

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

## Z obsahu:

História onkológie na Slovensku

Vliv předoperační radiochemoterapie na hustotu CD8<sup>+</sup> tumor infiltrujících lymfocytů adenokarcinomu rektu

Diagnóza Lynchova syndromu od patologa



Slovenská  
onkologická  
spoločnosť

# 1. linie léčby pacientů s EGFR M+ NSCLC<sup>1</sup>



...naplňujeme  
očekávání

 **První ireverzibilní blokátor rodiny ErbB**  
schválený pro léčbu pokročilého NSCLC  
s mutací EGFR (EGFR M+)<sup>1</sup>

 **První cílená léčba 1. linie s prokázaným  
prodloužením celkového přežití (OS)  
ve srovnání s chemoterapií**  
u pacientů s delecí 19<sup>1,2</sup>

 **2krát vyšší pravděpodobnost  
přežití bez progresu  
po 2 letech léčby vs. gefitinib  
(18% vs. 8%,  $p = 0,0165$ )<sup>3</sup>**



EGFR M+ = mutace receptoru pro epidermální růstový faktor, NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

**Reference:** 1. SPC Giotrif®, datum revize textu 11/2015. 2. Yang JC et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2014;32(Suppl):abstract 8046. 3. Park K et al. Afatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7), Annals of Oncology 26 (Supplement 9): ix161-ix162, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv586.

**Zkrácená informace o přípravku Giotrif®:** **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibi dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI; s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC se skvamózní histologií progredujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresu onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiaroidů, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiaroida (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroida musí mít pacienti pohotovostně k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjemové stolicí neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených Giotrifem byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči Giotrifu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nelfi naviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné indukory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo třezalky tečkované a dalších) mohou snížit expozici vůči Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody se vztahem ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a spartataminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodermie, svalové spazmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7% pacientů léčených afatinibem. U pacientů užívajících Giotrif 40 mg byly pozorovány převážně přechodné abnormality jaterních testů (včetně zvýšení ALT a AST), která nevedla k vysazení léčby. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 03/2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg U/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis. Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.**

Materiál je určen pro odbornou veřejnost.

# Editorial

Vážení a milí čtenáři, dostáváte do rukou nové číslo vaší oblíbené Klinické onkologie a jistě netrpělivě očekáváte, jaké novinky z oblasti prevence, diagnostiky a terapie nádorových onemocnění můžete očekávat. Než se začnete do původních i přehledových prací českých, slovenských i dalších autorů, dovolím si vás zdržet krátkou úvahou na téma současného směřování diagnostiky nádorů. Nezaměřím se na dynamicky se rozvíjející a do velké míry fascinující oblast zobrazovacích metod, nýbrž na diagnostiku subtilnější – mikroskopickou a submikroskopickou. Rád bych vaší pozornosti vyzdvihнул zejména dvě práce českých autorských týmů – jednu původní, z pera královéhradeckých autorů, a druhou přehledovou, jejímiž autory jsou patologové a molekulární genetici z Plzně.

Obě práce se zabývají problematikou na první pohled diametrálně odlišnou – práce Buky et al analyzuje vliv předoperační radiochemoterapie na hustotu CD8<sup>+</sup> tumor infiltrujících lymfocytů adenokarcinomu rekta, zatímco přehledový článek Duška et al je zaměřen na komplexní diagnostiku Lynchova syndromu. Přes zdánlivou odtážitost obou témat ale při pozorném čtení a uvažování nad obsahem těchto prací objevíme překvapivě velký počet styčných bodů.

Nejenže obě práce integrují, tak jak je pro současnou moderní patologickou diagnostiku charakteristické, poznatky morfologické, imunohistochemické, molekulárně-genetické i klinické, ale jsou – byť každá z jiného pohledu – zaměřeny na problematiku vztahu imunitního systému a nádoru. Jestli existuje téma, které v posledních několika letech rezonuje celým oborem onkologie i všemi souvisejícími disciplínami, je to právě imunologie, resp. principy vztahu nádoru a imunitního systému. Každý měsíc se setkáváme s novými poznatky nabízejícími stále přesnější odpovědi na otázky kancerogeneze. Proč a jak vlastně vzniká v naší populaci nádorů tak málo, vezmeme-li v úvahu, jak nesmírně častý je výskyt somatických mutací poten-

ciálně nádory působících? Jak interaguje náš imunitní systém s již vzniklou nádorovou populací a co způsobuje, že u některých nemocných zůstává prokazatelně vzniklý nádor dlouhou dobu stabilní, zatímco u jiných rychle progreduje a může skončit i fatálně? Jaké faktory a jaké mechanismy stojí za velmi pozdními recidivami nádorů u pacientů s dekády trvajících remisemi? Proč je efekt tzv. cílené léčby u některých nemocných dlouhodobý, zatímco u jiných – byť mají nádor se zcela identickými klinickými i morfologickými rysy – dojde po počáteční odpovědi rychle k recidivě a léčba se stává neúčinnou?

Dovoluji si připomenout některé ze závěrů, které zazněly v loňském roce na Brněnských onkologických dnech ve vystoupení francouzského experta na tuto problematiku, prof. J. Galona. Ten odváženě prohlásil, že nejsme daleko od doby (resp. že již tato doba nastala), kdy současný systém klasifikace nádorů na základě TNM kritérií nebude možné považovat za dostačující a nějakým způsobem bude muset být do stanovení stage nádoru zahrnuta rovněž informace o stupni odpovědi imunitního systému, jako např. jím vyvinuté a propagované imunoskóre.

Na základě našeho současného poznání je možné konstatovat, že imunitní systém je klíčovým hráčem v obraně proti vzniku a rozvoji nádorových onemocnění. Podíváme-li se ale na imunitu z druhé strany, zjistíme, že tak jako je pro nás relativní novinkou zásadní úloha imunity v kancerogenezi, jsou pro imunitní systém novinkou právě nádory. Je třeba si uvědomit, že během desítek tisíc let trvajících fylogeneze lidského druhu bylo hlavním úkolem imunitního systému chránit svého nositele před nejrůznějšími infekcemi a zajistit přežití do doby, kdy je jedinec schopen reprodukce a předání svých genů do další generace, a přitom současně chránit nositele před nežádoucími projevy autoimunity. Vzhledem k tomu, že naprostá většina nádorů se vyskytuje v pozdějším dospělém věku, setkává se imunitní systém

s „nádorovou problematikou“ teprve relativně recentně v souvislosti s prodloužením délky lidského života a musí tak vyvažovat na jedné straně rozpoznání velmi dobře „maskovaných“ nádorových elementů lišících se často pouze minimálně od normálních somatických buněk a přitom nevyvolat autoimunitní onemocnění.

Celkem logicky tedy platí, že čím vyšší je imunogenita nádorových buněk, tím snáze může být imunitní systém alarmován a může proti potenciálnímu rozvoji neoplazie zasáhnout. Právě u nádorů, kde dochází k akumulaci různých mutací – ať již v souvislosti s nedokonalým fungováním opravných systémů při replikaci DNA (jak je tomu např. u nemocných s Lynchovým syndromem), v důsledku enormní expozice karcinogenům (jako např. u karcinomů plic vznikajících u kuřáků) nebo v důsledku indukovaných mutací během terapie (použití radioterapie a systémové chemoterapie), narůstá množství tzv. neoantigenů a tím i imunogenita nádorové populace. Není proto úplným překvapením, že se lze v těchto případech setkat s morfologickými projevy zvýšené interakce buněčné imunity (přítomnost intratumorálních, zejména tzv. intraepiteliálních lymfocytů) s neoplastickými elementy. Jejich rozpoznání může pomoci v diagnostice a jejich kvantifikace nám může poskytnout dodatečné informace prognostického, či dokonce prediktivního charakteru.

Při čtení výše uvedených i dalších článků bychom tedy měli přemýšlet o roli imunitního systému v kancerogenezi, jeho interakci s nádorem a možnosti zapojení imunity do boje s nádorovými onemocněními. Tak jak nám radí celá řada nových poznatků tvořících současnou informační vlnu přezdívanou „imunologické“ či „imunoterapeutické tsunami“.

Přeji vám příjemné čtení!

*prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.  
Fingerlandův ústav patologie,  
LF UK a FN Hradec Králové*



Mám rakovinu vaječníku.  
**OTESTUJTE MĚ**  
na BRCAm.

**ZAČNĚTE MĚ LÉČIT**  
přípravkem Lynparza (olaparib).

Lynparza, jako udržovací léčba, prokázala významné prodloužení PFS (11,2 vs. 4,3 měs.; HR = 0,18; 95 % IS 0,10–0,31; P < 0,00001) u pacientek s relabujícím karcinomem vaječníku s BRCA mutací citlivým na léčbu platinou.<sup>1</sup>

Otestujte každou svou pacientku s karcinomem vaječníku\* na přítomnost mutace BRCA a najděte tu, která bude mít užitek z léčby přípravkem Lynparza.

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU LYNPARZA®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím high grade serózním epitelálním nádorem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním s mutací BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou) citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplně nebo částečně) na chemoterapii založenou na platině. **Dávkování a způsob podání:** Přítomnost mutace genu (buď zárodečná nebo v nádoru) náchylnosti k rakovině prsu (BRCA) musí být u pacientky potvrzena před zahájením léčby přípravkem Lynparza. Doporučená dávka přípravku Lynparza je 400 mg (osm tobolek) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 800 mg. Léčba má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platiny. V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem nebo anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávkování na 200 mg 2x denně. Pokud je potřeba výsledné dávkování ještě snížit, může být zváženo snížení na 100 mg 2x denně. Souběžné podávání silných a středně silných inhibitorů CYP2A se nedoporučuje a má se uvažovat o alternativních látkách. Pokud musí být silné a středně silné inhibitory CYP3A podávány souběžně, doporučená snížená dávka olaparibu je 150 mg dvakrát denně se silným inhibitorem CYP3A nebo 200 mg dvakrát denně se středně silným inhibitorem CYP3A. Přípravek Lynparza je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení v průběhu léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a mělo by být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. **Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML):** Pokud je v průběhu léčby přípravkem Lynparza potvrzen rozvoj MDS a/nebo AML, pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. Léčba přípravkem Lynparza má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek Lynparza se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. **Pneumoniida:** Pokud se u pacientek objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky, jako například dušnost, kašel a horečka, nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka by měla být okamžitě vyšetřena. Pokud je pneumoniida potvrzena, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. **Embryofetální toxicita:** Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Souběžné podávání olaparibu se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje. Pokud se silné nebo středně silné inhibitory CYP3A musí podávat souběžně, dávka olaparibu se má snížit. Souběžné podávání olaparibu se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje. V případě, že pacientka užívající olaparib má být léčena silným induktorem CYP3A, předepisující lékař si má být vědom, že účinnost olaparibu může být zásadně snížena. V případě, že pacientka, která užívá olaparib, má být léčena inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky olaparibu a doporučuje se korigovat tyto nežádoucí účinky snížením dávky. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Lynparza se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci v průběhu léčby a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit snížení expozice substrátů pro CYP3A olaparibem cestou enzymové indukce, může být účinnost hormonální antikoncepce snížena při souběžném užívání olaparibu. Proto je třeba zvážit dodatečnou nehoronální metodu antikoncepce a pravidelné provádění těhotenských testů v průběhu léčby. Přípravek Lynparza je kontraindikován v průběhu kojení a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Monoterapie olaparibem byla provázána nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti, které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientek užívajících monoterapii olaparibem ( $\geq 10\%$ ) byly nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, únava, bolesti hlavy, poruchy chuti, snížená chuť k jídlu, závratě, anémie, neutropenie, lymfopenie, zvýšení středního objemu erytrocytů a zvýšený kreatinin. **Zvláštní populace:** Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 50 ml/min), ale o použití u pacientek se středně těžkou (clearance kreatininu < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené údaje. Použití přípravku Lynparza u pacientek s poruchou funkce jater (hladina sérového bilirubinu > 1,5krát vyšší než horní hranice normálních hodnot) není doporučeno. Populační analýza dostupných dat neodhalila žádné údaje, že by hmotnost pacientky ovlivňovala plazmatické koncentrace olaparibu, a neprokázala vztah mezi plazmatickými koncentracemi olaparibu a věkem pacientky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Balení přípravku:** Plastová HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 112 tvrdých tobolek. Balení obsahuje 448 tobolek (4 lahvičky po 112 tobolekách). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/001. **Datum revize textu SPC:** 31. 3. 2016. **Referenční číslo dokumentu:** 31032016API

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz) nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2016

\* high-grade serózní epitelální nádor vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneální

#### Literatura:

1. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology [online]. 2014, vol. 15, issue 8, s. 852–861 [cit. 2015-04-03]. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70228-1.

# Obsah | Contents

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Editorial</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>165</b> |
| <b>PŘEHLEDY   REVIEWS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |
| <b>História onkológie na Slovensku</b><br>History of Oncology in Slovakia<br>Ondruš D., Kaušitz J.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>171</b> |
| <b>Diagnóza Lynchova syndromu od patologa</b><br>Lynch Syndrome – the Pathologist's Diagnosis<br>Dušek M., Hadravský L., Černá K., Stehlík J., Švajdler M., Kokošková B., Dubová M., Michal M., Daum O.                                                                                                                                                                                                                              | <b>180</b> |
| <b>Současné možnosti predikce odpovědi na cílenou anti-EGFR léčbu metastatického kolorektálního karcinomu</b><br>Current Possibilities for Predicting Responses to EGFR Blockade in Metastatic Colorectal Cancer<br>Němeček R., Svoboda M., Slabý O.                                                                                                                                                                                 | <b>187</b> |
| <b>PŮVODNÍ PRÁCE   ORIGINAL ARTICLES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |
| <b>Evaluation of Dietary Habits in the Study of Pancreatic Cancer</b><br>Vyhodnocení výživových zvyklostí ve studii karcinomu pankreatu<br>Azeem K., Horakova D., Tomaskova H., Prochazka V., Shonova O., Martinek A., Kysely Z., Janout V., Kollarova H.                                                                                                                                                                            | <b>196</b> |
| <b>Vliv předoperační radiochemoterapie na hustotu CD8<sup>+</sup> tumor infiltrujících lymfocytů adenokarcinomu rekta</b><br>Changes in the CD8 <sup>+</sup> Density of Tumor Infiltrating Lymphocytes after Neoadjuvant Radiochemotherapy in Patients with Rectal Adenocarcinoma<br>Buka D., Dvořák J., Sitorová V., Hátlová J., Richter I., Širák I.                                                                               | <b>204</b> |
| <b>Screening of Psychological Distress 4.5 Years after Diagnosis in Breast Cancer Patients Compared to Healthy Population</b><br>Mapování psychologického distresu po 4,5 letech u pacientek s diagnózou karcinomu prsu v porovnání se zdravou populací<br>Sverak T., Skrivanova K., Anderkova L., Bendova M., Brancikova D., Elfmarkova N., Peterkova H., Jarkovsky J., Benesova K., Minar L., Dusek L., Nedved J., Protivankova M. | <b>210</b> |
| <b>KAZUISTIKY   CASE REPORTS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
| <b>Ložisková amyloidóza v dutině nosní</b><br>Localized Amyloidosis Involving the Nasal Cavity<br>Koukalová R., Szturcz P., Svobodová I., Stulík J., Řehák Z.                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>216</b> |
| <b>Karcinoid z pohárkových buněk appendixu metastazovaný do orbity – klinická kazuistika a přehled literatury</b><br>Carcinoid of the Appendix Goblet Cells Metastasize to the Orbit – a Clinical Case Report and Review of the Literature<br>Matějka V. M., Mukenšnábl P., Tupý R., Fiala O., Fínek J.                                                                                                                              | <b>220</b> |

## AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

**Průvodce mladého onkologa infuzní terapií a výživou**

225

Díl 3 – Hypomagnezemie a hypofosfatemie. Realimentace. Kazuistika 3  
Novák F., Meisnerová E.

## AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE

230

## PERSONALIA | PERSONAL NEWS

**MUDr. Eva Siracká, DrSc. – první dáma radioterapie na Slovensku jubluje**

235

Ondruš D.

**Doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc. – 70-ročný**

237

Ondruš D.

## RŮZNÉ | VARIOUS

**Onkologie v obrazech**

238

Karcinom prsu s aktivní imunoeditací a aktivací imunitní kontrolní dráhy PD-L1/PD-1  
Nenutil R.

Bezplatná distribuce časopisu členům České onkologické společnosti České lékařské společnosti  
Jana Evangelisty Purkyně je uskutečněna za podpory společnosti



# Imunoonkologie mění vyhlídky v léčbě nádorů

## OPDIVO<sup>®</sup> (nivolumab)

### Opdivo významně prodlužuje život:



pacientům s pokročilým maligním melanomem bez mutace BRAF<sup>1,2,4</sup>



předléčeným pacientům s pokročilým NSCLC<sup>3,4,5</sup>



předléčeným pacientům s pokročilým renálním karcinomem<sup>4,6</sup>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

#### 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 nebo v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Nematobuněčný karcinom plic (NSCLC): k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom: jako monoterapie k léčbě pokročilého renálního karcinomu po předchozí terapii u dospělých. **Dávkování:** V monoterapii: dávka 3 mg/kg podávaná i.v. infuzí po dobu 60 minut každé dva týdny; v kombinaci s ipilimumabem: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí po dobu 60 minut s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí po dobu 90 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek, v další fázi nivolumab i.v. infuzí po dobu 60 minut každé 2 týdny. Léčba má vždy pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. **Způsob podání:** Pouze k intravenóznímu podání, jako intravenózní infuze po dobu 60 minut.

**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 má být nivolumab vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$ , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, 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, není tedy metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamickou aktivitou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků.

**Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem. **Nežádoucí účinky:**\* Velmi časté: únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, snížená chuť k jídlu, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem i hypotyreóza, bolest hlavy, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, horečka, a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit 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 odklápěcím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers-Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** květen 2016.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. 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.

1. Weber, J.S. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375–84.

2. Robert, C. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.

3. Brahmer J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.

4. Opdivo® Souhrn údajů o přípravku, 2016

5. Borghaei H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.

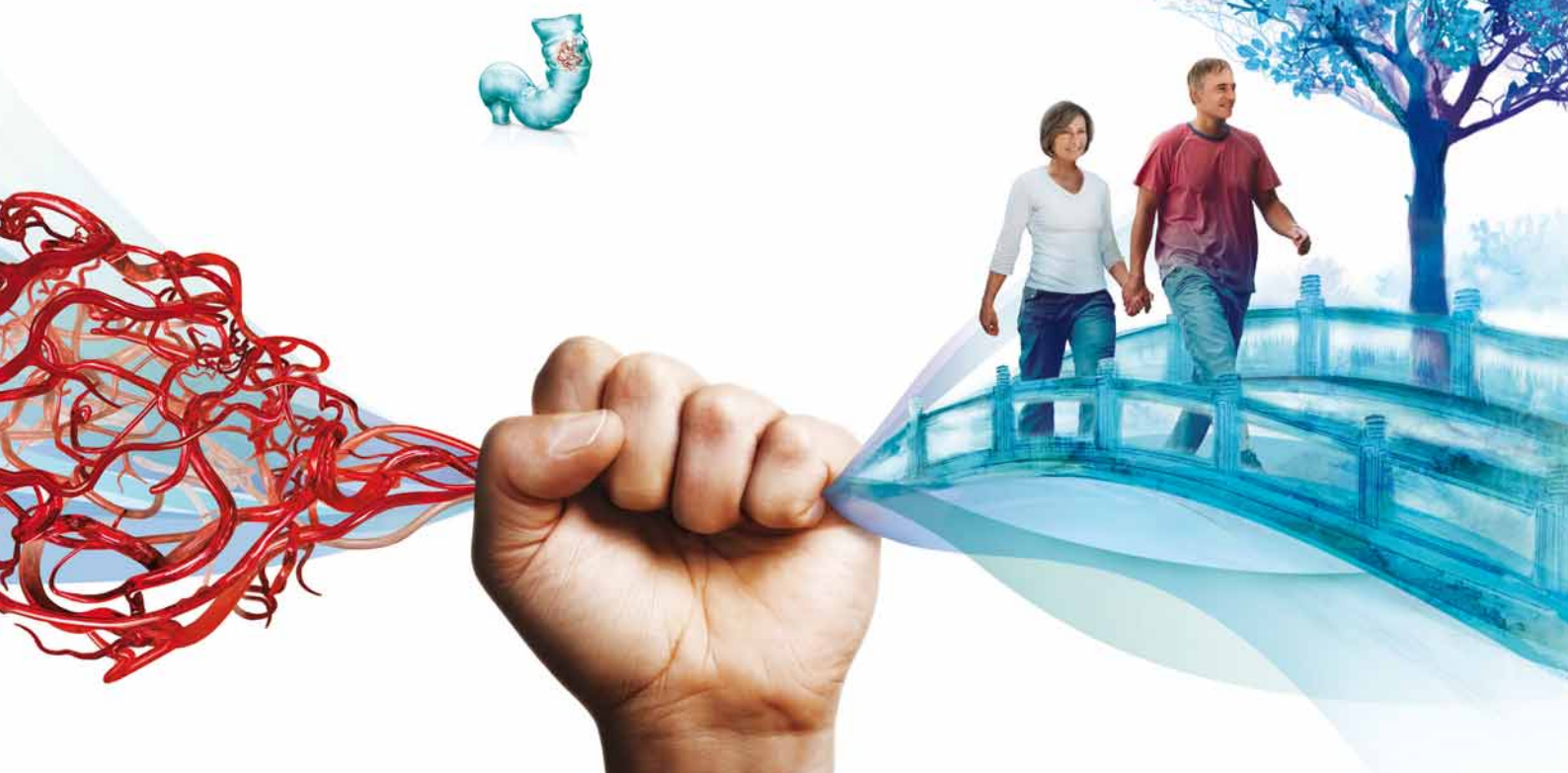
6. Motzer, J.R. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-1813





# Prokázaná účinnost

Avastin prodlužuje pacientům s mCRC život  
při zachování jeho kvality<sup>1</sup>



## AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku - Základní informace o přípravku

**Účinná látka:** bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** Bevacizumab je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rektu v kombinaci chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčení režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčení kombinací Avastin + kapecitabin. Bevacizumab přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekabilním pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s první rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice. Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stádia III B, III C a IV dle klasifikace FIGO) epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice. Bevacizumab v kombinaci s platinou, které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibítozem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem, topotekánem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibítozem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně, u pacientek, kterým nemůže být podána léčba platinou, s paklitaxelem a topotekánem, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Těhotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (byly hlášeny případy závažných komplikací při hojení ran, včetně anastomotických komplikací, končící úmrtím), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. Vyšší riziko gastrointestinální perforace nebo gastrointestinálně-vaginální píštěle bylo pozorováno u pacientek s karcinomem děložního čípku dříve léčených radioterapií. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA). Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s režimem chemoterapie zahrnujícím bevacizumab. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekróza čelisti. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nevolnost, nuda, jinak nespecifikované bolesti, selhání vaječníků, ve většině případů reversibilní. **Dávkování a způsob podání – obecná doporučení:** První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1x 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1x 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 22. 10. 2015

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz [www.SUKL.cz](http://www.SUKL.cz)

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Avastin (datum poslední revize textu 22. 10. 2015)



**AVASTIN®**  
bevacizumab



# História onkológie na Slovensku

## History of Oncology in Slovakia

Ondruš D.<sup>1</sup>, Kaušitz J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. onkologická klinika LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

<sup>2</sup>Katedra nukleárnej medicíny SZU a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

### Súhrn

Dejiny slovenskej onkológie úzko súvisia s dejinami nemocnice sv. Alžbety, ktorú zriadili v polovici 18. storočia v Bratislave sestry Rehole sv. Alžbety. V prvej polovici 20. storočia bolo v Nemocnici sv. Alžbety zriadené pracovisko venujúce sa diagnostike a liečbe onkologických ochorení. Z neho sa krátko po skončení II. svetovej vojny vytvoril Ústav pre výskum a liečbu rakoviny. V roku 1950 bola Nemocnica sv. Alžbety zoštátnená. V jej priestoroch fungoval Ústav experimentálnej onkológie SAV a Ústav klinickej onkológie, ktorý bol centrom onkologickej diagnostiky a liečby. Po reštitúciách cirkevného majetku bola začiatkom 90. rokov 20. storočia nemocnica vrátená Reholi sv. Alžbety, ktorá od januára 1996 zriadila v jej priestoroch Onkologický ústav sv. Alžbety. Súčasné 20. výročie ústavu v nových podmienkach a 85. výročie od založenia Rádiumterapeutického ústavu v Bratislave, a tým aj od založenia ústavnej starostlivosti o onkologických pacientov na Slovensku, je dôvod pre bilancovanie. Predkladáme pohľad na postupné zmeny v organizačnom, priestorovom a personálnom vybavení ústavu, hodnotíme vplyv jednotlivých osobností medicíny na rozvoj onkológie ako klinického, vedného i študijného odboru v Bratislave i v ostatných mestách a regiónoch Slovenska.

### Kľúčové slová

onkológia – história – vývoj – minulosť – súčasnosť – významné osobnosti

### Summary

The history of oncology in Slovakia is closely linked to the history of St. Elizabeth Hospital, which was set up in the mid-18<sup>th</sup> century by nuns of the St. Elizabeth Order in Bratislava. In the first half of the 20<sup>th</sup> century, a unit was set up in the hospital dedicated to diagnosis and treatment of cancer. Shortly after World War II, the unit was turned into the Institute for Cancer Research and Treatment. In 1950, St. Elizabeth Hospital was nationalized, and the Cancer Research Institute of the Slovak Academy of Science and the Institute of Clinical Oncology were located there as centers for oncological diagnosis and treatment. After the restitution of church property in the early 1990s, the hospital was returned to the Order of St. Elizabeth, which set up the St. Elisabeth Cancer Institute in the hospital premises in January of 1996. This year marks the 20<sup>th</sup> anniversary of this institute in its new premises and the 85<sup>th</sup> anniversary of the Institute of Radiumtherapy founded in Bratislava, and thus the establishment of institutional healthcare for cancer patients in Slovakia is the reason for balancing. We present a view of the consecutive changes in the organization, space and staff of the Institute and evaluate the impact of celebrities on medicine who developed oncology as a clinical, scientific and educational discipline in Bratislava and in other cities and regions of Slovakia.

### Key words

oncology – history – development – foretime – present time – distinguished celebrities

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.



prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.  
I. onkologická klinika LF UK  
a Onkologického ústavu sv. Alžbety  
Heydukova 10  
812 50 Bratislava  
e-mail: dalibor.ondrus@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 1. 3. 2016

Prijaté/Accepted: 14. 5. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016171>

### Onkologická starostlivosť, vedecký výskum a vzdelávanie v Bratislave

Začiatky starostlivosti o onkologických pacientov sa v Bratislave spájajú s kláštorom Alžbetínok, barokovým kostolom sv. Alžbety a nemocnicou (založenou v roku 1738) na dnešnej Špitálskej ulici. Do 20. storočia do tejto nemocnice prijímali staršie ženy s chronickými chorobami, často nádorovými. Po I. svetovej vojne tu už liečili aj mužov. Nemocnica pôsobila ako filiálka Štátnej nemocnice (ŠN) v Bratislave (terajšej Nemocnice Staré Mesto na Mickiewiczovej ulici) vzhľadom na krátku vzdialenosť, kapacitné možnosti ŠN a najmä vzhľadom na už vtedy dobre známu kvalitnú ošetrovateľskú starostlivosť rádivých sestier Rehole sv. Alžbety. Takto sa Nemocnica sv. Alžbety postupne stávala zdravotníckym zariadením na ošetrovanie nádorových ochorení.

V roku 1937 sa ukončila prestavba nemocnice na Špitálskej ulici s rozšírením posteľovej kapacity. Vybudovalo sa v nej chirurgické oddelenie s operačnou sálou. Vedúcim lekárom nemocnice bol do roka 1945 primár chirurgického oddelenia **prof. MUDr. Ladislav Bolcek (1905–1987)**. Súčasťou Nemocnice sv. Alžbety bola aj bioptická stanica, ktorá patrila Spolku proti rakovine.

V roku 1940 sa do Nemocnice sv. Alžbety presunul zo ŠN Rádiumterapeutický ústav s Rádiologickou klinikou, v ktorej sa vykonávala rádiodiagnostika, a najmä radiačná liečba onkologických pacientov. **Prof. MUDr. Ľudovít Valach (1893–1941)** sa od roka 1930 sústreďoval na problematiku liečby žiarením a na uplatnenie tejto liečby v klinickej praxi. Roku 1931 prof. Valach zaobstaral 400 mg vodného roztoku chloridu bárnateho a aparáturu na čerpanie rádiovej emanácie. Následne založil a viedol prvé rádiové emanatórium na území Slovenska, ktoré bolo premenované na Rádiumterapeutický ústav s charakterom kliniky. Preto sa považuje za zakladateľa rádioterapie na Slovensku.

Po predčasnej smrti prof. Valacha viedol ústav/kliniku kratší čas jeho žiak **prof. MUDr. Žigmund Križan (1907–1964)** a následne **prof. MUDr. Gejza Ondrejička (1903–1982)**, ktorý sa po-

važuje za pokračovateľa tzv. bratislavskej rádiologickej školy.

V roku 1942 Rádiumterapeutický ústav presťahovali späť do adaptovaných priestorov bývalej II. internej kliniky ŠN na Mickiewiczovej ulici vedenej **prof. MUDr. Jaroslavom Sumbalom (1890–1948)**. V Nemocnici sv. Alžbety naďalej fungovalo oddelenie zamerané najmä chirurgickú liečbu ochorení hrubého čreva a prsníka, rádiologické oddelenie a oddelenie pre chronické a nádorové choroby.

V roku 1946 sa z iniciatívy prof. Križana a **prof. MUDr. Viliama Thurzu, DrSc. (1912–1985)** v tejto nemocnici založil Ústav pre výskum a liečenie nádorov, od roku 1948 s názvom Štátny oblastný ústav pre výskum a liečbu nádorov, s cieľom vybudovať komplexné onkologické centrum, kde sa mali skĺbiť poznatky získané vo výskume s použitím v praktickej onkológii. Nemocnica mala v tom čase rádiologické, gynekologické, chirurgické, rádioterapeutické oddelenie, oddelenie pre kožné choroby a oddelenie lekárskeho laboratória, ktoré sa zameriavalo na hľadanie sérologických testov na rakovinu, a o niečo neskôr aj oddelenie experimentálnej liečby.

Po pretransformovaní Nemocnice sv. Alžbety na onkologický ústav sa klasické chirurgické výkony realizovali pod vedením prof. Bolceka, ktorý prišiel v roku 1941 z I. chirurgickej kliniky od **prof. MUDr. Stanislava Kostlivého (1877–1846)**. Spočiatku to boli len operácie náhlych brušných príhod a menej náročné operácie so zameraním na chirurgickú liečbu nádorových ochorení. V roku 1946 sa konštituovalo riadne chirurgické oddelenie, ktorého primárom sa stal ďalší žiak prof. Kostlivého, **doc. MUDr. Vojtech Bruoth (1906–1979)**.

V roku 1950 prešla celá kláštorňa budova a teda aj nemocnica do štátnej správy a tým sa zväčšili priestory pre ústav. V roku 1951 získal ústav názov Onkologický ústav so sídlom v Bratislave. V roku 1954 bol ústav premenovaný na Výskumný ústav onkologický (VÚO) so sídlom v Bratislave. Ústav sa delil na skupinu experimentálnych pracovísk (onkovirológia, cytológia, patológia) a diagnostických a terapeutických pracovísk (rádiologické,

rádioterapeutické, chirurgické a interné, resp. chemoterapeutické oddelenie). Oddelenie rádioterapie a röntgenológie, ktoré fungovali v tomto ústave spočiatku spoločne, sa v roku 1954 rozdelili.

V roku 1955 sa primárom chirurgického oddelenia stal **prof. MUDr. Milan Kratochvíl, DrSc. (1919–1992)**. V tom čase sa na tomto oddelení robili aj národné hrudné výkony ako napr. ezofagektómie s náhradou pažeráku a pľúcne resekcie. V roku 1961 sa stal primárom tohto chirurgického oddelenia **MUDr. Tibor Tesárek, CSc.** Na oddelení naďalej dominovali operácie tráviaceho traktu, štítnej žľazy a chirurgia zhubných nádorov prsníka.

V 50. a 60. rokoch minulého storočia pozitívne ovplyvnil kvalitu ústavu v klinických i experimentálnych odboroch príchod nových odborne vyspelých pracovníkov, ktorí sa stali zakladateľmi a budovateľmi viacerých onkologických odborov (**prof. MUDr. František Švec, DrSc. (1906–1976)** – farmakológ, **doc. MUDr. Juraj Ďurkovský, CSc.** – rádioterapeut, **doc. MUDr. RNDr. Alojz Winkler, DrSc.** a **MUDr. Vladimír Černý** – chemoterapeuti, **doc. MUDr. Štefan Hupka, DrSc.** – zakladateľ nukleárnej medicíny, a **MUDr. Peter Kossey, CSc.** – patológ).

**Doc. MUDr. Juraj Ďurkovský, CSc. (1917–2010)** stál v roku 1954 pri zrode Oddelenia rádioterapie, ktorého bol prvým primárom, neskôr vedúcim Katedry rádioterapie Inštitútu pre doškolovanie lekárov a farmaceutov (ILF) (dnes Slovenská zdravotnícka univerzita – SZU) a hlavným odborníkom MZ SR pre rádioterapiu. Zaslúžil sa o rozvoj odboru zavádzaním nových radiačných techník, využívaním poznatkov z experimentálneho výskumu v klinickej praxi, rozvíjal pedagogickú činnosť. Ako priekopník rádioterapie na Slovensku sa zaslúžil o inštaláciu prvého kobaltového ožarovača (1958) a neskôr aj kruhového urýchľovača (betatron) na Slovensku (1973). Od roka 1953 pracovala na jeho oddelení **MUDr. Eva Širacká, DrSc. (1926\*)**, ktorá sa stala prvou slovenskou rádioterapeutkou, neskôr pôsobila 30 rokov v oblasti onkologického výskumu. Od roka 1958 rozvíjala na oddelení doc. Ďurkovského základy klinickej

rádiofyziky **RNDr. Viera Laginová, CSc. (1936\*)**, ktorá neskôr založila samostatné oddelenie klinickej rádiofyziky, ktorého bola dlhé roky primárkou.

**Doc. MUDr. RNDr. Alojz Winkler, DrSc. (1919–1981)** pôsobil v rokoch 1951–1968 ako vedúci Chemoterapeutického oddelenia vtedajšieho VÚO v Bratislave. Vo svojej vedecko-výskumnej práci a klinickej praxi sa zameriaval na výskum nádorov, mechanizmy účinkov cytostatík v experimente aj v klinickej onkológii. **MUDr. Vladimír Černý (1924–1993)** pracoval počas svojho aktívneho profesionálneho života v oblasti klinickej chemoterapie nádorov (od roka 1951 na bratislavskom Onkologickom ústave) a zaslúžil sa o zavedenie moderných prístupov pri používaní cytostatickej liečby na Slovensku. Primárom interného oddelenia, resp. neskôr oddelenia chemoterapie bol v roku 1964–1984. Zintenzívnili starostlivosť o pacientov, ktorí potrebovali protinádorovú chemoterapiu, venoval sa ďalšiemu vzdelávaniu kolegov či budúcich onkológov, bol spoluzakladateľom odboru modernej chemoterapie nádorových ochorení na Slovensku.

**Doc. MUDr. Štefan Hupka, DrSc. (1920–2008)** nastúpil na Onkologický ústav v roku 1952, kde si ho vyžiadala prof. Thurzo za účelom posilnenia vedeckého výskumu. Začal sa zaoberať nukleárnou medicínou a jej aplikáciou v diagnostike a liečbe chorôb, ako aj využívaním umelých rádionuklidov v medicíne so zvláštnym zreteľom na onkológiu. Považuje sa za zakladateľa a nestora nukleárnej medicíny ako vedného odboru na Slovensku a je jedným z prvých priekopníkov výučby lekárskej fyziky, biofyziky a nukleárnej medicíny. Bol zakladateľom a dlhoročným predsedom Slovenskej spoločnosti nukleárnej medicíny a radiačnej hygieny. V rokoch 1964–1977 pôsobil na Ústave lekárskej fyziky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského (LF UK), resp. na Katedre biofyziky a nukleárnej medicíny LF UK a zároveň prednostom Kliniky nukleárnej medicíny v Nemocnici sv. Alžbety (1977–1990). V rokoch 1967 založil Subkatedru nukleárnej medicíny na ILF (dnes SZU) v Bratislave a bol jej prvým prednostom, keď sa nukleárna

medicína stala nadstavbovým špecializačným odborom. Na pracovisku začínal a doteraz pôsobí **doc. MUDr. Jozef Kaušitz, CSc. (1946\*)**, ktorý položil základy liečby rádiojódom a v roku 1973 ako prvý na Slovensku zaviedol do klinickej praxe vyšetovanie nádorových markerov rádioimunoanalytickými (RIA) metódami. Od svojho vzniku je toto pracovisko aj klinickou základňou pre postgraduálnu výučbu nukleárnej medicíny a celoštátne kurzy, ktoré sa tu v tom období uskutočňovali, boli prvými akciami svojho druhu v Československu.

**MUDr. Peter Kossey, CSc. (1919–2002)**, nastúpil v roku 1953 na Onkologický ústav v Bratislave, kde založil oddelenie onkopatológie, prvé oddelenie klinickej patológie na Slovensku, ktoré pod názvom Oddelenie patológie a cytológie viedol do 1989, avšak pracoval tu až do roka 1999. Venoval sa diagnostike celého spektra nádorových ochorení, pôsobil ako onkopatológ a bol konzultant prakticky pre celé Slovensko. Stal sa priekopníkom histopatologickej diagnostiky najmä kostných nádorov, nádorov prsníka a semenníkov.

Jedným zo zakladateľov modernej gynekologickej onkológie na Slovensku bol primár **MUDr. Ernst Klauber (1900–1983)**, ktorý v Nemocnici sv. Alžbety v Bratislave vybudoval samostatné gynekologické oddelenie, ktoré viedol v rokoch 1947–1972. Zaviedol do praxe moderné metódy najmä chirurgickej liečby karcinómu krčka a tela maternice, ako prvý začal používať nové metódyčasnej diagnostiky – kolposkopiu a cytológiu. **Doc. MUDr. Ivan Maňka, CSc. (1924–1996)** nastúpil po promócii v roku 1949 na pracovisko prim. Klaubera, kde sa stal v roku 1972 primárom Gynekologického oddelenia Onkologického ústavu v Bratislave. V tejto funkcii zotrval až do odchodu do dôchodku v roku 1991. V klinickej praxi sa venoval najmä problematike operačnej liečby karcinómu krčku maternice. Okrem množstva odborných publikácií, vrátane priekopníckej monografie Klinická onkológia (1979), ktorá dodnes tvorí základ pre postgraduálne štúdium lekárov v onkológii, sa venoval i pedagogickej činnosti na LF UK. Súčasťou gynekologického oddelenia sa stalo cytologické

laboratórium na čele s **MUDr. Jánom Si rackým, DrSc. (1925\*)**.

Od roka 1955 úspešne rozvíjali onkorádiológiu, resp. rádiodiagnostiku MUDr. H. Vernár, MUDr. P. Blum, MUDr. Alfréd Šári a neskôr najmä **prim. MUDr. Andrej Kutarňa, CSc. (1924–2007)**, ktorý viedol rádiodiagnostické oddelenie takmer 30 rokov.

Keď sa v roku 1964 otvorila nová budova ústavu na Heydukovej ulici, rozšírili sa lôžkové kapacity a vytvorili podmienky pre vznik ďalších diagnostických a klinických pracovísk. Medzi ne patrilo aj oddelenie včasnej diagnostiky, ktoré viedol **prim. MUDr. Peter Čepček, CSc. (1922–2010)**, ktorý sa veľkou mierou pričinil o rozvoj modernej klinickej onkológie na Slovensku. Ako vedúci Katedry klinickej onkológie ILF (dnes SZU) garantoval špecializačné štúdium v klinickej onkológii, vychoval celý rad klinických onkológov.

V roku 1966 vznikol z pôvodného VÚO v Bratislave samostatný Onkologický ústav pre Slovensko a výskumná časť ústavu bola začlenená do Slovenskej akadémie vied (SAV) ako Ústav experimentálnej onkológie (ÚEO) SAV, ktorého prvým riaditeľom bol **prof. MUDr. Viliam Thurzo, DrSc., akademik SAV a ČSAV**. Prof. Thurzo zaviedol pregraduálnu onkologickú výučbu na bratislavskej LF UK medzi prvými v Európe, keď v roku 1964 založil Katedru onkológie a rádiológie, ktorá sa v roku 1978 rozšírila na Katedru onkológie, rádiológie a nukleárnej medicíny.

Názov Onkologický ústav pre Slovensko bol v roku 1969 zmenený na Ústav klinickej onkológie (ÚKO) v Bratislave, ktorého prvým riaditeľom bol primár MUDr. Jozef Liška a po ňom MUDr. Peter Čepček, CSc. (v rokoch 1973–1990).

V roku 1984 prevzal po prim. Tesárkovi vedenie chirurgického oddelenia primár **MUDr. Anton Godál, CSc. (1927–1993)** a v roku 1993 **MUDr. Jozef Knotek (1941\*)**, ktorý pokračoval v tradícii svojich predchodcov a vypracoval novú techniku operácie malígneho strumu. Zaviedol aj nové moderné operácie tráviaceho traktu. V roku 2005 sa toto chirurgické oddelenie transformovalo na výučbovú bázu LF UK. Vznikla Klinika onkologickej chirurgie LF UK, ktorej prvým



prednostom bol **doc. MUDr. Ján Škul-téty, CSc. (1955\*)**. Primárom kliniky bol v rokoch 2006–2011 **doc. MUDr. Vladimír Straka, CSc. (1946\*)**. V roku 2007 bol do funkcie prednostu kliniky LF UK vymenovaný **prof. MUDr. Štefan Dur-dík, PhD., MHA. (1957\*)**. Primárom kliniky je v súčasnosti **MUDr. Martin Sabol, PhD. (1970\*)**, ktorý pokračuje v rozvíjaní hepato-pankreatiko-biliárnej a kolorektálnej chirurgie.

Na rádioterapeutickom oddelení po odchode doc. Ďurkovského do dôchodku bola poverená vedením Katedry rádioterapie ILF (dnes SZU) **prof. MUDr. Ľudmila Ševčíková, CSc. (1946\*)**. Od roku 1990 je vedúcou Katedry radiačnej onkológie SZU **MUDr. Elena Bolješiková, CSc. (1948\*)**, ktorá je zároveň prednostkou Kliniky radiačnej onkológie SZU a terajšieho Onkologického ústavu sv. Alžbety (OÚSA). Na tomto pracovisku uviedli v roku 1991 do prevádzky nový lineárny urýchlňovač elektrónov CLINAC 2100C a postupne sa zavádzali ďalšie v rámci Slovenska. V súčasnosti patrí klinika medzi popredné pracoviská radiačnej onkológie na Slovensku. Moderné prístrojové vybavenie umožňuje centralizovať pacientov zo Slovenska pre špeciálne radiačné techniky. Okrem externej adjuvantnej, radikálnej a paliatívnej rádioterapie pri všetkých nádorových ochoreniach sa na toto pracovisko centralizujú pacienti pre špeciálne radiačné techniky. Na oddelení brachyterapie sa od roku 2007 vykonáva intersticiálna permanentná aplikácia radioaktívnych zŕn I 125 do prostaty u pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty. Klinika SZU je centrom postgraduálnej výchovy radiačných onkológov, klinických fyzikov a rádiologických asistentov. Podieľa sa aj na výučbe poslucháčov LF UK i LF SZU.

Klinika stereotaktickej rádiochirurgie OÚSA a Vysoké školy zdravotníctva a sociálnej práce (VŠZaSP) sv. Alžbety vznikla ako jediné pracovisko svojho druhu na Slovensku v roku 2004. Jej prednostom je **prof. MUDr. Miron Šramka, DrSc. (1940\*)**. Na klinike sa vykonáva v spolupráci neurochirurgov, radiačných onkológov, klinických fyzikov, rádiológov, neurológov, neuroonkológov, oftalmológov a špecialistov z odboru nukleárna

medicína pomocou moderného prístrojového vybavenia odborne vysoko náročná stereorádiochirurgická liečba nádorových a nenádorových ochorení mozgu, nádorových ochorení oka, hlavy a krku. Cieľom stereotaktickej rádiochirurgie je zastavenie rastu nádorových lézií s ich následným zmenšením až kompletnou eradikáciou.

Súčasná Interná klinika VŠZaSP sv. Alžbety a OÚSA, kde je prednostom **prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc. (1959\*)**, sa zameriava na komplexnú starostlivosť o pacientov s onkologickým ochorením. Základnou úlohou je indikácia a aplikácia systémovej protinádorovej liečby, podporná liečba pacientov s komplikáciami po chemoterapii, liečba príznakov sprevádzajúcich pokročilé nádorové ochorenie, dispenzarizácia pacientov po ukončení chemoterapie, konziliárna činnosť pre ostatné oddelenia a ambulancie ústavu, resp. pre iné zdravotnícke zariadenia podľa potreby. Primárkou kliniky je **MUDr. Dagmar Sorkovská (1959\*)**. Na klinike prebieha pregraduálna výučba študentov VŠZaSP sv. Alžbety a výučba onkologickej propedeutiky poslucháčov LF UK. Povinnú časť špecializačnej prípravy tu absolvujú aj lekári pred postupovou skúškou z internej medicíny a pred atestáciou zo všeobecného lekárstva a všetkých onkologických špecializácií (klinická onkológia, radiačná onkológia, gynekologická onkológia a iné). Vedecko-výskumná činnosť pozostáva v prvom rade z realizácie medzinárodných multicentrických prospektívnych klinických štúdií.

Na Klinike nukleárnej medicíny OÚSA, LF UK a SZU pokračovala v odbornej profesionalite doc. Hupku aj jeho nástupkyňa **doc. MUDr. Izabela Makaiová, CSc. (1941\*)**, ktorá sa zaslúžila o vybudovanie prvého pracoviska pozitronovej emisnej tomografie (PET) (v roku 2000) na Slovensku. Klinika je v súčasnosti centrom pre vyšetrenia neuroendokrinných nádorov rádionuklidmi a jedným z centier pre liečbu karcinómu štítnej žľazy rádiojódom. Na klinike prebieha výučba nukleárnej medicíny poslucháčov LF UK i diplomovaných rádiologických asistentov i postgraduálna výučba lekárov, vysokoškolákov-nelekárov i rádiolo-

gických asistentov. V súčasnosti je prednostkou tejto kliniky **doc. MUDr. Soňa Balogová, PhD. (1972\*)**. Vedúcim Katedry nukleárnej medicíny LF SZU v Bratislave a zároveň primárom Oddelenia imunodiagnostiky OÚSA, ktoré je centrom pre určovanie nádorových markerov na Slovensku s najdlhšou tradíciou, je **doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc.** Okrem riadiacej a pedagogickej činnosti je v súčasnosti významná aj jeho publikačná aktivita, rozsiahle monografie Onkológia (2003) i Nádorové markery (2014). V súčasnosti pripravuje dvojdielnu monografiu – Všeobecná a špeciálna onkológia.

Po prim. Kosseyovi prevzal vedenie oddelenia patológie **prim. MUDr. Jozef Maťoška, CSc. (1931–2011)**, ktorý ďalej rozvíjal komplexnú patologickú diagnostiku, ale aj konzultačnú činnosť pre ostatné pracoviská patológie na Slovensku, najmä pri testikulárnych nádoroch. Z významných patológov s medzinárodnou autoritou tu pôsobil aj **prof. MUDr. Štefan Galbavý, DrSc. (1946\*)**, ktorý sa v rámci onkopatológie venuje najmä diagnostike nádorov močového mechúra. Súčasný Ústav patológie SZU a OÚSA (založený prim. Kosseyom) pod vedením **doc. MUDr. Karola Kaju, PhD. (1962\*)** je akreditovaným poskytovateľom zdravotnej starostlivosti na Slovensku na úrovni biopтической aj cytologickej diagnostickej činnosti.

Po odchode doc. Maňku do dôchodku sa stal roku 1992 prednostom Onkologicko-gynekologickej kliniky, výučbovej základne ILF (dnes SZU) **MUDr. Jozef Kállay (1946\*)**. V roku 1998 sa stal vedúcim Subkatedry gynekologickej onkológie Slovenskej postgraduálnej akadémie medicíny (SPAM) (dnes SZU). Klinika gynekologickej onkológie SZU a OÚSA, kde je v súčasnosti prednostom **MUDr. Ladislav Masák, CSc. (1954\*)**, je najstarším špecializovaným pracoviskom na Slovensku, ktoré sa venuje výlučne liečbe nádorových gynekologických ochorení, a patrí medzi najvýkonnejšie pracoviská v operačnej liečbe gynekologických nádorov na Slovensku. Hlavnou činnosťou kliniky sú radikálne operačné výkony pre zhubný nádor krčka maternice, tela maternice, vaječníkov a vonkajších pohlavných orgánov. Ďalej sa tu vykonávajú

diagnosticko-liečebné výkony, napr. exploratívne a staging laparotómie, kyretáže a konizácie. Súčasným primárom kliniky je **MUDr. Peter Babala, PhD. (1968\*)**.

Oddelenie rádiodiagnostiky po prim. Kutarňovi viedli primári **MUDr. Augustín Ďurkovský (1951\*)** a **prof. MUDr. Jana Slobodníková, CSc. (1961\*)**. Terajšia II. rádiologická klinika LF UK a OÚSA, kde je prednostkou **doc. MUDr. Viera Lehotská, PhD. (1966\*)**, sa člení na pracovisko digitálnej skiagrafie a skiaskopie, pracovisko digitálnej klinickej mamografie a ultrasonografie (USG) prsníkov, pracovisko digitálnej preventívnej (skriningovej) mamodiagnostiky, pracovisko digitálnej mamografickej stereotaxie, pracovisko digitálnej stomatologickej rádiológie, pracovisko všeobecnej USG, CT pracovisko a MRI pracovisko. Na pracoviskách preventívnej a klinickej mamodiagnostiky sa vykonáva kompletná zobrazovacia diagnostika ochorení prsníka u asymptomatických aj symptomatických žien a realizuje sa celé spektrum intervenčných výkonov na prsníkoch. Ako jedno z mála pracovísk na Slovensku klinika vykonáva i miniinvasívne diagnostické a liečebné zákroky pomocou vákuového mamotomického prístroja. Klinika je výučbovou bázou LF UK v Bratislave, podieľa sa na postgraduálnej príprave lekárov v procese špecializačného štúdia v odbore rádiológia.

Základný onkologický výskum sa rozvíjal na Ústave experimentálnej onkológie SAV, kde sa po akademikovi Thurzovi vo funkcii riaditeľa postupne vystriedali: **MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., akademik SAV a ČSAV (1926\*)** (1983–1991), **prof. MUDr. Juraj Švec, DrSc. (1938\*)** (1992–1996), **doc. Ing. Čestmír Altaner, DrSc. (1933\*)** (1999–2007), **RNDr. Ján Sedláč, DrSc. (1957\*)** (2007–2015). V roku 2016 vzniklo Biomedicínske centrum (BMC) SAV, ktorého súčasťou je ÚEO s vedeckou riaditeľkou **Mgr. Luciou Kučerovou, PhD. (1973\*)**. Doterajšie hlavné smery ústavu zostávajú – sú zadefinované existenciou laboratórií pre molekulovú onkológiu, imunológiu, genetiku nádorových ochorení, ktoré pokrývajú požadovaný multidisciplinárny prístup v onkológii. ÚEO BMC SAV úzko spolupracuje s klinickými pracoviskami

s cieľom urýchliť prenos najnovších poznatkov vedy do praxe. V roku 2016 si odborná verejnosť pripomína 70. výročie založenia ústavu.

Po akademikovi Thurzovi prevzal úlohu vedúceho Katedry onkológie, rádiológie a nukleárnej medicíny LF UK v Bratislave **prof. MUDr. Juraj Švec, DrSc. (1938\*)**, ktorý pôsobil od roku 1980 ako prednosta Onkologického ústavu SAV, v rokoch 1981–1990 ako vedúci Katedry onkológie, rádiológie a nukleárnej medicíny LF UK. V rokoch 1990–1997 pôsobil ako prednosta Onkologického ústavu LF UK, v rokoch 1998–2003 bol prednostom Onkologickej kliniky LF UK. Počas jeho pôsobenia vo funkcii rektora UK v Bratislave (1991–1997) sa podarilo UK zapojiť do siete najvýznamnejších európskych vysokoškolských inštitúcií. V rokoch 1993–2011 bol prorektorom SZU pre medzinárodné vzťahy, v rokoch 1993–2002 poslancom Národnej rady SR a opakovane kandidoval na funkciu prezidenta SR.

Po prof. Švecovi prevzal v roku 2004 funkciu prednostu terajšej I. onkologickej kliniky LF UK a OÚSA **prof. MUDr. Dabibor Ondruš, DrSc. (1953\*)**, ktorý garantuje pregraduálne vysokoškolské štúdium v študijnom predmete onkologická propedeutika, doktorandské (PhD.) štúdium, habilitačné a inauguračné konania na získanie vedecko-pedagogických titulov – docent a profesor v odbore onkológia na LF UK v Bratislave.

Po nežnej revolúcii hľadali onkológovia možnosť, ako zvýšiť na Slovensku doterajší už nepostačujúci počet lôžok pre onkologických pacientov. Podobne boli potrebné aj lôžka pre kardiovaskulárnych pacientov, ale nakoniec nemocnicu na Klenovej ulici, známu pod názvom Štátny ústav národného zdravia (ŠÚNZ) (tzv. Štátne sanatórium) v Bratislave, získali pacienti s nádorovými ochoreniami. Uznesením vlády SR z januára 1990 došlo k začleneniu bývalého ŠÚNZ do ÚKO v Bratislave s následným reprofelizovaním zdravotníckeho zariadenia.

V máji 1990 sa názov ústavu znovu zmenil a z ÚKO v Bratislave sa stal Národný onkologický ústav (NOÚ) so sídlom v Bratislave, ktorý tak prakticky zostával z ústavu na Heydukovej ulici a novozískanej budovy bývalého ŠÚNZ.

Existencia týchto dvoch ústavov spolu vydržala do roku 1994.

Začiatkom októbra 1994 vzniklo samostatné štátne zdravotnícke zariadenie zamerané na diagnostiku a liečbu onkologických ochorení s názvom Onkologický ústav sv. Alžbety (OÚSA) na Heydukovej ulici v Bratislave. Po reštitúciách cirkevného majetku bola začiatkom 90. rokov minulého storočia nemocnica vrátená Reholi sv. Alžbety, ktorá od 1. januára 1996 zriadila vo svojich priestoroch Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o.

Zakladateľom a riaditeľom ústavu je doteraz **doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc.** V ústave sa postupne etablovalo 15 odborných kliník zabezpečujúcich pregraduálnu a postgraduálnu výchovu lekárov a lekárov v spolupráci s LF UK a SZU v Bratislave. V spolupráci s ÚEO SAV sa na ústave začal rozvíjať klinický výskum. OÚSA je dnes moderným neštátnym zdravotníckym zariadením, ktoré slúži potrebám onkologických pacientov z celého Slovenska. Ústav je začlenený do siete zdravotníckych zariadení a má zmluvný vzťah so všetkými zdravotnými poisťovňami, ktoré na Slovensku pôsobia. Súčasťou ústavu je aj Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LF UK, kde pôvodne stomatologickú onkochirurgiu rozvíjal **prof. MUDr. Ivan Satko, DrSc. (1938–2011)**, súčasným primárom Oddelenia oro-maxilofaciálnej chirurgie je **doc. MUDr. Jozef Mračna, CSc. (1942\*)**, ktorý sa zameriava na chirurgickú liečbu nádorov oblasti hlavy a krku.

Národný onkologický ústav (NOÚ) pokračoval ako samostatné zdravotnícke zariadenie v budove bývalého ŠÚNZ, ktorého riaditeľom bol v tomto období **doc. MUDr. Štefan Korec, CSc. (1948\*)**. V ďalšom období pôsobil ako riaditeľ NOÚ aj **prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc. (1940\*)**, v rokoch 2004–2006 **MUDr. Tomáš Haško, MPH**, potom **MUDr. Tomáš Šálek (1954\*)**. Súčasným riaditeľom je od roka 2012 **MUDr. Jozef Dolinský (1975\*)**.

V NOÚ sa postupne vytvoril komplex onkologických pracovísk s pôsobnosťou pre celé Slovensko.

Na úseku klinickej onkológie pôsobil na NOÚ **prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc.**, ktorý bol v rokoch 1996–2010 prednos-

tom Internej kliniky NOÚ a vedúcim Katedry klinickej onkológie SZU, kde garantoval špecializačné štúdium budúcich klinických onkológov. Ústav je od roka 2005 zároveň výučbovou bázou II. onkologickej kliniky LF UK a NOÚ v Bratislave, ktorej prednosta **doc. MUDr. Jozef Mar-diak, CSc. (1953\*)** garantuje špecializačné štúdium v klinickej onkológii na LF UK v Bratislave. Rozvoj kliniky je spojený aj s výskumom. Komplexný manažment systémovej liečby všetkých zhubných nádorov zabezpečujú jednotlivé oddelenia terajšej II. onkologickej kliniky LF UK, SZU a NOÚ pod vedením **prim. MUDr. Tomáša Šáleka, MUDr. Jozefa Šufliarskeho, PhD. (1961\*)**, **MUDr. Kristíny Križanovej (1948\*)** a ďalších. Samostatným pracoviskom je od roka 2015 Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ pod vedením **doc. MUDr. Ľuboša Drgoňu, PhD. (1967\*)**. V roku 2010 bola na II. onkologickej klinike založená Jednotka translačného výskumu, ktorej vedúcim je **doc. MUDr. Michal Mego, PhD. (1977\*)**.

Chirurgické oddelenie NOÚ založil v roku 1990 **prim. MUDr. Ľudovít Sepeši, CSc. (1955–2005)**, ktoré neskôr pod názvom Onkochirurgická klinika NOÚ viedol až do roka 2005. Po ňom na tomto pracoviskupôsobil ako primár **MUDr. Karel Kroupa, PhD.** Terajšiu Kliniku chirurgickej onkológie LF SZU a NOÚ vedie **prof. MUDr. Juraj Pechan, CSc. (1952\*)**. Klinika je najvyšším onkochirurgickým pracoviskom a referenčným centrom na Slovensku. Spolupracuje ako konzultačné pracovisko v oblasti diagnostiky a chirurgickej liečby nádorových ochorení, zabezpečuje pregraduálnu a postgraduálnu výchovu v rámci SZU.

Oddelenie gynekologickej onkológie NOÚ, ktoré po založení viedol **prim. doc. MUDr. Július Štefanovič (1933\*)**, je najvyšším špecializovaným onkogynekologickým pracoviskom na Slovensku, slúži ako referenčné centrum pri riešení zložitých onkogynekologických operácií. Súčasným primárom je **MUDr. Tibor Lengyel, PhD. (1961\*)**. Pracovisko je výučbovou bázou v onkogynekológii, zabezpečuje konzultácie v oblasti diagnostiky a liečby gynekologických zhubných nádorov pre zdravotnícke zariadenia na Slovensku.

Rádioterapeutické oddelenie NOÚ vzniklo v roku 1996 po výstavbe moderného samostatného pavilónu v areáli ústavu. Jeho prvým primárom bol **MUDr. Peter Bernát, PhD.** Spočiatku fungovalo len ako lôžkové oddelenie. V roku 1997 bola spustená klinická prevádzka na lineárnom urýchlňovači a neskôr sa začala realizovať aj brachyterapia. V súčasnosti pracovisko vedie **prim. MUDr. Margita Pobijaková (1967\*)**.

Aj ďalšie pracoviská NOÚ (oddelenie rádiodiagnostiky, klinickej patológie a cytológie, klinickej genetiky a iné) sa výraznou mierou podieľajú na zabezpečovaní zdravotnej starostlivosti o onkologických pacientov.

Špecializovaná onkologická starostlivosť sa v Bratislave v druhej polovici 20. storočia postupne realizovala a sústavne realizuje na vysokej odbornej úrovni aj v iných nemocniciach, napr. v bývalej nemocnici v Podunajských Biskupiciach (nádory pľúc – **prof. Haruštiak, prim. Kasan, dr. Černá**), na Urologickej klinike na Kramároch (nádory urogenitálneho systému **prof. Zvara, prof. Horňák, prof. Breza, prof. Ondruš**), na ORL klinike (nádory hlavy a krku **prof. Profant**), na Klinike hematológie a transfúzie krvi (niektoré hematologické malignity) i na pediatrických klinikách (nádory u detí).

Detská onkologická klinika vznikla v roku 2004 z detského onkologického oddelenia DFNSP v Bratislave, ktoré sa od svojho vzniku v roku 1991 pod dlhoročným vedením **doc. MUDr. Emílie Kaiserovej, CSc. (1944\*)** zameriava na komplexnú diagnostiku a liečbu onkologických ochorení. V roku 2009 sa pôsobnosť kliniky rozšírila a vznikla Klinika detskej hematológie a onkológie LF UK a DFNSP. Klinika sa podieľa na výučbe poslucháčov LF UK, je aj výučbovou bázou Subkatedry detskej onkológie SZU, podieľa na postgraduálnej výchove budúcich detských onkológov. V súčasnosti je prednostkou kliniky **doc. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD. (1972\*)**.

### Onkologická starostlivosť, výskum a vzdelávanie v ostatných regiónoch Slovenska

Podobne ako v Bratislave, aj v Košiciach, v druhom založenom onkologickom

centre na Slovensku, má onkológia svoje počiatky práve v rádiológii. Už v roku 1925, keď vznikla v Košiciach Štátna nemocnica (ŠN), existovalo rádiologické oddelenie, ktoré sa stalo základom pre neskorší vznik kliniky. V roku 1951 sa založilo rádiologické oddelenie ako súčasť internej kliniky, ktoré bolo neskôr premenované na rádiologickú kliniku, ktorú viedol **prof. MUDr. Eugen Kunšadt, DrSc. (1913–1991)**.

Centrálné izotopové pracovisko ako súčasť rádiologickej kliniky vzniklo v Košiciach v roku 1956 zásluhou **doc. MUDr. Miroslava Klvaňu, CSc. (1922–1998)**. V roku 1959 vznikla Univerzita P. J. Šafárika (UPJŠ) v Košiciach, ktorej súčasťou sa stala aj lekárska fakulta, čo malo pozitívny vplyv na rozvoj pracoviska. V roku 1960 bola vytvorená samostatná Klinika rádiológie a nukleárnej medicíny a okrem rádioterapie sa tak začala v liečbe využívať aj protinádorová chemoterapia. V roku 1963 mala klinika v košickej FN pod vedením **prof. MUDr. Eugena Kunšadta, DrSc. (1913–1991)** tri samostatné oddelenia (rádiodiagnostika, nukleárna medicína a rádioterapia), ktoré boli bázou pregraduálnej výučby na LF UPJŠ.

Ďalšie osobnosti, ktoré sa významne podieľali na rozvoji onkológie v Košiciach a na celom východnom Slovensku boli: **prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc. (1943\*)**, **doc. Ján Klimo (1938–1998)**, **MUDr. Igor Andrašina, CSc. (1955\*)** (súčasný prednosta Kliniky rádioterapie a onkológie LF UPJŠ), **doc. MUDr. Alexander Berč, CSc. (1950\*)**, **MUDr. Pavol Dubinský, PhD. (1965\*)** (hlavný odborník MZ SR pre radiačnú onkológiu, predseda Slovenskej spoločnosti radiačnej onkológie), **MUDr. Tibor Packáň, PhD. (1950\*)**, **doc. MUDr. Mária Wagne-rová, CSc. (1944\*)** a mnohí ďalší.

V roku 1976 pribudol ku košickej Klinike rádiológie a nukleárnej medicíny samostatný úsek chemoterapie, čím sa výrazne zlepšila dostupnosť liečby pre väčší počet pacientov. V roku 1981 po odčlenení rádiodiagnostického oddelenia a oddelenia nukleárnej medicíny vznikla Klinika rádioterapie a onkológie ako súčasť FN L. Pasteura. V roku 2003 vznikol Východoslovenský onkologický ústav (VOÚ) v Košiciach, ktorý



sa v roku 2006 transformoval na akciovú spoločnosť. Jeho poslaním je aj v súčasnosti predovšetkým poskytovať komplexnú ambulantnú a ústavnú zdravotnú starostlivosť pacientom s onkologickým ochorením. VOÚ zabezpečuje výučbu na košickej LF, podieľa sa na vedecko-výskumnej činnosti a výchove vedeckých pracovníkov a spolupracuje v tejto oblasti s ďalšími zdravotníckymi, akademickými a vedeckými inštitúciami na Slovensku a v zahraničí.

Problematika onkologie sa rozvíjala aj v ďalších slovenských mestách. V Martine bol zakladateľom onkológie **prof. MUDr. Arnošt Lányi, DrSc. (1914–2005)**, ktorý bol od roku 1967 prednostom Rádiologickej kliniky Martinskej fakultnej nemocnice (MFN) a vedúcim Katedry röntgenológie a rádiológie pobočky LF UK v Bratislave.

Rádioterapeutické oddelenie v Martine vzniklo v 20. rokoch minulého storočia z oddelenia rádiológie a v roku 1958 vzniklo samostatné onkologické oddelenie. V roku 1967 sa odčlenilo oddelenie nukleárnej medicíny a vzniklo oddelenie rádioterapie a onkológie, ktoré je teraz súčasťou Onkologického centra MFN v Martine. V súčasnosti sa na tomto pracovisku okrem diagnostických výkonov realizujú aj špecializované výkony z oblasti intervenčnej rádiologie. Onkologické centrum MFN v Martine sa zaoberá radiačnou onkológiou, chemoterapiou, hormónovou terapiou a imunoterapiou a dispenzarizáciou onkologických pacientov.

Začiatky odboru nukleárnej medicíny v Martine sú spojené s menom **prof. MUDr. Jozefa Holana, DrSc. (1919–2005)**, ktorý bol po vytvorení pobočky LF UK so sídlom v Martine v roku 1966 poverený vedením Katedry biofyziky a nukleárnej medicíny. V roku 1976 vznikla samostatná Klinika nukleárnej medicíny, prvá svojho druhu vo vtedajšom Československu, a jej vedúcim ostal prof. Holan až do roku 1990.

V súčasnosti je prednostom Kliniky nukleárnej medicíny Jeséniovej LF UK a MFN **prof. MUDr. Ivan Režňák CSc.** Hlavným zameraním kliniky je poskytovanie diagnostickej a liečebno-preventívnej starostlivosti pomocou rádionuklidov.

Onkologické pracoviská vznikali aj v slovenských mestách, kde nie sú lekárske fakulty.

V roku 1956 bolo v trnavskej nemocnici zriadené oddelenie pre liečbu žiarením. V roku 1960 bolo toto oddelenie reprofelizované na onkologické oddelenie, kde bol prvým primárom **MUDr. Vojtech Baláž**. V roku 1992 sa obnovila existencia a fungovanie Trnavskej univerzity, v rámci ktorej bola v roku 1994 založená Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce (FZaSP). Výučbovou bázou tejto fakulty sa stala z bývalého Rádioterapeutického oddelenia NsP aj Onkologická klinika, ktorej prednostom bol v rokoch 1996–2013 **prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc.**

Potreba onkologickej liečby narastala s pribúdajúcou incidenciou ochorení, ako aj so zlepšujúcou sa diagnostikou. Preto bolo už v roku 1956 v Banskej Bystrici založené onkologické oddelenie, najprv ako ambulantné pracovisko a v roku 1958 ako lôžkové oddelenie (zamerané prevažne na rádioterapiu). V polovici 60. rokov minulého storočia sa tu začala rozvíjať aj chemoterapia solídnych nádorov. V roku 1992 sa primárom oddelenia stal **MUDr. Vladimír Malec, PhD. (1952\*)**. Súčasná Onkologická klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta poskytuje komplexnú nechirurgickú onkologickú liečbu pacientom bansko-bystrického kraja.

Onkologicky zamerané oddelenia postupne vznikali aj v ďalších krajských, resp. okresných mestách – Lučenec, Nitra, Michalovce, Komárno, Prešov, Rimavská Sobota, Ružomberok, Trenčín, Žilina a v ďalších. Súčasťou ambulantnej onkologickej starostlivosti boli tzv. poliklinické oddelenia klinickej onkológie (POKO), ktoré zabezpečovali okrem iného aj evidenciu a hlásenie zhubných nádorov.

V Banskej Bystrici sa v polovici 70. rokov minulého storočia centralizovaná starostlivosť o deti s hematologickými malignitami a solídnymi nádormi realizovala na Detskom oddelení KÚNZ pod vedením **prof. MUDr. Svetozára Dluhoľuckého, CSc. (1940\*)**. V roku 1983 tu vzniklo Detské onkocentrum ako prvé svojho druhu na Slovensku, neskôr sa stalo súčasťou Kliniky pre deti a dorast

FNsP F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici. V roku 2004 vznikla v Banskej Bystrici Klinika pediatickej onkológie a hematológie SZU a DFNsP. Pracovisko aj v súčasnosti zabezpečuje diagnostiku, liečbu a dispenzarizáciu všetkých detských malignít. Na báze SZU poskytuje výučbovú základňu v postgraduálnom vzdelávaní lekárov v subspecializačnom odbore detská onkológia a hematológia. Prednostom je **MUDr. Eva Bubanská, PhD. (1953\*)**.

V Košiciach vzniklo ako samostatné Oddelenie detskej onkológie a hematológie DFN v roku 1985. Zabezpečuje diagnostiku a liečbu onkologických ochorení u detí vo východoslovenskom regióne. Primárkou je od roku 1992 **MUDr. Irina Oravkinová (1955\*)**.

### Ostatné spoločensko-odborné a vzdelávacie aktivity v odbore onkológia

V roku 1990 bola v Bratislave ako nezávislá, dobrovoľná, nezisková, charitatívna organizácia založená **Liga proti rakovine**, ktorej cieľom je bojovať proti rakovine (zhubným nádorom) predovšetkým informáciami pre laickú aj odbornú verejnosť a výchovou populácie, zdôrazňovaním potreby prevencie a včasnej diagnózy, starostlivosťou o pacienta a jeho rodinu, podporou skvalitňovania diagnostiky, liečby a výskumu. Liga proti rakovine (LPR) SR, ktorá vznikla ako prvá na teritóriu východnej Európy, je členom Európskej asociácie národných líg proti rakovine (ECL) a členom Únie pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (UICC) so sídlom v Ženeve. Zakladateľkou a doterajšou prezidentkou LPR SR je **MUDr. Eva Siracká, DrSc.** Od roku 1996 poriada LPR SR každoročne Deň narcisov, najväčšiu verejno-prospešnú finančnú zbierku na Slovensku.

Epidemiologické charakteristiky vývoja zhubných nádorov na Slovensku sa začali systematicky spracovávať až vznikom populačného Národného onkologického registra (NOR). Na Slovensku vznikol NOR v roku 1976, pričom retrospektívne pokryl z listov o prehliadke mŕtveho celé územie štátu od roka 1968. Register založil, odborne a metodicky viedol až do roka 2005 **doc. MUDr. Ivan**



**Pleško, DrSc. (1930\*).** Doc. Pleško zároveň založil a viedol Oddelenie epidemiológie nádorov ÚEO SAV, ktoré bolo prvým pracoviskom v bývalom Československu, zameraným na štúdium epidemiológie zhubných nádorov. Údaje z povinného hlásenia zhubných nádorov sa spracovávali v NOR, ktorý bol zriadený v rámci Onkologického centra v Bratislave a na jeho funkcii sa podieľali pracovníci oddelenia epidemiológie nádorov ÚEO SAV a organizačno-metodického oddelenia ÚKO v Bratislave. Pre vysokú spoľahlivosť a kvalitu sa dáta z NOR Slovenskej republiky (SR) dostali do všetkých medzinárodných periodických publikácií, prehľadov a databáz Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) a tvorili súčasť medzinárodných projektov zameraných na štúdium epidemiológie nádorov. Od novembra 2005 bol NOR SR delimitovaný pod Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky (ÚZIŠ) (neskoršie Národné centrum zdravotníckych informácií – NCZI) v Bratislave.

Po doc. Pleškovi viedla niekoľko rokov NOR SR **doc. RNDr. Martina Ondrušová, PhD., MPH. (1977\*)**, ktorá kontinuálne nadviazala na činnosť doc. Pleška v úzkej súčinnosti s odbornými spoločnosťami Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS). NOR SR v danom čase publikoval výročné analýzy s najmenším technicky zvládnuteľným oneskorením a patril medzi prvých spomedzi krajín Európy, pričom si stále udržiaval vysoký kredit v medzinárodných organizáciách WHO. V danom období zaznamenával NOR SR aj vysokú publikačnú aktivitu, podieľal sa na výučbe poslucháčov LF UK, pracovne v ňom pôsobili okrem erudovaných epidemiológov aj onkológovia, patológovia a epidemiologické sestry. V roku 2007 vznikol pod NOR SR na základe požiadavky Slovenskej onkologickej spoločnosti webový portál „Národný portál epidemiológie zhubných nádorov v SR“, ktorého hlavným cieľom boli v súčinnosti s Inštitútom biostatistiky a analýz Masarykovej univerzity (IBA MU) v Brne vedecké analýzy z údajov o zhubných nádoroch registrovaných v NOR SR. Systém sa pripravil pre agregácie, analýzy a prezentácie epidemiologických, klinických a demografických údajov z NOR SR a Štatistického úradu SR tak,

aby sa vo vhodnej forme sprístupnili reprezentatívne a veľmi cenné údaje širokému spektru záujemcov. Vychádzalo sa z predpokladu, že všeobecné informácie o epidemiológii nádorov a s nimi súvisiacimi populačnými rizikami by mali byť voľne dostupné a jedinečný prístup ku komplexným informáciám z dostupných zdrojov slúžil ako podklad pre ďalšie analýzy a interpretácie. Národný webový portál sa stretol s pozitívnym ohlasom v odbornej verejnosti, dosiahol vysokú citovanosť a vďaka takto verejne prezentovaným výsledkom sa spätne dosiahlo efektívnejšie hlásenie ochorení z klinického terénu do NOR SR. Webový portál bol však z iniciatívy NCZI v roku 2009 zrušený.

Významným spoločensko-odborným a vzdelávacím počínom bolo aj v rámci rozvoja onkológie na Slovensku zakladanie lekárskeho spolku a spoločností. V roku 1949 vznikla Československá lekárska spoločnosť J. E. Purkyně, ktorej súčasťou bola už od roku 1951 onkologická sekcia (spôčiatku pričlenená k Radiologickej spoločnosti). Zakladateľom Slovenskej odbočky onkologickej sekcie bol **doc. MUDr. RNDr. Alojz Winkler, DrSc.** Prvá pracovná schôdza spoločnosti sa konala 21. 2. 1958 v Bratislave. V roku 1969 vznikla samostatná SLS, ktorej organizačnou zložkou sa stala aj neskoršia Slovenská onkologická spoločnosť. Nástupcami doc. Winklera, predsedami resp. prezidentmi tejto spoločnosti boli **doc. MUDr. Ivan Maňka, CSc., prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc.** Súčasným prezidentom Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS je od roku 2014 **MUDr. Tomáš Šálek.**

Aj členovia ďalších odborných spoločností, najmä Slovenskej spoločnosti nukleárnej medicíny a radiačnej hygieny, Spoločnosti radiačnej onkológie, rádiobiológie a rádiofyziiky a Slovenskej radiologickej spoločnosti, prezentujú výsledky svojej vedecko-výskumnej práce v oblasti onkológie na vedeckých podujatiach, čím zabezpečujú na jednej strane rozvoj svojho medicínskeho odboru a na druhej strane vlastné celoživotné medicínske vzdelávanie. Dlhoročnú tradíciu majú Bratislavské onkologické dni, ktorých prvá konferencia

sa konala v októbri 1958 za prítomnosti 180 účastníkov (v roku 2015 sa konal ich 52. ročník), ďalej Košické chemoterapeutické dni (v roku 2015 sa konal ich 19. ročník), Banskobystrické onkologické dni (v roku 2015 sa konal ich 11. ročník) a ďalšie odborné podujatia, vďaka ktorým je možné porovnávať každodennú klinickú prax s postupmi používanými v zahraničí.

K histórii slovenskej onkológie patrí aj prestížny medzinárodný vedecko-odborný časopis **Neoplasma**, ktorý založil **doc. MUDr. RNDr. Alojz Winkler, DrSc.** Od roku 1957 časopis vydáva ÚEO SAV, v súčasnosti sú jeho hlavnými redaktormi **akademik MUDr. Viliam Ujházy, DrSc.** a **Ing. Jela Brozmanová, DrSc. (1936\*).** Tento „karentovaný“ časopis je indexovaný v medzinárodných časopiseckých databázach (najmä Web of Science), v 63 ročníkoch publikoval a publikuje články z oblasti experimentálnej i klinickej onkológie a onkologickej epidemiológie.

Medzi ďalšie významné onkologické časopisy patrí **Klinická onkologie**, časopis Českej onkologickej spoločnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti, ktorý bol založený v roku 1988 a je indexovaný v renomovanej svetovej bibliografickej databáze PubMed/Medline a Scopus. Klinická onkologie sa v doterajších 29 ročníkoch venuje onkologickej problematike v celej šírke, formou originálnych a prehľadových prác, pričom zverejňuje výsledky základného, najmä však klinického výskumu. Z neimpaktovaných domácich časopisov dosahuje vysokú odbornú úroveň časopis **Onkologgia** (vyd. Solen), ktorý bol založený v roku 2006 a ktorý vychádza v spolupráci so Slovenskou onkologickou spoločnosťou a so Slovenskou chemoterapeutickou spoločnosťou.

Rozvoj slovenskej onkológie v priebehu posledných desaťročí by nebol možný bez úzkej spolupráce s odborníkmi v Čechách a na Morave. Na Slovensku existovalo v 60. rokoch 20. storočia najväčšie komplexné onkologické centrum, ktoré malo dobré renomé aj za hranicami vtedajšieho Československa. Bratislavské onkologické dni a neskôr Brnenské onkologické dny (založené roku 1976) boli a doteraz sú svojou 40-ročnou

tradíciou svedectvom trvalých odborných kontaktov slovenskej, českej a moravskej onkologickej komunity.

V rokoch 1961–1969 bola výskumná časť vtedajšieho Výskumného ústavu klinickej a experimentálnej onkológie (VÚKEO, dnes Masarykův onkologický ústav) v Brne na Žltom kopci súčasťou bratislavského ústavu. Toto obdobie možno označiť ako obdobie vedeckej symbiózy nielen na onkologických ústavoch, ale aj na fakultách, kde sa osobnosti brnenskej i bratislavskej onkológie významne podieľali na pedagogicko-výskumnej činnosti.

V súčasnosti pokračuje úzka spolupráca medzi slovenskou a českou onkologickou odbornou verejnosťou na vedecko-výskumnej, klinickej i akademickej úrovni.

### Záver

Slovensko je v súčasnosti pokryté dostupnými onkologickými pracoviskami, ktoré sú schopné poskytovať komplexnú onkologickú starostlivosť. Na slovenských lekárskech fakultách sa realizuje pregraduálna výučba onkológie i postgraduálna, špecializačná výchova budúcich klinických i radiačných onkológov, zabezpečujú sa podmienky pre celoživotné vzdelávanie v týchto odboroch účasťou na rezortných i medzinárodných vedeckých projektoch, na vedeckých konferenciách a kongresoch alebo na študijných pobytoch na renomovaných pracoviskách v zahraničí.

V roku 2016 uplynie 85 rokov od založenia Rádiumterapeutického ústavu v Bratislave, a tým aj od založenia ústavnej starostlivosti o onkologických pacientov na

Slovensku, 70 rokov od vzniku Ústavu experimentálnej onkológie SAV a 20 rokov od vzniku samostatného neštátneho zdravotníckeho zariadenia – OÚSA, s.r.o., a to je dôvod pre bilancovanie...

### Literatúra

1. Bernát P. Radiačná onkológia na Slovensku. Informačný bulletin. Trnava: Onkologická klinika FNsP Trnava 2001.
2. Javorka K (ed.). História a súčasnosť Jeséniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského. Marín: Osveta 1999.
3. Kaušitz J. 275 rokov pôsobenia Nemocnice sv. Alžbety – kolísky slovenskej onkológie. Naša nemocnica 2013; 5(3): 2–5.
4. Ondrušová M. Národný onkologický register Slovenskej republiky – základný zdroj informácií v zdravotníckej politike. Onkológia (Bratisl.) 2006; 1(1): 64–65.
5. Orthová A. História vzniku a vývoja Onkologického ústavu v Bratislave. Klin Onkol 1988; 1(5): 157–160.
6. Šálek T et al. Národný onkologický ústav v Bratislave. História, súčasnosť a budúcnosť. Bratislava: Infoma Business Trading 2011.
7. Ujházy V. História onkológie na Slovensku. In: Kaušitz J, Altaner Č (eds). Onkológia. Bratislava: Veda, Vydavateľstvo SAV 2003.

# Diagnóza Lynchova syndromu od patologa

## Lynch Syndrome – the Pathologist's Diagnosis

Dušek M.<sup>1,2</sup>, Hadravský L.<sup>1</sup>, Černá K.<sup>2</sup>, Stehlík J.<sup>2</sup>, Švajdler M.<sup>1,2</sup>, Kokošková B.<sup>1,2</sup>, Dubová M.<sup>1</sup>, Michal M.<sup>1</sup>, Daum O.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup> Biopická laboratoř, s. r. o., Plzeň

### Souhrn

Lynchův syndrom (dříve nazývaný hereditární nepolypózní kolorektální karcinom) je nejčastější genetickou příčinou familiárního výskytu kolorektálního karcinomu. Způsobuje jej zárodečná mutace některého z genů, které jsou zodpovědné za opravy chyb ve struktuře DNA vznikající při její replikaci. V důsledku toho dochází k dysfunkci opravného komplexu způsobující rozvoj nestability mikrosatelitů (MSI), která je asociována se zvýšením rizika vzniku nádorů, zejména kolorektálního karcinomu. V současné době se odhaduje, že až 5 % kolorektálních karcinomů vzniká v souvislosti s Lynchovým syndromem. Vzhledem k této poměrně vysoké četnosti, absenci premorbidního fenotypu, familiárnímu výskytu a prezentaci maligních nádorů v produktivním věku je včasná diagnostika Lynchova syndromu důležitá nejen z etického, ale i ekonomického hlediska. Klinická kritéria představovaná zejména revidovanými Bethesda guidelines, která byla navržena pro detekci pacientů vhodných ke genetickému vyšetření možnosti Lynchova syndromu, nejsou však dostatečně senzitivní. Vyšší senzitivity lze dosáhnout aplikací metod moderní patologie. Tato diagnostika je založena na přímém nebo nepřímém průkazu MSI. Mezi metody nepřímého průkazu MSI patří jednak detekce morfologických znaků asociovaných s MSI při histologickém vyšetření vzorků kolorektálních karcinomů, jednak imunohistochemické vyšetření exprese MMR proteinů, které navíc umožní i identifikaci dysfunkčního proteinu. K vyloučení sporadických MSI-H karcinomů způsobených somatickou epigenetickou inaktivací MMR genu z dalšího testování slouží hlavně vyšetření genu *BRAF* a analýza metylace promotoru genu *MLH1*. Podezření na Lynchův syndrom vyplývající z výsledků těchto vyšetření by mělo být nakonec potvrzeno detekcí zárodečné mutace některého z MMR genů v periferní krvi pacienta.

### Klíčová slova

kolorektální karcinom – Lynchův syndrom – HNPCC – MSI – nestabilita mikrosatelitů

### Summary

Lynch syndrome (formerly known as hereditary non-polyposis colorectal cancer) is the most common hereditary colorectal cancer syndrome. The syndrome is caused by a germline mutation of one of the mismatch repair (MMR) genes responsible for DNA replication error repair. Impaired function of the proteins encoded by these genes leads to microsatellite instability (MSI), which is associated with increased incidence of neoplasms: mainly colorectal cancer. According to recent estimates, up to 5% of all colorectal cancers are associated with Lynch syndrome. Due to this relatively high frequency, familial occurrence, absence of premorbid phenotype, and development of malignant tumors at a reproductive age, a correct diagnosis is important not only from an ethical but also from an economical point of view. Unfortunately, clinical means of diagnosis, namely, the revised Bethesda guidelines designed to detect patients suitable for genetic testing for Lynch syndrome, lack sufficient sensitivity. The methods associated with modern pathology are more sensitive than the clinical criteria used to detect patients suspected of having Lynch syndrome. Pathological diagnostics are based on direct or indirect detection of MSI. Indirect methods include analysis of morphological signs associated with MSI in histological samples from colorectal carcinoma patients and immunohistochemical investigation of MMR protein expression. To rule out sporadic cases caused by epigenetic inactivation of an MMR gene, molecular genetic investigation of the *BRAF* gene and methylation analysis of the *MLH1* promoter are performed during diagnostic workup. A suspicion of Lynch syndrome based on the results of the methods mentioned above should be proven by detection of a germline mutation in an MMR gene in peripheral blood leukocytes.

### Key words

colorectal cancer – Lynch syndrome – HNPCC – MSI – microsatellite instability

Práce byla realizována za podpory Interní grantové agentury MZ ČR (IGA MZ ČR) pod grantovým číslem IGA NT14227 a s přispěním SVV 260171/2015.

This work was supported by IGA NT14227 with contribution of SVV 260171/2015.

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.



doc. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.

Šiklův ústav patologie

LF UK a FN Plzeň

Dr. E. Beneše 13

305 99 Plzeň

e-mail: daum@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 6. 2015

Přijato/Accepted: 20. 3. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016180>



## Lynchův syndrom – definice

Lynchův syndrom (LS) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění vytvářející predispozici ke vzniku maligních nádorů, patří tedy mezi familiární karcinomové syndromy. Nejčastějším karcinomem vznikajícím při LS je kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC), je však zvýšené riziko vzniku i dalších malignit, zejména karcinomů endometria, tenkého střeva, ovaria, ledvinné pánvičky a močovodu, nádorů mozku a kůže. Na podkladě LS vzniká podle současných odhadů až 5 % CRC. Fakt, že je dosud do značné míry přehlížen, zejména v porovnání s méně častou familiární adenomatózní polypózou (FAP), která je zodpovědná pouze za 1 % CRC, je způsoben tím, že karcinomy při LS nevznikají v terénu polypózy (definované jako > 100 polypů), což však neznamená, že nemohou být přítomny žádné polypy. Absence polypózy nebo jiného premorbidního fenotypu, tedy benigních změn, které by umožňovaly diagnostikovat tento syndrom ještě před vznikem maligního tumoru (jako je tomu třeba v případě FAP nebo neurofibromatózy 1. typu) výrazně ztěžuje jeho včasnou klinickou diagnostiku. Na rozdíl od familiálních karcinomových syndromů s premorbidním fenotypem tak může být LS diagnostikován prakticky až při nálezu maligního tumoru, případně při genetickém vyšetření rodinných příslušníků již diagnostikovaného probanda. Výjimkou z tohoto pravidla je fenotypická varianta LS projevující se vznikem kožních sebaceózních nádorů, označovaná jako Muir-Torrehova syndrom (MTS) [1].

Základní klinické charakteristiky syndromu karcinomové rodiny byly definovány dr. Lynchem takto [2]:

1. zvýšená incidence adenokarcinomů, zejména kolorektálních a endometriálních,
2. zvýšené riziko multiplicity nádorů,
3. autozomálně dominantní dědičnost,
4. vznik karcinomů v mladším věku.

Ačkoli byl LS dlouhou dobu znám spíše pod pojmem hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (hereditary non-polyposis colorectal cancer – HNPCC) [3], v současné době se od tohoto označení upouští a preferuje se

eponymon Lynchův syndrom, a to jednak z důvodu možnosti výskytu extrakolonických malignit, jednak kvůli příliš zakořeněné asociaci diagnózy HNPCC s Amsterdamskými kritérii, která je ve světle dnešních poznatků již neudržitelná, a konečně i jako vyjádření úcty otci Lynchova syndromu.

V současnosti je tedy diagnóza LS založena především na molekulárně genetickém vyšetření (viz následující kapitola), přičemž pro případy splňující Amsterdamská kritéria, ale bez prokazatelného genetického poškození definujícího LS, se doporučuje termín familiární kolorektální karcinom typu X [4].

## Molekulární biologie LS

Detailně je molekulárně biologický podklad LS popsán v textu určeném primárně patologům [5], pro pochopení dále uváděných diagnostických algoritmů je zde však třeba alespoň stručně vysvětlit základní pojmy.

### MMR (mismatch repair)

MMR (neboli mismatch repair) proteiny jsou odpovědné za opravy v DNA vznikajících při replikaci (replication error repair – RER). Nejdůležitější z nich se spojují do funkčních heterodimerů MLH1-PMS2 a MSH2-MSH6. Naprostá většina případů LS je způsobena zárodečnou mutací genů kódujících tyto proteiny, tedy tzv. mismatch repair (MMR) genů [6,7]. Inaktivace obou alel některého z MMR genů vede k dysfunkci celého komplexu a ke vzniku tzv. MSI-H tumorů, tedy nádorů charakteristických vysokým stupněm tzv. nestability mikrosatelitů (microsatellite instability – MSI) [8,9].

### Mikrosatelity

Mikrosatelity jsou v genomu hojně se vyskytující úseky DNA tvořené několika násobným opakováním jednoho až čtyř, vzácněji i více nukleotidů. Tyto krátké repetitivní sekvence jsou snadno zranitelné při replikaci DNA, protože DNA polymeráza v oblasti repetice „sklouzává“ a v důsledku toho dochází ke vzniku delších či kratších úseků. Ve „zdravé“ buňce s funkčním MMR systémem jsou však tyto alterace ihned detekovány a opraveny.

### MSI

Délky jednotlivých mikrosatelitů (tedy počty opakování těchto sekvencí) jsou u zdravých jedinců ve všech buňkách stejné (mezi jedinci se však liší). Pokud ovšem nedochází ke korekci chyb vznikajících při replikaci, potom může délka mikrosatelitů v rámci jednoho jedince kolísat, což je stav označovaný jako nestabilita mikrosatelitů (MSI). MSI není však jednoznačně daným stavem, který by přímo způsoboval vznik nádorů. Jde spíše o semikvantitativní vyjádření genetického poškození DNA uvedeným mechanismem. Stanovení stupně MSI je tedy arbitrární a spočívá ve stanovení nestability mezinárodně kodifikovaných markerů, přičemž na základě počtu postižených markerů se rozlišují stavy (hlavně nádory) se stabilními mikrosatelity (microsatellite stable – MSS), s nízkým stupněm nestability (microsatellite instability, low – MSI-L) a s vysokým stupněm nestability mikrosatelitů (microsatellite instability, high – MSI-H) [10].

### MSI-H tumory

Tumory s MSI-H vznikají dvěma různými mechanismy, a to buď jako sporadické nádory vyvolané genetickými a/nebo epigenetickými změnami v somatické buňce, nebo jako familiárně se vyskytující nádory v rámci LS způsobené zárodečnou mutací některého z MMR genů. Teprve tehdy, je-li u osob nesoucích jednu zárodečně mutovanou alelu MMR genu během jejich života inaktivována i alela druhá, dochází ke vzniku maligních tumorů. Příčinou této inaktivace může být somatická mutace v druhé alele genu, ztráta heterozygoty (LOH) nebo metylace promotoru, jak tomu bývá u genu *MLH1* [11].

Nejčastěji postiženými geny při LS jsou *MLH1* a *MSH2* (dohromady více než 80 %) [12], dále následuje *MSH6* (10 %), a zbylé případy představují vzácná zárodečná postižení dalších MMR genů (*PMS2*, *PMS1*, *MSH3*, *MLH3*).

Vzácně mohou dysfunkci MMR proteinů a tím pádem i LS způsobovat komplikovanější mechanismy, jako zárodečná hypermetylace promotoru genu *MLH1* vedoucí k jeho epigenetické inaktivaci [13,14] nebo zárodečné delece 3' konce genu *EPCAM* (*TACSTD1*), které

zase vedou k epigenetické inaktivaci *MSH2* [15,16].

### Variabilita klinických projevů LS

Klasický typ LS se prezentuje především CRC vznikajícím v tlustém střevě bez polypózy (tedy hereditárním nepolypózním CRC). Mohou však být přítomny i extrakolonické malignity, a to relativně častěji u pacientů se zárodečnou mutací v *MSH2* než *MLH1* [17]. Mutace v *MSH6* jsou zodpovědné za poněkud atypické prezentace LS, neboť mají jednak nízkou penetranci, dále jsou 6krát častěji asociovány s karcinomy endometria než s nádory kolorekta, a navíc jsou u těchto pacientů CRC (v porovnání s LS způsobeným mutacemi jiných MMR genů) častěji levostranné. Důležité také je, že mutace v *MSH6* nevedou vždy k MSI-H, pravděpodobně díky tvorbě alternativního heterodimeru MSH2-MSH3, což může negativně ovlivnit jejich diagnostiku [18,19]. V některých případech je kombinace klinických znaků natolik výrazná, že dala vznik novým klinickým syndromům, které ve skutečnosti představují pouze varianty LS.

### Muir-Torrehova syndrom

MTS zahrnuje kombinaci nejméně jednoho kožního nádoru se sebaceózní diferenciací a minimálně jednoho viscerálního tumoru. Již v roce 1981 dr. Henry Lynch poukázal na společnou možnou etiologii MTS a LS, když identifikoval pacienty s fenotypem MTS v rodině postižené LS [20]. MTS jako varianta LS je unikátní v tom, že jako jediná představuje premorbidní fenotyp, tedy vykazuje znaky umožňující diagnózu LS ještě před rozvojem CRC.

Kožní léze asociované s MTS jsou detailně popsány v textech určených primárně patologům [1] a gastroenterologům [21], obecně lze shrnout, že mnohočetné kožní nádory se sebaceózní diferenciací vyskytující se u jedinců před 50. rokem života nebo postihující tělní partie mimo obličej jsou silným indikátorem MTS [22].

### Turcotův syndrom 1. typu

Turcotův syndrom (TS) je klasicky charakterizován společným výskytem nádorů mozku a CRC. Podtyp označovaný

jako TS 1. typu je blíže specifikován vazbou mozkového nádoru (hlavně gliomu) s CRC bez polypózy, přičemž může být také způsoben zárodečnou mutací některého z MMR genů, mutace byly detekovány zejména v *MLH1* a *PMS2* [23]. Za těchto podmínek se TS 1. typu jeví ve většině případů jako fenotypická varianta LS, zejména u dětských a mladistvých pacientů pak ještě spíše bývá součástí syndromu bialelického mismatch repair deficitu.

### Syndrom bialelického mismatch repair deficitu

Syndrom bialelického mismatch repair deficitu (biallelic mismatch repair deficiency – BMMR-D, také constitutional mismatch repair deficiency – CMMRD) je velmi vzácně se vyskytující zárodečná bialelická mutace genů MMR. Vzhledem k tomu, že jde o onemocnění dědičné autozomálně recesivně, vyskytuje se zejména jako následek incestu. Tento stav je charakteristický fenotypickým obrazem připomínajícím neurofibromatózu 1. typu, zejména skvrnami café-au-lait, vznikem CRC již v mladém věku (průměrný věk v době diagnózy 16 let), mozkovými nádory, především glioblastomy vznikajícími již v prvních dvou dekadách života, a hematologickými malignitami (hlavně T lymfomy) [24,25].

Z diagnostického hlediska je důležité, že imunohistochemicky stanovený deficit MMR proteinu má vyšší senzitivitu než vyšetření MSI [26], přičemž tento imunohistochemický test lze provést i v nenádorové tkáni, např. v kožní biopsii [27].

### Možnosti diagnostiky LS

#### Tradiční klinická diagnostika LS

Ke klinické diagnostice HNPCC primárně sloužila Amsterdamská kritéria [28], která byla pro zvýšení senzitivity, zejména s přihlédnutím k možnosti prezentace syndromu extrakolonickou malignitou, v roce 1998 revidována na Amsterdamská kritéria II [29]. Ale protože se zlatým standardem diagnózy LS stalo molekulárně genetické vyšetření, v popředí zájmu se ocitl záchyt co největšího množství pacientů pro toto vyšetření, nikoli samotná klinická diagnóza LS.

K identifikaci pacientů s CRC, u kterých by měla být vyšetřena nestabilita mikrosatelitů (MSI), případně provedeno molekulárně genetické vyšetření, byla v roce 1996 vypracována a v roce 2002 revidována tzv. Bethesda guidelines (BG, resp. RBG), která berou v potaz nejen klinická kritéria, ale (v případě RBG) i morfologické znaky tumoru [30]. Bohužel ani tato širší kritéria nezachytí všechny případy LS [31], zejména u případě postižení *MSH6* a *PMS2* [32–36]. Podle současných odhadů až 25 % pacientů s LS není zachyceno systémem kritérií RBG. Jednou z velkých slabín jak Amsterdamských kritérií, tak (R)BG je důraz na údaje získané rodinou anamnézou, které mohou trpět značnými nedostatky, ať už kvůli nedostatečné informovanosti pacienta, nezájmu vyšetřujícího lékaře, časté nejistotě ohledně biologického otcovství nebo i nízké penetranci zárodečné mutace (zejména v případě genu *MSH6*).

### Moderní patologická diagnostika LS

Mezi hlavní argumenty pro současné snahy o zavedení senzitivnějšího systému depistáže, byť i za cenu snížení specifity, které je v tomto případě možné familiární tendence ke vzniku maligních nádorů ospravedlnitelné jak z hlediska etického, tak ekonomického, patří tato fakta:

1. falešná negativita v případě LS nemá za následek nerozpoznání tohoto syndromu pouze u vyšetřovaného pacienta, ale i u jeho případných příbuzných;
2. přibližně 1 ze 660 lidí je nositelem germinální mutace některého z MMR genů [37];
3. riziko vzniku CRC u LS je 60–80 % [38,39];
4. k progresi z adenomu do karcinomu pravděpodobně dochází během 2–3 let, na rozdíl od 8–10 let u sporadických případů [40,41];
5. průměrný věk v době diagnózy je 45 let, tedy asi o 20 let méně než u sporadického CRC, navíc se zvýšeným rizikem synchronního a metachronního CRC [40].

V současné době jsou k dispozici tři základní modely vyhledávání pacientů s podezřením na LS, přičemž všechny mají

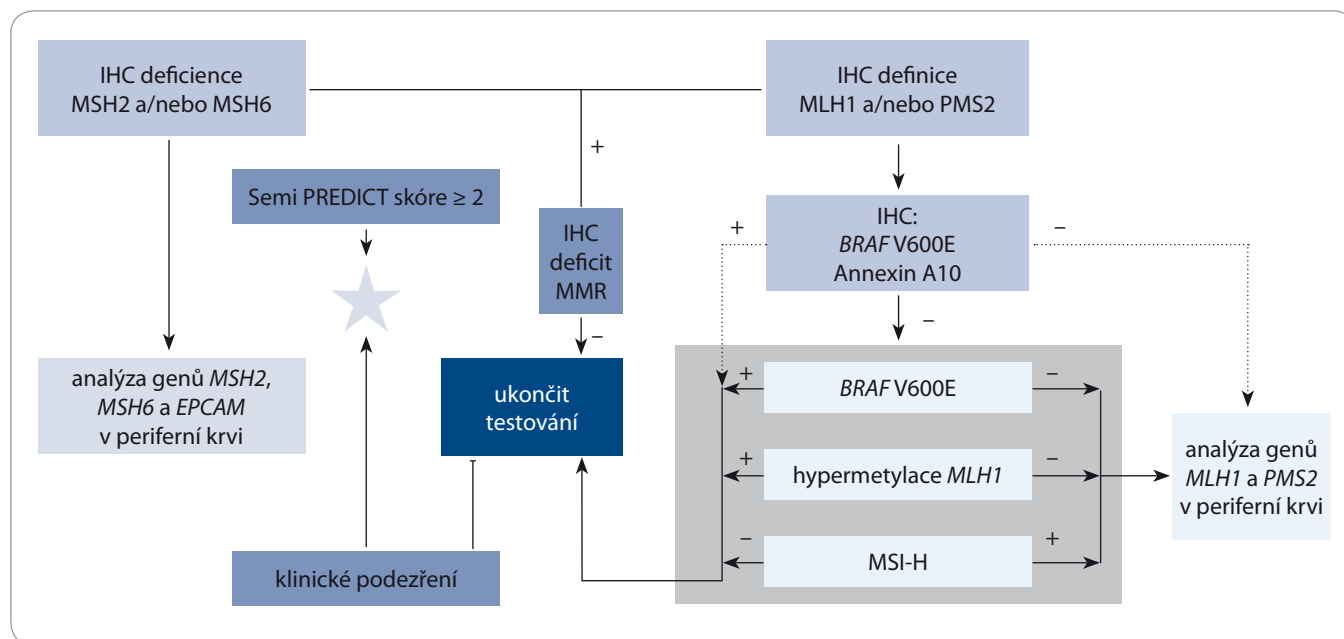


Schéma 1. Management diagnostiky LS.

Na pracovištích vyššího typu zapojených do depistáže LS diagnostika začíná vyšetřením všech CRC monoklonálními protilátkami proti jednotlivým MMR proteinům (hvězda). V případě průkazu deficeience MSH2 a/nebo MSH6 je kontaktován klinik s požadavkem na zaslání nesrážlivé periferní krve spolu s Informovaným souhlasem pacienta k molekulárně genetickému vyšetření zárodečných mutací příslušných genů. Je-li prokázána deficeience proteinů MLH1 a/nebo PMS2, následuje komplex vyšetření obsažený v šedém obdélníku, jehož cílem je vyloučit z dalšího vyšetřování případy sporadických MSI-H karcinomů, případně MSS karcinomy s falešnou negativitou IHC průkazu MMR proteinů. Volitelně lze místo těchto molekulárně genetických metod (nebo spolu s nimi) k vyloučení sporadického MSI-H karcinomu využít IHC vyšetření exprese annexinu A10 a/nebo mutované formy proteinu BRAF (bílý obdélník a přerušované šipky). Pouze MSI-H tumory bez mutace genu *BRAF*, hypermetylace promotoru *MLH1* a případně bez exprese annexinu A10 jsou indikovány k molekulárně genetickému vyšetření zárodečných mutací příslušných genů (opět je nutné získat vzorek periferní krve a Informovaný souhlas).

Není-li místní pracoviště patologie vybaveno laboratorii disponující možností imunohistochemických a molekulárně genetických vyšetření uvedených výše, měl by patolog provést histologické vyšetření znaků „MSI-H histologie“ podle modelu PREDICT. V případě suspektního Semi PREDICT skóre pak odeslat vzorek karcinomu (a optimálně i nenádorové tkáně pro možnost komparace) na specializované pracoviště provádějící výše uvedená imunohistochemická a molekulárně genetická vyšetření. Alternativně může být indikací k tomuto odeslání na specializované pracoviště žádost gastroenterologa či onkologa v případě klinické suspekce na LS (např. na podkladě RBG). Klinické podezření na hereditární podklad onemocnění může být stimulem i pro další pokračování vyšetřování pacientů, u nichž byl LS běžným algoritmem vyloučen (např. může být dále vyšetřována možnost MAP).

společné, že detekují MSI-H tumory, a to buď přímo (tedy molekulárně genetickým stanovením MSI), nebo zprostředkovaně. Do této druhé skupiny patří jednak imunohistochemická detekce MMR proteinů, jednak histologický průkaz morfoloických znaků asociovaných s MSI.

V každém z modelů diagnostikujících MSI-H tumory je ale nutné před samotnou finančně nákladnou detekcí germinálních mutací MMR genů vyloučit možnost sporadických forem, protože čtyři z pěti MSI-H CRC jsou sporadické nádory způsobené zdaleka nejčastěji metylací promotoru *MLH1*. V současné době umožňuje rozlišení sporadických a LS asociovaných MSI-H karcinomů hlavně zapojení dvou metod molekulární pa-

tologie do managementu CRC. První z nich je analýza genu *BRAF*, konkrétně průkaz substituce V600E, která je přítomna až u 1/2 sporadických MSI-H CRC, ale (téměř) nikdy u LS. Mutovaný protein navíc může být v nádoru prokázán i monoklonální protilátkou [42]. Druhou metodu představuje průkaz hypermetylace promotoru *MLH1*, která je markerem sporadických MSI-H CRC, a naopak až na výjimky nebývá přítomna u LS [43]. Nověji je také k dispozici protilátka proti annexinu A10 umožňující odlišit sporadické MSI-H karcinomy od LS [44].

#### 1. Stanovení MSI

Rozlišení tumorů na MSS, MSI-L a MSI-H na základě stanovení nestability mezi-

národně kodifikovaných markerů se samozřejmě v diagnostice LS využívalo již dříve, ale cíleně, u pacientů splňujících BG (resp. RBG). Některé laboratoře zavedly plošné vyšetření všech CRC touto metodou k depistáži LS.

Mezi nevýhody tohoto systému patří výrazný nárůst zátěže laboratorii molekulární genetiky, absence informace o tom, který z MMR genů je postižen, a konečně i fakt, že (navzdory obecnému přesvědčení) ne všechny LS asociované nádory musí vykazovat MSI-H (zejména jde o pacienty s germinální mutací genu *MSH6*). Praktické využití plošného vyšetřování MSI naráží též na nezbytnost porovnání stavu markerů ve tkáni nádoru s nenádorovou tkání. To vyžaduje buď

přítomnost nenádorové tkáně v materiálu (např. chirurgický okraj střevního resekátu), nebo odběr periferní krve pacienta (zejména v případě endoskopicky získaných vzorků).

## 2. Imunohistochemická detekce MMR proteinů

Na našem pracovišti používáme jako vstupní vyšetření pro zařazení pacienta do diagnostického managementu LS imunohistochemické vyšetření exprese hlavních MMR proteinů (tedy MLH1, PMS2, MSH2 a MSH6) u všech CRC a karcinomů endometria.

Senzitivita imunohistochemického vyšetření MMR proteinů a stanovení MSI je srovnatelná [45]. V současné době jsou obě metody (stanovení MSI a imunohistochemické vyšetření) vnímány jako komplementární, protože v kombinaci mají vyšší senzitivitu než při samostatném použití [46,47]. Také Jeruzalémská kritéria, podle nichž by měly být imunohistochemicky vyšetřeny všechny CRC u pacientů mladších 70 let, považují imunohistochemii za vhodnou vstupní diagnostickou metodu [48]. Argumenty pro upřednostnění imunohistochemického vyšetření jako iniciální diagnostické metody jsou tyto:

1. vyšší záchyt případů s mutací *MSH6*, které mohou uniknout při detekci MSI pomocí PCR, protože *MSH2* může také tvořit komplex s *MSH3* a tím pádem nemusí nutně vést ke stavu MSI-H [45,49];
2. imunohistochemická detekce MMR proteinů, na rozdíl od stanovení MSI, umožňuje určit postižený gen pro molekulárně genetické vyšetření, což výrazně sníží náklady při následné detekci případné zárodečné mutace;
3. při iniciálním vyšetření není zapotřebí kontrolní nenádorová tkáň;
4. imunohistochemické vyšetření odhalí i případy BMMR-D, které se často neprojeví nestabilitou mikrosatelitů.

Další kroky diagnostického managementu založeného na iniciální imunohistochemické detekci MMR proteinů demonstruje schéma 1.

## 3. Histologická detekce morfologických znaků asociovaných s MSI-H

Pro většinu pracovišť patologie, která vyšetřují biotické vzorky karcinomů

Tab. 1. Model PREDICT.

| Znak                                          | Skóre |
|-----------------------------------------------|-------|
| lokalizace v pravém tračníku                  | 1,6   |
| disekující mucin (jakékoli množství)          | 1,6   |
| věk < 50 let                                  | 1,3   |
| tumor infiltrující lymfocyty (TIL)            | 1,3   |
| peritumorální lymfoidní lem                   | 0,7   |
| plazmocyty tvoří > 25 % stromálních leukocytů | 0,7   |

PREDICT skóre: maximální možné skóre: 7,8; suspekce na MSI-H: skóre ≥ 2,5  
Semi PREDICT skóre: přítomny 2 a více znaků → MSI-H suspektní

tlustého střeva, endometria a dalších nádorů, však nejsou výše uvedené diagnostické metody přímo dostupné. I tato pracoviště se však mohou podílet na depistáži LS, a to detekcí histologických znaků charakteristických pro CRC s vysokým stupněm nestability mikrosatelitů, tedy takzvané „MSI-H histologii“, která samotná má vyšší senzitivitu než souhrn zbývajících čtyř kritérií RBG [50].

Z různých studií, jejichž cílem bylo nalézt racionální histologický algoritmus detekce MSI-H karcinomů [51], se v současné době jako nejužitečnější model jeví Model PREDICT (Pathological Role in the Determination of Instability in Colorectal Tumors) [50], zejména ve své zjednodušené formě jako Semi PREDICT skóre (tab. 1). Histologickými znaky, na nichž je tento model založen, jsou: přítomnost mucinu disekujícího stroma v jakémkoli množství, přítomnost tumor infiltrujících lymfocytů (TIL), peritumorální lymfoidní lem a zastoupení plazmatických buněk mezi leukocyty ve stromatu převyšující 25 %. Detailněji je morfologie MSI-H CRC popsána v článku určeném patologům [5].

Mezi výhody histologického vyšetření patří i možnost levného, rychlého a jednoduchého vyloučení sporadických MSI-H karcinomů podmíněných většinou somatickou metylací promotoru genu *MLH1*. Zatímco tyto vznikají ze „sesilných serrated adenomů“ (do češtiny někdy překládaných do ještě horší formy „přisedlé pilovité adenomy“), prekursorovou lézí karcinomů v terénu LS je „konvenční“ (tubulární, tubulovilózní nebo vilózní) adenom. Jsou-li tedy v pe-

riferii tumoru zbytky prekursorového sesilného serrated adenomu, jde s největší pravděpodobností o sporadický MSI-H karcinom [52]. Nicméně tento jednoduchý diagnostický znak vylučující LS nemusí být vždy dostupný, ať již z důvodu nedostatečného samplingu, nebo destrukce původního adenomu pokročilým adenokarcinomem.

Histologické vyšetření samo o sobě samozřejmě nemůže vést k diagnóze LS, může pouze vést k suspekci, která by měla vést k odeslání vzorku nádoru (a případně i nenádorové tkáně) na pracoviště patologie vyššího typu zabývající se diagnostikou LS. Zde pak následují kroky popsané ve schématu 1.

## Problémy s algoritmy – suspektní LS a Lynch-like syndrom

Tyto dva termíny se obsahově částečně překrývají, bohužel jsou dnes některými autory používány jako synonyma, ač se jejich význam liší.

Termín „suspektní Lynchův syndrom“ (SLS) se dříve používal pro případy, kdy se nepodařilo prokázat molekulární podklad LS u pacienta splňujícího Amsterdamská kritéria a/nebo (R)BG. Zjednodušeně řečeno, většinou se jedná o familiárně se vyskytující často vícečetné karcinomy, zejména CRC, které nevznikají v terénu polypózy. Vysvětlení je samozřejmě řada, od environmentálních vlivů až po jiné familiární karcinomové syndromy, zejména tzv. *MUTYH* asociovanou polypózu (MAP), která se jednak nemusí prezentovat polypózou, jednak CRC vznikající při bialelické mutaci genu *MUTYH* může být také MSI-H [53].



Pojem „Lynch-like syndrom“ (LLS) je užší a lépe definovaný. Do této skupiny patří případy CRC, které vykazují známky dysfunkce MMR systému, tedy imunohistochemicky detekovaný deficit některého z MMR proteinů a/nebo průkaz MSI-H, spolu s vyloučením možnosti sporadického MSI-H tumoru průkazem absence mutace genu *BRAF* a hypermetylace promotoru genu *MLH1*, ale u nichž byly molekulárně genetickým vyšetřením periferní krve vyloučeny zárodečné mutace MMR genů a 3' konce genu *EPCAM*. Kromě možnosti falešně pozitivních výsledků imunohistochemického vyšetření na jedné straně a existencí mutací nedetekovaných současnými metodami může být tento fenomén vysvětlen dvěma stavy prokázanými v posledních dvou letech: somatickým mozaicismem [54] a somatickými bialelickými mutacemi MMR genů, jejichž možnost se dříve popírala [54–57].

## Závěr

LS je familiární karcinomový syndrom způsobený zárodečnou mutací některého z genů, jehož proteinový produkt se účastní opravy chyb v DNA vzniklých při replikaci. Vzhledem k tomu, že výskyt LS v populaci se nyní odhaduje až na 5 % a vede ke vzniku maligních nádorů již v produktivním věku, sílí v současné době tlak na zvýšení senzitivity jeho detekce.

Efektivní algoritmus diagnostiky LS by měl být vysoce senzitivní, dostatečně specifický, (relativně) levný a logisticky jednoduchý. Z hlediska senzitivity a specifity se ukázalo zcela nedostatečným spoléhat se na klinická kritéria (zejména rodinnou anamnézu). Proto se současné postupy zaměřují na detekci MSI-H tumorů, a to buď přímo, zprostředkovaně pomocí imunohistochemie, nebo na základě histologického průkazu morfolo-gických znaků specifických pro MSI-H karcinomy.

Přestože se již podařilo i v našich podmínkách zavést účinný algoritmus pro diagnostiku LS, nefunguje dosud dostatečně systém zpětné vazby s klinickými lékaři, kteří by měli organizovat další průběh vyšetření rodiny nemocného s LS. Na vině je do značné míry předávání pacienta po kolektorii mezi chirurgem, praktickým lékařem a onkologem,

během kterého „zapadne“ žádost laboratoře molekulární genetiky o periferní krev, která je nezbytná k definitivnímu průkazu LS. K optimalizaci diagnostiky LS je tedy nezbytné zainteresovat do diagnostiky LS i klinické lékaře, bez jejichž aktivní účasti není možná ani kompletní diagnostika pacienta ani další vyšetření jeho rodinných příslušníků.

## Literatura

- Kacerovská D, Kazakov DV, Černá K et al. Muir-Torre syndrom – fenotypická varianta Lynchova syndromu. *Cesk Patol* 2010; 46(4): 86–94.
- Lynch HT, Krush AJ. Cancer family „G“ revisited: 1895–1970. *Cancer* 1971; 27(6): 1505–1511.
- Lynch HT, Drouhard TJ, Schuelke GS et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a Navajo Indian family. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 15(3–4): 209–213.
- Lindor NM, Rabe K, Petersen GM et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293(16): 1979–1985.
- Daum O, Beneš Z, Hadravský L et al. Lynchův syndrom v rukách patologa. *Cesk Patol* 2014; 50(1): 18–24.
- Fishel R, Lescoe MK, Rao MR et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75(5): 1027–1038.
- Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75(6): 1215–1225.
- Peltomäki P, Løthe RA, Aaltonen LA et al. Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Res* 1993; 53(24): 5853–5855.
- Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260(5109): 816–819.
- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58(22): 5248–5257.
- Kruse R, Rutten A, Hosseiny-Malayeri HR et al. „Second hit“ in sebaceous tumors from Muir-Torre patients with germline mutations in MSH2: allele loss is not the preferred mode of inactivation. *J Invest Dermatol* 2001; 116(3): 463–465.
- Nystrom-Lahti M, Wu Y, Moisio AL et al. DNA mismatch repair gene mutations in 55 kindreds with verified or putative hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1996; 5(6): 763–769.
- Gazzoli I, Loda M, Garber J et al. A hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma case associated with hypermethylation of the MLH1 gene in normal tissue and loss of heterozygosity of the unmethylated allele in the resulting microsatellite instability-high tumor. *Cancer Res* 2002; 62(14): 3925–3928.
- Hitchins MP, Wong JJ, Suthers G et al. Inheritance of a cancer-associated MLH1 germ-line epimutation. *N Engl J Med* 2007; 356(7): 697–705.
- Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009; 41(1): 112–117. doi: 10.1038/ng.283.
- Kovacs ME, Papp J, Szentirmai Z et al. Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct

class of mutations predisposing to Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2009; 30(2): 197–203. doi: 10.1002/humu.20942.

- Kastrinos F, Stoffel EM, Balmana J et al. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1,914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(8): 2044–2051. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0301.
- Hampel H, Frankel W, Panescu J et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006; 66(15): 7810–7817.
- Berends MJ, Wu Y, Sijmons RH et al. Molecular and clinical characteristics of MSH6 variants: an analysis of 25 index carriers of a germline variant. *Am J Hum Genet* 2002; 70(1): 26–37.
- Lynch HT, Fusaro RM, Roberts L et al. Muir-Torre syndrome in several members of a family with a variant of the Cancer Family Syndrome. *Br J Dermatol* 1985; 113(3): 295–301.
- Kokořková B, Daum O, Beneš Z et al. Moderní diagnostika Lynchova syndromu. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(2): 157–165.
- Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(1): 90–104.
- De Rosa M, Fasano C, Panariello L et al. Evidence for a recessive inheritance of Turcot's syndrome caused by compound heterozygous mutations within the PMS2 gene. *Oncogene* 2000; 19(13): 1719–1723.
- Gallinger S, Aronson M, Shayan K et al. Gastrointestinal cancers and neurofibromatosis type 1 features in children with a germline homozygous MLH1 mutation. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 576–585.
- Bandipalliam P. Syndrome of early onset colon cancers, hematologic malignancies & features of neurofibromatosis in HNPCC families with homozygous mismatch repair gene mutations. *Fam Cancer* 2005; 4(4): 323–333.
- Bakry D, Aronson M, Durno C et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: Report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer* 2014; 50(5): 987–996. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.005.
- Durno CA, Sherman PM, Aronson M et al. Phenotypic and genotypic characterisation of biallelic mismatch repair deficiency (BMMR-D) syndrome. *Eur J Cancer* 2015; 51(8): 977–983. doi: 10.1016/j.ejca.2015.02.008.
- Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34(5): 424–425.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116(6): 1453–1456.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(4): 261–268.
- Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352(18): 1851–1860.
- Liu T, Yan H, Kuusmanen S et al. The role of hPMS1 and hPMS2 in predisposing to colorectal cancer. *Cancer Res* 2001; 61(21): 7798–7802.
- van der Klift H, Wijnen J, Wagner A et al. Molecular characterization of the spectrum of genomic deletions in the mismatch repair genes MSH2, MLH1, MSH6, and PMS2 responsible for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 44(2): 123–138.
- Dovrat S, Figer A, Fidler HH et al. Mutational analysis of hMSH6 in Israeli HNPCC and HNPCC-like families. *Fam Cancer* 2005; 4(4): 291–294.

35. Hegde MR, Chong B, Blazo ME et al. A homozygous mutation in MSH6 causes Turcot syndrome. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13): 4689–4693.
36. Hendriks YM, Jagmohan-Changur S, van der Klift HM et al. Heterozygous mutations in PMS2 cause hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome). *Gastroenterology* 2006; 130(2): 312–322.
37. de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005; 4(3): 233–237.
38. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG et al. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(4): 489–498.
39. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005; 42(6): 491–496.
40. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36(11): 801–818.
41. Jass JR, Stewart SM. Evolution of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 1992; 33(6): 783–786.
42. Kuan SF, Navina S, Cressman KL et al. Immunohistochemical detection of BRAF V600E mutant protein using the VE1 antibody in colorectal carcinoma is highly concordant with molecular testing but requires rigorous antibody optimization. *Hum Pathol* 2014; 45(3): 464–472. doi: 10.1016/j.humpath.2013.10.026.
43. Domingo E, Laiho P, Ollikainen M et al. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet* 2004; 41(9): 664–668.
44. Pai RK, Shadrach BL, Carver P et al. Immunohistochemistry for annexin A10 can distinguish sporadic from Lynch syndrome-associated microsatellite-unstable colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(4): 518–525. doi: 10.1097/PAS.0000000000000148.
45. Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn* 2008; 10(4): 293–300. doi: 10.2353/jmoldx.2008.080031.
46. Funkhouser WK Jr., Lubin IM, Monzon FA et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 2012; 14(2): 91–103. doi: 10.1016/j.jmoldx.2011.11.001.
47. Halvarsson B, Lindblom A, Rambech E et al. Microsatellite instability analysis and/or immunostaining for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? *Virchows Arch* 2004; 444(2): 135–141.
48. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(7): 2197e1–2197e7. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.024.
49. Boland CR, Koi M, Chang DK et al. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch syndrome: from bench to bedside. *Fam Cancer* 2008; 7(1): 41–52.
50. Hyde A, Fontaine D, Stuckless S et al. A histology-based model for predicting microsatellite instability in colorectal cancers. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(12): 1820–1829. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181f6a912.
51. Roman R, Verdu M, Calvo M et al. Microsatellite instability of the colorectal carcinoma can be predicted in the conventional pathologic examination. A prospective multicentric study and the statistical analysis of 615 cases consolidate our previously proposed logistic regression model. *Virchows Archiv* 2010; 456(5): 533–541. doi: 10.1007/s00428-010-0896-6.
52. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50(1): 113–130.
53. Castillejo A, Vargas G, Castillejo MI et al. Prevalence of germline MUTYH mutations among Lynch-like syndrome patients. *Eur J Cancer* 2014; 50(13): 2241–2250. doi: 10.1016/j.ejca.2014.05.022.
54. Sourrouille I, Coulet F, Lefevre JH et al. Somatic mosaicism and double somatic hits can lead to MSI colorectal tumors. *Fam Cancer* 2013; 12(1): 27–33. doi: 10.1007/s10689-012-9568-9.
55. Geurts-Giele WR, Leenen CH, Dubbink HJ et al. Somatic aberrations of mismatch repair genes as a cause of microsatellite-unstable cancers. *J Pathol* 2014; 234(4): 548–559. doi: 10.1002/path.4419.
56. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014; 146(3): 643–646. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.002.
57. Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology* 2014; 147(6): 1308–1316. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.041.

# Současné možnosti predikce odpovědi na cílenou anti-EGFR léčbu metastatického kolorektálního karcinomu

## Current Possibilities for Predicting Responses to EGFR Blockade in Metastatic Colorectal Cancer

Němeček R.<sup>1</sup>, Svoboda M.<sup>1,2</sup>, Slabý O.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Kombinace moderní chemoterapie s cílenou anti-EGFR léčbou vede u senzitivních pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem k prodloužení života a zlepšení jeho kvality. U rezistentních pacientů může však přidání monoklonálních protilátek proti EGFR vést naopak ke zhoršení parametrů přežití. Z tohoto důvodu se identifikace senzitivních a rezistentních pacientů stala klíčovou záležitostí při iniciální rozvaze před zahájením cílené léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Četné klinické studie vedly ke zjištění, že rezistence k anti-EGFR terapii je v naprosté většině případů spojena s trvalou aktivací signálních drah distálně od EGFR. Z mnoha studovaných faktorů (mutace onkogenů *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* a *PIK3CA*, inaktivace nádorového supresoru *PTEN* a *TP53*, amplifikace EGFR a HER2, zvýšená hladina ligandů epiregulinu a amphiregulinu, mikroRNA miR-31-3p a miR-31-5p a další) se do rutinní klinické praxe dostaly pouze *KRAS* a *NRAS*. U ostatních faktorů je třeba dalších studií k verifikaci zjištěných závěrů. Na pokračující efektivitu anti-EGFR terapie mohou ukazovat i některé klinické parametry zjištěné až po zahájení cílené léčby, jako např. časná regrese nádoru, hloubka nádorové odpovědi či míra poklesu plazmatické hladiny hořčíku. Přesnost prediktivní diagnostiky lze zvýšit rovněž kombinací vyšetřovaných biomarkerů např. pomocí metod založených na sekvenování nové generace. Je však třeba varovat před nekritickým vyšetřováním řady molekulárních markerů, které může vést k problémům s interpretací získaných výsledků, především jejich klinické relevance. **Cíl:** Cílem tohoto přehledu je popsat současné možnosti predikce odpovědi na anti-EGFR terapii v kontextu EGFR signální dráhy a návaznosti na běžnou klinickou praxi.

### Klíčová slova

kolorektální karcinom – cetuximab – panitumumab – EGFR – KRAS – BRAF

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.



doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče  
a Oddělení epidemiologie  
a genetiky nádorů  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: msvoboda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 3. 2016

Přijato/Accepted: 19. 4. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016187>

## Summary

**Background:** The combination of modern systemic chemotherapy and anti-EGFR monoclonal antibodies improves overall survival and quality of life for patients with metastatic colorectal cancer. By contrast, the addition of anti-EGFR therapy to the treatment regime of resistant patients may lead to worse progression-free survival and overall survival. Therefore, identifying sensitive and resistant patients prior to targeted therapy of metastatic colorectal cancer is a key point during the initial decision making process. Previous research shows that primary resistance to EGFR blockade is in most cases caused by constitutive activation of signaling pathways downstream of EGFR. Of all relevant factors (mutation of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* oncogenes, inactivation of tumor suppressors *PTEN* and *TP53*, amplification of *EGFR* and *HER2*, and expression of epiregulin and amphiregulin, mikroRNA miR-31-3p, and miR-31-5p), only evaluation of *KRAS* and *NRAS* mutations has entered routine clinical practice. The role of the other markers still needs to be validated. The ongoing benefit of anti-EGFR therapy could be indicated by specific clinical parameters measured after the initiation of targeted therapy, including early tumor shrinkage, the deepness of the response, or hypomagnesemia. The accuracy of predictive diagnostic tools could be also increased by examining a combination of predictive markers using next generation sequencing methods. However, unjustified investigation of many molecular markers should be resisted as this may complicate interpretation of the results, particularly in terms of their specific clinical relevance. **Aim:** The aim of this review is to describe current possibilities with respect to predicting responses to EGFR blockade in the context of the EGFR pathway, and the utilization of such results in routine clinical practice.

## Key words

colorectal cancer – cetuximab – panitumumab – EGFR – KRAS – BRAF

## Úvod

Kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC) je jedním z nejčastějších zhoubných nádorových onemocnění [1]. Každoročně je diagnostikován u více než 1 360 000 lidí na celém světě, přibližně 694 000 nemocných v důsledku CRC každým rokem umírá. Ve vyspělých zemích je CRC druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. ČR je pátou zemí s nejvyšší incidencí CRC [2]. Metastázy jsou zachyceny u cca 25 % pacientů již v době diagnózy, u dalších 25–40 % pacientů se vyvinou až s odstupem po primární chirurgické a onkologické léčbě [3]. Nejčastěji jsou postižena játra a plíce. Šanci na dlouhodobé přežití nabízí radikální metastasektomie, která je proveditelná u méně než 20 % pacientů. Většina nemocných je léčena systémovou paliativní terapií založenou na aplikaci kombinace cytostatik (5-fluorouracil a oxaliplatin nebo irinotekan) a monoklonálních protilátek (cetuximab nebo panitumumab a bevacizumab, aflibercept nebo ramucirumab). První dvě z uvedených protilátek blokují receptor pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – **EGFR**), další tři protilátky inhibují různé formy vaskulárního endotelového růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – **VEGF**). Všechny uvedené léčebné modality zlepšují celkové přežití (overall survival – OS) [4]. V kombinaci s chemoterapií dosahuje anti-EGFR terapie (v porovnání s léčbou cílenou na VEGF)

vyššího procenta léčebných odpovědí a výraznější regrese objemu nádorové tkáně, a proto se využívá k pokusu o konverzi hraničně resekabilního nebo neresekabilního onemocnění na onemocnění resekabilní [5]. Efektivita obou skupin cílených léčiv je však při samostatném podání poměrně nízká. U anti-EGFR monoterapie se uvádí četnost léčebných odpovědí (response rate – RR) v rozmezí 10–20 %, monoklonální protilátky proti VEGF se v monoterapii nepoužívají vůbec. V kombinaci s chemoterapií dochází u obou skupin k navýšení RR na 55–65 % [4,5]. Přibližně 35–45 % pacientů však na kombinaci chemoterapie s cílenou léčbou neodpoví, u některých pacientů může dokonce anti-EGFR terapie vést ke zhoršení času bez progresse onemocnění (progression-free survival – PFS) a OS [6,7]. Ve snaze o aplikaci cílené léčby pouze pacientům s nejvyšší pravděpodobností léčebné odpovědi probíhá intenzivní výzkum molekulárních faktorů predikujících odpověď nebo rezistenci k této nákladné terapii ještě před jejím zahájením.

V případě terapie zaměřené na VEGF jsou možnosti predikce léčebné odpovědi prozatím velmi omezené [8,9]. Testují se prediktivní modely zahrnující symptomatologii onemocnění, lokalizaci a typ nádoru, iniciální odpověď na chemoterapii a další. Klinická data potvrzující jejich využití jsou však insuficientní a chybí verifikace výsledků v prospektivních studiích. V případě monoklonálních

protilátek proti EGFR je situace zcela odlišná. Objevení souvislosti mezi aktivační mutací onkogenu *KRAS* a rezistencí CRC k anti-EGFR terapii bylo jedním z nejvýznamnějších milníků v oblasti prediktivní diagnostiky solidních nádorů [10,11]. Vyloučení mutace *KRAS* se stalo nezbytnou podmínkou úhrady cetuximabu a panitumumabu vyžadovanou regulačními autoritami. Řada dalších studií vedla ke zjištění, že rezistence k anti-EGFR terapii je u metastatického CRC (mCRC) v naprosté většině případů spojena s konstitutivní aktivací signálních drah spojujících EGFR s jádrem nádorové buňky [12].

Cílem tohoto review je popsat patofyziologii EGFR signální dráhy a současné možnosti predikce odpovědi na anti-EGFR terapii v návaznosti na běžnou klinickou praxi.

## Struktura EGFR signální dráhy

Receptor pro EGFR je abnormálně aktivován u velké části nádorových onemocnění [13]. U CRC je overexprese EGFR detekovatelná u cca 50 % pacientů a je asociována s progresí nádoru, horší prognózou a sníženou senzitivitou k chemoterapii [14]. *EGFR* gen (avian erythroblastosis oncogene B1/ErbB1/HER1), uložený na chromozomu 7p12-13, kóduje transmembránový receptor s tyrozin kinázovou aktivitou patřící do ErbB (HER) rodiny receptorů. Tato rodina zahrnuje rovněž receptory HER2/neu (ErbB2), HER 3 (ErbB3) a HER4 (ErbB4).



S výjimkou receptoru HER2, který postrádá schopnost navázat ligand, vážou HER-receptory s variabilní afinitou různé ligandy vč. EGF, TGF- $\alpha$  (transforming growth factor  $\alpha$ ), epiregulinu, betacellulinu, HB-EGF (heparin binding EGF-like growth factor), amphiregulinu, epigenu, heregulinu a neuregulinů 1–4 [15]. Dle afinity k EGFR rozlišujeme ligandy vysokoafinitní (EGF, TGF- $\alpha$ , betacellulin a HB-EGF) a nízkofinitní (epiregulin, amphiregulin a epigen) [16]. Navázání ligandu indukuje homodimerizaci nebo heterodimerizaci jednotlivých receptorů ErbB rodiny a následnou autofosforylaci tyrozinových zbytků v cytoplazmatické části receptoru. Výjimkou je receptor HER3, který vlastní kinázovou aktivitu postrádá, ale může vytvořit heterodimery s ostatními receptory z ErbB rodiny a ty stimulovat. K fosforylovaným tyrozinovým zbytkům jsou přitahovány tzv. adaptorové proteiny, které aktivují downstreamové signální transdukční kaskády (schéma 1).

Nejčastěji je prostřednictvím EGFR aktivována MAP kinázová signální dráha (mitogen-activated protein kinase pathway), kde prvním z klíčových proteinů je protein **RAS** (rat sarcoma viral oncogene homolog). Jsou popisovány tři rozdílné RAS proteiny: KRAS, NRAS (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) a HRAS (harvey RAS viral oncogene homolog). Aktivovaný protein KRAS lze identifikovat podle vazby na GTP (guanointrifosfát). Díky vlastní defosforylační (GTPázové) aktivitě však dochází ke konverzi GTP na GDP (guanodinifosfát), a tím ke spontánní inaktivaci proteinu KRAS. Následné uvolnění GDP z proteinu KRAS je katalyzováno pomocí GEF (guanine nukleotide exchange factor), který usnadňuje reaktivaci KRAS navázáním nové molekuly GTP. Aktivovaný protein KRAS fosforyluje serin-threoninovou kinázu **RAF** (rapidly accelerated fibrosarcoma), která následně aktivuje **MEK** (mitogen-activated protein kinase). Aktivní kináza MEK fosforyluje **ERK** (extracellular signal-regulated kinase), nazývanou též **MAPK** (mitogen-activated protein kinase), a ta aktivuje v jádře nádorové buňky faktory stimulující transkripci genů zodpovědných za buněčnou proliferaci [17].

Bylo popsáno několik mutací postihujících signální dráhu RAS/RAF/MEK/ERK, které způsobují její trvalou aktivaci a následnou buněčnou proliferaci nezávislou na růstových faktorech. **Mutace KRAS** v kodonech 12 a 13 (v exonu 2) jsou přítomné u přibližně **40 %** pacientů s CRC [18]. Dalších cca **5 %** pacientů s CRC má mutaci **KRAS** v exonech 3 nebo 4 (obvykle v kodonech 61 nebo 146) a dalších 5 % je nositelem **mutace NRAS** v exonech 2, 3 nebo 4. Přibližně 10 % pacientů má **mutaci BRAF** (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) v kodonu 600 [18].

Ačkoliv je RAS/RAF/MEK nejčastější signální dráhou aktivovanou skrze EGFR, existují další signální dráhy, které prostřednictvím aktivace receptorů ErbB ovlivňují buněčnou proliferaci a přežití nádorových buněk a které se s RAS/RAF/MEK dráhou navzájem kříží.

**Aktivace PI3K** (phosphatidylinositol 3-kinase) je přímo napojena na receptory ErbB3 a ErbB4 a nepřímo napojena na receptory ErbB1 a ErbB2. Aktivovaná PI3K následně fosforyluje AKT (AKT8 virus oncogene cellular homolog) a kinázu S6 (small subunit ribosomal protein S6). Přibližně u 50 % CRC byly popsány alterace v signální dráze PI3K. Nejčastější je aktivací mutace **PIK3CA** (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha), která se vyskytuje u 15 % nehypermutovaných a 37 % hypermutovaných CRC [18]. Další dráhy aktivované prostřednictvím receptorů ErbB rodiny zahrnují fosfolipázu C $\gamma$ , proteinkinázu C a dráhu Jak/Stat (Janus-family tyrosine kinase/Signal transducer and activator of transcription). Aktivace těchto signálních drah patří mezi kompenzační mechanismy, kterými nádorové buňky reagují na nově vzniklou blokádu EGFR a které mohou být příčinou vzniku získané (sekundární) rezistence k anti-EGFR terapii [12].

### Faktory predikující rezistenci k anti-EGFR terapii

#### RAS (KRAS, NRAS)

Důsledkem mutace onkogenu **KRAS** (mKRAS) je zablokování GTPázové aktivity proteinu a jeho trvalá aktivace. Aktivovaný protein KRAS pak vysílá stimulační signál směrem k jádru nádorové

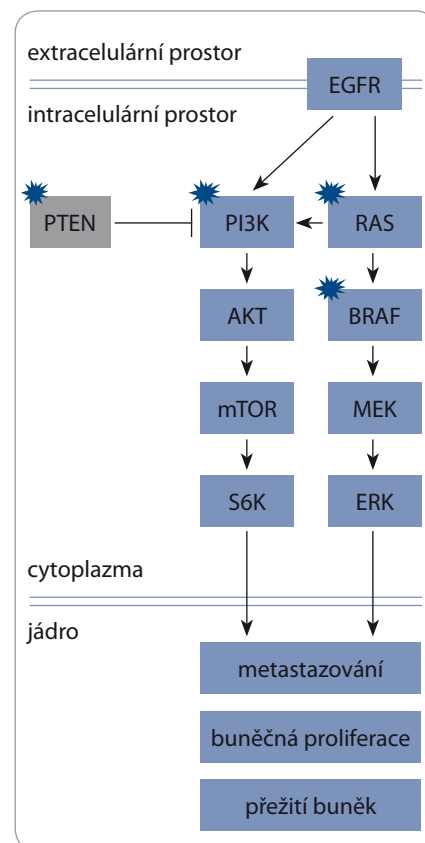


Schéma 1. Struktura EGFR signální dráhy.

buňky bez ohledu na stimulaci EGFR ligandem nebo jeho zablokování monoklonální protilátkou (monoclonal antibody – moAb). Důkazy o tom, že mKRAS způsobuje rezistenci k anti-EGFR terapii, byly publikovány již dva roky po uvedení cetuximabu do klinické praxe [10]. Následné retrospektivní analýzy velkých klinických studií fáze III hodnotících efektivitu cetuximabu či panitumumabu v kombinaci s chemoterapií v 1. linii léčby mCRC toto zjištění potvrdily a vyloučení mutace **KRAS** se stalo nezbytnou podmínkou zahájení anti-EGFR terapie [11,19–20]. K dalšímu zpřesnění prediktivní diagnostiky mCRC došlo v roce 2013. Retrospektivní analýza studie **PRIME** hodnotící u nemutovaných **KRAS** (wtKRAS) pacientů s mCRC efektivitu kombinace FOLFOX (oxaliplatin + 5-fluorouracil + leukovorin)/panitumumab oproti chemoterapii FOLFOX samotné prokázala, že kromě běžně vyšetřovaných mutací **KRAS** v exonu 2 (v kodonech 12 a 13) jsou za rezistenci k panitumumabu zodpovědné i mutace onkogenu **KRAS** v exonu 3 (kodon

Tab. 1. Porovnání OS u wtKRAS, wtRAS a mRAS pacientů v 1. linii anti-EGFR léčby mCRC.

| Studie                           | Léčba               | OS (měsíce) wtKRAS (exon 2) |             | OS (měsíce) wtRAS |             | OS (měsíce) mRAS |        |
|----------------------------------|---------------------|-----------------------------|-------------|-------------------|-------------|------------------|--------|
|                                  |                     | CHT                         | + EGFR      | CHT               | + EGFR      | CHT              | + EGFR |
| <b>CRYSTAL</b><br>(n = 666) [22] | FOLFIRI+/-<br>cetux | 20,0                        | <b>23,5</b> | 20,2              | <b>28,4</b> | 17,7             | 16,4   |
| <b>PRIME</b><br>(n = 656) [21]   | FOLFOX+/-<br>pani   | 19,4                        | <b>23,8</b> | 20,2              | <b>26,0</b> | <b>19,2</b>      | 15,6   |
| <b>OPUS</b><br>(n = 197) [23]    | FOLFOX+/-<br>cetux  | 18,5                        | (22,8)      | 17,8              | <b>19,8</b> | <b>17,8</b>      | 13,5   |

wtKRAS – wild-type *KRAS* (v exonech 2 a 3), wtRAS – wild-type *RAS* (*KRAS* a *NRAS* v exonech 2, 3 a 4), mRAS – mutovaný *RAS*, CHT – chemoterapie, EGFR – cílená léčba proti receptoru pro epidermální růstový faktor, FOLFIRI – irinotekan + 5-fluorouracil + leukovorin, FOLFOX – oxaliplatin + 5-fluorouracil + leukovorin, cetux – cetuximab, pani – panitumumab, OS – celkové přežití

59 a 61) a 4 (kodon 117 a 146) a také mutace onkogenu *NRAS* ve stejných exonech (2, 3 a 4) [6,21]. Navíc bylo zjištěno, že podání panitumumabu pacientům s jakoukoliv mutací *KRAS* či *NRAS* má detrimetální efekt ve smyslu zhoršení PFS a OS oproti léčbě chemoterapií samotnou (OS 15,6 vs. 19,2 měsíce, HR 1,21;  $p = 0,04$ ) [21]. Podobné výsledky byly získány při retrospektivních analýzách studií **CRYSTAL** a **OPUS** hodnotících vliv přidání cetuximabu k režimům FOLFIRI (irinotekan + 5-fluorouracil + leukovorin) a FOLFOX v 1. linii léčby mCRC. Pacienti s mutací *RAS* (mRAS) z přidání cetuximabu nebenefitovali [22], nebo jím byli podobně jako ve studii PRIME dokonce poškozeni [23]. Naopak u pacientů s wild-type *RAS* (wtRAS) ve všech vyšetřovaných exonech (2, 3 a 4) byl benefit přidání anti-EGFR moAb k chemoterapii samotné mnohem výraznější než při původním hodnocení skupiny pacientů s wtKRAS v exonu 2 (tab. 1).

Superioritu anti-EGFR nad anti-VEGF terapií u podskupiny pacientů s wtRAS v 1. linii léčby mCRC měly prokázat dvě přímé head-to-head studie fáze III, v jejichž původním designu bylo hodnocení pouze pacientů s wtKRAS (exon 2) nádory. Německá studie **FIRE-3** hodnotící efektivitu kombinace FOLFIRI/cetuximab oproti kombinaci FOLFIRI/bevacizumab sice svůj primární cíl zlepšení RR u skupiny pacientů s wtKRAS nesplnila, nicméně při subanalýze zaměřené pouze na pacienty s wtRAS již byly rozdíly v RR evidentní (72 vs. 56,1 %;  $p = 0,003$ ) [7,24]. Naopak rozsáhlá americká akademická

studie **CALGB 80405** porovnávající přidání cetuximabu nebo bevacizumabu k režimům FOLFOX nebo FOLFIRI (dle volby lékaře) výraznější rozdíly mezi anti-EGFR a anti-VEGF terapií ani při analýze podskupiny pacientů s wtRAS neprokázala [25]. Plné znění studie dosud publikováno nebylo a je s napětím očekáváno. Recentní metaanalýza hodnotící data z devíti studií definitivně potvrdila, že podání anti-EGFR terapie pacientům s jakoukoliv mutací *RAS* nepřináší těmto pacientům žádný terapeutický benefit [26]. Souhrnně lze tedy říci, že analýzou mutací onkogenu *RAS* v exonech 2, 3 a 4 jsme v současné době schopni odfiltrovat cca 50 % pacientů s mCRC, kteří jsou k léčbě cetuximabem či panitumumabem evidentně refrakterní.

#### BRAF

*BRAF* je protoonkogen lokalizovaný na chromozomu 7 (7q34), který patří do rodiny *RAF* genů (*ARAF*, *BRAF* a *CRAF*). Kóduje serin-threoninovou proteinkinázu, která navazuje na *RAS* v signální dráze *RAS*–*RAF*–*MEK*–*ERK*. Mutace onkogenu *BRAF* (mBRAF) se vyskytuje u cca 40–60 % melanomů, 45 % papilárních karcinomů štítné žlázy, 35 % serózních karcinomů ovaria a u 5–15 % mCRC [27]. Nejčastěji se jedná o mutaci V600E v aktivační doméně kinázy *BRAF* na exonu 15. Záměnou valinu za glutamát v kodonu 600 dojde ke konstitutivní aktivaci *RAF* kinázy a tím i celé *RAS*/*RAF* signální dráhy bez ohledu na stav EGFR [28]. Mutace *BRAF* je vzájemně exkluzivní s mutací *RAS*, neboť

koexistence obou mutací brání proliferaci a vytváří negativní selekční tlak [29]. Z hlediska výskytu je mBRAF častější u proximálních (pravostranných) CRC, u starších pacientů (zejména žen), u nádorů níže diferencovaných, s mucinózní histologií a s mikrosatelitní instabilitou (MSI-H) [30]. U pacientů s mCRC je mBRAF jednoznačně prokázaným **negativně prognostickým faktorem** nezávisle na podané léčbě [31]. Negativně prediktivní potenciál této mutace ve vztahu k anti-EGFR terapii zůstává nadále nejasný. Ačkoliv dvě recentní metaanalýzy negativně prediktivní potenciál mBRAF potvrdily [32,33], horší výsledky u wtRAS/mBRAF pacientů byly prokázány především u předléčených pacientů ve 2. a dalších liniích léčby [34,35]. V 1. linii léčby mCRC jsou výsledky studií kontroverzní. Některé retrospektivní studie rezistenci k anti-EGFR terapii potvrzují [36,37], jiné ne [38]. Sdružená analýza studií CRYSTAL a OPUS hodnotící přidání cetuximabu k režimu FOLFIRI nebo FOLFOX prokázala jednoznačné zlepšení PFS i OS u pacientů s wtRAS/wtBRAF [39]. V podskupině 70 pacientů s wtRAS/mBRAF bylo sice zlepšení PFS i OS rovněž pozorováno, ale kvůli nízkému počtu pacientů již rozdíly nebyly statisticky signifikantní. Svoji roli zde jistě sehrál i negativně prognostický vliv mBRAF, neboť při porovnání pacientů léčených pouze chemoterapií dosahovali pacienti s mBRAF evidentně horších výsledků než pacienti s wtBRAF. Rovněž analýza pacientů s mBRAF ve studiích PRIME a FIRE-3 negativně prediktivní

efekt mBRAF ve vztahu k anti-EGFR terapii nepotvrdila [6]. Recentní prospektivní studie hodnotící prediktivní význam mBRAF u wtRAS mCRC pacientů ukázala, že pacienti s mBRAF mají oproti pacientům s wtBRAF horší PFS i OS, ovšem statisticky signifikantní je tento rozdíl opět pouze ve 2. a dalších liniích léčby, nikoliv v 1. linii [40]. V současné době by tedy zjištění mBRAF nemělo být důvodem k nepodání anti-EGFR terapie v 1. linii léčby mCRC. Existuje však rostoucí evidence o mBRAF jako jednom z mechanismů sekundární (získané) rezistence vznikající v průběhu léčby cetuximabem či panitumumabem [41,42].

### PIK3CA

Fosfatidyl-inositol-3-kináza (PI3K) patří do rodiny lipidových kináz, které konverují fosfatidyl-inositol-2-fosfát (PIP2) na fosfatidyl-inositol-3-fosfát (PIP3), fosforylují AKT a aktivují dráhu PI3K/AKT/mTOR ovlivňující buněčnou proliferaci a přežití buněk [43]. Pro CRC je důležitá PI3K třídy IA, která je významným efektozem receptorů ErbB1–4. Jedná se o heterodimer složený z regulační podjednotky (p85), kotvící kinázu k vazebným místům EGFR, a katalytické podjednotky (p110), zodpovědné za fosforylaci a přenos signálu na AKT. Ze somatických mutací se u nádorových onemocnění vyskytují především aktivační mutace onkogenu *PIK3CA*, který kóduje katalytickou podjednotku p110 [44]. Tyto mutace jsou popisovány u cca 15–20 % CRC a mohou koexistovat současně s mutacemi *RAS* nebo *BRAF* [45]. Většina mutací *PIK3CA* (mPIK3CA) je lokalizovaných v **exonu 9** (60–65 % mutací) a v **exonu 20** (20–25 % mutací) a vede ke konstitutivní aktivaci celé downstream dráhy AKT/mTOR nezávisle na blokádě EGFR.

Potenciální vliv mPIK3CA na rezistenci k anti-EGFR terapii mCRC byl studován v několika retrospektivních studiích, jejichž výsledky jsou rozporuplné [46,47]. Vysvětlení přinesla rozsáhlá retrospektivní analýza konsorcia evropských studií zahrnující 708 chemorefrakterních pacientů s mCRC léčených cetuximabem, která ukázala, že pouze mutace *PIK3CA* v exonu 20, nikoliv v exonu 9, jsou signifikantně spojeny s horším RR, PFS i OS při porovnání s pacienty bez

této mutace [35]. Prediktivní význam mutací v exonu 20 posiluje i fakt, že tato mutace je vzájemně exkluzivní s mutací *KRAS*. Naopak mutace v exonu 9 byla často detekována právě u pacientů *KRAS* mutovaných. Rozdílné zastoupení mutací exonu 9 a exonu 20 v předchozích studiích vysvětluje jejich konfliktní výsledky. Mutace *PIK3CA* v exonu 20 tedy mohou hrát roli v rezistenci k anti-EGFR terapii zejména u pacientů s wt*KRAS* mCRC, což potvrdily dvě recentní metaanalýzy [33,48]. K tomu, aby však mohly tyto níže frekventní mutace ovlivnit selekci pacientů k anti-EGFR terapii v běžné klinické praxi, je nutná jejich validace v dalších prospektivních klinických studiích.

### Ztráta PTEN

*PTEN (phosphatase and tensin homolog)* je tumor supresorový gen lokalizovaný na chromozomu 10, který kóduje protein (fosfatázu) brzdící PI3K/AKT/mTOR signalizaci. U cca 20–40 % mCRC dochází na podkladě genetických i epigenetických mechanismů k inaktivaci PTEN [49], což vede k navýšení koncentrace PIP3, konstitutivní hyperaktivaci signální dráhy PI3K/AKT/mTOR a v konečném důsledku ke zvýšení proliferace a přežívání nádorových buněk [50]. Retrospektivní studie zkoumající podíl ztráty PTEN na rezistenci k anti-EGFR terapii přinesly nekonkluzivní výsledky. Podobně jako u karcinomu prsu v nich byla inaktivace PTEN definována ztrátou imunohistochemické (IHC) exprese. Ve studii Loupakise et al byla ztráta exprese PTEN u 102 chemorefrakterních pacientů s mCRC léčených cetuximabem a irinotekanem spojena s horší odpovědí na léčbu. Rozdíl v RR byl však signifikantní pouze při hodnocení výsledků analýzy PTEN z metastatických lézí, nikoliv ze vzorků primárních nádorů, což ukazuje na možnost změny exprese PTEN v průběhu nádorového onemocnění (např. v důsledku klonální selekce) [51]. PFS byl u PTEN-pozitivních pacientů rovněž delší, signifikantní prodloužení OS však bylo potvrzeno pouze u pacientů s vyloučenou mutací onkogenu *RAS*. Retrospektivní francouzská studie sice na souboru chemorefrakterních pacientů s wtRAS mCRC žádný rozdíl v RR či PFS ve vztahu k PTEN ne-

prokázala, pacienti PTEN-negativní však vykazovali signifikantně horší OS [36]. I když recentní metaanalýza prokázala, že ztráta exprese PTEN je signifikantně spojena s nedostatečným benefitem anti-EGFR terapie u wtRAS mCRC, autoři uzavírají, že prediktivní vliv mutací *BRAF* a *PIK3CA* je významnější než vliv ztráty PTEN [33]. Podobně jako u mPIK3CA jsou pro použití v běžné klinické praxi nutné rozsáhlejší prospektivní klinické studie a především standardizace metody detekce PTEN exprese. V současné době tedy není možno považovat PTEN za validní prediktivní nebo prognostický marker mCRC.

### EGFR-ligandy epiregulin a amphiregulin

Vysoká exprese EGFR-ligandů epiregulinu a amphiregulinu je jedním ze znaků autokrinní aktivity EGFR-signální dráhy a označuje nádor senzitivní k anti-EGFR terapii [52]. Prof. Jacobs v roce 2009 publikoval práci, ve které na souboru 220 pacientů s mCRC léčených kombinací irinotekan + cetuximab zjišťoval vliv mRNA exprese epiregulinu a amphiregulinu na OS, RR i PFS. Vyšetření prováděl na parafinových bločcích nádorové tkáně, samozřejmě bylo vyšetření stavu *KRAS*. Kromě potvrzení negativně prediktivního vlivu mKRAS tým autorů dále zjistil, že pomocí stanovení hladiny ligandů EGFR lze pacienty s wtKRAS rozdělit do dvou evidentně odlišných skupin. Zatímco pacienti s wtKRAS a vysokou hladinou epiregulinu vykazovali nejlepší léčebné výsledky (medián OS 65 týdnů), pacienti s wtKRAS a nízkou hladinou epiregulinu na léčbu spíše neodpovídali a svými klinickými charakteristikami se přibližovali skupině pacientů s mKRAS (medián OS 31 týdnů). Stanovení hladiny exprese epiregulinu tedy pomohlo **vyčlenit ze skupiny pacientů s wtKRAS podskupinu velmi pravděpodobných responderů**. Rovněž analýza exprese hladiny epiregulinu a amphiregulinu ve studii PICCOLO (irinotekan vs. irinotekan + panitumumab u 323 předléčených pacientů s wtRAS mCRC) [53] potvrdila, že vysoká exprese ligandů predikuje benefit panitumumabu u pacientů s wtRAS mCRC, naopak pacienti s nízkou hladinou ligandů z aplikace panitumumabu nebenefitovali.



Prognostický význam hladiny epiregulinu a amphiregulinu potvrzen nebyl [54]. Uvedená data ukazují, že stanovení hladiny exprese EGFR ligandů může být slibnou cestou k cílenější selekci wtRAS pacientů léčených anti-EGFR terapií. Aby se však tato hypotéza mohla stát součástí běžné klinické praxe, je zapotřebí její verifikace v dalších klinických studiích.

### HER2 amplifikace

HER2 je receptor postrádající schopnost navázat ligand, který je odkázán na heterodimerizaci s ostatními ErbB receptory, zejména EGFR a HER3. Amplifikace HER2 se, v závislosti na své intenzitě, může podílet na rezistenci k anti-EGFR terapii [55,56]. Recentní retrospektivní studie analyzující pomocí FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace) HER2 status u 170 wtKRAS mCRC pacientů léčených cetuximabem nebo panitumumabem rozdělila pacienty do tří podskupin: 1. s minimální či žádnou amplifikací HER2 (35 % pacientů); 2. s HER2 amplifikací u minoritních klonů, případně se zvýšeným počtem kopií genu pro HER2 v důsledku polyzomie (61 %); 3. s HER2 amplifikací ve všech buňkách (4 %) [57]. Nejhorší léčebné výsledky byly pozorovány u skupiny 3, kde v důsledku hyperaktivace HER2 dochází pravděpodobně k bypassu EGFR blokády a vzniku rezistence k anti-EGFR terapii. U této malé skupiny pacientů (jen 4 %) by bylo na místě zvážení blokády HER2. Naopak nejlepší výsledky vykazovali pacienti s HER2 amplifikací u minoritních klonů nebo s polyzomií. Souvislost hladiny mRNA pro HER2 s PFS a OS byla pozorována i u pacientů léčených cetuximabem a chemoterapií v 1. linii léčby mCRC v rámci studie CALGB 80203 [58]. Přestože ke stanovení definitivních závěrů je třeba dalších prospektivních studií, je prediktivní potenciál HER2 overexprese v souvislosti s anti-EGFR terapií velmi pravděpodobný.

### Expres EGFR na povrchu nádorové buňky

Pilotní klinické studie ověřující efektivitu cetuximabu u mCRC hodnotily zejména pacienty s imunohistochemicky ověřenou overexpresí EGFR [59,60]. Analogicky jako u karcinomu prsu, kde overexprese

HER2 představuje nutnou podmínku efektivitu trastuzumabu, se totiž předpokládalo, že bez overexprese EGFR nemůže protilátka proti tomuto receptoru fungovat. Relativně záhy byl však potvrzen efekt cetuximabu i u pacientů s negativní expresí EGFR [61]. Přesto trvalo poměrně dlouhou dobu, než regulační autority přestaly vyžadovat potvrzení EGFR exprese před zahájením cílené anti-EGFR léčby. Mezi hlavní důvody nulové prediktivní hodnoty EGFR exprese bývá uváděna omezená senzitivita IHC, chybějící standardizace, neschopnost rozlišit tzv. vysokoafinitní EGFR (kterých je sice jen 5 %, ale tvoří hlavní biologicky aktivní formu receptoru) a nízkoafinitní EGFR (95 % všech EGFR s nízkou biologickou aktivitou), riziko znehodnocení vzorků nádoru při dlouhém skladování a problém rozdílnosti epitopů EGFR pro monoklonální protilátku a pro IHC detekci [61].

### Amplifikace genu pro EGFR

V četných retrospektivních klinických studiích bylo prokázáno, že již malé zvýšení počtu kopií genu pro *EGFR* (gene copy numer – GCN – nad 2,5 kopií genu na jádro buňky), stanovené metodou FISH nebo PCR koreluje s vyšší četností léčebných odpovědí i PFS při terapii cetuximabem [36,62–64]. Naopak pacienti s EGFR GCN pod uvedenou hranicí na anti-EGFR léčbu odpovídali hůře nebo vůbec. Tento stupeň amplifikace (vyvolaný většinou polyzomií než skutečnou amplifikací genu) je popisován u cca 30 % pacientů s mCRC. Ověření prediktivního potenciálu EGFR GCN v prospektivních klinických studiích však komplikuje řada faktorů, především problematická technická reproduciibilita a vysoká interlaboratorní variabilita vyšetření a rozdílná hodnota cutoff používaná jednotlivými výzkumnými skupinami [65]. Z těchto důvodů se využití EGFR GCN v reálné klinické praxi prozatím neočekává.

### Kombinace biomarkerů

Současným stanovením několika uvedených faktorů lze zvýšit celkovou prediktivní hodnotu testu. Retrospektivní analýza mutací *PIK3CA*, *KRAS*, *BRAF* a *PTEN* v souboru 132 pacientů s mCRC léčených anti-EGFR terapií vedla k odhalení až 70 % non-respondérů [66]. Pravdě-

podobnost léčebné odpovědi vyloučením jednotlivých mutací postupně narůstala (RR 0 % u pacientů s alterací ve dvou a více vyšetřovaných genech, 4 % u pacientů s alterací v jednom genu a 51 % u tzv. quadruple negativních pacientů s absencí alterace ve všech čtyřech uvedených genech). Naopak hodnoty PFS a OS s narůstajícím počtem alterací progresivně klesaly. Podobné výsledky byly publikovány při analýze mutací *KRAS*, *BRAF* a *PTEN* a *EGFR* GCN [36]. S nastupující érou sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) se možnosti multigenní detekce výrazně zjednodušují a do prováděných analýz je již v současné době možné zařadit stále více genů se známou prediktivní nebo prognostickou hodnotou [67]. Problematické ovšem zůstává racionální vyhodnocení získaných výsledků a jejich klinických konsekvencí.

### Klinické faktory ovlivňující odpověď na anti-EGFR terapii

Specifickou skupinou jsou faktory klinické, které předpovídají pokračující odpověď na anti-EGFR léčbu až po určité době jejího trvání, nikoliv před jejím zahájením. Vycházejí buď ze specifických nežádoucích účinků podávané léčby (akneiformní rash, hypomagnezemie), nebo z intenzity léčebné odpovědi při prvním přeshetření (časná regrese nádoru).

### Akneiformní exantém (rash)

Receptor EGFR se kromě nádorové tkáně vyskytuje ve zvýšené míře i v kůži a v kožních adnexách, proto je akneiformní exantém typickým vedlejším účinkem léčby cetuximabem a panitumumabem. Prevalence exantému je 80–100 % a jeho intenzita koreluje s vyšším RR i OS [59,68–70]. Předpokládalo se, že exantém může ukazovat na lokální saturaci EGFR v nádorové tkáni. Z tohoto důvodu byly prováděny studie s navýšením dávky cetuximabu u pacientů bez exantému ve snaze o zlepšení efektivity léčby [71]. Zdvojnásobením obvyklé týdenní dávky cetuximabu bylo dosaženo navýšení RR (30 vs. 16 %), ale nikoliv zlepšení OS. Navýšení RR bylo navíc pozorováno pouze u pacientů s wtKRAS. Argumentů proti prediktivnímu využití akneiformního exantému je však celá



řada: 1. rash se objevuje i u pacientů bez odpovědi na anti-EGFR léčbu a naopak – neobjevuje se u všech pacientů s odpovědí [72]; 2. rash ukazuje na lokální saturaci EGFR v kůži a nikoliv v nádoru [71]; 3. reakce kůže na podávanou léčbu může být individuální [73]. Je tedy třeba vyčkat výsledků dalších prospektivních studií k objasnění prediktivní a prognostické hodnoty kožní toxicity anti-EGFR terapie [74].

### Hypomagnezemie

EGFR je výrazně exprimován ve vztupném raménku Henleovy kličky, kde ovlivňuje iontový kanál zodpovědný za zpětnou reabsorpci magnezia (Mg) z glomerulárního filtrátu. Blokáda EGFR tedy vede k hypomagnezemii. Dle publikované metaanalýzy 14 randomizovaných klinických studií byla hypomagnezemie potvrzena u 17 % pacientů léčených cetuximabem či panitumumabem [75]. Přidání anti-EGFR terapie zvýšilo relativní riziko vzniku hypomagnezemie oproti pacientům léčeným pouze chemoterapií na 3,87 u cetuximabu (resp. 12,55 u panitumumabu), relativní riziko závažné hypomagnezemie bylo zvýšeno na 7,48 u cetuximabu (resp. 10 u panitumumabu). Byla popsána korelace mezi hypomagnezemií a klinickou odpovědí na anti-EGFR terapii [76–78]. Ve studii Vincenziho et al byl u pacientů s poklesem Mg o více než 20 % oproti baseline hodnotám pozorován při terapii cetuximabem a irinotekanem signifikantně vyšší RR (66 vs. 25,6 %;  $p = 0,004$ ), PFS (6 vs. 3,9 měsíce;  $p < 0,0001$ ) i OS (10,7 vs. 8,9 měsíce;  $p = 0,021$ ) [76]. Podobné výsledky publikovali stejní autoři o tři roky později [77]. V kontrastu s uvedeným jsou však výsledky studie NCI-CTG CO.17, ve které byl pokles hladiny Mg o více než 20 % oproti baseline (stanovený po 1. měsíci léčby) spojen se zhoršením OS [78]. Přestože prediktivní potenciál hypomagnezemie zůstává nejasný, je doporučeno pravidelně kontrolovat plazmatickou hladinu hořčíku v průběhu anti-EGFR léčby a případný deficit substituovat.

### Časná regrese nádoru

Iniciální změna objemu nádorové tkáně při systémové léčbě mCRC predikuje

dlouhodobou úspěšnost léčby a ovlivňuje i OS [79]. Byly definovány pojmy „hloubka nádorové odpovědi“ (depth of response – DOR) a „časná regrese nádoru“ (early tumor shrinkage – ETS). DOR označuje procento zmenšení objemu nádoru při nadíru oproti stavu při zahájení léčby [80]. ETS ukazuje na stupeň regrese nádorového postižení při prvním hodnocení efektu léčby. Většinou bývá uváděna objemová regrese nádoru o  $\geq 20$  % v 8. týdnu léčby, která je již významná z hlediska ovlivnění OS [81]. Otázkou je, zda se u pacientů, kteří tohoto stupně regrese nádoru po určité době léčby nedosáhli, promítne další pokračování v cílené léčbě do významného prodloužení OS, či nikoliv.

### Další potenciální prediktivní faktory

V souvislosti s efektivitou anti-EGFR terapie jsou uváděny některé další faktory, např. mutace nádorového supresoru *TP53* [82] nebo alterace dalšího z tumor supresorových genů *FBXW7* (*F-box/WD repeat-containing protein 7*), který kóduje protein uplatňující se v procesu ubiquitinace Cyclinu E, Notch a řady proteinových produktů významných protoonkogenů (*MYC*, *JUN*) [83]. Rovněž zde hrají důležitou roli epigenetické mechanismy. MikroRNA (miRNA) jsou krátké, 18–25 nukleotidů dlouhé nekódující jednořetězcové RNA, které regulují expresi cílového genu na posttranskripční úrovni. Většinou tlumí translaci nebo zvyšují degradaci cílové mRNA, mohou však fungovat i jako aktivátory translace. Každá miRNA může regulovat řádově stovky cílových mRNA a v závislosti na buněčném kontextu může jedna miRNA vykonávat jak funkci onkogenu, tak nádorového supresoru. Bylo zjištěno, že EGFR signalizace je přímo regulována prostřednictvím miRNA [84] a recentní práce dokonce ukazují na vztah mezi miRNA a senzitivitou k anti-EGFR terapii [85]. U pacientů s wtRAS mCRC léčených cetuximabem byla prokázána signifikantní korelace mezi PFS a miR-31-3p a miR-31-5p. V naší práci jsme na retrospektivním souboru 69 pacientů s wtRAS mCRC léčených cetuximabem prokázali až 3,2násobně delší PFS u skupiny pacientů s nízkou hladinou

miR-31-3p a miR-31-5p oproti skupině pacientů s vysokou hladinou miR-31-3p a miR-31-5p [86].

### Závěr

Kombinace moderní chemoterapie s cílenou anti-EGFR léčbou vede u senzitivních pacientů s mCRC k výraznému prodloužení života a zlepšení jeho kvality. U rezistentních pacientů může naopak přidání monoklonálních protilátek proti EGFR vést ke zhoršení PFS i OS, a tím pacienty poškodit. Z tohoto důvodu se identifikace senzitivních a rezistentních pacientů stala klíčovou záležitostí při iniciální rozvaze před zahájením cílené léčby mCRC. Četné klinické studie vedly ke zjištění, že rezistence k anti-EGFR terapii je v naprosté většině případů spojena s konstitutivní aktivací signálních drah distálně od EGFR. Ze studovaných faktorů (mutace onkogenů *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* a *PIK3CA*, inaktivace nádorového supresoru *PTEN* a *TP53*, amplifikace EGFR a HER2, zvýšená hladina ligandů epiregulinu a amphiregulinu, mikroRNA miR-31-3p a miR-31-5p a další) se do rutinní klinické praxe probojovaly pouze *KRAS* a *NRAS*. U ostatních faktorů není dosavadní klinická evidence dostatečná a je zapotřebí dalších studií k verifikaci zjištěných závěrů. Na efektivitu anti-EGFR terapie mohou ukazovat i některé klinické parametry zjištěné až po zahájení cílené léčby, jako např. DOR, ETS, hypomagnezemie a další. Přesnost prediktivní diagnostiky lze zvýšit rovněž kombinací vyšetřovaných biomarkerů např. pomocí metod založených na NGS. Je však třeba varovat před nekritickým vyšetřováním řady molekulárních markerů, které může vést k problémům s interpretací získaných výsledků, především jejich klinické relevance.

### Literatura

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Masarykova univerzita, Česká republika 2006. [online]. Dostupný z: [www.svod.cz](http://www.svod.cz).
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): 1–9. doi: 10.1093/annonc/mdu260.

4. Tay RY, Wong R, Hawkes EA. Treatment of metastatic colorectal cancer: focus on panitumumab. *Cancer Manag Res* 2015; 24(7): 189–198. doi: 10.2147/CMAR.S71821.
5. Khattak MA, Martin H, Davidson A et al. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14(2): 81–90. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.011.
6. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(11): 1023–1034. doi: 10.1056/NEJMoa1305275.
7. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(10): 1065–1075. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4.
8. Custodio A, Barriuso J, de Castro J et al. Molecular markers to predict outcome to antiangiogenic therapies in colorectal cancer: current evidence and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(8): 908–924. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.02.004.
9. Mirone G, Shukla A, Marfe G. Signaling mechanisms of resistance to EGFR and Anti-Angiogenic Inhibitors cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 97: 85–95. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.012.
10. Lievre A, Bachelot JB, Le Corre D et al. KRAS status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66(8): 3992–3995.
11. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1757–1765. doi: 10.1056/NEJMoa0804385.
12. Misale S, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A et al. Resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer: from heterogeneity to convergent evolution. *Cancer Discov* 2014; 4(11): 1269–1280. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0462.
13. Normanno N, De Luca A, Bianco C et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366(1): 2–16.
14. Luo HY, Xu RH. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20(14): 3858–3874. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.3858.
15. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(2): 127–137.
16. Jones JT, Akita RW, Sliwkowski MX. Binding specificities and affinities of EGF domains for ErbB receptors. *FEBS Lett* 1999; 447(2–3): 227–231.
17. Normanno N, Tejpar S, Morgillo F et al. Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(9): 519–527. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.111.
18. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487(7407): 330–337. doi: 10.1038/nature11252.
19. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–1417. doi: 10.1056/NEJMoa0805019.
20. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1626–1634. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
21. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25(7): 1346–1355. doi: 10.1093/annonc/mdl141.
22. Ciardiello F, Lenz HJ, Kohne CH et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 5): abstr. 3506.
23. Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 5): abstr. 3505.
24. Stintzing S, Modest DP, von Weikersthal LF et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306) in the final RAS evaluable population. *Ann Oncol* 2014; 25: 1–41: abstr. LBA11.
25. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 5): abstr. LBA3.
26. Soric MJ, Wiese MD, Rowland A et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26(1): 13–21. doi: 10.1093/annonc/mdl378.
27. Pakneshan S, Salajegheh A, Smith RA et al. Clinicopathological relevance of BRAF mutations in human cancer. *Pathology* 2013; 45(4): 346–356. doi: 10.1097/PAT.0b013e328360b61d.
28. Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2003; 63(23): 8132–8137.
29. Bosnan F, Yan P. Molecular pathology of colorectal cancer. *Pol J Pathol* 2014; 65(4): 257–266.
30. Thiel A, Riskimaki A. Toward a molecular classification of colorectal cancer: the role of BRAF. *Front Oncol* 2013; 3: 281. doi: 10.3389/fonc.2013.00281.
31. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(1): 98–99. doi: 10.1056/NEJMc0904160.
32. Therkildsen C, Bergmann TK, Henriksen-Schnack T et al. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014; 53(7): 852–864. doi: 10.3109/0284186X.2014.895036.
33. Yang ZY, Wu XY, Huang YF et al. Promising biomarkers for predicting the outcomes of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cancer* 2013; 133(8): 1914–1925. doi: 10.1002/ijc.28153.
34. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5705–5712. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0786.
35. De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): 753–762. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3.
36. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5924–5930. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6796.
37. Modest DP, Jung A, Moosmann N et al. The influence of KRAS and BRAF mutations on the efficacy of cetuximab-based first-line therapy of metastatic colorectal cancer: an analysis of the AIO KRK-0104-trial. *Int J Cancer* 2012; 131(4): 980–986. doi: 10.1002/ijc.26467.
38. Smith CG, Fisher D, Claes B et al. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy ± cetuximab. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4104–4113. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2581.
39. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012; 48(10): 1466–1475. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.057.
40. Saridaki Z, Tzardi M, Sfakianaki M et al. BRAFV600E mutation analysis in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily clinical practice: correlations with clinical characteristics, and its impact on patients' outcome. *PLoS One* 2013; 8(12): e84604. doi: 10.1371/journal.pone.0084604.
41. Montagut C, Bellosillo B, Gonzalez I et al. Evolution of heterogeneous mechanisms of acquired resistance to cetuximab-based therapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 5): abstr. 3526.
42. Misale S, Arena S, Lamba S et al. Blockade of EGFR and MEK intercepts heterogeneous mechanisms of acquired resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer. *Sci Transl Med* 2014; 6(224): 224–226. doi: 10.1126/scitranslmed.3007947.
43. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(7): 489–501.
44. Vanhaesebroeck B, Guillermet-Guibert J, Graupera M et al. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11(5): 329–341. doi: 10.1038/nrm2882.
45. De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): 753–762. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3.
46. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009; 69(5): 1851–1857. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2466.
47. Prenen H, De Schutter J, Jacobs B et al. PIK3CA mutations are not a major determinant of resistance to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(9): 3184–3188. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2961.
48. Huang L, Liu Z, Deng D et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of PIK3CA mutations in KRAS wild-type patients. *Arch Med Sci* 2014; 10(1): 1–9. doi: 10.5114/aoms.2014.40728.
49. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(19): 1308–1324. doi: 10.1093/jnci/djp280.
50. Cully M, You H, Levine AJ et al. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(3): 184–192.
51. Loupakis F, Pollina L, Stasi I et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(16): 2622–2629. doi: 10.1200/JCO.2008.20.2796.
52. Jacobs B, De Roock W, Piessevaux H et al. Amphiregulin and epiregulin mRNA expression in primary tumors predicts outcome in metastatic colorectal cancer treated

- with cetuximab. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 5068–5074. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3744.
53. Seymour MT, Brown SR, Middleton G et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(8): 749–759. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70163-3.
54. Seligmann JF, Elliott F, Richman SD et al. Combined epiregulin (EGFR) and amphiregulin (AREG) expression levels as a biomarker of prognosis and panitumumab benefit in RAS-wt advanced colorectal cancer (aCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 5): abstr. 3520.
55. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2011; 1(6): 508–523. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0109.
56. Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Sci Transl Med* 2011; 3(99): 99ra86. doi: 10.1126/scitranslmed.3002442.
57. Martin V, Landi L, Molinari F et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 108(3): 668–675. doi: 10.1038/bjc.2013.4.
58. Cushman SM, Jiang C, Hatch AJ et al. Gene expression markers of efficacy and resistance to cetuximab treatment in metastatic colorectal cancer: Results from CALGB 80203 (Alliance). *Clin Cancer Res* 2015; 21(5): 1078–1086. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2313.
59. Cunningham D, Hublet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 337–345.
60. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1201–1208.
61. Chung KY, Shia J, Kemeny NE et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumor that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 1803–1810.
62. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to anti-EGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncology* 2005; 6(5): 279–286.
63. Capuzzo F, Finocchiaro G, Rossi E et al. EGFR FISH assay predicts for response to cetuximab in chemotherapy refractory colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2008; 19(4): 717–723.
64. Sartore-Bianchi A, Moroni M, Veronese S et al. Epidermal growth factor receptor gene number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3238–3245.
65. Sartore-Bianchi A, Fieuws S, Veronese S et al. Standardization of EGFR FISH in colorectal cancer: Results of an international, interlaboratory reproducibility ring study. *J Clin Pathol* 2012; 65(3): 218–223. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200353.
66. Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Nichelatti M et al. Multideterminants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer. *PLoS One* 2009; 4(10): 7287. doi: 10.1371/journal.pone.0007287.
67. Oliner K, Peeters M, Siena S et al. Evaluation of the gene mutations beyond KRAS as predictive biomarkers or response to panitumumab in a randomized, phase III monotherapy study of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): abstr. 3530.
68. Bewrlin J, Van Cutsem E, Peeters M et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a pooled analysis of five clinical trials. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl): abstr. 4134.
69. Peeters M, Siena S, Van Cutsem E et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer* 2009; 115(7): 1544–1554. doi: 10.1002/cncr.24088.
70. O'Callaghan CJ, Tu D, Karapetis CS et al. The relationship between the development of rash and clinical and health-related quality of life outcomes by KRAS mutation status in patients with colorectal cancer treated with cetuximab in NCI CTG CO.17. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): abstr. 3588.
71. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D et al. Intrapatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol* 2012; 30(23): 2861–2868. doi: 10.1200/JCO.2011.40.9243.
72. Pérez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5235–5246.
73. Personeni N, Hendlitz A, Gallez J et al. Correlation between the response to cetuximab alone or in combination with irinotecan and the activated/phosphorylated epidermal growth factor receptor in metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol* 2005; 32 (Suppl 9): 59–62.
74. Stinzling S, Kapaun C, Laubender RP et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer* 2013; 132(1): 236–245. doi: 10.1002/ijc.27654.
75. Petrelli F, Borronovo K, Cabiddu M et al. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: systematic review and pooled analysis of randomized studies. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11 (Suppl 1): S9–S19. doi: 10.1517/14740338.2011.606213.
76. Vincenzi B, Santini D, Galluzzo S et al. Early magnesium reduction in advanced colorectal cancer patients treated with cetuximab plus irinotecan as predictive factor of efficacy and outcome. *Clin Cancer Res* 2008; 14(13): 4219–4224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0077.
77. Vincenzi B, Galluzzo S, Santini S et al. Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2011; 22(5): 1141–1146. doi: 10.1093/annonc/mdq550.
78. Vickers MM, Karapetis CS, Tu D et al. The influence of hypomagnesemia (hMg) on overall survival (OS) in a phase III randomized study of cetuximab (CET) plus best supportive care (BSC) versus BSC: NCIC CTG/AGITG CO.17. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): abstr. 3601.
79. Holubec L, Liška V, Finek J et al. The importance of early tumor shrinkage and deepness of response in assessing the efficacy of systemic anticancer treatment with metastatic colorectal cancer. *Klin Onkol* 2015; 28(2): 89–93. doi: 10.14735/amko201589.
80. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *Am J Roentgenol* 2012; 198(4): 737–745. doi: 10.2214/AJR.11.7483.
81. Piessevaux H, Van Cutsem E, Bokemeyer C et al. Early tumor shrinkage and long-term outcome in metastatic colorectal cancer (mCRC): assessment of predictive utility across treatment arms in the CRYSTAL and OPUS studies. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): abstr. 3572.
82. Oden-Gangloff A, Di Fiore F, Bibeau F et al. TP53 mutations predict disease control in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab-based chemotherapy. *Br J Cancer* 2009; 100(8): 1330–1335. doi: 10.1038/sj.bjc.6605008.
83. Lupini L, Bassi C, Mlcochova J et al. Prediction of response to anti-EGFR antibody-based therapies by multi-gene sequencing in colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2015; 15: 808. doi: 10.1186/s12885-015-1752-5.
84. Mlcochova J, Faltejškova P, Nemeček R et al. Micro-RNAs targeting EGFR signalling pathway in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(10): 1615–1624. doi: 10.1007/s00432-013-1470-9.
85. Mosakhani N, Lahti L, Borze I et al. MicroRNA profiling predicts survival in anti-EGFR treated chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with wild-type KRAS and BRAF. *Cancer Genet* 2012; 205(11): 545–551. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.08.003.
86. Mlčochová J, Vychytilová P, Ferracin M et al. MicroRNA expression profiling identifies miR-31-5p/3p as associated with time to progression in wild-type RAS metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Oncotarget* 2015; 6(36): 38695–38704. doi: 10.18632/oncotarget.5735.

# Evaluation of Dietary Habits in the Study of Pancreatic Cancer

## Vyhodnocení výživových zvyklostí ve studii karcinomu pankreatu

Azeem K.<sup>1</sup>, Horakova D.<sup>1</sup>, Tomaskova H.<sup>2</sup>, Prochazka V.<sup>3</sup>, Shonova O.<sup>4</sup>, Martinek A.<sup>5</sup>, Kysely Z.<sup>1</sup>, Janout V.<sup>1</sup>, Kollarova H.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

<sup>2</sup> Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine II – Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Olomouc, Czech Republic

<sup>4</sup> Department of Gastroenterology, Ceske Budejovice Hospital, Czech Republic

<sup>5</sup> Department of Internal Medicine, University Hospital Ostrava, Czech Republic

### Summary

**Background:** Pancreatic cancer is serious and rapidly progressing condition. Little is known about the role of diet in etiology of pancreatic cancer. The study focused on the role of selected dietary factors related to pancreatic cancer. **Material and Methods:** The case-control study was performed in the Czech Republic in 2006–2009, involving three centers in Olomouc, Ostrava and Ceske Budejovice. It comprised a total of 530 persons, of whom 310 had pancreatic cancer and 220 were controls. Data were obtained directly from each participant in an interview with a trained interviewer and entered into a standardized questionnaire. The data were analyzed using a crude odds ratio (OR) and multivariate logistic regression with an adjusted OR and 95% CI. The statistical analysis was performed with the STATA v. 10 software. **Results:** A very strong protective effect was found in pickled cabbage (OR 0.32; 95% CI 0.19–0.55), broccoli (OR 0.37; 95% CI 0.25–0.53), cooked onion (OR 0.14; 95% CI 0.08–0.27), tomatoes (OR 0.28; 95% CI 0.13–0.60), raw carrot (OR 0.33; 95% CI 0.20–0.56), cooked carrot (OR 0.35; 95% CI 0.19–0.62). In logistic regression model, statistically significant protective associations were found in consumption of more than three portions of cooked vegetables per week (OR 0.16; 95% CI 0.05–0.55) and high consumption of citrus fruit (OR 0.46; 95% CI 0.23–0.90). **Conclusion:** The study found statistically significant protective effect of consumption of more than three portions of cooked vegetables per week and high consumption of citrus fruit.

### Key words

pancreatic cancer – diet – risk – case-control studies

### Souhrn

**Východiska:** Karcinom pankreatu je závažnou a rychle progredující diagnózou. Méně je známo o úloze výživy v etiologii karcinomu pankreatu. Studie se zaměřila na roli vybraných výživových zvyklostí u karcinomu pankreatu. **Materiál a metody:** Studie případů a kontrol probíhala v České republice ve třech centrech (Olomouc, Ostrava, České Budějovice) v letech 2006–2009. Soubor tvořilo celkem 530 osob (310 případů karcinomu pankreatu a 220 kontrolních osob). Údaje byly získávány od subjektů přímo formou rozhovoru se školeným tazatelem a zaznamenány do standardizovaného dotazníku. Data byla vyhodnocena pomocí hrubého odds ratio (OR) a multivariabilní logistické regrese na 95% CI. Statistická analýza byla provedena za použití softwaru STATA v. 10. **Výsledky:** Velmi silný protektivní efekt byl nalezen u nakládaného zelí (OR 0,32; 95% CI 0,19–0,55), brokolice (OR 0,37; 95% CI 0,25–0,53), vařené cibule (OR 0,14; 95% CI 0,08–0,27), rajčat (OR 0,28; 95% CI 0,13–0,60), syrové mrkve (OR 0,33; 95% CI 0,20–0,56), vařené mrkve (OR 0,35; 95% CI 0,19–0,62). V modelu logistické regrese byl nalezen statisticky významný protektivní vliv u konzumace tří a více porcí vařené zeleniny týdně (OR 0,16; 95% CI 0,05–0,55) a vysoké konzumace citrusového ovoce (OR 0,46; 95% CI 0,23–0,90). **Závěr:** Studie našla signifikantní protektivní vliv konzumace tří a více porcí vařené zeleniny týdně a vysoké konzumace citrusového ovoce u karcinomu pankreatu.

### Klíčová slova

karcinom pankreatu – výživa – riziko – studie případů a kontrol

This study was supported by grant 'Effectivity of secondary prevention for cancer in a general practitioner's office' from Research Support Foundation, Vaduz and by the grant IGA\_LF\_UPOL\_2016\_003.

Práce byla podpořena grantem „Effectivity of secondary prevention for cancer in a general practitioner's office“ from Research Support Foundation, Vaduz a grantem IGA\_LF\_UPOL\_2016\_003.

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.



Assoc. Prof. Helena Kollarova, MD, PhD  
Department of Preventive Medicine  
Faculty of Medicine and Dentistry  
Palacky University Olomouc  
Hnevotinska 3  
775 15 Olomouc  
Czech Republic  
e-mail: helena.kollarova@upol.cz

Submitted/Obdrženo: 5. 11. 2015

Accepted/Přijato: 9. 1. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016196>



## Introduction

Pancreatic cancer is a serious and rapidly progressing condition. Estimated worldwide incidence in 2012 was 337,872 (178,161 in males and 159,711 in females). Over the same period of time, estimated worldwide mortality was 330,372 (173,827 males and 156,564 females) [1]. Since 2008, the absolute numbers have increased by almost 70,000 of new cases per year and by approximately 70,000 deaths per year. The severity of this cancer is evidenced by the fact that by 2020, the number of new cases globally is predicted to rise to approximately 420,000, and the number of deaths should be about 410,000 per year. The gender difference in incidence rates is insignificant, with a male-to-female ratio of 1.12 : 1 [1]. The Czech Republic is among countries with high incidence and mortality rates. When comparing age-standardized rates (World Standard Population), the Czech Republic has the highest incidence in the world (9.7/100,000) and ranks third in mortality, behind Armenia and Hungary (8.7/100,000) [1]. In 2012, the absolute number of new cases in the Czech Republic was 2,046 (1,080 males and 966 females), and 1,748 persons died of the disease (919 males and 829 females) [2]. Similarly alarming are survival rates, which are shorter than those in most other diseases, and the trend of increasing incidence, which has doubled since 1977 [2]. Approximately 95% of patients die within the first year, mostly in 4–8 months from diagnosis. The 5-year survival rate is below 1%; in only a small proportion of patients eligible for radical surgery (approximately 10–20% of cases), the 5-year survival ranges from 3.4% to 10%, with a mean survival of

17–20 months [3–5]. Another problem is early detection of this serious type of cancer, as only 5% of cases are diagnosed in stage I, and the vast majority of cases (more than 37%) are only detected as stage IV [2].

The risk factors associated with the development of pancreatic cancer are both non-modifiable, such as age, gender, hereditary factors or urbanization, race, and modifiable, such as smoking, nutrition (in particular energy intake and related obesity), alcohol consumption, occupational factors (asbestos, pesticides, etc.) and health status (especially chronic pancreatitis, cholelithiasis and diabetes mellitus). Apart from factors with a positive association which increase the risk for development of pancreatic cancer, there are inversely associated factors with protective effects, in particular nutrition and sufficient physical activity [6].

The objective of the present study was to assess the relationship between nutrition and pancreatic cancer.

## Materials and methods

A case-control study was performed in the Czech Republic in 2006–2009, involving three centers in Olomouc, Ostrava and Ceske Budejovice. It comprised a total of 530 persons, of whom 310 had pancreatic cancer and 220 were controls. The numbers of pancreatic cancer patients and controls recruited in individual centers are shown in Tab. 1.

Altogether, there were 303 males and 227 females selected in the centers (University Hospital Olomouc, University Hospital Ostrava, Hospital Ceske Budejovice) from patients newly diagnosed with pancreatic cancer living in the particular region for at least one year (majority of controls – 98% was living in the

area for more than 20 years). Controls were addressed in cooperation with selected general practitioners. The population-based control group comprised of individuals from the same regions as cases; their age ( $\pm 3$  years), gender and health status (individuals without oncologic or life-threatening diagnose) were matched. From general practitioners' databases, suitable control subjects were selected (more than one control for one case). One randomly selected control from this list was contacted. In case that control subject refused to participate, another suitable control from this list was contacted after that. Control willing to participate was invited for interview (they did not visit the general practitioner, they were selected from registered patients and then invited for interview). In case that the invited control did not attend, control was selected from patients visiting the general practitioner for a minor health condition, routine health examination, mandatory examination required for driving license or workers' or preventive purpose. Individuals that agreed to participate were invited for an interview to the study center (participation was high with refusal rate under 10%). Given the difficulties with enrollment of population-based controls, they were fewer in number (71%) than pancreatic cancer patients. Data were obtained directly from each participant in an interview with a trained interviewer and entered into a standardized questionnaire. This contained questions on lifestyle, education, health status, dietary habits and leisure-time physical activity. Also included were questions on body height and weight in different periods of life to calculate BMI. The values for BMI calculations were ascertained for 20 and 40 years of age and two years prior to the disease onset (or, in controls, two years prior to the interview) and at the time of interview. In control group, BMI values were validated from medical records. The analysis was carried out using BMI values two years prior to the disease onset (or the interview in controls), assuming that the weight was not affected by the disease. Each food item was classified into one of six categories according to the frequency

**Tab. 1. Proportions of cases and controls in individual centers.**

| Center           | Controls | Cases | Total | Percentage of controls |
|------------------|----------|-------|-------|------------------------|
| Olomouc          | 60       | 72    | 132   | 83                     |
| Ostrava          | 60       | 64    | 124   | 93                     |
| Ceske Budejovice | 100      | 174   | 274   | 57                     |
| total            | 220      | 310   | 530   | 71                     |

of consumption: never (0), less often than once a month (1), 2–3 times a month (2), 1–2 times a week (3), 3–4 times a week (4), 5–6 times a week (5). The vegetable and fruit categories and consumption frequencies were combined because of a lack of adequate cell counts. The groups analyzed were: fresh vegetables, cooked vegetables, preserved (pickled) vegetables and fresh fruit. Consumption was categorized as high frequency (category 3–5) and low frequency (category 0–2). One portion was one piece or approximately 100 grams. The reference group was the lowest frequency.

Given the difficulties with assessing dietary factors and size of the group, the analysis involved responses to the following question: Do you consume the food? Yes/no. The frequency of consumption was not analyzed as the potential associations are weak and with the group divided into smaller subgroups, the relationship would disappear.

The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc. All participants gave informed consent prior to their enrollment in the study.

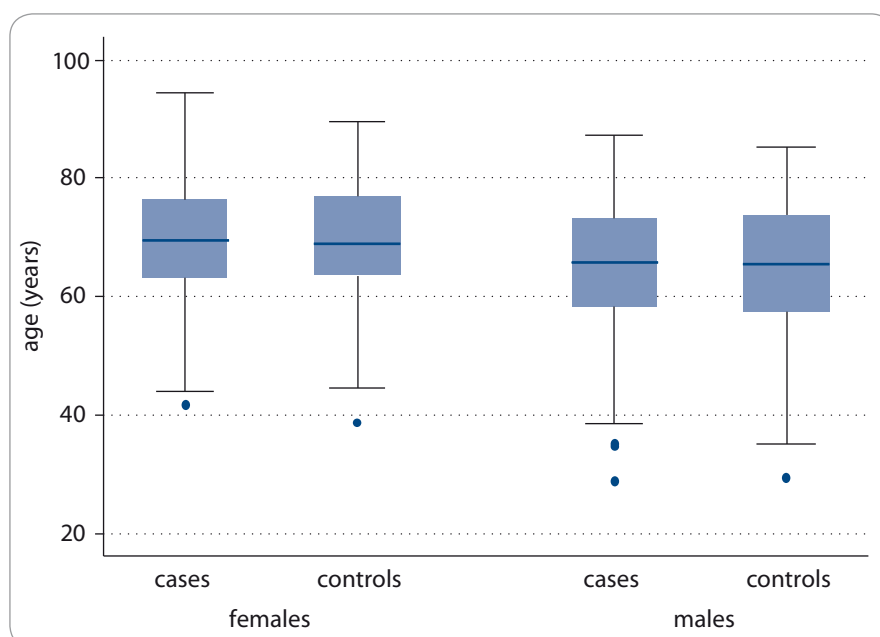
### Statistical method

The data were analyzed using a crude odds ratio (OR) and multivariate logistic regression with an adjusted OR and 95% CI. The logistic regression models were adjusted for the most important risk factor with respect to potential confounders. The statistical tests were evaluated at a 5% level of significance. The statistical analysis was performed with the STATA v. 10 software.

### Results

The age distribution of cases and controls is shown in Graph 1.

The initial analysis studied the effect of consumption of selected foods using a crude OR (Tab. 2). Only selected foods were included in the analysis, for which statistically significant differences were found with frequency distribution. The analysis revealed a positive association in case of ham consumption. A very strong protective effect was found in pickled cabbage, broccoli, cooked onion, toma-



Graph 1. Age distribution of cases and controls (box graph – median, 25<sup>th</sup> percentile (lower hinge) and 75<sup>th</sup> percentile (upper hinge)).

toes and carrot. As each food was analyzed separately, the overall results were provided by logistic regression analysis. The results obtained by logistic regression model analysis, being adjusted for the most important risk factors (age, gender, education, BMI, alcohol, smoking, diabetes mellitus, chronic pancreatitis, physical activity and consumption of selected foods), are shown in Tab. 3. The logistic regression model showed no effect of age, gender or BMI on the development of pancreatic cancer.

Given the small amount of data obtained for logistic regression model analysis, foods had to be grouped into larger categories (fish, cruciferous vegetables, cooked vegetables, raw vegetables, citrus fruit). Statistically significant protective associations were found in consumption of more than three portions of cooked vegetables per week and high consumption of citrus fruit (Tab. 3).

### Discussion

Pancreatic cancer is a serious oncologic disease with a poor prognosis (a 5-year survival of approximately 4%). The main risk factors associated with pancreatic cancer are smoking, nutrition, BMI, alcohol consumption, diabetes mellitus and chronic pancreatitis [7–11]. Foods

proven to influence pancreatic cancer risk include meat, processed meat, fruit and vegetables. The type and preparation of foods are also important; namely cooking may produce carcinogenic substances.

### Red and processed meat

The effect of increased consumption of meat, in particular red and processed meat, has been addressed by numerous studies [12–22] and the association is one of the most frequently found ones. Interesting results were reported in a Polish study by Jarosz et al. on the influence of diet on pancreatic cancer between 1960 and 2008. The incidence of pancreatic cancer correlated with the consumption of red meat (correlation coefficients of 0.67 and 0.48 among males and females, resp.) [23].

In a US multiethnic study, **pork** intake was associated with a 50% increase in risk. The strongest association was with **processed meat**, with individuals with the highest intake having a 68% increased risk compared with those with the lowest consumption (RR 1.68; 95% CI 1.35–2.07;  $p < 0.01$ ). However, the study failed to find an association between intake of **poultry, fish, dairy products, eggs, total fat, saturated fat or cholesterol** and pancreatic cancer risk. A sta-

Tab. 2. Association between individual food types and pancreatic cancer – a crude OR.

| Foods            | Frequent consumption | Pancreatic cancer |     | Crude OR (95% CI) | p       |
|------------------|----------------------|-------------------|-----|-------------------|---------|
|                  |                      | no                | yes |                   |         |
| red meat         | no                   | 6                 | 27  | 0.28 (0.11–0.70)  | 0.006   |
|                  | yes                  | 213               | 271 |                   |         |
| fish             | no                   | 14                | 46  | 0.37 (0.20–0.69)  | 0.002   |
|                  | yes                  | 205               | 250 |                   |         |
| smoked meat      | no                   | 36                | 75  | 0.58 (0.37–0.91)  | 0.016   |
|                  | yes                  | 184               | 223 |                   |         |
| ham              | no                   | 177               | 200 | 2.02 (1.34–3.04)  | 0.001   |
|                  | yes                  | 43                | 98  |                   |         |
| grilled sausages | no                   | 150               | 230 | 0.61 (0.41–0.91)  | 0.016   |
|                  | yes                  | 70                | 66  |                   |         |
| grilled fish     | no                   | 136               | 213 | 0.63 (0.43–0.92)  | 0.015   |
|                  | yes                  | 84                | 83  |                   |         |
| other fish       | no                   | 75                | 146 | 0.53 (0.37–0.76)  | 0.001   |
|                  | yes                  | 144               | 148 |                   |         |
| cheese           | no                   | 22                | 65  | 0.43 (0.26–0.73)  | 0.002   |
|                  | yes                  | 159               | 204 |                   |         |
| pickled cabbage  | no                   | 19                | 68  | 0.32 (0.19–0.55)  | < 0.001 |
|                  | yes                  | 201               | 229 |                   |         |
| broccoli         | no                   | 67                | 162 | 0.37 (0.25–0.53)  | < 0.001 |
|                  | yes                  | 153               | 136 |                   |         |
| brussels sprouts | no                   | 100               | 163 | 0.69 (0.49–0.98)  | 0.038   |
|                  | yes                  | 120               | 135 |                   |         |
| celery           | no                   | 45                | 106 | 0.47 (0.31–0.70)  | < 0.001 |
|                  | yes                  | 175               | 193 |                   |         |
| cooked onion     | no                   | 13                | 90  | 0.14 (0.08–0.27)  | < 0.001 |
|                  | yes                  | 205               | 206 |                   |         |
| raw onion        | no                   | 45                | 103 | 0.49 (0.32–0.73)  | 0.001   |
|                  | yes                  | 175               | 193 |                   |         |
| radish           | no                   | 28                | 91  | 0.33 (0.21–0.52)  | < 0.001 |
|                  | yes                  | 192               | 205 |                   |         |
| raw carrots      | no                   | 22                | 75  | 0.33 (0.20–0.56)  | < 0.001 |
|                  | yes                  | 198               | 222 |                   |         |
| cooked carrots   | no                   | 16                | 55  | 0.35 (0.19–0.62)  | < 0.001 |
|                  | yes                  | 204               | 242 |                   |         |
| tomatoes         | no                   | 9                 | 39  | 0.28 (0.13–0.60)  | 0.001   |
|                  | yes                  | 211               | 259 |                   |         |
| ketchup          | no                   | 32                | 115 | 0.27 (0.17–0.42)  | < 0.001 |
|                  | yes                  | 188               | 182 |                   |         |
| grapefruits      | no                   | 13                | 90  | 0.66 (0.45–0.98)  | 0.042   |
|                  | yes                  | 205               | 206 |                   |         |
| orange juice     | no                   | 100               | 184 | 0.51 (0.36–0.72)  | < 0.001 |
|                  | yes                  | 120               | 112 |                   |         |
| tomato juice     | no                   | 164               | 249 | 0.55 (0.36–0.85)  | 0.008   |
|                  | yes                  | 56                | 47  |                   |         |

OR – odds ratio

tistically significant increase was associated with intake of saturated fat from meat but not from dairy products [24].

In an Italian study, frequent meat consumption was associated with a twofold risk for pancreatic cancer [16]. A Dutch cohort study, on the other hand, did not find any association with intake of red meat, other types of meat, fish or eggs [8,25]. A positive association was observed for the highest consumption of animal proteins [26].

It is not uncommon that increased intake of meat, especially fat meat, is associated with increased consumption of fat and saturated fatty acids. A large NIH-AARP reported increased pancreatic cancer risk with higher consumption of total fat and saturated fats; the strongest association was observed with fat from animal food sources [27]. However, the relationship was not observed in other cohort studies [22,24,25,28]. The positive association with processed meat may be due to carcinogens produced during cooking [24]. The present study showed a 2.5-fold increased OR with higher intake of ham; no relationship was found for the other meat products.

### Fish

The association between fish consumption and the incidence of pancreatic cancer varies depending on the type of fish consumed. As in red meat, cooking fish may produce chemicals related to carcinogenesis [29–31]. Seven prospective cohort studies found fish consumption to be associated with both incidence and mortality of pancreatic cancer [24,28,29,32–35]. High non-fried fish intake was shown to be a protective factor for pancreatic cancer (HR 0.55; 95% CI 0.34–0.88;  $p = 0.045$ ) in the American VITAL Cohort Study [29]. When all preparation methods and shellfish were included in the analysis, no protective effect was observed [29]. Similarly, no association between fish consumption and pancreatic cancer risk was found in the present study.

### Cheese

A statistically significant positive association of pancreatic cancer risk with in-

**Tab. 3. Logistic regression model analysis of selected risk factors (adjusted for age, gender, education, BMI, alcohol, smoking, diabetes mellitus, chronic pancreatitis, physical activity and consumption of selected foods).**

| Risk factor                | Consumption | OR          | 95% CI           | p            |
|----------------------------|-------------|-------------|------------------|--------------|
| red meat                   | low         | 1*          |                  |              |
|                            | high        | 0.62        | 0.17–2.27        | 0.472        |
| fish                       | low         | 1*          |                  |              |
|                            | high        | 0.76        | 0.31–1.87        | 0.545        |
| smoked meat                | low         | 1*          |                  |              |
|                            | high        | 1.17        | 0.58–2.38        | 0.659        |
| ham                        | low         | 1*          |                  |              |
|                            | high        | <b>2.52</b> | <b>1.40–4.56</b> | <b>0.002</b> |
| grilled sausages           | low         | 1*          |                  |              |
|                            | high        | 1.27        | 0.69–2.34        | 0.450        |
| grilled fish               | low         | 1*          |                  |              |
|                            | high        | 0.74        | 0.43–1.29        | 0.293        |
| cheese                     | low         | 1*          |                  |              |
|                            | high        | 0.64        | 0.33–1.21        | 0.172        |
| broccoli, brussels sprouts | low         | 1*          |                  |              |
|                            | high        | 0.85        | 0.49–1.47        | 0.558        |
| pickled cabbage            | low         | 1*          |                  |              |
|                            | high        | 0.52        | 0.23–1.17        | 0.112        |
| cooked vegetables**        | no          | 1*          |                  |              |
|                            | low         | 0.42        | 0.11–1.66        | 0.218        |
|                            | moderate    | <b>0.28</b> | <b>0.08–0.95</b> | <b>0.041</b> |
| raw vegetables***          | high        | <b>0.16</b> | <b>0.05–0.55</b> | <b>0.003</b> |
|                            | no          | 1*          |                  |              |
|                            | low         | 0.85        | 0.27–2.73        | 0.790        |
| citrus fruits              | high        | 0.65        | 0.20–2.14        | 0.476        |
|                            | low         | 1*          |                  |              |
|                            | high        | <b>0.46</b> | <b>0.23–0.90</b> | <b>0.024</b> |

1\* – reference category

Frequency of consumption

a) low/high: low consumption (never to 2–3 times a month), high consumption (more than 3 times a week);

b) \*\* frequency of consumption low/moderate/high: no consumption (never – less than once a month), low consumption (less than once a week), moderate consumption (1–2 times a week), high consumption (more than 3 times a week);

c) \*\*\* frequency of consumption no/low/high: no consumption (less than once a month), low consumption (once a month – twice a week), high consumption (more than 3 times a week).

creased saturated fat intake from dairy products (HR 1.19; 95% CI 1.01–1.42;  $p = 0.005$ ) was found in a large prospective NIH-AARP study [27]. The

present analysis suggested a protective effect of higher cheese intake but the result was not statistically significant.



## Vegetables

Fruit and vegetable consumption is a protective factor for numerous cancers, with varied effects in different tumor locations. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Joint Committee [36] as well as the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy [37] concluded that fruit and vegetable consumption clearly has a protective effect on the development of pancreatic cancer. However, outcomes of individual studies are inconsistent. While some cohort studies found an inverse association with vegetable intake, the effect was not confirmed by others [38]. A Finnish study attempted to quantify the effect of high vs. low intake of fruit and vegetables on cancer risk [39]. While their review reported a statistically significant inverse association with high fruit intake (mean RR 0.72; range 0.07–0.92), the protective effect of vegetables was just below the level of statistical significance (mean RR 0.80; range 0.32–1.03) [39]. An American case-control study on fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk found protective effects of total fruit (OR 0.57; range 0.37–0.86), total vegetable (OR 0.56; range 0.37–0.84), dark green vegetable (OR 0.43; range 0.28–0.65), deep yellow vegetable (OR 0.58; range 0.39–0.86), tomato (OR 0.57; range 0.38–0.86) and orange/grapefruit juice consumption (OR 0.52; range 0.35–0.79) [40]. Higher consumption of fruit and vegetables (except potatoes and starchy vegetables) is associated with a lower risk for pancreatic cancer, and the association follows a dose-dependent pattern. Thus, the results support promoting a healthy diet as a pancreatic cancer prevention strategy [40]. An inverse association between high fruit and vegetable intake and pancreatic cancer risk was also reported in a San Francisco case-control study [12] as well as in numerous other studies [13–17,41–46].

Consumption of cruciferous vegetables has been reported as a protective factor for many cancers. Nearly 50% reduction in pancreatic risk was associated with fresh fruit and cruciferous vegetables in a Canadian study [41]. Regular

weekly intake of one or more portions of cruciferous vegetables could protect against pancreatic cancer. Results of a study by Bosetti et al., albeit statistically insignificant, also suggested a potential protective effect (OR 0.84; 95% CI 0.61–1.14) [47]. In the present study, however, the protective effect of cruciferous vegetable intake was not confirmed by logistic regression but it was shown by the crude OR.

## Fruit

Similarly to vegetables, fruit has been claimed as a protective factor for numerous cancers. The protective effect of fruit and vegetable intake was reported in case-control studies but not in cohort studies [8]. According to a study by Jarosz et al., in 1990–2008, pancreatic cancer morbidity correlated with the consumption of fruit (correlation coefficients of –0.62 and –0.50 among males and females, resp. [23]. The aforementioned Canadian case-control study found 49% risk reduction in males consuming high amounts of fruit and vegetables [41]. A negative correlation was observed for diet rich in sugars (mainly derived from fruit) [26]. A European prospective cohort study suggested that higher consumption of fruit and vegetables was not associated with decreased risk of pancreatic cancer [48].

Another protective factor against pancreatic cancer, as stated in some studies, is citrus fruit intake. However, the results are inconsistent, with a statistically significant protective effect being only shown in case-control studies [49]. In accordance with some studies, the present study found a 54% risk reduction using analysis with adjusted OR, and the result was statistically significant.

Although some studies have revealed the risk of developing pancreatic cancer to be lower in people consuming plenty of fruits and vegetables, it will be reasonable to reconsider their interpretation; people who consume fruits and vegetables regularly smoke less. Therefore, there is no surprise in conclusions reached in a study that ‘head to head’ opposed the so-called prudent diet vs. Western diet and proved the same risk of pancreatic cancer in both groups [50].

Several studies have been concerned with specific dietary patterns with respect to pancreatic cancer [24,41,51–53]. So far, however, the study results have been rather inconsistent, with a potential benefit of prudent diet being reported in two cohort studies [24,53] and one case-control study [41] but no association being found by four cohort studies [24,51,54] and one case-control study [41]. Diet rich in **fruit and vegetables, fish, pulses, whole grains and low-fat foods** was associated with approximately 50% reduction of the relative risk of pancreatic cancer in males (OR 0.51; 95% CI 0.31–0.84;  $p = 0.001$ ) and females (OR 0.51; 95% CI 0.29–0.90;  $p = 0.04$ ) [52]. The **Western pattern diet**, characterized by high intakes of red and processed meat, potato chips, sugary beverages, sweets, high-fat dairy products, eggs and refined grains, was associated with a 2.4-fold increased risk of pancreatic cancer in males (95% CI 1.3–4.2;  $p = 0.008$ ) but not in females [52].

A role may also be played by carcinogenic substances present in the diet, for example heterocyclic amines [55]. Although studies suggest a significant impact of carcinogens and mutagens in average individuals [56], the level of the risk cannot be confirmed by current methods.

It is likely that potential benefits from the diet are due to a combination of food constituents rather than single components acting in isolation. Future efforts need to recognize the integrative nature of dietary exposures and attempt to study nutrients in the larger context of the foods and diets in which they are consumed [22].

## Strengths and weaknesses of the study

The case-control study included incident cases of pancreatic cancer and population control group. If prevalent cases were selected, identified factors may be related more to survival with the disease than to development of the disease (incidence).

Design of case-control studies is prone to a variety of biases (selection, interviewer, recall, misclassification, etc.)

and thus results interpretation should be carefully considered. Our findings are strengthened by the use of a population control group. The presented analysis was limited by the use of a questionnaire that is information self-reported by subjects enrolled in the study and thus potentially biased. The bias was minimized by the facts that the same type of standardized questionnaire was used for both pancreatic cancer patients and control subjects and that it was filled in by a trained interviewer. Interviewer was not blinded to disease status (blinding was not possible due to character of the disease and place of interview). Recall bias is always a concern in case-control design as cases can recall exposure easier than controls. Recall in control group was limited by the use of data from general practitioner databases. However, in some cases, verification was not possible and we had to rely solely on data reported by the subjects. Relationship between nutrition and risk of cancer can be also modified by confounding factors. Main confounders (obesity, smoking, health status) were assessed together with nutrition and models of logistic regression were used to adjust for these main confounders. In spite of certain limitations, the analysis provided findings consistent with earlier studies and thus suggested potential associations.

## Conclusion

Nutrition is one of the most important risk factors for the development of cancer. It is estimated that the incidence rates may be reduced by 30–40% if recommended dietary patterns are followed. The present study aimed to assess the role of selected dietary factors with respect to pancreatic cancer. The overall results showed protective effects of moderate and high intake of cooked vegetables and a high consumption of citrus fruit. On the other hand, ham intake resulted in an OR increased by 152%. However, the association should be confirmed in prospective analytical studies.

## References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2013. [online]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita 2005. Version 7.0. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
3. Hucl T. Karcinom pankreatu. Gastroent Hepatol 2012; 66(5): 350–356.
4. Han SS, Jang JY, Kim SW et al. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. Pancreas 2006; 32(3): 271–275.
5. Lefler J. Karcinom pankreatu 2005 současný stav problematiky diagnostiky a léčby. Intern Med Prax 2005; 7(7–8): 360–363.
6. Bao Y, Michaud DS. Physical activity and pancreatic cancer risk: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(10): 2671–2682.
7. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. Dig Dis 2010; 28(4–5): 645–656.
8. Nitsche C, Simon P, Weiss FU et al. Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Dig Dis 2011; 29(2): 235–242. doi: 10.1159/000323933.
9. Urayama KY, Holcatova I, Janout V et al. Body mass index and body size in early adulthood and risk of pancreatic cancer in a central European multicenter case-control study. Int J Cancer 2011; 129(12): 2875–2884. doi: 10.1002/ijc.25959.
10. Bracci PM. Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiologic evidence and biologic mechanisms. Mol Carcinog 2012; 51(1): 53–63. doi: 10.1002/mc.20778.
11. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. J Sur Oncol 2013; 107(1): 1–7. doi: 10.1002/jso.23149.
12. Chan JM, Wang F, Holly EA. Pancreatic cancer, animal protein and dietary fat in a population-based study, San Francisco Bay Area, California. Cancer Causes Control 2007; 18(10): 1153–1167.
13. Olsen GW, Mandel JS, Gibson RW et al. A case-control study of pancreatic cancer and cigarettes, alcohol, coffee and diet. Am J Public Health 1989; 79(8): 1016–1019.
14. Lyon JL, Slatery ML, Mahoney AW et al. Dietary intake as a risk factor for cancer of the exocrine pancreas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993; 2(6): 513–518.
15. Ghadirian P, Nkondjock A. Consumption of food groups and the risk of pancreatic cancer: a case-control study. J Gastrointest Cancer 2010; 41(2): 121–129. doi: 10.1007/s12029-009-9127-2.
16. Polesel J, Talamini R, Negri E et al. Dietary habits and risk of pancreatic cancer: an Italian case-control study. Cancer Causes Control 2010; 21(4): 493–500. doi: 10.1007/s10552-009-9480-2.
17. Anderson KE, Sinha R, Kulldorff M et al. Meat intake and cooking techniques: associations with pancreatic cancer. Mutat Res 2002; 506–507: 225–231.
18. Fernandez E, La Vecchia C, Decarli A. Attributable risks for pancreatic cancer in northern Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5(1): 23–27.
19. Bueno deMesquita HB, Maisonneuve P, Runia S et al. Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a populationbased case-control study in The Netherlands. Int J Cancer 1991; 48(4): 540–549.
20. Falk RT, Pickle LW, Fonham ET et al. Lifestyle risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: a case-control study. Am J Epidemiol 1988; 128(2): 324–336.
21. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail M et al. A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. PLoS Med 2007; 4(12): e325.
22. Gibson TM, Ferrucci LM, Tangrea JA et al. Epidemiological and clinical studies of nutrition. Semin Oncol 2010; 37(3): 282–296. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.05.011.
23. Jarosz M, Sekula W, Rychlik E. Influence of diet and tobacco smoking on pancreatic cancer incidence in Poland in 1960–2008. Gastroenterol Res Pract 2012; 2012: 682156. doi: 10.1155/2012/682156.
24. Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP et al. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the Multiethnic Cohort Study. J Natl Cancer Inst 2005; 97(19): 1458–1465.
25. Heinen MM, Verhage BA, Goldbohm RA et al. Meat and fat intake and pancreatic cancer risk in the Netherlands Cohort Study. Int J Cancer 2009; 125(5): 1118–1126. doi: 10.1002/ijc.24387.
26. Lucenteforte E, Talamini R, Bosetti C et al. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and pancreatic cancer. Eur J Cancer 2010; 46(3): 581–587. doi: 10.1016/j.ejca.2009.09.024.
27. Thiebaut AC, Jiao L, Silverman DT et al. Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. J Natl Cancer Inst 2009; 101(14): 1001–1011. doi: 10.1093/jnci/djp168.
28. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC et al. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. Am J Epidemiol 2003; 157(12): 1115–1125.
29. He K, Xun P, Brasky TM et al. Types of fish consumed and fish preparation methods in relation to pancreatic cancer incidence: the VITAL Cohort Study. Am J Epidemiol 2013; 177(2): 152–160. doi: 10.1093/aje/kws232.
30. Anderson KE, Kadlubar FF, Kulldorff M et al. Dietary intake of heterocyclic amines and benzo(a)pyrene: associations with pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(9): 2261–2265.
31. Stolzenberg-Solomon RZ, Cross AJ, Silverman DT et al. Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIH-AARP cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16(12): 2664–2675.
32. Zheng W, McLaughlin JK, Gridley G et al. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). Cancer Causes Control 1993; 4(5): 477–482.
33. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR et al. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. Am J Epidemiol 2002; 155(9): 783–792.
34. Larsson SC, Hakansson N, Permert J et al. Meat, fish, poultry and egg consumption in relation to risk of pancreatic cancer: a prospective study. Int J Cancer 2006; 118(11): 2866–2870.
35. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A et al. Dietary habits and pancreatic cancer risk in a cohort of middle-aged and elderly Japanese. Nutr Cancer 2006; 56(1): 40–94.
36. Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research 1997. Nutrition 1999; 15(6): 523–526.
37. Nutritional aspects of the development of cancer. Report of the Working Group on Diet and Cancer of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Rep Health Soc Subj (Lond) 1998; 48(i–xiv): 1–274.
38. Larsson SC, Hakansson N, Naslund I et al. Fruit and vegetable consumption in relation to pancreatic cancer risk: a prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(2): 301–305.
39. Vainio H, Weiderpass E. Fruit and vegetables in cancer prevention. Nutr Cancer 2006; 54(1): 111–142.
40. Jansen RJ, Robinson DP, Stolzenberg-Solomon RZ et al. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with having pancreatic cancer. Cancer Causes Control 2011; 22(12): 1613–1625. doi: 10.1007/s10552-011-9838-0.
41. Nkondjock A, Krewski D, Johnson KC et al. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer. Int J Cancer 2005; 114(5): 817–823.
42. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. J Natl Cancer Inst 1998; 90(22): 1710–1719.

43. Baghurst PA, McMichael AJ, Slavotinek AH et al. A case-control study of diet and cancer of the pancreas. *Am J Epidemiol* 1991; 134(2): 167–179.
44. Norell SE, Ahlbom A, Erwald R et al. Diet and pancreatic cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986; 124(6): 894–902.
45. Gold EB, Gordis L, Diener MD et al. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1985; 55(2): 460–467.
46. Ji BT, Chow WH, Gridley G et al. Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study in Shanghai China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4(8): 885–893.
47. Bosetti C, Filomeno M, Riso P et al. Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol* 2012; 23(8): 2198–2203. doi: 10.1093/annonc/mdr604.
48. Vrieling A, Verhage BA, van Duijnhoven FJ et al. Fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2009; 124(8): 1926–1934. doi: 10.1002/ijc.24134.
49. Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and pancreatic cancer risk: a quantitative systematic review. *Pancreas* 2009; 38(2): 168–174. doi: 10.1097/MPA.0b013e318188c497.
50. Dobrila-Dintinjana R, Vanis N, Dintinjana M et al. Etiology and oncogenesis of pancreatic carcinoma. *Coll Antropol* 2012; 36(3): 1063–1067.
51. Michaud DS, Skinner HG, Wu K et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(7): 518–524.
52. Chan JM, Gong Z, Holly EA et al. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer in a large population-based case-control study in the San Francisco Bay Area. *Nutr Cancer* 2013; 65(1): 157–164. doi: 10.1080/01635581.2012.725502.
53. Jiao L, Mitrou PN, Reedy J et al. A combined healthy lifestyle score and risk of pancreatic cancer in a large cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169(8): 764–770. doi: 10.1001/archinternmed.2009.46.
54. Inoue-Choi M, Flood A, Robien K et al. Nutrients, food groups, dietary patterns, and risk of pancreatic cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(4): 711–714. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0026.
55. Ericson U, Wirfält E, Mattisson I et al. Dietary intake of heterocyclic amines in relation to socio-economic, lifestyle and other dietary factors: estimates in a Swedish population. *Public Health Nutr* 2007; 10(6): 616–627.
56. Ferguson LR. Natural and human-made mutagens and carcinogens in the human diet. *Toxicology* 2002; 181–182: 79–82.

# Vliv předoperační radiochemoterapie na hustotu CD8<sup>+</sup> tumor infiltrujících lymfocytů adenokarcinomu rekta

## Changes in the CD8<sup>+</sup> Density of Tumor Infiltrating Lymphocytes after Neoadjuvant Radiochemotherapy in Patients with Rectal Adenocarcinoma

Buka D.<sup>1</sup>, Dvořák J.<sup>2</sup>, Sitorová V.<sup>3</sup>, Hátlová J.<sup>3</sup>, Richter I.<sup>4</sup>, Sirák I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>3</sup> Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

<sup>4</sup> Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

### Souhrn

**Východiska:** Cílem této studie je retrospektivně zhodnotit imunomodulační účinek předoperační radiochemoterapie lokálně pokročilého karcinomu rekta imunohistochemickým vyšetřením hustoty CD8<sup>+</sup> tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) v endobiopsii před předoperační radiochemoterapií a u stejných pacientů v chirurgickém resekátu po předoperační radiochemoterapii. **Pacienti a metody:** Do studie bylo zařazeno 53 pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta léčených předoperační radiochemoterapií. **Výsledky:** Medián hustoty CD8<sup>+</sup> TIL v endobiopsii před radiochemoterapií činil 12 (1–232) CD8<sup>+</sup> TIL a v chirurgickém resekátu po radiochemoterapii 18 (1–319) CD8<sup>+</sup> TIL. V průběhu předoperační radiochemoterapie došlo u 30 (57 %) pacientů k nárůstu hustoty CD8<sup>+</sup> TIL, u 18 (34 %) pacientů došlo k poklesu, u jednoho pacienta zůstala hustota CD8<sup>+</sup> TIL zachována, u čtyř pacientů nebylo možné změnu hustoty CD8<sup>+</sup> TIL hodnotit. Pacienti s nárůstem CD8<sup>+</sup> TIL po radiochemoterapii měli statisticky nesignifikantní 2,5krát delší medián celkového přežití. **Závěr:** V hodnoceném souboru nebyl prokázán prediktivní ani prognostický význam hustoty CD8<sup>+</sup> TIL u pacientů léčených předoperační radiochemoterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta, což může být způsobeno limitovaným počtem pacientů.

### Klíčová slova

adenokarcinom rekta – předoperační léčba – radiochemoterapie – imunoscóre – CD8<sup>+</sup> tumor infiltrující lymfocyty

Práce byla podpořena projektem PRVOUK P37/01 a PRVOUK P37/11.

This study was supported by project PRVOUK P37/01 and PRVOUK P37/11.

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. David Buka**  
Klinika onkologie a radioterapie  
LF UK a FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: davidbuka@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 11. 2015

Přijato/Accepted: 9. 1. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016204>



## Summary

**Background:** The goal of this study is to examine the effect of neoadjuvant radiochemotherapy on the density of CD8<sup>+</sup> tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in endoscopic biopsies and resection specimens from patients with rectal adenocarcinoma before and after therapy. **Patients and Methods:** In total, 53 patients with locally advanced rectal cancer were studied. **Results:** The median density of CD8<sup>+</sup> TILs in pretreatment biopsies was 12 (1–232) and that in surgical specimens after radiochemotherapy was 18 (1–319). During radiochemotherapy, the density of CD8<sup>+</sup> TILs increased in 30 patients (57%), decreased in 18 (34%), and did not change in one. It was not possible to assess the dynamics of CD8<sup>+</sup> TILs density in four patients. The increased density of CD8<sup>+</sup> TILs after radiochemotherapy was associated with a median survival rate 2.5 times longer than that associated with no increase in density. **Conclusion:** In the present study, the density of CD8<sup>+</sup> TILs in endoscopic biopsies before radiochemotherapy, the density in resection specimens after radiochemotherapy, or in changes in the density after radiochemotherapy showed no predictive or prognostic significance. However, studying a larger number of patients may show that CD8<sup>+</sup> TILs density is of predictive or prognostic significance.

## Key words

rectal adenocarcinoma – preoperative treatment – radiochemotherapy – immunoscore – CD8<sup>+</sup> tumor infiltrating lymphocytes

## Úvod

V současné době je standardem léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta předoperační radiochemoterapie s konkomitantním 5-fluorouracilem (5-FU) nebo kapecitabinem, radikální operace a adjuvantní chemoterapie. Alternativou u vybraných pacientů může být akcelerovaný režim předoperační radioterapie následovaný radikální operací a adjuvantní chemoterapií. Zvýšení účinnosti radiochemoterapie lokálně pokročilého karcinomu rekta se očekává od potenciace dalšími léky a individualizací léčby dle biomarkerů [1,2].

S klinickými úspěchy imunoterapie zaměřené na kontrolní body imunitní reakce je v poslední době zvýšená pozornost věnována účinkům radioterapie na buňky imunitního systému v nádorovém mikroprostředí [3,4]. V radiobiologii dochází k významnému posunu v chápání účinků radioterapie z tradičních „4R“ (reparace, repopulace, redistribuce, reoxygenace) na současnou „4R + 3E“ (elimination, equilibrium, escape). Zjednodušeně řečeno to znamená, že současná radiobiologie se již nezaměřuje pouze na zlomy DNA v nádorové buňce způsobené ionizujícím zářením, ale i na účinky ionizujícího záření na okolní imunokompetentní buňky. Při poškození buňky ionizujícím zářením se do mezibuněčného prostoru uvolňuje DNA a ATP (adenosin-trifosfát, energetická molekula), které by se extracelulárně vůbec neměly nacházet [5,6]. To silně přitahuje dendritické buňky, které se aktivují, migrují do lymfatických uzlin, kde aktivují naivní T lymfocyty na cytotoxické CD8<sup>+</sup> T lym-

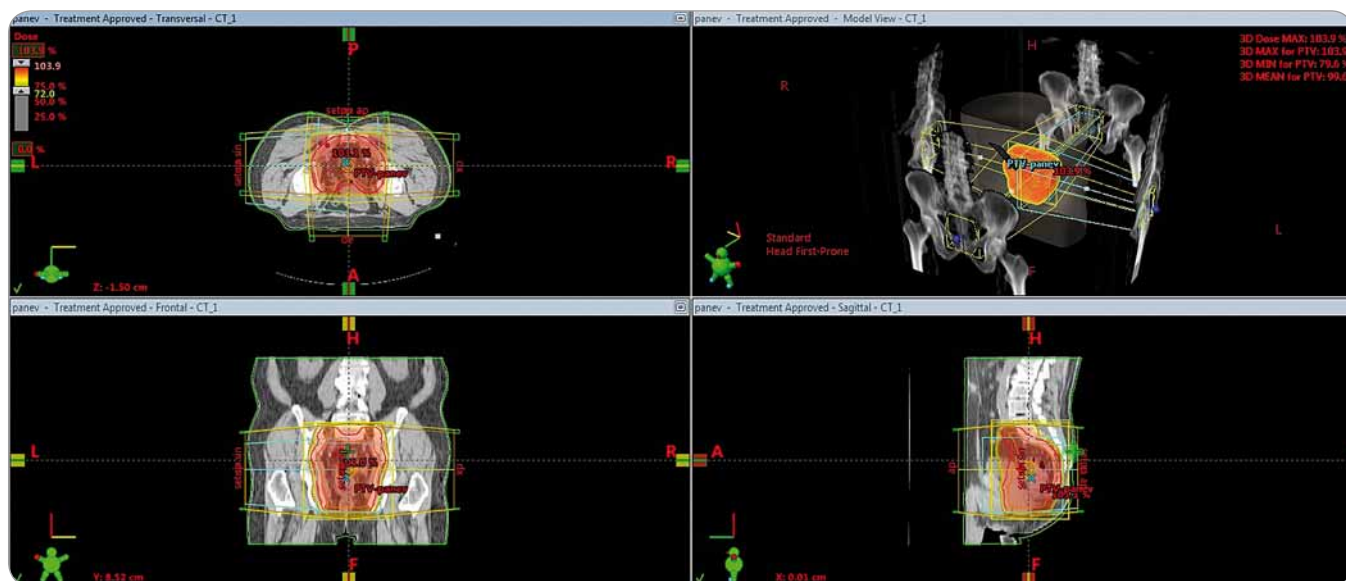
focyty, které migrují do nádoru. Hlavním mechanismem protinádorové imunity je likvidace nádorových buněk CD8<sup>+</sup> T lymfocyty [7]. Dle preklinických studií se CD8<sup>+</sup> T lymfocyty významně podílejí na účincích radioterapie v ozařovaném poli [8]. Intenzivně je také studován význam CD8<sup>+</sup> T lymfocytů při abskorpálních účincích radioterapie (účinky radioterapie na nádorová ložiska a zdravé tkáně anatomicky vzdálené od ozařovaného pole) při současné imunoterapii blokující CTLA-4 nebo PD-1 [9]. Zatímco v rozmezí let 1960–2014 lze v literatuře dohledat pouze 23 kazuistik abskorpálních účinků samotné radioterapie, které se zpětně jeví spíše jako spontánní remise, při kombinaci radioterapie s imunoterapií zaměřenou na kontrolní body imunitního systému v posledních letech exponenciálně přibýlo podrobně zdokumentovaných případů abskorpálních účinků radioterapie [10,11].

V nádorovém mikroprostředí je přítomno široké spektrum buněk imunitního systému. Zatímco hojná přítomnost cytotoxických T lymfocytů, paměťových lymfocytů a T<sub>H1</sub> lymfocytů v nádorovém mikroprostředí bývá pravidelně spojena s prodlouženým přežitím bez příznaků onemocnění (disease-free survival – DFS), nádorově specifickým přežitím (disease-specific survival – DSS) a celkovým přežitím (overall survival – OS) u primárních nádorů různých anatomických lokalit (kolorektální karcinom, melanom, karcinom prsu, plic, žaludku, jícnu, močového měchýře, pankreatu, hlavy a krku a další) i odlišných histologických typů (adenokarcinom, dlaždico-

buněčný karcinom, velkobuněčný karcinom, melanom), prognostický význam B lymfocytů, NK buněk, myeloid-derived-suppressor cells (MDSC), mikro-fágů, T<sub>H2</sub>, T<sub>H17</sub> a T<sub>REG</sub> se u různých primárních nádorů a rozdílných histologických typů liší [12,13].

Francouzský imunolog prof. Jerome Galon vypracoval metodiku vyšetření CD3<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) v invazivním okraji a v centru nádoru, nazvanou Imunoskóre. V invazivních okrajích nádoru, na rozdíl od centra nádoru, dochází k tvorbě epitel-mezenchymového přechodu, což je spojeno s expresí specifických antigenů, rozeznatelných imunitním systémem. Lepší prognostický význam by mělo ještě současné vyšetření paměťových, antigenem aktivovaných CD45<sup>RO+</sup> T lymfocytů a granzymu B, který spolu s perforinem tvoří hlavní obsah cytoplazmatických granule cytotoxických T lymfocytů a NK buněk. U těchto dvou vyšetření jsou však technické problémy, např. se silným šumem pozadí, které by snižovaly reprodukovatelnost těchto vyšetření při zavedení do rutinní praxe. Proto bylo do Imunoskóre zařazeno pouze vyšetření CD3<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> TIL. Imunoskóre prokázalo prognostický význam nejprve u kolorektálního karcinomu, následně u většiny typů solidních nádorů, jak primárních nádorů, tak i viscerálních (jaterních) a mozkových metastáz. V posledních letech je diskutována možnost rozšíření stávající TNM klasifikace o Imunoskóre na TNM-I [14].

Radioterapie a chemoterapie má velmi komplexní imunomodulační účinky, které ve výsledku nemusí být vždy jen



Obr. 1. Izodózní plán předoperační radioterapie dolního rekta T3 N0 M0.

imunosupresivní [15]. Při neoadjuvantní radiochemoterapii lokálně pokročilého karcinomu rekta nelze použít metodiku Imunoskóre v předléčebné endobiopsii, protože zpravidla není dost materiálu pro posouzení všech kritérií Imunoskóre (vyšetření hustoty TIL zvláště v invazivním okraji a zvláště v centru nádoru), lze však alespoň hodnotit hustotu cytotoxických CD8<sup>+</sup> T lymfocytů [12].

Cílem této práce je retrospektivně zhodnotit imunomodulační účinek předoperační radiochemoterapie lokálně pokročilého karcinomu rekta imunohistochemickým vyšetřením hustoty CD8<sup>+</sup> TIL v endobiopsii před předoperační radiochemoterapií a u stejných pacientů v chirurgickém resekátu po předoperační radiochemoterapii.

## Pacienti a metody

### Soubor pacientů

Do studie bylo zařazeno 53 pacientů (38 mužů a 15 žen) s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta, kteří byli léčeni na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové od února 2001 do listopadu 2006. Medián věku činil 63 (41–75) let. Medián předléčebné hladiny CEA byl 4,54 (0,2–62,39) µg/l. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0–5 cm) 19 pacientů, střední rektum (výše než 5–10 cm) 28 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) šest pacientů. Klinická TNM klasifikace před předoperační radio-

chemoterapií – II. stadium 16 pacientů a III. stadium 37 pacientů.

### Léčba

Předoperační radiochemoterapie sestávala z radioterapie na oblast malé pánve ze čtyř polí box technikou, lineárním urychlovačem, ložiskovou dávkou 45 Gy/25 frakcí/5krát týdně, následně boost 5,4 Gy/3 frakce zmenšenými poli (obr. 1), s potenciací 5-FU v dávce 200 mg/m<sup>2</sup>/den kontinuálně, po dobu radioterapie, s víkendovými přerušeními. Ve snaze o dosažení vysoké homogenity hodnoceného souboru nebyli do studie zařazeni pacienti léčení IMRT technikou, boostem brachyterapie nebo potenciací kapecitabinem. Všichni pacienti dokončili plánovanou dávku radioterapie. Dva pacienti nedokončili plánovanou potenciaci 5-FU z důvodu hematologické toxicity.

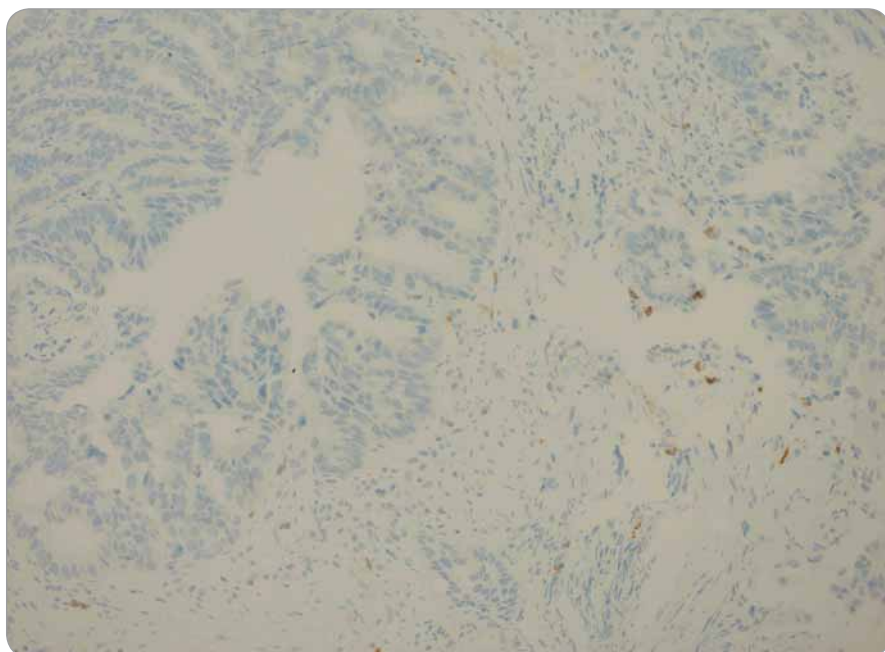
Chirurgický zákrok následoval 4–6 týdnů po ukončení předoperační radiochemoterapie. Po předoperační radiochemoterapii byla provedena radikální R0 resekce nádoru u 51 pacientů – radikální resekce nádoru se zachováním anu u 22 pacientů a abdominoperianální amputace rekta u 29 pacientů. Radikální resekce s mikroskopicky pozitivními okraji byla u dvou pacientů – u jednoho pacienta se zachováním anu a jednoho pacienta po abdominoperianální amputaci rekta.

Patologická TNM klasifikace po předoperační radiochemoterapii – patologická kompletní remise byla verifikována u dvou pacientů, u dalších dvou pacientů bylo nalezeno pouze mikroskopické reziduum onemocnění, I. stadium 16 pacientů, II. stadium 18 pacientů, III. stadium 12 pacientů, IV. stadium tři pacienti, u IV. stadia se ve všech případech jednalo o metastázy jater zjištěné při operaci. Downstaging činil 64 %.

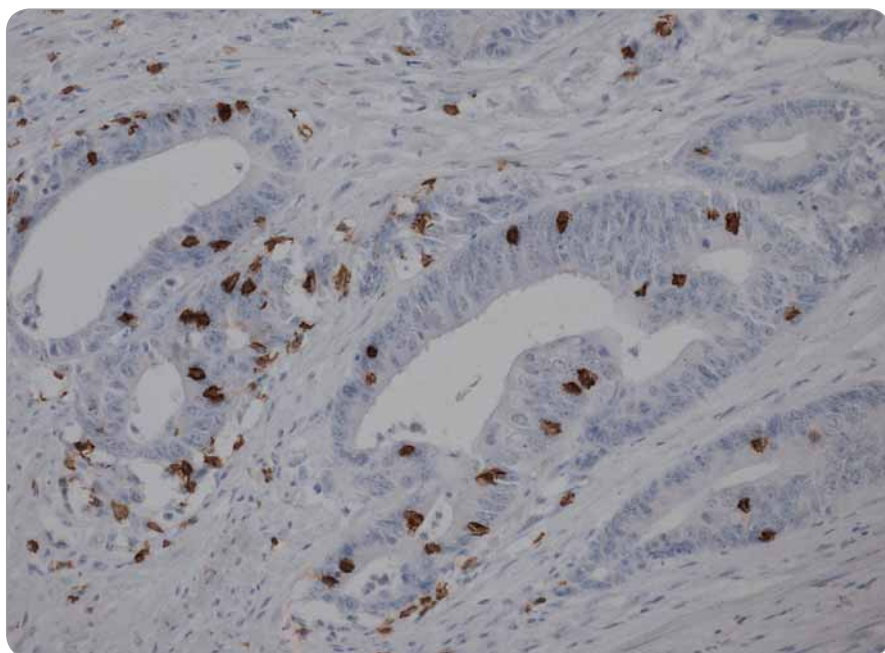
Toxicita léčby radiochemoterapií byla hodnocena dle Common toxicity criteria for adverse events v4.0 (CTCAE) [16].

### Metodika laboratorních vyšetření

Histologická vyšetření endobiopsie a chirurgického resekátu byla prováděna ve Fingerlandově ústavu patologie FN v Hradci Králové. Materiál byl rutinně fixován v 10% formalinu, zpracován běžnou parafinovou technikou a barven hematoxylinem-eosinem. Stanoven byl histologický typ nádoru a stupeň jeho diferenciace. U všech pacientů byl v předléčebné endobiopsii prokázán adenokarcinom rekta. Grading v endobiopsii byl u tří pacientů dobře diferencovaný, u 32 pacientů středně a u 18 pacientů málo diferencovaný. Grading v resekátu byl u tří pacientů dobře diferencovaný, u 28 pacientů středně a u 20 pacientů málo diferencovaný. Imunohistochemickému průkazu CD8<sup>+</sup> TIL v archivních parafinových bločcích



Obr. 2. Nízká hustota CD8<sup>+</sup> TIL v předléčebné endobiopsii, imunohistochemická pozitivita CD8, zvětšeno 200 $\times$ .



Obr. 3. Vysoká hustota CD8<sup>+</sup> TIL chirurgickém resekátu, imunohistochemická pozitivita CD8, zvětšeno 200 $\times$ .

byla použita protilátka proti antigenu CD8 (obr. 2 a 3). Počet CD8<sup>+</sup> TIL v nádorové tkáni byl hodnocen kvantitativně (počet CD8<sup>+</sup> TIL na 1 mm<sup>2</sup> nádoru).

### Výsledky

Medián hustoty CD8<sup>+</sup> TIL v endobiopsii před radiochemoterapií činil 12 (1–232)

CD8<sup>+</sup> TIL a v chirurgickém resekátu po radiochemoterapii 18 (1–319) CD8<sup>+</sup> TIL. V průběhu předoperační radiochemoterapie došlo u 30 (57 %) pacientů k nárůstu hustoty CD8<sup>+</sup> TIL, u 18 (34 %) pacientů došlo k poklesu, u jednoho pacienta zůstala hustota CD8<sup>+</sup> TIL zachována, u dvou pacientů nebylo

možné změnu hustoty CD8<sup>+</sup> TIL hodnotit z důvodu patologické kompletní odpovědi po radiochemoterapii. U dvou pacientů nebylo možné hustotu CD8<sup>+</sup> TIL hodnotit z důvodu nedostatku materiálu pro imunohistochemické vyšetření (u jednoho pacienta v endobiopsii a jiného pacienta v chirurgickém resekátu). Medián doby sledování souboru byl 75 měsíců (tj. 6,3 roku) od ukončení léčby. U 24 pacientů došlo v průběhu poléčebného sledování k recidivě onemocnění, 30 pacientů v době sledování zemřelo. V době hodnocení souboru žilo 22 pacientů bez známek onemocnění a jeden pacient s recidivou onemocnění. Pětileté OS souboru činilo 56 % (95% CI 43–70 %) (graf 1). Nárůst hustoty CD8<sup>+</sup> TIL po radiochemoterapii neměl signifikantní vliv na OS v Coxově regresní analýze ( $p = 0,16$ ) a v log-rank testu ( $p = 0,16$ ). Nesignifikantní byl také vliv nárůstu CD8<sup>+</sup> TIL na downstaging hodnocený chí-kvadrátem ( $p = 0,37$ ). Pacienti s nárůstem CD8<sup>+</sup> TIL po radiochemoterapii měli statisticky nesignifikantní 2,5krát delší medián OS v porovnání s ostatními pacienty bez nárůstu CD8<sup>+</sup> TIL (graf 2).

### Diskuze

V hodnoceném souboru pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta jsme pozorovali vzestup mediánu hustoty CD8<sup>+</sup> TIL v chirurgickém resekátu po předoperační radiochemoterapii v porovnání s předléčebnou endobiopsií. Pacienti s nárůstem CD8<sup>+</sup> TIL po radiochemoterapii měli 2,5krát delší medián OS, který však v našem souboru nebyl statisticky signifikantní, což je pravděpodobně způsobeno omezeným počtem 53 pacientů. Výsledky naší studie jsou ve shodě s výsledky studií na větším počtu pacientů.

V retrospektivní studii celkem 136 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta léčených předoperační samostatnou radioterapií (30 pacientů), samostatnou chemoterapií (24 pacientů) nebo konkomitantní radiochemoterapií (63 pacientů) byla imunohistochemicky vyšetřena hustota CD3<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> TIL v endobiopsii před zahájením předoperační chemoradioterapie a v chirurgickém resekátu po předoperační radio-

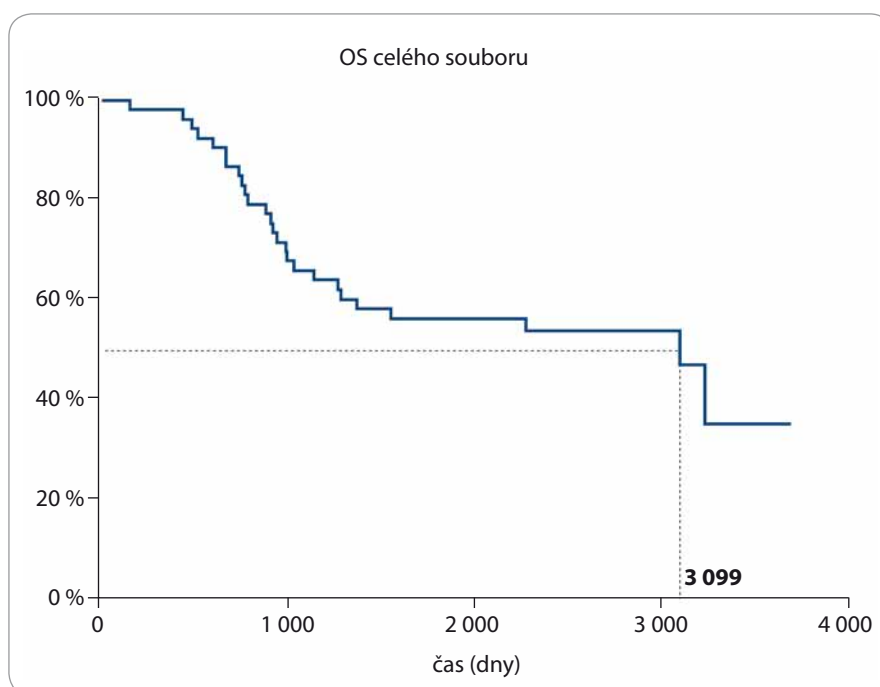


chemoterapii. V chirurgickém resektátu po předoperační radioterapii, chemoterapii a radiochemoterapii byla statisticky významně zvýšena hustota CD3<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> TIL v porovnání s předléčebnou endobiopsií. Přitom nebyl signifikantní rozdíl mezi jednotlivými modalitami předoperační léčby. Vysoká hustota CD3<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> TIL v předléčebné endobiopsii predikovala dobrou léčebnou odpověď na předoperační radiochemoterapii ( $p = 0,033$  a  $p = 0,021$ ), signifikantně DFS ( $p = 0,010$  a  $p = 0,022$ ) a OS ( $p = 0,019$  a  $p = 0,003$ ). Tato studie prokázala, že předoperační radiochemoterapie karcinomu rekta může zvýšit lokální imunitní odpověď zvýšením hustoty TIL [17].

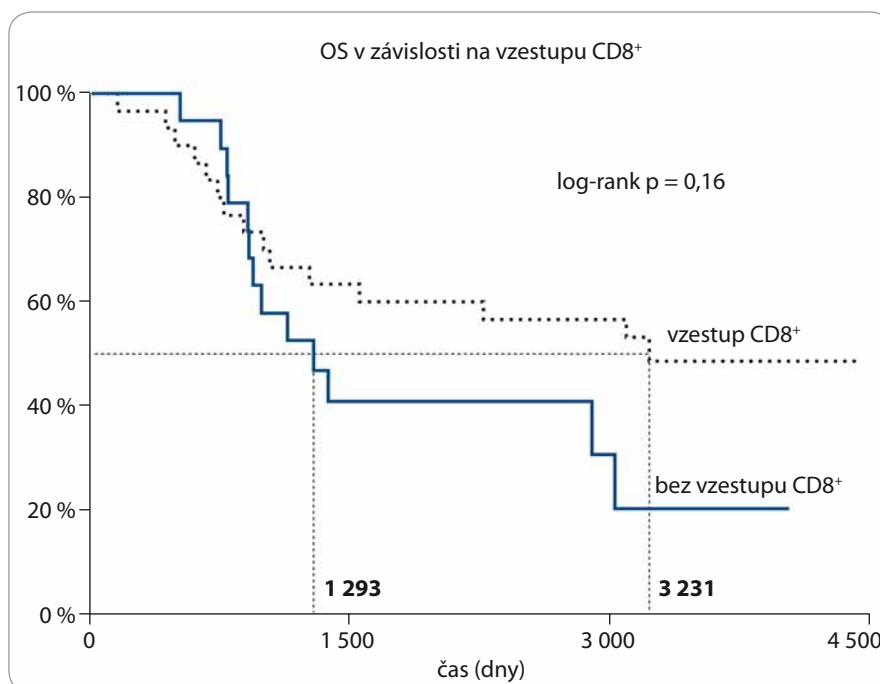
V retrospektivní studii na 276 pacientech s karcinomem kolorekta při době poléčebného sledování 14 let byl prokázán prognostický význam TIL. Expresí TIL v univariánní i multivariánní analýze byla statisticky významně spojena s delší dobou přežití bez recidivy i delší dobou OS. V této studii byla pozorována i inverzní korelace mezi přítomností TIL a TNM stadiem karcinomu kolorekta – zvýšená přítomnost TIL u časných stadií karcinomu a snížená přítomnost TIL u pokročilých stadií karcinomu [18].

V retrospektivní studii na 371 pacientech s karcinomem kolorekta byly imunohistochemicky vyšetřeny CD8<sup>+</sup> TIL. Hustota CD8<sup>+</sup> TIL inverzně korelovala s TNM stadiem onemocnění. V univariánní analýze byl statisticky významný rozdíl v době přežití dle hustoty CD8<sup>+</sup> TIL teprve po 1–2 letech poléčebného sledování ve prospěch vyšší hustoty CD8<sup>+</sup> TIL. V multivariánní analýze byla prokázána statisticky významně delší doba přežití při vyšší hustotě CD8<sup>+</sup> TIL při době poléčebného sledování delší než dva roky, ale nikoliv kratší než dva roky. Hustota CD8<sup>+</sup> TIL byla signifikantně vyšší u pacientů, kteří po léčbě žili déle než pět let [19].

Ve studii na třech nezávislých kohortách 415, 119 a 69 pacientů s I.–III. stadiem kolorektálního karcinomu byla vyšetřena hustota CD3<sup>+</sup> TIL v centru nádoru a v jeho invazivním okraji. Byl prokázán jejich prognostický význam, pokud byly vyšetřeny pouze v centru nádoru i pokud



Graf 1. Doba OS pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta léčených předoperační radiochemoterapií ve dnech.



Graf 2. Doba OS pacientů dle vzestupu CD8<sup>+</sup> TIL po předoperační radiochemoterapii.

byly vyšetřeny pouze v invazivním okraji nádoru. Nejlepší prognostickou hodnotu mělo jejich vyšetření v obou oblastech. Stejná studie prokázala signifikantně nižší počet recidiv a delší OS pacientů s vysokou hustotou CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD45<sup>RO+</sup> TIL a granzymu B [20].

Studie na 411 pacientech s I. a II. stadiem karcinomu kolorekta prokázala příznivý prognostický význam vysoké hustoty CD8<sup>+</sup> a CD45<sup>RO+</sup> TIL [21]. Studie na 599 pacientech s I.–IV. stadiem kolorektálního karcinomu ukázala, že se hustota CD8<sup>+</sup> TIL signifikantně snižuje spolu



s progresí kolorektálního karcinomu v rámci T stadia i v rámci TNM stadia [22].

Imunoskopie pozitivně koreluje s prevalencí somatických mutací v lidských nádorech [12,23]. V rámci karcinomů kolorekta ty karcinomy, které vznikly na podkladě nestability mikrosatelitů způsobené mutací některého z mismatch repair genů odpovědných za opravy replikačních chyb v DNA, jsou snáze rozpoznatelné imunitním systémem, mají vyšší hustotu CD8<sup>+</sup> TIL a méně metastazují [24]. V naší studii jsme nestabilitu mikrosatelitů nehodnotili.

### Závěr

V hodnoceném souboru nebyl prokázán prediktivní ani prognostický význam hustoty CD8<sup>+</sup> TIL u pacientů léčených předoperační radiochemoterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta, což může být způsobeno limitovaným počtem pacientů.

### Literatura

1. Dvořák J, Richter I, Buka D et al. Chemoradioterapeutická léčba lokálně pokročilých karcinomů rekta. *Farmakoterapie Kolorektální karcinom* 2013; 42–46.
2. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Neoadjuvantní léčba karcinomu rekta. *Onkologie* 2013; 7(6): 287–290.
3. Pilonis KA, Vanpouille-Box C, Demaria S. Combination of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25(1): 28–33. doi: 10.1016/j.semradi.2014.07.004.
4. Wattenberg MM, Fahim A, Ahmed MM et al. Unlocking the combination: potentiation of radiation-induced anti-tumor responses with immunotherapy. *Radiat Res* 2014; 182(2): 126–138. doi: 10.1667/RR13374.1.
5. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(4): 256–265. doi: 10.1093/jnci/djs629.
6. Demaria S, Pilonis KA, Vanpouille-Box C et al. The optimal partnership of radiation and immunotherapy: from preclinical studies to clinical translation. *Radiat Res* 2014; 182(2): 170–181. doi: 10.1667/RR13500.1.
7. Kopecký J, Slovák L, Priester P et al. Změny imunologické reaktivity u onkologických pacientů. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 97–102. doi: 10.14735/amko201297.
8. Lee Y, Auh SL, Wang Y et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8<sup>+</sup> T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009; 114(3): 589–595. doi: 10.1182/blood-2009-02-206870.
9. Crittenden M, Kohrt H, Levy R et al. Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25(1): 54–64. doi: 10.1016/j.semradi.2014.07.003.
10. Reyniers K, Illidge T, Siva S et al. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(6): 503–510. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.03.011.
11. Postow MA, Callahan MK, Barker CA et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012; 366(10): 925–931. doi: 10.1056/NEJMoa1112824.
12. Galon J, Mlecnik B, Bindea G et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol* 2014; 232(2): 199–209. doi: 10.1002/path.4287.
13. Fridman WH, Dieu-Nosjean MC, Pagès F et al. The immune microenvironment of human tumors: general significance and clinical impact. *Cancer Microenviron* 2013; 6(2): 117–122. doi: 10.1007/s12307-012-0124-9.
14. Galon J, Pagès F, Marincola FM et al. Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force. *J Transl Med* 2012; 10: 205. doi: 10.1186/1479-5876-10-205.
15. Soukup K, Wang X. Radiation meets immunotherapy – a perfect match in the era of combination therapy? *Int J Radiat Biol* 2015; 91(4): 299–305. doi: 10.3109/09553002.2014.995383.
16. National Cancer Institute [homepage on the Internet]. Common Toxicity Criteria for Adverse Events v 4.0 (CTCAE). Available from: <http://ctep.cancer.gov>.
17. Teng F, Mu D, Meng X et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) before and after neoadjuvant chemoradiotherapy and its clinical utility for rectal cancer. *Am J Cancer Res* 2015; 5(6): 2064–2074.
18. Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK et al. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Pathol* 1997; 182(3): 318–324.
19. Chiba T, Ohtani H, Mizoi T et al. Intraepithelial CD8<sup>+</sup> T-cell-count becomes a prognostic factor after a longer follow-up period in human colorectal carcinoma: possible association with suppression of micrometastasis. *Br J Cancer* 2004; 91(9): 1711–1717.
20. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313(5795): 1960–1964.
21. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5944–5951. doi: 10.1200/JCO.2008.19.6147.
22. Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 610–618. doi: 10.1200/JCO.2010.30.5425.
23. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500(7463): 415–421. doi: 10.1038/nature12477.
24. Maby P, Tougeron D, Hamieh M et al. Correlation between density of CD8<sup>+</sup> T-cell infiltrate in microsatellite unstable colorectal cancers and frameshift mutations: a rationale for personalized immunotherapy. *Cancer Res* 2015; 75(17): 3446–3455. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3051.

# Screening of Psychological Distress 4.5 Years after Diagnosis in Breast Cancer Patients Compared to Healthy Population

Mapování psychologického distresu po 4,5 letech u pacientek s diagnózou karcinomu prsu v porovnání se zdravou populací

Sverak T.<sup>1</sup>, Skrivanova K.<sup>2</sup>, Anderkova L.<sup>3,4</sup>, Bendova M.<sup>5</sup>, Brancikova D.<sup>6</sup>, Elfmarkova N.<sup>3,4</sup>, Peterkova H.<sup>2</sup>, Jarkovsky J.<sup>7</sup>, Benesova K.<sup>7</sup>, Minar L.<sup>5</sup>, Dusek L.<sup>7</sup>, Nedved J.<sup>8</sup>, Protivankova M.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic.

<sup>2</sup> Department of Psychology and Psychosomatics, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

<sup>3</sup> Applied Neuroscience Research Group, CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

<sup>4</sup> First Department of Neurology, Faculty of Medicine, Masaryk University and St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic

<sup>5</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic

<sup>6</sup> Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic

<sup>7</sup> Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine and Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

<sup>8</sup> Psychological ambulance PhDr. Dagmar Konecna s.r.o., Olomouc, Czech Republic

## Summary

**Background:** Survival rate of breast cancer patients has improved significantly in recent years. Cancer diagnosis represents a great psychological distress for patients which may not stem solely from the disease itself. Patients may experience higher distress even several years after treatment. **Patients and Methods:** The study was carried out at the Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Internal Medicine, Haematology and Oncology, Faculty Hospital Brno. Results of 85 patients at 4.5 years after diagnosis of breast cancer compared to 72 healthy controls are presented in this paper. The data were collected in the form of semi-structured interviews, from the patients' medical records and by Symptom Check List-90. **Results:** The overall rate of psychological distress (GSI) 4.5 years after breast cancer diagnosis does not differ significantly ( $p = 0.703$ ) from the healthy population. Also, we did not find any statistically significant relationship between the observed factors and the level of psychological distress in breast cancer patients. **Conclusion:** Screening investigation showed no difference in the psychological distress in breast cancer patients 4.5 years following diagnosis, compared with the healthy population.

## Key words

breast cancer – psychological stress – screening

## Souhrn

**Východiska:** Míra přežití karcinomu prsu je v porovnání s minulostí poměrně vysoká. Diagnóza karcinomu s sebou nese poměrně velkou stresovou zátěž nejen v onemocnění samotném. Pacientkám může způsobovat psychický distres i několik let po léčbě. **Soubor pacientů a metody:** Studie proběhla na Gynekologicko-porodnické klinice a Interní hematologicko-onkologické klinice Fakultní nemocnice Brno. Zde uvádíme výsledky od 85 pacientek v průměrné době 4,5 let od diagnózy karcinomu prsu v porovnání se 72 zdravými kontrolami. Data byla sejmuta pomocí polo-strukturovaného rozhovoru s pacientkami, dále z jejich lékařské dokumentace a pomocí inventáře na měření distresu – SCL 90. **Výsledky:** Celková míra psychického distresu (vyjádřená indexem GSI) se po 4,5 letech od diagnózy karcinomu prsu statisticky významně nelišila ( $p = 0,703$ ) od zdravé populace. Zároveň jsme neobjevili žádný statisticky významný vztah mezi pozorovanými faktory a výší psychologického distresu. **Závěr:** Screeningové šetření neprokázalo rozdíl v míře prožívaného psychologického distresu u pacientek s karcinomem prsu po 4,5 letech od stanovení diagnózy ve srovnání se zdravou populací.

## Klíčová slova

karcinom prsu – psychologický stres – screening

This study was supported by a grant P407/12/0607 Czech Science Foundation.

Tato práce byla podpořena grantem P407/12/0607 Grantové agentury České republiky.

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.



Mgr. Katerina Skrivanova, PhD  
Department of Psychology  
and Psychosomatics  
Faculty of Medicine  
Masaryk University  
Kamenice 126/3  
625 00 Brno  
Czech Republic  
e-mail: kskrivan@med.muni.cz

Submitted/Obdrženo: 6. 9. 2015

Accepted/Přijato: 5. 10. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016210>

The incidence of breast cancer diagnoses increases in the Czech Republic every year [1]. Cancer diagnosis represents a great psychological distress for patients and may not stem solely from the disease itself. Many distress factors can emerge afterwards, such as the fear of death or relapse. Patients may also suffer from a damaged body image, changes in their femininity, sexuality and attractiveness. These factors cause psychological distress, which may predispose the affected person to mental disorders, including depression and anxiety, even many years after treatment [2–4]. These mental disorders and high psychological distress also reduce a patient's quality of life [5–7].

Grabsch et al. [6] observed a 42% incidence of psychiatric disorders in breast cancer patients (97 of 227). Reich and Lesur [2] noted a significantly higher prevalence of depression and mood disorders in the meta-analysis, ranging from 16% to 60%. Thus, the exact designation of the prevalence of psychiatric disorders in breast cancer patients is still quite difficult. Unfortunately, there are several factors which affect the patients' condition and their level of psychological distress.

These factors can be divided into three categories. The first category of factors includes factors relating to the patients themselves. The next category describes the extent, severity and other factors relating to the individual disease, and the last category includes factors relating to the treatment of the disease [8]. Some authors [8,9] conclude that the risk factors affecting the level of psychological distress and the prevalence of anxiety and depression are more closely related to the patient, rather than the manner of treatment or condition of the disease.

Among the factors that increase psychological distress and are associated with the patient are low self-esteem, low emotional support, poor body image [10], the patient's perception of his or her prognosis [11] and anxiety level as a personality trait [12]. Cohen et al. [13] found negative correlation between age and psychological distress. Older women had lower level of psychological distress than younger women. Bleiker et al. [3] also described the intrusive thoughts related to the illness and anxiety as factors of similar

importance. According to his study, these intrusive thoughts together with a patient's health problems and sleep disorders can be treated as the best predictors of the prevalence of psychological distress. Also, the diagnosis of depression or psychiatric illness before the cancer diagnosis increases the level of psychological distress [14]. It is still unknown what the influence of stressful events is before the disease. Some studies have asserted the significance of such events, especially in the number of stress episodes [14,15], while other studies found no connection between their number and disease [3]. More studies are needed to determine the effect of stressful events on psychological distress and the disease. The influence of surgical treatment, such as mastectomy compared to lumpectomy, on the psychological distress is still disputable. Some literature is inclined to state that there are no significant differences in psychological distress between these two methods [16,17]. Other literature sources find higher psychological distress in younger women (> 50) who received mastectomy. However, for older women (< 50), it was less stressful to receive mastectomy than lumpectomy [13]. Adjuvant chemotherapy may entail more side effects (such as hair loss, digestive problems etc.), which are associated with higher psychological distress and higher prevalence of depression and anxiety disorders [11].

This article maps psychological distress in breast cancer patients and compares it with healthy controls.

## Sample and methods

### Sample

The study was carried out at the Department of Obstetrics and Gynecology and the Department of Internal Medicine, Haematology and Oncology, Faculty Hospital Brno of the University Hospital Brno (FNB). The inclusion criteria were age (30 to 90 years) and patient history with histologically confirmed breast cancer. The inclusion criteria for healthy controls were also age (30 to 90 years) and no oncological or psychiatric diagnosis.

Overall, 172 breast cancer patients and 80 healthy controls participated in the study. The completed data from 85 breast cancer patients and from 72 healthy con-

lunteers are presented here. Refusal rate was less than 1%. The average time from diagnosis to the participation in the study was 4.5 years. These data are part of a larger four-year running project aimed at measuring quality of life, psycho-neuroimmunologic markers and coping strategies related to Type C coping behavior in breast cancer patients. The study was approved by the Ethics Committees of the Faculty of Medicine and FNB, and informed consent was obtained from every patient beforehand.

### Methods

The anamnestic data were collected at the clinic in the form of semi-structured interviews with qualified psychologists and by Symptom Check List-90 (SCL-90) inventory completed by the patients. Clinical oncologists and onco-gynecologists completed a questionnaire about the patient's health status according to their medical records. The anamnestic data from healthy controls were collected by structured questionnaires, which were created on the basis of semi-structured interview.

In the semi-structured interview for patients and in the structured questionnaire for healthy controls, there were questions about socio-demographic and lifestyle-related factors, such as age, educational level, employment status, monthly income, residence size, marital status, number of children, age at first birth, age at menarche, duration of breastfeeding, smoking habit, spirituality and others.

The questionnaire on the health status of patients was focused on factors such as BMI, time of diagnosis and start of treatment, menopausal status, currently used medication, histological type of cancer and its stage, which kind of therapies were used (surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal biological therapy), disease relapse, co-morbid diseases and therapeutic response.

SCL-90 is a self-report inventory with 90 items for assessing the nine basic dimensions of symptoms (psychoticism, paranoid thoughts, obsessive-compulsive symptoms, interpersonal sensitivity, hostility, anxiety, phobias, depression, and somatization). Symptom index (GSI) is created by averaging all 90 items and is considered a sensitive indicator

of general psychological distress [18,19]. SCL-90 works on the basis of a five-point Likert scale, where the participant assesses whether and how much he/she suffers from the mentioned symptoms (0 = never, 4 = strongly). Participants were given the Czech version of this checklist [20,21].

### Statistical analysis

Analysis of the data utilized descriptive and comparative statistics. For catego-

rical variables, absolute and relative frequencies, standard deviation (SD) or median complete the 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentile for continuous variables and scores were used. Statistical significance between groups of patients were tested using Man-Whitney U, Fisher's exact test and the Kruskal-Wallis test. The significance level  $\alpha$  was set at 0.05 for all of the above tests. Statistical data processing and analysis was carried out using statistical soft-

ware SPSS version 22 (IBM Corporation, 2013).

## Results

### Description of the sample

The average age was 63 for patients and 67 for healthy controls. Seventy-eight (91.8%) patients had children, which is nearly the same as the healthy controls (71; 98.6%;  $p = 0.071$ ). The number of patients who breastfed was also

Tab. 1. Basic characteristics of the sample.

| Characteristics                         |                               | Patients <sup>1</sup> (n = 85) | Controls <sup>1</sup> (n = 72) | p <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>Basic characteristics</b>            |                               |                                |                                |                |
| age                                     |                               | 63.0 (32.0–83.0)               | 67.0 (41.0–84.0)               | 0.372          |
| BMI                                     |                               | 27.3 (17.6–39.9)               | –                              | –              |
| children                                |                               | 78 (91.8%)                     | 71 (98.6%)                     | 0.071          |
| smoking                                 |                               | 16 (18.8%)                     | 13 (18.1%)                     | 0.999          |
| alcohol abuse                           |                               | 3 (3.6%)                       | 0 (0.0%)                       | –              |
| age at first birth                      | ≤ 20 years                    | 18 (23.1%)                     | 14 (20.0%)                     | 0.803          |
|                                         | ≤ 30 years                    | 58 (74.4%)                     | 53 (75.7%)                     |                |
|                                         | > 30 years                    | 2 (2.6%)                       | 3 (4.3%)                       |                |
| breast-feeding                          |                               | 70 (82.4%)                     | 65 (90.3%)                     | 0.173          |
| first menstruation < 11 years           |                               | 5 (5.9%)                       | 3 (4.2%)                       | 0.727          |
| postmenopausal                          |                               | 70 (82.4%)                     | –                              | –              |
| <b>Sociodemographic characteristics</b> |                               |                                |                                |                |
| education                               | primary school (9 years)      | 9 (10.6%)                      | 7 (9.7%)                       | 0.052          |
|                                         | apprentice (12 years)         | 24 (28.2%)                     | 9 (12.5%)                      |                |
|                                         | secondary school (13 years)   | 32 (37.6%)                     | 28 (38.9%)                     |                |
|                                         | college/university (16 years) | 20 (23.5%)                     | 28 (38.9%)                     |                |
| employment                              | employed                      | 5 (5.9%)                       | 27 (37.5%)                     | < 0.001        |
|                                         | long-term sick leave          | 4 (4.7%)                       | 0 (0.0%)                       |                |
|                                         | unemployed                    | 1 (1.2%)                       | 1 (1.4%)                       |                |
|                                         | retired                       | 58 (68.2%)                     | 44 (61.1%)                     |                |
| lifestyle                               | disability pension            | 17 (20.0%)                     | 0 (0.0%)                       | 0.257          |
|                                         | typical city                  | 54 (63.5%)                     | 39 (54.2%)                     |                |
|                                         | typical country               | 31 (36.5%)                     | 33 (45.8%)                     |                |
| marital status                          | single                        | 5 (5.9%)                       | 1 (1.4%)                       | 0.505          |
|                                         | married                       | 46 (54.1%)                     | 43 (59.7%)                     |                |
|                                         | divorced                      | 17 (20.0%)                     | 12 (16.7%)                     |                |
|                                         | widowed                       | 17 (20.0%)                     | 16 (22.2%)                     |                |
| faith                                   |                               | 65 (76.5%)                     | 43 (59.7%)                     | 0.026          |

<sup>1</sup> median (min.–max.) or n (column %)

<sup>2</sup> p-value of Mann-Whitney U test for continuous variables and p-value of Fisher's exact test for categorical variables



Tab. 1 – continuation. Basic characteristics of the sample.

| Characteristics                       | Patients <sup>1</sup> (n = 85) | Controls <sup>1</sup> (n = 72) | p <sup>2</sup>    |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>Anamnesis</b>                      |                                |                                |                   |
| stress in the last 5 years            | 62 (72.9%)                     | 38 (52.8%)                     | <b>0.012</b>      |
| psychiatric therapy                   | 17 (20.0%)                     | 0 (0.0%)                       | <b>&lt; 0.001</b> |
| psychological therapy                 | 12 (14.1%)                     | 5 (6.9%)                       | 0.199             |
| depression                            | 18 (21.2%)                     | –                              | –                 |
| use of exogenous hormones             | 42 (51.2%)                     | –                              | –                 |
| previous oncologic disease            | 15 (17.6%)                     | 0 (0.0%)                       | <b>&lt; 0.001</b> |
| diabetes mellitus                     | 19 (22.4%)                     | –                              | –                 |
| dysrhythmia                           | 15 (17.6%)                     | –                              | –                 |
| vascular brain disease                | 16 (18.8%)                     | –                              | –                 |
| hypertension                          | 42 (49.4%)                     | –                              | –                 |
| ischemic heart disease                | 14 (16.5%)                     | –                              | –                 |
| chronic obstructive pulmonary disease | 10 (11.8%)                     | –                              | –                 |
| chronic renal insufficiency           | 4 (4.7%)                       | –                              | –                 |
| thyreopathy                           | 15 (17.6%)                     | –                              | –                 |
| gastroduodenal ulcer disease          | 5 (5.9%)                       | –                              | –                 |

<sup>1</sup> median (min.–max.) or n (column %)<sup>2</sup> p-value of Mann-Whitney U test for continuous variables and p-value of Fisher's exact test for categorical variables

nearly equal to the number of healthy controls (90.3% vs. 82.4%;  $p = 0.173$ ). No differences were found in either the number of smokers (18.8% vs. 18.1%;  $p = 0.999$ ) and in the highest level of education achieved ( $p = 0.052$ ). No difference between groups was found in marital status ( $p = 0.5$ ), when most women were still married (54.1% of patients and 59.7% of healthy controls). The only statistically significant difference was found in employment status, in which cancer patients were receiving disability pension (20% vs. 0%) and healthy controls were more frequently employed (37.5% vs. 5.9%). Differentiation between the descriptive data of patients and that of healthy controls was minimal. Detailed basic, socio-demographic characteristics of the sample are presented in Tab. 1.

#### Medical characteristics of the patients

Patients were most often in stage II–III of cancer (51; 61.4%), fewer patients were in stage I (22; 26.5%) and stage IV was the least common (10; 12%). Seventy-nine patients (92.9%) underwent surgery in-

tervention: 61 (71.8%) chemotherapy, 70 (82.4%) radiotherapy, 19 (22.4%) biological therapy, and 70 (82.4%) hormonal therapy. Relapse had been experienced by 20 patients (24.7%). More medical characteristics of the patients are presented in Tab. 2.

#### Psychological distress

The age of patients did not affect significantly the level of psychological distress ( $p = 0.602$ ), though the younger patients (less than 65 years) achieved higher score (57.8 points) in psychological distress than older woman ( $> 65$  years; 54.6 points). There was no significant effect of the stage of the cancer ( $p = 0.455$ ). The highest level of distress was reached by patients in stage I (58.1 points), followed by the patients in stages II and III (56.3), and finally in stage IV (52.6). The current level of psychological distress exhibited a negligible effect from the experience of a significant stressful situation in the last five years ( $p = 0.712$ ). Increased, but still not statistically significant, values of psychological distress (60.1 vs. 54.9 points;

$p = 0.212$ ) were observed in patients with history of psychological or psychiatric problems compared with patients without such history. The level of distress was not affected by whether patients underwent chemotherapy or not (55.3 vs. 56.7;  $p = 0.910$ ). Slightly increased values of distress were reported by patients who had suffered a relapse compared to patients who had not (58.7 vs. 55.4;  $p = 0.280$ ). No differences were found ( $p = 0.957$ ) between the patients with medical comorbidities and those without.

A slightly higher level of distress was experienced by patients living at home alone compared to patients living with their husbands or their children in a shared household (57.7 vs. 55.8;  $p = 0.257$ ). The same results were found in the healthy population (58.9 vs. 53.5;  $p = 0.109$ ), so the differences between them and patients are therefore not statistically significant ( $p = 0.906$  for patients and controls who live alone;  $p = 0.555$  for patients and controls who live with someone).

No significant differences at each SCL-90 scale were found between pa-

tients and healthy controls (Tab. 3), and the scale that dealt with anxiety was the only one to exhibit any increase ( $p = 0.053$ ). The differences in GSI (56.3 vs. 54.8) were not statistically significant between patients and healthy controls ( $p = 0.703$ ).

### Limits of the study

One limit of our study is that psychological distress was measured only by one screening. A better way for future research could be use of more methods, such as other questionnaires or structured diagnostic interview.

Another limit is that we did not specify surgical intervention or the type of chemotherapy. These variables could be another potential indicators of the level of psychological distress and they could play an important role in the patient's recovery.

Important limit is also the size of the research sample, when we did not have fully relevant representation of the patients in the subgroups, which could affect our statistical results.

### Discussion

We did not observe any significant differences in psychological distress in breast cancer patients compared to healthy

**Tab. 2. Medical characteristics of the patients.**

| Characteristics<br>Disease and treatment |                  | Patients <sup>1</sup> (n = 85) |
|------------------------------------------|------------------|--------------------------------|
| stage                                    | 0–I              | 22 (26.5%)                     |
|                                          | II–III           | 51 (61.4%)                     |
|                                          | IV               | 10 (12.0%)                     |
| surgery                                  |                  | 79 (92.9%)                     |
| chemotherapy                             |                  | 61 (71.8%)                     |
| radiotherapy                             |                  | 70 (82.4%)                     |
| biological therapy                       |                  | 19 (22.4%)                     |
| hormone therapy                          |                  | 70 (82.4%)                     |
| progression                              |                  | 11 (14.1%)                     |
| relapse                                  |                  | 20 (24.7%)                     |
| treatment response                       | complete (CR)    | 69 (83.1%)                     |
|                                          | partial (PR)     | 8 (9.6%)                       |
|                                          | stable (SD)      | 3 (3.6%)                       |
|                                          | progressive (PD) | 3 (3.6%)                       |

<sup>1</sup> median (min.–max.) or n (column %)

controls after an average of 4.5 years after diagnosis, nor did we find any significant factor that could directly affect psychological distress. Based on our in-

conclusive results, we can say that the level of psychological distress could be reduced over time after diagnosis, which is consistent with the results of Burgess

**Tab. 3. Comparison of psychopathology between patients and healthy controls.**

| Dimension                              | Patients (n = 85)    | Controls (n = 72)    | p <sup>1</sup> |
|----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------|
|                                        | mean norm score ± SD | mean norm score ± SD |                |
| somatization                           | 57.2 ± 10.5          | 54.7 ± 10.7          | 0.168          |
| obsessive-compulsive                   | 58.1 ± 8.6           | 58.2 ± 8.8           | 0.694          |
| interpersonal sensitivity              | 53.4 ± 10.0          | 56.6 ± 11.0          | 0.070          |
| depression                             | 54.6 ± 9.9           | 54.0 ± 9.9           | 0.746          |
| anxiety                                | 53.8 ± 10.4          | 50.5 ± 10.0          | 0.053          |
| hostility                              | 51.8 ± 8.6           | 52.6 ± 9.5           | 0.811          |
| phobic anxiety                         | 54.1 ± 9.4           | 52.8 ± 9.2           | 0.333          |
| paranoid ideation                      | 53.1 ± 9.6           | 54.8 ± 10.1          | 0.347          |
| psychoticism                           | 54.1 ± 9.8           | 52.1 ± 9.5           | 0.164          |
| Global Severity Index (GSI)            | 56.3 ± 10.6          | 54.8 ± 11.5          | 0.703          |
| Positive Symptom Distress Index (PSDI) | 54.5 ± 8.6           | 53.6 ± 9.3           | 0.631          |
| Positive Symptom Total (PST)           | 56.1 ± 10.9          | 54.5 ± 10.9          | 0.450          |

<sup>1</sup> p-value of Mann-Whitney U test

et al. [22], where the rate of depression and anxiety in breast cancer patients progressively decreased every year after diagnosis. As is mentioned in the paper by Burgess et al, prevalence of depression and anxiety or both is twice as high in breast cancer patients than in the general female population.

Unusually, recent articles [13,23] suggested that older patients have lower level of psychological distress or better adjustment than younger woman. According to our results, we did not find significant differences relative to age, but younger women had higher score in psychological distress than older woman. One possible explanation of these results is that our cut-off for patients comparison was 65 years due to the balancing of our sample (46 patients under 65 vs. 39 patients over 65) while other studies used a different cut-off (such as 50) or they used different statistical methods since they had larger cohorts than our research group. In contrast to previously published reports [24], we found that patients in stage I had the highest score of psychological distress. These results could be distorted because of different time from diagnosis, when stage I is an early stage of the cancer and patients in this stage were diagnosed recently compared to patients in other stages. Some other studies also found that patients in early stages of cancer suffer moderate to severe psychological distress, even if they have relatively good prognosis [3,25].

However, major depressive disorders, anxiety, depressive symptoms and higher psychological distress in breast cancer patients are often underestimated and untreated [26,27]. One reason may be that doctors treat depressive and anxiety symptoms as a natural reaction to a serious illness or neuro-vegetative symptoms (weight loss, sleep disturbances, fatigue). Cognitive and emotional symptoms could also be interpreted as manifestations of the disease itself and not the depression [28]. High psychological distress, anxiety and depression are associated with reduction in quality of life, disruption of compliance and shorter

survival time [2,29]. It also affects the function of the endocrine and immune systems, which affects the resistance of the body during tumor progression [28].

This is, however, only a basic screening which could not generate all important information about patients, such as an objective assessment of their psychological condition. As such, it would be useful to do a prospective study focused on the experience of psychological distress in patients with breast cancer directly following diagnosis.

In conclusion, we did not observe any significant differences in psychological distress in breast cancer patients compared to healthy controls after an average of 4.5 years after diagnosis, nor did we find any significant factor that could directly affect psychological distress. We can say that the level of psychological distress could be reduced over time following diagnosis.

We deeply thank the participants for their commitment to our research project.

## References

- Mužik J, Dušek L, Abrahámová J et al. Stručný přehled epidemiologie zhoubného novotvaru prsu v České republice. *Onkologie* 2009; 3(1): 7–11.
- Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110(1): 9–17.
- Bleiker EM, Pouwer F, van der Ploeg HM et al. Psychological distress two years after diagnosis of breast cancer: frequency and prediction. *Patient Educ Couns* 2000; 40(3): 209–217.
- Hegel MT, Moore CP, Collins ED et al. Distress, psychiatric syndromes, and impairment of function in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer* 2006; 107(12): 2924–2931.
- Bloom JR, Steward SL, Chang S et al. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psychooncology* 2004; 13(3): 147–160.
- Grabsch B, Clarke BM, Love A et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliat Support Care* 2006; 4(1): 47–56.
- Mols F, Vingerhoets AJ, Coebergh JW et al. Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer* 2005; 41(17): 2613–2619.
- Burgess C, Cornelius V, Love S et al. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ* 2005; 330(7493): 702.
- Bardwell WA, Natarajan L, Dimsdale JE et al. Objective cancer-related variables are not associated with depressive symptoms in women treated for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2420–2427.
- Simpson JS, Carlson LE, Beck CA et al. Effects of a brief intervention on social support and psychiatric morbidity in breast cancer patients. *Psychooncology* 2002; 11(4): 282–294.
- Hinz A, Krauss O, Hauss JP et al. Anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19(4): 522–529. doi: 10.1111/j.1365-2354.2009.01088.x.
- Ando N, Iwamitsu Y, Kuranami M et al. Predictors of psychological distress after diagnosis in breast cancer patients and patients with benign breast problems. *Psychosomatics* 2011; 52(1): 56–64. doi: 10.1016/j.psych.2010.11.012.
- Cohen L, Hack TF, de Moor C et al. The effects of type of surgery and time on psychological adjustment in women after breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(6): 427–434.
- Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Psychological distress after initial treatment of breast cancer. Assessment of potential risk factors. *Cancer* 1992; 70(1): 120–125.
- Kornblith AB, Herndon JE, Zuckerman E et al. Social support as a buffer to the psychological impact of stressful life events in women with breast cancer. *Cancer* 2001; 91(2): 443–454.
- Fallowfield LJ, Hall A, Maguire GP et al. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial. *BMJ* 1990; 301(6752): 575–580.
- Gotay CC, Muraoka MY. Quality of life in long-term survivors of adult-onset cancers. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(9): 656–667.
- Degoratis LR, Savitz KL. The SCL-90-R and Brief Symptom Inventory (BSI) in primary care. In *Handbook of psychological assessment in primary care settings*. Mahwah, NJ: U.S. Lawrence Erlbaum Associates Publishers 2000: 848.
- Hardt J, Gerbershagen HU, Franke P. The symptom check-list, SCL-90-R: its use and characteristics in chronic pain patients. *Eur J Pain* 2000; 4(2): 137–148.
- Filip V et al. Praktický manuál psychiatrických posuzovacích stupnic. Praha: Psychiatrické centrum 1997: 213.
- Bieščad M, Szegla P. Overenie konštruktívnej validity sebakposudzovacej škály Symptom Checklist-90 (SCL-90). *Československá psychologie* 2005; 49(4): 342–356.
- Burgess C, Cornelius V, Love S et al. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ* 2005; 330(7493): 702–706.
- McCaul KD, Sandgren AK, King B et al. Coping and adjustment to breast cancer. *Psychooncology* 1999; 8(3): 230–236.
- Iwatani T, Matsuda A, Kawabata H et al. Predictive factors for psychological distress related to diagnosis of breast cancer. *Psychooncology* 2013; 22(3): 523–529.
- Culver JL, Arena PL, Antoni MH et al. Coping and distress among women under treatment for early stage breast cancer: comparing african americans, hispanics and non-hispanic whites. *Psychooncology* 2002; 11(6): 495–504.
- Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30(2): 112–126. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.10.008.
- Ashbury FD, Madlensky L, Raich P et al. Antidepressant prescribing in community cancer care. *Support Care Cancer* 2003; 11(5): 278–285.
- Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3): 269–282.
- Goodwin JS, Zhang DD, Ostir GV. Effect of depression on diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(1): 106–111.
- Dorval M, Maunsell E, Deschenes L et al. Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. *Cancer* 1998; 83(10): 2130–2138.

# Ložisková amyloidóza v dutině nosní

## Localized Amyloidosis Involving the Nasal Cavity

Koukalová R.<sup>1</sup>, Szturz P.<sup>2</sup>, Svobodová I.<sup>3</sup>, Stulík J.<sup>4</sup>, Řehák Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>3</sup> I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup> Radiologická klinika LF MU a FN Brno

### Souhrn

**Východiska:** Amyloidóza je nemoc charakterizována ukládáním depozit patologických bílkovin ve formě amyloidu v různých orgánech a tkáních. Vyskytuje se ve formě systémové či vzácněji ložiskové. Nejčastější je AL amyloidóza, která je způsobena hromaděním amyloidotvorných monoklonálních volných lehkých řetězců imunoglobulinů. Při vyšetření hybridní zobrazovací metodou kombinující výpočetní tomografii a pozitronovou emisní tomografii s <sup>18</sup>F-FDG (FDG-PET/CT) je akumulace radiofarmaka obvykle patrná u všech pacientů s lokalizovanou amyloidózou, na rozdíl od formy systémové. **Případ:** V této práci prezentujeme případ 56leté ženy, dosud bez závažných onemocnění, u které byl zjištěn polyp v dutině nosní vpravo. Výsledek biopsie odpovídal postižení amyloidózou. Pacientka absolvovala vyšetření FDG-PET/CT, které ukázalo patologické, metabolicky aktivní ložisko v dutině nosní. Léze dosahovala velikosti 11 × 9 mm a hodnota parametru SUV<sub>max</sub> (standardized uptake value) 3,47. FDG-PET/CT rovněž vyloučilo patologická ložiska v jiných lokalizacích. Pacientka poté podstoupila radikální resekci nosního polypu. Histologický nálezní potvrdil ložiskovou formu amyloidózy. Následně byla pacientka pravidelně sledována klinicky i zobrazovacími metodami (MRI, FDG-PET/CT), opakovaně s negativním výsledkem. Celkové bezpříznakové období trvá již 27 měsíců. FDG-PET/CT vyšetření tedy hraje významnou roli nejen v diagnostice, ale i při sledování pacientů po resekci patologického ložiska. Naše práce dokládá v souladu s literaturou, že FDG-PET/CT může být pomocnou metodou při rozhodování, zda se jedná o lokalizovanou či systémovou amyloidózu.

### Klíčová slova

nosní polyp – amyloidóza – ložisková amyloidóza – pozitronová emisní tomografie – PET/CT

### Summary

**Background:** Amyloidosis is a disease characterized by deposits of abnormal protein known as amyloid in various organs and tissues. It can be classified into systemic or localized forms, the latter of which is less frequent. Deposition of amyloidogenic monoclonal light chains leads to the most common type of this disease called light-chain (AL) amyloidosis. <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography/computed tomography hybrid imaging (FDG-PET/CT) demonstrates tracer uptake usually in all patients with localized amyloidosis as opposed to the systemic form. **Case:** Herein, we present a case of an otherwise healthy 56-year-old woman diagnosed with a nasal polyp on the right side. The biopsy results were consistent with amyloidosis. FDG-PET/CT imaging revealed a pathological, metabolically active lesion measuring 11 × 9 mm with a maximum standardized uptake value (SUV<sub>max</sub>) of 3.47. No other distant pathological changes were identified. After a radical resection, the patient has been regularly followed-up with clinical and imaging methods (MRI, FDG-PET/CT), both of which repeatedly showed normal findings with disease-free survival of 27 months. Thus, FDG-PET/CT imaging plays an important role not only for obtaining the right diagnosis but also in the follow-up of patients after surgical resection. In accordance with the literature, this case report confirms that FDG-PET/CT imaging holds promise as an auxiliary method for distinguishing between localized and systemic forms of amyloidosis.

### Key words

nasal polyp – amyloidosis – localized amyloidosis – positron-emission tomography – PET/CT

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), MŠMT – NPU I-LO1413, MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705), 23/14/NAP a MZ VES 16-31156A.

This work was supported in part by MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), MŠMT – NPU I-LO1413, MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705), 23/14/NAP, and MZ VES 16-31156A.

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. Renata Koukalová**  
Oddělení nukleární medicíny  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: rkoukalova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 1. 2016  
Přijato/Accepted: 26. 1. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016216>



## Úvod

Amyloidóza je termín pro choroby způsobené depozity patologických bílkovin ve formě amyloidu v orgánech a tkáních. Existuje mnoho patologických proteinů, které mohou vytvářet amyloidová depozita. Nejčastnější ze všech amyloidóz je AL amyloidóza – nemoc způsobená ukládáním amyloidotvorných monoklonálních volných lehkých řetězců imunoglobulinů. Z formálního hlediska dle rozsahu postižení lze AL amyloidózu rozdělit do dvou skupin:

### 1. Častější – systémová AL amyloidóza

Jedná se o klonální onemocnění kostní dřeně způsobující difúzní depozita amyloidových hmot v jednom či více or-

gánech. Systémová AL amyloidóza je vzácné onemocnění, jeho incidence v ČR není přesně zmapována. V evropských zemích se pohybuje incidence všech forem amyloidóz kolem 0,8/100 000 obyvatel, což by znamenalo, že v ČR se ročně stanoví kolem 80 nových diagnóz této nemoci.

### 2. Vzácnější – ložisková AL amyloidóza

U této formy se předpokládá lokální produkce a deponování amyloidotvorných lehkých řetězců imunoglobulinů. Tato forma tvoří jedno či více izolovaných ložisek.

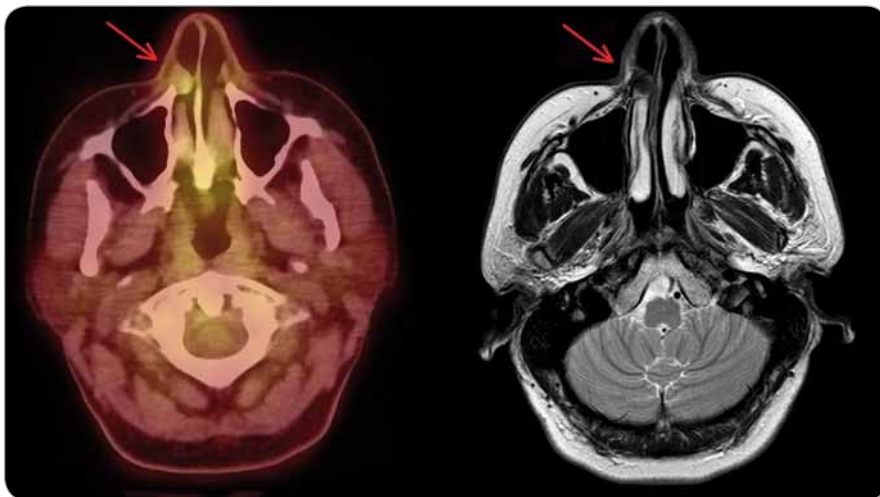
Naše kazuistika popisuje případ ženy, u níž byla diagnostikována ložisková forma amyloidózy nejistého zařazení.

Amyloidóza lokalizovaná na krku či hlavě je vzácná, většinou se vyskytuje v laryngu. Světová literatura uvádí dle databáze Medline jen 16 případů primární idiopatické amyloidózy omezené pouze na sinonazální trakt [1,2].

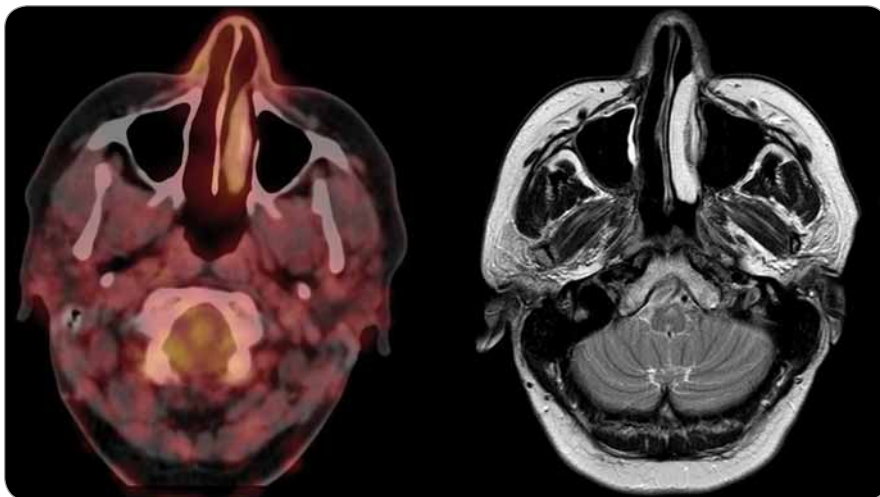
### Popis případu

Pacientka narozená v roce 1956 byla léčena pro hypertenzi I. stupně, gastroezofageální reflux a hypothyreózu, jinak nebyla dosud vážněji nemocná, údaje z osobní anamnézy byly nevýznamné. Častěji trpěla infekty horních cest dýchacích. Při vyšetření na ambulanci otorinolaryngologie kvůli chrapotu, který se objevil v rámci infektu, byl v dubnu 2012 zjištěn polyp v dutině nosní vpravo. V květnu 2012 byla provedena probatorní excize z dolní nosní skořepky s nálezem amorfního eozinofilního materiálu částečně s tinkčnými vlastnostmi amyloidu. Pacientka byla odeslána do myelomové ambulance, kde byla v říjnu 2012 klinicky a laboratorně vyšetřena. Objektivně byla pacientka bez patologického nálezu (kromě výše zmíněné patologie v dutině nosní), periferní uzliny nebyly zvětšené. Krevní obraz a biochemické vyšetření byly také v normě, vč. negativního průkazu monoklonálního imunoglobulinu. Bylo provedeno echokardiografické vyšetření s negativním nálezem. Dosavadní výsledky nasvědčovaly tomu, že se patrně bude jednat o ložiskovou amyloidózu, která je vzácnější než forma systémová. K vyloučení dalšího patologického ložiska v jiné lokalizaci byla doplněna MRI hlavy a celotělové FDG-PET/CT. MRI potvrdilo drobné ložisko patologického signálu v oblasti dutiny nosní vpravo při ventrokaudálním okraji dolní nosní skořepky. FDG-PET/CT vyšetření prokázalo ložisko vyšší akumulace radiofarmaka tamtéž a vyloučilo přítomnost FDG-avidní patologické tkáně v jiné lokalizaci. Velikost patologického ložiska byla v CT obrazu 11 × 9 mm. Metabolická aktivita polypu tvořeného amyloidem byla  $SUV_{max}$  (standardized uptake value) 3,51 – což je zvýšená, ale nespecifická hodnota (obr. 1).

Rok po probatorní excizi z dutiny nosní byla provedena pravostranná laterální rhinotomie v celkové anestezii,



Obr. 1. Drobné ložisko lehce vyšší akumulace FDG v nosní dutině vpravo ( $SUV_{max}$  3,51). V MRI obrazu (T2) drobné ložisko patologického signálu o velikosti 13 × 10 mm.



Obr. 2. Po operačním zákroku, FDG-PET/CT i MRI vyšetření bez patologického nálezu.

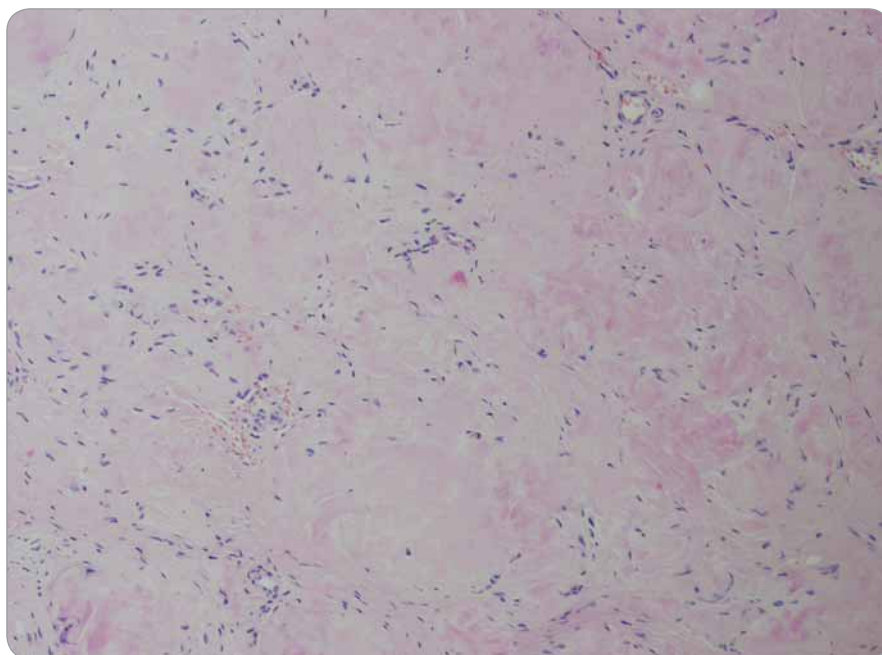
při které byl radikálně odstraněn bělavý patologický infiltrát o velikosti 1,5 cm z pravé dolní skořepy. Patolog potvrdil předběžnou diagnózu – nosní polyp byl tvořen amyloidem, histochemické vyšetření na lambda či kappa řetězce bylo negativní, stejně tak jako průkaz AA amyloidu (průkaz sekundární amyloidózy). Vzhledem k tomu, že nebylo prokázáno poškození jiných orgánů a opakovaně nebyly prokázány volné lehké řetězce, bylo onemocnění uzavřeno jako lokalizovaná amyloidóza.

Při této variantě onemocnění lze v budoucnosti spíše čekat lokální recidivu než systémové postižení. Pacientka byla od května 2013, kdy byla provedena kompletní resekce amyloidu, opakovaně vyšetřena na otorhinolaryngologii, byla provedena kontrolní laboratorní vyšetření, MRI hlavy (poslední vyšetření v září 2015) a FDG-PET/CT (poslední vyšetření v červnu 2014). Vše s negativním výsledkem – pacientka je dosud v kompletní remisi a celkové bezpříznakové období tak činí 27 měsíců (obr. 2).

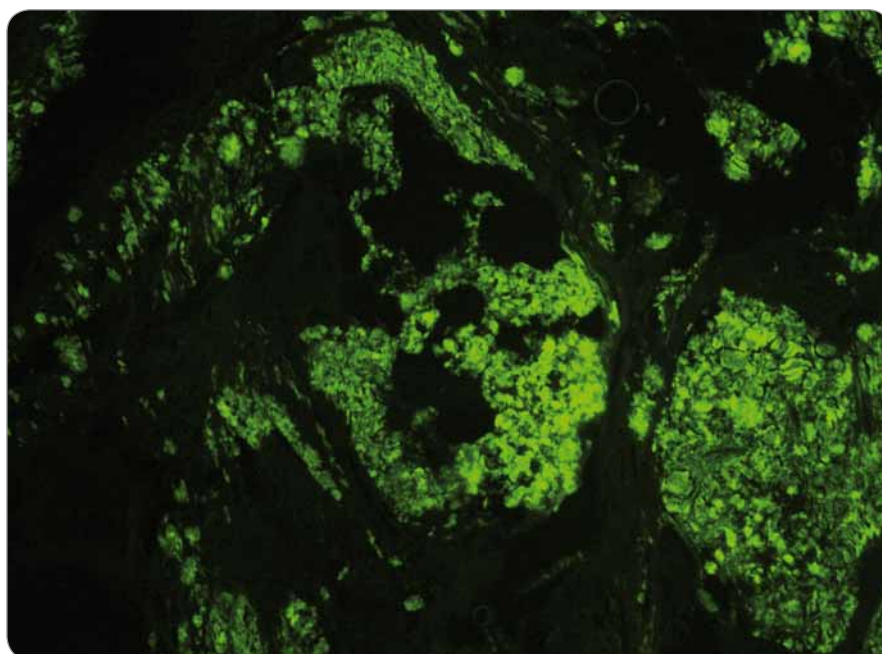
### Diskuze

Ložisková amyloidóza může být tvořena AL amyloidem, může ji však tvořit také AA amyloid a výjimečně i jiné formy amyloidu. Diagnóza amyloidózy je založena na detekci depozit v tkáních. Velkým problémem může být přesné stanovení typu proteinu, z něhož se amyloid vytvořil. Zásadní význam má určení, zda se jedná o lokalizovanou, nebo systémovou amyloidózu [1,3].

V histologickém obraze v základním barvení HE (hematoxylin-eozin) jsou depozita amyloidu bezstrukturní eozinofilní hmoty (obr. 3). Barvení kongo červení, při kterém se amyloid zbarví červenooranžově, je považováno za dobrý standard, preparáty však musí být prohlíženy v polarizačním mikroskopu. Interpretace obrazu není jednoduchá a záleží na mnoha faktorech, především na fixaci materiálu a tloušťce řezu. Upřesňující je také vyšetření preparátů obarvených kongo červení ve fluorescenčním mikroskopu. Pro podpoření diagnózy by měly být použity další metody – barvení saturnovou červení, imunofluorescence – thioflavin (obr. 4). Pro typizaci amyloidu se používá imunohis-



Obr. 3. Barvení HE (hematoxylin-eozin) – světle eozinofilní hmoty – depozita amyloidu.



Obr. 4. Imunofluorescenční vyšetření, thioflavin – pozitivní amyloidové hmoty.

tochemie, která má svoje limity. V poslední době se při podezření na systémovou amyloidózu používá pro diagnózu a typizaci amyloidu vyšetření nativní podkožní tukové tkáně břicha, kdy se provádí imunofluorescenční vyšetření ze zmrazených řezů, které má vyšší senzitivitu než imunoperoxidázové barvení z parafinových řezů [4]. Podle algoritmu pro vyšetření amyloidózy, kdy průkaz

amyloidu v dutině nosní byl náhodný, z parafinového bloku, byl tento případ uzavřen jako amyloidóza nejistého zařazení.

Etiologie lokalizované (ložiskové) amyloidózy nebývá vždy jasná. Mnohé publikace pouze popisují tento jev (přítomnost ložiska amyloidu) bez další specifikace typu amyloidu a nevyjadřují se k patofyziologii vzniku ložiska. Ložisko-

vou formou amyloidózy může být postižena řada orgánů, to dokládá publikace Biewendla et al, v níž je popsán soubor pacientů s lokalizovanou amyloidózou, která postihuje izolovaně kůži, orofarynx, larynx, plíce, žlučník, tlusté střevo, spojivku a lymfatické uzliny, aniž by se při dalším sledování vyvinula systémová AL amyloidóza [5]. Lokalizovaná amyloidóza má na rozdíl od systémové amyloidózy s difúzním poškozením organismu výrazně lepší prognózu a je mnohem vzácnější. V mnohých případech je kauzální terapií lokalizované amyloidózy lokální léčba, to znamená odstranění ložiska s minimem okolní tkáně [1]. FDG-PET/CT je přínosné vyšetření nejen k diagnostice lokalizované i systémové amyloidózy, ale také k monitorování pacienta po léčbě. Ložiska amyloidu při FDG-PET/CT vyšetření mohou vykazovat nespecifickou různou míru akumulace fluorodeoxyglukózy – od úrovně metabolické aktivity, kterou vídáme např. u zánětlivých lézí, až po vysokou metabolickou aktivitu ložisek, která je většinou typická pro ložiska maligní etiologie. Akumulace FDG je patrná u všech pacientů s lokalizovanou amy-

loidózou, na rozdíl od postižení systémovou formou amyloidózy.

Glaudemans et al na základě retrospektivní analýzy 21 pacientů uzavírají, že FDG-PET/CT může být podpůrnou diagnostickou metodou při rozlišení lokalizované a systémové formy amyloidózy. Nález zvýšené akumulace radiofarmaka v případě lokalizované formy potvrzuje zásadní význam obrovskobuněčné reakce v oblasti ložisek. Je jasné, že amyloid samotný nevychytává fluorodeoxyglukózu. Tuto využívají ve svých metabolických procesech buňky v bezprostřední blízkosti amyloidového ložiska, které se na tvorbě amyloidu podílejí. FDG-PET/CT vyšetření umožní jasně zviditelnit vývoj metabolické aktivity těchto lézí [6,7]. Jak uvádí literatura a ukazují naše zkušenosti, při vyhasnutí amyloidotvorného procesu (bez ohledu zda se jedná o AA či AL amyloid) dochází k vyhasnutí akumulace fluorodeoxyglukózy v ložisku a v jeho bezprostředním okolí [1].

### Závěr

Z hlediska rozsahu postižení organismu amyloidózou se rozlišuje systémová forma (amyloid je deponován v intersticiu

více tkání a orgánů) a lokalizovaná forma (amyloid je deponován pouze v jednom či v několika solitárních ložiscích). Lokalizované (ložiskové) formy amyloidózy mají podstatně lepší prognózu než systémové formy. FDG-PET/CT může hrát významnou roli v diagnostice a monitorování průběhu onemocnění obou forem. Součástí diferenciální diagnostiky lokalizovaného zvýšení akumulace FDG v nosním polypu může být také amyloidóza.

### Literatura

1. Adam Z, Elleder M, Moulis M et al. Přínos PET-CT vyšetření pro rozhodování o léčbě lokalizované nodulární formy plicní AL-amyloidózy. *Vnitř Lék* 2012; 58(3): 241–252.
2. Rauba D, Lesinskas E, Petrulionis M. Isolated nasal amyloidosis: a case report. *Medicina (Kaunas)* 2013; 49(11): 497–503.
3. Eid M, Sturz P, Čermáková Z et al. Makroglosie jako příznak onemocnění kostní dřeně. *Klin Onkol* 2014; 27(3): 221–222. doi: 10.14735/amko2014221.
4. Bancroft JD, Gamble M. *Theory and practice of histological techniques*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 2002.
5. Biewend ML, Menke DM, Calamia KT. The spectrum of localized amyloidosis: a case series of 20 patients and review of the literature. *Amyloid* 2006; 13(3): 135–142.
6. Glaudemans A, Slart R, Noordzij W et al. Utility of 18-F-FDG PET/CT in patients with systemic and localized amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(7): 1095–1101.
7. Westermark P. Localized AL amyloidosis: a suicidal neoplasm? *Ups J Med Sci* 2012; 117(2): 224–250. doi: 10.3109/03009734.2012.654861.



# Karcinoid z pohárkových buněk apendixu metastazovaný do orbity – klinická kazuistika a přehled literatury

## Carcinoid of the Appendix Goblet Cells Metastasize to the Orbit – a Clinical Case Report and Review of the Literature

Matějka V. M.<sup>1</sup>, Mukenšnábl P.<sup>2</sup>, Tupý R.<sup>3</sup>, Fiala O.<sup>1</sup>, Fínek J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup> Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

<sup>3</sup> Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

### Souhrn

Karcinoid z pohárkových buněk (goblet cell carcinoid – GCC) apendixu je velmi vzácné nádorové onemocnění. V literatuře se udává, že se jedná asi o 5 % ze všech primárních malignit apendixu. Histologicky jsou definovány tři skupiny – skupina A (typický GCC), adenokarcinom ex GCC buněk tvaru pečetního prstenu (skupina B) a nejvíce agresivně se chovající skupina C, adenokarcinom ex GCC špatně diferencovaný typ. GCC metastazuje v 15–60 %, nejčastěji do ovarií, pánve, břišní dutiny, kostí a lymfatických uzlin. Velmi vzácně se objevuje i metastatické postižení jater a jiných parenchymatálních orgánů. Jiná místa metastatického šíření nebyla popsána. Primární léčbou tohoto onemocnění je chirurgické odstranění nebo alespoň cytoredukční operace následovaná systémovou léčbou. V případě neresekability nebo vzdálené diseminace onemocnění je indikována chemoterapie. V této kazuistice prezentujeme případ velmi agresivně rostoucího GCC se synchronním metastatickým postižením jater, s velmi netypickým místem dalšího metastatického šíření – orbitou.

### Klíčová slova

karcinoid – pohárková buňka – metastatický – apendix – orbita

### Summary

Goblet cell carcinoid (GCC) of the appendix is extremely rare, representing approximately 5% of all primary appendiceal neoplasms. Histologically there are three groups of GCC: group A (typical GCC), adenocarcinoma ex GCC signet ring cell type (group B), and adenocarcinoma ex GCC poorly differentiated carcinoma type (group C), which is the most aggressive. GCC metastasizes in 15–60% of cases, mainly to the ovaries, pelvis, abdominal cavity, ribs, vertebrae, and lymph nodes. Hematogenous metastasis to the liver or other parenchymal organs can occur, but this is very rare. The different organs metastases haven't been described yet. The primary mode of treatment is radical surgical resection or debulking, followed by chemotherapy; however, patients with unresectable or recurrent GCC are candidates for systemic therapy. Here, we report a case of very aggressive GCC of the appendix, which had metastasized to the liver at the time of diagnosis and subsequently metastasized to the orbit.

### Key words

carcinoid tumor – goblet cells – metastatic – appendix – orbit

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. Vít M. Matějka

Onkologická a radioterapeutická  
klinika LF UK a FN Plzeň  
alej Svobody 80  
304 60 Plzeň  
e-mail: matejkavm@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 2. 2016

Přijato/Accepted: 25. 4. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016220>



## Úvod

Karcinoid z pohárkových buněk (goblet cell carcinoid – GCC) appendixu je velmi vzácné onemocnění, které tvoří necelých 5 % všech primárních nádorů tohoto orgánu. Nejčastěji se objevuje v páté a šesté dekádě věku, ale z popsáných případů vyplývá, že se může manifestovat v rozsahu 20–89 [1,2]. Nejvýznamnějším prognostickým faktorem onemocnění je jeho stadium v době diagnózy. Pětileté celkové přežití (overall survival – OS) pro jednotlivá stadia: 100 % pro stadium I, 76 % pro stadium II, 22 % pro stadium III a 14 % pro stadium IV. Medián OS je pro grade 1 – 119 měsíců, pro grade 2 – 43 měsíců a pro grade 3 – 31 měsíců [3]. GCC metastazuje v 15–60 % případů, častěji pak ve skupině starších pacientů. Místem šíření jsou pak nejčastěji ovária, pánev, břišní dutina, kosti a lymfatické uzliny. Víceméně vzácně je popisováno metastatické postižení jater a jiných parenchymatických orgánů [4]. Základem léčby je chirurgické odstranění tumoru, event. následované systémovou léčbou. V případě neresekovatelného či recidivujícího onemocnění je pak jedinou možností systémová cytostatická léčba. Výběr chemoterapeutického schématu vychází z místa lokalizace primárního tu-

moru. Standardně se používají schémata založená na 5-fluorouracilu (5-FU) a leukovorinu (FOLFOX (oxaliplatina + 5-FU + leukovorin)/FOLFIRI (irinotekan + 5-FU + leukovorin)). V 2. linii je pak možno použít v monoterapii či kombinaci např. etopozid, cisplatinu, streptozotocin či interferon  $\alpha$  [3,4]. V našem sdělení prezentujeme případ velmi agresivního karcinoidu z pohárkových buněk appendixu se synchronním metastatickým postižením jater, který se dále šířil do orbity.

## Kazuistika

V lednu 2013 byla tehdy 50letá žena hospitalizována na gynekologickém oddělení pro bolesti břicha. CT břicha odhalilo tumorózní útvar, jehož původ imponoval v levém ovariu, a čtyři jaterní metastázy. Pacientka podstoupila laparotomii, při které byla provedena hysterektomie, oboustranná adnexektomie, omentektomie a resekce céka s end-to-end ileocekální anastomózou. Provedení resekce jaterních ložisek bylo naplánováno v druhé době.

Histologicky se jednalo o GCC, grade 2. V místech s největší mitotickou aktivitou bylo dosaženo až 50 % (MiB), v žádné z odebraných lymfatických uzlin nebyla nalezena metastáza onemocnění.

Jednalo se tedy o stadium IV, T4 N0 M1. Nádorové buňky vykazovaly pozitivitu AE 1–3, chromogranin A a synaptophysin. Ostatní testované markery byly negativní (vimentin, S100, inhibin, SAL 4) (obr. 1).

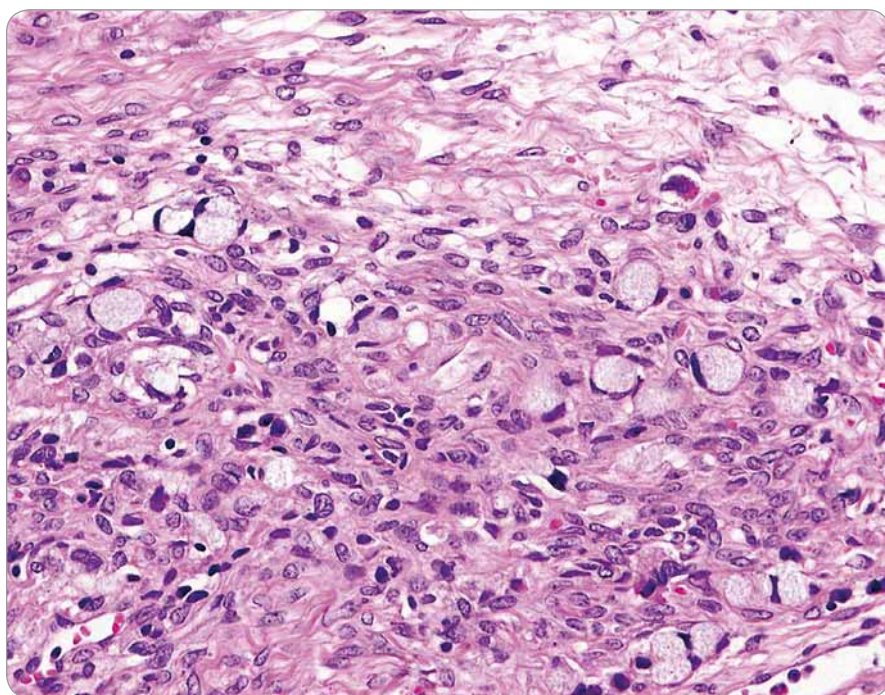
V únoru 2013 byla provedena operace jaterních metastáz, která zahrnovala pravostrannou hepatektomii s cholecystektomií. Všechna čtyři nalezená ložiska byla metastázami se stejným imunohistochemickým profilem jako nádor primární.

Začátkem dubna 2013 bylo v plánu zahájení adjuvantní systémové léčby, ale kontrolní CT odhalilo pravostranný megareter. Následné potvrzení nefunkčnosti pravé ledviny vedlo k odložení chemoterapie a přípravě k pravostranné nefrektomii. V květnu téhož roku si však pacientka začala stěžovat na zhoršený vizus, diplopii a exoftalmus. Bylo provedeno kontrolní CT, které popsalo nejen mnohočetné postižení dutiny břišní (resekční plocha jater, vzestupný tračník a retroperitoneální lymfatické uzliny), ale i metastatické postižení levé orbity způsobující popsané potíže (obr. 2).

Z důvodu inoperability nálezu byla indikována systémová cytotoxická léčba. Pacientka podstoupila dva cykly monoterapie – kapecitabine (850 mg/m<sup>2</sup> 2krát denně, 1.–14. den, 21denní cyklus). Analog somatulinu byl nasazen pro opakované flushy (somatuline, 60 mg, 28denní cyklus). Jelikož největší tíha obtíží byla způsobena metastázou v orbitě, byla provedena paliativní radioterapie ložiska brzdícím zářením 2,5 Gy/frakci do totální referenční dávky 25 Gy. (obr. 3). Systémová léčba byla ukončena v červenci 2013, kdy byla potvrzena progresse onemocnění. Symptomatická terapie byla doplněna pravidelnou aplikací somatulinu, a to až do smrti nemocné, která nastala 13. srpna 2013.

## Diskuze

Primární nádory appendixu jsou vzácným onemocněním, kdy se udává, že v každém třístém preparátu po apendektomii je zachycen karcinoid. GCC je patologickou jednotkou odlišnou od adenokarcinomu a karcinoidu. V dostupné literatuře se udává méně než 5% zastoupení ze všech primárních neoplazií tohoto orgánu [1]. Průměrný věk při zachytu



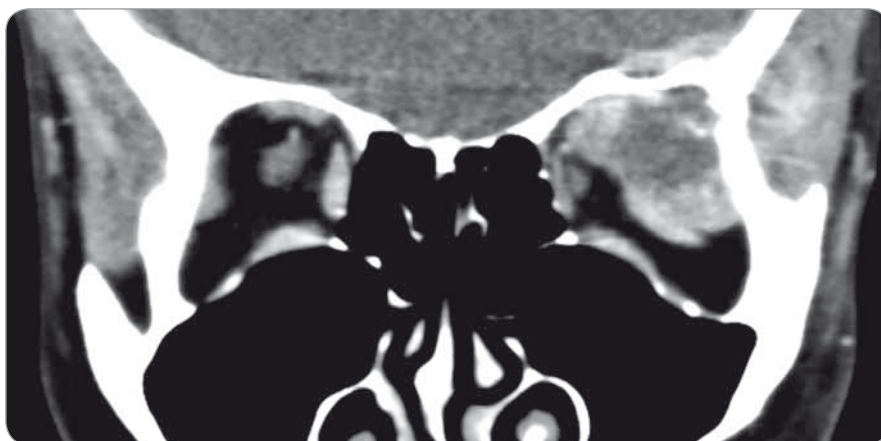
Obr. 1. HE (hematoxin-eozin) barvený vzorek GCC – pohárkové buňky s nálezem buněk tvaru pečetiho prstenu a extracelulárními ostrůvky mucinu.

je 58,5 roku věku, s velmi širokým rozsahem od 20 do 89 let. To je ve velkém kontrastu s průměrným věkem prezentace karcinoidů (38 let), méně již pak adenokarcinomů (60 let). Vyšší incidence byla popsána u bílé rasy, se stejným zastoupením u obou pohlaví [2]. Věk námi popisované pacientky byl 50 let, což je nižší než v literatuře udávaný průměr.

U naší pacientky byla prvním symptomem bolest břicha, která imponovala jako gynekologický problém. Nespecifické potíže jsou typické pro GCC, stejně jako pro jiná nádorová onemocnění. Nejčastěji se jedná o bolest břicha imponující jako projevy apendicitidy, žaludečních či gynekologických obtíží. První symptomy mohou být ale i jiného charakteru, např. zažívací obtíže, chronická bolest břicha, hmatatelná rezistence či potíže urogenitálního traktu. V případě, že nádorové buňky produkují aktivní molekuly, může být prvním příznakem i nějaká forma karcinoidového syndromu. Není ale vzácností zcela asymptomatický pacient, u něhož je patologická jednotka zjištěna až histologickým vyšetřením appendixu odebraného z jiné indikace [2,3].

Finální diagnóza je vždy v rukou patologa, a to na základě histologického vyšetření. Tang et al definovali tři základní skupiny GCC – skupina A, také nazývána typický GCC, je definována pohárkovými buňkami tvořícími shluky nebo dlouhé provazce, bez známek desmoplazie, s minimálními buněčnými atypii a absencí porušení architektiky stěny appendixu. V případě adenokarcinomu ex GCC s buňkami tvaru pečetního prstenu (skupina B) jsou pohárkové buňky uspořádány v nepravidelných velkých shlucích. Dále je pro tuto skupinu typická infiltrace okolí jednotlivými buňkami s desmoplazií, buněčnými atypii a destrukcí stěny appendixu. V případě skupiny C (adenokarcinom ex GCC špatně diferencovaný) nacházíme ohniska pohárkových buněk v prostředí buněk špatně diferencovaných, které mohou vykazovat znaky buněk tvaru pečetního prstenu [4–6].

Histogeneticky se nyní předpokládá, že se GCC vyvíjí z typického karcinoidu. Pohárkové buňky se vyvíjejí z pluripotentní kmenové buňky APUD systému



**Obr. 2.** CT hlavy s nálezem metastázy orbity způsobující exoftalmus, která destruuje kostní ohraničení orbity.



**Obr. 3.** CT hlavy s nálezem progresu metastázy orbity přes systémovou léčbu kapecitabinem a lokální paliativní radioterapii ložiska.

(intestinal amine precursor uptake and decarboxylase system) z endodermu. Tyto nádory vykazují silnou pozitivitu pro cytokeratin 20 (CK20), CK 7, neuron-specifickou enolázu (NSE), chromogranin A, serotonin, lysozym a vimen-

tin. Neuroendokrinní granula jsou také pozitivní na NSE, chromogranin A, synaptophysin, serotonin, substanci P a S-100 protein [4,6,7]. V případě naší pacientky byl tumor pozitivní na AE 1–3, chromogranin A a synaptophysin.

Stancu et al popsali v GCC ztrátu alel 11q, 16q a 18q (11 %, 11 % a 39 %). Tyto výsledky jsou velmi shodné s nálezy ve střevních karcinoidech (27 %, 37 % a 56 %), ale ne v karcinomech appendixu. Testovaly se i mutace *KRAS*, *Smad4* a *β-cateninu*, které jsou častým nálezem v adenokarcinomu tlustého střeva, ale v GCC nebyly prokázány [8].

Hlavním prognostickým faktorem onemocnění je jeho stadium. Pětileté OS pro jednotlivá stadia: 100 % pro stadium I, 76 % pro stadium II, 22 % pro stadium III a 14 % pro stadium IV. Medián OS je pro grade 1 – 119 měsíců, pro grade 2 – 43 měsíců a pro grade 3 – 31 měsíců [3]. GCC je méně agresivního biologického chování než adenokarcinom, ale více než klasický karcinoid. Onemocnění metastazuje v 15–60 % případů, a to více u pacientů staršího věku (karcinoid jen 2–5 %) [4,7]. Nejčastěji se onemocnění šíří do ovaríí, pánve, břišní dutiny, kostí a lymfatických uzlin. Hematogenní metastázy do jater a jiných parenchymatických orgánů jsou velmi vzácné [7]. Tento fakt je v ostrém kontrastu s naším případem, kde bylo metastatické poškození jater přítomno již v době diagnózy. Metachronní metastázy byly navíc diagnostikovány

v břišní dutině, lymfatických uzlinách retroperitonea, jater a orbity již dva měsíce po primární operaci. Takto agresivní chování je pro tento druh onemocnění velmi netypické, a to i při nepříznivém histologickém nálezem.

Základem léčby GCC je dostatečně radikální chirurgická resekce. Při vzácnosti onemocnění a z toho vyplývajících omezených klinických zkušenostech jsou léčebná doporučení prakticky shodná s těmi pro adenokarcinomy dané oblasti. Stadium I a II GCC jsou léčeny samotnou chirurgickou operací. V případě stadia III je pak doporučeno podání adjuvantní chemoterapie na bázi 5-FU (FuFa/FOLFOX). V případě diseminovaného či inoperabilního onemocnění je pak hlavní modalitou systémová léčba opět na bázi 5-FU (FOLFOX, FOLFIRI) [7,9]. V případě jejího selhání je možné v 2. linii použít monoterapii či kombinaci vybraných cytostatik. Určitý, byť velmi omezený efekt prokázala cytostatika: streptozotocin, cisplatina, etopozid a interferon α [7,9,10]. V našem případě jsme se pokusili ovlivnit onemocnění podáním kapecitabinu, který však selhal již po druhém cyklu.

V prezentované kazuistice popisujeme případ velmi agresivně se chova-

jícího GCC appendixu metastazujícího do jater a orbity, s velmi špatnou odpovědí na systémovou léčbu.

## Literatura

1. McGory ML, Maggard MA, Kang H et al. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(12): 2264–2271.
2. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX et al. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results program 1973–1998. *Cancer* 2002; 94(12): 3307–3312.
3. Anderson NH, Somerville JE, Johnston CF et al. Appendiceal goblet cell carcinoids: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 1991; 18(1): 61–65.
4. Tang LH, Shia J, Soslow RA et al. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(10): 1429–1443.
5. Toumpanakis C, Standish RA, Baishnab E et al. Goblet cell carcinoid tumors (adenocarcinoid) of the appendix. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(3): 315–322.
6. Mitra B, Pal M, Paul B et al. Goblet cell carcinoid of appendix: a rare case with literature review. *Int J Surg Case Rep* 2013; 4(3): 334–337. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.01.007.
7. Roy P, Chetty R. Goblet cell carcinoid tumors of the appendix: an overview. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2(6): 251–258. doi: 10.4251/wjgo.v2.i6.251.
8. Stancu M, Wu TT, Wallace C et al. Genetic alterations in goblet cell carcinoids of the vermiform appendix and comparison with gastrointestinal carcinoid tumors. *Mod Pathol* 2003; 16(12): 1189–1198.
9. Pham TH, Wolff B, Abraham SC et al. Surgical and chemotherapy treatment outcomes of goblet cell carcinoid: a tertiary cancer center experience. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(3): 370–376.
10. Butler JA, Houshiar A, Lin F et al. Goblet cell carcinoid of the appendix. *Am J Surg* 1994; 168(6): 685–687.



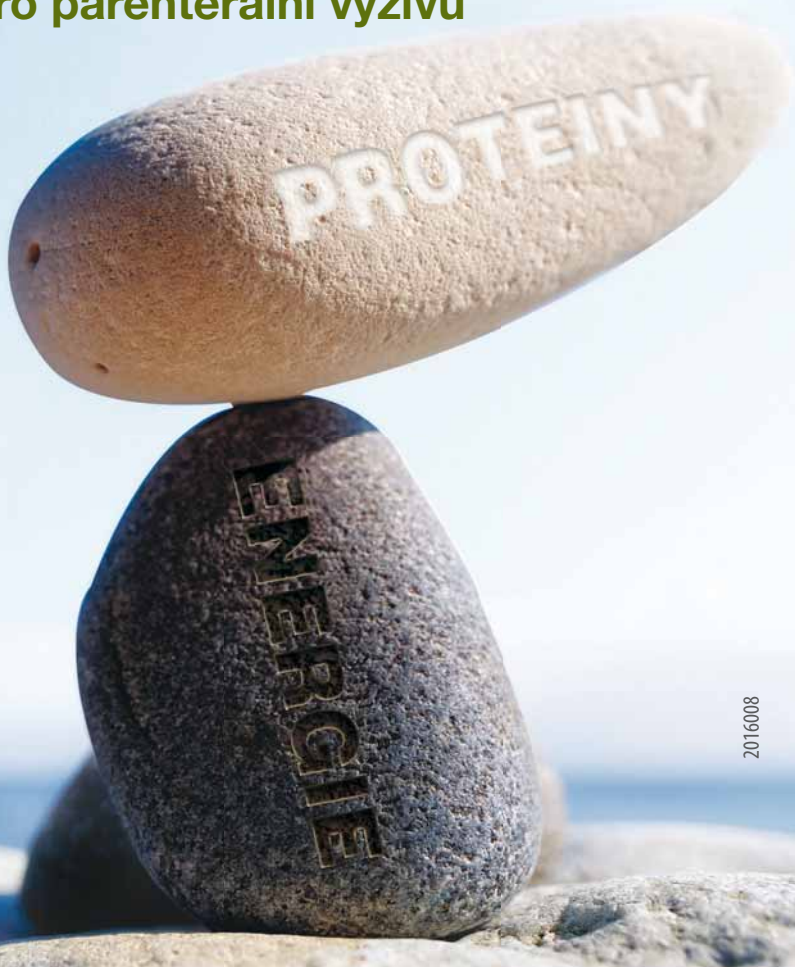
## OLIMEL / PERIOLIMEL

### Tříkomorové All-In-One vaky pro parenterální výživu

- Řada Olimel = celkem 7 variant vaků od 44,1 – 113,9 g aminokyselin (1 070 do 2 270 kCal) <sup>(1)</sup>
- Olimel N9/N9E má vyšší **obsah bílkovinného dusíku** než jiné komerční vaky <sup>(1)</sup>
- Olimel N9/N9E má z dostupných komerčních vaků **maximum dusíku v poměru k dávce glukózy** a vody <sup>(1)</sup>
- Odpovídá ESPEN guidelines pro chirurgii a intenzivní péči <sup>(2,3)</sup>
- Olimel N9/N9E je proto vhodný ke krytí zvýšených nároků na proteiny a energii u kriticky nemocných <sup>(1,2,3)</sup>



1. SPCs OLIMEL N9(E), Kabiven, SmofKabiven, Nutriflex Lipid/Omega Special.
2. Singer P et al. Clin Nutr. 2009;28:387-400.
3. Braga M et al. Clin Nutr. 2009;28:378-386.



2016008

Přípravky řady Olimel/Periolimel jsou charakterizovány obsahem dusíku v 1000 ml (např. Periolimel N4E = 4g N/l, Olimel N7E, N9 = 7 nebo 9 g N/l). Verze s elektrolyty jsou označeny E

Zkrácené informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL

#### Názvy přípravků:

PERIOLIMEL N4E; OLIMEL N7E; OLIMEL N9E; OLIMEL N9

Infuzní emulze

#### Kvalitativní a kvantitativní složení:

Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou dodávány v 3komorových vacích.

Léčivé látky: Olivae et sojae oleum raffinatum, alaninum, argininum, acidum asparticum, acidum glutamicum, glycium, histidinum, isoleucinum, leucinum, lysinum, methioninum, phenylalaninum, prolinum, serinum, threoninum, tryptophanum, tyrosinum, valinum, natrii acetat trihydricus, natrii glycerophosphas hydricus, kalii chloridum, magnesii chloridum hexahydricum, calcii chloridum dihydricum, glucosum

| Obsah v rekonstituované emulzi | PERIOLIMEL N4E | OLIMEL N7E     | OLIMEL N7E     | OLIMEL N9E     | OLIMEL N9E     | OLIMEL N9      | OLIMEL N9      |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                | Infuzní emulze | Infuzní emulze | Infuzní emulze | Infuzní emulze | Infuzní emulze | Infuzní emulze | Infuzní emulze |
|                                | 2 000 ml       | 1 000 ml       | 2 000 ml       | 1 000 ml       | 2 000 ml       | 1 000 ml       | 2 000 ml       |
| Lipidy (g)                     | 60             | 40             | 80             | 40             | 80             | 40             | 80             |
| Aminokyseliny (g)              | 50,6           | 44,1           | 88,6           | 57             | 113,9          | 57             | 113,9          |
| Dusík (g)                      | 8              | 7              | 14             | 9              | 18             | 9              | 18             |
| Glukóza (g)                    | 150            | 140            | 280            | 110            | 220            | 110            | 220            |
| Celková energie (kcal)         | 1400           | 1135           | 2270           | 1070           | 2140           | 1070           | 2140           |
| Neproproteinová energie(kcal)  | 1200           | 960            | 1920           | 840            | 1680           | 840            | 1680           |
| Neproproteinová energie /dusík | 150 kcal/g     | 137 kcal/g     | 137 kcal/g     | 93 kcal/g      | 93 kcal/g      | 93 kcal/g      | 93 kcal/g      |
| Sodík (mmol)                   | 42             | 35             | 70             | 35             | 70             | -              | -              |
| Draslík (mmol)                 | 32             | 30             | 60             | 30             | 60             | -              | -              |
| Hořčík (mmol)                  | 4,4            | 4              | 8              | 4              | 8              | -              | -              |
| Vápník (mmol)                  | 4              | 3,5            | 7              | 3,5            | 7              | -              | -              |
| Fosfát (mmol)                  | 17             | 15             | 30             | 15             | 30             | 3              | 6              |
| Acetát (mmol)                  | 55             | 45             | 89             | 53,5           | 107            | 40             | 80             |
| Chlorid (mmol)                 | 49             | 45             | 90             | 45             | 90             | -              | -              |
| pH, přibližně                  | 6,4            | 6,4            | 6,4            | 6,4            | 6,4            | 6,4            | 6,4            |
| Osmolarita, přibližně          | 760 mosm/l     | 1 360 mosm/l   | 1 360 mosm/l   | 1310 mosm/l    | 1310 mosm/l    | 1170 mosm/l    | 1170 mosm/l    |

**Terapeutické indikace:** Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou indikovány pro parenterální výživu dospělých a dětí starších 2 let v případě, že perorální nebo enterální výživa je nemožná, nedostatečná nebo kontraindikovaná. **Dávkování a způsob podání:** Vzhled směsi po rekonstituci je homogenní mléčné zbarvená emulze. U dospělých a dětí starších dvou let věku Dávkování závisí na energetickém výdeji, klinickém stavu pacienta a jeho schopnosti metabolizovat složky přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL, jakožto i další energii nebo proteiny podané perorálně/enterálně. Proto je nutné zvolit velikost vaku s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta. **Způsob a délka podávání** Díky své nízké osmolaritě je možné přípravek PERIOLIMEL podávat

do periferní nebo centrální žíly. Přípravky OLIMEL s vysokou osmolaritou pouze do centrální žíly. Doporučená doba trvání infuze pro parenterální nutriční vak je mezi 12 a 24 hodinami. Pokud se podává přípravek dětem starším než 2 roky, je nezbytné použít vak, jehož objem koresponduje s denním dávkováním. **Kontraindikace:** Podávání přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL je kontraindikováno v následujících situacích: nedonošení novorozenci, kojenci a děti mladší 2let, hypersenzitivita na vaječné proteiny, sójové nebo arašídové proteiny nebo na kteroukoli léčivou nebo pomocnou látku přípravku; vrozené abnormality metabolismu aminokyselin; závažná hyperlipidémie nebo závažné poruchy metabolismu lipidů charakterizované hypertriglyceridemií, závažná hyperglykémie. U přípravků s elektrolyty navíc patologicky zvýšená plazmatická koncentrace sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosforu. **Zvláštní upozornění:** Příliš rychlé podání roztoků plně parenterální výživy může vést k závažným nebo fatálním následkům. Infuzi je nutné okamžitě zastavit, pokud se objeví jakékoli abnormální příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třesavka, bolest hlavy, kožní vyrážka nebo dyspnoe). K žádné složce vaku ani rekonstituované emulzi nepřidávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo látku bez předchozího ověření jejich kompatibility a stability výsledného přípravku (především stability lipidové emulze). Při zahájení intravenózní infuze je vyžadováno specifické klinické monitorování. V průběhu léčby sledujte rovnováhu vody a elektrolytů, osmolaritu séra, sérové triglyceridy, acidobazickou rovnováhu, krevní glukózu, jaterní a ledvinové testy, koagulaci a krevní obraz včetně destiček. Pravidelně je nutné sledovat schopnost těla odstraňovat lipidy. S opatrností se přípravek používá u pacientů s poruchou funkce jater, ledvin, koagulace a anemií a při některých poruchách metabolismu a endokrinního systému. Nepřipojujte vaky do série, aby nedošlo ke vzduchové embolii reziduálním vzduchem obsaženým v primárním vaku. V případě použití periferní žíly u přípravku PERIOLIMEL se může vyvinout tromboflebitida. Místo zavedení katétru je nutné denně sledovat, zda se na něm nevyskytují místní známky tromboflebitidy. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL nesmí být podávány současně s krví stejným infuzním setem, neboť hrozí riziko pseudoaglutinace. Přípravky s elektrolyty (obsahující vápník) nesmí být smíchány ani podávány společně s antibiotikem ceftriaxon stejným infuzním setem z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vápníkových solí. U pacientů užívajících parenterální výživu byly hlášeny pulmonální vaskulární precipitáty. Nadměrné přidání vápníku a fosfátu zvyšuje riziko tvorby vápenato-fosfátových precipitátů. Přípravky s elektrolyty obsahují draslík. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům užívajících draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolacton, triamterene), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisty receptoru angiotenzinu II nebo imunosupresiva takrolimus nebo cyklosporin z pohledu rizika hyperkalémie. **Nežádoucí účinky:** možné nežádoucí účinky mohou nastat jako následek nevhodného použití (např. předávkování, příliš vysoká rychlost infuze). Na začátku infuze může být kterýkoli z následujících abnormálních příznaků (pocení, horečka, třes, bolest hlavy, kožní vyrážka, dyspnoe) důvodem pro okamžité přerušování podávání infuze. Časté nežádoucí účinky ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): tachykardie, anorexie, hypertriglyceridémie, bolest břicha, průjem, nauzea, hypertenze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v ochranném obalu. Chraňte před mrazem. **Registrační čísla:** 76/389/10-C, 76/384/10-C, 76/385/10-C, 76/387/10-C, 76/388/10-C. **Datum revize:** 26.10.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER CZECH spol. s r.o., Praha, Česká republika  
Úplné souhrnné informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL naleznete na [www.baxter-vpois.cz](http://www.baxter-vpois.cz)  
Výdej léčivých přípravků vázán na lékařský předpis.  
Přípravky Olimel nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění.  
Kontakt: BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliše 3201/6, Praha 5  
Tel. +420 225 774 111



# Průvodce mladého onkologa infuzní terapií a výživou

## Díl 3 – Hypomagnezemie a hypofosfatemie. Realimentace. Kazuistika 3

Novák F., Meisnerová E.

Nutriční ambulance, IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

### Minerálové minimum – hypomagnezemie a hypofosfatemie

Hypomagnezemie a hypofosfatemie patří mezi minerálové poruchy, které – ač jsou časté –, unikají pozornosti. Vyšetřování hladin hořčíku a fosforu je laboratorně běžně dostupné a jejich stanovení vstupně nebo v průběhu další léčby má velký význam pro včasný záchyt uvedených poruch a správnou substituci minerálů. Přesto se tato vyšetření často neindikují. Nekorigované deficity hořčíku i fosforu potom bohužel výrazně zhoršují prognózu nemocného v důsledku zvýšeného výskytu často závažných komplikací. Potřebu monitorace hladin těchto minerálů podtrhují i velmi nespecifické projevy jejich nedostatku. U obou poruch je typická zejména svalová slabost, kterou lze snadno podcenit a svést na základní onemocnění.

Příčiny nedostatku hořčíku a fosforu můžeme obecně rozdělit do tří skupin: 1. nedostatečný příjem, resp. vstřebávání z gastrointestinálního traktu, 2. zvýšené ztráty ledvinami a 3. tělesná redistribuce těchto převážně intracelulárních minerálů. Ke ztrátám močí mohou navíc přispívat i medikamenty. Hypomagnezemie je typická pro thiazidová diuretika, ale i některé druhy chemoterapie, např. u režimů s cisplatinou nebo cetuximabem. Naopak fosfáty se zvýšeně ztrácejí při léčbě sorafenibem nebo imatinibem. Zvýšené ztráty ledvinami od ostatních příčin hypomagnezemie a hypofosfatemie poměrně snadno odlišíme průkazem vyšších močových odpadů nebo ještě lépe přímo výpočtem exkreční frakce příslušného minerálu do

moči, která je v těchto případech samozřejmě vyšší.

Redistribuční poruchy rovnováhy magnezia a fosfátů jsou etiologicky nejčastější a z časového hlediska velmi zákeřné. Typicky vznikají v souvislosti s realimentací těžce podvyživených nebo jinak rizikových pacientů (tab. 1). Přesuny do intracelulárního prostoru doprovázené prudkým poklesem sérových hladin nastávají v řádu několika hodin, maximálně dnů po zahájení realimentace bez ohledu na enterální nebo parenterální cestu podávání živin. Pokud je deplece intracelulárních minerálů výrazná a realimentace příliš překotná, hrozí rozvoj realimentačního syndromu, viz níže.

Substituce magnezia je díky dobré dostupnosti řady perorálních preparátů poměrně snadná. U lehčích hypomagnezemií > 0,5 mmol/l obvykle stačí perorálně podávat 300–500 mg magne-

Tato aktualita byla podpořena společností Baxter.



**MUDr. František Novák, Ph.D.**  
Nutriční ambulance  
IV. interní klinika  
1. LF UK a VFN v Praze  
U Nemocnice 2  
128 08 Praha 2  
e-mail: fnova@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 5. 2016

zia: 1 sáček Magnosolv obsahuje 365 mg  $Mg^{2+}$  (15 mmol), 1 tableta Magnesium Lactate Biomedica 51 mg  $Mg^{2+}$  (2 mmol). Pro těžší a symptomatické hypomagnezemie (< 0,5 mmol/l) užíváme parenterální roztoky 10% nebo 20% magnesium sulfátu (1 ampule/10 ml obsahuje 4 nebo 8 mmol  $Mg^{2+}$ ), obvyklá dávka je 1–2 am-

**Tab. 1. Vyhledávání pacientů ve vysokém riziku rozvoje realimentačního syndromu. Upraveno dle [1].**

| Přítomno jedno nebo více z následujících kritérií                     | Přítomna dvě nebo více z následujících kritérií                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BMI < 16 kg/m <sup>2</sup>                                            | BMI < 18,5 kg/m <sup>2</sup>                                                                                    |
| neúmyslná ztráta váhy > 15 % během posledních 3–6 měsíců              | neúmyslná ztráta váhy > 10 % během posledních 3–6 měsíců                                                        |
| nízký nebo žádný nutriční příjem trvající déle než 10 dnů             | nízký nebo žádný nutriční příjem trvající déle než 5 dnů                                                        |
| nízké hladiny fosfátu, draslíku a hořčíku před zahájením realimentace | diagnostikován abusus alkoholu, diabetes mellitus na inzulínoterapii, užívání antacid či diuretik, chemoterapie |

**Tab. 2. Realimentace u pacientů s vysokým rizikem rozvoje realimentačního syndromu. Upraveno dle [1].****Doporučený postup realimentace**

1. Zahájit nutriční podporu na max. 10 kcal/kg/den, postupně navyšovat energetický příjem a plného nutričního příjmu dosáhnout během 4–7 dnů.
2. V extrémních případech, BMI < 14 kg/m<sup>2</sup>, dávkovat zpočátku pouze 5 kcal/kg/den.
3. Upravit objem tělních tekutin, monitorovat jejich bilanci a sledovat celkový tělesný stav.
4. Před zahájením realimentace a během jejích prvních 10 dnů poskytnout:
  - thiamin 200–300 mg/den p.o., B-komplex 1–2 tablety/den, vyváženou suplementaci pomocí kombinovaných preparátů vitaminů a stopových prvků 1krát denně. U těžších případů je nezbytné i.v. aplikace thiaminu (vitamin B<sub>1</sub>, Ratiopharm).
  - Zahájit parenterální, enterální či orální suplementaci minerálů: draslík (2–4 mmol/kg/den), fosfáty (0,3–0,6 mmol/kg/den) a hořčík (0,2 mmol/kg/den i.v. nebo 0,4 mmol/kg/den p.o.). Realimentaci lze zahájit okamžitě i při nízkých sérových koncentracích minerálů, pokud je substituce dostatečná.

pule/24 hod, případně i více k dosažení úpravy hladin alespoň nad 0,4 mmol/l. U substituce magnezia je třeba počítat s poměrně dlouhou zpětnou redistribucí do intracelulárního kompartmentu, která trvá i několik dní. Proto v úvodu léčby tolerujeme vyšší plazmatické hladiny magnezia. U perorální suplementace také musíme počítat s obecně horší dostupností magnezia z preparátů, které obsahují oxid hořečnatý, v porovnání s jinými solemi. Forma a dávkování jsou důležité, protože nevstřebané magnezium může způsobit gastrointestinální obtíže ve smyslu průjmů. Zejména laktát je dobře tolerovaný při dlouhodobé preventivní substituci.

Z farmaceutického hlediska je složitější substituce fosforu. Pro perorální ani parenterální substituci fosfátů nejsou hromadně vyráběná monokomponentní léčiva v ČR registrována, a tak jsme v praxi odkázáni především na magistraliter přípravky z lékáren. Lehké hypofosfatemie lze zvládnout perorální substitucí pomocí magistraliter kapslí s obsahem 250 mg (cca 7,5 mmol) nejčastěji sodných nebo draselných fosfátů. Případně s výhodou využíváme i potraviny se zvýšeným obsahem fosforu. Například tavené sýry díky přidavku tzv. tavicích solí obsahují podle druhu 700–1 200 mg fosfátů na 100 g výrobku, což představuje cca 20–34 mmol, tj. významně více, než by odpovídalo obsahu fosfátů v surovině (100 mg fosfátů (3 mmol)/100 ml mléka).

Pro těžké a zejména symptomatické hypofosfatemie (< 0,32 mmol/l v plazmě) jsou potom k dispozici jednomolární (1 mmol/1 ml) magistraliter 13,6% roztoky KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> nebo směs 8,7% Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> a NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, kterými lze podat podle potřeby dávku až 50 mmol/24 hod a při monitoraci v rámci pobytu na JIP i více. Pozor! Substituční formy magnezia nebo kalcia by se s fosfáty neměly kombinovat pro riziko tvorby nerozpustných sraženin, které nemusíme vždy odhalit. To platí jak pro perorální, tak i pro nitrožilní aplikace.

**Nutriční minimum – realimentace**

V úvodu realimentace, zejména při náhlém obnovení příjmu nutrientů a energie po delším období hladovění, dochází k významným metabolickým a hormonálním změnám. Dramatické mohou být tyto změny u pacientů s těžší, především chronickou podvýživou, u kterých je však zachován anaboličtí potenciál. Toto se týká pacientů napříč diagnostickým spektrem, protože průběh realimentace ovlivňuje spíše stav tělesných zásob a intenzita zánětlivé odpovědi než konkrétní diagnóza. Přívod živin s nárůstem glykemie stimuluje sekreci inzulínu, zvyšuje metabolický obrát a syntetickou aktivitu v buňkách. Přitom stoupá potřeba intracelulárních iontů, zejména fosfátů, magnezia, draslíku a mikronutrientů, které fungují jako enzymové kofaktory, to platí zejména pro vitamin B<sub>1</sub>. U riziko-

vých pacientů v případě nevhodně vyváženého poměru živin hrozí dokonce rozvoj realimentačního syndromu. Celkový klinický obraz této závažné komplikace je především výsledkem deplece fosforu, draslíku a magnezia, karence thiaminu a retence sodíku. Pokud tento nežádoucí průběh realimentace není včas lékařem zachycen, může dojít k rozvoji řady metabolických a orgánových dysfunkcí. K těm nejzávažnějším komplikacím, jež pacienta ohrožují přímo na životě, patří zejména srdeční selhání, porucha funkce dýchacích svalů a metabolická acidóza. Realimentační syndrom je dále spojen např. s vyšším rizikem vzniku infekcí, anémií, zvýšenou tvorbou otoků, křečemi aj.

Správné zahájení a další průběh realimentace se odvíjí od individuálního zhodnocení nutričního stavu a rozpoznání pacientů s rizikem rozvoje realimentačního syndromu (tab. 1). U rizikových pacientů na úvod indikujeme redukovanou dávku makronutrientů spolu s intenzivní substitucí magnezia, kalia, fosfátů a mikronutrientů vč. zvýšené dávky vitaminu B<sub>1</sub> (tab. 2). Jakmile se realimentační projevy zmírní, můžeme přejít k plné dávce potřebných živin. Tato situace nastává typicky do jednoho týdne od zahájení výživy. Při potřebě intenzivní realimentace indikujeme u rizikových pacientů monitoraci na lůžkách intenzivní metabolické péče.

**Kazuistika 3 – případ zbytečně komplikované realimentace**

Pacientka, 64 let, cirhotička s diagnostikovaným karcinomem kořene jazyka s infiltrací svalů spodiny ústní byla v době popisované urgentní události, tj. 1/2015, necelých 10 měsíců po radikální radioterapii. V průběhu několika měsíců od ukončení radioterapie se objevily obtíže při polykání, které se zhoršovaly. Došlo postupně k poklesu tělesné hmotnosti o 12 kg (hmotnost 42 kg, 156 cm, tj. BMI 17,3 z původních 22,3). Celkový příjem živin per os byl u pacientky dlouhodobě nedostatečný, a proto byla po půl roce odeslána do nutriční ambulance. Zde byla indikována sondová enterální výživa. Zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie

(PEG) však bylo opakovaně odkládáno z důvodu obav pacientky, resp. ošetřujícího lékaře z možných komplikací výkonu. Výsledkem bylo opakované zavádění tenkých nazogastrických sond. Enterální sondová výživa však byla často přerušována po náhodných extrakcích nebo obstrukcích sondy. Když nakonec pacientka po dvou měsících přesvědčování souhlasila se zavedením PEG, přesáhla ztráta tělesné hmotnosti již 20 % původní hodnoty. Zavedení PEG proběhlo zcela nekomplikovaně během krátké hospitalizace. Po náležité edukaci v ošetřování stomie a v aplikaci polymerní hyperkalorické enterální výživy byla pacientka druhý den po výkonu propuštěna do domácího ošetřování. Při odchodu dostala doporučení postupně navyšovat dávky enterální výživy dle tolerance tak, aby za jeden týden plynule

dosáhla energetického cíle 1 750 kcal. Za tři dny od dimise kontaktoval manžel pacientky telefonicky nutriční ambulanci a oznamoval, že již včera dosáhl cílové dávky výživy a že manželka nemá žádné zažívací obtíže. Na konci telefonátu naštěstí ještě zmínil, že manželka je od propuštění stále spavější a že dnes už mu nejde dobře probudit. Na doporučení lékaře nutriční ambulance manžel okamžitě zavolal záchrannou službu a pacientka byla urgentně přivezena k hospitalizaci těžce somnolentní s výraznou svalovou slabostí a hyposaturací. Ve vstupní laboratoři byla zachycena kalemie 1,9 mmol/l, fosfatemie 0,45 mmol/l a magnezemie 0,49 mmol/l. Po korekci mineralogramu pomocí infuzní léčby se stav vědomí i ostatní příznaky rychle upravily. Jako příčina stavu byl diagnostikován realimentační syndrom při

příliš rychlé realimentaci a neadekvátní minerálové substituci. Enterální výživu do PEG bylo možné prakticky ihned obnovit a pacientka byla propuštěna domů již po několika dnech. Při cíleném dotazování se posléze ukázalo, že manžel aplikoval 120 % dávky, která byla plánovaná po jednom týdnu, už třetí den. Kazuistika měla naštěstí dobrý konec, ale nikdo jsme raději nedomýšleli, co by se bývalo mohlo stát, kdyby manžel nezavolal. Přitom by pravděpodobně stačilo při první dimisi neopomenout perorální substituci minerálů, vitaminů a stopových prvků.

#### Literatura

1. NICE.org.uk [online]. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/cg32](http://www.nice.org.uk/guidance/cg32).

Redakce časopisu Klinická onkologie a nakladatelství Ambit Media, a.s. vypisuje

## SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

Odměna pro vítěze: 10 000 Kč

#### Cíl soutěže:

Podpořit renomé a prestiž časopisu Klinická onkologie – oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP – u domácích i zahraničních autorů, lékařů a akademických pracovníků.

#### Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od ledna do prosince 2016.
3. Ve svých článcích zasláných k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise Klinická onkologie (k vyhledání lze použít databáze [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org) nebo [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

**KLINICKÁ  
ONKOLOGIE**

  
ambit media®

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

# SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

- Původní práce
- Přehled
- Kazuistika

## Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v řádných číslech v roce 2016.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise Klinická onkologie 1/2017.

**Nejlepší práce z každé kategorie bude oceněna částkou 10 000 Kč.**

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) nebo na stránkách [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).  
Dotazy můžete zasílat na adresu [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz) a své příspěvky vkládat do redakčního systému časopisu Klinická onkologie <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>.

## Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica čechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habitační a profesorské řízení.

Vaše práce budou čteny. Časopis Klinická onkologie patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

Partner:







Patient nutrition, evolved.

# CERNEVIT

## Praktický

- Vyvážená směs 12 vitamínů rozpustných ve vodě a v tucích
- Pro parenterální podání pacientům starším 11 let
- Lze podávat s lipidovými a nelipidovými výživovými směsmi  
– pokud byla kompatibilita a stabilita předem ověřena

## Snadno použitelný

- Jednoduchá rekonstituce
- Jednodušší manipulace, snižuje riziko kontaminace nebo chyby

## Stabilní

- Uchovávání při pokojové teplotě

Všechny předpisy parenterální výživy by měly zahrnovat každodenní dávku multivitaminového přípravku.\*

\*Singer P., ESPEN Guidelines pro parenterální výživu 2009.

**Zkrácená informace o léčivém přípravku:** Název přípravku: CERNEVIT, prášek pro injekční nebo infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** 1 lahvička (5 ml) obsahuje: retinoli palmitas 3500 IU (1,925 mg), coilecalciferolum 220 IU (0,0055 mg), tocoferolum alfa RRR 10,2 mg, acidum ascorbicum 125 mg, cocarboxylasum tetrahydricum 5,80 mg, riboflavinu natrii phosphas dihydricus 5,67 mg, pyridoxini hydrochloridum 5,50 mg, cyanocobalaminum 0,006 mg, acidum folicum 0,414 mg, dextranthenolum 16,15 mg, biotinum 0,069 mg, nicotinamidum 46,0 mg. **Terapeutické indikace:** Doplnění vitamínů u pacientů na parenterální výživě. Pouze pro dospělé a děti starší 11 let. **Dávkování a způsob podání:** 1 lahvička přípravku CERNEVIT denně. Pouze pro intravenózní podání. Po rozpuštění podávejte v pomalé intravenózní injekci nebo infuzi, například v roztoku 5% glukózy nebo v fyziologickém roztoku. Podávání může pokračovat po celou dobu parenterální výživy. Přípravek CERNEVIT může být součástí výživových směsí, ve kterých jsou kombinovány cukry, tuky, aminokyseliny a elektrolyty za předpokladu, že kompatibilita a stabilita každé z těchto směsí byla potvrzena tak, aby se splnily výživové potřeby a předešlo se vzniku deficitů a komplikací. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na vaječné, sójové nebo arašidové proteiny nebo na kteroukoliv léčivou látku, zejména na vitamín B1 nebo některou z pomocných látek. Přípravek nesmí být podáván novorozencům, kojencům a dětem mladším 11 let a u hypervitaminózy (zejména vitamínu A, E a D3). **Zvláštní upozornění: Hypersenzitivní reakce:** Při podávání přípravku CERNEVIT, jiných multivitaminových přípravků a jednotlivých vitamínů (včetně vitamínů B1, B2, B12 a kyseliny listové) byly hlášeny závažné systémové hypersenzitivní reakce. Byly hlášeny reakce s fatálními následky. **Vitaminová toxicita:** Aby nedošlo k předávkování a toxickým účinkům, je zapotřebí monitorovat klinický stav pacienta a koncentrace vitamínů v krvi, obzvláště u vitamínů A, D a E, a to především u pacientů, kteří přijímají navíc vitamíny z jiných zdrojů, nebo užívají jiné přípravky zvyšující riziko vitaminové toxicity. Monitorování je důležité především u pacientů podstupujících dlouhodobou suplementaci. **Refeeding syndrom:** charakterizován nitrobuněčným posunem draslíku, fosforu a hořčíku, zatímco se pacient stává anaboličtím. Může se také rozvinout deficit thiaminu a zadržování tekutin. **Plicní vaskulární precipitáty:** byly hlášeny u pacientů přijímajících parenterální výživu. V některých případech došlo k fatálním následkům. Nadměrné přidávání vápníku a fosfátů zvyšuje riziko tvorby kalcium-fosfátového precipitátu. Precipitáty byly hlášeny dokonce, i když fosfátová sůl nebyla v roztoku přítomna. Byly hlášeny také sraženiny distálně od in-line filtru a suspenzi precipitáty v krevním řečišti. **Poškozená funkce jater a ledvin:** Pacienti s poškozením jater a ledvin mohou vyžadovat individualizovanou vitaminovou suplementaci. **Všeobecný monitoring:** U pacientů, kterým jsou po delší dobu podávány parenterální multivitaminy jako jediný zdroj vitamínů, je zapotřebí sledovat klinický stav a hladiny vitamínů. Deficit jednoho více vitamínů musí být upraven specifickou suplementací. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Levodopa a pyridoxin: Vitamin B6 může snižovat účinek L-dopy. **Antikonvulziva a kyselina listová:** Kyselina listová může zvyšovat metabolismus některých antiepileptik, např. fenobarbitalu, fenytoinu a primidonu. Plazmatické koncentrace antikonvulziv je třeba při současném podávání folátů pečlivě monitorovat. **Alkohol (chronická nadměrná konzumace):** Zvyšuje riziko hepatotoxicity vitamínu A. **Vitamin E:** může podporovat inhibici funkce krevních destiček nebo zesílit antikoagulační účinek přípravků jako jsou aspirin nebo warfarin. **Chloramfenikol:** může inhibovat hematologickou odpověď na léčbu vitamínem B12. **Antimetabolity folátu (metotrexát, raltitrexed):** Suplementace kyselinou listovou může mít za následek potřebu vyšší dávky těchto látek, aby se dosáhlo požadovaného terapeutického účinku. **Interakce s jinými vitamínovými doplňky:** Některé přípravky mohou interagovat s určitými vitamíny v dávkách podstatně vyšších, než jsou dávky poskytované přípravkem CERNEVIT, což je potřeba zvážit v případě podávání vitamínů z více zdrojů. **Nežádoucí účinky:** Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): Bolest v místě vpichu injekce/infuze. Méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ): Nausea, zvracení. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po naředění byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po dobu 24 hodin při teplotě 25°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit ihned po rozpuštění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C, pokud rozpuštění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Registrační číslo:** 76/296/96-C **Datum revize:** 8. 4. 2015 **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER CZECH spol. s r.o., Praha, Česká republika

Úplný souhrn informací o léčivém přípravku CERNEVIT naleznete na [www.baxter-vpois.cz](http://www.baxter-vpois.cz).  
Výdej léčivého přípravku vázan na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného pojištění.  
Kontakt: BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliš 3201/6, Praha 5  
Tel: +420 225 774 111; [www.baxter.cz](http://www.baxter.cz)

**Baxter**

# Aktuality z odborného tisku

## Impact on Overall Survival of the Combination of BRAF Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery in Patients with Melanoma Brain Metastases

Wolf A, Zia S, Verma R et al.

*J Neurooncol* 2016; 127(3): 607–615. doi: 10.1007/s11060-016-2072-6. PubMed PMID: 26852222.



Mozkové metastázy se vyskytují asi u 25–50 % nemocných s maligním melanomem. Jedná se o pacienty se špatnou prognózou. Celkové přežití (overall survival – OS) se pak pohybuje mezi třemi až šesti měsíci od stanovení diagnózy mozkových metastáz. Přibližně 20–50 % úmrtí pacientů s maligním melanomem je ve skutečnosti spojeno s intrakraniálním metastatickým procesem. Pacienti, kteří podstupují stereotaktickou radiochirurgii pro mozkové metastázy maligního melanomu a jsou nositeli *BRAF* mutace a současně léčení inhibitory *BRAF*, mají však významně lepší OS ve srovnání s těmi, u kterých mutace nebyla prokázána. Léčba stereotaktickou radiochirurgií zvyšuje OS na 5–11 měsíců. Analýza zahrnovala údaje o 80 pacientech s metastatickým onemocněním, kteří byli léčeni stereotaktickou radiochirurgií v letech 2012–2015. Pacienti s pozitivní mutací *BRAF* ( $n = 35$ ) byli léčeni inhibitory *BRAF*, ostatní pak absolvovali terapii nejčastěji s ipilimumabem, nivolumabem nebo pembrolizumabem. Ačkoli medián OS od první stereotaktické radiochirurgie byl 6,7 měsíce, u pacientů s mutací *BRAF* léčených inhibitory *BRAF* dosahoval medián OS 11,2 měsíce v porovnání s pouhými 4,5 měsíce u těch, kde tato mutace nebyla potvrzena ( $p = 0,003$ ). OS pacientů nesoucích *BRAF* mutaci a léčených inhibitory *BRAF* spolu s radiochirurgií bylo 54 % v 6 měsících a 41 % ve 12 měsících, zatímco u pacientů bez *BRAF* mutace bylo OS výrazně nižší, a to 28 % v 6 měsících a 19 % v 12 měsících.

## Diabetes, Metformin and Incidence of and Death from Invasive Cancer in Postmenopausal Women: Results from the Women's Health Initiative

Gong Z, Aragaki AK, Chlebowski RT et al.

*Int J Cancer* 2016; 138(8): 1915–1927. doi: 10.1002/ijc.29944. PubMed PMID: 26616262.



Asociací mezi rizikem vzniku zhoubného nádoru, diabetem mellitu a užíváním metforminu se zabývala mezinárodní studie WHI (Women's Health Initiative). Do této studie bylo zařazeno celkem 145 826 postmenopauzálních žen, z nichž bylo pro diabetes mellitus léčeno 8 484, 1 100 z nich užívalo metformin a 4 106 bylo léčeno jinými druhy antidiabetik, ostatní pacientky nebyly léčeny vůbec či terapie nebyla známa. Při mediánu sledování 15 let měly ženy s diabetem o 13 % vyšší riziko vzniku zhoubného nádoru (HR 1,13;  $p < 0,001$ ) v porovnání s pacientkami bez diabetu ( $p < 0,001$ ). Ženy diabetičky pak měly o 37 % vyšší riziko (HR 1,37) pro vznik nádoru zažívacího traktu a peritonea ve srovnání s těmi, které diabetes diagnostikován neměly ( $p < 0,001$ ). U diabetiček byla také vyšší pravděpodobnost úmrtí na zhoubné nádorové onemocnění (HR 1,46;  $p < 0,001$ ). Dále bylo zjištěno menší riziko úmrtí na zhoubné nádorové onemocnění pro uživatele metforminu ve srovnání s uživateli jiných léků (HR 1,08 vs. 1,45;  $p = 0,007$ ). Nižší riziko invazivních nádorů spojené s užíváním metforminu bylo pak vázáno na delší podávání. Závěrem autoři konstatují, že postmenopauzální ženy s diabetem jsou vystaveny vyššímu riziku vzniku zhoubných nádorů a úmrtí na ně. Pacientky dlouhodobě užívající metformin pak mohou mít nižší riziko vzniku některých druhů zhoubných nádorů ve srovnání s uživateli jiných antidiabetik.

## Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled after 4 Months of Gemcitabine with or without Erlotinib: the LAP07 Randomized Clinical Trial

Hammel P, Huguet F, van Laethem JC et al.

*JAMA* 2016; 315(17): 1844–1853. doi:10.1001/jama.2016.4324. PubMed PMID: 27139057.



LAP07 je mezinárodní open-label randomizovaná studie fáze III zahrnující 449 pacientů léčených v letech 2008–2011 pro lokálně pokročilý karcinom pankreatu. Celkem 223 pacientů bylo randomizováno do ramene s podáváním gemcitabinu 1 000 mg/m<sup>2</sup> 1krát týdně, 219 pacientů pak bylo léčeno kombinací gemcitabinu 1 000 mg/m<sup>2</sup> 1krát týdně + 100 mg/den erlotinibu. Pokud po čtyřech měsících indukční terapie nedošlo k progresi, pak byli pacienti randomizováni do ramene léčby se stejnou chemoterapií ( $n = 136$ ) nebo chemoradioterapií (54 Gy, 30denní frakce více než šest týdnů) v kombinaci s kapecitabinem 800 mg/m<sup>2</sup> 2krát denně ( $n = 133$ ). Medián follow-up byl 36,7 měsíce, medián celkového přežití (overall survival – OS) v rameni s chemoterapií a che-

moradioterapií byl shodný (16,5 vs. 15,2 měsíce; HR 1,03;  $p = 0,83$ ). Přežití bez progresu bylo stejné v obou skupinách (HR 0,78, 95% CI 0,61–1,01;  $p = 0,06$ ). Medián OS u pacientů léčených gemcitabinem byl 13,6 měsíce (95% CI 12,3–15,3 měsíce) a 11,9 měsíce (95% CI 10,4–13,5 měsíce) pro pacienty léčené kombinací gemcitabin/erlotinib (HR 1,19; 95% CI 0,97–1,45;  $p = 0,09$ ). Závěrem autoři konstatují, že není signifikantní rozdíl mezi podáváním chemoterapie gemcitabinem v porovnání s gemcitabinem/erlotinibem. Stejně tak se v OS neliší podávání gemcitabinu v porovnání s chemoradioterapií. Vzhledem k času sledování nebyly do analýzy zahrnuty současně podávané režimy FOLFIRINOX a gemcitabin/nab-paclitaxel.

### Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression

**Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H et al.**

*J Clin Oncol* 2016; 34(14): 1689–1701. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9573. PubMed PMID: 26884586.



V květnovém čísle JCO bylo vydáno doporučení týkající se ovariální suprese u premenopauzálních pacientek s hormonálně pozitivním karcinomem prsu. Dvě prospektivní studie zkoumající potlačení ovariálních funkcí společně s léčbou tamoxifenem sice neprokázaly celkový klinický přínos, nicméně u velké skupiny žen s vyšším rizikem recidivy přidání ovariální suprese ke standardní adjuvantní léčbě tamoxifenem nebo inhibitory aromatázy vede ke zlepšení přežití pacientek bez známek onemocnění a prodlužuje interval do vzdálené recidivy ve srovnání se samotným tamoxifenem. Potlačení ovariálních funkcí je však v porovnání se samotným tamoxifenem spojeno s podstatným zvýšením menopauzálních symptomů, sexuální dysfunkce a snížením kvality života. Přesto panel odborníků doporučuje, aby pacientky s vyšším rizikem recidivy kromě adjuvantní endokrinní terapie měly suprimovány ovariální funkce, zatímco pacientky s nižším rizikem nikoliv. U žen s karcinomem prsu stadia II nebo III, které jsou indikovány k adjuvantní chemoterapii, by měly být ovariální funkce potlačeny společně s užíváním endokrinní terapie. Panel doporučuje, aby i některým ženám stadia I nebo II s vyšším rizikem recidivy, u kterých je zvažována chemoterapie, byla nabídnuta ovariální suprese spolu s endokrinní terapií. Ženy s karcinomem prsu stadia I, u kterých není adjuvantní chemoterapie indikována, by ovariální supresi podstupovat neměly, stejně jako ženy s negativními lymfatickými uzlinami a velikostí tumoru pod 1 cm.

### Associations between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy

**Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK et al.**

*J Clin Oncol* 2016; 34(12): 1345–1349. doi: 10.1200/JCO.2015.65.1463. PubMed PMID: 26903577.



Autoři následující analýzy se zabývali otázkou, zda je nízká sérová hladina vitamínu D spojena se zvýšeným rizikem agresivního typu karcinomu prostaty. Cílem této studie bylo stanovit vztah mezi nepříznivým histologickým nálezem v době radikální prostatektomie a sérovou hladinou 25-hydroxyvitamínu D (25-OH D). V období 2009–2014 z celkového počtu 1 760 zdravých mužů, kteří podstoupili screening rakoviny prostaty, jich celkem 190 podstoupilo radikální prostatektomii. U 87 z nich (45,8 %) byl po radikální prostatektomii diagnostikován nepříznivý histologický nálezu a současně u nich byla prokázána nižší střední hodnota sérové koncentrace 25-OH D (22,7 v 27,0 ng/ml;  $p = 0,007$ ) v porovnání s ostatními muži studované skupiny. Deficit sérového 25-OH D je spojen se zvýšenou pravděpodobností nepříznivého histologického nálezu u mužů s lokalizovaným onemocněním karcinomem. Závěrem autoři konstatují, že u mužů s lokalizovaným karcinomem prostaty, zejména s nízkým nebo středním rizikem, může vitamin D sloužit jako důležitý biomarker agrese onemocnění.

### Acupuncture as an Integrative Approach for the Treatment of Hot Flashes in Women With Breast Cancer: a Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial (AcCliMaT)

**Lesi G, Razzini G, Musti MA et al.**

*J Clin Oncol* 2016; 34(15): 1795–1802. doi: 10.1200/JCO.2015.63.2893. PubMed PMID: 27022113.



Cílem studie AcCliMaT publikované v březnu v JCO bylo zhodnotit účinnost akupunktury v ovlivnění návalové symptomatologie („hot flashes“) u žen s karcinomem prsu. Prospektivní multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie srovnávala akupunkturu společně s tzv. self-care, tj. zvýšenou péčí o sebe sama, v porovnání pouze se „self-care“ přístupem. Z důvodu absence standardů v managementu klimakterického syndromu byla týmem lékařů vytvořena brožura informující o dietních opatřeních, fy-



zické aktivitě, případně o psychologické podpoře v terapii klimakterického syndromu. Celkem 190 žen s karcinomem prsu bylo randomizováno 1 : 1. Obě skupiny obdržely brožuru s informacemi o klimakterickém syndromu společně s informací o managementu klimakterického syndromu, který měly dodržovat 12 týdnů. Skupina pacientek randomizovaná do ramene s akupunkturou absolvovala tuto terapii v délce 10 tradičních akupunkturálních sezení, která zahrnovala vpichování akupunkturálních jehel do předdefinovaných akupunkturálních bodů. Primárním výstupem bylo sledování hot flash skóre na konci léčby. Sekundárním výstupem pak bylo hodnocení dalších klimakterických symptomů a kvality života měřených prostřednictvím Greene Climacteric a Menopause Quality of Life škál. Pacientky byly sledovány ještě šest měsíců po ukončení studované terapie. Celkem 105 pacientek bylo sledováno v rameni „self-care“, 85 žen absolvovalo navíc akupunkturu. Akupunktura společně se „self-care“ byla spojena s výrazně nižším hot flash skóre po ukončení terapie ( $p < 0,001$ ) a po třech a šesti měsících po ukončení léčby ( $p = 0,0028$ , resp.  $0,001$ ). Akupunktura byla také spojena s menším počtem dalších klimakterických symptomů a vyšší kvalitou života v oblasti fyzikální i psychosociální ( $p < 0,05$ ). Závěrem autoři konstatují, že akupunktura v souvislosti se zvýšenou péčí o sebe je efektivní integrativní přístup pro kontrolu návalů horka a zlepšení kvality života u žen s karcinomem prsu. Bohužel v textu studie není uvedeno, jaká opatření přesně zahrnovala rameno „self-care“, a jistou slabinou protokolu bude i obtížná verifikace compliance standardního protokolu „self-care“ pacientkami. V roce 2010 byla však v JCO publikována malá randomizovaná studie porovnávající efektivitu venlafaxinu a akupunktury v terapii vazomotorických symptomů pacientek s hormonálně pozitivním karcinomem prsu. Podle autorů této studie se akupunktura zdá být ekvivalentní k lékové terapii u těchto pacientek. Je to bezpečná a efektivní terapie ke kontrole sekundárních vazomotorických příznaků při dlouhodobém použití antiestrogenní hormonální terapie u pacientek s karcinomem prsu, uzavírají autoři. (Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 634–40. doi: 10.1200/JCO.2009.23.5150.)

### Has the Incidence of Brain Cancer risen in Australia since the Introduction of Mobile Phones 29 Years Ago?

Chapman S, Azizi L, Luo Q et al.

*Cancer Epidemiol* 2016. pii: S1877–7821(16)30050-9. doi: 10.1016/j.canep.2016.04.010. PubMed PMID: 27156022. [www.medscape.com/viewarticle/863222#vp\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/863222#vp_1). Published 12. 5. 2016.



Velká epidemiologická analýza provedená v Austrálii sledovala souvislost mezi používáním mobilních telefonů a zhoubnými mozkovými nádory. Ve studii bylo hodnoceno 19 858 mužů a 14 222 žen s diagnózou zhoubného nádoru mozku zjištěnou v Austrálii v letech 1982–2012. Výsledky ukazují, že výskyt zhoubných nádorů mozku se během sledovaného období nezvýšil, s výjimkou skupiny nemocných ve věku 70–84 let. V této skupině se však výskyt nádorů mozku začal zvyšovat již v roce 1982, tedy před zavedením mobilních telefonů. Použití mobilních telefonů se v průběhu posledních 20 let dramaticky zvýšilo z přibližně 9 % v roce 1993 na 90 % v současné době. Nicméně incidence dle věku v průběhu posledních 30 let stoupla u mužů ( $p < 0,05$ ) jen nepatrně a u žen ( $p > 0,05$ ) zůstala stabilní. Celkově nelze zvýšení výskytu zhoubných nádorů mozku považovat za slučitelné s prudkým nárůstem používání mobilních telefonů. „Zařízení z mobilních telefonů je neionizační, takže je velmi nepravděpodobné, že způsobuje rakovinu,“ uvedl pro webový portál Medscape Simon Chapman, emeritní profesor University of Sydney v Austrálii. Mírné zvýšení pozorované u mužů lze vysvětlit vyšším výskytem v nejstarší věkové skupině. „V průběhu času neexistuje žádný vzestup v mladších věkových skupinách, a současně je vyšší výskyt v nejstarších věkových skupinách,“ vysvětlil prof. Chapman. „Počáteční růst zhoubných nádorů mozku v nejstarší věkové skupině předcházela zavedení mobilních telefonů, nelze jej tedy takto vysvětlit,“ dodal dr. Chapman.

Nicméně další odborník, který zkoumal spojení mezi používáním mobilních telefonů a zhoubnými nádory mozku, nemá pocit, že tyto výsledky jsou průkazné. „V našich výzkumech jsme zjistili zvýšené riziko pro vznik high-grade gliomů, a to vč. nejvíce agresivního typu, multiformního glioblastomu stupně IV, a používání bezdrátových telefonů,“ říká Lennart Hardell, MD, PhD, z Kliniky onkologie Univerzitní nemocnice v Örebro ve Švédsku. „Kromě toho je riziko nejvyšší u nádorů čelních a spánkových laloků, tj. oblastí s nejvyšší expozicí elektromagnetickému záření při používání mobilního telefonu,“ uvedl. „Studie dr. Chapmana a jeho kolegů neinformuje o incidenci high-grade gliomů nacházejících se v temporálním nebo frontálním laloku, takže se obávám, že jejich výzkum není příliš informativní. Hodnocení všech typů mozkových nádorů, bez ohledu na lokalitu, neumožňuje jakékoli závěry,“ zdůraznil dr. Hardell.

V posledních letech bylo provedeno přibližně 30 epidemiologických studií, které se snažily vyhodnotit souvislost mezi používáním mobilních telefonů a rizikem mozkových nádorů a slinné žlázy, vč. množství experimentálních studií zahrnujících buněčné kultury a zvířecí modely. Ačkoliv některým se souvislost zvýšeného rizika vzniku mozkových nádorů s používáním mobilních telefonů prokázat podařilo, jiným nikoliv.

Články vybrala a komentovala  
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno



# cobas® EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD)



*cobas® EGFR Mutation Test v2 identifikuje mutace v exonech 18, 19, 20 a 21 EGFR genu*



COBAS a LIFE NEEDS ANSWERS jsou ochranné známky společnosti Roche.

©2016 Roche

Roche s.r.o.,  
Diagnostics Division  
Karlovo náměstí 17  
120 00 Praha 2

[www.roche-diagnostics.cz](http://www.roche-diagnostics.cz)



*Představujeme nový produkt:*

## *cobas® EGFR Mutation Test v2, certifikovaný pro in vitro diagnostiku (CE-IVD).*

Nový **cobas®** EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD) identifikuje ve vzorku DNA izolovaném z plazmy nebo tkáně pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC) gen receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Test je rovněž užitečným nástrojem pro výběr pacientů s NSCLC vhodných k léčbě inhibitory EGFR tyrosinkinázy (TKI).

### **Přednosti testu**

- **Široké pokrytí mutací** — **cobas®** EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD) je založen na PCR v reálném čase a identifikuje 42 mutací v exonech 18–21, včetně L858R, L861Q a mutace pro rezistenci na TKI, T790M.
- **Vhodný pro vzorky plazmy i tkáně** — **cobas®** test je určen jak pro testování vzorků plazmy, tak tkáně a umožňuje testovat současně oba druhy vzorků na jedné destičce. Firma Roche rovněž investovala do vývoje cell-free DNA (cfDNA) izolačního kitu optimalizovaného pro extrakci volné DNA z plazmy.
- **Kontinuální pracovní postup od izolace k výsledku** — Aby byla zajištěna plynulá integrace kitu **cobas®** EGFR Mutation Test v2 do již existujících laboratorních postupů, navázala firma Roche na úspěšný EGFR test první generace. Při testování DNA z plazmy trvá celý pracovní postup od izolace DNA k získání výsledku méně než čtyři hodiny. Při testování vzorku tkáně je celý proces hotový za méně než osm hodin.
- **Semi-Quantitative Index (SQI)** — pro testování vzorků plazmy jsme do výsledného reportu testu **cobas®** EGFR Mutation Test v2 zařadili novou hodnotu, tzv. semi-kvantitativní index (Semi-Quantitative Index — SQI). Tato hodnota vyjadřuje změnu množství mutované volné DNA (cfDNA) ve vzorku. Při opakovaném testování pomocí EGFR mutačního testu umožňuje hodnota SQI určit tendenci v progresi nádoru.

### **Pro více informací o produktech na detekci EGFR mutace**

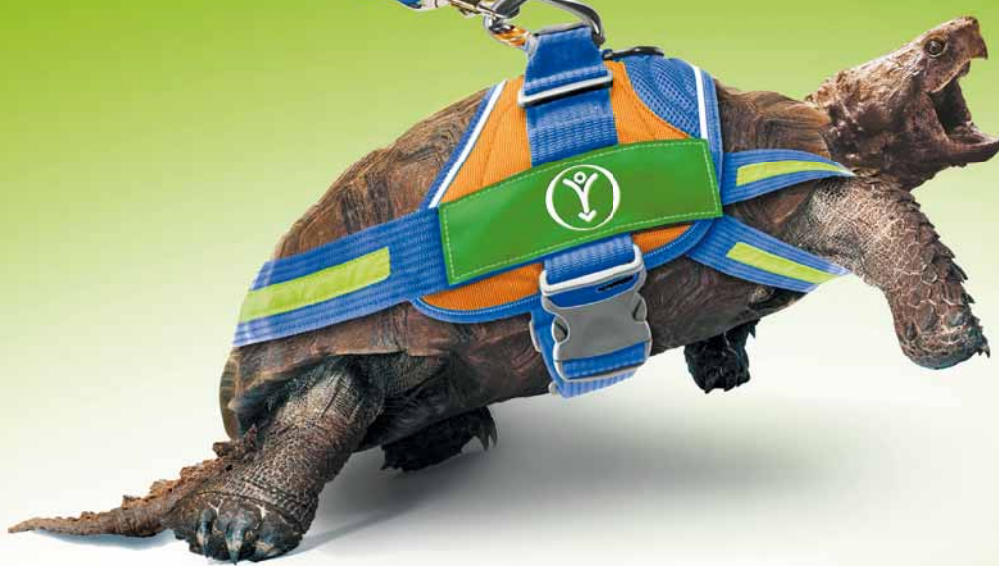
- navštivte <http://molecular.roche.com>,
- kontaktujte svého obchodního zástupce,
- napište nám na: [prague\\_marketing.propagace@roche-diagnostics.cz](mailto:prague_marketing.propagace@roche-diagnostics.cz).

**cobas®**  
Life needs answers

# Somatuline® Autogel® 120 mg

## DRŽTE PROGRESI NA UZDĚ

**PRVNÍ A JEDINÝ SSA\***  
**SCHVÁLENÝ K LÉČBĚ NET\*\***  
**PANKREATU A STŘEDNÍHO STŘEVA**



Somatuline® Autogel® 120 mg je **nově indikován** k léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 do 10 %) **středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací**, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.<sup>1</sup>

\* Somatostatinový analog; \*\* neuroendokrinních tumorů

1. Somatuline® Autogel® SPC. Datum poslední revize textu: 27. 2. 2015

#### Zkrácená informace o přípravku:

**Název přípravku:** Somatuline Autogel 60mg, 90mg, 120mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60mg, 90mg, 120mg (jako lanreotidi acetat). Každá předplněná stříkačka obsahuje supersycený roztok lanreotidu acetátu, odpovídající 0,246mg baze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60mg, 90mg nebo 120mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegalií, kde hladiny GH a/nebo IGF-1 zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii a u pacientů, pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby. Úleva od příznaků spojených s neuroendokrinními tumory. **\*Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Dávkování a způsob podání:** 60mg, 90mg nebo 120mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do hýždí. U pacientů léčených pro akromegálii nebo symptomy související s neuroendokrinními tumory, může být podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě samoinjekce by měla být injekce podána do horní zevní části stehna. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Pacienti by měli být pravidelně sledováni. Podle farmakologické studie u zvířat a u lidí může způsobit přechodnou inhibici sekrece inzulínu a glukagonu. Proto se může u diabetiků, léčených přípravkem Somatuline Autogel, objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegaličtých pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkcí štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsové frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba, pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií. **Interakce:** Souběžné podání injekce lanreotidu s cyclosporinem může snížit hladinu cyclosporinu v krvi, z toho důvodu je třeba hladinu cyclosporinu v krvi monitorovat. **Farmakodynamické vlastnosti:** \*Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s přípravkem Somatuline Autogel byla provedena u pacientů s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem hodnocení antiproliferativního účinku lanreotidu. Pacienti měli metastatické a/nebo lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění s histologicky potvrzeným dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6% pacientů), středním střevě (35,8%), zadním střevě (6,9%) nebo jiné/neznámé primární lokalizace (12,7%). Primárním cílem bylo přežití bez progresse (PFS) měřeno buď jako doba do progresse dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálně hodnoceného radiologického hodnocení progresse. **Lanreotid, ve srovnání s placebem, významně prodloužil přežití bez progresse** (medián nebyl dosažen vs. medián 18,0 měsíců;  $p < 0,001$  podle stratifikovaného log-rank testu; **poměrem rizik progresse nebo úmrtí 0,47** s 95% intervalem spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,30–0,73. **Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresse nebo úmrtí** byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nálož tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počáteční Ki67, stupeň tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech. V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegaličtým pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni. Zatímco počet pacientů, kteří dosáhli požadovaných hodnot, nedosáhl statistické významnosti, u 56/89 pacientů (63%–95% CI: 52%–73%) bylo v týdnu 48 pozorováno klinicky významné zmenšení objemu tumoru o  $\geq 20\%$ . Zmenšení o méně než 20% bylo získáno u 24/89 pacientů (27%) a zvětšení objemu tumoru bylo pozorováno u 9/89 pacientů (10%). V týdnu 48 bylo průměrné procentuální zmenšení objemu tumoru 26,8%. Při počátečním vyšetření byly hladiny růstového hormonu  $\leq 2,5 \mu\text{g/l}$  u 13 (14,4%) pacientů a hladiny IGF-1 byly v normálním rozsahu u 1 (1,1%) pacienta. V týdnu 48 byly hladiny růstového hormonu pod  $2,5 \mu\text{g/l}$  u 77,8% pacientů a hladiny IGF-1 byly normalizovány u 50%. Normalizované hladiny IGF-1 se současnou hladinou růstového hormonu pod  $2,5 \mu\text{g/l}$  byly pozorovány u 43,5% pacientů. Většina pacientů hlásila zřetelnou úlevu od symptomů akromegalie jako je bolest hlavy (38,7%), únava (56,5%), nadměrné pocení (66,1%), artralgie (59,7%) a otoky měkkých tkání (66,1%). Snížení objemu tumoru stejně jako hladin růstového hormonu a IGF-1 bylo pozorováno od 12. až do 48. týdne. **\*Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: průjem, řídká stolice, bolest břicha, cholelitiáza. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2°C–8°C (v chladničce) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nemrazit. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **Registrační číslo:** 56/002/03-C, 56/003/03-C, 56/004/03-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 8. 1. 2003/23. 9. 2009. **Datum poslední revize textu:** 27. 2. 2015.

\*Prosím, všimněte si změny textu SPC.

Ke dni tisku je síla 120mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), síla 60mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

# MUDr. Eva Siracká, DrSc. – prvá dáma rádioterapie na Slovensku jubiluje

Ondruš D.

V nedávnych dňoch oslávila významné životné jubileum – 90 rokov – prezidentka Ligy proti rakovine Slovenskej republiky MUDr. Eva Siracká, DrSc.

Doktorka Siracká sa narodila 1. mája 1926 v Uherskom Hradišti. Po maturite v roku 1945 začala študovať na Lekárskej fakulte UK v Bratislave a tam roku 1951 promovala. Už ako medicčka prišla do kontaktu s onkológiou, keď počas povinnej praxe stážovala u „Alžbetíniek“ na Onkologickom ústave v Bratislave. Po promácii prechodne pôsobila na internom oddelení Okresnej nemocnice v Trstenej a následne sa ako mladá lekárka vrátila na Onkologický ústav do Bratislavy. Na tomto ústave už od roku 1953 pracovala na rádiologickom oddelení, ako vôbec prvá žena na Slovensku, ktorá sa venovala rádioterapii. V roku 1956 získala špecializáciu z rádiológie I. stupňa a v roku 1958 špecializáciu z rádiológie II. stupňa a následne aj špecializáciu z onkológie. Roku 1964 dosiahla doktorka Siracká vedeckú hodnosť kandidáta lekárskych vied (CSc.) V rokoch 1961–1991 pracovala na Ústave experimentálnej onkológie SAV, kde sa na rádiobiologickom oddelení zameriavala na klinicky orientovaný výskum, predovšetkým na problémy rezistencie a citlivosti nádorov na žiarenie. Počas svojej práce navštívila viaceré zahraničné pracoviská, pracovala napr. aj na Rádiologickej klinike Onkologického ústavu Nemeckej akadémie vied v Berlíne. V roku 1964 absolvovala študijný pobyt na rádiobiologickom oddelení Karolinska Institutet v Štokholme, s ktorým naďalej spolupracovala na výskumnom projekte. Roku 1977 získala doktorka Siracká hodnosť doktora lekárskych a biologických vied (DrSc). Podieľala sa na založení Československej spoločnosti pre rádiológiu,

rádiobiológiu a fyziku. Bola členkou výborov viacerých odborných národných a medzinárodných spoločností v odbore rádiológie a onkológie, doteraz je dlhoročnou členkou redakčnej rady medzinárodného časopisu *Neoplasma*.

Meno doktorky Sirackej sa v súčasnosti spája predovšetkým s činnosťou Ligy proti rakovine, ktorú založila v roku 1990 v Československu ako vôbec v prvom štáte bývalého socialistického bloku. Stala sa jej prezidentkou a v tejto funkcii pokračuje dodnes na Slovensku aj po rozdelení bývalého Československa. Neziskovú organizáciu mnohí poznajú tiež vďaka úspešnej zbierke „Deň narcisov“. Z vyzbieraných finančných prostriedkov Liga proti rakovine podporuje rozvoj výskumu, diagnostiky a liečby nádorov či vybavenie nemocníc a hospicov. Doktorka Siracká bola zvolená za členku Výkonnej rady Európskej asociácie líg proti rakovine. Spolupracuje na mnohých projektoch programu kontroly rakoviny vyhláseného Európskou komisiou. Výsledkami Ligy proti rakovine, pod vedením doktorky Sirackej, sa Slovensko zaradilo do medzinárodného programu „Európa proti rakovine“.

Doktorka Siracká bola ocenená viacerými domácimi, zahraničnými, resp. medzinárodnými vyznamenaniami. V roku 1983 jej bola udelená Národná cena SSR za súbor objavných prác týkajúcich sa fenoménu heterogenity bunkovej populácie ľudských nádorov, Čestná zlatá plaketa Jána Jessénia za zásluhy v lekárskych vedách (1986), neskôr Zlatá medaila Slovenskej lekárskej spoločnosti, Slovenskej akadémie vied, Krištáľové krídlo v kategórii medicína a veda (1997), pocta Honour of Ekotopfilm (2008) za humánne aktivity a iné. Prezident Slovenskej republiky jej udelil štátne vyznamenania – Rad Ľ. Štúra III. triedy (2000)



a Pribinov kríž I. triedy (2006) za významné zásluhy o rozvoj Slovenskej republiky v oblasti zdravotníctva. V roku 2005 bola zaradená Svetovou medicínskou asociáciou (World Medical Association) medzi 65 popredných lekárov sveta, stala sa tak členkou klubu elitných doktorov z 58 krajín sveta. V tom istom roku bola menovaná do Vedeckej rady programu EU Eurocan Plus+, kde sa zúčastňuje na výskume kvality života onkologických pacientov. Roku 2006 získala ocenenie Žena 21. storočia za celoživotný prínos pre zastupovanie slovenských žien vo svete a v tom istom roku jej minister zahraničných vecí ČR spolu s rektorom UK v Prahe a primátorom Prahy udelili titul Významná žena sveta s českými koreňmi. V roku 2010 bola doktorka Siracká vyhlásená za Slovenku roka.

V roku 2011 počas 64. valného zhromaždenia WHO v Ženeve dostala ako prvá Európanka individuálnu cenu Sasakawa Health Prize za inovatívny prístup a progres v onkológii. Roku 2014 sa stala laureátom Ceny európskeho občana, ktorú jej udelil Európsky parlament v Bruseli.

Vážená pani doktorka, pri príležitosti Vášho významného životného jubilea Vám v mene celej obce slovenských onkológov prajem pevné zdravie, neutíchajúci elán v práci pre dobro každého pacienta, ale aj radosť a pohodu v osobnom živote.

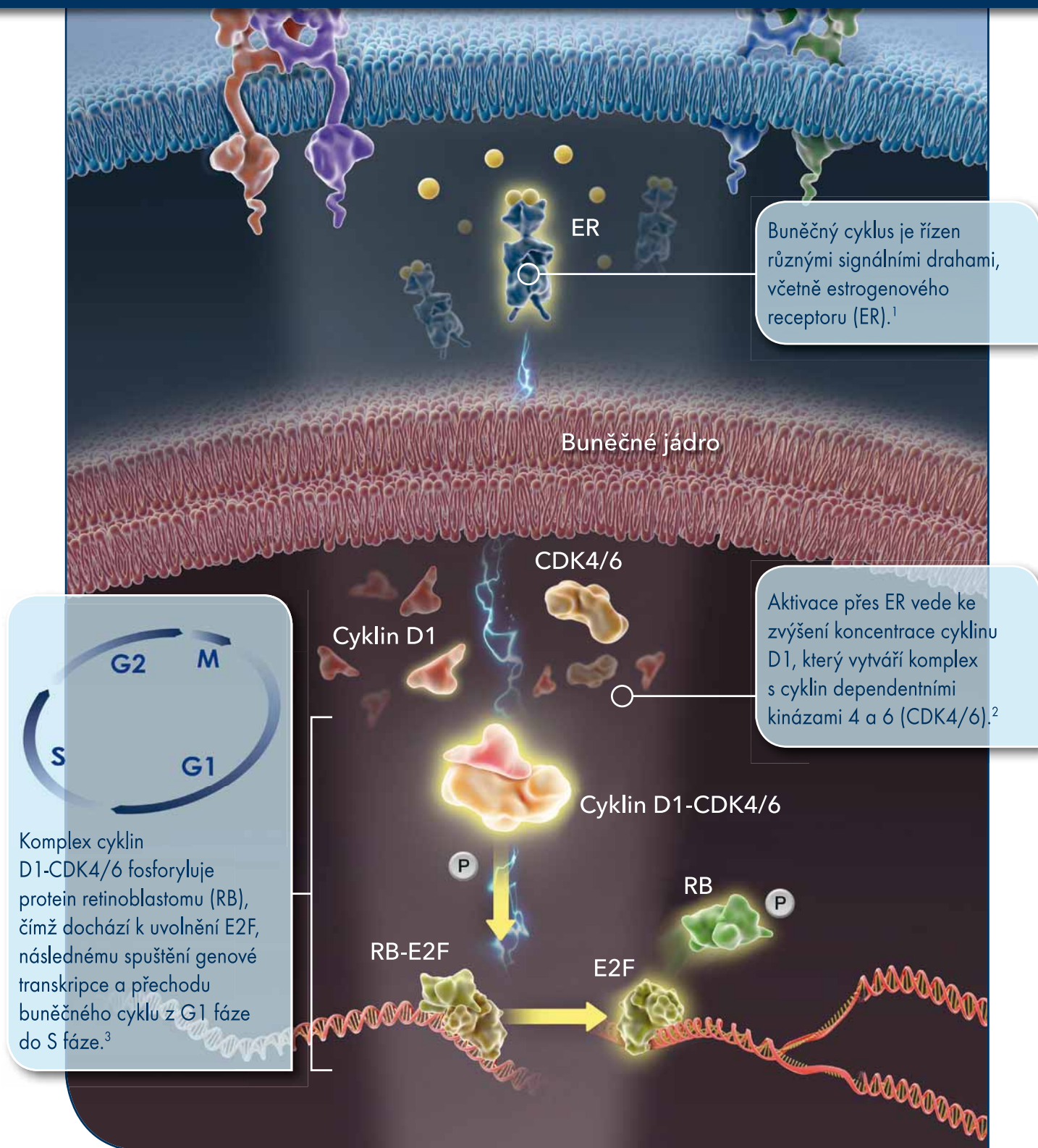
*Ad multos annos.*

*prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.  
I. onkologická klinika LF UK  
a Onkologického ústavu sv. Alžbety,  
Bratislava*



# CDK4/6

ŘÍDÍ BUNĚČNOU PROLIFERACI  
U ER+ KARCINOMU PRSU



(P) = fosforylace; E2F = E2F transkripční faktor

U ER+ karcinomu prsu zvyšuje estrogenová signalizace aktivitu signální dráhy cyklin D1-CDK4/6-RB, která má za následek ztrátu kontroly proliferace.<sup>4,5</sup> V preklinických modelech byla zjištěna synergie při duální inhibici CDK4/6 a ER.<sup>6</sup>

**Společnost Pfizer zaměřuje svůj výzkum na inhibici CDK4/6.**

**Reference:** 1. Lukas J, Bartkova J, Bartek J. *Mol Cell Biol.* 1996;16(12):6917-6925. 2. Prall OWJ, Sarcevic B, Musgrove EA, Watts CK, Sutherland RL. *J Biol Chem.* 1997;272(16):10882-10894. 3. Ji J-Y, Dyson NJ. In: Enders GH, ed. *Cell Cycle Deregulation in Cancer*. New York, NY: Humana Press; 2010:23-42. 4. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(3):407-420. 5. Weinberg RA. In: *The Biology of Cancer*. 2nd ed. New York, NY: Garland Science; 2013. 6. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. *Breast Cancer Res.* 2009;11:R77. doi:10.1186/bcr2419.



## Doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc. – 70-ročný

Ondruš D.

V tomto roku sa dožíva významného životného jubilea dôležitá osobnosť slovenskej onkológie a nukleárnej medicíny – doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc.

Juraj Kaušitz sa narodil 19. apríla 1946 v Bratislave. Po maturite na Strednej všeobecnovzdelávacej škole v Senci bol v roku 1963 prijatý na Lekársku fakultu UK v Bratislave. Štúdium všeobecného lekárstva ukončil v roku 1969. Svoju profesionálnu dráhu začínal ako asistent na Katedre fyziky a nukleárnej medicíny LF UK v Bratislave. Neskôr sa zamerával viac na nukleárnu medicínu, v roku 1973 nastúpil na Subkatedru nukleárnej medicíny ILF (dnes SZU), spočiatku ako asistent, od roku 1990 až doteraz ako jej prednosta, pričom medzitým sa subkatedra transformovala na Katedru nukleárnej medicíny SZU. Po získaní špecializácie z internej medicíny (v roku 1974) a nadstavbovej špecializácie z nukleárnej medicíny (v roku 1978) obhájil Juraj Kaušitz v roku 1981 kandidátsku dizertačnú prácu (CSc.) na Fakulte všeobecného lekárstva UK v Prahe. Roku 1990 sa stal docentom nukleárnej medicíny na JLF UK v Martine.

Doménou klinickej praxe doc. Kaušitzova bola spočiatku problematika liečby karcinómu štítnej žľazy rádiojódom. Avšak jeho hlavným medicínskym zameraním sa stalo vyšetřovanie nádorových markerov rádioimunoanalýzou, ktorú v roku 1973 ako prvý na Slovensku zaviedol do klinickej praxe. Doc. Kaušitz založil oddelenie imunodiagnostiky, z ktorého sa postupne stalo najväčšie pracovisko svojho druhu na Slovensku a v súčasnosti je to akreditované laboratórium európskeho formátu.

V roku 1994 sa stal doc. Kaušitz riaditeľom Nemocnice sv. Alžbety, ktorá sa v roku 1996 pretransformovala na Onko-

logický ústav sv. Alžbety. Stal sa tak zkladateľom, doterajším riaditeľom a spolukonateľom tohto dnes moderného neštátneho zdravotníckeho zariadenia, ktoré slúži potrebám onkologických pacientov z celého Slovenska.

Doc. Kaušitz sa v rámci svojej kariéry intenzívne venoval aj pedagogickej a vedecko-výskumnej činnosti, prednášal na LF UK v Bratislave aj na SZU, a to najmä problematiku nádorových markerov. Vychoval viacerých doktorandov, bol riešiteľom výskumných úloh a vedeckých projektov. Významná je jeho publikačná činnosť ocenená okrem iného aj Kostlivého cenou SLS a viacerými cenami za najlepšiu publikáciu odborných spoločností SLS. Bol zostavovateľom a spoluzostavovateľom významných vedeckých monografií, napr. Onkológia (2003), Nádorové markery (2014), a spoluautorom ďalších početných publikácií s onkologickou problematikou. V súčasnosti sa ako spoluzostavovateľ intenzívne podieľa na príprave dvojdielnej monografie Onkológia (všeobecná časť a špeciálna časť). Doc. Kaušitz je aj dlhoročným členom redakčnej rady časopisu Klinická onkologie.

V rokoch 2006–2015 pôsobil doc. Kaušitz vo funkcii predsedu pracovnej skupiny Kategorizačnej komisie pre lieky MZ SR pre antineoplastiká a imunomodulátory, vo funkcii podpredsedu Komisie pre zoznam zdravotných výkonov MZ SR pôsobí doteraz.

Dlhé roky bol členom Vedeckej rady UK, Vedeckej rady LF UK a Vedeckej rady SZU v Bratislave. Bol aj členom výboru Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS, doteraz je členom Slovenskej spoločnosti nukleárnej medicíny a radiačnej hygieny SLS. Za jeho zásluhy o rozvoj



medicíny, najmä onkológie, mu Slovenská lekárska spoločnosť udelila bronзовú (1996), striebornú (2001) a zlatú (2006) medailu SLS. V roku 2006 mu dekan LF UK udelil striebornú medailu LF UK v Bratislave.

Vážený pán docent, milý Juraj, pri príležitosti Tvojho životného jubilea Ti v mene všetkých Tvojich spolupracovníkov z nášho onkologického ústavu aj celej obce slovenských onkológov prajem do ďalších rokov veľa zdravia, pracovného elánu, výdrže v zanietenosti pre dobro každého pacienta, ktorú obdivujeme, ale aj radosti a spokojnosti v osobnom živote v kruhu rodiny.

*Ad multos annos.*

*prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.  
I. onkologická klinika LF UK  
a Onkologického ústavu sv. Alžbety,  
Bratislava*

# Onkologie v obrazech

## Karcinom prsu s aktivní imunoeditací a aktivací imunitní kontrolní dráhy PD-L1/PD-1

Nenutil R.

Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Nádorová imunologie se opět po letech ocitla na výsluní pozornosti. Naděje na účinnou a zároveň méně toxickou léčbu se nyní soustřeďují zejména na inhibitory imunitních kontrolních drah. Jednou z nejvíce probádaných a aktuálně již terapeuticky využívaných je osa PD-L1/PD-1.

Demonstrováný případ duktálního karcinomu mammy je extrémním příkladem probíhající imunoeditace a ak-

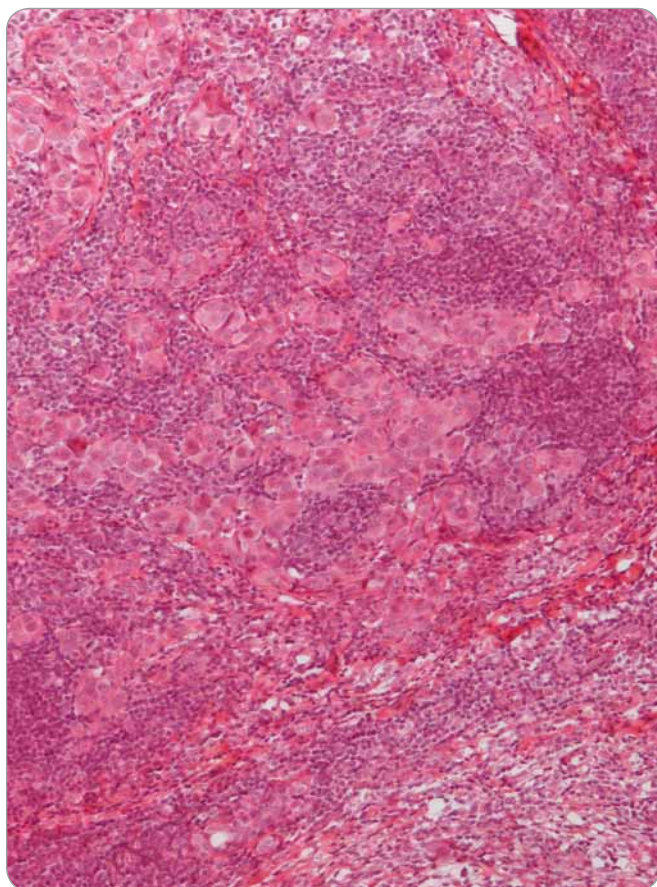
tivace této osy. V preparátech (panoptické barvení – obr. 1, znázornění karcinomu anticytokeratinovou protilátkou – obr. 2) je patrný hustý lymfocytární infiltrát drobní nádorovou masu do drobných ostrůvků. Eliminace nádoru je sice úspěšná, ale zdaleka ne kompletní. V detailu s imunohistologickým označením lymfocytů exprimujících receptor PD-1 (obr. 3) je zřejmá jejich vysoká



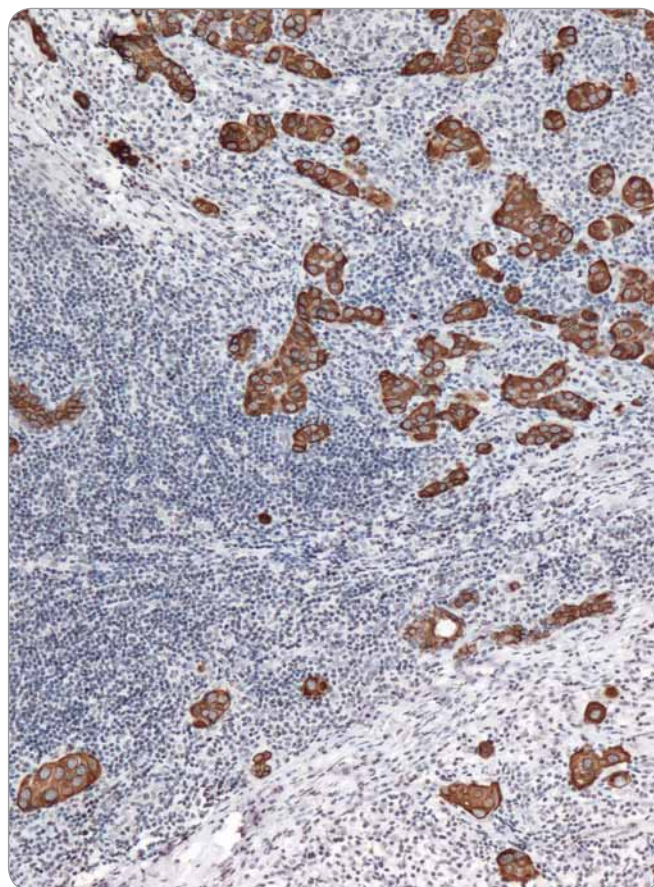
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.

Oddělení onkologické patologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: nenutil@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 31. 5. 2016

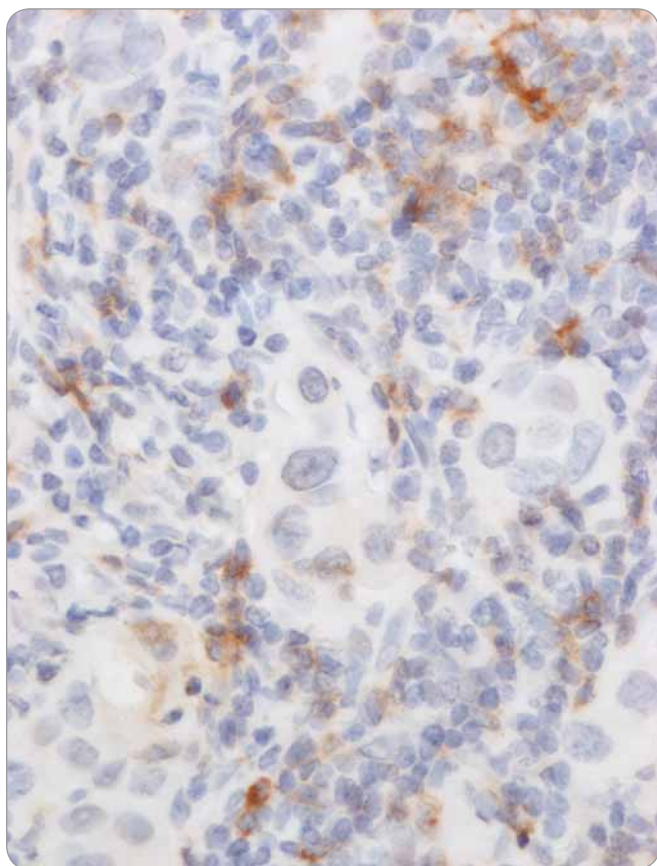


Obr. 1. Duktální karcinom prsu s intenzivní stromální lymfocytární odpovědí – panoptické barvení.

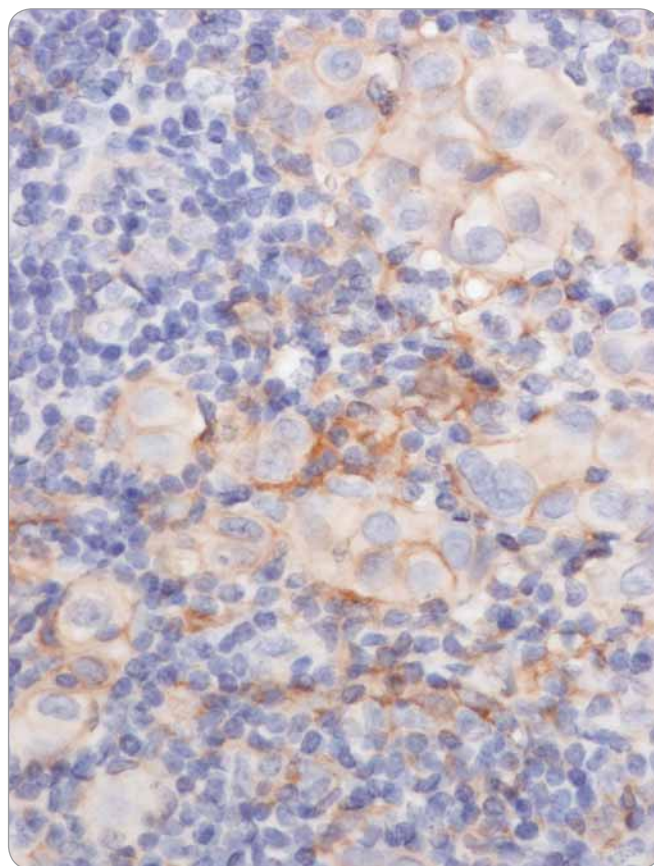


Obr. 2. Struktury karcinomu (barveno anticytokeratinem) jsou rozdrobeny agresivním kulatobuněčným zánětlivým infiltrátem.





Obr. 3. V detailu je patrná hustá infiltrace nádoru (světlejší ostrůvky) a jeho okolí lymfocyty pozitivními na PD-1.



Obr. 4. Nádorové buňky se brání expresí PD-L1 na membránách.

koncentrace v okolí světlejších ostrůvků nádorových buněk. Ty se brání membránovou expresí ligandu PD-L1, který má atakující T lymfocyty inaktivovat (obr. 4).

Vypadá to podle všeho na remízu. V daném případě je však vysoce pravdě-

podobné, že inhibice dráhy PD-L1/PD-1 by přechýlila mísky vah kýženým směrem. Bohužel se to už nedozvíme. Nádor byl resekován a imunoterapie není součástí adjuvantního protokolu. Snad někdy jindy...

*Poznámka: Scany mikroskopických skl v plném rozlišení a příslušné výřezy byly pořízeny scannerem mikroskopických skl Pannoramic Midi 3DHISTECH v laboratoři projektu RECAMO, podporovaného projektem MŠMT – NPU I – LO1413.*

#### INFORMACE Z ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

## Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 19. 4. a 24. 5. 2016 ve FN v Motole v Praze naleznete na **www.linkos.cz**.

Zápis ze Shromáždění členů České onkologické společnosti ČLS JEP konaného dne 28. 4. 2016 (Zpráva o činnosti, Zpráva o finančním hospodaření, Zpráva revizní komise) naleznete na **www.linkos.cz**.

Ve výše uvedeném zápisu také naleznete vyjádření výboru České onkologické společnosti ČLS JEP k jednání se zástupci České pneumologické a ftizeologické společnosti a České chirurgické společnosti ČLS JEP ohledně **péče o pacienty s plicními nádory**.

# 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. Lenka Foretová, Ph.D.  
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

#### výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.  
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.  
MUDr. Jiří Novák

doc. RNDr. Ondřej Slabý, 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  
MUDr. Otakar Bednařík, Brno  
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha  
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha  
MUDr. Karel Cwietka, Ph.D., Olomouc  
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha  
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava  
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc  
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava  
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha  
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava  
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul  
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno  
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava  
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc  
prof. MUDr. Beata Mladosičová, 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  
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

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  
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava  
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno  
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno  
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., Brno  
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno  
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

### Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno  
prof. Sándor Eckhardt, Budapest  
prof. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., Trnava  
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. Jan Klasterský, Brusel  
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha  
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno  
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava  
doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno  
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno  
doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc., Bratislava  
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2016

## 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](http://www.linkos.cz) nebo [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Ambit Media, a. s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5-Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Simona Nováková, e-mail: [simona.novakova@ambitmedia.cz](mailto:simona.novakova@ambitmedia.cz).

Adresa redakce: Ambit Media, a. s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2016 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: [předplatne@ambitmedia.cz](mailto:předplatne@ambitmedia.cz).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Blanka Turínová, MBA, e-mail: [blanka.turinova@ambitmedia.cz](mailto:blanka.turinova@ambitmedia.cz), tel.: +420 724 811 983.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz)

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz).

Pokyny pro autory naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) v sekci časopisu nebo na [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

Toto číslo vychází 15. 6. 2016.



# Votrient (pazopanib) prokázal v 1. linii mRCC vysokou účinnost,<sup>2,3,4</sup> odlišný bezpečnostní profil vs. sunitinib<sup>3</sup> a preferenci pacienty<sup>5</sup>



- Účinnost a bezpečnostní profil přípravku Votrient v 1. linii byly konzistentně prokázány ve studiích fáze III s mediánem PFS 11,1 měs.<sup>2</sup>, resp. 8,4 měs.<sup>3</sup> a mediánem OS 28,3 měs.<sup>4</sup>
- Účinnost byla potvrzena v klinické praxi s mediánem PFS 8,5 – 13,7 měsíce<sup>6,9</sup>
- Votrient byl preferován pacienty před sunitinibem v 70 vs. 22 % (P < 0,001)<sup>5</sup>

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

### VOTRIENT 200 mg, potahované tablety

### VOTRIENT 400 mg, potahované tablety

**Složení:** Pazopanibum 200 mg., Pazopanibum 400 mg. **Indikace:** Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytotoxiny pro pokročilé onemocnění. Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii. **Dávkování:** Doporučená dávka pazopanibu u obou indikací je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. **Speciální skupiny pacientů:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (0,5 ml/s) je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je doporučeno podávat léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle transamináz a hladin sérového bilirubinu dle sníženou na 200 mg viz SPC. Přísnější kritérium se vztahuje na pacienty, u kterých dochází k současněmu zvýšení transamináz a bilirubinu během léčby, viz SPC (výjma Gilbertova sy). Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinů) zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Přípravek nemá být podáván dětem mladším 2 let. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **Zvláštní upozornění/opatření:** Byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolovaně bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu, s větším rizikem u starších 60 let. Jaterní testy je třeba provést před zahájením léčby, ve 3., 5., 7. a 9. týdnů léčby, dále ve 3. a ve 4. měsíci a s doporučením pokračovat v jejich pravidelném monitorování i po 4. měsíci. V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy hypertenze, prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. Doporučuje se provést úvodní a pravidelné monitorování EKG a hladiny elektrolytů. Pazopanib má být podáván pacientům s rizikem gastrointestinální perforace nebo vzniku píštělí s opatrností. V klinických studiích s pazopanibem byly zaznamenány případy hypotyreózy, proteinurie a kožních infekcí. V souvislosti s užíváním pazopanibu byla vzácně hlášena intersticiální plicní nemoc (ILD)/pneumonitida. Přípravek nemá být podáván pediatrickým pacientům mladším než 2 roky. **Interakce:** Vzhledem k riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. V nezbytných případech souběžné léčby se silnými inhibitory CYP3A4 by se měl pazopanib podávat ve snížené dávce 400 mg denně. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat podávání induktorů CYP3A4 nebo inhibitorů protonové pumpy (esomeprazol) viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem se nesmí pít grapefruitový džus. **Těhotenství a kojení:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem "a nejméně 2 týdny po jejím ukončení" užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se

otěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: snížení chuti k jídlu, průjem, změna barvy vlasů a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgeuzie, zvýšení hladiny ALT, AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, hypofosfatémie, bolest hlavy, závrať, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT, zvýšení jaterních enzymů, nově mikroangiopatická angiopatie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchování se nevyžadují. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/10/628/001-004. **Datum registrace:** 14. 6. 2010. **Datum poslední revize textu SPC:** 25. 2. 2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** \*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

## Literatura:

- Souhrn údajů o přípravku Votrient (pazopanib), Novartis, 02/2016
- Sternberg CN et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. JCO 2010
- Motzer RJ et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. NEJM 2013
- Motzer RJ et al. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. NEJM 2014
- Escudier B et al. Randomized, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study. JCO 2014
- Vogelzang NJ et al. First-Line and Sequential Use of Pazopanib Followed by Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Therapy Among Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in a US Community Oncology Setting. Clin Genitourin Cancer. 2015;13:210-217
- Matrana RM et al. Outcomes of Unselected Patients with Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Treated with Front-Line Pazopanib Therapy Followed by Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (VEGFR-TKI) or Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors (mTORI): A Single Institution Experience. BJU Int. 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/bju.13374> (Epub ahead of print)
- Galvis E, et al. Clinical practice outcomes of patients treated with Pazopanib for metastatic renal Cell Cancer (mRCC): 6-year experience at a referral centre in Manchester, UK. ECCO/ESMO 2013, poster 2763
- Pérez-Valderrama B et al. Validation of the International metastatic Renal-Cell Carcinoma Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: The Spanish Oncologic genitourinary Group (SOGUG) SPAZO study. Annals of Oncology, 2015, Ahead of print



**KEYTRUDA**

**je v monoterapii indikována k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých.<sup>1</sup>**

**Zkrácená informace o léčivém přípravku.** KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Léková forma:** Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** *Léčivá látka:* Pembrolizumabum. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA je 2 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresse nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity. 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 progresse nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresse nepotvrdí. **Zvláštní upozornění:** Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky: Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony; pokud během 12 týdnů nelze snížit dávku kortikosteroidů na  $\leq 10$  mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den; pokud se toxicita související s léčbou během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nesníží na stupeň 0 - 1; pokud se podruhé objeví jakákoli příhoda závažnosti stupně  $\geq 3$ ; při pneumonitidě stupně 3 nebo 4, nebo recidivující stupně 2; kolitidě stupně 4; nefritidě stupně  $\geq 3$  s kreatininem  $\geq 3$  násobek ULN; hepatitidě s AST nebo ALT  $> 5$  násobek ULN nebo celkovým bilirubinem  $> 3$  násobek ULN (stupeň  $\geq 3$ ); v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby, hepatitidě s AST nebo ALT stoupné o  $\geq 50\%$  a trvá  $\geq 1$  týden; reakci spojené s infuzí stupně 3 nebo 4. Přípravek KEYTRUDA je nutno dočasně vysadit (než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 - 1): při: pneumonitidě stupně 2; kolitidě stupně 2 nebo 3; nefritidě stupně 2 s kreatininem  $> 1,5$  až 3 násobek horní hranice normálu (ULN); symptomatické hypolizitidě; hepatitidě s aspartátaminotransferázou (AST) nebo alaninaminotransferázou (ALT)  $> 3$  až 5 násobek ULN nebo celkový bilirubin  $> 1,5$  až 3 násobek ULN (stupeň 2). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** 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 mají během léčby pembrolizumabem 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 ( $\geq 1/10$ ): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, vřetlivo, artralgie, únava. Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): anémie, hypertenze, hypotenze, snížená chuť k jídlu, insomnie, bolest hlavy, dysgezie, periferní neuropatie, závrať, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, ekzém, změny barvy vlasů, alopecie, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, edém, astenie, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšený bilirubin v krvi, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, reakce spojené s infuzí. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). **Balení:** 15ml injekční lahvička a 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 1/4/2016.

**Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Úhrada zatím nebyla stanovena. **Dříve než přípravek předepíšete, seznáme se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.**

**Reference:** 1. SPC přípravku Keytruda, 2016.

▽ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.