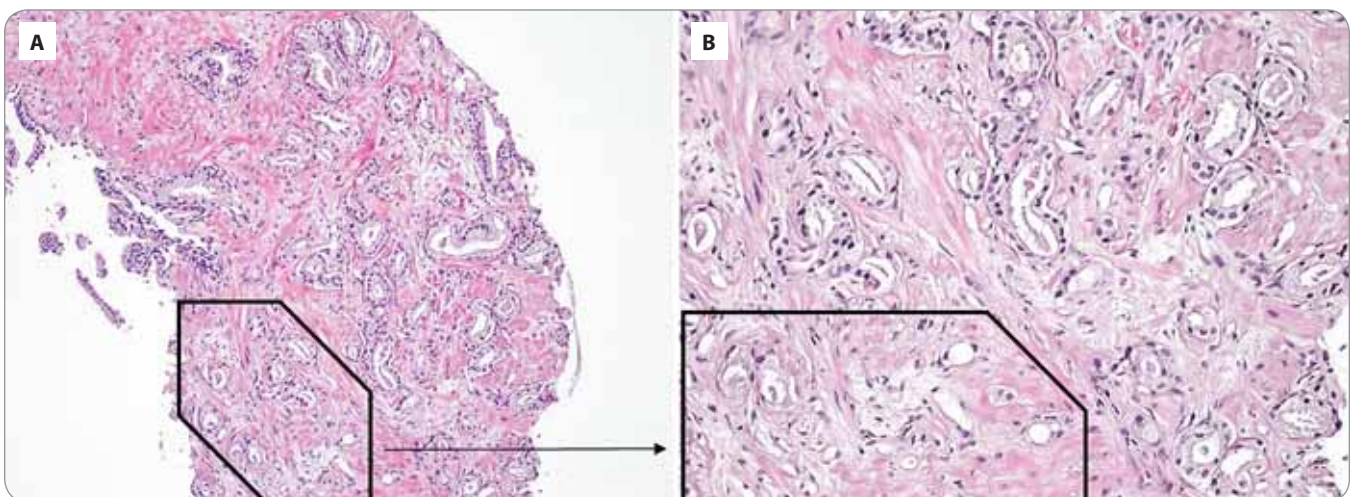
Pacient byl odeslán na kontrolní urologické vyšetření k došetření nálezu na prostatě. Koncentrace PSA byla v normě (4,06 µg/ml; referenční rozmezí 0–4,5 µg/ml), nicméně po domluvě s pacientem byla provedena radikální retropubická prostatektomie, z níž byl histologicky prokázán acinární adenokarcinom (Gleason 7 (3 + 4), grade group 2) s infiltrací unilaterálně vlevo ve ventrální i dorzální části laloku bez extraprostatické expanze (obr. 3). U pacienta nebylo nutné kromě chirurgické intervence následně indikovat další onkologickou léčbu.



Obr. 2. Histologické vyšetření resekátu ledviny s okolní tukovou tkání s nálezem znaků typických pro IgG4 asociované postižení perirenální oblasti.

A) Densní smíšená zánětlivá celulizace v perirenální tukové tkáni (HE, 10 \times); B) fokálně akcentovaná plazmocytní komponenta v perirenální tukové tkáni s prokázanou přítomností CD79a+ plazmocytní komponenty (IHC, 5 \times); C) densní zánětlivá celulizace perirenální tukové tkáně s výrazným podílem aktivovaných makrofágů CD163+ (IHC, 5 \times); D) perirenální tuková tkáň s lymfoplazmocytní komponentou s extenzivní přítomností IgG4⁺ plazmocytní komponenty (IHC, 5 \times).

HE – barvení hematoxylinem a eozinem, IHC – imunohistochemické barvení



Obr. 3. Histologické vyšetření prostaty se semennými váčky prokazující přítomnost acinárního adenokarcinomu prostaty.

Acinární adenokarcinom prostaty, Gleason skóre 7 (3 + 4), grade group 2: převažují izolované nádorové žlázkové struktury variabilní velikosti (Gleason pattern 3) a špatně formované až naznačeně fúzíující žlázkové struktury (Gleason pattern 4 – černý rámeček). A) Zvětšení 100 \times ; B) zvětšení 200 \times .

IgG4-autoimunitní onemocnění (IgG4-AID)

Kromě IgG4-asociovaných onemocnění (IgG4-RD) tvoří v poslední době rozví-

jející se skupinu nozologických jednotek také IgG4-autoimunitní onemocnění (IgG4-AID). Jedná se o poměrně novou skupinu onemocnění, která jsou charak-

terizována přítomností patogenních antigen-specifických autoprotilátek IgG4. Autoantigeny, proti kterým se autoprotilátky IgG4 vytváří, se nachází v celém

organizmu, ale jsou akumulovány ve čtyřech hlavních orgánech (centrální a periferní nervový systém, kůže, ledviny a krevní oběh) [3]. Jedná se o vzácná onemocnění s prevalencí < 0,001–5 případů na 10 000 obyvatel, která mívají obvykle závažný průběh, přičemž mohou být bez léčby, nebo dokonce i přes léčbu smrtelná. Do této skupiny onemocnění patří např. pemphigus vulgaris a foliaceus, myasthenia gravis s pozitivitou protilátek proti svalově specifické tyrozin kináze nebo trombotická trombocytopenická purpura [3].

Jaká je role podtřídy imunoglobulinů IgG4 v imunitní odpovědi?

V 60. letech 20. století byly popsány čtyři podtřídy IgG (IgG1–IgG4), které byly pojmenovány mimo jiné podle jejich relativního zastoupení v lidském séru (IgG1 – 61 %, IgG2 – 32 %, IgG3 – 4 % a IgG4 – 3 %) [50]. Normální rozmezí koncentrace IgG v séru je 7,51–15,6 g/l, z toho IgG4 tvoří 0,08–1,4 g/l. IgG1 se tvoří v odpovědi na solubilní proteinové antigeny a membránové proteiny, IgG2 v odpovědi na bakteriální kapsulární polysacharidové antigeny a IgG3 představuje hlavní prozánětlivé protilátky. Naproti tomu biologické funkce IgG4 jsou zatím popsány jen velmi málo. Je známo, že se tvoří v důsledku dlouhodobé nebo silné antigenní stimulace, přičemž v takovém případě se stávají dominantně tvořenou podtřídou IgG [3]. Koncentrace IgG4 se snižuje po léčbě monoklonální protilátkou anti-CD20, která vede ke snížení počtu B lymfocytů, ale ne plazmatických buněk, zatímco koncentrace ostatních podtříd IgG nemusí být změněna [51]. To by mohlo znamenat, že B lymfocyty produkující IgG4 jsou aspoň částečně senzitivní k anti-CD20 terapii, protože se nejedná o dlouho žijící plazmatické buňky [51].

IgG4 se svými vlastnostmi vymykají představě o klasickém chování protilátek. Molekula IgG4 je charakterizována unikátními strukturálními vlastnostmi pantové oblasti, CH2 a CH3 domény, což pravděpodobně stojí za jejich odlišnými strukturálními vlastnostmi, vazebnou charakteristikou a sníženými efektoro-

vými funkcemi v porovnání s ostatními podtřídami IgG [52]. IgG4 jsou považovány za imunologicky inertní, protože nedokáží indukovat zánětlivou odpověď aktivací buněk imunitního systému nebo komplementu. Díky strukturálním rozdílům v Fc oblasti molekuly imunoglobulinu se u nich totiž nemohou uplatňovat klasické Fc-dependentní efektorové mechanismy, kam patří aktivace komplementu, interakce mezi Fc fragmentem protilátky a Fc receptorem buněk imunitního systému (vedoucí k fagocytóze nebo buněčné cytotoxicitě závislé na protilátkách) či přemostění transmembránových proteinů následované endocytózou a odstraněním antigenů z buněčného povrchu. IgG4 tak působí prostřednictvím Fc-independentních mechanismů, mezi které řadíme blokádu interakce mezi dvěma proteiny. To může vést ke stimulaci receptorů, blokáde funkce receptorů nebo enzymů, blokáde transdukce signálu v signalizačních drahách či znemožnění mezibuněčné adheze [3]. Protilátky IgG4 vykazují výraznou flexibilitu v pantové oblasti, která jim umožňuje nejen tvorbu disulfidických můstků mezi těžkými řetězci, ale také v rámci jednoho jejich těžkého řetězce [53]. Speciální vlastností IgG4 je také možnost tzv. výměny Fab ramének, kdy se jedna polovina molekuly IgG4 (jeden lehký a těžký řetězec) spolu kombinují za vzniku bispecifické monovalentní protilátky, která dokáže přemostit dva antigeny [54]. To zároveň znemožňuje přemostění antigenních determinant na povrchu antigenů a jejich následnou endocytózu, a stejně tak tvorbu imunokomplexů. IgG4 tak brání imunoprecipitaci, kterou způsobuje navázání IgG1 na antigen. Další unikátní vlastností IgG4 je schopnost tzv. Fc-Fc interakce. Protilátka IgG4 je schopna vázat se svým Fc fragmentem na Fc fragment všech čtyř podtříd IgG, ale ne na jiné třídy imunoglobulinů. Tento proces pravděpodobně slouží k odstraňování ostatních podtříd IgG s porušenou strukturou [55].

Se zvýšenou koncentrací IgG4 se můžeme setkat také u celé řady onemocnění, např. u postižení žlučových cest, pankreatu, jater, plicního postižení, nádorů, infekcí, ale také různých autoimu-

nitních onemocnění (revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom nebo vaskulitida) (tab. 3) [22]. Je však možné, že zvýšení koncentrace IgG4 je v těchto případech spíše výsledkem imunoregulační snahy o navození homeostázy než primárním patogenetickým principem [3]. Bylo totiž zjištěno, že na imunomodulační funkci IgG4 se podílí jejich vyšší afinita k vazbě antigenu, ale také k jedinému inhibičnímu Fc receptoru (FcRIIb) v porovnání s ostatními podtřídami IgG. Současná vazba tohoto inhibičního receptoru s ostatními aktivními Fc receptory vede k regulaci imunitní odpovědi [55,56].

IgG4 a jeho klíčová role v imunitní toleranci u alergií a nádorů

Jedním ze základních principů funkce imunitního systému je udržení rovnováhy organismu. Po fázi aktivace imunitního systému nastává fyziologicky jeho utlumení, na kterém se podílí humorální (např. inhibiční cytokiny IL-10 nebo TGF-β), ale i buněčné složky imunity (např. regulační T a B lymfocyty, dendritické buňky, myeloidní supresorové buňky, M2 makrofágy nebo přirozené lymfoidní buňky typu 2) [57]. Chronická zánětlivá aktivita je patogenetickým podkladem celé řady onemocnění [58]. Mimo jiné zvyšuje riziko rozvoje nádorového bujení [59] a provází také onemocnění rozvíjející se na imunopatologickém podkladě časně přecitlivělosti mediované protilátkami IgE [60]. Zatímco navozená imunologická tolerance v mikroprostředí nádorů podporuje nádorovou progresi a umožňuje šíření nádorových buněk do okolních tkání a orgánů [61], rozvoj imunologické tolerance se využívá v léčbě alergických onemocnění pomocí alergenové imunoterapie [62].

V počáteční fázi rozvoje nádorového bujení mají mechanismy vrozené i adaptivní imunity svůj význam, protože dokáží eliminovat aspoň část nádorových buněk. V dalších fázích nádorového bujení však dochází k nastavení buněk imunitního systému do imunoregulačního fenotypu [63], protože samotné nádorové buňky jsou významným zdrojem IL-10, což usnadňuje metastatický proces [64]. Role B-buněčné odpovědi u nádorových onemocnění sice není ještě

zcela objasněna, nicméně infiltrace nádorů B lymfocyty v oblastech s nádorem asociovaných lymfoidních struktur je spojena s lepší prognózou. Specifické protinádorové protilátky IgG1 mohou pomoci eliminovat nádorové buňky. K tomu dochází prostřednictvím klasické cesty aktivace komplementu vedoucí k lýze buňky zprostředkované NK buňkami pomocí mechanismu buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách nebo fagocytózy facilitované protilátkami. Nicméně chronická perzistence antigenu společně s predominantně Th2 cytokinovým prostředím (IL-4, IL-10 a vaskulární endotelový růstový faktor) tvořeným zejména rezidentními T-regulačními buňkami (Treg) a zároveň nádorovými buňkami podporuje izotypový přesmyk do IgG4. Takto vznikající protilátky IgG4 jsou afinitně vyrazlejší v porovnání s klonálně příbuznými protilátkami IgG1 namířeny proti stejným nádorovým antigenům. Proto mohou následně specifické protilátky IgG1 a IgG4 soupeřit o vazbu nádorových antigenů, přičemž IgG4 vítězí, což má další konsekvence. IgG4 totiž mohou díky svým speciálním vlastnostem procházet výměnou Fab ramének s ostatními IgG4, což vede ke vzniku funkčně monovalentních bispecifických protilátek nebo protilátek se zvýšenou aviditou. Neschopnost IgG4 vázat komplement nebo se vázat na Fc γ -receptory buněk imunitního systému může způsobit blokádu výše uvedených mechanismů vedoucích za normálních okolností k zabití cílové nádorově změněné buňky [52]. T-regulační lymfocyty tedy společně s protilátkami IgG4 mohou negativně ovlivňovat imunitní odpověď v tom smyslu, že nádorovým buňkám umožní únik z imunitního dohledu. V současné době není jasné, zda jsou s tumorem asociované protilátky IgG4 namířeny proti nádorovým antigenům, ale nedávné studie týkající se melanomů nebo glioblastomů tomu odpovídají [55]. Celou tuto teorii o negativním vlivu IgG4 v protinádorové odpovědi imunitního systému podporuje také skutečnost, že zvýšená koncentrace IgG4 v tkáních a séru je spojena s horší prognózou některých nádorových onemocnění, jako jsou např. nádory žlu-

čových cest, pankreatu a žaludku, kolorektální karcinom nebo maligní melanom [65–68]. IgG4 také ovlivňují funkci makrofágů, které mimo jiné hrají důležitou roli v protinádorové imunitě. Makrofágy jsou nejhodněji zastoupenými buňkami v mikroprostředí solidních nádorů [69]. Bylo prokázáno, že M2a makrofágy se pod vlivem IgG4 přeměňují do M2b-like tolerogenního fenotypu a negativně ovlivňují fagocytózu cílových buněk závislou na protilátkách [70]. Přítomnost prozánětlivých M1 makrofágů v mikroprostředí nádoru je asociováno s delším přežíváním pacientů, zatímco nízký poměr M1/M2a je asociován se špatnou prognózou celé řady myších modelů maligního bujení, ale také u lidských malignit [52,69]. S tím souvisí také to, že přítomnost IgG4 navozuje M2-mikroprostředí uvnitř nádoru, což vede k horšímu průběhu nádorového onemocnění, nicméně přesný mechanismus není ještě zcela objasněn [70].

Závěr

Podtrída imunoglobulinů IgG4 zůstává i v 21. století přinejmenším částečně opředena tajemstvím. I když znalosti ohledně struktury a funkce těchto protilátek se postupně rozšiřují, jejich jasná role v patogenezi různých onemocnění a patologických stavů zůstává nejasná. Více méně regulační potenciál protilátek IgG4 se pravděpodobně negativně uplatňuje v rozvoji nádorových onemocnění, přičemž na druhou stranu se využívá k navození tolerance u alergických onemocnění. Příkladem onemocnění, která mají nejasný patogenetický vztah k podtrídě imunoglobulinů IgG4, je IgG4-asociované onemocnění. Představuje imunitně podmíněné onemocnění vyznačující se přítomností fibrózních ložisek různých orgánů lidského těla. Ta mohou na zobrazovacích metodách účinně imitovat nádorové postižení, proto je potřeba v rámci diferenciální diagnostiky nádorových onemocnění na tuto vzácnou diagnózu pomyslet.

Literatura

- Ballieux RE, Bernier GM, Tominaga K et al. Gamma globulin antigenic types defined by heavy chain determinants. *Science* 1964; 145(3628): 168–170. doi: 10.1126/science.145.3628.168.

- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38(10): 982–984. doi: 10.1007/s00535-003-1175-y.
- Konecny I. Update on IgG4-mediated autoimmune diseases: new insights and new family members. *Autoimmun Rev* 2020; 19(10): 102646. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102646.
- Jensen-Jarolim E, Bax HJ, Bianchini R et al. AllergoOncology: opposite outcomes of immune tolerance in allergy and cancer. *Allergy* 2018; 73(2): 328–340. doi: 10.1111/all.13311.
- Mikulová Š, Jílek D, Richter J. Nemoc asociovaná s IgG4: úvod, diagnostika, patogeneze; 1. část. *Alergie* 2015; 17(1): 16–24.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344(10): 732–738. doi: 10.1056/NEJM200103083441005.
- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(9): 2466–2475. doi: 10.1002/art.39205.
- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(15): e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680.
- Mikulová Š, Jílek D, Richter J. Nemoc asociovaná s IgG4: klinický obraz, organová postižení a terapie; 2. část. *Alergie* 2015; 17(2): 92–99.
- Abraham M, Khosroshahi A. Diagnostic and treatment workup for IgG4-related disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13(9): 867–875. doi: 10.1080/17446666.2017.1354698.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3061–3067. doi: 10.1002/art.34593.
- Umehara H, Okazaki K, Kawa S et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol* 2021; 31(3): 529–533. doi: 10.1080/14397595.2020.1859710.
- Urban ML, Palmisano A, Nicastro M et al. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach. *Rev Med Interne* 2015; 36(1): 15–21. doi: 10.1016/j.revmed.2014.10.008.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1): 77–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- Wallace ZS, Perugino C, Matza M et al. Immunoglobulin G4-related disease. *Clin Chest Med* 2019; 40(3): 583–597. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.005.
- Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J et al. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 223. doi: 10.1186/s13075-017-1432-8.
- Saeki T, Nishi S, Imai N et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 78(10): 1016–1023. doi: 10.1038/ki.2010.271.
- Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* 2020; 369: m1067. doi: 10.1136/bmj.m1067.
- Kamekura R, Takahashi H, Ichimiya S. New insights into IgG4-related disease: emerging new CD4+ T-cell subsets. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31(1): 9–15. doi: 10.1097/BOR.0000000000000558.
- Su Y, Sun W, Wang C et al. Detection of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. *PLoS One* 2015; 10(4): e0124233. doi: 10.1371/journal.pone.0124233.

21. Culver EL, Sadler R, Simpson D et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(5): 733–743. doi: 10.1038/ajg.2016.40.
22. Tang J, Cai S, Ye C et al. Biomarkers in IgG4-related disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(2): 354–359. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.018.
23. Culver EL, Sadler R, Bateman AC et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(9): 1444–1452. doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.007.
24. Chan ASY, Mudhar H, Shen SY et al. Serum IgG2 and tissue IgG2 plasma cell elevation in orbital IgG4-related disease (IgG4-RD): potential use in IgG4-RD assessment. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(11): 1576–1582. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310148.
25. Karim AF, Eurelings LEM, Bansie RD et al. Soluble interleukin-2 receptor: a potential marker for monitoring disease activity in IgG4-related disease. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 6103064. doi: 10.1155/2018/6103064.
26. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 190–195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
27. Karim AF, Bansie RD, Rombach SM et al. The treatment outcomes in IgG4-related disease. *Neth J Med* 2018; 76(6): 275–285.
28. Adam Z, Chovancová Z, Nová M et al. Remission of the disease associated/related with immunoglobulin IgG4 accompanied by multiple lymphadenopathy after treatment with rituximab and dexamethasone: a case report. *Vnitr Lek* 2018; 64(3): 290–299.
29. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1755–1762. doi: 10.1002/art.27435.
30. Perugino CA, Stone JH. Treatment of IgG4-related disease: current and future approaches. *Z Rheumatol* 2016; 75(7): 681–686. doi: 10.1007/s00393-016-0142-y.
31. Omar D, Chen Y, Cong Y et al. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(4): 718–726. doi: 10.1093/rheumatology/kez380.
32. Sica A, Casale B, Spada A et al. Differential diagnosis: retroperitoneal fibrosis and oncological diseases. *Open Med (Wars)* 2018; 15: 22–26. doi: 10.1515/med-2020-0005.
33. Bertoglio P, Viti A, Paiano S et al. IgG4-related disease: a new challenging diagnosis mimicking lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28(3): 410–412. doi: 10.1093/icvts/ivy279.
34. Sulieman I, Mahfouz A, AlKuwarei E et al. IgG4-related disease mimicking pancreatic cancer: case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2018; 50: 100–105. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.07.030.
35. Wang Y, Chen X, Luo R et al. IgG4-related systemic disease mimicking renal pelvic cancer: a rare case. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 395. doi: 10.1186/1477-7819-12-395.
36. Ichinokawa M, Matsumoto J, Kuraya T et al. A rare case of localized IgG4-related sclerosing cholecystitis mimicking gallbladder cancer. *J Rural Med* 2019; 14(1): 138–142. doi: 10.2185/jrm.2998.
37. Hwang SM, Paik JH, Lee JY. Immunoglobulin G4-related disease mimicking lymphoma. *Ann Hematol* 2019; 98(9): 2239–2241. doi: 10.1007/s00277-019-03725-8.
38. Poo SX, Tham CSW, Smith C et al. IgG4-related disease in a multi-ethnic community: clinical characteristics and association with malignancy. *QJM* 2019; 112(10): 763–769. doi: 10.1093/qjmed/hcz149.
39. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M et al. IgG4-related disease: retrospective analysis of one hundred sixty-six patients. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2290–2299. doi: 10.1002/art.39686.
40. Tang H, Yang H, Zhang P et al. Malignancy and IgG4-related disease: the incidence, related factors and prognosis from a prospective cohort study in China. *Sci Rep* 2020; 10(1): 4910. doi: 10.1038/s41598-020-61585-z.
41. Asano J, Watanabe T, Oguchi T et al. Association between immunoglobulin G4-related disease and malignancy within 12 years after diagnosis: an analysis after longterm followup. *J Rheumatol* 2015; 42(11): 2135–2142. doi: 10.3899/jrheum.150436.
42. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012; 22(3): 414–418. doi: 10.1007/s10165-011-0520-x.
43. Ahn SS, Song JJ, Park YB et al. Malignancies in Korean patients with immunoglobulin G4-related disease. *Int J Rheum Dis* 2017; 20(8): 1028–1035. doi: 10.1111/1756-185X.13093.
44. Hirano K, Tada M, Sasahira N et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med* 2014; 53(3): 171–176. doi: 10.2169/internalmedicine.53.1342.
45. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B et al. IgG4-related disease: results from a multicenter Spanish registry. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(32): e1275. doi: 10.1097/MD.0000000000001275.
46. Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N et al. Association of IgG4-related disease with history of malignancy. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2283–2289. doi: 10.1002/art.39773.
47. Bozzalla Cassione E, Stone JH. IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29(3): 223–227. doi: 10.1097/BOR.0000000000000383.
48. Ezaki T, Akatsuka S, Sanjo T et al. Symptomatic IgG4-related prostatitis simultaneously diagnosed with aggressive prostate cancer. *Case Rep Urol* 2020; 2020: 6045328. doi: 10.1155/2020/6045328.
49. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2017; 16(10): 1049–1057. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.022.
50. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol* 2014; 5: 520. doi: 10.3389/fimmu.2014.00520.
51. Lighaam LC, Rispens T. The immunobiology of immunoglobulin G4. *Semin Liver Dis* 2016; 36(3): 200–215. doi: 10.1055/s-0036-1584322.
52. Crescioli S, Correa I, Karagiannis P et al. IgG4 characteristics and functions in cancer immunity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16(1): 7. doi: 10.1007/s11882-015-0580-7.
53. Bloom JW, Madanat MS, Marriott D et al. Intrachain disulfide bond in the core hinge region of human IgG4. *Protein Sci* 1997; 6(2): 407–415. doi: 10.1002/pro.5560060217.
54. Rispens T, Ooijevaar-de Heer P, Bende O et al. Mechanism of immunoglobulin G4 Fab-arm exchange. *J Am Chem Soc* 2011; 133(26): 10302–10311. doi: 10.1021/ja203638y.
55. Bianchini R, Karagiannis SN, Jordakieva G et al. The role of IgG4 in the fine tuning of tolerance in IgE-mediated allergy and cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21(14): 5017. doi: 10.3390/ijms21145017.
56. Davies AM, Sutton BJ. Human IgG4: a structural perspective. *Immunol Rev* 2015; 268(1): 139–159. doi: 10.1111/imr.12349.
57. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling – regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000; 28(4 Suppl): N3–12. doi: 10.1097/00003246-200004001-00002.
58. Suzuki K. Chronic inflammation as an immunological abnormality and effectiveness of exercise. *Biomolecules* 2019; 9(6): 223. doi: 10.3390/biom9060223.
59. Singh N, Baby D, Rajguru JP et al. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med* 2019; 18(3): 121–126. doi: 10.4103/aam.aam_56_18.
60. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 445–454. doi: 10.1038/nature07204.
61. Arneth B. Tumor microenvironment. *Medicina (Kaunas)* 2019; 56(1): 15. doi: 10.3390/medicina56010015.
62. Lei DK, Saltoun C. Allergen immunotherapy: definition, indications, and reactions. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40(6): 369–371. doi: 10.2500/aap.2019.40.4249.
63. Schatton T, Schütte U, Frank MH. Effects of malignant melanoma initiating cells on T-cell activation. *Methods Mol Biol* 2016; 20: 10.1007/7651_2015_299. doi: 10.1007/7651_2015_299.
64. Itakura E, Huang RR, Wen DR et al. IL-10 expression by primary tumor cells correlates with melanoma progression from radial to vertical growth phase and development of metastatic competence. *Mod Pathol* 2011; 24(6): 801–809. doi: 10.1038/modpathol.2011.5.
65. Liu Q, Niu Z, Li Y et al. Immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cell infiltration is associated with the clinicopathologic traits and prognosis of pancreatic cancer after curative resection. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65(8): 931–940. doi: 10.1007/s00262-016-1853-2.
66. Karagiannis P, Villanova F, Josephs DH et al. Elevated IgG4 in patient circulation is associated with the risk of disease progression in melanoma. *Oncoimmunology* 2015; 4(11): e1032492. doi: 10.1080/2162402X.2015.1032492.
67. Miyatani K, Saito H, Murakami Y et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis. *Virchows Arch* 2016; 468(5): 549–557. doi: 10.1007/s00428-016-1914-0.
68. Harada K, Nakanuma Y. Cholangiocarcinoma with respect to IgG4 reaction. *Int J Hepatol* 2014; 2014: 803876. doi: 10.1155/2014/803876.
69. Salah A, Li Y, Wang H et al. Macrophages as a double-edged weapon: the use of macrophages in cancer immunotherapy and understanding the cross-talk between macrophages and cancer. *DNA Cell Biol* 2021; 40(3): 429–440. doi: 10.1089/dna.2020.6087.
70. Bianchini R, Roth-Walter F, Ohradnova-Repic A et al. IgG4 drives M2a macrophages to a regulatory M2b-like phenotype: potential implication in immune tolerance. *Allergy* 2019; 74(3): 483–494. doi: 10.1111/all.13635.
71. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatologists. *Pancreas* 2011; 40(3): 352–358. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
72. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26(1): 9–42. doi: 10.1002/jhbp.596.
73. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related periarteritis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis. *Ann Vasc Dis* 2019; 12(4): 460–472. doi: 10.3400/avd.19-00085.
74. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 14–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907.
75. Kawano M, Saeki T, Nakashima H et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(5): 615–626. doi: 10.1007/s10157-011-0521-2.
76. Goto H, Takahira M, Azumi A et al. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59(1): 1–7. doi: 10.1007/s10384-014-0352-2.
77. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig* 2016; 54(2): 130–132. doi: 10.1016/j.resinv.2015.09.002.

78. Bashyam A, Nagala S, Tahir F et al. Immunoglobulin G4-related disease of the paranasal sinuses. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2018224472. doi: 10.1136/bcr-2018-224472.
79. Lee LIT, Gillibrand R, Mukerjee D et al. Isolated pulmonary IgG4-related disease mimicking lung malignancy. *BJR Case Rep* 2017; 3(3): 20160134. doi: 10.1259/bjrcr.20160134.
80. Lococo F, Di Stefano T, Rapicetta C et al. Thoracic hyper-IgG4-related disease mimicking malignant pleural mesothelioma. *Lung* 2019; 197(3): 387–390. doi: 10.1007/s00408-019-00224-5.
81. Tsuda B, Kumaki N, Ishida R et al. Distinction of IgG4-related mastitis from breast cancer: a case report. *Surg Case Rep* 2019; 5(1): 123. doi: 10.1186/s40792-019-0681-y.
82. Jearth V, Patil P, Patkar S et al. Immunoglobulin G4-related cholecystitis mimicking a locally advanced gallbladder cancer—a case report and review of literature. *Clin J Gastroenterol* 2020; 13(5): 806–811. doi: 10.1007/s12328-020-01168-7.
83. Rungsakulkij N, Sornmayura P, Tannaphai P. Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis misdiagnosed as malignancy in an area with endemic cholangiocarcinoma: a case report. *BMC Surg* 2017; 17(1): 17. doi: 10.1186/s12893-017-0214-1.
84. Lei WH, Xin J, Shao CX et al. IgG4-related kidney disease mimicking malignant ureter tumor: case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(3): e2550. doi: 10.1097/MD.00000000000002550.
85. Dum TW, Zhang D, Lee EK. IgG4-related disease in a urachal tumor. *Case Rep Urol* 2014; 2014: 275850. doi: 10.1155/2014/275850.

Rehabilitácia a pohybová aktivita u pacientov s rakovinou pľúc

Rehabilitation and physical activity of patients with lung cancer

Liška D.¹, Rutkowski S.², Lauková J.³

¹ Katedra telesnej výchovy a športu, Filozofická fakulta, Univerzita Mateja Bela, Banská Bystrica, Slovenská republika

² Department of Physical Education and Physiotherapy, Opole University of Technology, Poland

³ Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Fakulta zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Rakovina pľúc je jedným z najbežnejších zhubných nádorov na celom svete. V industriálnom svete incidencia a prevalencia rakoviny pľúc narastá. Pri patogenéze zohráva významnú úlohu vplyv životného prostredia a genetika. Dôležitú časť liečby zahŕňa rehabilitácia pacientov. Rakovina pľúc vedie ku vzniku fyzického impairmentu u pacientov. Je spojená najmä so zníženou fyzickou funkciou pacientov a zníženou kvalitou života pacientov. Rehabilitácia pacientov napomáha stabilizovať priebeh ochorenia a vedie k väčšej viere u pacientov čeliť náročnému ochoreniu. Dôležitú časť rehabilitácie zahŕňa funkčné vyšetrenie pacienta. Na vyšetrenie je možné využiť štandardizované testy ako 6minútový chodecký test, „chair stand“ test, „timed up and go“ test, doplnené o vyšetrenie svalovej sily a hmoty. Medzi základné terapie rehabilitácie patrí cvičenie. Pri cvičení sa využívajú základné formy ako aeróbne cvičenie a silové cvičenie. Rehabilitácia pacientov s rakovinou pľúc je spojená so zlepšením symptómov únavy a zlepšením kvality života pacientov. Ďalším významným benefitom je zlepšenie funkčnej schopnosti pacientov. **Cieľ:** Hlavným cieľom článku je zhrnúť rehabilitačné možnosti liečby u pacientov s rakovinou pľúc.

Kľúčové slova

rakovina pľúc – rehabilitácia – respiračná rehabilitácia – cvičenie – kvalita života – únavy

Summary

Background: Lung cancer is one of the most common malignancies in the world. In the industrialized world, the incidence and prevalence of lung cancer are increasing. Environmental influences and genetics play an important role in pathogenesis. A major part of treatment includes rehabilitation. Lung cancer results in impaired physical performance and poor quality of life. Rehabilitation programs contribute to stabilizing the course of the disease and lead to increased self-confidence in patients. An essential part of rehabilitation comprises functional testing of the patient including a 6-minute walk test, chair standing test, standing up and go test, likewise timed walking tests, supplemented by strength and muscle mass assessment. Physical exercise therapy includes aerobic exercise and resistance training. Rehabilitation of lung cancer patients has been shown to improve symptoms of fatigue and improve patients' quality of life. Another significant benefit is the improvement of patients' functional abilities. **Purpose:** The main aim of this article was to summarize information on rehabilitation treatment modalities in patients with lung cancer.

Key words

lung cancer – rehabilitation – respiratory rehabilitation – exercise – quality of life – fatigue

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Mgr. Dávid Liška

Katedra telesnej výchovy a športu
Filozofická fakulta, Univerzita Mateja
Bela v Banskej Bystrici
Tajovského 40
974 01 Banská Bystrica
Slovenská republika
e-mail: david.liska27@gmail.com

Obdržané/Submitted: 29. 1. 2021

Prijaté/Accepted: 6. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko202232

Úvod

Rakovina pľúc je jedným z najbežnejších zhubných nádorov na celom svete [1]. Onkologické ochorenia pľúc je možno rozdeliť na veľkobunkový karcinóm, nemalobunkový karcinóm, spinocelulárny karcinóm a adenokarcinóm. Približne 85 % pacientov s rakovinou pľúc je potvrdených ako nemalobunkový karcinóm pľúc. Takmer každé štvrté úmrtie na rakovinu je spôsobené nemalobunkovým karcinómom pľúc. V industriálnom svete incidencia a prevalencia rakoviny pľúc narastá. Pri patogenéze zohráva významnú úlohu vplyv životného prostredia a genetika [2–5]. Medzi hlavný rizikový faktor patrí fajčenie [6,7]. V liečbe rakoviny pľúc sa využívajú chirurgické a farmakologické intervencie a tiež rádioterapia. Farmakoterapia a iné terapie môžu súčasne zvýšiť mieru vyliečenia, predĺžiť prežitie a zabezpečiť lepšiu kvalitu života [8–10]. Najčastejšie sa aplikuje chirurgické odstránenie u pacientov s I. a II. štádiom nemalobunkového karcinómu pľúc.

Dôležitú časť liečby zahŕňa rehabilitácia pacientov. Na začiatku rehabilitácie je fyzická schopnosť pacientov zvyčajne obmedzená základným ochorením, čo vedie aj k zníženiu pohybovej aktivity [11]. Rakovina pľúc vedie ku vzniku fyzického impairmentu u pacientov [12]. Je spojená najmä so zníženou fyzickou funkciou pacientov a zníženou kvalitou života pacientov [13]. Častým symptómom u pacientov je únava. U pacientov, ktorí prežili rakovinu pľúc, vzniká významná potreba pre zlepšenie zdravotného stavu pacientov. U pacientov sú často zaznamenané psychické zmeny [14,15]. Rehabilitačná liečba je vykonávaná fyzioterapeutom a fyziatrom. Rehabilitačná liečba sa môže vykonávať v hospitalizačnej, ale aj v ambulantnej fáze. Okrem ambulantnej a nemocničnej rehabilitácie je možné využiť aj domácu rehabilitáciu [16,17]. Rehabilitácia u pacientov s rakovinou pľúc tvorí tiež dôležitú psychologickú podporu. Rehabilitácia pacientov napomáha stabilizovať priebeh ochorenia a vedie k väčšej viere u pacientov čeliť náročnému ochoreniu [18]. Liečba karcinómu pľúc je spojená so psychickým a fyzickým stresom u často polymorbidných pacientov [19].

Operačná liečba je asociovaná so znížením svalovej hmoty a svalovej sily [20]. Ďalším dôležitým faktorom pre rehabilitáciu je prítomnosť bolesti [21]. Táto bolesť je často hlásená u pacientov [22]. Bolesť u pacientov s rakovinou pľúc je spojená s depresiou, úzkosťou a poruchami spánku. Bolesť súvisiaca s rakovinou má veľký vplyv na zníženie kvality života pacientov [23]. Samotný nádor môže spôsobiť bolesť a problémy s muskuloskeletálnym aparátom. Pacienti môžu čeliť strachu a depresii, sociálno-ekonomickým problémom a riziku trvalého postihnutia. Pacienti s rakovinou pľúc majú komplexnú plejádu príznakov, ktoré negatívne ovplyvňujú ich fyzickú funkciu a zhoršujú činnosti každodenného života. Následky multimodálnych intervencií sa môžu líšiť podľa zvoleného postupu, ako je chirurgický zákrok, rádioterapia, chemoterapia a hormonálna alebo imunitná liečba.

Rehabilitácia u pacientov môže viesť aj ku zlepšeniu strachu a relapsu ochorenia, dýchavičnosti a dusenia. Rehabilitácia môže napomôcť ovplyvniť aj psychologické problémy spojené s rakovinou pľúc.

Funkčné vyšetrenie pacienta

Funkčné testovanie stavu pacienta hrá dôležitú úlohu v určení fyzickej zdatnosti pacientov s rakovinou pľúc. Ďalšiu významnú úlohu plní v predoperačnom vyšetrení pacientov. Známym testom na určenie fyzickej funkcie je 6minútový test chôdze. Jeho validitu testovali Wesolowski et al [24]. U pacientov s vyššou funkčnou zdatnosťou bolo zaznamenané nižšie riziko vzniku komplikácií po operácii v porovnaní s tými, ktorí mali nižšiu funkčnú schopnosť. Na benefit predoperačného vyšetrenia poukázala aj štúdia od Marjanski et al [25]. U pacientov, ktorí nedokázali prejsť viac ako 500 m za 6 minút, bolo zaznamenané vyššie riziko vzniku postoperačných komplikácií a dĺžky hospitalizácie. V štúdií od Hattori et al [26] korelovala nižšia funkčná schopnosť pacientov v 6minútovom teste chôdze s vyšším výskytom pneumónie po resekcii pľúc.

Medzi ďalšie testy, ktoré je možné využiť, patrí timed up and go test. Je jednoduchý, používaný na hodnotenie

mobility človeka a vyžaduje statickú aj dynamickú rovnováhu. Meria čas, ktorý pacient potrebuje, aby vstal zo stoličky, prešiel 3 m, otočil sa, vrátil sa späť na stoličku a sadol si. Ďalšiu variantu predstavuje chair stand test. Tento test je na meranie sily nôh u pacientov a starších osôb [27], pri ktorom sa pacienti opakovane stavajú na 30 s zo stoličky. Okrem toho dôležitú časť funkčného vyšetrenia tvorí vyšetrenie svalovej sily a svalovej hmoty.

Okrem základných funkčných testov je možné využiť aj spiroergometriu. Spiroergometria slúži na funkčné výkonnostné vyšetrenie pacientov [28]. Prostredníctvom spiroergometrie sa vyhodnocuje výkon, energetický metabolizmus počas cvičenia a výkon kardiovaskulárneho a pulmonárneho systému. Pomocou spiroergometrie u pacientov s rakovinou pľúc je možné získať kompletné hodnotenie telesnej zdatnosti a funkčného výkonu pacienta, čo môže optimalizovať zaťaženie, ktoré je pacient schopný tolerovať.

Cvičenie

Cvičenie predstavuje naplánovanú fyzickú aktivitu s cieľom zlepšiť fyzickú zdatnosť, zatiaľ čo fyzická aktivita sa vzťahuje na akýkoľvek telesný pohyb vyvolaný kostrovými svalmi, ktorý vedie k výdaju energie [29]. Zvýšenie telesnej aktivity je jedným z dôležitých nefarmakologických opatrení pri liečbe širšieho spektra ochorení. Cvičenie nielenže predchádza a pomáha kontrolovať priebeh symptómov rakoviny, ale pomáha aj pri zlepšovaní fyzickej funkcie, kardio-respiračnej zdatnosti a kvality života pacientov. Medzi základné formy cvičenia patrí aeróbne cvičenie a silové cvičenie. Základnú formu aeróbného cvičenia predstavuje chôdza [30–32]. Medzi ďalšie typy cvičenia patrí plávanie, nordic walking, bicyklovanie [33]. Aeróbne cvičenia boli historicky prvé, ktoré sa aplikovali pri liečbe onkologických ochorení [34]. Ďalším častým typom cvičenia v liečbe je silové cvičenie. Silové cvičenie je cvičenie využívajúce odpor k stimulácii svalovej kontrakcie. Silové cvičenie vedie tiež k zlepšeniu pohyblivosti kĺbov a zvýšeniu sily svalov, šliach a väzov. Okrem základných typov cvičenia je

možné využiť aj špeciálne metodiky zamerané na problémy muskuloskeletálneho charakteru ako dynamická neuromuskulárna stabilizácia (DNS), joga, pilates, SM systém, akrálna koaktivačná terapia, Mckenzie koncept.

Účinnosť aeróbného cvičenia bola overená v štúdiu od Riesenberga et al [35]. Súbor tvorilo 48 pacientov po operácii, rádioterapii alebo chemoterapii. Rehabilitačný program trval 28 dní. U pacientov bolo zaznamenané zlepšenie fyzického výkonu na stacionárnom bicykli (68 ± 3 až 86 ± 4 W; $p < 0,001$) a v 6minútovom teste chôdze (322 ± 11 až 385 ± 13 m; $p < 0,001$). Zaznamenané bolo tiež zníženie tepu a zlepšenie srdcovej variability. U pacientov tiež nastalo zlepšenie kvality života (48 ± 3 až 62 ± 2 ; $p < 0,001$) a zlepšenie symptómov únavy (66 ± 3 až 41 ± 4 ; $p < 0,001$).

Kombináciu aeróbného cvičenia a intenzívneho respiračného tréningu testoval v randomizovanej štúdiu autorov Messaggi-Sartor et al [36]. Súbor tvorilo 37 pacientov po resekcii. Pacienti podstúpili 24 terapií cvičením pod dozorom. Pacienti cvičili 3x týždenne po dobu ôsmich týždňov. U pacientov nastalo zlepšenie VO_{2peak} (95% CI 0,06–4,20).

Efektivitu cvičenia u pacientov počas chemoterapie testovali Rutkowska et al [37]. Intervenčnú skupinu tvorilo 20 pacientov a kontrolnú 10. Rehabilitácia pacientov počas chemoterapie trvala 4 týždne a zahŕňala respiračné cvičenia, chôdzu, nordic walking a stacionárny bicykel. U pacientov bolo zaznamenané zlepšenie fyzickej funkcie v 6m teste chôdze (486 ± 92 vs. 531 ± 103 m; $p = 0,01$), timed up and go teste ($6,3 \pm 1,0$ vs. $6,0 \pm 1,1$ s; $p = 0,01$), chair stand teste ($13,3 \pm 2,8$ vs. $14,3 \pm 3,4$; $p = 0,001$) a zlepšenie sily horných končatín ($18,4 \pm 3,1$ vs. $20,4 \pm 3,5$; $p = 0,001$).

Respiračná rehabilitácia

Respiračná rehabilitácia predstavuje terapiu zameranú pre pacientov so symptómami súvisiacimi so zhoršenou funkciou pľúc. Začala sa aplikovať u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc [38–40]. Patrí medzi štandardnú liečbu u pacientov s rakovinou pľúc [41]. Respiračná rehabilitácia je zameraná na zlepšenie fyzického a psychického stavu

pacienta [42]. Primárnym cieľom respiračnej rehabilitácie je zlepšiť fyzickú funkciu, funkčný stav pacienta a kvalitu života pacientov. Tieto ciele môžu byť dosiahnuté cvičením, vzdelávaním pacientov a behaviorálnymi a psychosociálnymi intervenciami [43]. Pri respiračnej rehabilitácii je dôležitý konkrétny stanovený liečebný plán pre liečbu pacientov. Do vyšetrenia respiračnej rehabilitácie by mala byť zaradená cvičebná kapacita pacienta, štandardizované vyšetrenie kvality života a dyspnoe u pacientov, ktoré poskytnú informácie na individuálnu preskripciu terapie. Významnú časť respiračnej rehabilitácie zahŕňa aj edukácia. Benefit dychových cvičení bol overený v štúdiu od Liu et al [44]. Do analýzy bolo zahrnutých 15 randomizovaných štúdií ($n = 870$). Dychové cvičenia boli spojené so zlepšením fyzického zdravia počas 6minútového testu. U pacientov sa tiež zlepšili symptómy dyspnoe.

Účinnosť respiračnej rehabilitácie bola testovaná v štúdiu od Tarumi et al [45]. Súbor tvorilo 82 pacientov po resekcii a s následnou chemoterapiou. Všetci pacienti podstúpili respiračnú rehabilitáciu, ktorá trvala 10 týždňov. Zaznamenané bolo zvýšenie vitálnej kapacity pľúc ($+6,4$ %; $p = 0,096$) a výdychový objem ($+10,4$ %; $p < 0,0001$). Zlepšenie funkcie pľúc bolo zaznamenané aj v štúdiu od Hashmi et al [46].

Efektivitu respiračnej rehabilitácie testovali aj v randomizovanej štúdiu od Morano et al [47]. U pacientov bolo zaznamenané zníženie fibrinogénu ($F(1, 22) = 0,57$; $p < 0,0001$). Hodnoty albumínu ovplyvnené neboli ($F(1, 22) = 0,96$; $p = 0,37$). U pacientov bolo tiež zaznamenané zlepšenie fyzickej výkonnosti ($F(1, 22) = 0,60$; $p = 0,001$), úzkosti ($F(1, 22) = 0,60$; $p = 0,002$) depresie ($F(1, 22) = 0,74$; $p = 0,02$) a kvality života ($F(1, 22) = 0,83$; $p = 0,07$). Účinnosť respiračnej rehabilitácie po resekcii testovali aj Janssen et al [48]. Súbor tvorilo 50 pacientov, u ktorých bolo zaznamenané zlepšenie únavy, kvality života, funkčnej schopnosti a funkčnej kapacity ($p \leq 0,01$).

Ovplyvnenie únavy u pacientov a rehabilitácia

Únava spojená s rakovinou pľúc je časťm symptómom. Únava spojená s ra-

kovinou je invalidizujúca a znepokojujúca z pohľadu pacienta. Okrem toho únava súvisiaca s rakovinou ovplyvňuje normálne fungovania a zasahuje do činnosti každodenného života pacientov. Veľká časť pacientov udáva únavu ako jednu z najčastejších komplikácií rakoviny pľúc. Historicky sa pacientom s rakovinou pľúc odporúčalo, aby obmedzili fyzické aktivity a venovali viac času odpočinku. Rastúce dôkazy však poukázali na to, že cvičenie aj fyzická aktivita by mohli byť bezpečný a prospešný spôsob zvládania únavy pre pacientov s rakovinou pľúc. Cieľom od analýzy od Paramanandama a Dunna [49] bolo otestovať vplyv cvičenia na zníženie únavy pacientov. Do analýzy bolo zahrnutých desať článkov. Cvičenie viedlo ku zníženiu únavy pacientov.

Skoré zahájenie rehabilitácie u pacientov by mohlo viesť ku redukcii únavy. Tento predpoklad bol overený v randomizovanej štúdiu od Quist et al [50]. Súbor tvorilo 119 pacientov, ktorí boli zaradení do skupiny skorej rehabilitácie, a 116 pacientov, ktorí absolvovali neskoršiu rehabilitáciu. Zaznamenaný bol signifikantný benefit u pacientov po 14 týždňoch po operácii ($p = 0,0018$). Tento benefit nebol zaznamenaný po 26 týždňoch ($p = 0,926$).

Kvalita života

Kvalita života súvisiaca so zdravím, vrátane fyzického, psychologického a sociálneho fungovania, sa stala dôležitou témou v klinickej onkológii počas a po liečbe rakoviny pľúc [51]. Onkologické ochorenie a náročná liečba je spojené so znížením kvality života. Medzi faktory, ktoré negatívne ovplyvňujú kvalitu života, je stav po chirurgickom zákroku, rozsah resekcie, pooperačne bolesti, prítomné komorbidity, narušená nálada a únava. Cieľom štúdie od Sommer et al [52] bolo otestovať efekt účinnosť rehabilitácie na kvalitu života u pacientov po resekcii. Súbor tvorilo 44 pacientov, ktorí podstúpili 12týždňovú rehabilitáciu v podobe cvičenia pod dozorom 2x týždenne. U pacientov bolo zaznamenané zlepšenie pocitu zdravia ($p < 0,0001$), kvality života ($p = 0,0032$) a mentálneho zdravia ($p = 0,0004$).

Rehabilitácia pacientov v predoperačnej fáze

Významnú časť rehabilitácie zahŕňa rehabilitácia v predoperačnej fáze [53]. Predoperačné cvičenie môže zlepšiť prežívanie a znížiť riziko pooperačných komplikácií [52]. Predoperačná rehabilitácia sa označuje pojmom prehabilitácia. Prehabilitácia zahŕňa cvičenie pred operáciou [54]. Cieľom prehabilitácie je maximalizovať fyzický stav pacienta pred operáciou. Prehabilitácia je súčasťou klinickej praxe na celom svete [55].

Benefit predoperačnej rehabilitácie u pacientov s rakovinou pľúc bol overený v prehľade od Steffens et al [56]. Zahrnutých bolo 13 štúdií (n = 806). Predoperačná rehabilitácia bola spojená so znížením rizika vzniku komplikácií (RR 0,52; 95% CI 0,36–0,74) a počtu dní hospitalizácie (MD –2,86 dní; 95% CI –5,40 až –0,33) v porovnaní s kontrolnou skupinou. Účinnosť intenzívnej predoperačnej rehabilitácie bola overovaná aj v randomizovanej štúdií od Lai et al [57]. Súbor tvorilo 60 starších pacientov. Cvičenie pozostávalo z kombinácie inšpiračného tréningu a aeróbného cvičenia a trvalo po dobu siedmich dní. V intervenčnej skupine bolo zaznamenané zlepšenie podľa 6minútového chodeckého testu ($28,6 \pm 18,2$ vs. $9,4 \pm 27,0$; $p = 0,029$), zvýšenie výdychového objemu ($26,2 \pm 22,5$ vs. $8,2 \pm 10,3$ l/min; $p < 0,001$). Zaznamenaná bola aj nižšia doba hospitalizácie.

Účinnosť intenzívnej rehabilitácie bola overovaná aj v štúdií od Meng et al [58] u pacientov s rakovinou pľúc a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc. Súbor tvorilo 101 pacientov, ktorí boli rozdelení na intervenčnú skupinu (n = 43) a kontrolnú skupinu (n = 58). U pacientov v intervenčnej skupine bolo zaznamenané zlepšenie funkcie pľúc.

Benefit respiračnej rehabilitácie v operačnej fáze bol overený v štúdiách od Benzo et al [59]. V prvej štúdií overovali benefit štvortýždňovej rehabilitácie u pacientov s porovnaním so štandardnou liečbou a v druhej doplnené cvičenia o inšpiračný tréning a pomalé dychové cvičenia v porovnaní so štandardnou liečbou. V intervenčných skupinách bolo zaznamenané zníženie hospitalizácie o 3 dni ($p = 0,058$) a menej

dní potrebných na aplikáciu trubice (8,8 vs. 4,3 dní; $p = 0,04$) v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Účinnosť vysoko-intenzívneho intervalového tréningu bola hodnotená v randomizovanej štúdií od Licker et al [60]. Súbor tvorilo 151 pacientov, ktorí boli randomizovane rozdelení na intervenčnú skupinu (n = 74), ktorá podstúpila vysoko-intenzívne intervalové cvičenie, a skupinu (n = 77), ktorá mala štandardnú liečbu. Vysoko-intenzívne intervalové cvičenie bolo vykonávané na stacionárnom bicykli. Zaznamenaná bola vyššia spotreba kyslíka v intervenčnej skupine pri 6minútovom teste chôdze v intervenčnej skupine ($p = 0,003$). Zaznamenané bolo tiež zlepšenie pooperačných komplikácií (23 vs. 44 %; $p = 0,018$) a výskytu atelektázy, v porovnaní s kontrolnou skupinou (12,2 vs. 36,4 %; $p < 0,001$) a dĺžky hospitalizácie.

Rehabilitácia v postoperačnej fáze

Pľúcna resekcia je v súčasnosti najefektívnejšou liečebnou metódou pri diagnostikovaní nemalobunkového karcinómu pľúc [52]. Cieľom analýzy od Sommer et al [52] bolo otestovať efektivitu cvičenia u pacientov po resekcii nemalobunkového karcinómu pľúc. Do meta-analýzy boli zahrnuté štyri randomizované štúdie (n = 262). U pacientov bol zaznamenaný signifikantný krátkodobý benefit zlepšenia fyzickej funkcie a kvality života po cvičení v porovnaní s kontrolnou skupinou. Účinnosť predoperačného cvičenia bola overovaná aj v štúdií od Sebio-Garcia et al [61]. U pacientov bola zaznamenaná zvýšená vitálna kapacita pľúc po aplikácii cvičenia (SMD = 0,38; 95% CI 0,14–0,63 a SMD = 0,27; 95% CI 0,11–0,42) Nižší čas strávený hospitalizáciou v porovnaní s kontrolnou skupinou a zníženie rizika vzniku komplikácií operácie (RR = 0,45; 95% CI 0,28–0,74).

Benefit multidisciplinárnej rehabilitácie u pacientov po toraktómii s rakovinou pľúc testoval Stigh et al [62]. Rehabilitácia pozostávala z 12 týždňov cvičenia 2x denne. Rehabilitácia začala mesiac po operácii. Súbor tvorilo 23 pacientov v intervenčnej skupine a 26 v kontrolnej skupine. V intervenčnej skupine bolo za-

znamenané zlepšenie bolesti. Zlepšila sa tiež tolerancia cvičenia. Štúdia bola však predčasne skončená kvôli zavedeniu torakoskopickej operácie.

Účinnosť rehabilitácie založenej na mobilizácii, dychových cvičeniach a cvičeniach ramena v postoperačnej fáze testoval Jonsson et al [63]. U pacientov bolo zaznamenané zvýšenie pohybovej aktivity v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Multimodálny prístup

Pri liečbe symptómov je možné využiť aj ďalšie druhy cvičenia. Tai Chi je tradičné čínske cvičenie zamerané na zlepšenie zdravia. Tai Chi predstavuje ľahkú formu cvičenia s nízkou až strednou intenzitou. Účinnosť cvičenia u pacientov s rakovinou pľúc vzhľadom na zlepšenie únavy testoval Zhang et al [64]. Cvičenie bolo aplikované každý deň, jednu hodinu počas 12 týždňov. U pacientov bolo zaznamenané zníženie skóre podľa MFSI-SF v porovnaní s kontrolnou skupinou ($59,5 \pm 11,3$ vs. $66,8 \pm 11,9$; $p < 0,05$; $53,3 \pm 11,8$ vs. $59,3 \pm 12,2$; $p < 0,05$) a tiež zlepšenie fyzického skóre ($17,5 \pm 4,4$ vs. $19,1 \pm 4,5$; $p < 0,05$). Emočné skóre ovplyvnené nebolo ($20,2 \pm 3,6$ vs. $20,0 \pm 3,5$; $p > 0,05$).

Ďalšiu možnosť predstavuje joga. Joga je tradičné cvičenie, ktoré získalo popularitu po celom svete. Účinnosť jogy v predoperačnej fáze testovali Barassi et al [65]. Súbor tvorilo 32 fajčiarov, ktorí boli randomizovane rozdelení na dve skupiny. Jedna skupina podstúpila dychové cvičenia podľa jogy a druhá skupina podstúpila len dychové cvičenia. Zaznamenané bolo zlepšenie dychovej funkcie podľa spirometrie. Podľa Barassi et al môže joga predstavovať potenciálnu terapiu v predoperačnej fáze.

Účinnosť akupresúry s cieľom zlepšenie kvality života a dyspney u pacientov s rakovinou pľúc testoval v randomizovanej štúdií Doğan et Taşçı [66]. Pacienti dostávali akupresúru 2x denne po dobu štyroch týždňov. Aplikácia akupresúry viedla ku zlepšeniu symptómov dyspney a kvality života u pacientov s rakovinou pľúc. Ďalšiu potenciálnu komplementárnu terapiu predstavuje akupunktúra. Účinnosť bola overovaná v randomizovanej štúdií od Cheng et al [67]. U pa-

cientov bolo zaznamenané zlepšenie únavy ($p < 0,01$).

Záver

Rehabilitácia pacientov s rakovinou pľúc predstavuje dôležitú časť terapie v predoperačnej a postoperačnej fáze. Rehabilitácia pacientov s rakovinou pľúc je spojená so zlepšením fyzickej funkcie, únavy a kvality života u pacientov. Rehabilitácia v predoperačnej fáze je spojená so znížením rizika komplikácií po operácii.

Literatura

- Lübbe AS, Riesenbergh H, Baysal B et al. Rehabilitation of lung cancer patients. *Pneumologie* 2008; 62(8): 502–506. doi: 10.1055/s-2008-1038195.
- Hao JQ, Nong JY, Zhao D et al. The significance of siglec-15 expression in resectable non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2020; 67(6): 1214–1222. doi: 10.4149/neo_2020_200220N161.
- Wei CM, Zhao XF, Qiu HB et al. The long non-coding RNA PVT1/miR-145-5p/ITGB8 axis regulates cell proliferation, apoptosis, migration and invasion in non-small cell lung cancer cells. *Neoplasma* 2020; 67(4): 802–812. doi: 10.4149/neo_2020_190723N657.
- Qiu Z, Pan XX, You DY. Lncrna dscam-as1 promotes non-small cell lung cancer progression via regulating mir-577/hmgb1 axis. *Neoplasma* 2020; 67(4): 871–879. doi: 10.4149/neo_2020_190826N821.
- Niazil Z, Garazhian E, Esfandi F et al. Expression analysis of the long non-coding RNA LINC01433 in lung cancer. *Klin Onkol* 2019; 32(6): 453–455. doi: 10.14735/amko2019453.
- Venclíček O. External lung cancer risk factors in non-smokers. *Onkologie* 2020; 14(1): 45–46.
- Bencko V, Appelman C. Chronic stress as a risk factor for the incidence and progression of cancer? *Prakt Lék* 2019; 99(1): 18–20.
- Bilek O, Bohovicová L, Demlová R et al. Non-small cell lung cancer – from immunobiology to immunotherapy. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 4): 78–87.
- Kadlec B. The role of immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Onkologie* 2018; 12(4): 185–193. doi: 10.36290/xon.2018.034.
- Svatoň M. Prognostic and predictive markers in non-small cell lung cancer (NSCLC) – 1st part. *Onkologie* 2019; 13(5): 233–236.
- Bade BC, Thomas DD, Scott JB et al. Increasing physical activity and exercise in lung cancer: reviewing safety, benefits, and application. *J Thorac Oncol* 2015; 10(6): 861–871. doi: 10.1097/JTO.0000000000000536.
- Gajra A, Marr AS, Ganti AK. Management of patients with lung cancer and poor performance status. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12(7): 1015–1025. doi: 10.6004/jnccn.2014.0098.
- Spruit MA, Janssen PP, Willemsen SCP et al. Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study. *Lung Cancer* 2006; 52(2): 257–260. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.01.003.
- Mravec B, Dubravicky J, Tibensky M et al. Effect of the nervous system on cancer: analysis of clinical studies. *Bratisl Lek Listy* 2019; 120(2): 119–123. doi: 10.4149/BLL_2019_019.
- Čelko J, Malay M, Mašán J et al. Movement activity and cognitive functions. *Zdravotnické Listy* 2020; 8(2): 28–34.
- Edbrooke L, Denehy L, Granger CL et al. Home-based rehabilitation in inoperable non-small cell lung cancer: the patient experience. *Support Care Cancer* 2020; 28(1): 99–112. doi: 10.1007/s00520-019-04783-4.
- Laurent H, Galvaing G, Thivat E et al. Effect of an intensive 3-week preoperative home rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease eligible for lung cancer surgery: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7(11): e017307. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017307.
- Chang P-H, Lin C-R, Lee Y-H et al. Exercise experiences in patients with metastatic lung cancer: a qualitative approach. *PLoS One* 2020; 15(4): e0230188. doi: 10.1371/journal.pone.0230188.
- Bayly JL, Lloyd-Williams M. Identifying functional impairment and rehabilitation needs in patients newly diagnosed with inoperable lung cancer: a structured literature review. *Support Care Cancer* 2016; 24(5): 2359–2379. doi: 10.1007/s00520-015-3066-1.
- Salhi B, Huyse W, Van Maele G et al. The effect of radical treatment and rehabilitation on muscle mass and strength: a randomized trial in stages I-III lung cancer patients. *Lung Cancer* 2014; 84(1): 56–61. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.01.011.
- Čelko J, Güth A, Malay M et al. Chronic pain and its influence via exercise. *Rehabilitácia* 2020; 57(1): 3–20.
- Pozo CLP, Morgan MAA, Gray JE. Survivorship issues for patients with lung cancer. *Cancer Control* 2014; 21(1): 40–50. doi: 10.1177/107327481402100106.
- Hung H-Y, Wu L-M, Chen K-P. Determinants of quality of life in lung cancer patients. *J Nurs Scholash* 2018; 50(3): 257–264. doi: 10.1111/jnu.12376.
- Wesolowski S, Orlowski TM, Kram M. The 6-min walk test in the functional evaluation of patients with lung cancer qualified for lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020; 30(4): 559–564. doi: 10.1093/icvts/ivz313.
- Marjanski T, Wnuk D, Bosakowski D et al. Patients who do not reach a distance of 500 m during the 6-min walk test have an increased risk of postoperative complications and prolonged hospital stay after lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47(5): e213–e219. doi: 10.1093/ejcts/ezv049.
- Hattori K, Matsuda T, Takagi Y et al. Preoperative six-minute walk distance is associated with pneumonia after lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 26(2): 277–283. doi: 10.1093/icvts/ivx310.
- Kováčiková Z, Neumannová K, Sarvestan J et al. Sit-to-stand test in fall prediction in elderly adults: what are the options of use in clinical practice? *Prakt Lék* 2020; 100(2): 78–82.
- Cramer L, Hildebrandt B, Kung T et al. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(13): 1310–1319. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.948.
- Michalická V, Pohnan R. Brain energetic demands during cognitive activities in relation to aerobic load. *Mil Med Sci Lett* 2019; 88(4): 159–165. doi: 10.31482/mmsl.2019.013.
- Poděbradská R, Baniariová K, Pekník O et al. Use of walk as a motion intervention in practice. *Rehabilitácia* 2019; 56(3): 222–229.
- Novák J. Chirurgie a tělocvik. *Prakt Lék* 2019; 99(1): 39–41.
- Vařeka I, Janura M, Vařeková R. Kineziologie chůze. *Rehabil Fyz Lék* 2018; 25(2): 81–86.
- Pupišová Z, Pupiš M, Pivovarníček P. Effects of swimming performance on a change in blood parameters. *J Phys Education Sport* 2015; 15(4): 844–848. doi: 10.7752/jpes.2015.04130.
- Nazarian J. Cardiopulmonary rehabilitation after treatment for lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5(1): 75–82. doi: 10.1007/s11864-004-0008-4.
- Riesenbergh H, Lübbe AS. In-patient rehabilitation of lung cancer patients – a prospective study. *Support Care Cancer* 2010; 18(7): 877–882. doi: 10.1007/s00520-009-0727-y.
- Messaggi-Sartor M, Marco E, Martínez-Téllez E et al. Combined aerobic exercise and high-intensity respiratory muscle training in patients surgically treated for non-small cell lung cancer: a pilot randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019; 55(1): 113–122. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05156-0.
- Rutkowska A, Jastrzebski D, Rutkowski S et al. Exercise training in patients with non-small cell lung cancer during in-hospital chemotherapy treatment: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019; 39(2): 127–133. doi: 10.1097/HCR.0000000000000410.
- Havlova M, Neumannová K, Švestkova O et al. Pulmonary rehabilitation as a part of complex therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease – Emphysema phenotype – after bronchoscopic volume reduction. *Rehabilitácia* 2018; 55(4): 260–269.
- Divisi D, Di Francesco C, Di Leonardo G et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43(2): 293–296. doi: 10.1093/ejcts/ezs257.
- Bradley A, Marshall A, Stonehewer L et al. Pulmonary rehabilitation programme for patients undergoing curative lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44(4): e266–e271. doi: 10.1093/ejcts/ezt381.
- Rivas-Perez H, Nana-Sinkam P. Integrating pulmonary rehabilitation into the multidisciplinary management of lung cancer: a review. *Respir Med* 2015; 109(4): 437–442. doi: 10.1016/j.rmed.2015.01.001.
- Nici L. Preoperative and postoperative pulmonary rehabilitation in lung cancer patients. *Thorac Surg Clin* 2008; 18(1): 39–43. doi: 10.1016/j.thorsurg.2007.10.003.
- Wang H, Liu X, Rice SJ et al. Pulmonary rehabilitation in lung cancer. *PM R* 2016; 8(10): 990–996. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.03.010.
- Liu X, Wang Y-Q, Xie J. Effects of breathing exercises on patients with lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 2019; 46(3): 303–317. doi: 10.1188/19.ONF.303-317.
- Tarumi S, Yokomise H, Gotoh M et al. Pulmonary rehabilitation during induction chemoradiotherapy for lung cancer improves pulmonary function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149(2): 569–573. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.09.123.
- Hashmi A, Baciewicz FA, Soubani AO et al. Preoperative pulmonary rehabilitation for marginal-function lung cancer patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2017; 25(1): 47–51. doi: 10.1177/0218492316683757.
- Morano MTAP, Mesquita R, Da Silva GPF et al. Comparison of the effects of pulmonary rehabilitation with chest physical therapy on the levels of fibrinogen and albumin in patients with lung cancer awaiting lung resection: a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 121. doi: 10.1186/1471-2466-14-121.
- Janssen SMJ, Abbink JJ, Lindeboom R et al. Outcomes of pulmonary rehabilitation after treatment for non-small cell lung cancer stages I to IIIa: an observational study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017; 37(1): 65–71. doi: 10.1097/HCR.0000000000000227.
- Paramanandam VS, Dunn V. Exercise for the management of cancer-related fatigue in lung cancer: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015; 24(1): 4–14. doi: 10.1111/ecc.12198.
- Quist M, Sommer MS, Vibe-Petersen J et al. Early initiated postoperative rehabilitation reduces fatigue in patients with operable lung cancer: a randomized trial. *Lung Cancer* 2018; 126: 125–132. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.025.
- Šupinová M, Janiczeková E, Kurčíková E. Quality assessment of patients life in its terminal state of the disease and their relatives. *Zdrav Listy* 2019; 7(2): 74–80.
- Sommer MS, Staerkind MEB, Christensen J et al. Effect of postsurgical rehabilitation programmes in patients operated for lung cancer: a systematic review and

- meta-analysis. *J Rehabil Med* 2018; 50(3): 236–245. doi: 10.2340/16501977-2292.
53. Sekine Y, Chiyo M, Iwata T et al. Perioperative rehabilitation and physiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53(5): 237–243. doi: 10.1007/s11748-005-0032-8.
54. Templeton R, Greenhalgh D. Preoperative rehabilitation for thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32(1): 23–28. doi: 10.1097/ACO.0000000000000668.
55. Granger CL. Physiotherapy management of lung cancer. *J Physiother* 2016; 62(2): 60–67. doi: 10.1016/j.jphys.2016.02.010.
56. Steffens D, Beckenkamp PR, Hancock M et al. Preoperative exercise halves the postoperative complication rate in patients with lung cancer: a systematic review of the effect of exercise on complications, length of stay and quality of life in patients with cancer. *Br J Sports Med* 2018; 52(5): 344. doi: 10.1136/bjsports-2017-098032.
57. Lai Y, Huang J, Yang M et al. Seven-day intensive preoperative rehabilitation for elderly patients with lung cancer: a randomized controlled trial. *J Surg Res* 2017; 209: 30–36. doi: 10.1016/j.jss.2016.09.033.
58. Meng S, Yang F, Dai F et al. Effect of a high intensive preoperative rehabilitation on the perioperative complications in patients with chronic obstructive pulmonary disease eligible for lung cancer surgery. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2018; 21(11): 841–848. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.11.06.
59. Benzo R, Wigle D, Novotny P et al. Preoperative pulmonary rehabilitation before lung cancer resection: results from two randomized studies. *Lung Cancer* 2011; 74(3): 441–445. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.05.011.
60. Licker M, Karenovics W, Diaper J et al. Short-term preoperative high-intensity interval training in patients awaiting lung cancer surgery: a randomized controlled trial. *J Thorac Oncol* 2017; 12(2): 323–333. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.125.
61. Sebio García R, Yáñez Brage MI, Giménez Moolhuyzen E et al. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23(3): 486–497. doi: 10.1093/icvts/ivw152.
62. Stigt JA, Uil SM, van Riesen SJH et al. A randomized controlled trial of postthoracotomy pulmonary rehabilitation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8(2): 214–221. doi: 10.1097/JTO.0b013e318279d52a.
63. Jonsson M, Hurtig-Wennlöf A, Ahlsson A et al. In-hospital physiotherapy improves physical activity level after lung cancer surgery: a randomized controlled trial. *Physiotherapy* 2019; 105(4): 434–441. doi: 10.1016/j.physio.2018.11.001.
64. Zhang L-L, Wang S-Z, Chen H-L et al. Tai chi exercise for cancer-related fatigue in patients with lung cancer undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51(3): 504–511. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.11.020.
65. Barassi G, Bellomo RG, Di Iulio A et al. Preoperative rehabilitation in lung cancer patients: yoga approach. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1096: 19–29. doi: 10.1007/5584_2018_186.
66. Doğan N, Taşçı S. The effects of acupressure on quality of life and dyspnea in lung cancer: a randomized, controlled trial. *Altern Ther Health Med* 2020; 26(1): 49–56.
67. Cheng C-S, Chen L-Y, Ning Z-Y et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in lung cancer patients: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Support Care Cancer* 2017; 25(12): 3807–3814. doi: 10.1007/s00520-017-3812-7.

Kapecitabin v léčbě análního spinocelulárního karcinomu

Capecitabine in the treatment of anal squamous cell carcinoma

Lohynská R.^{1,2}, Pechačová Z.²

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

² Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

Souhrn

Východiska: Dlaždicový anální karcinom (anal squamous cell carcinoma – ASCC) patří mezi vzácné nádory; tvoří zhruba 2 % nádorů zažívacího traktu. Cílem léčby ASCC je zachování funkčního análního svěrače a udržení co nejlepší kvality života – chirurgická excize je proto rezervována pouze pro velmi časná stadia a ve většině případů je v léčbě ASCC užívána konkomitantní chemoradioterapie (CHRT) – ozáření tumoru a spádových lymfatických uzlin s konkomitantním podáním chemoterapie na bázi mitomycinu v kombinaci s fluoropyrimidiny. Technologický rozvoj v oblasti radiodiagnostiky, nukleární medicíny a radioterapeutických metod umožnil zpřesnění stadiu i šetrnější provádění léčby. Standardním režimem CHRT byla po mnoho let kombinace mitomycinu C (MMC) s 5-fluorouracilem (5-FU), tento režim je však zatížen vysokou toxicitou. **Cíl:** Zařazení režimu 5-FU + kapecitabin přineslo možnost snížení akutní hematologické toxicity. Prospektivní randomizovaná studie fáze II EXTRA jako první prokázala onkologickou bezpečnost a příznivý profil toxicity perorálního kapecitabinu aplikovaného místo 5-FU. Redukci závažné hematologické toxicity i onkologickou non-inferioritu režimu s kapecitabinem prokázalo dalších 9 analýz, které jsou ve sdělení prezentovány. **Závěr:** Většina mezinárodních doporučení, jako National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, European Society of Surgical Oncology, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, French Intergroup a British National Guidelines, zařadila kapecitabin jako bezpečnou alternativu k 5-FU v léčbě análního karcinomu. Výhodou jsou prokázané výborné léčebné výsledky (non-inferiorita ve srovnání se standardními režimy), významná redukce toxicity i pohodlnost ambulantního podání perorálního kapecitabinu.

Klíčová slova

anální karcinom – konkomitantní chemoradioterapie – mitomycin C – kapecitabin – 5-fluorouracil

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a FTN Praha

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: radka.lohynska@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 3. 2021

Přijato/Accepted: 30. 5. 2021

doi: 10.48095/ccko202238

Summary

Background: Anal squamous cell carcinoma (ASCC) is a rare tumor; it accounts for about 2% of gastrointestinal tumors. The goal of the treatment is to preserve the anal sphincter and maintain the quality of life; surgical excision is therefore reserved only for very early stages and in vast majority of cases concomitant chemoradiotherapy (CRT) is indicated, i.e. pelvic irradiation and concomitant mitomycin-based chemotherapy. Technological development in the field of radiodiagnostics, nuclear medicine and radiation therapy has improved the disease staging and enabled more gentle treatment. The standard regimen of chemotherapy has been based on the combination of mitomycin C (MMC) with 5-fluorouracil (5-FU) for many years, with high toxicity. **Purpose:** The administration of 5-FU + capecitabine regimen provided an opportunity to reduce acute haematological toxicity. A prospective randomized phase II trial EXTRA demonstrated the oncological safety and good toxicity profile of oral capecitabine administered instead of 5-FU. The reduction of severe haematological toxicity and oncological non-inferiority of the capecitabine regimen was also demonstrated by other nine analyses presented in this article. **Conclusion:** Most international guidelines published by societies such as the National Comprehensive Cancer Network, the European Society for Medical Oncology or the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology have accepted capecitabine as a safe alternative to 5-FU in the treatment of ASCC and CRT regimen with oral capecitabine becoming the standard. The advantages are: proven excellent treatment results (non-inferiority towards standard regimens), significant reduction of various types of toxicity and the convenience of outpatient oral capecitabine.

Key words

anal cancer – concomitant chemoradiotherapy – mitomycin C – capecitabine – 5-fluorouracil

Úvod

Dlaždicový anální karcinom (anal squamous cell carcinoma – ASCC) patří mezi vzácné nádory – tvoří zhruba 2 % nádorů zažívacího traktu. V roce 2018 byla incidence v ČR 1,54/100 000 obyvatel a mortalita činila 0,75/100 000 obyvatel. Incidence mírně narůstá [1]. Častější je výskyt ASCC u žen, nejčastěji bývá diagnostikován ve věku 60–75 let. Zhoubné nádory postihují anální kanál nebo anální okraj (kůže do 5 cm od análního kanálu). V oblasti análního kanálu se mohou vyskytnout i jiné histologické typy, druhý nejčastější je adenokarcinom (10 %) a melanom (< 5 %). Etiologicky se kromě vysoce rizikových papilomavirů uplatňuje vliv kouření a imunosuprese (způsobená věkem, závažnými komorbiditami a stavy po transplantacích orgánů či v souvislosti s přítomností jiné malignity) [2,3].

Cílem léčby ASCC je zachování funkčního análního svěrače s udržení co nejlepší kvality života nejen po léčbě, ale i během kurativní radioterapie (RT) či chemoradioterapie (CHRT). Standardem léčby pokročilejších tumorů je CHRT – ozáření tumoru a spádových lymfatických uzlin s konkomitantním podáním chemoterapie (CHT) na bázi fluoropyrimidinů a mitomycinu [4]. Chirurgická excize je vyhrazena pouze pro definovanou podskupinu velmi časných stadií. V paliativních režimech se uplatňuje především fluorouracil v kombinaci s cisplatinou [5] a recentně i imunoterapie [6].

Ačkoli incidence ASCC narůstá, mortalita se nezvyšuje [1], k čemuž přispívá

pokrok v podobě technologického rozvoje zobrazovacích metod radiodiagnostics, nukleární medicíny a v zásadní míře užití přesnějších a šetrnějších technik v radiační onkologii. Zpřesnění vstupního stagingu a stanovení cílových objemů pro radioterapii (RT) umožnilo využití PET/CT [7]. Zlepšení úspěšnosti léčby s dlouhodobým přežitím pacientů s sebou nese potřebu minimalizace toxicity léčby. Detailní definice cílových objemů s implementací moderních metod RT s modulovanou intenzitou svazku (radioterapie s modulovanou intenzitou záření (intensity modulated radiation therapy – IMRT), radioterapie s objemově modulovanou intenzitou (volumetric modulated arc therapy – VMAT) a technika simultánního integrovaného boostu (SIB)) umožnila přizpůsobit výši dávky riziku postižení uzlin (dose painting) a šetřit zdravé tkáně (tzv. organs at risk) [7]. Individualizace v léčbě zahrnuje i užití vhodných režimů chemoterapie s ohledem na rozsah nádorového postižení, celkový stav a komorbidity pacienta. V současné době je tak při využití recentních poznatků možno radikálně léčit většinu pacientů ambulantně, se zachováním vysoké kvality života nejen v poléčebném období, ale i během vlastní léčby.

Režimy konkomitantní chemoterapie u ASCC

Standardním režimem chemoterapie bylo po dlouhá léta podání 1 či 2 cyklů chemoterapie mitomycin C (MMC) v i.v. dávce 12 mg (10 mg pro 2 cykly)/m² v dny

radioterapie 1 a 29 s kontinuálním i.v. podáním 5-fluorouracilu (5-FU) v dávce 1 000 mg/m² v dny 1–4 a 29–32 radioterapie [5]. Nežádoucí účinky CHRT jsou hodnoceny podle kritérií Radiation Therapy Oncology Group – RTOG [8]. Mezi nejčastější vedlejší účinky CHRT patří kožní a hematologická toxicita, která u 60 % pacientů dosahuje ≥ G3 dle kritérií RTOG a u části pacientů vede k přerušení RT. Moderní techniky RT umožnily redukcii toxicity kožní a gastrointestinální (GIT) bez prodloužení celkové doby léčebného režimu [7]. Závažná hematologická toxicita byla redukována se zavedením nového režimu mitomycin + capecitabin, jak bude zdůvodněno dále.

Postavení kapecitabinu v režimech konkomitantní chemoterapie u ASCC

Byla provedena řada studií s cílem zhodnotit přínos kapecitabinu v léčbě ASCC (tab. 1).

Prospektivní randomizovaná studie fáze II EXTRA [9] prokázala onkologickou bezpečnost a příznivý profil toxicity perorálního kapecitabinu aplikovaného místo 5-FU u 31 pacientů. Režim MMC 12 mg/m² v den 1 s kapecitabinem (825 mg/m² 2× denně ve dnech RT) + RT 50,4 Gy v 28 frakcích během 5,5 týdne vedl u 58 % pacientů k dokončení CHRT dle plánu, bez prodloužení celkové doby léčby či redukce dávky. Průjem G3/4 se vyskytl u 3 % pacientů a neutropenie G3 u 10 % pacientů. Kompletní remise 4 týdny po ukončení RT dosáhlo

Tab. 1. Přehled studií srovnávajících chemoradioterapií s konkomitantním podáním režimu MMC s kapecitabinem.

Rok studie	Počet pac.	Medián věku (roky)	Design studie (RE, PR)	CHT	RT	Toxicita CAP vs. 5FU	CR (%) CAP vs. 5FU	Medián sledování (měs.)	LC (%) CAP vs. 5FU	CFI (%) CAP vs. 5FU	DFS (%) CAP vs. 5FU	OS (%) CAP vs. 5FU
2008 [9]	31	61	PR, fáze II	CAP 825 mg/m ² 2×d jen s dny RT + MMC 12 mg/m ² d1	50,4 Gy IMRT	celková ≥ G3 45 vs. 55 % (NS) HEMTOX ≥ G3 4 vs. 27 %; p = 0,001	90 (6 měs. po RT)	13,5	1 r NS	1 r NS	1 r 93,5 NS	1 r NS
2013 [10]	18	57	PR, fáze I	CAP 500–825 mg/m ² 2×d jen s dny RT + MMC 10 mg/m ² d1	49,5–59,4 Gy/33 frakcí/6,5 týdne IMRT	toxicita ≥ G3: kožní 50 %, únava 22 %, bolest 6 %	83 (6 měs. po RT)	28	NR	83	94,4	NR
2014 [11]	105	59 vs. 54	RE	5FU (750 mg/m ² d 1–5 a 29–33) vs. CAP (825 mg/m ² 2×d v dny RT) + MMC (10 mg/m ² d1)	45 Gy / 25 frakcí / 5 týdnů + boost 14,4–19,8 Gy / 8–11 frakcí nebo IMRT 49,5–59,4 Gy / 33 frakcí / 6,5 týdne	kožní G3/4 31 vs. 13 %; průměr G3/4 3 vs. 2 %; HEMTOX G3/4 6 vs. 6 %; GU 2 vs. 4 %	89,7 vs. 89,1	23 vs. 49	3 r 79 vs. 76	3 r 79 NS	3 r 79 NS	3 r 86 vs. 78 NS
2014 [12]	66	60	RE	CAP 825 mg/m ² 2×d ve dnech RT + MMC 12 mg/m ² d1	51,9 Gy / 5,5 týdne IMRT 24 % pacientů	kožní G3/4 64 %; průměr 8 %; HEMTOX NR	94	20	97	NR	94	20 měs. 95
2016 [13]	43	57	PR, fáze II	CAP 825 mg/m ² 2×d s RT + MMC 15 mg/m ² d1	50,4–54 Gy IMRT 23 % pacientů	LYM G3 11,6 %; NEU G3 6,9 %, kožní G3/4 23,2 %	86 (6 měs.)	23	93	81	NR	23 měs. 98
2016 [14]	300	59 vs. 58	RE	5FU (1 000 mg/m ² d 1–4 a 29–32) vs. CAPE (825 mg/m ² 2×d v dny RT) + MMC (10 mg/m ² d1 a 29)	55–59 Gy / 25–32 frakcí / 5–6,5 týdne	NR	NR	24 vs. 60	NR	NS	2 r 79,7 vs. 78,8	2 r 88,7 vs. 87,5
2017 [15]	107	60 vs. 59	RE	CAP 825 mg/m ² 2×d s RT + MMC 10 mg/m ² d1 a 29	IMRT 48,8–56 Gy	≥ G3 20 vs 52 %, LEU 32 vs. 54 %; průměr 2 vs. 0 %; kožní 2 vs 13 %	NR	22 vs. 49	92 vs. 93,5	89 vs. 92 NS	MFS 2 r 8 vs. 15 NS	2 r 98 vs. 87 NS

CAP – kapecitabin, cDDP – cisplatina, CFI – interval bez kolostomie, CIV – kontinuální intravenózní aplikace, CR – kompletní remise, d – den, DFS – přežití bez nemoci, 5FU – 5-fluorouracil, G – grade, Gy – Gray, HEMTOX – hematologická toxicita, CHT – chemoterapie, LC – lokální kontrola, LYM – lymfopenie, MMC – mitomycin C, NEU – neutropenie, NR – neuvedeno, NS – nesignifikanční rozdíl, OS – celkové přežití, p – pravděpodobnost, PR – prospektivní, r – rok, RE – retrospektivní, RT – radioterapie, TRO – trombocyty

Tab. 1. Přehled studií srovnávajících chemoradioterapií s konkomitantním podáním režimu MMC s kapecitabinem.

Rok studie	Počet pac.	Medián věku (roky)	Design studie (RE, PR)	CHT	RT	Toxicita CAP vs. 5FU	CR (%) CAP vs. 5FU	Medián sledování (měs.)	LC (%) CAP vs. 5FU	CFI (%) CAP vs. 5FU	DFS (%) CAP vs. 5FU	OS (%) CAP vs. 5FU
2018 [16]	147	< 65 let 58% vs. 59%; ≥ 65 let 42% vs. 41%	PR, observační, multicentrická	CAP 825 mg/m ² 2xd ve dnech RT + MMC 12 mg/m ² d1	IMRT 50,4–53,2 Gy	≥ G3 jakákoli 45 vs. 55 %; HEMTOX 4 vs. 27 %; LEU 8 vs. 18 %; TRO 0 vs. 12 %; G3 průměr 17 vs. 7 %; kožní G3 26 vs. 27 %	88 vs. 91 (6 měs. po RT)	NR	NR	1 r 77,5 vs. 91; p = 0,09 (většina již před RT)	1 r 76 vs. 79	NR
2019 [17]	68	64 vs. 58	PR	CAP 825 mg/m ² 2xd ve dnech RT + MMC 8 mg/m ² d1 vs. CIV 5FU celou dobu RT + MMC 10 mg/m ² d1	IMRT (91 %) 45–59,4 Gy	průměr G3 17 vs 16%, kožní G3 39 vs 47 %, neutropenie G3/4 14 vs 19 %, TRO G3/4 0 vs. 3 %	NR	41 vs. 64 měs.	0 vs. 13; p = 0,042	3 vs. 13; p = 0,133	3 r 100 vs. 86; p = 0,051	3 r 94 vs. 80; p = 0,197
2020 [18]	67	61	RE	CAP 825 mg/m ² 2xd s RT + cDDP 60–70 mg/m ² d1	IMRT 36–60 Gy	kožní G3/4 46 %, HEMTOX G3/4 12 %	93 (6 měs. po RT)	41 měs.	NR	1 r 90; 2 r 88	1, 2, 3 r 89, 87, 85	1, 2 r 100, 95

CAP – kapecitabin, cDDP – cisplatina, CFI – interval bez kolostomie, CIV – kontinuální intravenózní infuze, CR – kompletní remise, d – den, DFS – přežití bez nemoci, 5FU – 5-fluorouracil, G – grade, Gy – Gray, HEMTOX – hematologická toxicita, CHT – chemoterapie, LC – lokální kontrola, LYM – lymfopenie, MMC – mitomycin C, NEU – neutropenie, NR – neuvedeno, NS – nesignifikantní rozdíl, OS – celkové přežití, p – pravděpodobnost, PR – prospektivní, r – rok, RE – retrospektivní, RT – radioterapie, TRO – trombocyty

77 % pacientů a 16 % mělo parciální odpověď. Při mediánu sledování 14 měsíců se lokální recidiva vyskytla u 10 % pacientů [9].

Studie fáze I analyzovala dávku konkomitantní CHT s kapecitabinem a mitomycinem C u ASCC se SIB-IMRT (59,4 Gy v 33 frakcích / 6,5 týdne na oblast makroskopického postižení a 49,5 Gy v 33 frakcích / 6,5 týdne na elektivní lymfatické oblasti) [10]. MMC byl podán v i. v. dávce 10 mg/m² (max. 15 mg) v den 1 a kapecitabin byl eskalován v dávkách 500–825 mg/m² 2x denně ve dny RT do limitující toxicity. Maximální tolerovaná dávka kapecitabinu byla stanovena na 825 mg/m² 2x denně. Mezi nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky patřila akutní kožní toxicita G ≥ 3 (50 %), únava

(22 %) a bolest (6 %). Kompletní remise dosáhlo 83 % pacientů a u 17 % byla zjištěna parciální odpověď. S mediánem sledování 28 měsíců bylo 94,4 % pacientů bez známek progresu onemocnění [10].

Retrospektivní studie se 105 pacienty s kurativní CHRT u ASCC (T2 > 4 cm; T3, T4 N0-1 M0 nebo T1-4 N2-3 M0) srovnávala kontinuální 5-FU (750 mg/m² v dny 1–5 a 29–33) vs. kapecitabin (825 mg/m² 2x denně ve dny RT) + MMC (10 mg/m² v den 1) a RT (45 Gy v 25 frakcích na 5 týdnů + po 3 týdnech pauzy boost 14,4–19,8 Gy v 8–11 frakcích na oblast primárního tumoru a postižených uzlin) [11]. Kompletní remise dosáhlo 89,1 % pacientů s 5-FU a 89,7 % s kapecitabinem. Tříletá lokální kontrola byla 76 % s 5-FU a 79 % s kapecitabinem.

Tříleté celkové přežití bylo 78 % s 5-FU a 86 % s kapecitabinem. Přežití bez náboru bylo 65 % s 5-FU a 79 % s kapecitabinem. Analýza tak prokázala stejný účinek kapecitabinu ve srovnání s 5-FU v kombinaci s MMC. Zajímavé bylo hodnocení polymorfizmu genu pro thyridylát syntetázu (TYMS) a genu pro glutathion S-transferázu 1 (GSTT1) ve vztahu k závažné akutní toxicitě. Pacienti s nízkou expresí TYMS měli G3/4 toxicitu (kožní, GIT, genitourinární) 40 vs. 18 % u pacientů s genotypem vysoké exprese TYMS. Genotyp GSTT1 NULL byl také spojen s významně zvýšenou toxicitou (43 % G3/4 akutní kožní toxicita vs. 19 % u pacientů bez NULL genotypu) [11].

Další retrospektivní studie na 66 pacientech s mediánem sledování 20 mě-

síců popsala efekt CHT s kapecitabinem (825 mg/m² 2× denně ve dnech RT) a MMC (12 mg/m² v den 1) s RT (medián dávky 51,9 Gy / 5,5 týdne) s dosažením kompletní remise u 94 % pacientů s ASCC [12].

Užití kapecitabinu (825 mg/m² 2× denně během dnů RT) místo 5-FU mělo ve studii fáze II [13] v kurativní kombinované CHRT u ASCC s MMC 15 mg/m² v den 1 vysokou účinnost podobně jako standardní kombinace s 5-FU. Z 43 pacientů s mediánem follow-up 23,1 měsíce (4–44,4 měsíce) dosáhlo 86 % kompletní remise, 7 % partiální odpovědi a 7 % pacientů mělo progresi v 6 měsících od CHRT. Kolostomie byla zavedena u 18,6 % pacientů. Hlavní závažná akutní toxicita byla kožní G3/4 (23,2 %), a dále se vyskytla lymfopenie G3 (11,6 %) a neutropenie G3 (6,9 %) [13].

Retrospektivní analýza pacientů s ASCC stadia I–III léčených kombinací 5-FU + MMC vs. kapecitabin + MMC s kurativní CHRT 50–54 Gy u 300 pacientů [13] prokázala 2leté přežití bez nemoci 79,7 % pro kapecitabin + MMC (95% CI 71,1–88,3 %) vs. 78,8 % pro 5-FU + MMC (95% CI 73–84,6 %) a 2leté specifické přežití pro ASCC bylo 88,7 % pro kapecitabin + MMC (95% CI 81,8–95,5 %) vs. 87,5 % pro 5-FU + MMC (95% CI 82,8–92,2 %). Studie neshledala rozdíly v onkologických výsledcích léčby mezi 5-FU a kapecitabinem a vzhledem k perorálnímu podání kapecitabinu je nový režim pohodlnější a bezpečnější formou CHT bez potenciálních rizik spojených s kanylací centrálního cévního řečiště [14].

Redukce závažné hematologické toxicity s kapecitabinem byla prokázána i v další studii: G3 hematologická toxicita byla zaznamenána u 52 % v rameni s 5-fluorouracilem vs. 20 % v rameni s kapecitabinem [15].

Prospektivní hodnocení výsledků léčby ASCC v národní studii National Health Service ve Velké Británii [16] v roce 2015 proběhlo u 147 pacientů ze 40 center. Celkem 52 pacientů bylo léčeno režimem MMC + kapecitabin (kapecitabin 825 mg/m² p.o. 2× denně po pá + MMC 10 mg/m² i.v. v dny 1 a 29) a 95 pacientů režimem MMC + 5-FU. Studie prokázala onkologickou non-infe-

rioritu režimu s kapecitabinem. Celková toxicita G ≥ 3 byla nižší u kapecitabinu vs. 5-FU (45 vs. 55 %; p = 0,35), z čehož byla signifikantně nižší hematologická toxicita: G3 u kapecitabinu 4 vs. 27 % u 5-FU; p = 0,001 [16].

Kapecitabin jako alternativa 5-FU v CHRT análního karcinomu byl analyzován v retrospektivní studii ze Stanfordu u 68 pacientů [17]. Nebyl shledán rozdíl v 3letém celkovém přežití ani PFS mezi kapecitabinem a 5-FU: 94 vs. 80 % (p = 0,197) a 100 vs. 86 % (p = 0,051). Incidence lokální recidivy byla významně vyšší ve skupině s 5-FU (0 vs. 13 %, p = 0,042). Nesignifikantně kratší interval bez kolostomie byl nalezen ve skupině s 5-FU (97 vs. 87 %, p = 0,133). Toxicity byly mezi oběma skupinami srovnatelné. Nejčastěji se vyskytla akutní kožní reakce (G ≥ 2 u 77 %, bolest anální oblasti 78 % a průjem 56 %) [17].

Srovnání CHRT s cDDP (60–70 mg/m² každých 21 dní) + kapecitabin (825 mg/m² 2× denně 5 dní v týdnu) místo 5-FU s IMRT u stadia I–III ASCC prokázalo při mediánu sledování 41 měsíců kompletní remise v 6 měsících u 93 % pacientů [18]. Přežití bez nemoci v 1, 2 a 3 letech bylo 89, 87 a 85 % a celkové přežití v 1 a 2 letech bylo 100 a 95 %. Interval bez kolostomie v 1 roce po léčbě byl 90 % a ve 2 letech 88 %. Výskyt akutní toxicity G3/4 byl popsán u 61 % (převážně kožní toxicita 46 % a hematologická toxicita 12 %) [18].

Metaanalýza 6 studií s 218 pacienty prokázala srovnatelný efekt kapecitabinu a 5-FU v kombinaci s MMC v kurativní CHRT nemetastatických ASCC [19]. Dávka kapecitabinu se pohybovala v rozmezí 500–825 mg/m² 2× denně po dobu 5 dní v týdnu během RT. Medián follow-up byl 21,5 měsíce (14–23 měsíců). Kompletní remise dosáhlo 91 % (87–95 %) pacientů. Lokální recidiva se vyskytla v rozmezí 3,2–21,0 %. Kapecitabin byl potvrzen jako onkologicky přijatelná a pro pacienty pohodlnější alternativa infuzního podání 5-FU [19].

Většina mezinárodních doporučení odborných společností, jako jsou National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, European Society of Surgical Oncology,

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, French Intergroup nebo British National Guidelines, přijala kapecitabin jako bezpečnou alternativu k 5-FU v léčbě ASCC [20–23].

Novým studovaným režimem v kurativní konkomitantní chemoradioterapii je kombinace XELOX-RT s kapecitabinem (825 mg/m² 2× denně v dny 1–5 v týdnu, celkem 6 týdnů) a oxaliplatinou (50 mg/m² týdně). Studie fáze II pro ASCC stadia II–IIIB [23] byla vzhledem k toxicitě G3 (63 % pacientů) po léčbě prvních 11 pacientů (z 20 celkem) upravena a u dalších 9 pacientů byla v režimu vypuštěna chemoterapie 3. a 6. týden, což vedlo k redukci výskytu G3 toxicity na 22 % pacientů. Nebyl zaznamenán výskyt toxicity G4/5. Kompletní remise dosáhli všichni pacienti. Tříleté přežití bez nemoci bylo 90 %. Redukce chemoterapie v týdnech 3 a 6 neovlivnila onkologickou účinnost léčby [24]. Ačkoli jsou krátkodobé výsledky slibné, je třeba vyčkat dlouhodobějšího potvrzení účinku nového režimu CHT.

Závěr

Konkomitantní CHRT je standardním léčebným postupem u pokročilejších ASCC: je provedeno ozáření tumoru a spádových lymfatických uzlin s konkomitantním podáním CHT v kombinaci MMC a fluoropyrimidinu. Na základě výsledků dvou randomizovaných studií fáze II a četných retrospektivních a prospektivních studií se stala standardem konkomitantní CHT kombinace perorálního kapecitabinu s MMC, a to i navzdory tomu, že studie fáze III srovnávající konkomitantní CHRT s 5-FU + MMC vs. kapecitabin + MMC pro lokálně pokročilý ASCC nebyla provedena. Výhodou tohoto režimu jsou prokázané výborné léčebné výsledky (non-inferiorita ve srovnání se standardními režimy), příznivý bezpečnostní profil (bez rizika nefrotoxicity, bez ototoxicity nebo alopecie) s redukcí hematologické a kožní toxicity i pohodlnost ambulantního podání perorálního kapecitabinu. Většina mezinárodních odborných společností proto přijala kapecitabin jako bezpečnou alternativu k 5-FU v léčbě ASCC a zařadila režim CHRT s perorálním kapecitabinem do platných doporučení.

Literatura

1. Dušek L, Mužik J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/>.
2. Šlampa P, Petera J. Radiační onkologie. Praha: Galén Karolinum 2007: 145–152.
3. Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L. Chirurgická onkologie. Praha: Grada 2014: 565–572.
4. Národní radiologické standardy – radiační onkologie. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2/2016. [online]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/vestnik/vestnik-c-2-2016/>.
5. Modrá kniha České onkologické společnosti. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-knihacos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
6. National Comprehensive Cancer Network. Anal Carcinoma (Version 1.2021). [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf.
7. Lohynská R, Nýdlová A, Drbohlavová T et al. Hematologická toxicita u IMRT/VMAT v kurativní léčbě análního karcinomu. *Klin Onkol* 2020; 33(4): 288–294. doi: 10.14735/amko2020286.
8. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1341–1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
9. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S et al. Extra – a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1): 119–126. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.012.
10. Deenen MJ, Dewit L, Boot H et al. Simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy with concomitant capecitabine and mitomycin C for locally advanced anal carcinoma: a phase 1 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(5): e201–e207. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.008.
11. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014; 111(9): 1726–1733. doi: 10.1038/bjc.2014.467.
12. Thind G, Johal B, Follwell M et al. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I–III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014; 9: 124. doi: 10.1186/1748-717X-9-124.
13. Oliveira SC, Moniz CM, Riechelmann R et al. Phase II study of capecitabine in substitution of 5-FU in the chemoradiotherapy regimen for patients with localized squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Cancer* 2016; 47(1): 75–81. doi: 10.1007/s12029-015-9790-4.
14. Peixoto RD, Wan DD, Schellenberg D et al. A comparison between 5-fluorouracil/mitomycin and capecitabine/mitomycin in combination with radiation for anal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7(4): 665–672. doi: 10.21037/jgo.2016.06.04.
15. Goodman KA, Julie D, Cercek A et al. Capecitabine with mitomycin reduces acute hematologic toxicity and treatment delays in patients undergoing definitive chemoradiation using intensity modulated radiation therapy for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(5): 1087–1095. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.022.
16. Jones CM, Adams R, Downing A et al. Toxicity, tolerability, and compliance of concurrent capecitabine or 5-fluorouracil in radical management of anal cancer with single-dose mitomycin-C and intensity modulated radiation therapy: evaluation of a national cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101(5): 1202–1211. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.033.
17. Pumpalova Y, Kozak MM, von Eyben R et al. Comparison of definitive chemoradiation with 5-fluorouracil versus capecitabine in anal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 605–615. doi: 10.21037/jgo.2019.02.17.
18. Rotundo MS, Zampino MG, Ravenda PS et al. Cisplatin plus capecitabine concomitant with intensity-modulated radiation therapy in non-metastatic anal squamous cell carcinoma: the experience of a single research cancer center. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920940945. doi: 10.1177/1758835920940945.
19. Souza KT, Pereira AA, Araujo RL et al. Replacing 5-fluorouracil by capecitabine in localised squamous cell carcinoma of the anal canal: systematic review and meta-analysis. *Eccancermedalscience* 2016; 10: 699. doi: 10.3332/eccancer.2016.699.
20. Benson AB 3rd, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T et al. Anal carcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(4): 449–454. doi: 10.6004/jnccn.212.0046.
21. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3): 10–20. doi: 10.1093/annonc/mdu159.
22. Muirhead R, Adams R, Gilbert D. National guidance for IMRT in anal cancer. [online]. Available from: www.anal-imrtguidance.co.uk.
23. Moureau-Zabotto L, Venderely V, Bromwitz L et al. Anal cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). *Dig Liver Dis* 2017; 49(8): 831–840. doi: 10.1016/j.dld.2017.05.011.
24. Eng C, Jácóme AA, Das P et al. A phase II study of capecitabine/oxaliplatin with concurrent radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the anal canal. *Clin Colorectal Cancer* 2019; 18(4): 301–306. doi: 10.1016/j.clcc.2019.06.003.

Praktické aspekty terapie CAR-T lymfocyty

Practical aspects of CAR-T cell therapy

Mihályová J.^{1,2}, Jelínek T.^{1,2}, Kaščák M.^{1,2}, Benková K.^{1,2}, Ďuraš J.^{1,2}, Demel I.¹, Kořístek Z.^{1,2}, Hájek R.^{1,2}

¹Klinika hematologie FN Ostrava

²Klinika hematologie LF OU

Souhrn

Východiska: Imunoterapie pomocí T lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T lymfocyty) si postupně buduje své postavení v léčbě hematologických onemocnění. V ČR jsou k únoru 2022 schváleny tři léčivé přípravky vyráběné z autologních lymfocytů pacientů a obsahující anti-CD19 CAR-T lymfocyty určené k léčbě relapsu vybraných non-hodgkinských B lymfomů a akutní B-lymfoblastické leukemie. V klinických studiích se již testují CAR-T lymfocyty zaměřené na další cíle a v brzké budoucnosti lze předpokládat využití této léčby i u dalších hematologických onemocnění. Výroba a její logistika se optimalizovaly. V oblasti řešení časných nežádoucích účinků byly získány cenné zkušenosti, což se odrazilo ve znění aktuálních doporučení European Society for Blood and Marrow Transplantation a American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Nevyřešenou otázkou zatím zůstává pozdní toxicita. Je důležité, aby pacienti, kteří podstupují tuto vysoce specifickou terapii, zůstali v dispenzarizaci specialistů několik desítek let. Stále probíhá intenzivní výzkum a vývoj, který je zaměřen na efektivitu výroby a na modifikace CAR konstruktů s cílem zvýšit jejich účinnost a současně snížit toxicitu. Významné zlepšení dostupnosti této jinak velmi nákladné léčby se očekává od vývoje univerzálních alogenních T lymfocytů, které budou exprimovat CAR podle typu cílového onemocnění. **Cíl:** Tento souhrnný článek se věnuje zásadám přípravy a podání autologních CAR-T lymfocytů.

Klíčová slova

imunoterapie – chimérický antigenní receptor – T lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem

Summary

Background: Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy has been gradually building its position in the treatment of hematological malignancies. Currently, there are three types of autologous anti-CD19 CAR-T cells approved for the treatment of selected relapsed B cell non-Hodgkin's lymphomas and acute B-lymphoblastic leukemia in the Czech Republic. Additional clinical trials are ongoing to evaluate CAR-T cell therapy that targets other tumor-specific antigens. It is expected that some of these CAR-T cells will be approved for the treatment of other hemato-oncological diagnoses in the near future. Manufacturing and management of CAR-T cell therapy have been optimized. European Society for Blood and Marrow Transplantation and American Society for Transplantation and Cellular Therapy have updated their recommendations for the management and treatment of early CAR-T cell toxicity based on valuable experience gained during several years. Nevertheless, late toxicity remains an issue. It is crucial for patients undergoing this highly specific therapy to stay in follow-up for several decades. Intensive research and development have been devoted to manufacturing new CAR constructs with higher efficacy and lesser toxicity. A significant improvement in the availability of this, otherwise very expensive treatment, is expected from universal allogeneic T cells that will express CAR binding to tumor-specific antigen. **Purpose:** This review is focused on the preparation and administration of autologous CAR-T lymphocytes.

Key words

immunotherapy – chimeric antigen receptor – chimeric antigen receptor T cells

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jana Mihályová
Klinika hematologie
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: jana.mihalyova@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 4. 2021

Přijato/Accepted: 16. 6. 2021

doi: 10.48095/ccko202244

Úvod

Léčba vybraných hematologických malignit pomocí aplikace geneticky modifikovaných autologních T lymfocytů vybavených chimérickým antigenním receptorem (CAR-T lymfocyty) patří mezi nejmodernější buněčnou léčbu. Díky expresi CAR jsou T lymfocyty schopny rozeznávat konkrétní nádorový antigen nezávisle na molekule lidského leukocytárního antigenu (human leukocyte antigen – HLA) [1–3].

Komplex CAR je složený z extracelulární části, transmembránové domény a intracelulární části. Extracelulární část je nejčastěji tvořena fragmentem scFv (single chain variable fragment), pomocí kterého lymfocyt rozeznává a váže cílový antigen nádorové buňky (tzv. target). Transmembránová doména spojuje extra- a intracelulární část. Intracelulární část obsahuje CD3 zeta řetězec (část T-buněčného ko-receptoru) a jednu nebo více kostimulačních domén (CD28, 4-1BB, CD27, OX40, ICOS a jiné) [4] (obr. 1). Po vazbě CAR na cílový antigen se aktivují intracelulární

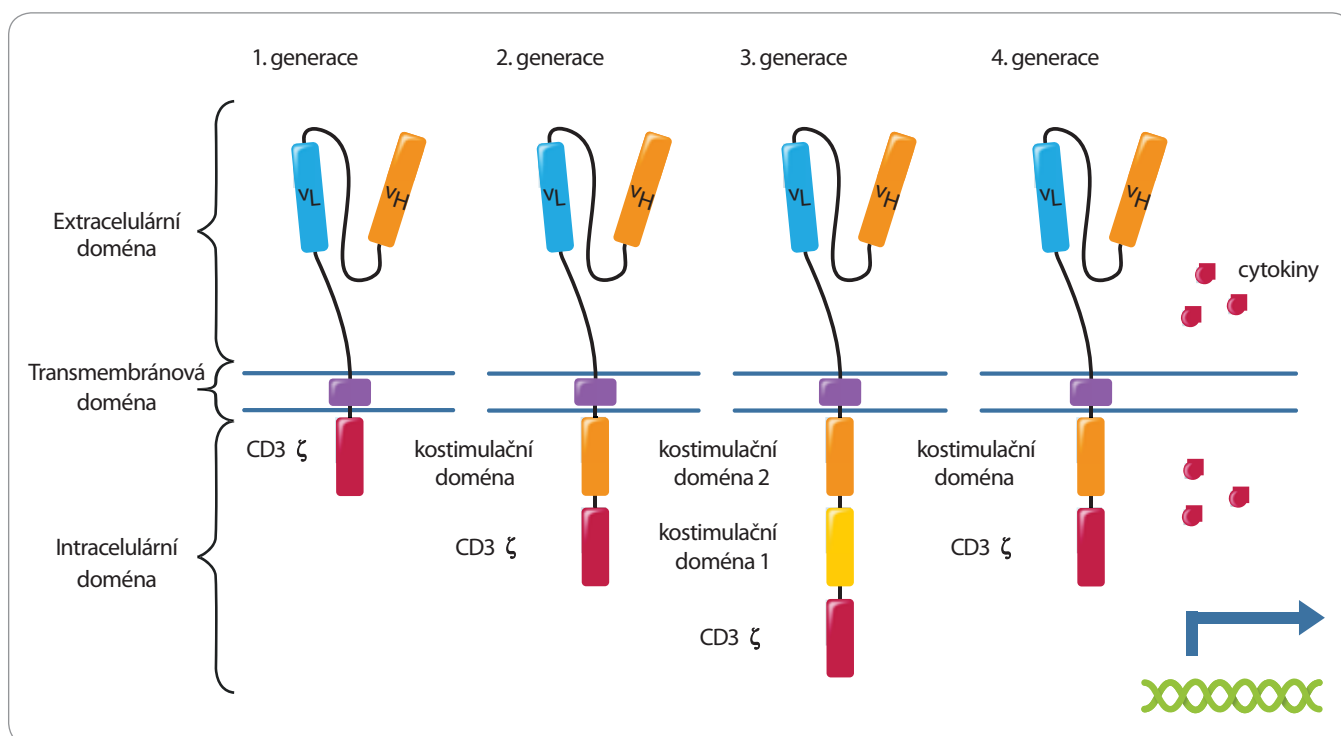
signalizační kaskády a spouští reakce podobné přirozené aktivaci cytotoxického T lymfocytu. Výsledkem je lýza nádorové buňky [5]. Novější typy CAR navíc ve své intracelulární části obsahují molekuly, které řídí např. expresi cytokinů nebo aktivují JAK-STAT signalizační dráhu a dále stimulují lymfocyt k proliferaci a přežívání [6,7]. Novější typy autologních CAR-T lymfocytů mohou obsahovat dva různé CAR (AUTO3 – anti-CD19/22 CAR-T lymfocyty) [8] nebo se lišit ve stavbě extracelulární části CAR a jsou schopné vázat dva a více antigenů [9]. Z alogenních lymfocytů je možné připravit univerzální neboli off-the-shelf CAR-T lymfocyty, které nerozeznávají alogenní antigeny, a konečné produkty tak mohou být aplikovány různým nemocným [10,11].

Tento souhrnný článek se věnuje přípravě a podání autologních CAR-T lymfocytů. Uvádí stručný přehled nejčastějších nežádoucích účinků a management jejich léčby vycházející z doporučení European Society for Blood and Marrow

Transplantation z roku 2020 [12] a American Society for Transplantation and Cellular Therapy z roku 2019 [13].

Indikace CAR-T lymfocytů v léčbě hematologických onemocnění

Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) dosud schválil tři komerční přípravky s anti-CD19 CAR-T lymfocyty. Kymriah (tisagenlecleucelum; Novartis) je indikován u pacientů s difuzním velkobuněčným B lymfomem (diffuse large B cell lymphoma – DLBCL) po selhání 2. linie léčby [14] a u pacientů do 25 let s relabovanou a/nebo refrakterní (RR) akutní B-lymfoblastickou leukémií (B-ALL) [15]. Yescarta (axicabtagenum ciloleucelum; Gilead Sciences) je určena pro nemocné s DLBCL vč. transformovaného folikulárního lymfomu (FL) a primárního mediastinálního B lymfomu po selhání 2. linie léčby [16]. V červenci 2020 schválila FDA přípravek Tecartus (brexucabtagene



Obr. 1. Struktura chimérického antigenního receptoru.

Chimérický antigenní receptor (CAR) je složený z extracelulární části, transmembránové domény a intracelulární části. Extracelulární část je nejčastěji tvořena fragmentem scFv (single chain variable fragment). Transmembránová doména spojuje intracelulární a extracelulární část receptoru. Intracelulární část je složená z CD3 zeta řetězce a kostimulačních domén. Jednotlivé generace CAR-T lymfocytů se liší počtem kostimulačních domén (1. generace – bez kostimulační domény, 2. generace – jedna kostimulační doména, 3. generace – dvě kostimulační domény, 4. a mladší generace – jedna kostimulační doména). Mladší generace navíc obsahují geny nebo vektory, které ovlivňují produkci cytokinů a jiných molekul.

Tab. 1. Minimální rozsah vyšetření v průběhu léčby CAR-T lymfocyty [12].**Doporučení European Society for Blood and Marrow Transplantation – vyšetření před indikací terapie CAR-T lymfocyty**

Potvrzení nemoci	histologie lymfatických uzlin (nádorové masy) – lymfom, IFCM – ALL
ECOG PS skóre	≤ 2
Echokardiografie a EKG	EFLK > 40 %, vyloučit perikardiální výpotek
MR mozku a likvor	u pacientů s historií infiltrace CNS nebo neurologickými projevy
Krevní obraz + diff	APN > 1×10 ⁹ /l
Biochemie	Na, K, Cl, Ca, Mg, P, glukóza, urea, kreatinin, CrCl (> 30 ml/min), bilirubin celkový (< 34 μmol/l, u pacientů s Gilbertovým syndromem < 43 μmol/l), AST (< 5× ULN), ALT (< 5× ULN), ALP, GMT, LDH, CRP, celková bílkovina, albumin
Koagulace	PT, aPTT, PT-R, aPTT-R, TT, TT-R, fibrinogen, ATIII, DD
Fertilita	HCG v krvi fertálních žen (potvrzení negativity max. 8 dnů před převodem CAR-T lymfocytů)
Virologie	anti-HIV1, anti-HIV2, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV

Doporučení European Society for Blood and Marrow Transplantation – vyšetření před leukaferézou

ECOG PS skóre	≤ 2
Chemoterapie	zahájení leukaferézy po reparaci krevního obrazu
Kortikoidy	ukončit 7 dnů před aferézou, výjimečně 3 dny (povolená je fyziologická substituce hydrokortisonu nebo max. prednisolon 5 mg/den)
HBV, HCV, HIV, syfilis	anti-HIV1, anti-HIV2, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, TPHA výsledky vyšetření nesmí být v době aferézy starší 30 dnů
Biochemie	Na, K, Cl, Ca, Mg, P, glukóza, urea, kreatinin, bilirubin celkový, AST, ALT, ALP, GMT, LDH, B2-MG, CRP, celková bílkovina, albumin
Krevní obraz	Hb > 80 g/l Hct > 0,24 APN > 1×10 ⁹ /l APLy > 0,2×10 ⁹ /l Plt > 30×10 ⁹ /l (opakovat po leukaferéze)

Doporučení European Society for Blood and Marrow Transplantation – vyšetření před lymfodepleční terapií

Klinické vyšetření	vyloučit aktivní infekci (kontraindikace k podání lymfodepleční terapie)
Echokardiografie a EKG	EFLK > 40 %, vyloučit perikardiální výpotek (vyšetření opakovat v případě, že byla v rámci bridgingu použita kardiotoxická léčba)
Krevní obraz + diff	lymfodepleční terapie je indikovaná u všech pacientů bez ohledu na WBC a APLy (Kymriah – lymfodepleční terapie lze vynechat u pacientů s WBC ≤ 1×10 ⁹ /l týden před aplikací CAR-T lymfocytů)
Biochemie	Na, K, Cl, Ca, Mg, P, glukóza, urea, kreatinin, CrCl (> 30 ml/min), bilirubin celkový (< 34 μmol/l, vyšší hodnoty jsou akceptovatelné u pacientů s Gilbertovým syndromem), AST (< 5× ULN), ALT (< 5× ULN), ALP, GMT, LDH, CRP, celková bílkovina, albumin
Koagulace	fibrinogen

Podmínkou zahájení lymfodepleční terapie je obdržení preparátu CAR-T lymfocytů na pracovišti. Výjimky mohou být pouze ve výjimečných případech po potvrzení výroby CAR-T lymfocytů farmaceutickou společností.

ALL – akutní lymfoblastická leukemie, ALT – alaninaminotransferáza, APLy – absolutní počet lymfocytů, APN – absolutní počet neutrofilů, AST – aspartátaminotransferáza, ATIII – antitrombin III, B2-MG – beta-2 mikroglobulin, CrCl – clearance kreatininu, CRP – C reaktivní protein, DD – D dimery, diff – diferenciální rozpočet bílých krvinek, ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group performance status, EFLK – ejekční frakce levé komory, Hb – hemoglobin, HBV – virus hepatitidy B, HCG – lidský choriový gonadotropin, Hct – hemtokrit, HCV – virus hepatitidy C, HIV – lidský virus imunodeficiency, IFCM – imunoflowcytometrie, LDH – laktátdehydrogenáza, WBC – absolutní počet leukocytů, Plt – trombocyty, TPHA – *Treponema Pallidum* hemaglutinace

Tab. 2. Minimální časové okno mezi protinádorovou léčbou a leukaferézou [42,43].

Doporučení European Society for Blood and Marrow Transplantation	
Alogenní transplantace kostní dřeně	1 měsíc po vysazení imunosuprese u pacientů bez známek reakce štěpu proti hostiteli
Infuze dárcovských lymfocytů	4 týdny (z hlediska vyloučení jakékoliv reakce štěpu proti hostiteli je bezpečnější interval 6–8 týdnů)
Léčba infiltrace CNS	1 týden
Vysokodávkovaná chemoterapie	3–4 týdny (vyčkat do reparace krevního obrazu)
Bendamustin	4 týdny
Cyklofosamid	1 týden
Pegylovaná asparagináza	4 týdny
Krátkodobě působící cytotoxické a antiproliferativní léky	3 dny (vyčkat do reparace krevního obrazu)
Konjugáty protilátka-léčivo (polatuzumab vedotin, inotuzumab ozogamicin)	1 týden
Blinatumomab	2 týdny
Systémové kortikoidy	7 dnů, výjimečně lze akceptovat 3 dny absolutní počet lymfocytů > 0,2×10 ⁹ /l (bez ohledu na načasování aferézy)
GCSF	1 týden
Pegylovaný GCSF	2 týdny

GCSF – faktor stimulující granulocyty

autoleucel; Gilead Sciences), tj. anti-CD19 CAR-T lymfocyty pro léčbu relabovaného/refrakterního lymfomu z pláštěvých buněk [17]. V roce 2021 FDA schválila přípravek Abecma (idecabtagen vicleucel; Ide-cel; bb2121; Bristol Myer Squibb), anti-BCMA CAR-T lymfocyty, pro léčbu mnohočetného myelomu po selhání 3. linie léčby a v únoru 2022 bude projednávat schválení ciltacabtagen autoleucelu (Cilta-cel; JNJ-68284528; Janssen/ Legend Biotech), anti-BCMA CAR-T lymfocytů ve stejné indikaci. Ve vývoji jsou další typy CAR-T lymfocytů namířených proti různým antigenům. V ČR jsou aktuálně (leden 2022) schváleny přípravky Kyriah, Yescarta a Tecartus. V tab. 1 je uvedený seznam klinických, laboratorních a zobrazovacích vyšetření v rámci screeningu pacientů vhodných k terapii CAR-T lymfocyty.

Příprava a aplikace CAR-T lymfocytů

Sběr koncentráту autologních lymfocytů pomocí leukaferézy

Leukaferéza je prvním krokem v přípravě konečného produktu. Slouží ke sběru su-

roviny pro výrobu CAR-T lymfocytů, kterou je koncentrát autologních mononukleárních buněk získávaných z periferní krve pacienta (peripheral blood – mononuclear cells – PBMCs). Tento koncentrát musí obsahovat dostatečný počet T lymfocytů pro výrobu léčivého přípravku. Doporučená hodnota koncentrace lymfocytů v krvi v době leukaferézy je > 0,2×10⁹/l. Při nižší koncentraci lymfocytů v krvi je menší pravděpodobnost výroby kvalitního buněčného koncentrátu a naopak, koncentrace lymfocytů v krvi > 0,5×10⁹/l v době sběru významně zvyšuje pravděpodobnost úspěšného sběru a výroby buněčného koncentrátu. Kumulativní dávky chemoterapeutik nebo radioterapie nepříznivě ovlivňují kvalitu cirkulujících T lymfocytů. V případě záchranné terapie podané před leukaferézou je proto potřeba počítat s časovým oknem (wash-out perioda), které minimalizuje cytotoxický vliv léčby na cirkulující lymfocyty (tab. 2). Aby byl zajištěn bezpečný proces výroby, každý pacient absolvuje před sběrem sadu laboratorních vyšetření (tab. 1). Plánování

leukaferézy je individuální a závisí na typu CAR-T lymfocytů. Farmaceutická společnost Novartis vyrábí přípravek Kymriah z kryokonzervovaných PBMCs, skládovaných max. 18 měsíců. Leukaferézu lze u části pacientů (primárně refrakterní, časná progresse po 1. linii léčby) provést před podáním 2. linie léčby, a snížit tak riziko nedostatečně výtěžného sběru. Společnost Gilead Sciences vyrábí přípravek Yescarta pouze z čerstvých, nekryokonzervovaných PMBCs. Datum leukaferézy se v případě Yescarty řídí plánovaným datem zahájení výroby CAR-T lymfocytů určeným výrobcem [12].

Bridging terapie

Časové okno mezi leukaferézou a samotným převodem CAR-T lymfocytů se pohybuje mezi 3–4 týdny [20]. V tomto období může část pacientů (zejména s agresivním průběhem nemoci) vyžadovat léčbu. Cílem je udržet kontrolu nad nemocí. Výběr terapeutického režimu závisí na rozsahu onemocnění, senzitivitě na předchozí léčbu a farmakokinetických vlastnostech zvolených protinádorových

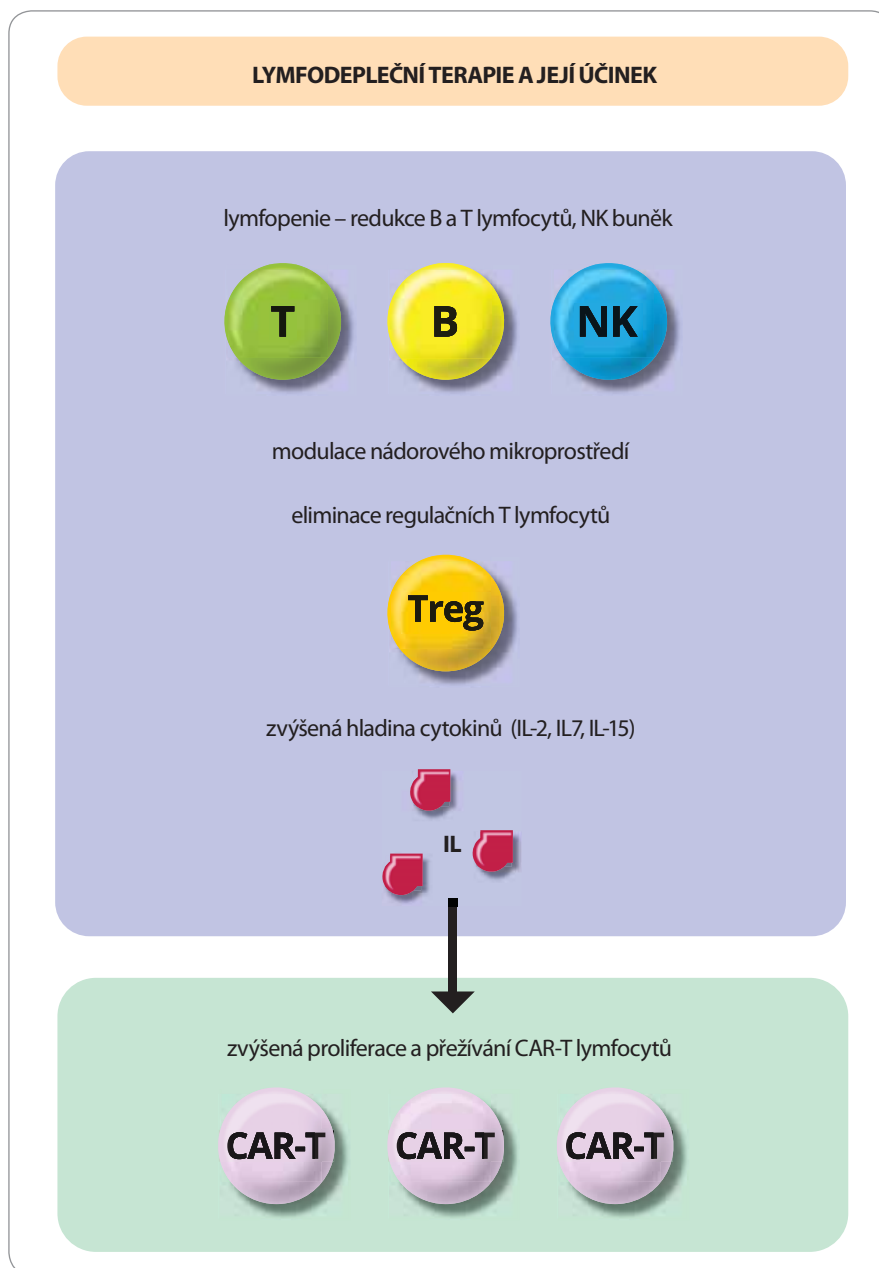
léků. Imunologická či jakákoliv jiná léčba s protražovaným účinkem (alemtuzumab, daratumumab, checkpoint inhibitory, brentuximab vedotin), která by mohla bránit přežívání a množení CAR-T lymfocytů, není vhodná. Vhodné nejsou ani myelosupresivní režimy s vysokým rizikem protražované cytopenie a infekčních komplikací. Mezi léky, které lze použít k bridging terapii, patří rituximab, gemcitabin, oxaliplatin, bendamustin, pixantron, etoposid, prokarbazin, cyklofosfamid, lenalidomid, ibrutinib, kortikoidy (prednison, dexametazon, solumedrol) a radioterapie [12].

Lymfodepleční terapie (conditioning)

Lymfodepleční terapie díky svému komplexnímu účinku vytváří vhodné prostředí pro proliferaci a přežívání CAR-T lymfocytů. Navozuje lymfopenii (redukuje počet B lymfocytů, T lymfocytů i NK buněk), zabíjí nádorové buňky a částečně mění charakter nádorového mikroprostředí [21–23]. Pozitivní vliv na funkci a přežívání transfundovaných CAR-T lymfocytů má potlačení imunosupresivního účinku regulačních T lymfocytů [22,23] a zvýšení hladiny některých cytokinů (IL-2, IL-15, IL-7) (obr. 2) [21–23]. Lymfodepleční terapie se zahajuje 3–5 dnů před převodem CAR-T lymfocytů. Nejčastěji používaným režimem je kombinace fludarabin-cyklofosfamid, alternativní možností je bendamustin, příp. pentostatin či celotělové ozáření. Individuální volba režimu u konkrétního pacienta závisí na dříve absolvované léčbě a dosažené léčebné odpovědi. Conditioning by měli absolvovat všichni nemocní bez ohledu na celkový počet leukocytů a lymfocytů (výjimku povoluje firma Novartis při aplikaci Kymriah – lymfodepleční terapii lze vynechat u pacientů s celkovým počtem leukocytů $\leq 1 \times 10^9/l$ týden před aplikací CAR-T lymfocytů). Lymfodepleční terapii lze opakovat v případě odkladu aplikace CAR-T lymfocytů a nárůstu celkového počtu leukocytů $> 1 \times 10^9/l$. Tab. 1 uvádí minimální rozsah vyšetření před zahájením conditioningu [12].

Přijetí, rozmrazení a převod CAR-T lymfocytů

Buněčný koncentrát CAR-T lymfocytů se uchovává ve vaku s kryoprotektivním



Obr. 2. Lymfodepleční terapie a její účinek.

Cílem lymfodepleční terapie je vytvořit vhodné prostředí pro proliferaci a přežívání transfundovaných CAR-T lymfocytů. Redukuje počet B a T lymfocytů i NK buněk, zabíjí nádorové buňky a částečně mění charakter nádorového mikroprostředí – potlačuje imunosupresivní účinek regulačních T lymfocytů a zvyšuje hladiny některých cytokinů (IL-2, IL-15, IL-7).

roztokem v zamražené formě až do dne převodu. Rozmrazení obvykle probíhá přímo u lůžka pacienta ve vodní lázni při teplotě okolo 37 °C. Po rozmrazení je vak aseptickým způsobem napojen na transfuzní set (transfuzní filtr 50–200 µm) a vlastní podání probíhá formou rychlé infuze nebo pomocí stříkačky (≤ 30 min po rozmrazení) cestou centrálního žil-

ního katetru. Převod CAR-T lymfocytů je ve většině případů dobře tolerovaný. K minimalizaci potenciální akutní reakce na infuzi se 30–60 min před převodem podává premedikace (paracetamol, antihistaminikum a kodein). Profylaktické podávání systémových kortikoidů je kontraindikované z důvodů jejich lymfotoxického účinku [12].

Tab. 3. Doporučení American Society for Transplantation and Cellular Therapy pro hodnocení CRS [13].

Doporučení ASTCT pro hodnocení CRS*

	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
horečka**	≥ 38 °C	≥ 38 °C	≥ 38 °C	≥ 38 °C
s hypotenzí	ne	bez nutnosti vazopresoru	vyžadující vazopresor s/bez vazopresinu	vyžadující kombinaci vazopresorů (kromě vazopresinu)
a/nebo s hypoxií	ne	oxygenoterapie ≤ 6 l/min nosem (kyslíkové brýle)	oxygenoterapie > 6 l/min (kyslíkové brýle, maska)	kontinuální přetlak v dýchacích cestách, neinvazivní plicní ventilace, umělá plicní ventilace, vysokoprůtoková nazální oxygenoterapie

* Stupeň CRS se hodnotí podle nejzávažnějšího příznaku. Teplota se nevyužívá k určení grade CRS u pacientů, kteří dostali antipyretikum, anti-IL-6 terapii nebo kortikoidy. V takovém případě se grade CRS určuje dle tíže hypotenze a/nebo hypoxie.

** tělesná teplota ≥ 38 °C nevztahující se k jiné příčině
CRS – syndrom z uvolněných cytokinů

Nežádoucí účinky terapie CAR-T lymfocyty a sledování

Aplikace a období po podání CAR-T lymfocyty může být doprovázeno specifickou i nespecifickou toxicitou a vyžaduje dlouhodobé sledování [12].

Časné nežádoucí účinky (den 0 až +100)

Syndrom z uvolněných cytokinů

Syndrom z uvolněných cytokinů (cytokine release syndrom – CRS) je definován jako nadměrná fyziologická reakce organismu na jakoukoliv imunoterapii, která vede k aktivaci endogenních nebo transfundovaných T lymfocytů a/nebo jiných efektorových buněk imunitního systému [13]. Tato vůbec nejčastější komplikace se vyskytuje u 30–100 % (1.–4. stupeň) nemocných po podání CAR-T lymfocytů, přičemž závažný syndrom z uvolněných cytokinů (3.–4. stupeň) je pozorován u 10–30 % pacientů [24]. Medián vzniku prvních příznaků je den +2 až +3 (den +1 až +14, léčba lymfomů a B-ALL) a den +6 až +8 (den +1 až +12, léčba mnohočetného myelomu) po infuzi CAR-T lymfocytů a odeznívá během 1–10 dnů [19,25,26]. Projevy se mohou objevovat postupně, ale od samotného začátku musí být doprovázeny horeč-

kou (≥ 38 °C) s hypotenzí nebo bez ní a/nebo syndromem z kapilárního úniku, který může vést k hypoxii a orgánovému poškození [13]. Příznaky jsou různé, od mírných, podobných chřipce, po život ohrožující stav s multiorgánovým selháním [13,27]. Závažný CRS někdy napodobuje hemofagocytární syndrom (febrilie, vysoká hladina feritinu, multiorgánové poškození) [12]. Terapie závisí na závažnosti CRS. Lehké formy se řeší symptomaticky (hydratace, antipyretika, oxygenoterapie), těžší formy vyžadují specifickou terapii ve formě monoklonálních protilátek proti IL-6 (tocilizumab, siltuximab), příp. komplexní podpůrnou péči (katecholaminová podpora oběhu, neinvazivní nebo invazivní plicní ventilace) na jednotce intenzivní péče a podání kortikoidů. Kortikoidy mohou indukovat apoptózu CAR-T lymfocytů, proto nejsou vhodné u lehčích forem CRS. Hodnocení CRS a algoritmus léčby jsou uvedeny v tab. 3 a 4.

Syndrom neurotoxicity vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému

Neurologická toxicita, tj. syndrom neurotoxicity vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému (immune

effector cell-associated neurotoxicity syndrome – ICANS), je poškození centrální nervové soustavy způsobené imunoterapií [13]. Jedná se o druhou nejčastější toxicitu, která se objevuje u 21–64 % pacientů (1.–4. stupeň) po podání CAR-T lymfocytů. Závažný průběh ICANS má 12–28 % nemocných [15,16,28]. Medián vzniku prvních neurologických příznaků je den +6 (den +1 až +34) po převodu CAR-T lymfocytů. Ve většině případů neurologické potíže odeznívají do 2–9 dnů, ale mohou se objevit i jako pozdní komplikace [12]. První příznaky ICANS se rozvíjí buď současně s CRS, nebo se objeví až po odeznění CRS. Symptomy se ve většině případů rozvíjí postupně a často jsou nespecifické (bolesti hlavy, třes, svalové záškuby, halucinace) [12]. Mezi více charakteristické projevy patří afázie, poruchy vědomí a kognitivních funkcí, motorická slabost, parciální i generalizované epileptické záchvaty a otok mozku [13]. Rizikovým faktorem pro rozvoj ICANS je preexistující neurologické onemocnění, meningeální poškození nebo předchozí terapie CNS [12]. Závažnost ICANS koreluje s hloubkou lymfopenie, proliferací CAR-T lymfocytů, časným a klinicky závažným CRS (horečka do 36 hodin po po-

Tab. 4. Algoritmus léčby syndromu z uvolněných cytokinů [12].

Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
	informovat JIP o zhoršení stavu pacienta		
	vyloučit infekci – hemokultury, kultivace, zobrazovací vyšetření širokospektrá antibiotika symptomatická terapie – hydratace, antipyretika,...		
	systemové kortikoidy jsou kontraindikovány, výjimkou je život ohrožující stav		
	tocilizumab 8 mg/kg i.v. (max. 800 mg/dávku) a hospitalizace na JIP		
	zhoršování klinického stavu →	dexametazon 10 mg i.v. à 6 hod, 1–3 dny	
		zhoršování klinického stavu →	dexametazon 20 mg i.v. à 6 hod, 3 dny (s postupným snižováním v průběhu 3–7 dnů)
bez zlepšení do 3 dnů a vyloučená jiná etiologie potíží (nejčastěji infekce) ↓	bez zlepšení po 8 hod od podání tocilizumabu ↓ 2. dávka tocilizumabu 8 mg/kg i.v. ↓ bez zlepšení, trvávají známky syndromu z uvolněných cytokinů ↓		
zvážit tocilizumab 8 mg/kg i.v.	3. dávka tocilizumabu 8 mg/kg i.v. (max. 4x) nebo zaměnit za siltuximab 11 mg/kg i.v. 1x denně		
	dexametazon 10 mg à 6 hod i.v., 1–3 dny	dexametazon 20 mg à 6 hod i.v., 1–3 dny	methylprednisolon 1 000 mg/den i.v., 3 dny, postupná redukce 250 mg i.v. à 12 hod, 2 dny, 125 mg i.v. à 12 hod, 2 dny, 60 mg i.v. à 12 hod, 2 dny

dání CAR-T lymfocytů, hemodynamická nestabilita, hypoalbuminémie) [12]. Jakékoliv neurologické potíže po převodu CAR-T lymfocytů se do vyloučení jiné příčiny považují za nežádoucí účinek léčby. K rozeznání prvních příznaků ICANS mohou sloužit změny vědomí, jako je zmatenost a porucha jemné motoriky (psaní) [12]. Denní hodnocení rukopisu může pomoci při časném rozeznání symptomů a je doporučeno alespoň po dobu hospitalizace (prvních 14 dnů). Profylaktická antiepileptická terapie se doporučuje pacientům s pozitivní anamnézou epileptických záchvatů nebo onemocněním CNS. Základem léčby jsou kortikoidy, při současném výskytu ICANS a CRS pak kortikoidy s tocilizumabem [12]. Skórovací systém a algoritmus léčby ICANS jsou uvedeny v tab. 5–7.

Doporučené sledování pacientů s CRS a ICANS

Pravidelné sledování krevního obrazu a biochemie vč. CRP a feritinu je indikováno u všech nemocných s CRS a ICANS nebo s podezřením na tyto komplikace. Monitorování hladiny IL-6 se aktuálně rutinně neprovádí, ale je možné. U febrilních pacientů je potřebné odlišit infekci od CRS (kultivační vyšetření, zobrazovací vyšetření dle kliniky) [12], což může být v praxi často obtížné až nemožné.

Infekce

Infekce jsou třetí nejčastější komplikací terapie CAR-T lymfocytů. Důvodem je protrahovaná neutropenie (30 % nemocných > 30 dnů, 20 % > 90 dnů), lymfopenie a sekundární hypogamaglobulinémie (46 % nemocných, den +90). Deficit

CD19+ B lymfocytů může trvat i několik let po převodu anti-CD19 CAR-T lymfocytů [12,26]. Diferenciálně diagnostické potíže mohou nastat během prvních 2 týdnů, kdy infekci téměř nelze odlišit od CRS. V prvním měsíci jsou nejčastějším etiologickým agens bakterie, méně se objevují virové infekty. Invazivní mykózy jsou vzácné a postihují především pacienty s akutní lymfoblastickou leukémií po alogenní transplantaci kostní dřeně [29]. Od 2. měsíce začínají virové infekce převládat nad bakteriálními. Většinou se jedná o respirační virové infekty (cytomegalovirová (CMV) pneumonie, respirační syncytiální pneumonie), nárůst viremie vyvolané CMV, virem Epstein-Barrové (EBV) a lidským herpes virem-6, ale může se objevit i virová encefalitida. Méně často se vyskytuje

Tab. 5. Doporučení American Society for Transplantation and Cellular Therapy pro hodnocení syndromu neurotoxicity vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému [13].

	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Skóre ICE ¹⁾	7–9	3–6	0–2	0 (neprobudný, nelze vyhodnotit skóre ICE)
Snížená úroveň vědomí ²⁾	spontánně probudný	probudný na oslovení	probudný na taktilní podnět	neprobudný nebo probudný na výrazný nebo opakovaný taktilní podnět, sopor nebo koma
Epileptický záchvat	ne	ne	klinicky vyjádřený fokální nebo generalizovaný záchvat, který rychle odezní, nebo nekonvulzivní status epilepticus na EEG, který odezní po intervenci	život ohrožující dlouhý záchvat (> 5 min) nebo opakované klinicky vyjádřené nebo na EEG zachycené záchvaty bez návratu k normě v mezidobí
Motorické projevy ³⁾	ne	ne	ne	závažné fokální motorické oslabení (hemiparéza nebo paraparéza)
Intrakraniální hypertenze/otok mozku	ne	ne	fokální otok mozku ⁴⁾	difúzní otok mozku, decerebrační nebo dekortikační poloha, obrna VI. hlavového nervu, edém papily, Cushingovo trias

¹⁾ Skóre ICE – skórovací systém hodnotící schopnosti pacienta odpovídat na jednoduché otázky a splnit jednoduché úkony (psát, počítat, pojmenovat předměty, vyhovět výzvě), skóre 0 může být hodnoceno jako stupeň 3 ICANS, když je pacient při vědomí s globální afázií; stupeň 4 ICANS je v případě, že pacient je neprobudný.

²⁾ Snížená úroveň vědomí nevztahující se k jiné příčině.

³⁾ Tremor a myoklonus asociovaný s buněčnou terapií se hodnotí dle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky a nemá vliv na hodnocení ICANS.

⁴⁾ Intrakraniální krvácení s/bez souvisejícího otoku není hodnocené jako neurotoxicita a je vyloučené z hodnocení ICANS – hodnotí se dle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky.

ICANS – syndrom neurotoxicity vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému, ICE – encefalopatie vyvolaná efektorovými buňkami imunitního systému

Tab. 6. Skórovací systém encefalopatie vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému.

Test	Body
Orientace: rok, měsíc, město, nemocnice	4
Pojmenování: schopnost pojmenovat 3 objekty (např. stůl, televize, polštář)	3
Vyhovění výzvě: schopnost splnit jednoduché úkony (např. usmát se, otevřít ústa)	1
Psaní: schopnost napsat jednoduchou větu (např. Jsem rád, že mám svoji rodinu)	1
Pozornost: schopnost odečítat ze 100 po desítkách	1

klostridiová enterokolitida nebo cholangitida [12]. Porucha opsonizace bakterií zvyšuje riziko infekcí opouzdřenými bakteriálními kmeny. Širokospektrá antibiotika jsou v prvních týdnech po podání CAR-T lymfocytů indikována u všech nemocných, u kterých nelze infekci odlišit od CRS. Substituce intravenózních imu-

noglobulinů je doporučována pacientům s hypogamaglobulinemií a recidivujícími infekčními komplikacemi. Subkutánní aplikace imunoglobulinů je alternativou po 6 měsících léčby [12]. Tenofovir je povinnou profylaxi pro pacienty s prodělanou infekcí virové hepatitidy B [30] V tab. 8 je souhrn doporučení European

Society for Blood and Marrow Transplantation týkajících se profylaktické a podpůrné protinfekční terapie (antibiotické, antimykotické a antivirotické).

Syndrom nádorového rozpadu

Syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrom – TLS) nepatří mezi typické

Tab. 7. Algoritmus terapie syndromu neurotoxicity vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému [12].

Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
informovat JIP o zhoršení stavu pacienta, neurologické vyšetření, oční pozadí, EEG, MR/CT mozku (preferenčně MR), u grade ≥ 2 EEG denně do odeznění epileptických záchvatů, oční pozadí denně do vymizení edému papily, MR opakovat dle kliniky, kontrola polykání – při poruše nic <i>per os</i>			
	dexametazon 10 mg i.v. à 6 hod, 1–3 dny	dexametazon 10–20 mg i.v. à 6 hod, 1–3 dny	methylprednisolon 250 mg i.v. à 6 hod, 3 dny, dále redukce 250 mg i.v. à 12 hod, 2 dny, 125 mg i.v. à 12 hod, 2 dny, 60 mg i.v. à 12 hod, 2 dny
		epileptické záchvaty (potvrzené klinicky nebo dle EEG) klonazepam (Rivotril) i.v. 0,015 mg/kg (max. 1 mg) + levetiracetam (Keppra) 500 mg i.v. à 12 hod ↓ trvá nebo se opakuje záchvat ↓ 2. dávka klonazepam i.v. za 5 min ↓ pokud není efekt, dále jako status epilepticus	
		edém papily acetazolamid (Diluran) 1 000 mg p.o. a dále 250–1 000 mg à 12 hod	
		→	otok mozku manitol 0,5–1g/kg i.v., a dále 0,25–1g/kg i.v. à 6 hod, (nedávat při osmolalitě > 320 mmol/kg, elevace hlavy na 30°)

ICANS + CRS ≥ 1 (febrilní pacient) : tocilizumab 8 mg/kg i.v. (max. 800 mg) a postupovat dle algoritmu pro CRS
 CRS – syndrom z uvolněných cytokinů, ICANS – syndrom neurotoxicity vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému

nežádoucí účinky CAR-T lymfocytů. Pacienti s vyšším rizikem TLS (velká nádorová masa, zvýšená hladina kyseliny močové) mají v rámci profylaxe dostat alopurinol nebo rasburikázu a intenzivní hydrataci [12].

Reakce štěpu proti hostiteli

Reakce štěpu proti hostiteli je vzácnou komplikací spojenou s infuzí CAR-T lymfocytů. Téměř výhradně se objevuje u pacientů, kteří podstoupili alogenní transplantaci kostní dřeně [12].

Pozdní nežádoucí účinky (od dne +100) a dlouhodobé sledování

O pozdní toxicitě CAR-T lymfocytů zatím není dostatek informací. Část pacientů trpí prolongovanou cytopenií a hypo-

gamaglobulinemií, což může mít za následek vyšší výskyt infekcí. Na teoretické úrovni se diskutuje o riziku sekundárních malignit a neurologických a autoimunitních komplikací. Všichni pacienti, kteří absolvují terapii CAR-T lymfocytů, mají zůstat v dispenzarizaci specialistů alespoň 15 let. Důležité je pravidelné monitorování a vyhodnocování: stavu nemoci (remise, progresse, relaps, zbytková nemoc, smrt), terapeutické strategie v případě progresse/relapsu, infekčních komplikací (vč. CMV, EBV, adenoviru), funkce imunitního systému (hladina imunoglobulinů, buněčné populace, přítomnost CAR-T lymfocytů), sekundárních malignit, autoimunitních onemocnění, funkce endokrinního a reprodukčního systému, neurologických

komplikací (trvání/odeznění následků způsobených ICANS), psychologického stavu pacienta a kvality života, funkce kardiovaskulárního systému (echokardiografie) s intervencí rizikových faktorů metabolického syndromu (kouření, obezita), respirační soustavy, gastrointestinální soustavy [12]. Postavení očkování je v této chvíli nejasné a je třeba k němu přistupovat přísně individuálně (věk, předchozí infekční komplikace, stav buněčné a humorální imunity) [12,31].

Vývoj a budoucnost terapie CAR-T lymfocytů

Výzkum a vývoj léčby v oblasti terapie CAR-T lymfocytů postupuje velmi rychle. Základním rozdílem prvních tří generací CAR-T lymfocytů je počet kos-

Tab. 8. Doporučená profylaktická protiinfekční terapie [12].

Doporučení European Society for Blood and Marrow Transplantation	
GCSF	při APN < 1 od dne +14 (vyhýbat se podání u CRS a ICANS)
IVIG	při IgG < 4g/l
Antibiotika	cotrimoxazol 480 mg tbl à 24 hod od lymfodepleční terapie po dobu 1 roku ciprofloxacín 500 mg tbl à 12 hod zvážit při dlouhodobé neutropenii
Antivirotika	valaciklovir 500 mg tbl à 12 hod nebo aciklovir 800 mg tbl à 12 hod od lymfodepleční terapie po dobu 1 roku tenofovir 300 mg tbl à 24 hod po prodělané infekci virem hepatitidy B od lymfodepleční terapie po dobu 1 roku cave: antivirotika mohou být součástí záchranné terapie sloužící k aktivaci „suicide“ genu, u těchto produktů s CAR-T lymfocyty je třeba ověřit možnost použití antivirotik u výrobce
Antimykotika	flukonazol 200 mg tbl à 12 hod od lymfodepleční terapie do vzestupu APN > 1 posakonazol 300 mg tbl à 24 hod od lymfodepleční terapie do vzestupu APN > 1 (předchozí alogenní transplantace kostní dřeně, invazivní aspergilóza, dlouhodobá léčba kortikoidy)

APN – absolutní počet neutrofilů, CRS – syndrom z uvolněných cytokinů, GCSF – granulocyty stimulující faktor, ICANS syndrom neurotoxicity vyvolané efektorovými buňkami imunitního systému, IVIG – intravenózní imunoglobuliny

timulačních domén intracelulární části, které pomáhají v aktivaci lymfocytu, jeho proliferaci a přežívání. Novější generace mohou v intracelulární části navíc obsahovat např. sebevražedné geny, které lze velmi rychle aktivovat v případě závažných nežádoucích účinků (pomocí antivirotik nebo jiné ne-nádorové terapie) [32]. Jiné typy označované jako TRUCKs (T cells redirected for universal cytokine killing) mají místo sebevražedných genů geny odpovědné za expresi cytokinů (IL-12, IL-18, IL-7, IL-15 a IL-23). Cytokiny se uvolňují po vazbě CAR na cílový antigen a přispívají k aktivaci TRUCKs i jiných buněk imunitního systému (NK buňky, makrofágy) [6]. Bispecifické CAR-T cells (AUTO3 – anti-CD19/22 CAR-T lymfocyty), které rozeznávají dva různé nádorové antigeny, jsou konstruovány za účelem zvýšení efektivity a snížení nádorové rezistence [8]. Z nádorových buněk se pomocí immune checkpoint molekul přenáší inhibiční signály, které mohou spustit předčasnou inaktivaci a apoptózu transfundovaných CAR-T lymfocytů. Aktivaci těchto signálních drah lze zabránit několika způsoby. Testují se CAR-T lymfocyty s modifikovaným immune checkpoint receptorem (down-regulace receptoru, switch receptor, dominantně negativní receptor) [33–35] nebo CAR-T lymfocyty, které uvolňují checkpoint inhibitory [36].

Vývoj se posouvá i ve výrobě tzv. univerzálních CAR-T lymfocytů (off-the-shelf CAR-T lymfocyty). Jedná se o alogenní T lymfocyty, které jsou geneticky modifikovány tak, aby neexprimovaly T buněčný receptor a/nebo HLA molekulu I. třídy. Pozměněné T lymfocyty nerozeznávají alogenní antigeny, což zamezuje rozvoji reakce štěpu proti hostiteli a používají se k výrobě univerzálních CAR-T lymfocytů [37,38]. Struktura CAR (SUPRA CAR – split, universal and programmable; BBIR CAR – biotin-binding immune receptor) [39,40] je složitější než u dosud schválených preparátů. Očekává se, že takto konstruované CAR-T lymfocyty budou mít širší uplatnění, budou lépe kontrolovatelné a schopné vázat různé antigeny [39,40]. Terapie je ale teprve v začátcích. Do fáze klinického hodnocení vstoupilo jenom několik konstruktů (CTA101 – univerzální anti-CD19/22 CAR-T lymfocyty; ALLO-715 – univerzální anti-Bcma CAR-T lymfocyty; anti-CD52 ALLO-647 – univerzální anti-CD52 CAR-T lymfocyty [10,11].

Závěr

V současnosti jsou FDA schváleny tři anti-CD19 CAR-T lymfocyty pro léčbu relapsu difuzního velkobuněčného B lymfomu, akutní B-lymfoblastické leukemie a lymfomu z pláštových buněk [14–17]. V roce 2021 byl schválen první přípravek anti-BCMA CAR-T lymfocytů pro

léčbu relapsu mnohočetného myelomu [18,19] a lze předpokládat rozšiřování indikací i u jiných hematologických onemocnění. S rostoucím počtem zkušeností se postupně upravují doporučení pro řešení časných nežádoucích účinků. Aplikace tocilizumabu se posouvá do časnějších stadií CRS [12], dokonce se zkouší jeho profylaktické podání před samotným převodem CAR-T lymfocytů [41]. Kortikoidy zůstávají lékem volby pro izolovanou formu neurologické toxicity [12].

Nové konstrukty CAR-T lymfocytů se vyrábí za účelem zvýšení účinnosti a bezpečnosti léčby. Optimalizuje se struktura kostimulační domény CAR, vyrábí se CAR-T lymfocyty s geny odpovědnými za expresi cytokinů [6], CAR-T lymfocyty se sebevražednými geny [32] nebo CAR-T lymfocyty s univerzálním receptorem – SUPRA CAR [39]. Bispecifické nebo vícespecifické produkty [8], kombinace systémově podávaných checkpoint inhibitorů a CAR-T lymfocytů nebo CAR-T lymfocytů, které samy blokují aktivaci inhibičních signálů [33–36], mají zabránit vzniku časné rezistence na podanou léčbu.

Problémy (časová příprava, koncentrát PBMNCs s nízkým obsahem buněk), které jsou spojené s výrobou autologních produktů, by v budoucnu mohla odbourat výroba univerzálních CAR-T lymfocytů z alogenních T lymfo-

cytů. Léčba by se pak měla stát dostupnější pro větší skupinu pacientů. Je nesporné, že se tato forma buněčné terapie bude v příštích letech dále vyvíjet. Její definitivní postavení mezi jinými typy imunoterapie bude záviset na účinnosti, cenové dostupnosti i časové náročnosti.

Literatura

- Quesnel B. CAR T-cells: a John von Neumann legacy? *Curr Res Transl Med* 2018; 66(2): 35–36. doi: 10.1016/j.retram.2018.04.002.
- Cartellieri M, Bachmann M, Feldmann A et al. Chimeric antigen receptor-engineered T cells for immunotherapy of cancer. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 956304. doi: 10.1155/2010/956304.
- Maus MV, Grupp SA, Porter DL et al. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *Blood* 2014; 123(17): 2625–2635. doi: 10.1182/blood-2013-11-492231.
- Šmída M. Chimeric antigen receptor T-cells – gene therapy of the future for malignant diseases? *Klin Onkol* 2015; 28(Suppl 4): 4S44–4S47. doi: 10.14735/amko20154s44.
- Jena B, Moyes JS, Huls H et al. Driving CAR-based T-cell therapy to success. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9(1): 50–56. doi: 10.1007/s11899-013-0197-7.
- Chmielewski M, Abken H. TRUCKS, the fourth-generation CAR T cells: current developments and clinical translation. *Adv Cell Gene Ther* 2020; 3(3): e84. doi: 10.1002/acg2.84.
- Kagoya Y, Tanaka S, Guo T et al. A novel chimeric antigen receptor containing a JAK–STAT signaling domain mediates superior antitumor effects. *Nat Med* 2018; 24(3): 352–359. doi: 10.1038/nm.4478.
- Ramakrishnan A, Ardeshtna KM, Batlevi CL. Phase 1 Alexander study of AUTO3, the first CD19/22 dual targeting CAR T cell therapy, with pembrolizumab in patients with relapsed/refractory (r/r) DLBCL. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl 15): 8001. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8001.
- Ruella M, Barrett DM, Kenderian SS et al. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies. *J Clin Invest* 2016; 126(10): 3814–3826. doi: 10.1172/JCI87366.
- Yongxian H, Zhou Y, Zhang M et al. The safety and efficacy of a CRISPR/Cas9-engineered universal CAR-T cell product (CTA101) in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2020; 136 (Suppl 1): 52. doi: 10.1182/blood-2020-142262.
- Mailankody S, Matous JV, Liedtke M et al. Universal: an allogeneic first-in-human study of the anti-bcma ALLO-715 and the anti-CD52 ALLO-647 in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2020; 136 (Suppl 1): 24–25. doi: 10.1182/blood-2020-140641.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020; 105(2): 297–316. doi: 10.3324/haematol.2019.229781.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(4): 625–638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Primary analysis of Juliet: a global, pivotal, phase 2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130(1): 577–577. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.577.577.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 439–448. doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(26): 2531–2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
- Wang M, Munoz J, Goy A et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020; 382(14): 1331–1342. doi: 10.1056/NEJMoa1914347.
- Lin Y, Noopur SR, Berdeja JG et al. Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: updated results from phase 1 CRB-401 study. *Blood* 2020; 136 (Suppl 1): 26–27. doi: 10.1182/blood-2020-134324.
- Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021; 398(10297): 314–324. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
- Tyagarajan S, Spencer T, Smith J. Optimizing CAR-T cell manufacturing processes during pivotal clinical trials. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2019; 16: 136–144. doi: 10.1016/j.jomtm.2019.11.018.
- Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8+ T cells. *J Exp Med* 2005; 202(7): 907–912. doi: 10.1084/jem.20050732.
- Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA et al. The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells. *Blood* 2019; 133(17): 1876–1887. doi: 10.1182/blood-2018-11-887067.
- Neelapu SS. CAR-T efficacy: is conditioning the key? *Blood* 2019; 133(17): 1799–1800. doi: 10.1182/blood-2019-03-900928.
- Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(4): e123–e127. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.756.
- Gauthier J, Turtle CJ. Insights into cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19-specific CAR-T cell therapy. *Curr Res Transl Med* 2018; 66(2): 50–52. doi: 10.1016/j.retram.2018.03.003.
- Maude SL, Frey N, Shaw PA et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(16): 1507–1517. doi: 10.1056/NEJMoa1407222.
- Hay KA, Hanafi L-A, Li D et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood* 2017; 130(21): 2295–2306. doi: 10.1182/blood-2017-06-793141.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 45–56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980.
- Hill JA, Li D, Hay KA et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood* 2018; 131(1): 121–130. doi: 10.1182/blood-2017-07-793760.
- Strati P, Nastoupil LJ, Fayad LE et al. Safety of CAR T-cell therapy in patients with B-cell lymphoma and chronic hepatitis B or C virus infection. *Blood* 2019; 133(26): 2800–2802. doi: 10.1182/blood.2019000888.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(3): 348–371. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.12.519.
- Minagawa K, Al-Obaidi M, Di Stasi A. Generation of suicide gene-modified chimeric antigen receptor-redirected T-cells for cancer immunotherapy. *Methods Mol Biol* 2019; 1895: 57–73. doi: 10.1007/978-1-4939-8922-5_5.
- Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J et al. Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition. *J Clin Invest* 2016; 126(8): 3130–3144. doi: 10.1172/JCI83092.
- Li S, Siriwon N, Zhang X et al. Enhanced cancer immunotherapy by chimeric antigen receptor-modified T cells engineered to secrete checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res* 2017; 23(22): 6982–6992. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0867.
- Liu X, Ranganathan R, Jiang S et al. A chimeric switch-receptor targeting PD1 augments the efficacy of second generation CAR T-cells in advanced solid tumors. *Cancer Res* 2016; 76(6): 1578–1590. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2524.
- Suarez ER, Chang DK, Sun J et al. Chimeric antigen receptor T cells secreting anti-PD-L1 antibodies more effectively regress renal cell carcinoma in a humanized mouse model. *Oncotarget* 2016; 7(23): 34341–34355. doi: 10.18632/oncotarget.9114.
- Georgiadis C, Preece R, Nickolay L et al. Long terminal repeat CRISPR-CAR-coupled “universal” T cells mediate potent anti-leukemic effects. *Mol Ther* 2018; 26(5): 1215–1227. doi: 10.1016/j.jymthe.2018.02.025.
- Torikai H, Reik A, Liu P-Q et al. A foundation for universal T-cell based immunotherapy: T cells engineered to express a CD19-specific chimeric-antigen-receptor and eliminate expression of endogenous TCR. *Blood* 2012; 119(24): 5697–5705. doi: 10.1182/blood-2012-01-405365.
- Cho JH, Collins JJ, Wong WW. Universal chimeric antigen receptors for multiplexed and logical control of T cell responses. *Cell* 2018; 173(6): 1426–1438.e11. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.038.
- Urbanska K, Lanitis E, Poussin M et al. A universal strategy for adoptive immunotherapy of cancer through use of a novel T-cell antigen receptor. *Cancer Res* 2012; 72(7): 1844–1852. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3890.
- Caimi P, Sharma A, Rojas P et al. CAR-T therapy for lymphoma with prophylactic tocilizumab: decreased rates of severe cytokine release syndrome without excessive neurologic toxicity. *Blood* 2020; 136 (Suppl 1): 30–31. doi: 10.1182/blood-2020-143114.
- Kansagra AJ, Frey NV, Bar M et al. Clinical utilization of chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) – an expert opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(11): 1868–1880. doi: 10.1038/s41409-019-0451-2.
- Korell F, Laier S, Sauer S et al. Current challenges in providing good leukapheresis products for manufacturing of CAR-T cells for patients with relapsed/refractory NHL or ALL. *Cells* 2020; 19(5): 1225. doi: 10.3390/cells9051225.

Cytoredukční radikální prostatektomie u metastatického karcinomu prostaty

The cytoreductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer

Študent V. ml.¹, Seifriedová Z.¹, Študentová H.²

¹ Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: U metastatického karcinomu prostaty (metastatic prostate cancer – mPCa) je standardem léčby systémová léčba v podobě androgen deprivace (ADT), příp. v kombinaci s novými preparáty, tzv. androgen receptor targeting agents (ARTA), nebo docetaxelem. Léčba samotné prostaty u mPCa představuje nové paradigma u tzv. oligometastatického karcinomu prostaty (OMPCa), který je považován za jakýsi mezistupeň mezi lokalizovaným onemocněním a rozsáhlým metastatickým onemocněním. Díky novým diagnostickým metodám je OMPCa stále častěji diagnostikovaným stadiem mPCa. Agresivní lokální terapie by mohla pacientům přinést kromě zlepšení lokální kontroly onemocnění zkrácení ADT i zlepšení přežití. Radioterapie již prokázala onkologický benefit u OMPCa v randomizované studii a nyní je součástí guidelines k léčbě tzv. low volume *de novo* mPCa. Cytoredukční prostatektomie (CP) zatím na výsledky randomizovaných studií čeká, nicméně již existují retrospektivní data podporující tuto léčebnou modalitu. Bylo publikováno několik populačních studií, které prokázaly benefit CP. Menší retrospektivní práce prokázaly bezpečnost provedení CP v klinické praxi. V současné době probíhá několik prospektivních randomizovaných studií zkoumajících tuto léčebnou modalitu. Celý koncept CP u OMPCa je však stále opředen mnoha nevyřešenými otázkami, jako je definování vhodného pacienta a role další formy lokální terapie cílené na metastázy. **Cíl:** Záměrem tohoto sdělení je podat přehled klíčových publikovaných nebo probíhajících studií týkajících se CP ve vztahu nejen k funkčním a onkologickým výsledkům, ale i indikačním kritériím a designu jednotlivých studií.

Klíčová slova

oligometastatický karcinom prostaty – cytoredukční radikální prostatektomie – lokální terapie – androgen deprivace

Práce byla realizována za podpory Ministerstva zdravotnictví České republiky (MZ ČR) RVO pod grantovým číslem FNOL, 00098892.

This study was supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNOL, 00098892).

Autoři deklaruji, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc
e-mail: vladimir.student2@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 5. 2021

Přijato/Accepted: 6. 6. 2021

doi: 10.48095/ccko202255

Summary

Background: In metastatic prostate cancer (mPCa), the standard treatment involves systemic treatment including androgen deprivation therapy (ADT), possibly in combination with new drugs called androgen receptor targeting agents (ARTA) or docetaxel. The treatment of the prostate itself in mPCa represents a new paradigm in the so-called oligometastatic prostate cancer (OMPCa), which is considered to be a kind of intermediate stage between localized disease and extensive metastatic disease. Thanks to new diagnostic methods, OMPCa is an increasingly frequently diagnosed stage of mPCa. In addition to improving local control of the disease, aggressive local therapy could lower the need for ADT, or improve survival. Radiotherapy has already demonstrated the oncological benefit of OMPCa in a randomized study and is now part of the guidelines for the treatment of low volume *de novo* mPCa. Cyto-reductive prostatectomy (CP) is still awaiting the results of randomized trials; however, retrospective data already exist to support this treatment modality. Several population-based studies have been published that have demonstrated the benefit of CP. Minor retrospective works have demonstrated the safety of CP in clinical practice. Several prospective randomized trials investigating this treatment modality are currently underway. However, the whole concept of CP in OMPCa is still shrouded in many unresolved issues such as the definition of a suitable patient and the role of another form of local therapy targeted to metastases. **Purpose:** This article aims to provide an overview of key published or ongoing studies related to CP in relation not only to functional and oncological results but also to the indication criteria and design of individual studies.

Key words

oligometastatic prostate cancer – cyto-reductive prostatectomy – local therapy – androgen deprivation therapy

Úvod

Incidence *de novo* mPCa v ČR je zhruba 10–15 % ze všech nově diagnostikovaných stadií karcinomu prostaty (prostate cancer – PCa), což představuje zhruba 800 pacientů ročně [1]. U další skupiny pacientů se může objevit progresse do metastatického onemocnění po předchozí léčbě lokalizovaného onemocnění. Studie ProtecT randomizovala pacienty s lokalizovaným PCa do tří ramen: aktivní sledování (AS), radikální prostatektomie (RP) a radioterapie (RT). Během 10letého sledování zjistila progresi do metastatického onemocnění u 6,0 % pacientů v rameni AS, u 2,3 % v rameni RP a u 2,9 % v rameni RT [2]. Standardní léčbou mPCa je androgen deprivační terapie (ADT), event. v kombinaci se sekundární hormonální manipulací v podobě tzv. androgen receptor targeting agents (ARTA) [3] nebo s chemoterapií (docetaxel) [4]. Léčba primárního tumoru v prostatě byla dlouhou dobu považována za nevhodnou vzhledem k přesvědčení, že systémové onemocnění nemůže být ovlivněno pomocí lokální terapie (LT). Nicméně bylo prokázáno, že i po agresivní systémové léčbě přetrvávají letální nádorové klony v samotné prostatě [5]. Metastázy navíc „vysílají“ jak primární nádor, tak samotná metastatická ložiska, a to obousměrně (tzv. self-seeding) [6,7]. Prostata tedy může „vysílat“ v průběhu onemocnění další metastatické klony, čemuž by bylo možné zabránit LT cílenou přímo na prostatu. LT

by mohla vést např. k intermitentnímu (nebo odloženému) podání systémové léčby, a snížit tak výskyt jejích nežádoucích účinků. Mohla by také ovlivnit loko-regionální symptomatiku, která je přítomná u 64 % pacientů již v době diagnózy [8]. Z nejčastějších projevů se jedná o hematurii (u 10,2 % pacientů), dysurii (43,7 %), pánevní bolesti (14,2 %), retenci moči (15,2 %) a renální selhání (9,9 %) [8].

Významná zjištění v tomto směru přinesly dvě práce studující kombinaci RT prostaty s ADT. Studie HORRAD (prospektivní randomizovaná studie sledující celkové přežití při použití RT + ADT vs. samotná ADT u pacientů s primárně diagnostikovaným mPCa), nepřinesla zlepšení celkového přežití (overall survival OS) u pacientů s jakýmkoliv počtem kostních metastáz [10]. Ovšem v rameni H studie STAMPEDE (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy) bylo u pacientů s tzv. low-volume mPCa (definice ze studie CHARTED – low volume = bez viscerálních metastáz, < 4 kostní metastázy) [10] prokázáno zlepšení OS (HR 0,68; CI 0,52–0,90; p = 0,007). Medián sledování byl 37 měsíců [11]. Tato práce přinesla i změnu doporučených postupů European Association of Urology a European Society for Radiotherapy and Oncology, kdy u low risk (definice ze studie CHARTED) *de novo* mPCa je od roku 2020 doporučena RT + ADT [12].

Důkazy pro cyto-redukční radikální prostatektomii

LT prostaty u mPCa (CP nebo RT prostaty), byla retrospektivně hodnocena několika velkými populačními studiemi [13–22]. Tyto práce sice dokládají zlepšení přežití (celkového i nádor specifického) u pacientů s mPCa, kteří podstoupí nějakou formu LT (tab. 1), ale potýkají se s řadou metodických nedostatků. Předně se jedná o tzv. selekční bias (není jasné, proč byli někteří pacienti k této modalitě vybráni, což může výrazně zkreslovat výsledky), retrospektivní hodnocení a nejasně definovanou a nehomogenně aplikovanou systémovou terapii. V těchto studiích také nebylo jasné definováno, kolik měli pacienti metastatických ložisek, což se ukazuje být významným faktorem (viz rameno H studie STAMPEDE). Tyto práce také identifikovaly prediktivní faktory (věk, komorbidita, klinické stadium), kdy např. mladší pacienti s nejmenším počtem komorbidit a méně pokročilým karcinomem nejvíce profitovali z LT [19].

Retrospektivní studie

Bezpečnost a efektivita CP byla hodnocena v několika retrospektivních studiích (tab. 2) [23–29]. Míra závažných komplikací vyžadujících chirurgickou intervenci (Clavien-Dindo ≥ 3) byla 0–18 %. Pacienti léčení pouze systémovou terapií (ADT) bez CP vyžadovali až v 35 % intervenci pro subvezikální obstrukci nebo pro obstrukci horních cest močových [26]. Tyto komplikace se ve skupině s CP nevysky-

Tab. 1. Retrospektivní populační studie hodnotící efekt lokální terapie na onkologické výsledky pacientů s metastatickým karcinomem prostaty.

Studie	Kohorta	Intervence	Hlavní výsledky
Databáze Surveillance Epidemiology and End Results			
Culp et al 2014 [13]	2004–2010 8 185 M1 pacientů	RP (n = 245) BT (n = 129) BLT (n = 7 811)	5leté OS: RP (67,4 %; CI 58,7–74,7) BT (52,6 %; CI 39,8–63,9) BLT (22,5 %; CI 21,1–23,9) (p < 0,001) LT zlepšuje přežití
Antwi et al 2014 [14]	2004–2010 7 858 M1 pacientů	RP (n = 222) BT (n = 120) BLT (n = 7 516)	CSM: RP (HR 0,28; CI 0,20–0,39) BT (HR 0,46; CI 0,33–0,64) OM: RP (HR 0,27; CI 0,20–0,38) BT (HR 0,43; CI 0,31–0,59) LT zlepšuje přežití
Satkunasivam et al 2015 [15]	2004–2009 4 069 M1 pacientů	RP (n = 47) IMRT (n = 88) CRT (n = 107) BLT (n = 3 827)	2leté CSM: RP (HR 0,58; CI 0,35–0,95) IMRT (HR 0,43; CI 0,27–0,68) CRT nezlepšuje CSM
Fossati et al 2015 [16]	2004–2011 8 197 M1 pacientů	LT (RP/BT, n = 628) BLT (n = 7 569)	u pacientů s předpokládaným 3letým CSM < 40 % prokázáno zlepšení přežití při provedení LT
Leyh-Bannurah et al 2017 [17]	2004–2013 13 692 M1 pacientů	RP (n = 313) BT (n = 161) BLT (n = 13 218)	CSM po srovnání dle Gleasonova skóre, cT, cN a cM stagingu: RP (HR 0,35; CI 0,26–0,46; p < 0,001) BT (HR 0,48; CI 0,35–0,66; p < 0,001) LT zlepšuje přežití
Pompe et al 2018 [18]	2004–2014 13 906 M1 pacientů	RP (n = 375) BT (n = 175) BLT (n = 13 356)	3leté CSM: RP (HR 0,55; CI 0,44–0,70; p < 0,001) BT (HR 0,63; CI 0,49–0,83; p < 0,001) LT zlepšuje přežití u M1a i M1b s PSA < 60 ng/ml

ADT – androgen deprivace, BLT – bez lokální terapie, BT – brachyterapie, CRT – konformní radioterapie, CSM – úmrtnost specifická pro nádor, IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku, LT – lokální terapie, M1 – pacienti s metastatickým onemocněním, NLT – bez lokální terapie, OM – celková úmrtnost, OS – celkové přežití, PSA – prostatický specifický antigen, RP – radikální prostatektomie, RT – radioterapie

tují prakticky vůbec. CP tak prokázala jistý klinický význam ve snížení výskytu těchto komplikací u pacientů s mPCa. Udávaná míra kontinence po CP byla nižší než při léčbě lokalizovaného onemocnění, kdy je udávaná míra kontinence za 12 měsíců od operace kolem 91 % (při definici kontinence = pacient zcela bez inkontinencí

ních pomůcek) [30]. Největší práce hodnotící kontinenci po CP (n = 123) udává její míru za 12 měsíců od operace 68,1 % [29]. Onkologické výsledky se významně nelišily, jejich interpretaci ovšem znesnadňují velké rozdíly v indikaci systémové léčby. Zásadním koncepčním rozdílem se ukazuje být otázka v indikování ADT. Sooria-

kumaran et al [24] indikovali ADT u všech pacientů, které poté operovali, zatímco Heidenreich et al [23] nejprve zahájili ADT a CP byla indikována za 6 měsíců jen u pacientů s dobrou biochemickou odpovědí (hladina prostatického specifického antigenu (PSA) < 1 ng/ml) a radiologickou odpovědí (remise nebo stable disease) na

Tab. 1 – pokračování. Retrospektivní populační studie hodnotící efekt lokální terapie na onkologické výsledky pacientů s metastatickým karcinomem prostaty.

Studie	Kohorta	Intervence	Hlavní výsledky
National Cancer Database			
Rusthoven et al 2016 [20]	2004–2012 6 382 M1 pacientů	ADT (n = 5 844) ADT+ RT (n = 538)	5leté OS: RT (HR 0,67; CI 0,57–0,79; p < 0,001) RT signifikantně prodloužila OS
Löppenberget al 2017 [19]	2004–2012 15 501 M1 pacientů	LT (n = 1 470) EBRT (n = 1 132) RP (n = 294) BT (n = 44) BLT (n = 14 031)	3leté přežití OM: LT vs. NLT (69 vs. 54 %; p < 0,001) LT zlepšuje OM
Parikh et al 2017 [21]	2004–2013 6 051 M1 pacientů	LT (n = 827) RP (n = 622) RT (n = 205) BLT (n = 5 224)	5leté OS: LT vs. NLT (45,7 vs. 17,1 %; p < 0,01) RP (HR 0,51; CI 0,45–0,59; p < 0,01) RT (HR 0,47; CI 0,31–0,72; p < 0,01)
Munich cancer registry			
Gratzke et al 2014 [22]	1998–2010 1 538 M1 pacientů	RP (n = 74) RT (n = 389) ADT (n = 635) ostatní (n = 440)	5leté OS: RP vs. vše ostatní bez RP (55 vs. 21 %; p < 0,01)

ADT – androgen deprivativní terapie, BLT – bez lokální terapie, BT – brachyterapie, CRT – konformní radioterapie, CSM – úmrtnost specifická pro nádor, IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku, LT – lokální terapie, M1 – pacienti s metastatickým onemocněním, NLT – bez lokální terapie, OM – celková úmrtnost, OS – celkové přežití, PSA – prostatický specifický antigen, RP – radikální prostatektomie, RT – radioterapie

systémovou léčbu. Odložená ADT nebyla v těchto studiích testována. Retrospektivní studie nenašly odpověď na otázku, který pacient může nejvíce profitovat z CP ve smyslu zlepšení OS. Jediným vodítkem vyplývajícím z těchto prací bylo zlepšení přežití do progresu (progression free survival – PFS) u pacientů s poklesem PSA pod 1 ng/ml po zahájení neoadjuvantní ADT, dále u pacientů s mediánem předoperačního PSA nižším než 8 ng/ml a u pacientů s tzv. low volume mPCa definovaným dle studie CHAARTED a identifikovaným pomocí konvenčních zobrazovacích metod [31].

Prospektivní randomizované studie

Zásadní poznatky o potenciálním přínosu CP přinesou až výsledky dobře designovaných prospektivních rando-

mizovaných studií. V současné době je takových studií registrováno celkem devět (tab. 3) [33–41]; jejich výsledky však nebyly dosud publikovány.

Nejstarší studie (registrovaná v roce 2012 jako NCT01751438) je „Best systemic therapy (BST) or BST plus definitive treatment (radiation or surgery)“ [33]. Jedná se o multi-institucionální studii fáze II, která zahrnuje 180 pacientů léčených nejlepší systémovou terapií (best system therapy – BST) nebo BST a CP nebo RT prostaty. Primárním cílem je PFS. Nábor pacientů byl ukončen, výsledky dosud nebyly publikovány. Tým autorů kolem prof. Chapina z MD Anderson Cancer Center (Texas, USA) nicméně pokračuje studii fáze III: „Southwest Oncology Group (SWOG) 1802“, NCT03678025 [39]. Je plánováno zahrnout do této studie 1 273 pacientů; primárním cílem bude OS.

„Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with prostate cancer with limited bone metastases (g-RAMPP)“ byla německá studie, ve které mělo být randomizováno 452 pacientů na BST vs. BST + CP [34]. Primárním cílem bylo nádor specifické přežití (cancer specific survival – CSS). Studie však byla předčasně ukončena po zřejmém výsledku ramene H studie STAMPEDE [11], jelikož autoři nepovažovali za etické pokračovat, když se novým standardem léčby stala v této indikaci radioterapie, která nebyla součástí protokolu studie.

„Testing radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer that has spread to the bone (TRoMbone)“ s registračním číslem ISRCTN15704862 je britská studie, která zkoumá, zda je CP proveditelná a bezpečná u pacientů

Tab. 2. Retrospektivní klinické studie zkoumající efekt cytoredukční prostatektomie u metastatického karcinomu prostaty.

Studie	CP (n)	Kontrolní skupina (n)	Komplikace (Clavien-Dindo)	Sledování (měs.)	PFS (měs.)	CSS	OS
Heidenreich et al 2015 [23]	23	23	grade 3: 13 vs. 5,2 %	34,5 vs. 47,1	38,6 vs. 26,5 p = 0,032	95,6 vs. 84,2 % p = 0,043	NA
Sooriakumaran et al 2016 [24]	106	nebyla	grade 3: 3,8 %	22,8	NA	88,70%	NA
O'Shaughnessy et al 2017 [25]	20	nebyla	grade 3: 15 %	47	40 %	NA	90 %
Steuber et al 2017 [26]	43	40	7 vs. 35 %	32,7 vs. 82,2	CP HR 1,49 (0,58–3,83) p = 0,408	NA	bez rozdílu (p = 0,25)
Poelaert et al 2017 [27]	17	29	grade 3: 0 vs. 17,2 %	24	0 vs. 14 %	2leté CSS: 100 % u obou	2leté OS: 100 % u obou
Jang et al 2018 [28]	38	41	grade 3: 5,3 vs. 26,8 %	40	75 vs. 28 p = 0,008	nedosazen vs. 40 p = 0,002	NA
Heidenreich et al 2018 [29]	113	nebyla	grade 3: 9,7 %	53,6	5leté PFS: 57 %	5leté CSS: 80,5	5leté OS: 80 %
Gandaglia et al 2018 [32]	11	nebyla	grade 3: 18 %	63	7leté PFS: 45 %	7leté CSM: 82%	NA

CSM – úmrtnost specifická pro nádor, CSS – přežití specifické pro nádor, měs. – měsíce, n – počet pacientů, NA – nebylo ve studii hodnoceno, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu, RP – radikální prostatektomie

s mPCa a méně než třemi kostními metastázemi [35]. Studie porovnává standardní léčbu (ADT) vs. ADT + CP. Plánovaný počet pacientů je 50. Studie byla registrována v roce 2016 a již byla ukončena, nicméně nebyly publikovány její výsledky.

„Androgen deprivation therapy or androgen deprivation therapy plus definitive treatment (radiation or surgery) (FUSCC-OMPCa)“ registrovaná jako NCT02742675 je šanghajská studie zahájená také v roce 2016 [36]. Jejím cílem je zjistit PFS a OS u 200 pacientů s mPCa, kteří budou randomizováni k ADT vs. ADT + CP nebo RT prostaty. Pacienti musí mít méně než pět kostních nebo uzlinových metastáz a Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–1.

„Surgery in metastatic carcinoma of prostate (SIMCAP)“ je americká multicentrická studie registrovaná v roce 2018 jako NCT03456843 [37]. V této studii je plánováno testování vlivu CP

na OS a kvalitu života u 190 pacientů s mPCa v porovnání s BST (ADT a docetaxel). Pokud se ve fázi II této studie prokáže zlepšení přežití bez selhání léčby o $\geq 30\%$, bude studie pokračovat jako fáze III, do níž je plánováno zařazení až 860 pacientů.

„Cytoreductive prostatectomy versus cytoreductive prostate irradiation as a local treatment option for metastatic prostate cancer: a multicentric feasibility trial (LoMP II)“ je belgická randomizovaná studie registrovaná v roce 2018 v databázi clinicaltrials.gov jako NCT03655886 [38]. Tato studie navazuje na předchozí studii fáze I, která prokázala bezpečnost CP, a jako u jediné studie se zde plánuje rozdělení 86 pacientů s mPCa do ramene s CP a druhého ramene s RT prostaty, čímž tyto dvě metody přímo porovná. Dále je plánováno hodnocení proveditelnosti a doby do vzniku kastrálně refrakterního onemocnění (CRPC).

„Adjuvant treatments to the local tumour for metastatic prostate can-

cer: assessment of novel treatment algorithms (IP2-ATLANTA)“ je další britská studie registrovaná v roce 2018 jako NCT03763253 [40]. Jedná se o trojramennou studii, ve které je plánováno rozdělení 918 pacientů s mPCa do ramene 1: standardní léčba (standard of care – SOC, která není blíže definována), do ramene 2: SOC + minimálně invazivní ablační terapie (= vysoce intenzivní fokusovaný ultrazvuk nebo kryoterapie) a ramene 3: CP nebo RT prostaty, přičemž výběr mezi CP a RT bude proveden ošetřujícím lékařem s ohledem na možnosti a preference pacienta. K oběma terapiím cíleným na prostatu bude ještě možné přidat tzv. metastasis directed therapy (MDT), která není v protokolu dále specifikována. V iničiální fázi bude testována proveditelnost randomizace a poté bude cílem studie PFS.

Poslední prospektivní randomizovanou prací studující efekt CP u pacientů s mPCa je další šanghajská studie „Testing radical prostatectomy in Chinese

Tab. 3. Prospektivní randomizované studie zkoumající cytoredukční prostatektomii u metastatického karcinomu prostaty.

Studie	Počet pacientů	Objem metastatického postižení	Intervence	Sledované výsledky	Způsob detekce metastáz
Best systemic therapy (BST) or BST plus definitive treatment (radiation or surgery), NCT01751438 studie fáze II [33]	180	nedefinován, jakýkoliv M1	BST vs. BST + CP nebo RT prostaty	PFS	konvenční metody*
Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with prostate cancer with limited bone metastases (g-RAMPP), NCT02454543 [34]	452	≤ 5 kostních metastáz, jakýkoliv počet metastáz v lymfatických uzlinách	BST vs. BST + CP	primární: CSS, sekundární: PFS, OS, progresse do CRPC, QoL	konvenční metody* nebo PET metody
Testing radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer that has spread to the bone (TroMBone), ISRCTN15704862 [35]	50	≤ 3 kostní metastázy	standardní léčba vs. standardní léčba + CP	primární: proveditelnost sekundární: progresse do CRPC	konvenční metody* nebo PET metody
Androgen deprivation therapy or androgen deprivation therapy plus definitive treatment (radiation or surgery) (FUSCC-OMPCa), NCT02742675, studie fáze II [36]	200	≤ 5 kostních metastáz, jakýkoliv počet metastáz v lymfatických uzlinách	ADT vs. ADT + CP/RT	primární: PFS, sekundární: OS, čas do biochemické progresse, QoL	konvenční metody*
Surgery in metastatic carcinoma of prostate (SIMCAP), NCT03456843 [37]	190	nedefinován, jakýkoliv M1a-b	BST vs. BST + CP	primární: OS sekundární: QoL	konvenční metody*
Cytoreductive prostatectomy versus cytoreductive prostate irradiation as a local treatment option for metastatic prostate cancer: a multicentric feasibility trial (LoMP II), NCT03655886 [38]	86	nedefinován, jakýkoliv M1	CP vs. RT prostaty	primární: proveditelnost sekundární: čas do CRPC	konvenční metody*
Southwest Oncology Group (SWOG) 1802, NCT03678025, studie fáze III [39]	1 273	nedefinován, jakýkoliv M1	standardní léčba vs. standardní léčba + CP/RT prostaty	primární: OS sekundární: PFS	konvenční metody*
Adjuvant treatments to the local tumour for metastatic prostate cancer: assessment of novel treatment algorithms (IP2-ATLANTA), NCT03763253 [40]	918	nedefinován, jakýkoliv M1	standardní léčba vs. standardní léčba + HIFU/kryo-terapie + PLND vs. standardní léčba + CP/RT prostaty	pilotní fáze: proveditelnost fáze II: PFS	konvenční metody* nebo PET metody
Testing radical prostatectomy in Chinese men with prostate cancer and oligometastases to the bone, NCT03988686 [41]	120	≤ 3 kostní metastázy	ADT vs. ADT + CP	primární: čas do CRPC sekundární: QoL	konvenční metody nebo PET metody

* kostní scintigrafie s ^{99m}Tc-methylendifosfonátem, CT břicha a pánve nebo MR

ADT – androgen deprivační terapie, BST – nejlepší systémová terapie, CP – cytoredukční prostatektomie, CRPC – kastračně rezistentní karcinom prostaty, CSS – přežití specifické pro nádor, HIFU – vysoce intenzivní fokusovaný ultrazvuk, M1 – pacienti s metastatickým onemocněním, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresse, PLND – pánevní lymfadenektomie, QoL – kvalita života, RT – radioterapie prostaty

men with prostate cancer and oligometastases to the bone“ registrovaná v roce 2019 (NCT03988686) [41]. Na rozdíl od FUSCC-OMPCa [36], která bude testovat

i RT, je v této studii plánováno zařazení 120 pacientů do ramene SOC vs. SOC + CP. Cílem této studie je určení času do CRPC a testování kvality života pacientů.

Detekce metastáz a jejich počet

Dosud neexistuje obecně platná definice OMPCa. Většina studií definuje OMPCa jako max. tři, čtyři nebo pět vi-

ditelných metastáz, přičemž používané zobrazovací metody jsou kromě klasického CT a scintigrafie kostí i nové metody PET [42].

Prospektivní studie hodnotící CP u mPCa většinou nedefinovaly objem metastáz vůbec (SWOG 1802, IP2-ATLANTA, LoMP II), jen SIMCAP vyloučila viscerální metastázy (M1c). Studie TRoMbone také vyloučila pacienty s viscerálními metastázemi a kostní metastázy omezila na max. tři. Zařazení pacientů s třemi kostními metastázami umožňuje také šanghajská studie NCT03988686, zatímco pět kostních metastáz povolují studie g-RAMPP a FUSCC-OMPCa. U studií, ve kterých nebyl definován počet metastáz, mohou být potíže s prokazováním benefitu CP a bude v nich muset být provedena post hoc subanalýza výsledků (podobně jako v rameni H studie STAMPEDE).

Konvenční metody detekce metastáz (CT, scintigrafie kostí, event. MR) jsou požadovány v protokolech studií NCT01751438, SWOG 1802, FUSCC-OMPCa, SIMCAP a LOMP II. SWOG 1802 umožňuje i detekci pomocí metod PET, ovšem jen pokud budou tyto metody histologicky ověřené, protože PET je spojena až s 14 % výskytem falešně pozitivních nálezů [43]. Studie IP2-ATLANTA, TRoMbone a g-RAMPP umožňují i detekci pomocí PET bez histologického ověření. Samostatnou větev studie s použitím pouze metod PET plánují studie IP2-ATLANTA a SIMCAP. Metody PET jsou tak zahrnuty zejména do britských studií, zatímco protokoly amerických studií tyto metody kvůli jejich menší dostupnosti nezahrnují. Přitom vzhledem k výrazně vyšší senzitivitě PET vyšetření v porovnání s konvenčními metodami může tento „detail“ hrát zásadní roli [44].

Definice SOC a BST

Vzhledem k rychlému vývoji systémové léčby a registraci nových léků v léčbě mPCa je důležitá také definice SOC a BST ve studiích zkoumajících efekt CP.

Studie NCT01751438 neuvádí žádnou definici BST, ale umožňuje její užití 6 měsíců před randomizací. ADT zahájenu ≤ 3 měsíce před CP umožňují studie TRoMbone, LOMP II a IP2-ATLANTA. Čínská studie FUSCC-OMPCa definuje sys-

témovou léčbu jako agonistu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon s antiandrogeny „starší“ generace (flutamid, bikalutamid, nilutamid), které je možné podat do 6 měsíců před CP. Druhá čínská studie NCT03988686 umožňuje podat pouze ADT, a to až 12 měsíců před operací. Další tři studie (g-RAMPP, SIMCAP a SWOG 1802) umožňují kombinaci ADT a chemoterapie s docetaxelem, přičemž je možné tuto léčbu podat půl roku před CP.

Závěr

V současné době probíhá velké množství studií zkoumajících kombinaci systémové a lokální léčby (operace, radioterapie) mPCa. LT se díky novým poznatkům stává doplňujícím prvkem v pestré mozaice terapeutických možností tohoto onemocnění. CP, na rozdíl od RT, zatím na výsledky velkých randomizovaných studií čeká. Její aplikace je tak stále, i přes některé důkazy o její prospěšnosti, experimentální. Probíhající randomizované studie přinesou spoustu nových poznatků, jejich interpretace a přenos do klinické praxe však vzhledem k rozdílnému designu studií a rozdílům ve stanovených cílech nebude snadná. Prostatektomie tak stále hledá svoje uplatnění u pokročilejších stadií karcinomu prostaty. Další formou LT je MDT, jejíž role je také předmětem rozsáhlého výzkumu a která slibuje zlepšení funkčních výsledků a přežití u pacientů s mPCa. Jakou kombinaci všech těchto modalit u mPCa zvolit, není v tuto chvíli jasné.

Literatura

1. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/?sec=aktuality>.
2. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415–1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220.
3. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 352–360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
4. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
5. Tzelepi V, Efstathiou E, Wen S et al. Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 2011; 29(18): 2574–2581. doi: 10.1200/JCO.2010.33.2999.
6. Comen E, Norton L, Massagué J. Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(6): 369–377. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.64.

7. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 2015; 520(7547): 353–357. doi: 10.1038/nature14347.
8. Patrikidou A, Breaux L, Casenave J et al. Locoregional symptoms in patients with de novo metastatic prostate cancer: morbidity, management, and disease outcome. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2015; 33(5): 202.e9–202.e17. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.01.022.
9. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2019; 75(3): 410–418. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.
10. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(11): 1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
11. Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10162): 2353–2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
12. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN et al. EAU Guidelines: prostate cancer. [online]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
13. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65(6): 1058–1066. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.012.
14. Antwi S, Everson TM. Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: a population-based, propensity score analysis. *Cancer Epidemiol* 2014; 38(4): 435–441. doi: 10.1016/j.canep.2014.04.002.
15. Satkunavivam R, Kim AE, Desai M et al. Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: a SEER-medicare analysis. *J Urol* 2015; 194(2): 378–385. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.084.
16. Fossati N, Trinh Q-D, Sammon J et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study. *Eur Urol* 2015; 67(1): 3–6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.056.
17. Leyh-Bannurrah S-R, Gazdovitch S, Budäus L et al. Local therapy improves survival in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2017; 72(1): 118–124. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.020.
18. Pompe RS, Tilki D, Preisser F et al. Survival benefit of local versus no local treatment for metastatic prostate cancer—Impact of baseline PSA and metastatic substages. *Prostate* 2018; 78(10): 753–757. doi: 10.1002/pros.23519.
19. LÖppenbergh B, Dalela D, Karabon P et al. The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer at diagnosis: a national cancer data base analysis. *Eur Urol* 2017; 72(1): 14–19. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.031.
20. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2835–2842. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4788.
21. Parikh RR, Byun J, Goyal S et al. Local therapy improves overall survival in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Prostate* 2017; 77(6): 559–572. doi: 10.1002/pros.23294.
22. Gatzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014; 66(3): 602–603. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.009.

23. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015; 193(3): 832–838. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.089.
24. Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C et al. A multi-institutional analysis of perioperative outcomes in 106 men who underwent radical prostatectomy for distant metastatic prostate cancer at presentation. *Eur Urol* 2016; 69(5): 788–794. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.023.
25. O'Shaughnessy MJ, McBride SM, Vargas HA et al. A pilot study of a multimodal treatment paradigm to accelerate drug evaluations in early-stage metastatic prostate cancer. *Urology* 2017; 102: 164–172. doi: 10.1016/j.urology.2016.10.044.
26. Steuber T, Berg KD, Røder MA et al. Does cytoreductive prostatectomy really have an impact on prognosis in prostate cancer patients with low-volume bone metastasis? Results from a prospective case-control study. *Eur Urol Focus* 2017; 3(6): 646–649. doi: 10.1016/j.euf.2017.06.016.
27. Poelaert F, Verbaeys C, Rappe B et al. Cytoreductive prostatectomy for metastatic prostate cancer: first lessons learned from the multicentric prospective local treatment of metastatic prostate cancer (LoMP) trial. *Urology* 2017; 106: 146–152. doi: 10.1016/j.jurology.2017.02.051.
28. Jang WS, Kim MS, Jeong WS et al. Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases? *BJU Int* 2018; 121(2): 225–231. doi: 10.1111/bju.13992.
29. Heidenreich A, Fossati N, Pfister D et al. Cytoreductive radical prostatectomy in men with prostate cancer and skeletal metastases. *Eur Urol Oncol* 2018; 1(1): 46–53. doi: 10.1016/j.euo.2018.03.002.
30. Ficarra V, Novara G, Rosen RC et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(3): 405–417. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.045.
31. Heidenreich A, Pfister D. Radical cytoreductive prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastatic disease. *Curr Opin Urol* 2020; 30(1): 90–97. doi: 10.1097/MOU.0000000000000691.
32. Gandaglia G, Fossati N, Stabile A et al. Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up. *Eur Urol* 2017; 72(2): 289–292. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.040.
33. US National Library of Medicine. Best systemic therapy or best systemic therapy (BST) plus definitive treatment (radiation or surgery). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01751438>.
34. US National Library of Medicine. Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with prostate cancer with limited bone metastases (g-RAMPP). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454543>.
35. Sooriakumaran P. Testing radical prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastases to the bone: a randomized controlled feasibility trial. *BJU Int* 2017; 120(5B): E8–E20. doi: 10.1111/bju.13925.
36. US National Library of Medicine. Androgen deprivation therapy or androgen deprivation therapy plus definitive treatment (radiation or surgery). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02742675>.
37. US National Library of Medicine. Therapeutic effect of cytoreductive radical prostatectomy in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03456843>.
38. US National Library of Medicine. Cytoreductive prostatectomy versus cytoreductive prostate irradiation as a local treatment option for metastatic prostate cancer: a multicentric feasibility trial (LoMP II). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655886>.
39. US National Library of Medicine. Standard systemic therapy with or without definitive treatment in treating participants with metastatic prostate cancer. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678025>.
40. US National Library of Medicine. Additional treatments to the local tumour for metastatic prostate cancer: assessment of novel treatment algorithms (IP2-AT-LANTA). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03763253>.
41. US National Library of Medicine. Testing radical prostatectomy in Chinese men with prostate cancer and oligometastases to the bone. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03988686>.
42. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol* 2017; 14(1): 15–25. doi: 10.1038/nrurol.2016.175.
43. Perera M, Papa N, Christidis D et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68 Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70(6): 926–937. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.
44. Roach PJ, Francis R, Emmett L et al. The impact of 68 Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med* 2018; 59(1): 82–88. doi: 10.2967/jnumed.117.197160.

Primary peritoneal carcinoma and ovarian carcinoma – a ten-year comparative analysis

Primární peritoneální karcinom a ovariální karcinom – desetiletá komparativní analýza

Dahiya A.¹, Peedicayil A.¹, Singh A.², Thomas A.¹, Thomas V.¹, Chandy R. G.¹, Sebastian A.¹

¹ Department of Gynaecologic Oncology, Christian Medical College, Vellore, India

² Department of Medical Oncology, Christian Medical College, Vellore, India

Summary

Background: Primary peritoneal carcinoma (PPC) at presentation often masquerades as epithelial ovarian carcinoma (OC) but behaves different with respect to treatment response, recurrence patterns and has inferior outcomes. The objective of this study is to compare the clinicopathological features and survival outcomes of PPC and OC. **Methods:** Prospectively maintained database of patients presenting to the gynecologic oncology department at a tertiary hospital was reviewed between 1st January 2010 and 31st December 2020. A comparative analysis of high-grade serous stage III/IV PPC and OC was done. Demographics, treatment details, complications and survival outcomes were collected from electronic medical records. **Results:** 151 OC and 69 PPC patients were included. A higher proportion of women with PPC had reduced performance status prior to hysterectomy with salpingo-oophorectomy, a shorter symptom to treatment interval, and large volume ascites. A significantly lower number of women with PPC (4.3 vs. 46.1%; $P < 0.001$) underwent primary cytoreduction, had a lower median surgical complexity score (3 vs. 4; $P < 0.001$) but higher recurrence rates (66.7 vs. 47.0%; $P = 0.041$) as compared to the patients with OC. The median progression-free survival (PFS) was 18 (15–20) months in PPC and 23 (17–28) months in OC patients (log-rank $P = 0.034$), while the median overall survival (OS) was similar (44 vs. 48 months; log-rank $P = 0.696$). The presence of extraperitoneal disease and interval cytoreduction was associated with shorter PFS. Suboptimal cytoreduction and delay in adjuvant chemotherapy beyond 6 weeks post-surgery was associated with reduced OS. **Conclusion:** PPC is an aggressive disease with lower PFS compared to OC. Commonly presenting with large volume carcinomatosis, it is not amenable for primary cytoreduction, making the usage of neoadjuvant chemotherapy a common practice and pragmatic approach.

Key words

primary peritoneal carcinoma – ovarian carcinoma – survival outcomes – clinicopathological characteristics

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Ass. Prof. Ajit Sebastian, MD
Department of Gynaecologic
Oncology
Christian Medical College
Vellore
Tamil Nadu-632004
India
e-mail: sebastian.ajit@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 27. 5. 2021

Accepted/Přijato: 8. 7. 2021

doi: 10.48095/ccko202263

Souhrn

Východiska: Primární peritoneální karcinom (primary peritoneal carcinoma – PPC) se často projevuje jako epiteliálně ovariální karcinom (ovarian carcinoma – OC), ale chová se jinak ve smyslu odpovědi na léčbu a výskytu rekurence a má horší výsledky. Cílem této studie je srovnání klinicko-patologických vlastností a výsledků vztahujících se k přežití u PPC a OC. **Metody:** Byla revidována prospektivně vedená databáze pacientek, které se dostavily na oddělení gynekologické onkologie specializované nemocnice v období od 1. ledna 2010 do 31. prosince 2020. Byla provedena komparativní analýza vysokostupňových serózních PPC a OC stadia III/IV. Z elektronických lékařských záznamů byly shromážděny demografické charakteristiky a data o léčbě, komplikacích a výsledcích z hlediska přežití. **Výsledky:** Do studie bylo zahrnuto 151 pacientek s OC a 69 pacientek s PPC. U žen s PPC bylo vyšší procento těch, které měly před hysterektomií se salpingo-ooforektomií snížený výkonnostní status, kratší interval od symptomů k léčbě a velký objem ascitu. Významně méně žen s PPC (4,3 vs. 46,1 %; $p < 0,001$) podstoupilo primární cytoredukci a mělo nižší medián skóre operační komplexity (3 vs. 4; $p < 0,001$), ale vyšší procento rekurence (66,7 vs. 47,0 %; $p = 0,041$), a to v porovnání s pacientkami s OC. Medián přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) byl u pacientek s PPC 18 (15–20) měsíců a u OC 23 (17–28) měsíců (log-rank $p = 0,034$), zatímco medián celkového přežití (overall survival – OS) byl podobný (44 vs. 48 měsíců; log-rank $p = 0,696$). Extraperitoneální onemocnění a intervalová cytoredukce byla spojena s kratším PFS. Při suboptimální cytoredukci a opožděné adjuvantní chemoterapii podané déle za > 6 týdnů od operace bylo pozorováno kratší OS. **Závěr:** PPC je agresivní onemocnění, u kterého je v porovnání s OC kratší PFS. Jelikož se PPC obvykle projevuje karcinomatózou o vysokém objemu, není u něj vhodná primární cytoredukce. Obvyklým postupem a zároveň pragmatickým přístupem k léčbě je využití neoadjuvantní chemoterapie.

Klíčová slova

primární peritoneální karcinom – ovariální karcinom – výsledky přežití – klinicko-patologické charakteristiky

Introduction

Primary peritoneal carcinoma (PPC) is an aggressive malignant epithelial tumor involving diffuse abdominal peritoneal carcinomatosis, placed alongside epithelial ovarian and fallopian tube cancer under the broader spectrum of Mullerian carcinoma. It bears close histological and clinical resemblance to epithelial ovarian carcinoma (OC) but with the absence of a demonstrable primary ovarian tumor [1,2].

PPC occurs at approximately one tenth the frequency of epithelial OC with an age-adjusted incidence rate of 0.68 per 100,000, respectively [1]. Initially considered a rare entity, PPC incidence has shown a dramatic increase over the last decade and is usually associated with late diagnosis and a dismal prognosis [1–4]. While earlier reports indicated that PPC was due to malignant transformation of coelomic epithelium, recent research suggests serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) as a potential precursor lesion of ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma [5,6]. However, many studies have not found any STIC lesion in patients with PPC, even on application of SEE-FIM (sectioning and extensively examining the fimbriated end of the fallopian tube) protocol. Thus, PPC may have a multiclonal origin [7].

Opinions remain divided on whether PPC is a distinct entity or a phenotypic

variant of OC. There are some differences in etiological factors, risk factor profiles, tumor biology, and treatment responses [6,8,9]. Studies analyzing clinical outcomes have produced inconsistent results with the survival of PPC patients being better [10], similar [11–16], or worse [4,9,17–19] compared to patients with advanced serous OC.

There are few descriptive studies on PPC, and most of them have focused on the Western population. The study intends to better understand this disease entity by exploring its various aspects in an Indian setup. As this is a retrospective analysis, we have used the Gynecologic Oncology Group (GOG) '93 criteria to define PPC:

- both ovaries of normal size or enlarged by benign process;
- extra ovarian site involvement greater than ovarian surface involvement;
- ovarian component with cortical tumor invasion less than 5 × 5 mm [2].

The primary objectives of our study were:

- to compare and analyze the clinico-pathological characteristics of primary peritoneal carcinoma (PPC) and ovarian carcinoma (OC);
- to determine and compare the median PFS and median OS in both groups.

The secondary objective was to determine the prognostic factors inde-

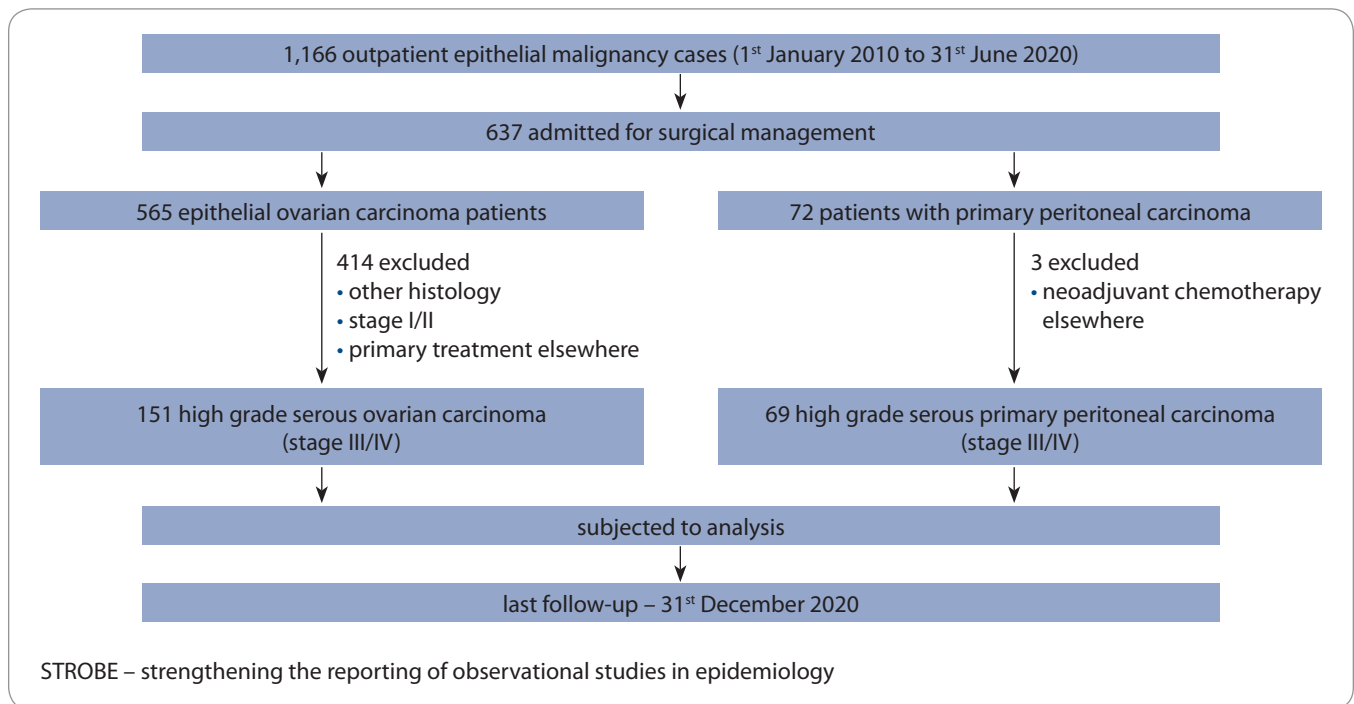
pendently affecting survival and disease progression.

Materials and methods

A retrospective comparative analysis was done between PPC and OC patients after obtaining Institutional Review Board approval. A prospectively maintained clinical database was reviewed for patients who started treatment for a diagnosis of OC and PPC between 1st January 2010 and 31st June 2020. Patient consent was waived off as it was a retrospective study. Patients were followed up until 31st December 2020.

Inclusion criteria

- All patients with FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) stage III/IV PPC with high-grade serous histology. Patients underwent treatment in our institution – primary debulking surgery (PDS) or neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking surgery (IDS). Adjuvant treatment was taken either in our institute or if taken outside, details were known.
- GOG '93 criteria were used on imaging before treatment to define PPC followed by surgico-pathological correlation to confirm the diagnosis as done in previously published data [2,3,17].
- The comparison group included patients with high-grade serous ovarian carcinoma, FIGO stage III/IV.



Scheme 1. STROBE flow diagram highlighting ovarian carcinoma and primary peritoneal carcinoma patient selection using the Gynecologic Oncology Group '93 criteria.

Exclusion criteria

All patients with PPC/OC early-stage disease, non-serous histology, or primary treatment taken outside of our institution were excluded.

Sample size calculation

A case-control study by Eisenhauer EL [18] was used as a reference to calculate the sample size based on statistically different OS (PPC HR 1.54; $P < 0.001$) in the two groups (PPC, OC). We were required to analyze 122 OC and 61 PPC patients (2 : 1 ratio) to achieve clinically relevant results of statistical significance.

Data analysis

The data were entered and analyzed using SPSS 25 (IBM, Armonk, NY, USA) software. Independent t-test was used for continuous variables (age, body mass index, performance status, serum albumin, symptom to treatment interval, CA-125 levels, peritoneal carcinomatosis index, Aletti's surgical complexity score) and Chi-square test for categorical variables (last child birth > 35 years, family history, tubal ligation, previous hysterectomy, ascites, adjuvant treatment, *BRCA* status, platinum response).

Statistical significance was placed at $P < 0.05$.

Adjuvant treatment was considered delayed if the time interval between surgical cytoreduction and the first cycle of adjuvant chemotherapy was more than 6 weeks [20,21].

PFS was calculated from the date of starting treatment (first chemotherapy cycle or primary surgery) to the first recurrence/start of the second-line treatment. Recurrence was defined as radiological evidence of disease. OS was calculated from the date of the first treatment to death due to any cause. Patients without an event were censored at the date of the last follow-up.

Kaplan-Meier curves were drawn, and the log-rank test was used for comparison. Univariate Cox regression was used to assess the effect of tumor site (ovarian/peritoneal), age, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, treatment modality (PDS/IDS), residual tumor, and adjuvant treatment on survival followed by multivariate analysis.

Results

During this study period, 1,166 patients with epithelial malignancy were seen in

the outpatient Department of Gynecologic Oncology at our hospital, out of which 637 (565 patients with OC and 72 with PPC) were admitted for surgical management (Scheme 1). After excluding patients who did not fit the inclusion criteria, 151 primary OC and 69 PPC cases of high-grade serous stage III/IV disease were included in the study. The demographic and clinical characteristics of patients are presented in Tab. 1.

At presentation, patients with PPC had an inferior performance status ($P < 0.001$), higher rates of prior hysterectomy with salpingo-oophorectomy ($P = 0.026$), shorter symptom to treatment interval ($P = 0.028$), and large volume ascites ($P < 0.001$). OC patients with a history of hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy were found to have ovarian/fallopian tube remnant tissues on surgicopathological review after surgery, while no such remnants were found in PPC patients with a similar history. *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation testing was done in 32 OC and 15 PPC patients (as per consent given), out of which 7 (21.9%) OC and 4 (26.7%) PPC patients were found to be positive for either *BRCA1* or *BRCA2* ($P = 0.823$).

Tab. 1. Univariate analysis comparing the baseline demographic and clinical characteristics of ovarian carcinoma and primary peritoneal carcinoma.

	OC (N = 151)	PPC (N = 69)	P-value
Mean age (years ± SD)	49.0 (± 10.0)	52.0 (± 9.0)	0.119
Mean BMI (kg/m ² ± SD)	24.0 (± 4.0)	25.3 (± 5.0)	0.861
Median parity (± SD)	2 (0–7)	3 (0–7)	0.311
Last child birth at > 35 years	11 (7.2%)	7 (10.4%)	0.365
Family h/o breast/ovarian cancer	12 (7.9%)	8 (11.6%)	0.258
H/o hysterectomy with BSO	2 (1.3%)	9 (13.0%)	0.026
H/o tubal ligation	69 (45.4%)	29 (42.0%)	0.377
Median ECOG status (± SD)	1 (0–3)	1 (0–3)	< 0.001
Mean CA-125 (U/mL ± SD)	1,680 (± 2,290)	2,171 (± 2,900)	0.100
Severe ascites (> 3 L)	94 (48.0%)	64 (92.7%)	< 0.001
Mean symptom to treatment interval (months ± SD)	4 (± 4.5)	2 (± 1.9)	0.028
Mean albumin levels (g/dL ± SD)	3.8 (± 0.5)	3.5 (± 0.5)	0.433

BMI – body mass index, BSO – bilateral salpingo-oophorectomy, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, H/o – history of, OC – ovarian carcinoma, PPC – primary peritoneal carcinoma, SD – standard deviation

Tab. 2. Univariate analysis comparing the treatment received, surgical complexity, adjuvant chemotherapy received by ovarian carcinoma and primary peritoneal carcinoma patients.

	OC (N = 151)	PPC (N = 69)	P-value
Primary cytoreduction	70 (46.1%)	3 (4.3%)	< 0.001
Median number of NACT cycles (± SD)	3 (2–6)	3 (2–6)	0.410
Intraoperative PCI score (± SD)	9.4 (± 4.8)	7.8 (± 5.7)	0.030
Median Aletti score	4 (1–12)	3 (1–8)	< 0.001
Optimal cytoreduction	120 (79.5%)	52 (75.3%)	0.171
Additional procedures			
• lymph node dissection	69 (45.4%)	17 (24.6%)	0.002
• diaphragm stripping/resection	35 (23.0%)	12 (17.4%)	0.222
• small bowel resection/anastomosis	10 (6.6%)	0 (0%)	0.022
• large bowel resection/anastomosis	29 (19.1%)	1 (1.45%)	0.002
• bowel diversion	19 (12.5%)	1 (1.45%)	0.004
• peritonectomy	39 (25.7%)	12 (17.4%)	0.118
• splenectomy	5 (3.29%)	1 (1.45%)	0.101
• HIPEC	3 (1.9%)	7 (10.1%)	0.029
• adjuvant chemotherapy	137 (90.1%)	61 (88.4%)	0.512
• delayed /no adjuvant	50 (33.1%)	20 (28.9%)	0.261

HIPEC – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, NACT – neoadjuvant chemotherapy, OC – ovarian carcinoma, PCI – peritoneal carcinomatosis index, PPC – primary peritoneal carcinoma, SD – standard deviation

The most common site involved in stage IVb OC was liver parenchyma, followed by supraclavicular node and ab-

dominal wall, while the one patient with stage IVb PPC had supraclavicular node involvement.

Tab. 2 highlights the characteristics of the treatment received. A significantly higher number of patients with

Tab. 3. Univariate analysis comparing the features of disease recurrence in ovarian carcinoma and primary peritoneal carcinoma.

	OC (N = 151)	PPC (N = 69)	P-value
Median follow-up (months)	23 (1–62)	23(4–60)	0.684
Recurrence/progression	71 (47.0%)	46 (66.7%)	0.041
Platinum resistant relapse	8 (12.7%)	2 (3.0%)	0.145
Secondary cytoreduction	5 (3.29%)	1 (1.45%)	0.332
Sites of recurrence			
• peritoneum (parietal/bowel serosa/pelvic visceral)	40 (26.5%)	30 (43.4%)	0.080
• lymph nodes	31 (20.5%)	10 (14.5%)	0.011
• bowel mesentery	20 (13.2%)	11 (15.1%)	0.124
• pelvic/local recurrence	20 (13.2%)	4 (5.7%)	0.014
• abdominal wall	2 (1.3%)	1 (1.4%)	0.412
• upper abdomen (biliary tract, spleen, lesser sac, stomach)	12 (7.9%)	7 (10.4%)	0.321
• distant (brain, bone, lung)	4 (2.6%)	1 (2.5%)	0.101

PPC underwent neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreduction ($P < 0.001$) compared to OC patients with rates of optimal debulking (residual disease < 1 cm) being similar. The median gap between the last neoadjuvant and first adjuvant chemotherapy of approximately 8 weeks was similar in both groups. The number of patients receiving no/delayed adjuvant treatment due to any reason (delayed post-operative recovery, default, logistic issues) also did not differ significantly between the two groups.

The Aletti surgical complexity score was higher for OC patients ($P < 0.001$) considering the higher rate of primary cytoreduction. Patients with carcinoma ovary were found to have a significantly higher rate of lymph node dissection ($P = 0.002$), bowel resection/anastomosis ($P = 0.022$), and bowel diversion ($P = 0.004$). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) post optimal interval cytoreduction was given to 3 (1.9%) OC and 7 (10.0%) PPC patients ($P = 0.029$).

Of those who had suboptimal cytoreduction, the most common sites of residual disease were the bowel serosa/mesentery and diaphragm in both groups. Forty-six (66.7%) PPC patients had disease recurrence/progression within the study period compared to

71 (47.0%) OC patients ($P = 0.041$). Secondary cytoreduction was possible in only 5 (3.29%) OC and one (1.45%) PPC patient at the time of recurrence. Eight (12.7%) OC patients were found to have a platinum-resistant disease recurrence (within 6 months of completion of adjuvant chemotherapy) compared to 2 (3%) patients in the PPC group ($P = 0.145$).

On subgroup analysis, comparing patients with IDS across the groups, the Aletti surgical complexity score was significantly higher for OC. No significant difference was found in other treatment variables.

Parietal peritoneum and bowel serosa followed by lymph nodes were the most commonly involved sites in OC recurrence, while parietal/pelvic visceral peritoneum and bowel mesentery involvement was more common in PPC recurrence (Tab. 3).

Survival analysis

PPC and OC patients had similar OS (44 vs. 48 months; $P = 0.696$) at a median follow-up of 23 (4–60) months and 23 (1–62) months, respectively, while PFS was inferior for PPC patients (18 vs. 23 months, $P = 0.034$) as highlighted in Fig. 1. At 3 years, the estimated PFS was 18% for the PPC group and 39% for the OC group, while the estimated OS was 59% and 66%, respectively.

In the univariate Cox regression model with OS as the endpoint, increasing age (HR 1.03; $P = 0.031$), poor performance status (HR 1.82; $P = 0.005$), interval cytoreduction (HR 2.24; $P = 0.009$), suboptimal debulking (HR 1.85; $P < 0.001$) and delayed or no adjuvant treatment (HR 2.00; $P = 0.006$) increased the risk of early death.

In the univariate Cox regression model with PFS as the endpoint, PPC (HR 1.48; $P = 0.032$), increasing age (HR 1.02; $P = 0.036$), interval cytoreduction (HR 2.55; $P < 0.001$), sub-optimal debulking (HR 1.46; $P < 0.001$) and higher stage (HR 1.59; $P < 0.001$) increased the risk of progression.

In multivariate Cox regression analysis (Tab. 4), after controlling for independent variables, suboptimal cytoreduction (HR 2.62; $P < 0.001$) and delayed or no adjuvant treatment (HR 1.69; $P = 0.044$) had a significant impact on OS while a shorter PFS was associated with interval debulking surgery (HR 2.18; $P = 0.002$), suboptimal debulking (HR 1.4; $P < 0.001$) and higher stage (HR 1.446; $P = 0.022$).

While comparing only patients who had undergone interval debulking post neoadjuvant chemotherapy in the two groups (Fig. 2), PPC and OC patients had similar PFS and OS). In multivariate analysis, only suboptimal cytoreduc-

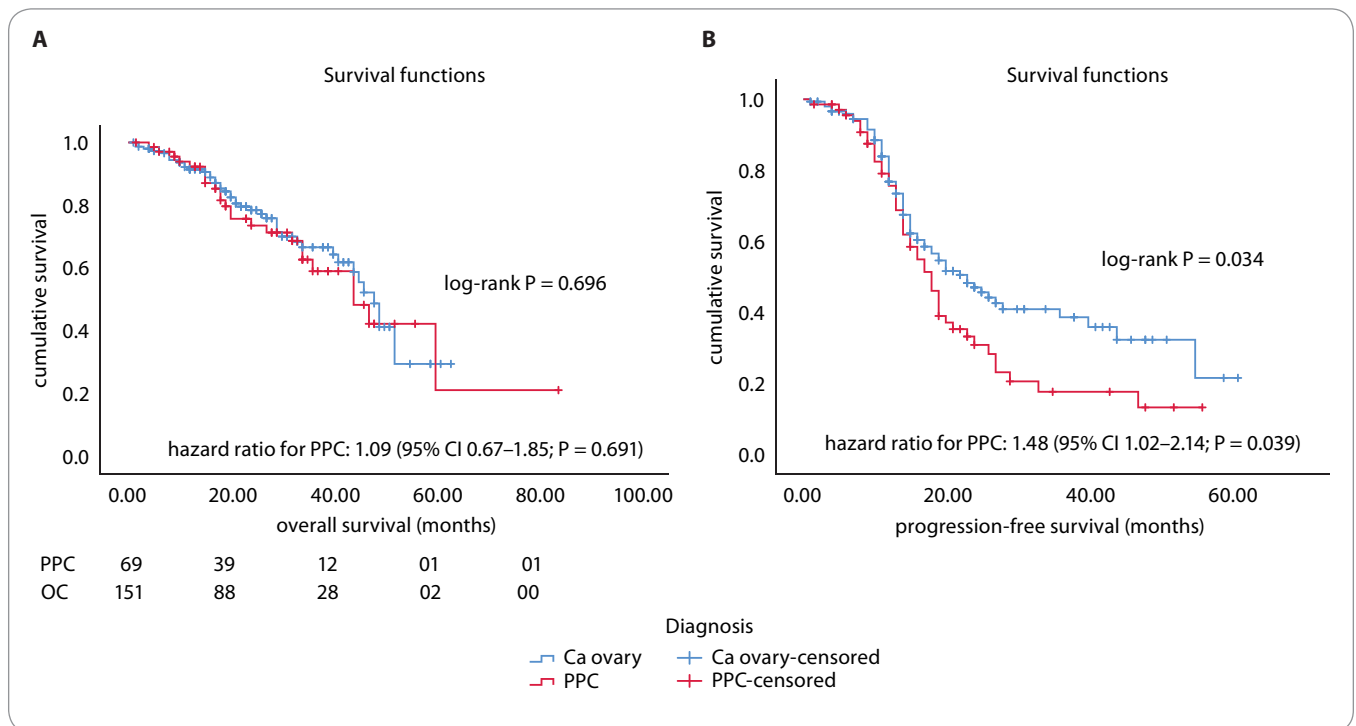


Fig. 1. Kaplan Meier curves. A) Overall survival, PPC vs. OC; B) progression-free survival, PPC vs. OC. OC – ovarian cancer, PPC – primary peritoneal cancer

Tab. 4. Multivariate Cox regression model for overall survival and progression-free survival including prognostic factors and treatment variables found significant on univariate Cox regression model.

	Overall survival multivariate analysis		Progression free survival multivariate analysis	
	HR	95% CI, P-value	HR	95% CI, P-value
Site				
• ovary			1.00	
• peritoneum			1.04	0.69–1.56, 0.857
Age	1.02	0.99–1.05, 0.133	1.01	0.99–1.03, 0.169
ECOG	1.30	0.83–2.04, 0.248		
Treatment				
• PDS	1.00		1.00	
• IDS	1.54	0.79–2.96, 0.213	2.18	1.31–3.61, 0.002
Cytoreduction				
• optimal	1.00		1.00	
• suboptimal	2.62	1.57–4.37, < 0.001	1.42	1.16–1.74, 0.001
Adjuvant chemotherapy				
• complete	1.00			
• delayed/no	1.69	1.02–4.37, < 0.001		
Stage				
• III			1.00	
• IV			1.50	1.09–2.26, 0.049

ECOG – Eastern Cooperative Oncology group, IDS – interval debulking surgery, PDS – primary debulking surgery

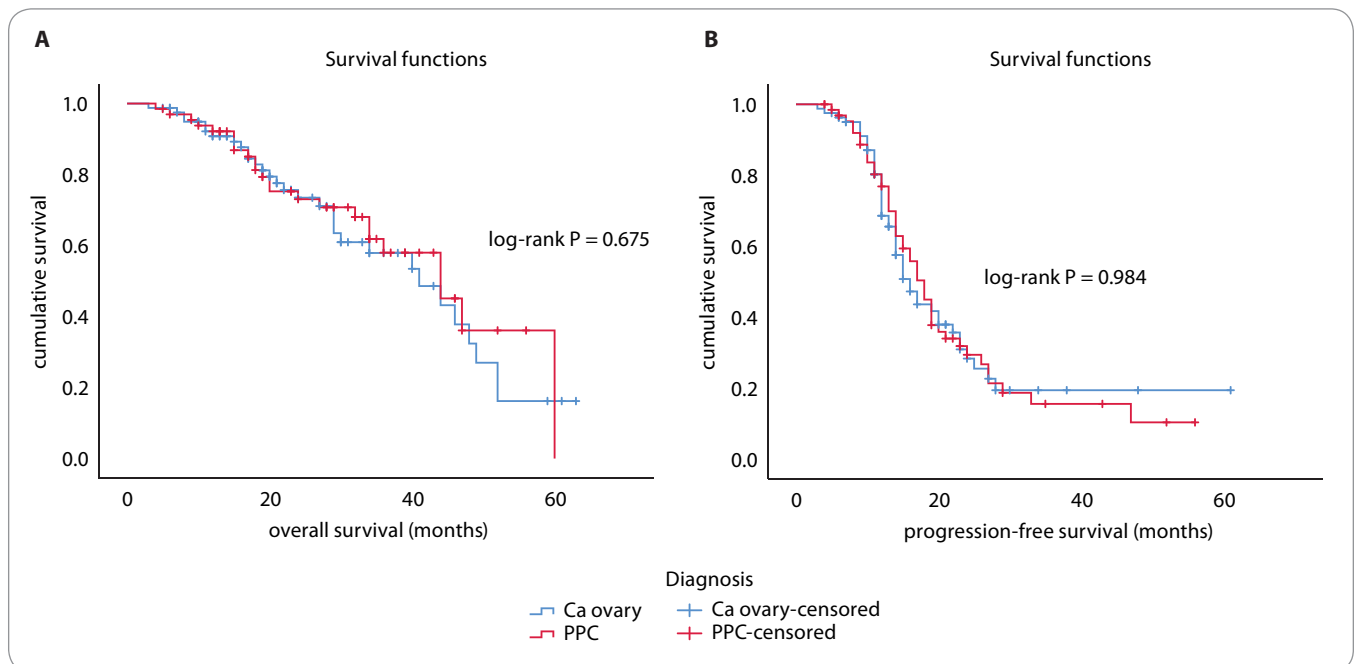


Fig. 2. Kaplan Meier curves for interval debulking surgery subgroups, ovarian carcinoma vs. primary peritoneal carcinoma. A) Overall survival; B) progression-free survival. No significant difference was seen in the survival of the two subgroups.

tion remained significantly associated with an increased risk of recurrence (HR 1.72; 95% CI 1.04–2.83; $P = 0.035$) and shorter OS (HR 2.67; 95% CI 1.34–5.16; $P = 0.005$) while increasing time interval between last neoadjuvant and first adjuvant chemotherapy increased the risk of death (HR 1.12; 95% CI 1.01–1.25; $P = 0.040$)

Discussion

First described by Swerdlow in 1959 [22], primary peritoneal carcinoma is still considered an enigma and one of the most challenging malignancies to treat. From the origin to the treatment response, all aspects of PPC have been a subject of immense debate and discussion. Our study explores the various aspects of PPC in an Indian population through a detailed comparative analysis with the histologically and often clinically indistinguishable advanced ovarian malignancy.

Earlier studies have favored a common embryonic origin for serous PPC and OC through the malignant transformation of the coelomic epithelium [2], while the recent evidence traces it back to STIC lesions in the distal fallopian tube [5,6]. However, several studies have found that in 30–60% of cases of both

high-grade serous OC and PPC, no STIC lesions were identified despite extensive examination of the fallopian tubes [5,7]. We noticed in our study that nine patients had developed PPC many years after bilateral salpingo-oophorectomy was done for a benign cause. The frequency of WT1/PAX8 protein mutation was found to be similar in both groups, although different patterns of loss of heterozygosity have been quoted in the past [5,7]. Hence the possibility of a multifocal origin of PPC cannot be ruled out.

In this study, patients with PPC had a poorer ECOG performance status, a shorter symptom to treatment interval, and severe ascites, which was in corroboration with the existing data [2,5,17]. The frequency of *BRCA1/2* mutation was similar in both groups indicating that PPC could be a part of hereditary breast and OC syndrome [2,23].

A significantly higher number of patients (96.4%) with PPC underwent interval cytoreduction after neoadjuvant chemotherapy compared to OC patients. A lower performance status, high volume ascites, low albumin levels, and questionable resectability of diffuse peritoneal disease precluded optimal cytoreduction of disease burden in upfront surgery [17]. The rates of optimal

debulking were found to be similar in both. Though used less frequently, HIPEC post optimal interval cytoreduction was used more often in PPC patients. Considering the lack of sizeable prospective evidence, toxicity profile, and financial burden, HIPEC could be a feasible option only in a selective group of patients in primary settings and is currently recommended in interval settings with peritoneal carcinomatosis [24,25].

Data on survival differences have been incongruous with some recent studies quoting an inferior overall and PFS for PPC patients, while others have not found any significant difference between the two groups. We found that although OS was similar for both groups, patients with PPC had an inferior PFS. However, on multivariate regression analysis, the primary site of origin was not a significant independent covariate. Tab. 5 highlights the survival outcomes of different comparative studies on OC and PPC, lending support to our results. Interval debulking, suboptimal cytoreduction, and higher stage increased the hazard for recurrence while residual disease > 0.5 cm and delayed/lack of adjuvant treatment had a significant negative impact on OS [9,17,26,27].

Tab. 5. Highlighting studies comparing survival outcomes of ovarian and primary peritoneal carcinoma corroborating with results drawn from our study.

Authors, year of study, reference	Study design	N (PPC vs. OC)	Overall survival (PPC vs. OC)	Progression free survival (PPC vs. OC)
Rottmann et al, 2017 [9]	case control (retrospective)	416 vs. 5,399	stage III/IV at 5 years 33 vs. 36.5%	at 5 years progression rate PPC: 67.3%; OC: 57.6% (P < 0.05)
Dubernard et al, 2004 [11]	case control (retrospective)	37 vs. 37	at 3 years, 60 vs. 55% (P = NS)	
Barda et al, 2004 [12]	case control (prospective)	95 vs. 117	33 vs. 30 months (P = NS)	
Ayhan et al, 2006 [13]	case control (retrospective)	32 vs. 43	30 vs. 28 months (P = 0.35)	
Khalifeh et al, 2004 [15]	case control (retrospective)	29 vs. 96	23 vs. 35 months (P = 0.72)	
Chao et al, 2013 [16]	case control (retrospective)	38 vs. 53		12 vs. 16.7 months
Gao et al, 2016 [17]	case control (retrospective)	635 vs. 120	31 vs. 39 months (P = 0.007)	11.6 vs. 13.6 months P = 0.012
Eisenhauer et al, 2008 [19]	case control (retrospective)	43 vs. 129	PPC HR: 1.54, 95% CI 1.21–1.96 P < 0.001	PPC HR 1.31; 95% CI 1.07–1.61; P = 0.008
Our study, 2021	survival analysis (retrospective)	69 vs. 151 stage III/IV	44 vs. 48 months P = 0.488	18 vs. 23 months (HR 1.48; 95% CI 1.02–2.14; P = 0.039)

NS – not significant, OC – ovarian carcinoma, PPC – primary peritoneal carcinoma

We did a subgroup analysis comparing PPC and OC patients with the same treatment modality, i.e. interval cytoreduction, and found similar survival rates. Suboptimal debulking significantly increased the hazard of early recurrence and death [9,17,26], while a larger median time gap between last neoadjuvant and first adjuvant chemotherapy was associated with a decline in OS. The study had highly selective subject groups, including only patients of advanced stage (III/IV) serous OC and PPC. As ours was a single institutional study, uniformity of treatment/surgical protocols was maintained to minimize selection/performance bias. As per WHO 2014 classification, a diagnosis of PPC should be made on a primary surgery specimen as chemotherapy (NACT) could affect the tumor load resulting in overdiagnosis. However, considering the low number of cases over 10 years compared to serous OC and strict adherence to the GOG'93 diagnostic criteria, misdiagnosis was unlikely.

The main drawbacks of our study were:

- retrospective nature prone to information/selection bias;
- SEE-FIM protocol was not followed;
- comparing PDS and IDS groups of PPC patients was not possible as only three patients underwent upfront surgery.

Conclusion

PPC and epithelial OC has varying presentation, differing pattern at relapse and response to chemotherapy. Surgical cytoreduction following platinum-taxane based chemotherapy remains the standard treatment for PPC and advanced OC with varying influence on survival. NACT followed by interval cytoreduction is a practical approach in PPC considering the widespread nature of the disease with the absence of adnexal masses and poor patient performance status. The biological basis for these differences needs to be explored to optimize treatment and improve survival

outcomes. Newer treatment should look at intensification of preoperative chemotherapy beyond three cycles and use of novel agents as maintenance therapy.

Acknowledgments

We would like to acknowledge Ms. Thenmoizhi from the Department of Biostatistics and Dhanya Susan Thomas from the Department of Gynecologic Oncology for their contribution to data analysis and interpretation.

References

1. Goodman MT, Shvetsov YB. Rapidly increasing incidence of papillary serous carcinoma of the peritoneum in the United States: fact or artifact? *Int J Cancer* 2009; 124(9): 2231–2235. doi: 10.1002/ijc.24184.
2. Halperin R, Zehavi S, Langer R et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a new epidemiologic trend? A matched-case comparison with ovarian serous papillary cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(5): 403–408. doi: 10.1046/j.1525-1438.2001.01027.x.
3. Connolly CF, Yahya S, Chan KK et al. Outcomes following interval debulking surgery in primary peritoneal carcinoma. *Anticancer Res* 2016; 36(1): 255–259.
4. Schnack TH, Sørensen RD, Nedergaard L et al. Demographic clinical and prognostic characteristics of primary ovarian, peritoneal, and tubal adenocarcinomas of serous histology – a prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2014; 135(2): 278–284. doi: 10.1016/j.jygyno.2014.08.020.

5. Sørensen RD, Schnack TH, Karlsen MA et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a common disease or separate entities – a systematic review. *Gynecol Oncol* 2015; 136(3): 571–581. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.534.
6. Chene G, Dauplat J, Radosevic-Robin N et al. Tu-be or not tu-be: that is the question... about serous ovarian carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88(1): 134–143. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.004. Epub 2013 Mar 22.
7. Horn LC, Kafkova S, Leonhardt K et al. Serous tubal in situ carcinoma (STIC) in primary peritoneal serous carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32(4): 339–344. doi: 10.1097/PGP.0b013e31826a629b.
8. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer* 2008; 122(7): 1598–1603. doi: 10.1002/ijc.23287.
9. Rottmann M, Burges A, Mahner S et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a population-based comparison of the prognostic factors and outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(9): 1833–1844. doi: 10.1007/s00432-017-2422-6.
10. Mulholland TJ, Silva EG, Tornos C et al. Ovarian involvement by serous surface papillary carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13(2): 120–126. doi: 10.1097/00004347-199404000-00003.
11. Dubernard G, Morice P, Rey A et al. Prognosis of stage III or IV primary peritoneal serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(9): 976–981. doi: 10.1016/j.ejso.2004.08.005.
12. Barda G, Menczer J, Chetrit A et al. Comparison between primary peritoneal and epithelial ovarian carcinoma: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(4): 1039–1045. doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.073.
13. Ayhan A, Taskiran C, Yigit-Celik N et al. Long-term survival after paclitaxel plus platinum-based combination chemotherapy for extra ovarian peritoneal serous papillary carcinoma: is it different from that for ovarian serous papillary cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(2): 484–489. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00590.x.
14. Schorge JO, Miller YB, Qi LJ et al. Genetic alterations of the WT1 gene in papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol* 2000; 76(3): 369–372. doi: 10.1006/gyno.1999.5711.
15. Khalifeh I, Munkarah AR, Lonardo F et al. Expression of Cox-2, CD34, Bcl-2, and p53 and survival in patients with primary peritoneal serous carcinoma and primary ovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23(2): 162–169. doi: 10.1097/00004347-200404000-00011.
16. Chao KC, Chen YJ, Juang CM et al. Prognosis for advanced-stage primary peritoneal serous papillary carcinoma and serous ovarian cancer in Taiwan. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013; 52(1): 81–84. doi: 10.1016/j.tjog.2012.10.003.
17. Gao B, Lindemann K, Anderson L et al. Serous ovarian and primary peritoneal cancers: a comparative analysis of clinicopathological features, molecular subtypes and treatment outcome. *Gynecol Oncol* 2016; 142(3): 458–464. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.06.023.
18. Eisenhauer EL, Sonoda Y, Levine DA et al. Platinum resistance and impaired survival in patients with advanced primary peritoneal carcinoma: matched-case comparison with patients with epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(2): 213.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.003.
19. Usach I, Blansit K, Chen LM et al. Survival differences in women with serous tubal, ovarian, peritoneal, and uterine carcinomas. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(2): 188.e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.016.
20. Timmermans M, van der Aa MA, Lalisang RI et al. Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 150(3): 446–450. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.004.
21. Singh S, Guetzko M, Resnick K. Preoperative predictors of delay in initiation of adjuvant chemotherapy in patients undergoing primary debulking surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 143(2): 241–245. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.09.004.
22. Swerdlow M. Mesothelioma of the pelvic peritoneum resembling papillary cystadenocarcinoma of the ovary; case report. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 77(1): 197–200. doi: 10.1016/0002-9378(59)90287-x.
23. Menczer J, Chetrit A, Barda G et al. Frequency of BRCA mutations in primary peritoneal carcinoma in Israeli Jewish women. *Gynecol Oncol* 2003; 88(1): 58–61. doi: 10.1006/gyno.2002.6853.
24. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(3): 230–240. doi: 10.1056/NEJMoa1708618.
25. Klos D, Riško J, Hanuliak J et al. Peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer – current clinical impact of cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 349–352. doi: 10.14735/amko2019349.
26. Ataseven B, Chiva LM, Harter P et al. FIGO stage IV epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer revisited. *Gynecol Oncol* 2016; 142(3): 597–607. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.06.013.
27. Chang SJ, Hodeib M, Chang J et al. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013; 130(3): 493–498. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.040.

Rapidly progressive squamous cell lung cancer with *MET* exon 14 skipping mutation metastasized to atypical bone sites – a case report

Rychle progredující spinocelulární karcinom plic se skipping mutací *MET* exonu 14 metastazoval do atypických míst v kostech – kazuistika

Nishino K.¹, Hattori S.², Kodama Y.², Sasatani Y.¹, Satoh H.¹

¹ Division of Respiratory Medicine, University of Tsukuba, Mito Medical Center, Mito, Ibaraki, Japan

² Division of General Medicine, University of Tsukuba, Mito Medical Center, Mito, Ibaraki, Japan

Summary

Background: The mesenchymal-epithelial transition factor (*MET*) exon 14 skipping mutation has recently emerged as a driver gene in non-small cell lung cancer (NSCLC) in clinical practice. Clinical trials of several *MET* inhibitors have shown the effectiveness of *MET* inhibitors in NSCLC patients with *MET* exon 14 skipping mutation. To the best of our knowledge, however, there was no patient with sole *MET* exon 14 skipping mutation who progressed rapidly and had a poor prognosis. **Case:** A 61-year-old man presented with pain in the dorsum of the left foot and in the left elbow. Chest CT revealed a mass in the right lower lobe of the lung, and FDG-PET showed metastases in the ribs, thoracic vertebra, left elbow, and left metacarpal bone. Corrected calcium level was elevated up to 14.1 mg/dL. The histopathology of the transbronchial biopsy specimen was morphologically consistent with squamous cell carcinoma. *MET* exon 14 skipping mutation was positive in OncoPrint Dx Target Test Multi-CDx system. Within a few weeks of admission, the patient's respiratory condition rapidly deteriorated carcinomatous lymphangiosis and died of acute respiratory failure one month after admission. In this patient, bone metastases to atypical sites and hypercalcemia were also observed. **Conclusion:** Chest physicians should be noted that there might be rapidly progressive fatal patients among those with *MET* exon 14 skipping mutations.

Keywords

rapid progression – squamous cell lung cancer – *MET* exon 14 skipping mutation – bone metastasis – hypercalcemia

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Hiroaki Satoh, MD, PhD

Division of Respiratory Medicine,
Mito Medical Center
University of Tsukuba-Mito Kyodo
General Hospital
Miya-machi 3-2-7
Mito-city, Ibaraki
310-0015, Japan
e-mail: hirosato@md.tsukuba.ac.jp

Submitted/Obdrženo: 22. 6. 2021

Accepted/Přijato: 11. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko202272

Souhrn

Východiska: Skipping mutace exonu 14 faktoru mezenchymálně-epiteliální tranzice (*MET*) byla v klinické praxi nedávno označena jako stěžejní gen u nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). V klinických studiích několika inhibitorů *MET* byla prokázána jejich účinnost u pacientů s NSCLC se skipping mutací *MET* exonu 14. Pokud je nám ale známo, v těchto studiích nebyl žádný pacient s jedinou skipping mutací *MET* exonu 14, který by rychle progredoval a měl špatnou prognózu. **Případ:** Muž ve věku 61 let si stěžoval na bolesti v dorsu levé nohy a v levém lokti. CT hrudníku odhalila masu v pravém dolním laloku plic a FDG-PET prokázala metastázy v žebrech, hrudní páteři, levém lokti a levé metakarpální kosti. Korigovaná hladina vápníku byla zvýšena až na 14,1 mg/dl. Histopatologie vzorků transbronchiální biopsie morfologicky odpovídala spinoceulárnímu karcinomu. Skipping mutace *MET* exonu 14 byla v systému Oncomine Dx Target Test Multi-CDx pozitivní. Během několika málo týdnů po přijetí pacientův stav dýchacího traktu rapidně zhoršil karcinomatózní lymfangiózu a za měsíc od přijetí do nemocnice pacient zemřel na akutní respirační selhání. U tohoto pacienta byly také zjištěny metastázy do netypických míst a hyperkalcemie. **Závěr:** Pulmologové by měli mít na paměti, že mezi pacienty se skipping mutacemi *MET* exonu 14 mohou být rychle progredující pacienti s fatálním vývojem onemocnění.

Klíčová slova

rychlá progresse – spinoceulární karcinóm plic – skipping mutace *MET* exonu 14 – kostní metastázy – hyperkalcemie

Introduction

Treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) has dramatically improved due to development of driver gene targeted tyrosine kinase inhibitors (TKIs) [1]. As one of the treatable driver mutations in NSCLC patients, the mesenchymal-epithelial transition factor (*MET*) exon 14 skipping mutation has recently emerged in clinical practice [2,3]. Clinical trials of several *MET* inhibitors have shown the effectiveness of *MET* inhibitors in NSCLC patients with *MET* exon 14 skipping mutation [4,5]. NSCLC patients with *MET* exon 14 skip gene are known to have a higher median age and a higher proportion of patients with a history of smoking than

those in NSCLC patients with other driver genes [4,5]. Very recently, rapid progressed case in a NSCLC patient with both *MET* exon 14 skipping mutation and epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion was reported [6]. It was unclear which driver gene was more involved in the rapid progression of this patient. To the best of our knowledge, however, there was no patient with sole *MET* exon 14 skipping mutation who progressed rapidly and had a poor prognosis. In this patient, we found metastasis to atypical bone sites and hypercalcemia. We show herein a case with a *MET* exon 14 skipping mutation-positive NSCLC patient with pain due to bone metastases in elbow and

dorsum of the foot as the first symptom. He had rapid deterioration in a month and had unfortunate outcome. In this driver gene positive patients, there might be patients who progress rapidly. Physicians should be aware of these rare patients.

Case report

A 61-year-old man presented with pain in the dorsum of the left foot and in the left elbow. The patient had smoking history with 39 pack-year, but he had no asbestos exposure. Physical examination was unremarkable and his performance status (PS; Eastern Cooperative Oncology Group) at admission was 1. Chest CT revealed a mass and atelectasis in the right upper lobe of the lung (Fig. 1), and FDG-PET showed metastases in the ribs, thoracic vertebra, left elbow, and left metacarpal bone (Fig. 2). Albumin-corrected calcium level was elevated up to 14.1mg/dL. The histopathology of the transbronchial biopsy specimen obtained from the right lower lobe was morphologically consistent with squamous cell carcinoma. The EGFR gene mutation, *ALK* fusion gene, *ROS1* fusion gene, and *BRAF* gene mutation were all negative. But *MET* exon 14 skipping mutation was positive in Oncomine Dx Target Test Multi-CDx system. His clinical stage was T4N2M1c stage IVB. Since the pain in the left foot and elbow was strong, oxycodon was administered. In addition, treatment of hypercalcemia was started with zoledronic acid, saline infusion, and diuretics. Within a few

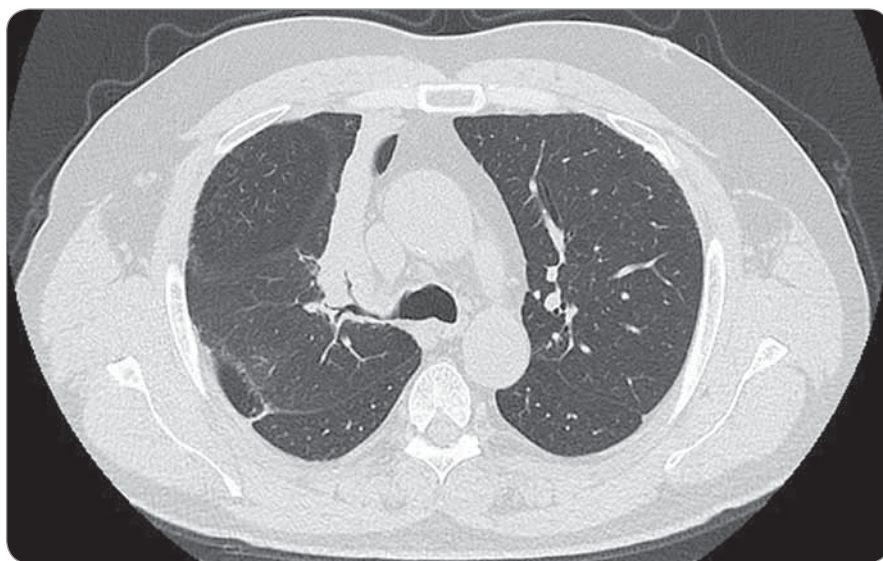


Fig. 1. Chest CT at the time of admission revealed a mass and atelectasis in the right upper lobe of the lung (arrows).

weeks of admission, the patient's general condition rapidly deteriorated to PS of 3. In addition, decreased permeability of both lung fields in chest radiograph, which was due to deterioration of carcinomatous lymphangiosis, and rapid exacerbation of respiratory condition appeared. The patient was unable to receive *MET* inhibitor treatment due to the rapid deterioration of his general condition but also negative result of Archer *MET*, a test used for companion diagnostics. He died of acute respiratory failure one month after admission. Autopsy was not permitted.

Discussion

In some driver genes of NSCLC, there are drugs that act specifically on their respective molecular target sites [7]. Patients treated with such drugs often have a long term of response. However, not all the patients who received TKI responded, and some patients did not [8,9]. In *EGFR* mutation and *ALK* fusion gene, patients with rapid progression despite administration of specific drugs have been reported [10,11]. On the other hand, there have been reports of lung cancer patients who rapidly worsened and died even though their condition were not poor at the first reference [12,13]. However, most of them were patients with negative driver genes or those with uncommon histopathological malignancies [12,13]. In our patient, *MET* exon 14 skipping mutation was positive in Oncomine Dx Target Test Multi-CDx system. But Archer *MET*, a test used for companion diagnostics, was negative. Therefore, specific TKI could not be administered. Due to the progression of respiratory failure, which is thought to be due to the progression of cancerous lymphangiopathy of the lung, only supportive therapies had to be performed.

In our patient, hypercalcemia was observed, and it was possible to be a functioning tumor. It is well known that lung cancer patients with paraneoplastic syndrome including hypercalcemia have poor prognosis [14–18]. Most of the histological types of lung cancer presenting with hypercalcemia have been squamous cell lung cancer [15], which was

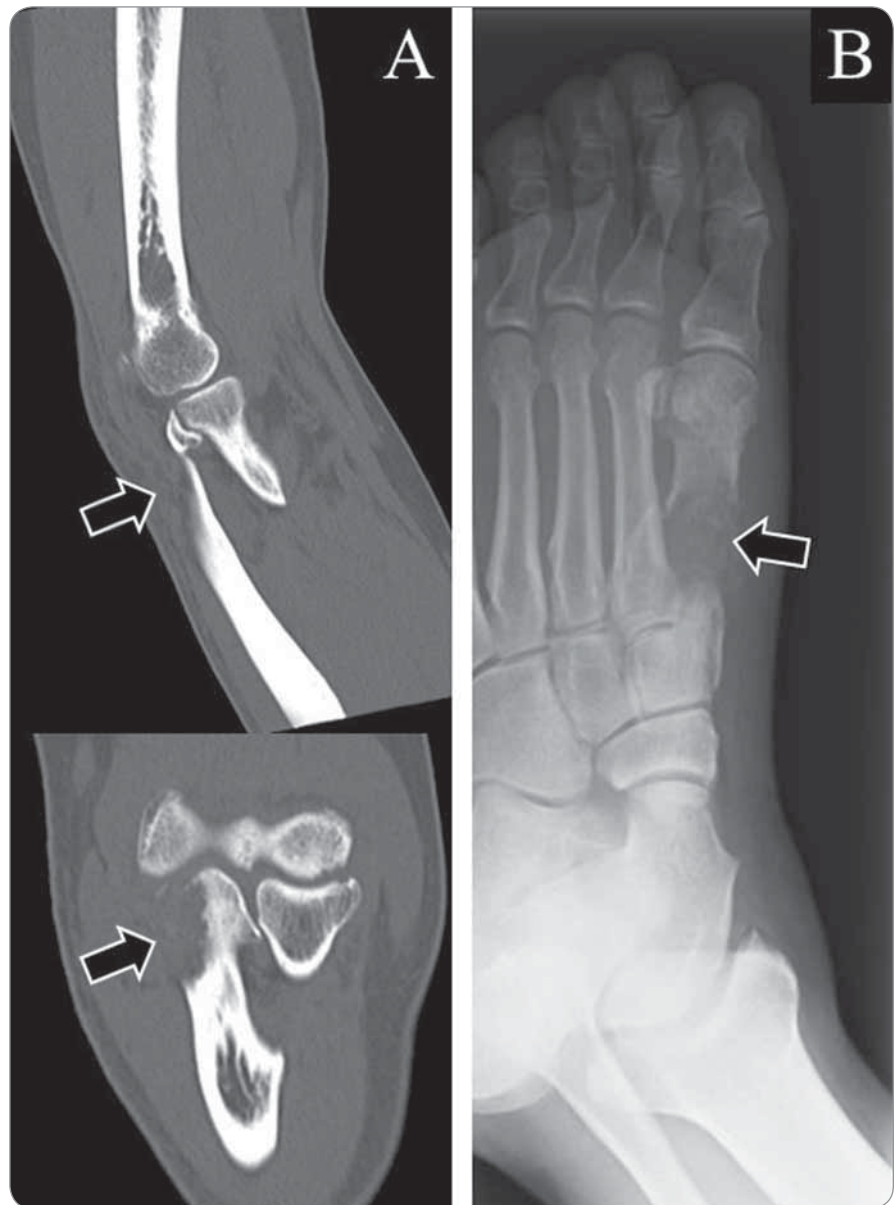


Fig. 2. CT scan showed an osteolytic change (arrows) in radius (A) and left metatarsal bone (B) due to bone metastasis.

the same histopathological type as confirmed in our patient. Hypercalcemia in lung cancer patients has also been reported in those with bone metastases in various sites, and this hypercalcemia has been often observed in patients with lung adenocarcinoma [19,20]. In our patient, metastases were present in two ribs, forearms, and metatarsals, and it was possible that hypercalcemia was related to bone metastases [21]. Measurement of parathyroid hormone-related peptide was not performed, but if it was, it was highly possible that a meaningful value might be obtained.

Bone metastasis frequently develops in bones near the primary lesion in relation to blood flow. Therefore, NSCLC patients metastasize to the vertebrae and rib, but rarely metastasize to the metacarpal bone and elbow [23–25]. Patients with systemic dissemination might develop bone metastases away from the primary site throughout the body [26]. Our patient developed bone metastases to atypical sites, but as he had no metastases to other organs, therefore, he was evaluated not to be in a dissemination state. In patient with *MET* exon 14 skipping mutation, bone metastasis in such

uncommon bone sites might occur in patients without dissemination.

Very recently, Jiao et al reported a case of a 33-year-old NSCLC patient with *MET* exon 14 skipping mutation, who also harbored a somatic EGFR exon 20 insertion. They reported that the overall survival of this patient was 9 months [6]. This patient had bone metastases, but the metastatic sites were T8 and T12 vertebral bones. The patient had no paraneoplastic syndrome including hypercalcemia. At present, exon 20 insertion is one of the types of EGFR mutated NSCLC that is difficult to treat and is associated with a poor prognosis [27]. Therefore, it was quite possible that EGFR exon 20 insertion was involved in the poor prognosis of this patient. Our patient was negative for EGFR mutation and other driver genes. There was such a difference between the patient reported by Jiao et al and ours. However, the presence of their patient and ours might suggest the possibility of rapid progression in some patients with *MET* exon 14 skipping mutation.

Conclusion

NSCLC patients with *MET* exon 14 skipping mutations might include patients with rapid progression as observed in our patient. Such aggressive progression might associate with bone metastases to atypical sites and hypercalcemia. Chest physicians should be noted that there might be rapid progressive fatal patients among those with *MET* exon 14 skipping mutations. It is desired that effective treatments would be established for these patients with poor prognosis.

Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Authors' contributions

NK and SH designed the study, NK, HS, KY, SY, and SH collected the data. NK, KY and SH prepared the manuscript. All authors approved the final version of the article.

References

- Matter MS, Chijioko O, Savic S et al. Narrative review of molecular pathways of kinase fusions and diagnostic approaches for their detection in non-small cell lung carcinomas. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(6): 2645–2655. doi: 10.21037/tlcr-20-676.
- Wu YL, Smit EF, Bauer TM. Capmatinib for patients with non-small cell lung cancer with *MET* exon 14 skipping mutations: a review of preclinical and clinical studies. *Cancer Treat Rev* 2021; 95: 102173. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102173.
- Guo R, Luo J, Chang J et al. *MET*-dependent solid tumours – molecular diagnosis and targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17(9): 569–587. doi: 10.1038/s41571-020-0377-z.
- Santarpia M, Massafra M, Gebbia V et al. A narrative review of *MET* inhibitors in non-small cell lung cancer with *MET* exon 14 skipping mutations. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(3): 1536–1556. doi: 10.21037/tlcr-20-1113.
- Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA et al. Clinicopathological implications of *MET* exon 14 mutations in non-small cell lung cancer – a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2018; 123: 76–82. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.006.
- Jiao Y, Fang C, Yang Y et al. Rapid disease progression in a patient with advanced NSCLC harboring a germline *MET* Exon 14 skipping mutation: a case report. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 2417–2421. doi: 10.2147/OTT.S295542.
- Vecchiarelli S, Bennati C. Oncogene addicted non-small-cell lung cancer: current standard and hot topics. *Future Oncol* 2018; 14(13): 3–17. doi: 10.2217/fon-2018-0095.
- Ye L, Ardakani NM, Thomas C et al. Detection of low-level EGFR c.2369 C > T (p.Thr790Met) resistance mutation in pre-treatment non-small cell lung carcinomas harboring activating EGFR mutations and correlation with clinical outcomes. *Pathol Oncol Res* 2020; 26(4): 2371–2379. doi: 10.1007/s12253-020-00833-z.
- Vander Velde R, Yoon N, Marusyk V et al. Resistance to targeted therapies as a multifactorial, gradual adaptation to inhibitor specific selective pressures. *Nat Commun* 2020; 11(1): 2393. doi: 10.1038/s41467-020-16212-w.
- Kong C, Zhou D, Wu N et al. Multiple intraventricular metastases from lung adenocarcinoma with EGFR G719X mutation: a case report. *BMC Pulm Med* 2020; 20(1): 135. doi: 10.1186/s12890-020-1168-0.
- Gafer H, de Waard Q, Compter A et al. Rapid regression of neurological symptoms in patients with metastasised ALK+ lung cancer who are treated with lorlatinib: a report of two cases. *BMJ Case Rep* 2019; 12(7): e227299. doi: 10.1136/bcr-2018-227299.
- Kida J, Kanaji N, Kishi S et al. An autopsy case of rapidly progressing spindle cell carcinoma of the lung accompanied with intratumor hemorrhage. *Am J Case Rep* 2015; 16: 805–810. doi: 10.12659/ajcr.894443.
- Mucientes P, Gomez-Arellano L, Rao N. Malignant pleuropulmonary epithelioid hemangioendothelioma – unusual presentation of an aggressive angiogenic neoplasm. *Pathol Res Pract* 2014; 210(9): 613–618. doi: 10.1016/j.prp.2014.04.011.
- Asonitis N, Angelousi A, Zafeiris C et al. Diagnosis, pathophysiology and management of hypercalcemia in malignancy: a review of the literature. *Horm Metab Res* 2019; 51(12): 770–778. doi: 10.1055/a-1049-0647.
- Kanaji N, Watanabe N, Kita N et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5(3): 197–223. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.
- Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H et al. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92(9): 2399–2405. doi: 10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2399::aid-cnrc1588>3.0.co;2-w.
- Li X, Bie Z, Zhang Z et al. Clinical analysis of 64 patients with lung-cancer-associated hypercalcemia. *J Cancer Res Ther* 2015; 11 Suppl: C275–279. doi: 10.4103/0973-1482.170539.
- Penel N, Berthon C, Everard F et al. Prognosis of hypercalcemia in aerodigestive tract cancers: study of 136 recent cases. *Oral Oncol* 2005; 41(9): 884–889. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.04.013.
- Chambard L, Girard N, Ollier E et al. Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers. *Bone* 2018; 108: 202–209. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.004.
- Erturan S, Yaman M, Aydin G et al. The role of whole-body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 127(2): 449–454. doi: 10.1378/chest.127.2.449.
- Takai E, Yano T, Iguchi H et al. Tumor-induced hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in lung carcinoma. *Cancer* 1996; 78(7): 1384–1387. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19961001)78:7<1384::AID-CNCR3>3.0.CO;2-L.
- Simoff MJ, Lally B, Slade MG et al. Symptom management in patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): e455S–e497S. doi: 10.1378/chest.12-2366.
- Cai L, Dong S, Chen H. Olecranon metastases from primary lung cancer: case report and review of the literature. *J Int Med Res* 2019; 47(10): 5312–5317. doi: 10.1177/0300060519875538.
- Yeh KL, Wu SH, Wu SS. Isolated distal ulnar bone metastasis from lung squamous cell carcinoma: an extremely rare case report. *J Int Med Res* 2021; 49(3): 300060521998875. doi: 10.1177/0300060521998875.
- Duarte PS. Metatarsal metastasis from lung cancer read as a benign process on Tc-99m MDP scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2007; 32(6): 501–503. doi: 10.1097/RLU.0b013e31805375fb.
- Stomeo D, Tulli A, Ziranu A et al. Acrometastasis: a literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(15): 2906–2915.
- Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2019; 4: 5. doi: 10.1038/s41392-019-0038-9.

Aktuality z odborného tisku

Adjuvant palbociclib for early breast cancer: the PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03)

Gnant M, Dueck AC, Frantal S et al.

J Clin Oncol 2022; 40(3): 282–293. doi: 10.1200/JCO.21.02554.



Palbociclib je inhibitor cyklin-dependentních kináz 4 a 6 schválený k léčbě pokročilého karcinomu prsu. V prospektivní, randomizované studii fáze III PALLAS byly pacientky s časným karcinomem prsu s HER2 negativitou a s pozitivními hormonálními receptory náhodně rozděleny do skupin, které byly 2 roky léčeny palbociclibem (125 mg perorálně 1× denně ve dnech 1–21 z 28denního cyklu) společně s adjuvantní endokrinní terapií nebo samotnou adjuvantní endokrinní terapií (po dobu alespoň 5 let). Primárním cílem studie bylo přežití bez invazivního onemocnění (invasion disease free survival – iDFS). Z celkového počtu 5 796 pacientek ze 406 center v 21 zemích světa bylo během 3 let 5 761 zahrnuto do studované populace. Při konečné analýze definované protokolem se při mediánu sledování 31 měsíců vyskytly příhody iDFS u 253 z 2 884 (8,8 %) pacientek, které dostávaly palbociclib plus endokrinní terapii, a u 263 z 2 877 (9,1 %) pacientek, které dostávaly endokrinní terapii samostatně, s podobnými výsledky mezi dvěma léčebnými skupinami (iDFS ve 4 letech: 84,2 vs. 84,5 %; HR 0,96; CI 0,81–1,14; p = 0,65). Dle této analýzy se přidáním adjuvantního palbociclibu ke standardní endokrinní léčbě oproti samotné endokrinní léčbě u pacientek s časným karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory celkové přežití nezlepšilo.

Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial

Li QJ, He MK, Chen HW et al.

J Clin Oncol 2022; 40(2): 150–160. doi: 10.1200/JCO.21.00608.



V předchozí studii fáze II přinesla u pokročilého neresekovatelného hepatocelulárního karcinomu chemoterapie jaterní arteriální infuzí (hepatic arterial infusion of chemotherapy – HAIC) s fluorouracilem, leukovorinem a oxaliplatinou (FOLFOX) vyšší léčebné odpovědi než transarteriální chemoembolizace (TACE). Cílem této analýzy bylo porovnat celkové přežití pacientů léčených FOLFOX-HAIC vs. TACE. Do této randomizované, multicentrické, otevřené studie byli zařazeni dospělí nemocní s neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (největší průměr ≥ 7 cm) bez makrovaskulární invaze nebo extrahepatálního šíření a náhodně přiřazeni v poměru 1 : 1 k léčbě FOLFOX-HAIC (oxaliplatin 130 mg/m², leukovorin 400 mg/m², bolus fluorouracilu 400 mg/m² v den 1 a infuze fluorouracilu 2 400 mg/m² po dobu 24 hodin, 1× za 3 týdny) nebo TACE (epirubicin 50 mg, lobaplatina 50 mg a částice lipiodolu a polyvinylalkoholu). Primárním cílem bylo celkové přežití. Bezpečnost byla hodnocena u pacientů, kteří dostávali ≥ 1 cyklus studijní léčby. Mezi 1. říjnem 2016 a 23. listopadem 2018 bylo léčeno 315 pacientů režimem FOLFOX-HAIC (n = 159) nebo TACE (n = 156). Medián celkového přežití ve skupině FOLFOX-HAIC byl 23,1 měsíce (95% CI 18,5–27,7) vs. 16,1 měsíce (95% CI 14,3–17,9) ve skupině TACE (HR 0,58; 95% CI 0,45–0,75; p < 0,001). Skupina FOLFOX-HAIC vykazovala vyšší míru odpovědi než skupina TACE (73 (46) vs. 28 (18) %; p < 0,001) a delší medián přežití bez progresse (9,6 (95% CI 7,4–11,9) vs. 5,4 (95% CI 3,8–7,0) měsíce; p < 0,001). Výskyt závažných nežádoucích účinků byl vyšší ve skupině TACE než ve skupině FOLFOX-HAIC (30 vs. 19 %; p = 0,03). Oproti TACE léčba režimem FOLFOX-HAIC u pacientů s neresekabilním pokročilým hepatocelulárním karcinomem významně zlepšila celkové přežití.

Panitumumab plus fluorouracil and folinic acid versus fluorouracil and folinic acid alone as maintenance therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized PANAMA trial (AIO KRK 0212)

Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S et al.

J Clin Oncol 2022; 40(1): 72–82. doi: 10.1200/JCO.21.01332.



Randomizovaná studie PANAMA zkoumala účinnost panitumumabu (Pmab) při přidání k udržovací léčbě fluorouracilem a kyselinou folinovou (FU/FA) u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s wt RAS. Po indukční terapii první linie se šesti cykly FU/FA a oxaliplatinou plus Pmab byli pacienti s odpovědí na tuto léčbu náhodně přiřazeni (1 : 1) k udržovací léčbě buď FU/FA + Pmab nebo samotným FU/FA. Primárním cílem bylo prokázat zlepšení přežití bez progresse (progression free survival – PFS) ve prospěch FU/FA + Pmab. Celkem bylo náhodně rozděleno 248 pacientů, 125 z nich dostávalo udržovací léčbu

FU/FA + Pmab a dalších 123 pacientů samotnou léčbu FU/FA. PFS udržovací terapie se významně zlepšilo u režimu FU/FA + Pmab (8,8 vs. 5,7 měsíce; HR 0,72; 80% CI 0,60–0,85; $p = 0,014$). Celkové přežití bylo lepší v rameni FU/FA + Pmab (28,7 vs. 25,7 měsíce; HR 0,84; 95% CI 0,60–1,18; $p = 0,32$). Míra objektivní odpovědi byla 40,8 % u pacientů užívajících FU/FA + Pmab vs. 26,0 % u pacientů užívajících samotný FU/FA (poměr pravděpodobnosti 1,96; 95% CI 1,14–3,36; $p = 0,02$). U metastatického kolorektálního karcinomu s wt *RAS* indukovala udržovací terapie FU/FA + Pmab významně lepší PFS ve srovnání se samotným FU/FA. Pokud je po indukční léčbě FU/FA a oxaliplatinou + Pmab indikována aktivní udržovací léčba, jeví se FU/FA + Pmab jako nejpříznivější možnost.

Muž s dýmku, prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., se v dubnu 2022 dožívá 85 let

Dnes, v 85 letech, je prof. Klener stále pracovníkem I. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (1. LF UK) Praha. V posledních letech již omezuje pracovní aktivity, stává se spíše konzultantem, z času mu ukrájí drobné zdravotní neduhy, a tak se více věnuje udržování fyzické kondice. Uplynulé desítky let byly pracovně hektické, proto zpomalení tempa, na kterém má velký podíl také jeho manželka Marcela, je na místě.

Prof. Klener se narodil 9. 4. 1937 v Bratislavě českým rodičům, vystudoval Fakultu všeobecného lékařství UK v Praze a promoval v roce 1961. Elévké období ukončil v roce 1982 docenturou z vnitřního lékařství na II. interní klinice VFN a v roce 1989 se stal profesorem vnitřního lékařství. V letech 1988–1990 byl přednostou Onkologické kliniky, poté byl až do 31. 12. 2007 přednostou I. interní kliniky VFN. V letech 1989–2009 byl vedoucím Katedry klinické onkologie Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví (IPVZ) a v letech 2002–2007 byl ředitelem Ústavu hematologie a krevní transfuze (ÚHKT).

Napsal více než 300 odborných sdělení, 20 monografií (10× jako jediný autor, 9× jako hlavní autor a editor). Je pozoruhodné, jak je z jeho bibliografie patrná koncepčnost a cílevědomost. Dominantním odborným zájmem prof. Klenera byla již od studentských let hematologie a onkologie; mezinárodní rozměr zformoval jeho první studijní pobyt ve Francii v letech 1965–1966, kde obhájil dizertaci a získal titul „assistant étranger“ na Pařížské univerzitě. Zajímal se hlavně o oblast protinádorové chemoterapie a také jeho první monografie z roku 1974, která odráží počátky protinádorové chemoterapie, řadí prof. Klenera k zakladatelům této disciplíny u nás. Později, v roce 2002, následovala monumentální monografie *Klinická onkologie*. Stejně systematicky pokračoval i v oblasti vnitřního lékařství; nejdříve vydal



Interní propedeutiku, pak následovala monografie *Vnitřní lékařství*. Pedagogický přínos dokladují další učební texty pro mediky, bakaláře a zdravotnické školy. Za své publikace získal opakovaně různé ceny. Za monografii *Protinádorová chemoterapie* mu byla udělena Cena ministra školství, 1. cena za odbornou literaturu IPVZ a Cena Nadace Paula Janssena.

Odborné znalosti a mezinárodní kontakty využil prof. Klener při organizování domácích i mezinárodních konferencí. Jako „visiting professor“ a „invited speaker“ opakovaně přednášel v USA, Velké Británii a dalších evropských státech, ale i v rámci European School of Oncology, jejíž byl místopředsedou. Také u nás aktivně pracoval v odborných společnostech, například jako vědecký sekretář České hematologické společnosti a jako předseda České onkologické společnosti.

Za svého působení ve funkci přednosty I. interní kliniky VFN obnovil její orientaci na hematologii se zaměřením na maligní lymfoproliferace i myeloproliferace. V tomto období se klinika mo-

dernizovala, byla otevřena transplantční jednotka a laboratoř molekulární genetiky a buněčné biologie, ustavila se Kooperativní lymfomová skupina, která je dnes vůdčí společností s celostátní působností. Podobně vznikla i pracovní skupina pro mnohočetný myelom a dnes se dominantním způsobem podílí na činnosti České myelomové skupiny. Založena byla i pracovní skupina pro myelodysplastický syndrom, která postupně získala vůdčí postavení v oboru, a to s mezinárodním rozsahem. Od roku 2002, kdy se prof. Klener stal ředitelem ÚHKT, prohloubil úzkou spolupráci obou pracovišť, což podpořilo další kooperaci v oblasti klinické hematologie, ale i transfuzního lékařství a v neposlední řadě také v základním i experimentálním výzkumu.

Jak jsme již uvedli, vědecké práci a akademické činnosti prof. Klenera se dostalo řady ocenění. Byly to ceny odborných lékařských společností, fakult Univerzity Karlovy a nadací. Mezi nejvýznamnější ocenění se řadí Cena ministra školství za vědu (1997), zlatá pamětní medaile Univerzity Karlovy (1997)

a státní vyznamenání Za zásluhy o stát v oblasti vědy (2003). V předposlední dekádě pak medaile AV ČR „De scientia et humanitate optime meritis“ (2007), Cena rektora UK za nejlepší vědeckou publikaci v roce 2007, medaile Jana Evangelisty Purkyně (2011) a Cena předsednictva ČLS za nejlepší publikaci v roce 2010. Nevýznamnějším oceněním vědecké práce byla v roce 2012 Národní cena vlády ČR Česká hlava.

Prof. Klener se významně angažoval i společensky. Ať už jako náš první po-revoluční ministr zdravotnictví v letech 1989–1990, jako poslanec České národní rady (1990–1992) a člen Rady vlády pro vědu (1992–1998), nebo jako proděkan

1. LF UK Praha či jako prorektor UK pro vědu, kde působil 12 let. Projevem celospolečenského uznání byl i návrh na funkci prezidenta republiky. Oceněním jeho odborného, ale i společenského významu je jistě jmenování čestným občanem hlavního města Prahy v roce 2021.

V posledních letech se častěji vyjadřuje k celospolečenským otázkám v různých médiích. V tomto smyslu je bestsellerem jeho útlá knížka *Jde to i slušně* (2. vydání 2019), ve které popisuje a komentuje klíčové momenty svého života v kontextu celospolečenských událostí a postav různých osobností.

V nezměněné míře prof. Klener navštěvuje koncerty a divadelní předsta-

vení, které jsou již od mládí součástí jeho života. Na kulturní akce jej doprovázejí již dospělá vnoučata a samozřejmě manželka, která má oproti dřívějším letům možnost více si svého manžela užívat.

Prof. Klenera vidáme dnes na pracovišti již v jiné roli a při setkáních se těšíme na jeho laskavý a přátelský projev a samozřejmě na příjemný kouř jeho dýmky.

Přejeme mu hodně elánu a zdraví do dalších let.

Ad multos annos!

*Za kolektiv I. interní kliniky –
kliniky hematologie VFN Praha
Jan Haber a Marek Trněný, leden 2022*

Poděkování recenzentům

Redakce časopisu Klinická onkologie děkuje všem laskavým recenzentům, kteří v průběhu roku 2021 posuzovali zasláné práce. Velmi si vážíme Vaší nezištné pomoci a času, který jste hodnocení příspěvků věnovali ve snaze zvýšit odbornou úroveň našeho časopisu. Pevně věříme, že při přípravě publikací budeme i nadále moci využívat Vaše odborné vědomosti a zkušenosti.

Seznam recenzentů, kteří spolupracovali s časopisem Klinická onkologie v roce 2021:

Zdeněk Adam	Lenka Foretová	Martin Klabusay	Dalibor Ondruš	Jiří Šedo
Radka Alexandrová	Peter Grell	Ivo Kocák	Katarína Petráková	Sabina Ševčíková
Ondřej Bílek	Jana Halámková	Zdeněk Kořístek	Markéta Petrovová	Pavel Šlampa
Oliver Bulik	Miloš Holánek	Marta Krejčí	Štěpán Rusín	Jiří Tomášek
Petr Burkoň	Roman Hrstka	Pavel Krupa	Zdeněk Řehák	Samuel Vokurka
Petr Čoupek	Josef Chovanec	Radek Lakomý	Jana Skříčková	Jiří Vyskočil
Helena Čoupková	Václav Jedlička	Lucie Mouková	Ondřej Slabý	Jan Žaloudík
Jiří Damborský	Hana Kalábová	Rudolf Nenutil	Ondřej Sláma	
Regina Demlová	Renata Kalábová	Jiří Novák	Michal Staník	
Richard Feranec	Tomáš Kazda	Martin Ondrák	Tomáš Šálek	

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 18. 1. 2022 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

První **perorální** inhibitor proteasomu¹

NINLARO[®]
ixazomib capsules

Více než **dvojnásobná** doba do progresu (PFS) pro pacienty s RRMM a rizikovým cytogenetickým profilem.^{2*}

* Triplet NINLARO + lenalidomid/dexamethason prodloužil medián PFS ve srovnání s režimem placebo + lenalidomid/dexamethason u všech pacientů, včetně pacientů s HRCG a ve druhém a dalším relapsu.³



Více času bez progresu.* Více ze života.

NINLARO 2,3 mg, 3 mg, 4 mg - Zkrácené informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalším sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC.

Název: NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 2,3 mg (jako ixazomibi citras 3,3 mg), NINLARO 3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 3 mg (jako ixazomibi citras 4,3 mg), NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 4 mg (jako ixazomibi citras 5,7 mg). **Indikace:** Přípravek NINLARO v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka ixazomibu je 4 mg, podávaná perorálně jednou týdně 1., 8. a 15. den 28denního léčebného cyklu. Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg, podávaná perorálně denně od 1. do 21. dne 28denního léčebného cyklu. Doporučená počáteční dávka dexamethasonu je 40 mg, podávaná 1., 8., 15. a 22. den 28denního léčebného cyklu. Před zahájením nového cyklu léčby má být absolutní počet neutrofilů $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, počet trombocytů má být $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ a nehematologické toxicity se obvykle mají vrátit na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo na hodnotu \leq stupeň 1. Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. **Zpoždění nebo vynechání dávky:** V případě, že dojde ke zpoždění nebo vynechání dávky ixazomibu, má se tato dávka užít jen tehdy, pokud je časový odstup od následující plánované dávky ≥ 72 hodin. Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se dávka opakovat, ale má se pokračovat v užívání v době další plánované dávky. **Úprava dávkování:** Při vyskytu středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater, těžké poruchy funkce ledvin nebo terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu je doporučena snížená dávka 3 mg. V případě překrývajících se toxicit, jako jsou trombocytopenie, neutropenie a vyrážka, se u ixazomibu a lenalidomidu doporučuje postup střídavé úpravy dávky. U těchto toxicit je prvním krokem při úpravě dávky vysazení/snížení dávky lenalidomidu. Postup při snižování dávky u těchto toxicit naleznete v SmPC lenalidomidu. Postup při snižování dávky ixazomibu je uveden v tabulce 1 a pokyny pro úpravu dávky jsou uvedeny v tabulce 2 v SmPC. **Souběžné podávání léčivých přípravků:** U pacientů léčených ixazomibem je třeba zvážit antivirovou profylaxi ke snížení rizika reaktivace herpes zoster. U pacientů léčených ixazomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem se doporučuje trombofilyaxe, která má vycházet z vyhodnocení rizik a klinického stavu pacienta. **Starší pacienti:** U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky ixazomibu. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky ixazomibu. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížená dávka 3 mg. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky ixazomibu. Snížená dávka 3 mg se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícím dialýzu. Ixazomib není dialyzovatelný. **Způsob podání:** Ixazomib je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Vzhledem k tomu, že se ixazomib podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, je třeba si přečíst další zvláštní upozornění a opatření pro použití v SmPC těchto léčivých přípravků. Při léčbě ixazomibem byla hlášena trombocytopenie, přičemž k největšímu poklesu počtu trombocytů došlo obvykle mezi 14.-21. dnem každého 28denního cyklu a k obnově výchozích hodnot došlo před zahájením dalšího cyklu. V případě závažných příznaků gastrointestinální toxicity (stupeň 3-4) se má provést úprava dávky a doporučuje se sledovat hladinu draslíku v séru. U pacienta má být sledován případný výskyt příznaků periferní neuropatie. Pacienti s nově vzniklou nebo zhoršující se periferní neuropatií mohou vyžadovat úpravu dávky. Při léčbě ixazomibem byl hlášen výskyt periferního otoku. Při léčbě ixazomibem byla hlášena vyrážka. Při léčbě ixazomibem byl hlášen také Stevensův Johnsonův syndrom. Vyskytne-li se Stevensův Johnsonův syndrom, ixazomib vysaďte. U pacientů, kteří dostávali ixazomib, byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury. Při léčbě ixazomibem byla méně často hlášena poškození jater vyvolaná lékem. Jaterní enzymy mají být pravidelně sledovány a dávka má být upravena pro příznaky stupně 3 nebo 4. Ženy léčené ixazomibem se mají vyhnout otěhotnění. U pacientů užívajících ixazomib se vyskytl syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). U pacientů, u kterých se PRES vyskytl, ixazomib vysaďte. Silné induktoři mohou snižovat účinnost ixazomibu, a proto je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných induktorů CYP3A, jako jsou např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná. **Lékové interakce:** *Inhibitory CYP:* Souběžné podávání ixazomibu a klaritromycinu (silný inhibitor CYP3A) nebo souběžné podávání ixazomibu se silnými inhibitory CYP1A2 nevedlo ke klinicky významné změně v systémové expozici ixazomibu. *Induktory CYP:* Souběžné podávání ixazomibu s rifampicinem vedlo ke snížení hodnoty C_{max} ixazomibu o 54 % a hodnoty AUC o 74 %. Proto se současné podávání silných induktorů CYP3A s ixazomibem nedoporučuje. **Účinek ixazomibu na jiné léčivé přípravky:** Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází prostřednictvím inhibice nebo indukce CYP k interakci s jinými léky. *Transportní interakce:* Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází k transportní interakci s jinými léky. *Perorální kontraceptiva:* Pokud se ixazomib podává společně s dexamethasonem (slabý až střední induktor CYP3A4 i jiných enzymů a transportérů), je třeba vzít v úvahu riziko snížené účinnosti perorálních kontraceptiv. Ženy, které používají hormonální antikoncepci, mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Ixazomib se podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, proto další nežádoucí účinky naleznete v SmPC těchto léčivých přípravků. Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, bronchitida, trombocytopenie, neutropenie, periferní neuropatie, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, bolest zad, periferní edém. Časté: Herpes zoster. Ostatní nežádoucí účinky - viz úplné znění SmPC. **Zvláštní opatření pro uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Ixazomib je cytotoxický. Tobolky vyjměte až těsně před užitím. Tobolky se nesmějí otvírat ani drtit. Je třeba zamezit přímému kontaktu s obsahem tobolky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1094/001, EU/1/16/1094/002, EU/1/16/1094/003. **Datum poslední revize:** 2. 12. 2021.

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku

Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na AECZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

Design studie TOURMALINE-MM1: mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie superiority fáze 3 u pacientů s RRMM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. Randomizováno celkem 722 pacientů v poměru 1:1 k užívání buď kombinace ixazomibi, lenalidomidu a dexamethasonu (n = 360), nebo kombinace placebo, lenalidomidu a dexamethasonu (n = 362) až do progresu onemocnění nebo vyskytu nepřijatelné toxicity. Pacientům byl podáván ixazomib 4 mg nebo placebo 1., 8. a 15. den plus lenalidomid (25 mg) 1. až 21. den a dexamethason (40 mg) 1., 8., 15. a 22. den 28denního cyklu. Primárním cílovým parametrem byla PFS.³

Reference: 1. Databáze přípravků www.sukl.cz. 2. Avet-Loiseau et al, Blood 2017 130:2610-2618. 3. SPC přípravku Ninlaro.

RRMM - relabovaný / refraktérní mnohočetný myelom; HRCG - vysoce riziková cytogenetika.

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Skrětova 490/12, 120 00 Praha 2-Vinohrady, Česká republika
telefon: +420 234 722 722 | e-mail: info-cz@takeda.com | www.takeda.cz

C-APROM/CZ/NINL/0022

Datum přípravy: 2/2022

Takeda

ONCOLOGY

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
PharmDr. Roman Goněc
MUDr. Peter Grell, Ph.D.

doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA
prof. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičiová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha
doc. MUDr. Igor Pužanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
doc. MUDr. Michal Stanič, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Stanislav Špánek, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Brusel
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno

MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2022

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz.

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: petra.polsen@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary, Mgr. Lucie Pokorná

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2022 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, tel. +420 725 778 001.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu.

Toto číslo vychází 15. 2. 2022

ZENTIVA

VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII
A HEMATOONKOLOGII

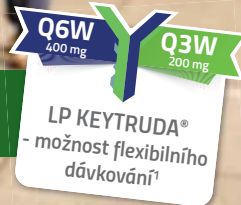


16008/11/2021

Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
Česká republika, www.zentiva.cz

VÍCE ZÍTKŮ pro Vaše pacienty

LP KEYTRUDA® prodlužuje celkové přežití.¹



Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu-histidinu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu u stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumor proportion score - TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 7. v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (autologous stem cell transplant - ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 8. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score, CPS) ≥ 10 ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) indikován v první linii k léčbě metastazujícího nebo nesekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 11. v monoterapii k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$, a kteří podstupují nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii k léčbě pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v kombinaci s lenvatinibem indikován k léčbě pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s renálním karcinomem se zvýšeným rizikem recidive po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekcii metastatických lézí; 15. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) u dospělých; 16. v kombinaci s chemoterapií je indikován k léčbě lokálně rekurentního nesekovatelného nebo metastazujícího triple-negativního karcinomu prsu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 17. v kombinaci s lenvatinibem indikován k léčbě pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na chirurgický zákrok nebo ozařování. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u dětí dospívajících ve věku od 3 let vyše s cHL je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresie nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to po indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresie nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresie nepotvrdí. K adjuvantní léčbě melanomu a renálního karcinomu se KEYTRUDA má podávat do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až jednoho roku. Dávkování přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SmPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s NSCLC se doporučuje testování nádorové exprese PD-L1 pomocí validovaného testu. U pacientů s neskvamózním NSCLC, jejichž nádory vykazují vysokou expresi PD-L1, je nutno zvážit riziko nežádoucích účinků při kombinované léčbě v porovnání s monoterapií pembrolizumabem. Pacienti s v minulosti neléčeným uroteliálním karcinomem nebo HNSCC musí být k léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií má být používán s opatrností u pacientů ve věku ≥ 75 let po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu/rizika. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly nežádoucí účinky související s imunitou, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substituací. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, hypertyreóza, snížení chuti k jídlu, hyponatremie, hypokalemie, insomnie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgezie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, muskuloskeletální bolest, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, reakce spojená s infúzí, hypofyzitida, tyreoiditida, tyreoidní insuficience, hypokalemie, hypokalciemie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, tendosynovitida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, edém, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu, pro podrobnější informace o výskytu při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií či axitinibem viz SmPC přípravku. Pokud se používá v kombinaci s lenvatinibem, mají se jedno nebo obě léčiva vysadit dle potřeby. Lenvatinib má být dočasně vysazen, jeho dávka snížena nebo trvale vysazen v souladu s pokyny uvedenými v SmPC lenvatinibu pro kombinaci s pembrolizumabem. Pro přípravek KEYTRUDA se žádné snížení dávky nedoporučuje. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky Keytruda 25mg/ml. **Uchovávání:** Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. Tento 96hodinový limit může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (25 °C nebo nižší). Při uchovávání v chladničce nechat injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky před použitím ohřát na pokojovou teplotu. **Balení:** Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dpo_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 24. 1.2022. RCN 000020938-CZ; 000021202-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10 – viz www.sukl.cz). Dříve než přípravek předepíšete, seznáme se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC LP KEYTRUDA®, www.sukl.cz.