

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Radionekróza horní krční míchy po protonovém ozáření u nemocné po radikální resekci
ependymomu IV. komory mozkové

Hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie s modulovanou intenzitou u pokročilých
nádorů hlavy a krku – prediktivní faktory celkového přežití

Reaktivní lymfoidní hyperplazie jater



1. linie léčby pacientů s EGFR M+ NSCLC¹



...naplňujeme
očekávání

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

 **První cílená léčba 1. linie s prokázaným
prodloužením celkového přežití (OS)
ve srovnání s chemoterapií**
u pacientů s delecí 19^{1,2}

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



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

Reference: 1. SPC Giotrif®, datum revize textu 02/2017. 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 progresse onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je expozice afatinibu zvýšena. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a v případě netolerance upravte dávku. **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 antidiarik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiarika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiarika musí mít pacienti pohotově k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjmovité stolice 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 induktory 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, nelfinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné induktory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo těžalky 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 ve 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 erytrodysestázie, svalové spasmy, 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 uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 02/2017. **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. 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.

Zasedání Organizace evropských onkologických ústavů v Brně

Ve dnech 21.–23. června se v Brně uskutečnilo v pořadí již **39. výroční zasedání Organizace evropských onkologických ústavů** (Organisation of European Cancer Institutes – OECI). Jedná se o nejvýznamnější akci, kterou tato organizace, sdružující v současnosti 78 onkologických center z 26 zemí celé Evropy, každoročně pořádá.

Masarykův onkologický ústav (MOÚ) se stal spolupořadatelem zasedání již podruhé, přičemž naposledy tomu bylo v roce 1999. Letošní volba Brna byla symbolická hned ze dvou důvodů. V první řadě uplynulo právě 40 let, co v Dubrovniku přišli s myšlenkou založení OECI tehdejší ředitelé čtyř onkologických ústavů – prof. Sándor Eckhardt (Budapešť), prof. Jaroslav Švejda (Brno), prof. Umberto Veronesi (Milán) a prof. Heinrich Wrba (Vídeň) (k vlast-

nímu vzniku OECI došlo v roce 1979 ve Vídni). Za druhé, **MOÚ obdržel certifikát o získání OECI akreditace**. Prostřednictvím svého velmi extenzivního akreditačního programu „OECI Accreditation and Designation Programme“, který je určený výhradně pro onkologická centra, se OECI snaží dostat jednoho ze svých hlavních cílů, a sice podpory komplexnosti a zvýšení konkurenceschopnosti center v léčbě a péči o onkologického pacienta. Předáním certifikátu byl úspěšně završen více než rok trvající akreditační proces a MOÚ se zařadil mezi 29 nejvýznamnějších evropských onkologických center, které uvedenou akreditaci disponují. Jedná se např. o centra Institut Jules Bordet v Bruselu, Gustave Roussy ve Villejuif, Istituto Europeo di Oncologia a Istituto Nazionale dei Tumori v Miláně, Netherlands Cancer Institute

v Amsterdamu nebo Cambridge Cancer Centre v Cambridge.

Program 39. výročního zasedání OECI v Brně byl skutečně velmi nabitý. Skládal se ze tří na sobě nezávislých celodenních akcí – OECI Pathology Day (den patologie), Scientific Conference (vědecká konference) a OECI General Assembly (valná hromada), ke kterým byl přičleněn doprovodný program v podobě jednání jednotlivých výborů a pracovních skupin OECI. **Hlavním odborným tématem „Pathology Day“ byly možnosti „precizní onkologie“ na modelu „N-1 klinických studií“.** Tento koncept studií nabývá na významu s postupující „molekularizací“ onkologické diagnostiky a léčby, a to nejenom u vzácných nádorů. V této souvislosti se diskutovalo i využití nových technologií, např. „liquid biopsies“. Dalším velmi důležitým tématem bylo sdílení vzorků nádorů a informací o těchto vzorcích, a to skrze mezinárodní síť BBMRI-ERIC, ve které MOÚ hraje významnou roli a jejíž aktivity v České republice koordinuje. **„Scientific Conference“ se věnovala problémům, které se objevují v souvislosti se stále narůstající prevalencí onkologických pacientů.** To vede k tomu, že kapacity onkologů pro dlouhodobé sledování vyléčených nemocných jsou čím dál více omezenější. Bohužel, tyto pacienti mohou mít v důsledku léčby řadu potíží, které je limitují, a vyžadují nejenom znalosti k řešení, ale i patřičné odborníky. Zároveň má být dříve léčený onkologický pacient řádně dispenzarizován nejen pro riziko recidivy původního nádoru, ale také jako více rizikový jedinec pro časný záchyt nového duplicitního, případně triplicitního nádorového onemocnění jiného původu. Trendem je vytvářet programy, které by dokázaly obsáhnout většinu možných potíží a rizik, se kterými se vyléčený onkologický pacient může potýkat, vč. návodů, jak je řešit, tzv. Survivorship Care



Předání certifikátu OECI akreditace MOÚ.

Zleva: dr. Simon Oberst, vedoucí akreditačního programu OECI a ředitel klinického rozvoje Cambridge Cancer Centre; dr. Dominique de Valeriola, prezidentka OECI a náměstkyně pro LPP Institut Jules Bordet; prof. Jan Žaloudík, ředitel MOÚ.



Společná fotografie zástupců onkologických center, kteří se dne 23. 6. 2017 zúčastnili Valné hromady OECI.

Plans. Společně se všech těchto diskuzí účastnili onkologové, chirurgové, patologové, molekulární biologové a další diagnostici, ale i experti na financování zdravotní péče, bioinformatiku a etiku.

Kromě nich byli přítomni i zástupci evropských patientských organizací, vč. těch z České republiky.

Akce v Brně se zúčastnilo přes 180 návštěvníků. Z toho přibližně třetinu tvořili

vrcholoví manažeři z jednotlivých členských institucí, dále vedení OECI a předem pozvaní odborníci z řad vědecké a odborné komunity a další hosté, např. zástupci patientských organizací. Právě výše popsané složení činí konferenci unikátní a současně velmi efektivní, co do možnosti výměny informací a realizace dohodnutých aktivit.

S průběhem akce v Brně byli spokojeni jak představitelé OECI, paní prezidentka dr. Dominique de Valeriola a ředitel dr. Claudio Lombardo, tak i ostatní účastníci, kteří za skvělou organizaci 39. OECI Oncology Days odměnili ředitele MOÚ, prof. Jana Žaloudíka a celý lokální organizační výbor, silným a dlouhým potleskem. Pro MOÚ bylo ctí hostit tuto akci a pevně věříme, že příští OECI Oncology Days v Brně se uskuteční dříve, než za dalších 19 let.

*Za Organizační výbor
39. OECI Oncology Days*

*doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.*



NAVELBINE® Oral vinorelbine

OD PRVNÍ LINIE

Kontrola onemocnění¹⁻⁵
Vzácně kumulativní toxicita¹⁻²
Kvalita života¹⁻⁷

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: NAVELBINE ORAL 20 MG, NAVELBINE ORAL 30 MG

SLOŽENÍ: Vinorelbium 20 mg, resp. 30 mg jako vinorelbini ditartras v jedné měkké tobolce. **INDIKACE:** Nemalobuněčný bronchogenní karcinom; karcinom prsu v pokročilém stádiu/ABC. **DÁVKOVÁNÍ V MONOTERAPII:** Doporučené dávkování pro první tři podání je 60 mg/m² jedenkrát týdně. Po třetím podání se doporučuje zvýšit dávku na 80 mg/m² jedenkrát týdně. Úprava dávky při poklesu neutrofilů je popsána v SPC. **DÁVKOVÁNÍ PRO KOMBINOVANOU LÉČBU:** Pro střídání intravenózní a perorální formy podání platí, že orální dávka 80 mg/m² odpovídá intravenózní dávce 30 mg/m² a orální dávka 60 mg/m² odpovídá intravenózní 25 mg/m². Při dávkování 60 mg/m² nemá celková týdenní dávka překročit 120 mg; při dávkování 80 mg/m² nemá překročit 160 mg/týden. Přípravek se užívá pouze perorálně. Doporučuje se užívat tobolky během jídla. Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena, podávání se proto nedoporučuje. Dávkování u starších osob, osob s poruchou funkce jater a ledvin popisuje SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersensitivita na vinorelbin nebo vinca alkaloidy či pomocné látky; poruchy vstřebávání včetně resekce žaludku nebo tenkého střeva; počet neutrofilů pod 1500/mm³; počet trombocytů pod 100000/mm³, těhotenství, kojení, pacienti s dlouhodobou léčbou kyslíkem, v kombinaci s vakcínou proti žluté zimnici. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Obsah tobolky je dráždivý, při neúmyslném rozžvýkání je třeba vypláchnout ústa. Úprava dávky při změně hematologických parametrů a/nebo komorbiditách je specifikována v SPC. **INTERAKCE:** Oslabené živé vakcíny (vakcína proti žluté zimnici kontraindikována), fenytoin (riziko křečí), itraconazol (neurotoxicita), mitomycin C (bronchospasmus), přípravky s myelotoxickým působením. Podrobně v SPC přípravku Navelbine oral. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté (≥1/10): bakteriální, virové nebo mykotické infekce; útlum kostní dřeně s neutropenií, anemií, leukopenií a/nebo trombocytopenií; neurosensorické poruchy; nauzea, zvracení, průjem a další gastrointestinální poruchy; alopecie; únava, malátnost, horečka; úbytek tělesné hmotnosti. Hlášení podezření na nežádoucí účinek prosím proveďte na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další údaje viz SPC. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Chraňte před světlem. **VELIKOST BALENÍ:** 1 tobolka 20 mg; jedna tobolka 30 mg. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Medicament; Boulogne, Francie **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Navelbine Oral 20 mg: 44/238/02-C; Navelbine Oral 30 mg: 44/239/02-C. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 30. 4. 2014. Před použitím přípravku se seznáme s úplným Souhrnem údajů o přípravku, který získáte buď na www.sukl.cz nebo na adrese: Pierre Fabre Medicament s.r.o., Prosecká 64/851, 190 00 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (základní úhrada) a hrazen ve druhé zvýšené úhradě, viz www.sukl.cz.



Pierre Fabre
Oncology

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 2017.
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* 1/2018.

Nejlepší práce v každé kategorii bude oceněna částkou 10 000 Kč.

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP www.linkos.cz nebo na stránkách www.klinickaonkologie.cz.
Dotazy můžete zasílat na adresu 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 habilitační a profesorské řízení.

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

Partner



Obsah | Contents

Editorial	239
PŘEHLEDY REVIEWS	
Nové poznatky o patogenezi folikulárního lymfomu a koncepty cílené léčby Novel Findings in Follicular Lymphoma Pathogenesis and the Concept of Targeted Therapy Deván J., Musilová K., Janíková A., Mráz M.	247
Konfokální laserová mikroskopie v diagnostice onkologických onemocnění gastrointestinálního traktu Confocal Laser Endomicroscopy in the Diagnostics of Malignancy of the Gastrointestinal Tract Moravčík P., Hlavsa J., Kunovský L., Kala Z., Penka I., Dastych M.	258
Radionekróza horní krční míchy po protonovém ozáření u nemocné po radikální resekcii ependymomu IV. komory mozkové Radiation Necrosis in the Upper Cervical Spinal Cord in a Patient Treated with Proton Therapy after Radical Resection of the Fourth Ventricle Ependymoma Mraček J., Mork J., Svoboda T., Ferda J., Přibáň V.	264
Metastatické postižení hypofýzy Metastatic Pituitary Disorders Novák V., Hrabálek L., Hampl M., Hoza J., Fryšák Z., Vaverka M.	273
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie s modulovanou intenzitou u pokročilých nádorů hlavy a krku – prediktivní faktory celkového přežití Intensity Modulated Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy to Treat Advanced Head and Neck Cancer – Predictive Factors of Overall Survival Cvek J., Knybel L., Stránský J., Matoušek P., Res O., Zeleník K., Otáhal B., Molenda L., Skácelíková E., Stieberová N., Čermáková Z., Feltl D.	282
Sekvence docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid ve srovnání se sekvencí docetaxel–enzalutamid u pacientů s metastatickým kastrálně rezistentním karcinomem prostaty Docetaxel–Cabazitaxel–Enzalutamide Versus Docetaxel–Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Richter I., Dvořák J., Bartoš J.	289
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Reaktivní lymfoidní hyperplazie jater Reactive Lymphoid Hyperplasia of the Liver Dobiašová B., Zvaríková M., Petráková K.	294
The Chest Wall Tumor as a Rare Clinical Presentation of Hepatocellular Carcinoma Metastasis Nádor hrudnej steny ako zriedkavý klinický prejav metastázy hepatocelulárneho karcinómu Porsok S., Mego M., Pindak D., Duchon R., Beniak J., Mardiak J.	299

SDĚLENÍ | COMMUNICATIONS

Radioterapie nádorů s plicní lokalizací u idiopatické plicní fibrózy

303

Radiotherapy of Lung Tumours in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Kolek V., Vašáková M., Šterclová M., Cwiertka K., Vrána D., Kudláček A., Skříčková J., Pešek M., Petera J.

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech

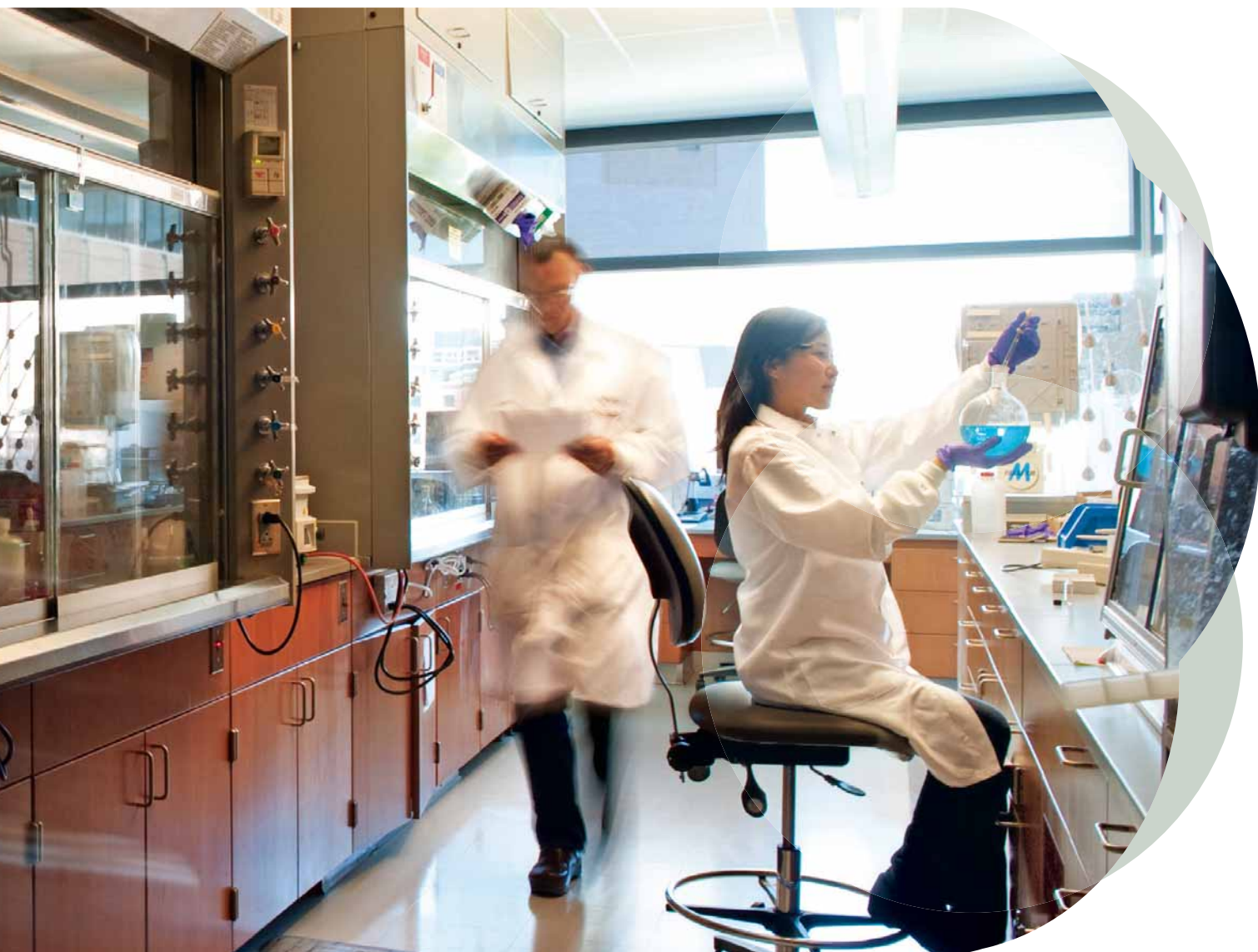
309

Expres antigenů CD20 na povrchu buňky maligního B lymfomu

Klabusay M.

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





PŘEV RATNÉ OBJEVY NOVÝCH LÉKŮ VZNIK AJÍ V LABORATOŘÍCH, **ALE RODÍ SE UŽ V NAŠICH SRDCÍCH.**

Přes 100 let pohání zaměstnance MSD společná touha: vyvíjet léky a vakcíny, které zlepšují miliony lidských životů. S podobnou péčí se věnujeme novým veterinárním přípravkům. Uvědomujeme si však, že je před námi ještě dlouhá cesta, proto klademe důraz na výzkum a vývoj. Stejně úsilí věnujeme zlepšování dostupnosti lékařské péče a spolupráci s těmi, kteří sdílejí naše nadšení pro zdravější svět. Víme, že to zvládneme. Dáváme do toho vše.

Chcete vědět více o našem poslání? Navštivte www.msd.cz



MabThera® SC. Konec čekání.



MabThera® SC. Podání trvá pouhých 5 minut.

MABTHERA® 1400 mg

Základní informace o přípravku v hematologických indikacích

Držitel rozhodnutí o registraci: Roche Registration Ltd., Welwyn, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/98/067/003. **Účinná látka:** Rituximabum. Farmakoterapeutická skupina: monoklonální protilátka.

ATC kód: L01XC02. **Indikace:** Nehodgkinské lymfomy: Přípravek MabThera je indikován k léčbě dosud neléčených nemocných s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stádia v kombinaci s chemoterapií. Udržovací léčba přípravkem je indikována k léčbě pacientů s folikulárním lymfomem, kteří odpovídají na indukční léčbu. Přípravek MabThera je v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednizolon) indikován k léčbě nemocných s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným ne Hodgkinským maligním lymfomem z B buněk. **Kontraindikace:** Známa hypersenzitivita vůči jakémukoli složce přípravku nebo vůči myším bílkovinám. Aktivní závažné infekce. Pacienti se závažným útlumem imunitního systému. **Upozornění a hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Použití přípravku MabThera může souviset se zvýšeným rizikem progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), ve velmi vzácných případech končící úmrtím. Podání přípravku MabThera je spojeno s reakcemi souvisejícími s infuzí, které mohou souviset s uvolněním cytokinů/nebo dalších chemických mediátorů. Syndrom z uvolnění cytokinů může být klinicky nerozpoznatelný od akutních hypersenzitivních reakcí. Po intravenózním podání bílkovin pacientům byly hlášeny anafylaktické nebo jiné hypersenzitivní reakce. V průběhu podání infuze se může objevit hypotenze, má být zvaženo přechodné vysazení antihypertenziv 12 hod před podáním MabThery. Pacienti s velkou nádorovou zátěží nebo s vysokým počtem (> 25x 10⁹/l) cirkulujících maligních buněk, mají být léčeni jen s nejvyšší opatrností. Tito pacienti mají být velmi pečlivě monitorováni v průběhu první infuze. V průběhu léčby se mohou objevit kardiální komplikace. Velmi vzácně byly popsány případy reaktivace hepatitidy B, včetně hlášení fulminantní hepatitidy, ačkoliv většina těchto pacientů byla rovněž léčena cytotoxickou chemoterapií. Během léčby přípravkem MabThera je třeba pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz, včetně počtu neutrofilů a trombocytů. Přípravek MabThera nemá být podáván pacientům s aktivním, závažným infekčním onemocněním (např. tuberkulóza, sepsa a oportunními infekcemi). Další nežádoucí účinky, které se objevily u nemocných léčených přípravkem v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií a zkušenosti získané po uvedení přípravku na trh viz platný Souhrn údajů o přípravku. Reakce související s podáním byly v klinických studiích pozorovány až u 50 % pacientů léčených přípravkem MabThera pro subkutánní podání. Reakce, které se objevovaly v průběhu 24 hodin po subkutánní injekci, zahrnovaly především erytém, pruritus, výrazku

a reakce v místě vpichu injekce, jako např. bolest, otok a zarudnutí a obecně byly mírné až středně závažné (stupeň 1 nebo 2) a byly přechodného charakteru. Některé lokální kožní reakce se objevily po více než 24 hodinách po subkutánním podání přípravku MabThera. Většina lokálních kožních reakcí pozorovaných následně po podání přípravku MabThera pro subkutánní podání byly mírné až středně závažné a vymizely bez jakékoli specifické léčby. Přípravený roztok pro subkutánní podání přípravku není možné aplikovat jako intravenózní injekci. Bezpečnost očkování živými virovými vakcínami po léčbě přípravkem MabThera nebyla u pacientů s NHL studována a očkování živými virovými vakcínami není doporučeno. Pacienti léčení přípravkem MabThera mohou podstoupit očkování neživými vakcínami. Účinnost očkování neživými vakcínami však může být nižší. **Použití v pediatrii:** Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí nebyla zatím stanovena. **Těhotenství a laktace:** Přípravek by neměl být podáván kojícím ženám a těhotným ženám, pokud potenciální výhody léčby nepřeváží potenciální rizika. **Klinicky významné interakce:** Nejsou k dispozici žádná data o možných lékových interakcích přípravku. **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením léčby přípravkem MabThera subkutánní injekce, musí být předem vždy všem pacientům podána plná dávka přípravku MabThera intravenózní infuzí, s použitím přípravku MabThera pro intravenózní podání. Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Předávkování:** Ve studiích u lidí není zkušenost s předávkováním. Dostupná balení přípravku: MabThera® 1400 mg subkutánní injekční roztok. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce při teplotě 2–8 °C, chránit před světlem. **Datum poslední revize textu:** 26. 5. 2016. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku MabThera nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.**

MabThera® SC
Rituximab subkutánní
RYCHLE • SNADNO • ÚČINNĚ

Nové poznatky o patogenezi folikulárního lymfomu a koncepty cílené léčby

Novel Findings in Follicular Lymphoma Pathogenesis and the Concepts of Targeted Therapy

Deván J.¹, Musilová K.¹, Janíková A.^{1,2}, Mráz M.^{1,2}

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Molekulární podstata folikulárního lymfomu (FL) byla částečně poodhalena již poměrně dávno zjištěním, že téměř ve všech případech je v maligních B lymfocytech přítomna translokace genu *BCL2* do oblasti kódující těžký řetězec imunoglobulinů. Tato aberace vede k ektopické a konstitutivní expresi antiapoptotického BCL2 v B lymfocytech. Samotná však zřejmě není pro vznik onemocnění postačující, což naznačují jak výsledky získané na myším modelu, tak i častý výskyt translokace *BCL2* v B lymfocytech zdravých jedinců. Předpokládalo se, že musí existovat další aberace, jejichž výskyt je spojen se vznikem FL. K jejich odhalení přispěl nedávno rozvoj metod masivního paralelního sekvenování (sekvenování nové generace), díky kterému bylo popsáno množství genetických aberací, které provázejí vznik a progresi této malignity. Skutečnost, že některé z nich se vyskytují již v raných stádiích FL a jsou sdílené většinou pacientů, zásadně koriguje předešlou představu o vzniku tohoto onemocnění. FL navíc u nezanedbatelné části pacientů podléhá histologické transformaci do agresivnějšího onemocnění, což s sebou nese další specifické aberace. V tomto přehledovém článku shrnujeme nejnovější poznatky o molekulárních drahách zapojených v biologii FL a jejich význam v kontextu přirozeného vývoje B lymfocytů. Pochopení molekulární patogeneze FL je základem pro vývoj nových cílených léčiv, stratifikaci pacientů a možná i volbu léčby pro skupiny pacientů dle specifických aberací.

Klíčová slova

folikulární lymfom – mutace – aberace – apoptóza – epigenetické regulátory – mikroRNA

Summary

The molecular pathogenesis of follicular lymphoma (FL) was partially revealed by the discovery of *BCL2* translocations to the region encoding the immunoglobulin heavy chain, which accompany the vast majority of cases. This aberration leads to the ectopic and constitutive expression of anti-apoptotic BCL2 protein in B-cells. Nevertheless, the aberration alone is not sufficient for FL development, which suggests necessity of further genetic aberrations acquisition for neoplastic transformation to FL. Their discovery has been enabled by recent progress in the field of massive parallel sequencing (next generation sequencing), which revealed high number of genetic aberrations connected with onset and progression of FL. The occurrence of many of these aberrations in the early stages of the disease, and the fact that they are shared by the majority of patients with FL, fundamentally changed our former understanding of the disease onset. Furthermore, in a large fraction of patients, FL undergoes histological transformation to a more aggressive lymphoma, which is also associated with specific genetic alterations. In this review, we summarize the current knowledge of molecular pathways connected with FL biology and discuss their role in the context of normal B-cell development. Understanding of FL biology is essential for the development of new targeted therapies and the stratification of patients, and potentially also for the selection of treatment for specific patients who share the same genetic aberrations.

Key words

follicular lymphoma – mutation – aberration – apoptosis – epigenetic regulators – microRNA

Výsledky tohoto výzkumu byly získány v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601) za finančního přispění Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky v rámci účelové podpory z prostředků Národního programu udržitelnosti II.

This research was carried out under the project CEITEC 2020 (LQ1601) with financial support from the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic under the National Sustainability Programme II.

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. Mgr. Marek Mráz, Ph.D.
CEITEC – Středoevropský
technologický institut, MU
Kamenice 5
625 00 Brno
e-mail: marek.mraz@email.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 1. 2017
Přijato/Accepted: 5. 3. 2017

doi: 10.14735/amko2017247

Úvod

Folikulární lymfom (FL) je nejčastějším typem indolentního ne Hodgkinského lymfomu (NHL), který představuje ~20 % všech NHL s incidencí asi 3–4/100 000 za rok [1]. Toto nádorové onemocnění patří historicky k prvním, u nichž byla identifikována jednotící genomická aberace, tj. translokace $t(14;18)(q32;q21)$ (~95 % případů) [2,3]. Klinicky jde o pomalu rostoucí nádor projevující se obvykle nebolestivou lymfadenopatií, která může v čase narůstat i ustupovat. FL je dobře senzitivní na radio- i chemoterapii, avšak léčebné odpovědi jsou u většiny pacientů dočasné, následované téměř pravidelně relapsy. U části pacientů dochází v průběhu choroby k transformaci do agresivního lymfomu (nejčastěji do difuzního velkobuněčného B lymfomu (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL)). Osud konkrétního pacienta s nově diagnostikovaným FL lze prozatím jen nedostatečně odhadnout. K tomu slouží řada prognostických skóre (FLIPI, FLIPI2, POD24-PI) postavených zejména na základních klinicko-laboratorních parametrech (věk, klinické stadium, laboratorní aktivita choroby vyjádřená obvykle hodnotami LDH, hemoglobinem, beta-2-mikroglobulinem atd.) nebo na klinickém chování v čase [4]. Nedostatkem těchto skóre je jejich malá individuální přesnost. V současné době však bylo díky metodám masivního paralelního sekvenování (sekvenování nové generace – NGS) popsáno mnoho aberací, které provázejí vznik a progresi FL. Bylo zjištěno, že existuje několik aberací, které jsou přítomny již v raných stádiích onemocnění a jsou sdílené většinou pacientů, což podstatně změnilo pohled na vznik onemocnění. V posledních 2 letech je navíc snaha začlenit některé časté aberace do nových klinicko-genetických prognostických skóre. Příkladem takového skórovacího systému je M7-FLIPI, které je založené na hodnocení mutačního statusu sedmi genů (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* a *CARD11*) v kombinaci s klinickými faktory (FLIPI, ECOG škála) u pacientů s FL [5,6]. Prognosticky zajímavá je zejména výrazná asociace mutovaného *ARID1A* a *EZH2* s dobrou prognózou [5,6]. Takový přístup představuje významný posun v stratifikaci

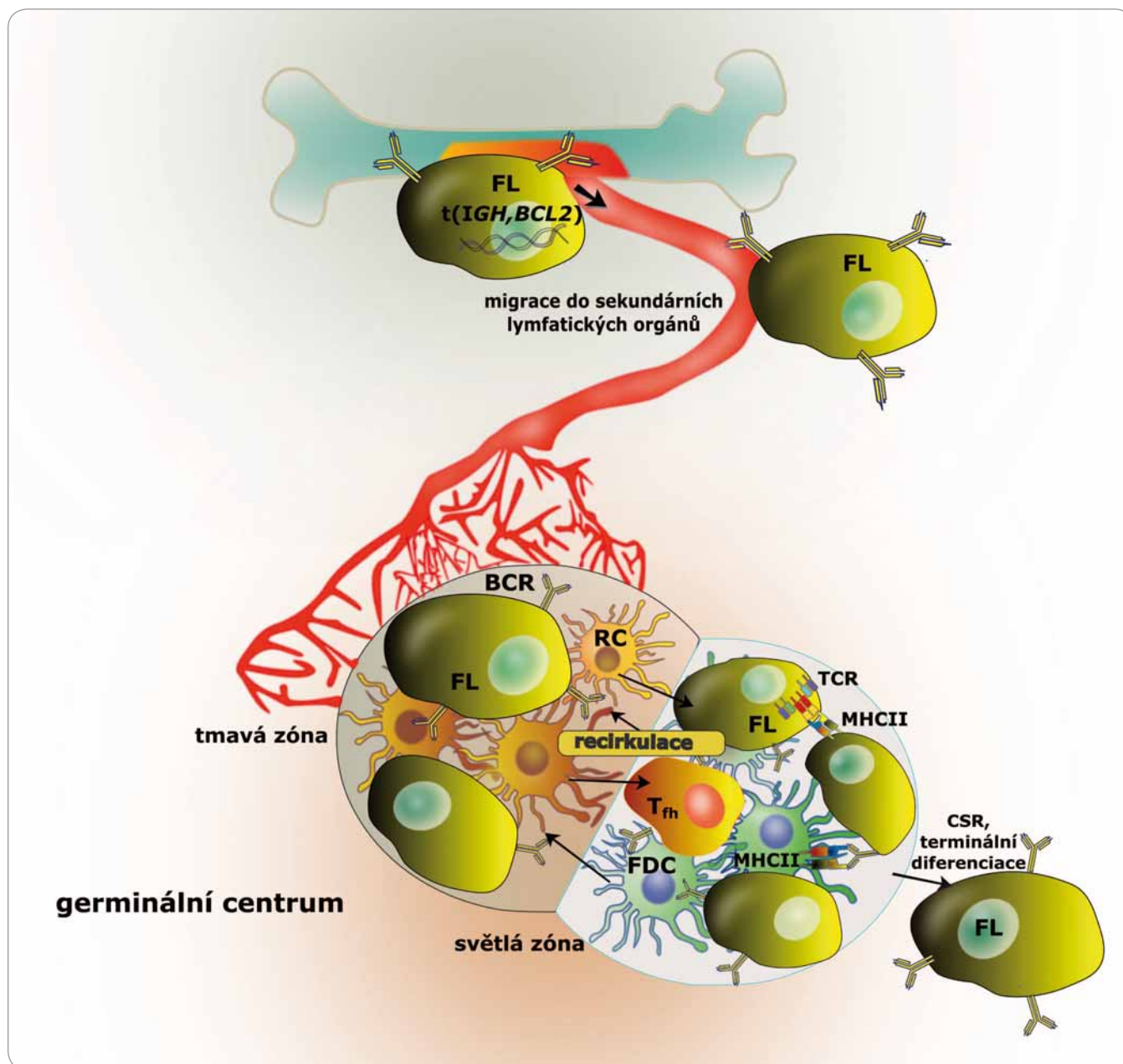
pacientů do prognostických skupin. Nicméně pro vývoj cílené léčby a event. navrhování specifické léčby pro subtypy FL je důležité detailní pochopení molekulární biologie tohoto nádorového onemocnění. V následujícím textu se proto věnujeme jednotlivým genetickým aberacím a změnám v genové expresi charakteristickým pro buňky FL a diskutujeme jejich úlohu v kontextu fyziologického vývoje B lymfocytů a evoluce onemocnění. Shrnujeme poznatky, které vedly od představy jednotící aberace (tj. translokace *BCL2*) ke komplexnější integraci deregulace epigenomu, aberantní signalizace z B buněčného receptoru a změn v mikroprostředí do představ o vývoji FL. Změna v chápání biologie FL, k níž v posledních letech došlo, je určitým pozitivním posunem paradigmatu a lze předpokládat, že proběhne i u dalších onkologických onemocnění. Důležité je, že toto pochopení také vede k testování nové cílené léčby a potenciálně k navrhování specifické léčby pro subtypy FL.

První kroky ve vzniku FL – translokace *BCL2*

Pro ochranu organismu proti patogenu musí být B lymfocyty schopné vytvářet imunoglobuliny (Ig) s obrovskou variabilitou v antigen-rozpoznávajících regionech. B lymfocyty disponují sofistikovaným mechanismem, který ve třech navzájem nezávislých krocích (tj. VDJ/VJ rekombinace, somatické hypermutace a izotypový přesmyk Ig) umožňuje produkci protilátek s téměř nelimitovanou specificitou. Navzdory nenahraditelné roli pro imunitní systém představují tyto reakce zároveň vysoce rizikové procesy, neboť vyžadují tvorbu zlomů a mutací v DNA. Chyby v těchto procesech jsou mimo jiné zdrojem translokací umísťujících proto-onkogeny (jako je *BCL2*) pod vliv vysoce aktivních zesilovačů promotorů imunoglobulinů a představují tak první krok ve vzniku FL, ke kterému dochází v kostní dřeni (obr. 1) [2].

Za normálních okolností opustí funkční naivní (IgM^+ , IgD^+) B lymfocyty kostní dřeň a dostávají se krevním řečištěm do niche sekundárních lymfatických orgánů. Tato migrace je významným krokem ve vývoji B lymfocytů a je řízena

expresí specifických cytokinových a chemokinových receptorů a adhezivních molekul. Sekundární lymfatické orgány jsou místem afinitní maturace a podmínky v jejich germinálních centrech (GC) umožňují rychlou proliferaci B lymfocytů a zároveň toleranci genetických změn (somatické hypermutace, přesmyk Ig). Nicméně genový expresní profil B lymfocytů v GC je spíše pro-apoptotický, což je důležitou podmínkou umožňující jejich fyziologickou selekci. Selektce B lymfocytů je založena na jejich schopnosti, resp. neschopnosti iniciovat interakce s buňkami mikroprostředí GC. Ta je fyziologicky podmíněna dostatečně silnou vazbou k antigenu pomocí B buněčného receptoru (BCR), čímž je spouštěna signalizace zabezpečující přežívání buňky a její proliferaci. Pokud však premaligní B lymfocyty dokáží účinně inhibovat apoptózu (např. díky translokaci *BCL2*), přestávají podléhat selekci a mohou akumulovat genomické aberace, které jim umožňují dát vznik plně malignímu klonu lymfomových buněk (obr. 1). Samotný výskyt translokace *BCL2* není zřejmě pro vznik FL dostačující, což naznačují jak výsledky pokusů na myším modelu, tak relativně častý výskyt této aberace v B lymfocytech zdravých jedinců (v nízkých frekvencích až u 50 % populace) [7–9]. U myši s *BCL2* aberací obdobnou té, která se vyskytuje u lidského FL, dochází sice k rozvoji folikulárních hyperplazií nebo (po dlouhé době latence) agresivních lymfomů, ne však FL [8]. Bylo však popsáno, že výskyt *BCL2* translokace časteji než v $1 : 10^4$ lymfocytů periferní krve je asociovan s více než 20násobným zvýšením rizika vzniku FL v následujících 15 letech [9]. U některých zdravých jedinců se $t(14;18)$ vyskytuje i v populaci centrocytů (B lymfocyty světlé zóny GC) určitých lymfatických folikulů, avšak bez zasahování do zbývajících částí lymfatické uzliny (~2–3 %). Tento jev byl popsán jako *in situ* FL a u značné části těchto jedinců dochází během několika let k rozvoji FL [10]. Retrospektivní studie ale ve většině případů dokumentují nízkou nebo žádnou míru klonality mezi populacemi FL a *in situ* FL. Tyto výsledky ukazují na divergentní způsob evoluce, anebo dokonce nezávislý vznik těchto jevů. Předpokládá se



Obr. 1. Schematická ilustrace vývoje maligní FL buňky.

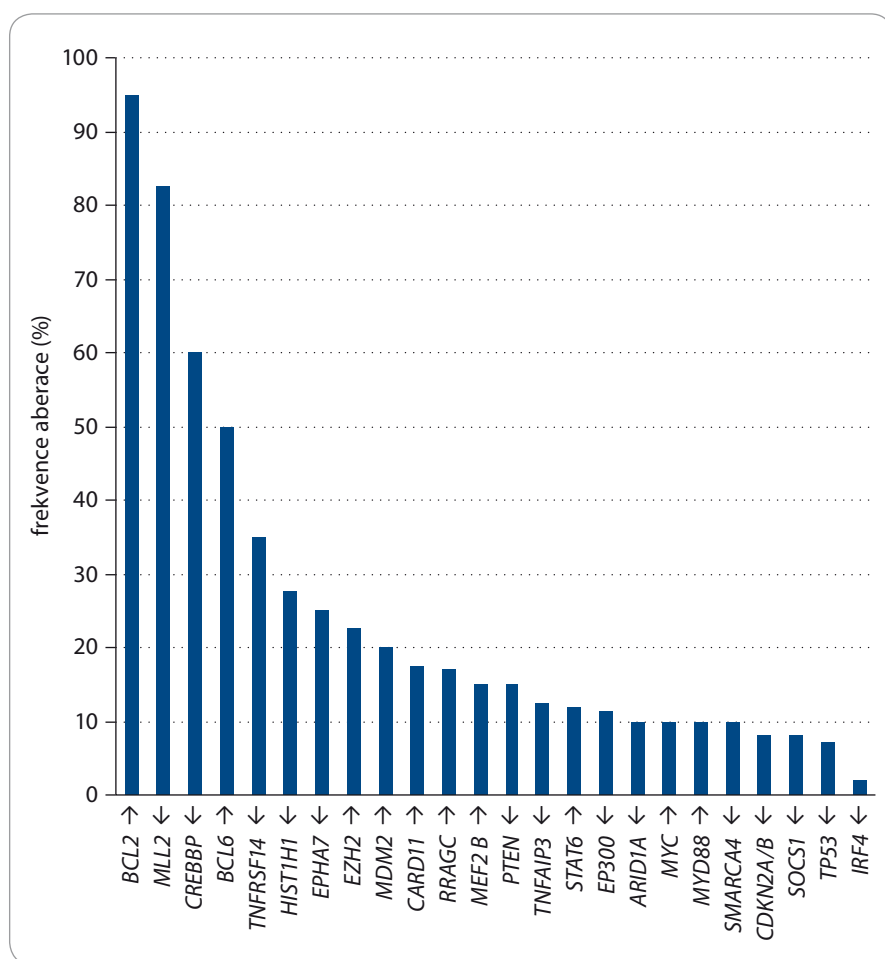
Po translokaci $t(14;18)$ migrují premaligní B lymfocyty do sekundárních lymfatických orgánů, kde mohou akumulovat další mutace, a stát se tak maligními buňkami odpovědnými za vznik FL.

FL – folikulární lymfom, *BCL2* – B-cell lymphoma 2, BCR – B buněčný receptor, CSR – izotypový přesmyk, FDC – folikulárně dendritická buňka, *IGH* – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu, MHCII – hlavní histokompatibilní komplex II, RC – retikulární buňka, TCR – T buněčný receptor, T_{fh} – pomocné folikulární T lymfocyty

proto, že první signály umožňující proliferaci $t(14;18)^+$ centrocytů jsou podobně jako u normálních centrocytů podmíněné afinitou BCR k antigenu. Až akumulací aberací vedoucích k deregulaci epigenomu a aberantně posílené BCR signalizaci buňky FL částečně svou závislost na afinitě k antigenu ztrácejí. Nicméně i po získání mnoha genomických

aberrací zůstávají maligní buňky FL závislé na interakcích s faktory mikroprostředí a FL si zachovává základní strukturu GC (shrnutí v Janíková et al [11]). Význam mikroprostředí demonstruje i výrazná míra apoptózy, kterou vykazují primární buňky FL při kultivaci *in vitro* [12]. Předpokládá se, že mikroprostředí hraje podstatnou roli v prů-

běhu celého vývoje onemocnění od raných fází, kdy chrání buňky před apoptózou, než dojde ke kumulaci genomických aberací, až po event. histologickou transformaci. Nicméně je zřejmé, že změny v mikroprostředí jsou do značné míry (ne-li zcela) iniciovány aberacemi postihujícími B lymfocyty. U B lymfocytů FL se totiž vyskytují přímo mutace v ge-



Graf 1. Přibližná frekvence aberací vybraných genů zahrnutých v patogenezi FL [14–17,44].

↓ označuje aberaci vedoucí ke ztrátě funkce, ↑ označuje aberaci vedoucí ke zvýšené funkci/expresi

nech kódujících cytokiny a některé povrchové molekuly zodpovědné za interakce s komponentami imunitní niche (viz níže) [13,14].

Kromě translokace *BCL2* bylo u FL popsáno i mnoho dalších mutací a genomických aberací. U drtivé většiny případů je přítomna aberace některého z epigenetických regulátorů z kategorie histonmetyltransferáz, histonacetyltransferáz či komponent chromatin remodelujících komplexů. Předpokládá se, že aberace epigenetických regulátorů jsou relativně brzkou událostí ve vývoji maligního klonu FL buněk. V popředí stojí především mutace histonmetyltransferázy *MLL2*, které jsou je díky svému mimořádně častému výskytu (80 % případů) jedním z důležitých faktorů v patogenezi FL [14,15]. Časté aberace v raných fázích

FL jsou (podobně jako u DLBCL) mutace v drahách vedoucích k aktivaci B lymfocytů, a to zejména v BCR signální dráze, CD40 a TLR signalizaci [14–17]. Ty vedou ke zvýšené aktivitě kináz spouštějících signální kaskády, které aktivují transkripční faktory chránící buňky před apoptózou a umožňující jejich proliferaci (viz níže). Aberace vedoucí k úniku před imunitním systémem a deregulace nekódujících RNA, tzv. mikroRNA (miRNA), mají také své důležité postavení v biologii tohoto onemocnění [14,15,18]. Navzdory vysoké frekvenci výskytu některých aberací se žádná z nich nevyskytuje ve všech případech FL, dokonce ani translokace *BCL2* (graf 1, tab. 1). Důležité je povšimnout si, že deregulace těchto genů a proteinů probíhá na podkladu preexistujících molekulárních drah, které

fyziologicky řídí osud normálních B lymfocytů v GC lymfatických folikulů. V následujícím textu se proto jednotlivě věnujeme zmíněným genetickým aberacím a kontextu jejich přítomnosti právě u FL.

Interakce v mikroprostředí, BCR signalizace a aktivace transkripčních faktorů

Osud B lymfocytů je v sekundárních lymfatických orgánech spojený se signalizací z povrchových receptorů, jako je BCR, TLR a CD40. Tyto dráhy nejen spouštějí signální kaskády vedoucí k aktivaci transkripčních faktorů jako NF- κ B, STAT nebo MYC, ale také zabezpečují aktivaci buněčných komponent mikroprostředí, a tím produkci cytokinů a kontakt mezi buňkami [19]. V odpovědi na tyto signály spouštějí membránově vázané receptory na B lymfocytech kaskády navzájem propojených reakcí umožňujících tak přežívání a proliferaci B lymfocytů FL i v případě, že jejich BCR vykazují nízkou nebo žádnou afinitu k antigenu. Aberace v těchto drahách se vyskytují již v raných stádiích onemocnění (*CARD11*, *SOC1*, *STAT6*, *PTEN*, *EPHA7*), přičemž frekvence některých vzrůstá s jeho progresí (*CARD11*, *PTEN*, *MYC*). Jiné jsou spojovány spíše s histologickou transformací FL (*MYD88*, *TNFAIP3*) (tab. 1) [14,15,17,20].

Jednou z klíčových drah v patogenezi FL je NF- κ B signalizace, což je zřejmé i z vysoké frekvence aberací jejich regulátorů. Aktivita transkripčního faktoru NF- κ B je u B lymfocytů GC přirozená v populaci centrocytů, kde souvisí především s vazbou antigenu a BCR, resp. CD40/CD40L signalizací. Zvýšení aktivity NF- κ B u FL vede k posílení schopnosti proliferace a k inhibici apoptózy (schematicky zobrazeno na obr. 2). NF- κ B je transkripční faktor schopný odpovědět na mnoho signálů a v závislosti na nich ovlivnit expresi tisíců genů. Aktivita této molekuly je kromě BCR úzce propojena také s PI3K/AKT dráhou. V souvislosti s aktivací NF- κ B přes BCR jsou prominentní zejména deregulace genů *CARD11*, *CD79A/B* a změny v expresi miRNA miR-155 (obr. 2) [14,17,21]. *CARD11* kóduje membránovou kinázu s důležitou pozicí v reakční kaskádě ve-

Tab. 1. Deregulace exprese/aktivity klíčových molekulárních drah ve FL a jejich vliv na buněčné procesy.

Dráha	Gen	Fyziologická funkce	Dopad aberace na biologii FL	Genetické aberace	Frekvence
apoptóza a únik před imunitním systémem	<i>BCL2</i> ↑	anti-apoptická molekula z Bcl2 rodiny	↓ apoptóza	t(14;18)(q32;q21)	~95 %
	<i>TP53</i> ↓	transkripční faktor	↓ apoptóza, ↑ proliferace, ↓ reparace DNA	delece, mutace vedoucí ke ztrátě funkce	FL 7 % tFL 15–20 %
	<i>CDKN2A/B</i> ↓	regulátor buněčného cyklu, stabilizátor p53	↑ proliferace, ↓ apoptóza, ↓ reparace DNA	delece, mutace vedoucí ke ztrátě funkce	FL 8 % tFL 30–45 %
	<i>MDM2</i> ↑	ubiquitin ligáza	↓ apoptóza, ↑ proliferace, ↓ reparace DNA	amplifikace	FL 20 % tFL 30 %
	<i>TNFRSF14</i> ↓	receptor pro tumor nekrotizující faktor	↓ apoptóza přes FAS dráhu, ↑ únik před imunitním systémem	delece, mutace vedoucí ke ztrátě funkce	30–40 %
transkripční faktory a diferenciace	<i>MYC</i> ↑	transkripční faktor	↑ proliferace, ↓ apoptóza	amplifikace na chromozomu 8, vzácně translokace	amplifikace 10 % translokace u tFL 25–35 %
	<i>IRF4</i> ↓	transkripční faktor	↓ inhibice terminální diferenciace	delece	delece FL 2 % delece tFL 12 %
	<i>BCL6</i> ↑	transkripční faktor	↑ proliferace, ↓ diferenciace, ↓ apoptóza	amplifikace, somatické mutace 5'UTR, t(3;14) a t(3;22)	mutace 40 % translokace 6–14 % amplifikace u tFL 11 %
aberrace epigenetických regulátorů	<i>EZH2</i> ↑	histonmetyltransferáza	↑ NF-κB a Ras signalizace, ↑ přežívání a proliferace, ↑ adheze buněk v GC	mutace v lokusech SET domény	20–25 %
	<i>MLL2</i> ↓	histonmetyltransferáza	↑ NF-κB signalizace, únik před imunitním systémem	inaktivující mutace	80–85 %
	<i>CREBBP</i> ↓	histonacetyltransferáza	↓ transkripce pro-apoptických proteinů, ↓ transkripce MHCII	inaktivující mutace; delece (často heterozygotní)	50–70 %
	<i>EP300</i> ↓	histonacetyltransferáza	↓ transkripce pro-apoptických proteinů, ↓ transkripce MHCII	inaktivující mutace; delece (často heterozygotní)	8–15 %
	<i>ARID1A</i> ↓	chromatin remodelující komplex <i>SWI-SNF</i>	↓ apoptóza	inaktivující mutace; monoalelické delece	5–15 %
	<i>SMARCA4</i> ↓	chromatin remodelující komplex <i>SWI-SNF</i>	↓ apoptóza	inaktivující mutace; monoalelické delece	5–15 %
	<i>HIST1H1</i> ↓	histon	neznámý	nesmyslné mutace, mutace globulární domény	25–30 %
	<i>MEF2B</i> ↑	transkripční faktor	↑ aktivita histondeacetyltransferáz, ↑ exprese BCL6, ↑ proliferace	bodové mutace	10–20 %

FL – folikulární lymfom, tFL – transformovaný folikulární lymfom, MHCII – hlavní histokompatibilitní komplex II, ↑ zvýšení exprese/aktivity genu/proteinu či dráhy, ↓ snížení exprese/aktivity genu/proteinu či dráhy

Tab. 1 – pokračování. Deregulace exprese/aktivity klíčových molekulárních drah ve FL a jejich vliv na buněčné procesy.

Dráha	Gen	Fyziologická funkce	Dopad aberace na biologii FL	Genetické aberace	Frekvence
aberrace přispívající ke zvýšené aktivitě NF-κB, PI3K/AKT, JAK/STAT a MAPK signalizace	<i>CARD11</i> ↑	člen proteinové superrodiny MAGUK	↑ NF-κB signalizace	amplifikace 7p22.3-p21.3; bodové mutace	15–20 %
	<i>EPHA7</i> ↓	ephrinový receptor	↑ signalizace z EPHA2	delece, zvýšená CpG metylace promotorových oblastí	delece 25 % represe metylací 50 %
	<i>MYD88</i> ↑	signální transduktor v IL-1 a TLR dráze	↑ NF-κB signalizace	bodové mutace	10 %
	<i>PTEN</i> ↓	protein-tyrozinofosfatáza	↑ PI3K/AKT signalizace	delece a mutace	15 %
	<i>SOCS1</i> ↓	supresor signálu z gp130	↑ JAK/STAT signalizace	inaktivující mutace	8 %
	<i>STAT6</i> ↑	transkripční faktor	↑ přežívání buněk	aktivující mutace	12 %
	<i>TNFAIP3</i> ↓	ubiquitin editující enzym	↑ NF-κB signalizace	delece a mutace	10–15 %
	<i>RRAGC</i> ↑	GTP vázící protein	↑ aktivace mTORc	nesmyslné a posunové mutace	17 %

FL – folikulární lymfom, tFL – transformovaný folikulární lymfom, MHCII – hlavní histokompatibilitní komplex II, ↑ zvýšení exprese/aktivity genu/proteinu či dráhy, ↓ snížení exprese/aktivity genu/proteinu či dráhy

doucí k NF-κB aktivaci (obr. 2). CD79A/B je intracelulární částí BCR receptoru a její fosforylace je prvním krokem v reakční kaskádě amplifikace BCR signalizace.

Důležitou roli v NF-κB aktivaci hraje kromě BCR také signalizace z jiných povrchových receptorů, jako jsou TLR nebo CD40 (obr. 2). V buňkách FL dochází k aktivaci NF-κB vlivem zvýšené exprese těchto povrchových molekul, vyšších hladin jejich ligandů v mikroprostředí a aberrací postihujících komponenty signálních kaskád spouštěných těmito receptory. Signalizace z TLR nebo CD40 aktivuje NF-κB přes proteiny rodiny TRAF (obr. 2) a je transduktorem signálu z T_H lymfocytů (pomocné folikulární T lymfocyty), které napomáhají přežívání buněk FL. Zvýšená aktivita této signální dráhy je spojována s transformací FL a může být způsobena také inaktivací TNFAIP3 (~15 % případů) a mutacemi stabilizujícími MYD88 (10 % případů) (graf 1, obr. 2) [17]. NF-κB signalizace je navíc u jisté frakce FL zřejmě posílena v důsledku aberrantní signalizace přes receptory NOTCH (tab. 1) [22]. Signalizace přes TRAF, resp. NOTCH zvyšuje také aktivitu dalších důležitých molekul jako MAPK a transkripčních faktorů z rodiny STAT. STAT signalizace je u FL také posílena aktivujícími mutacemi *STAT6* (12 %

případů), inaktivujícími mutacemi *SOCS1* (8 % případů) a zvýšenými hladinami ligandů (jako IL-4 a IL-6) (tab. 1, graf 1, obr. 2) [13,14,23–25]. Ke zvýšené aktivitě těchto drah také zřejmě napomáhá nadměrná aktivita ephrinového receptoru 2 (EPHA2) způsobená absencí jeho negativního regulátoru EPHA7 (tab. 1, graf 1, obr. 2) [14,20]. Navíc je známo, že transkripční faktory kooperují a jejich interakce mohou iniciovat expresi či zvyšovat aktivitu svých vlastních aktivátorů, což dále posiluje deregulaci spuštěnou genetickými aberacemi.

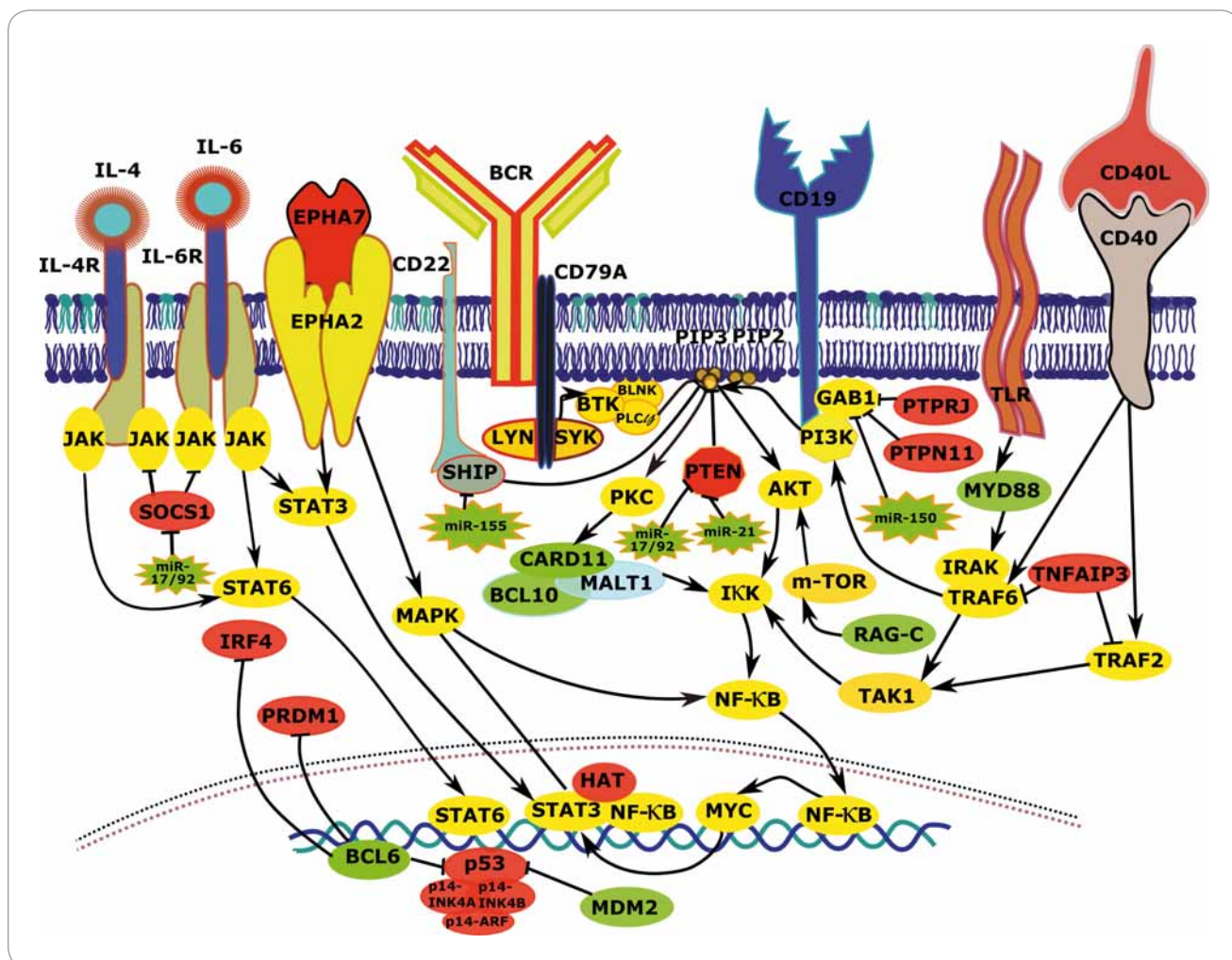
Zvýšená BCR/PI3K/AKT signalizace a NF-κB aktivita způsobují deregulaci exprese mnoha genů vedoucí ke zvýšení odolnosti buněk FL vůči apoptóze a k jejich proliferaci. Inhibice BCR signalizace (a sekundárně NF-κB, STAT a MYC) pomocí nízkomolekulárních léčiv, jako je idelalisib (cílí PI3Kδ) či ibrutinib (cílí BTK) představuje rozvíjející se oblast cílené léčby B buněčných malignit [26,27]. V současné době probíhá množství studií, které testují tyto inhibitory samostatně či častěji v kombinaci s dalšími léčivy u FL.

Aktivita AID a mutace *BCL6*

Po migraci z kostní dřeně do sekundárních lymfatických orgánů recirkulují normální B lymfocyty mezi zónami GC, což

umožňuje jejich selekci a afinitní maturaci. Chování recirkulujících buněk je řízeno cyklickou změnou exprese mnoha genů, přičemž jedněmi z klíčových jsou geny kódující aktivaci indukovanou cytidin deaminázou (AID) a transkripční represor *BCL6*. AID je zodpovědná za vnášení somatických hypermutací do variabilních řetězců Ig, ale v případě FL indukuje mutace také v jiných genech, čímž přispívá k vývoji onemocnění a transformaci FL do DLBCL. Jedním z nejčastějších cílů těchto aberrantních somatických mutací je *BCL6*, u kterého se somatické mutace 5'nekódujícího regionu vyskytují u ~10 % případů FL a u > 70 % případů DLBCL [14]. Tyto aberace patrně brání autoregulaci *BCL6*, čímž umožňují jeho zvýšenou expresi, která je normálně v GC typická jenom pro masivně proliferující centroblasty [28]. Zvýšený výskyt translokací *BCL6* u transformovaného FL (tFL), častější mutace způsobené aktivitou AID a identifikace zvýšených hladin AID jako prediktoru histologické transformace FL naznačují podstatnou úlohu těchto dvou molekul v evoluci onemocnění [15,16,29].

Recirkulace v GC a zejména mutační aktivita AID je mechanismus, kterým mohou buňky FL získat aberace umožňující jim přežít a proliferovat. Pro



Obr. 2. Vzájemné interakce a deregulace komponent signálních drah vedoucích k aktivaci BCR signalizace, NF-κB a PI3K u FL.

FL – folikulární lymfom, BCR – B buněčný receptor, zeleně – zvýšená exprese/aktivita vlivem aberací postihujících daný gen, červeně – snížená exprese/aktivita vlivem aberací postihujících daný gen, žlutě – zvýšená exprese/aktivita vlivem aberací postihujících jiné geny, šedě – snížená exprese/aktivita vlivem aberací postihujících jiné geny

buňky FL je tedy adheze v GC výhodná a aberace zajišťující, aby k ní docházelo, jsou důležitou součástí patogeneze FL. Významná v tomto směru je zvýšená aktivita BCL6 a mutace histonmetyltransferázy *EZH2* (viz níže) (tab. 1) [30]. B lymfocyty FL tak mohou zůstat v GC, kde podstupují další a další cykly proliferace a somatických hypermutací působením AID.

Aktivita MYC

Expresí genu pro transkripční faktor MYC má zásadní vliv na intracelulární procesy u B lymfocytů. Od jeho objevení před 30 lety bylo publikováno mnoho prací popisujících jeho úlohu při kontrole exprese > 10 % lidských genů.

V GC je MYC za normálních okolností aktivní pouze v subpopulaci B lymfocytů, které jej opouštějí a nacházejí se na hranici mezi světlou a vnější zónou [31]. Jeho prvořadým úkolem je zde zřejmě represe negativního regulátoru buněčného cyklu p27, a tím posílení proliferace této populace centrocytů (podobně jako BCL6 umožňuje proliferaci centroblastů, viz výše) [32].

Přirozená aktivace MYC v důsledku BCR signalizace má nezastupitelnou roli pro správný vývoj centrocytů. Zvýšené hladiny MYC hrají ale také důležitou roli v biologii FL tím, že ovlivňují expresi genů zahrnutých v regulaci buněčného cyklu. Mimo jiné byla v důsledku zvýšené aktivity MYC pozorována

snížená aktivita některých miRNA, vč. miR-150 a miR-34a, které jsou negativními regulátory pro-proliferativních proteinů FOXP1 a GAB1 [33,34]. Naopak MYC přímo aktivuje transkripci klastru miR-17-92, který represí specifické skupiny genů významně přispívá k MYC navozeným onkogenním vlastnostem B lymfocytů [35,36]. Genomické aberace MYC jsou však u FL poměrně vzácné, a jeho aktivita je proto ve většině případů důsledkem inaktivujících mutací jeho negativních regulátorů (*ARID1A*, *SMARCA4*, *SMAD6*) či zvýšené aktivity pozitivních regulátorů (aktivace BCR, RAS a MAPK) (graf 1, obr. 2) [14,15]. Případy FL s genomickými aberacemi MYC a *BCL2* jsou označovány jako FL se dvěma

zásahy a jsou spojeny zpravidla s velice krátkou dobou přežití pacientů [37]. Navzdory onkogenním vlastnostem *MYC* není ale samotné zvýšení jeho exprese pro rozvoj lymfomu dostačující. Vysoká hladina *MYC* totiž vede buňky k senescenci, která musí být překonána dalšími aberacemi molekulárních drah (např. mutacemi *TP53* nebo aberantní aktivitou klastru miR-17-92). Stojí za povšimnutí, že 30–50 % případů transformace FL do DLBCL je spojeno s translokací, mutací nebo amplifikací genu *MYC* [16].

Mutace histonmetyltransferáz

Rozhodnutí, zda bude gen exprimován, podléhá vysoce sofistikované síti regulačních mechanismů, které řídí epigenetické modifikace chromatinu. Není tedy až tak překvapivé, že mutace genů kódujících tyto regulátory mají význam i v procesech vzniku a progresu FL. Histonmetyltransferázy (HMT) jsou epigenetické regulátory, které katalyzují přenos jedné nebo více metylových skupin na argininová nebo lyzinová rezidua histonových proteinů. U FL dochází především k deregulaci dvou HMT – *MLL2* a *EZH2* [14]. Oba tyto proteiny metylují lyzinová rezidua, avšak v rozličných pozicích a s rozličným výsledným efektem. Zatímco metylace *H3K4* zprostředkovaná *MLL2* proteinem vede k aktivaci transkripce, metylace *H3K27* řízená *EZH2* vede k její represí. Inaktivující aberace *MLL2* se v buňkách FL vyskytují s téměř stejnou frekvencí jako translokace *BCL2* (tab. 1). Funkce *MLL2* v B lymfocytech však zůstává do dnešních dnů poměrně málo známá a není plně popsán ani efekt jeho deregulace na buňky FL. Údaje získané delecí myšího homologu k *MLL2* naznačují, že absence *MLL2* přispívá k lymfomogenezi především indukci aktivity NF- κ B a zvyšováním exprese *AID* a mnoha genů hrajících roli v regulaci buněčného cyklu a v imunitní odpovědi [38]. Naopak fyziologická funkce i dopad mutací *EZH2* jsou popsány poměrně dobře. Mutace *EZH2* kódujícího protein, který je součástí polycomb represorového komplexu 2 (PRC2), se vyskytují zhruba u 25 % případů FL (graf 1, tab. 1) [14,15]. Většina mutací se nachází v lokusech, které ovlivňují substrátovou

specifitu tohoto proteinu, a zvyšují tak jeho schopnost trimetylce *H3K27*. Bylo prokázáno, že zvýšená exprese mutovaného *EZH2* vede k posílení reakce GC a akumulaci hyperproliferativních B lymfocytů GC [39], což je zřejmě důsledkem represe exprese genů podílejících se na diferenciaci B lymfocytů, jako jsou *IRF4*, resp. *PRDM1* [16,40]. Neméně důležitou funkcí *EZH2* je schopnost stimulovat angiogenezi, přičemž induktor angiogeneze VEGF je zase schopen přispívat k zvýšené aktivitě *EZH2* [41].

Díky pleiotropním funkcím *EZH2* se tato methyltransferáza stala potenciálním terčem cílené terapie. V nedávné době bylo vyvinuto několik selektivních inhibitorů *EZH2*, které přinášející slibné výsledky už i v klinických testech [42,43].

Mutace histonacetyltransferáz a histonových proteinů

Histonacetyltransferázy (HAT) mají zásadní roli v regulaci genové exprese, neboť neutralizací lyzinových reziduí dekondenzují chromatin, čímž umožňují přístup transkripčních komplexů k promotorům genů. U B lymfocytů FL jsou často již v době diagnózy detekovány mutace (55–85 % případů) způsobující ztrátu funkce dvou HAT – CBP nebo p300 (graf 1, tab. 1) [14,44]. Mutace obou jsou ve většině případů heterozygotní, což naznačuje haploinsuficienci ve vztahu k acetylaci jejich substrátů, a jen zcela vzácně jsou přítomny ve stejných buňkách, tj. vzájemně se vylučují. Předpokládá se, že k tomu dochází kvůli jejich rovnocennému vlivu na patogenezi, bez rozdílu ve ztrátě funkce jednoho nebo obou genů, nebo je zachování funkce u alespoň jednoho z nich nezbytnou podmínkou pro přežití B lymfocytů.

Mutace vedoucí ke ztrátě funkce u CBP vedou překvapivě také ke snížení exprese *MHCII* molekul, díky snížené schopnosti CBP asociovat s *CIITA*, který je hlavním koaktivátorem *MHCII* [45,46]. Snížení exprese *MHCII* vede k menší T lymfocytární infiltraci, čímž mutace *CREBBP* přispívají k úniku před imunitním systémem [47]. Bylo také prokázáno, že mutace *CREBBP* ovlivňují acetylaci tumor-supresoru p53 a proteinu *BCL6* [44]. U p53 je acetylce nezbytná

pro zajištění jeho transkripční aktivity a u *BCL6* vede acetylce k inaktivaci jeho funkce transkripčního represoru. Inaktivace *CREBBP* tak vytváří u B lymfocytů FL charakteristiky podobné centroblastům, tj. nízká exprese *MHCII*, zvýšená aktivita *BCL6* a nízká aktivita p53.

CBP a p300 acetylují *H3K27*, ale tato rezidua jsou také ovlivněna inhibiční metylací způsobenou PRC2. Je známa antagonistická aktivita těchto dvou proteinových skupin a nutnost zabránit acetylaci *H3K27*, aby byla umožněna PRC2 zprostředkovaná represe transkripce [48]. V této souvislosti je zajímavé, že jak HAT, tak HDAC využívají stejné vazebné místo na proteinech rodiny MEF2 [49]. MEF2 rodina je tvořena čtyřmi transkripčními faktory, u kterých se předpokládalo, že se všechny váží jak k HAT, tak i k HDAC [49]. Výsledky současných studií ale ukazují, že jeden člen této rodiny – MEF2B – je schopen vazby pouze s HDAC. Aktivující mutace tohoto genu se vyskytují u FL ve zhruba 15 % případů a přispívají ke snížené acetylaci *H3K27*, čímž umožňují inhibiční metylaci histonů zprostředkovanou např. *EZH2* (graf 1) [50,51].

Pro epigenetickou regulaci transkripce genů jsou nepostradatelné i další jaderné proteiny ovlivňující strukturu chromatinu. Rekurentní mutace v genech pro komponenty na ATP závislých chromatin remodelujících komplexů (*ARID1A* a *SMARCA4*) a mutace postihující C konec histonu H1 patří mezi ty nejčastější (tab. 1) [14,15]. Histon H1 představuje proteinovou rodinu, jejíž členové stabilizují chromatinové vlákno vazbou na nukleozom a zároveň na DNA spojující nukleozomy. Mutace jsou ve většině případů lokalizovány v 5'konci a vedou k snížené interakci proteinu s DNA-methyltransferázami DNMT1 a DNMT3B, což ovlivňuje expresi mnoha genů [52]. S četností aberací téměř 30 % patří mutace genů pro HIST1H1 mezi nejčastější aberace u FL (tab. 1) [14]. Do dnešních dnů zůstává velké množství nezodpovězených otázek týkajících se fyziologických funkcí chromatinových modifikátorů, a je tedy těžké jich využít v cílené léčbě FL. Nicméně deaktivace HDAC pomocí jejich syntetických inhibitorů, jako je abexinostat nebo vorinostat, předsta-

vuje potenciální terapeutický přístup, který by mohl být úspěšný alespoň pro jistou skupinu pacientů s FL [53,54].

„Únik“ před imunitním systémem

Pro nádorové buňky je obecně typická snaha o uniknutí kontrole ze strany imunitního systému. Jednou z možností je absence charakteristických povrchových molekul na nádorových buňkách schopných zprostředkovat vazbu s efektorovými imunitními buňkami. U FL se vyskytují mutace vedoucí ke ztrátě funkce receptoru pro tumor nekrotizující faktor ze superrodiny 14 (TNFRSF14) (30–40 % případů FL). *TNFRSF14* kóduje transmembránový protein, který zprostředkovává interakce s T lymfocyty a jeho stimulace posiluje aktivaci apoptózy přes FAS a protinádorovou imunitu. Tyto mutace se opakovaně vyskytují již v buňkách tzv. společné progenitorové populace, jež dává vznik jednotlivým maligním klonům B lymfocytů vytvářejících tumor. V případech, kdy FL vzniká ze společné progenitorové populace, která sdílí jenom minimum aberací, dochází k selekci těchto mutací nezávisle v jednotlivých kloněch. Takový konvergentní způsob evoluce jednotlivých klonů FL implikuje zásadní význam těchto aberací v relativně raných stádiích jeho patogeneze [14]. Kromě uvedených mutací se u buněk FL často vyskytuje delece druhé alely pro *TNFRSF14* nebo uniparentální dizomie stejné oblasti, které vedou ke ztrátě tohoto proteinu [14,15]. Z hlediska inaktivace vnější apoptotické dráhy hrají asi v 15 % případů FL důležitou roli také delece dalšího člena rodiny TNF receptorů – FAS (tab. 1) [15].

V kontextu imunitní odpovědi je třeba zmínit aberace *TP53* a jeho regulátorů. Molekula p53 sice není povrchovou strukturou, je ale transkripčním aktivátorem mnoha pro-apoptotických proteinů vč. povrchových molekul z rodiny TNF. Inaktivace p53 je často spojována s histologickou transformací FL. U tFL jsou genetické aberace *TP53* přítomny u téměř 20 % případů, což je asi 2× častěji než u FL [15,44]. Avšak ještě častější než aberace postihující gen pro p53 jsou delece jeho pozitivního regulátoru *CDKN2A/B* (kóduje p14-ARF, p16-INK4A a p15-INK4B), které jsou přítomny téměř

u poloviny tFL, a amplifikace jeho negativních regulátorů *MDM2* a *MDM4* v třetině případů tFL (tab. 1, obr. 2) [16].

Jedním z nejčastěji popisovaných způsobů pro únik imunitnímu systému u solidních tumorů vůbec je exprese povrchové molekuly PD-L1, která přes vazbu na PD-1 na T lymfocytech tlumí jejich cytotoxické funkce. Buňky folikulárního lymfomu typicky neexprimují ligandy PD-1, ale FL může obsahovat PD-L1⁺ histiocyty (v T bohatých oblastech folikulů) a přispívat tak k „vyčerpání“ a utlumení funkce PD1⁺ T lymfocytů infiltrujících FL. Lze tedy předpokládat, že inhibice PD-1/PD-L1 signalizace by mohla být využita terapeuticky, což bylo částečně potvrzeno v prvních klinických studiích [55].

Jinou „nádorovou strategií“ jsou aberace vedoucí ke ztrátě funkce beta-2-mikroglobulinu (B2M) a CD58 (> 5 % případů) [14]. Simultánní ztráta funkce těchto molekul způsobuje, že buňky nejsou rozpoznávány cytotoxickými lymfocyty a ani NK buňkami. Několikanásobně častější výskyt delece *B2M* u tFL naznačuje význam tohoto mechanismu v procesu transformace [16]. V raných fázích vývoje FL může podobnou roli zastávat výše popsaná inaktivace histonacetyltransferázy CBP, která snižuje expresi genů nutných pro aktivaci T lymfocytů [44].

Aberace umožňující toleranci genetických změn v B lymfocytech FL, ať už v důsledku zabezpečení jejich „neviditelnosti“ buňkami imunitního systému, nebo poruchou vnitřních kontrolních mechanismů, významně přispívají k jejich přežívání. Frekvence těchto aberací navíc často stoupá s progresí FL. Navození citlivosti buněk FL k imunitnímu systému pomocí léčiv jako je lenalidomid [56] (obnovuje synapse mezi T lymfocyty a B lymfocyty FL) nebo inhibitory PD1-/PD-L1 signalizace [55] představuje proto slibný terapeutický přístup.

MikroRNA

Během posledních dvou dekád byla popsána nová důležitá skupina post-transkripčních regulátorů genové exprese, tzv. miRNA. Doposud bylo popsáno > 2 500 lidských miRNA zapojených do regulace většiny buněčných drah, vč. těch spojených s patogenezi

B buněčných malignit [57]. MiRNA hrají důležitou roli v precizně regulovaném procesu hematopoézy a jejich zásadní význam pro patogenezi B buněčných malignit byl poprvé prokázán u chronické lymfatické leukemie (CLL), kde delece části chromozomu 13 vede specificky ke ztrátě miR-15a a miR-16 [58]. Opakovaně se vyskytující deregulace některých miRNA v buňkách FL, stejně jako jejich popsání vliv na přežívání pacientů s DLBCL či CLL, naznačují jejich důležitost v biologii FL. Ukazuje se, že miRNA mají zřejmě podstatnou roli také v histologické transformaci FL. V nedávno publikované práci Thompson et al byly identifikované některé miRNA jako prediktory histologické transformace FL [18].

Opakovaně je u lymfomů popisována zvýšená aktivita klastru miR-17-92, který snižuje expresi genů *BIM* a *PTEN*, a tím posiluje aktivitu BCR/PI3K/AKT signalizace a brání apoptóze (graf 1) [15,59]. Vyšší hladiny těchto miRNA u tFL, stejně jako výrazně vyšší frekvence jejich amplifikací, naznačují jejich důležitost v transformačním procesu. Ke zvýšené aktivitě PI3K/AKT signalizace přispívá i deregulace miR-155, miR-150 a miR-21 (viz výše a obr. 2) [21,34,57,60]. Především vysoké hladiny miR-155 umožňují silnější aktivaci BCR snížením hladin PIK3R1 a SHIP1 [21,61] a snižují také expresi *SMAD5* a *HGAL*, čímž zvyšují odolnost buněk vůči apoptóze a jejich motilitu [21,62]. Vysoká exprese miR-155 byla popsána u mnoha B buněčných malignit a u transgenních myší vyvolává vznik lymfomů [63]. Důležitou vlastností miR-155 je, že také reguluje proces, při kterém B lymfocyty opouštějí GC, tím, že reprimuje expresi genu pro PU.1. Takto miR-155 na jedné straně zvyšuje BCR signalizaci a na druhé brání diferenciaci B lymfocytů (která je silnou BCR signalizací přirozeně indukována).

MiRNA jsou také potenciálním terčem cílené terapie s využitím syntetických anti-miR či miR-mimic. Terapeutickými kandidáty jsou především onkogenní miRNA jako miR-155 či miR-21, jejichž inhibice vedla k regresi lymfomů v myších modelech. Cheng et al dosáhli chemickou modifikací miRNA dobrého průniku do tkáně a úspěšně inhibovali funkce miR-155 *in vivo* v myších

modelu, což významně zpomalilo růst lymfomů [64]. V současné době jsou připravovány klinické studie s inhibitory miR-155 u pacientů s B buněčnými malignitami.

Závěr

FL vzniká z B lymfocytů GC, které již během svého vývoje v kostní dřeni získaly výhodu v přežívání díky translokaci a konstitutivní expresi *BCL2*. Protein *BCL2* sice brání indukci apoptózy, na druhou stranu se ale vyznačuje anti-proliferací účinky a nedokáže chránit buňky před mechanizmy buněčné smrti zprostředkované efektorovými buňkami imunitního systému. Pro vznik FL je proto třeba více aberací umožňujících lymfocytům nekontrolovanou proliferaci, únik před imunitním systémem a získání nezbytných signálů od buněk mikroprostředí. Ve většině případů je toho dosaženo deregulací genů, jejichž exprese řídí i osud normálních B lymfocytů GC. Nezastupitelnou roli v patogenezi tohoto onemocnění hraje deregulace epigenetických modifikátorů vedoucí k ovlivnění exprese celých skupin genů a vyskytující se téměř ve všech případech FL. Komplexnost biologie FL je umocněna důležitostí aberací postihujících mikroprostředí jak z hlediska jeho složení, tak i z hlediska aktivity jednotlivých komponent. Navzdory lepšímu pochopení patogeneze zůstává FL nevyléčitelným onemocněním, ale lze očekávat, že získané poznatky o rekurentních mutacích u FL povedou v budoucnu k lepší stratifikaci pacientů do prognostických skupin a možná i k volbě terapie na základě specifických aberací. V současnosti se již pro stanovení prognózy využívá mutační status sedmi genů v tzv. M7-FLIPI skóre. Lze také očekávat, že tato schémata budou v budoucnu obsahovat také stanovení exprese některých miRNA, které se zdají být velmi spolehlivými biomarkery. Snaha o vývoj cílené léčby dospěla k zavedení inhibitoru PI3Kδ idelalisibu do léčby relabujících pacientů. Do praxe by v nejbližších letech mohly být také zavedeny inhibitory BTK jako ibrutinib, PI3Kδ/γ inhibitor duvelisib či inhibitory histonmetyltransferázy EZH2, které přinášejí slibné výsledky v klinických testech. Je důležité, že vzrůstající

poznání biologie FL nyní vede k testování nových potenciálních cílených léčiv, která mohou být velmi účinná u skupin pacientů s deregulací specifické molekulární dráhy.

Literatura

- Smith A, Crouch S, Lax S et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2015; 112(9): 1575–1584. doi: 10.1038/bjc.2015.94.
- Tsujimoto Y, Cossman J, Jaffe E et al. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. *Science* 1985; 228(4706): 1440–1443.
- Tsujimoto Y, Gorham J, Cossman J et al. The t(14;18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms result from mistakes in VDJ joining. *Science* 1985; 229(4720): 1390–1393.
- Casulo C, Byrtek M, Dawson KL et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(23): 2516–2522. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
- Pastore A, Jurinovic V, Kridel R et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 1111–1122. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
- Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood* 2016; 128(8): 1112–1120. doi: 10.1182/blood-2016-05-717355.
- Liu Y, Hernandez AM, Shibata D et al. BCL2 translocation frequency rises with age in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(19): 8910–8914.
- McDonnell TJ, Korsmeyer SJ. Progression from lymphoid hyperplasia to high-grade malignant lymphoma in mice transgenic for the t(14; 18). *Nature* 1991; 349(6306): 254–256.
- Roulland S, Kelly RS, Morgado E et al. t(14;18) Translocation: a predictive blood biomarker for follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(13): 1347–1355. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8190.
- Cong P, Raffeld M, Teruya-Feldstein J et al. In situ localization of follicular lymphoma: description and analysis by laser capture microdissection. *Blood* 2002; 99(9): 3376–3382.
- Janíková A, Michalka J, Tichý B et al. Folikulární lymfom a význam nádorového mikroprostředí. *Transfuzie Hematol Dnes* 2010; 16(3): 150–157.
- Mraz M, Zent CS, Church AK et al. Bone marrow stromal cells protect lymphoma B-cells from rituximab-induced apoptosis and targeting integrin α-4β-1 (VLA-4) with naptalizumab can overcome this resistance. *Br J Haematol* 2011; 155(1): 53–64. doi: 10.1111/j.13652141.2011.08794.x.
- Labidi SI, Ménétrier-Caux C, Chabaud S et al. Serum cytokines in follicular lymphoma. Correlation of TGF-β and VEGF with survival. *Ann Hematol* 2010; 89(1): 25–33. doi: 10.1007/s00277-009-0777-8.
- Okosun J, Bödör C, Wang J et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nat Genet* 2014; 46(2): 176–181. doi: 10.1038/ng.2856.
- Bouska A, McKeithan TW, Deffenbacher KE et al. Genome-wide copy-number analyses reveal genomic abnormalities involved in transformation of fol-

- licular lymphoma. *Blood* 2014; 123(11): 1681–1690. doi: 10.1182/blood-2013-05-500595.
- Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep* 2014; 6(1): 130–140. doi: 10.1016/j.celrep.2013.12.027.
- Okosun J, Wolfson RL, Wang J et al. Recurrent mTORC1-activating RAGC mutations in follicular lymphoma. *Nat Genet* 2016; 48(2): 183–188. doi: 10.1038/ng.3473.
- Thompson MA, Edmonds MD, Liang S et al. miR-31 and miR-17-5p levels change during transformation of follicular lymphoma. *Hum Pathol* 2016; 50: 118–126. doi: 10.1016/j.humpath.2015.11.011.
- Dave SS, Wright G, Tan B et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351(21): 2159–2169.
- Oricchio E, Nanjangud G, Wolfe AL et al. The Eph-receptor A7 is a soluble tumor suppressor for follicular lymphoma. *Cell* 2011; 147(3): 554–564. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.035.
- Huang X, Shen Y, Liu M et al. Quantitative proteomics reveals that miR-155 regulates the PI3K-AKT pathway in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2012; 181(1): 26–33. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.03.013.
- Karube K, Martínez D, Royo C et al. Recurrent mutations of NOTCH genes in follicular lymphoma identify a distinctive subset of tumours. *J Pathol* 2014; 234(3): 423–430. doi: 10.1002/path.4428.
- Calvo KR, Dabir B, Kovach A et al. IL-4 protein expression and basal activation of Erk in vivo in follicular lymphoma. *Blood* 2008; 112(9): 3818–3826. doi: 10.1182/blood-2008-02-138933.
- Yildiz M, Li H, Bernard D et al. Activating STAT6 mutations in follicular lymphoma. *Blood* 2015; 125(4): 668–679. doi: 10.1182/blood-2014-06-582650.
- Mottok A, Renné C, Seifert M et al. Inactivating SOCS1 mutations are caused by aberrant somatic hypermutation and restricted to a subset of B-cell lymphoma entities. *Blood* 2009; 114(20): 4503–4506. doi: 10.1182/blood-2009-06-225839.
- Maffei R, Fiori S, Martinelli S et al. Targeting neoplastic B cells and harnessing microenvironment: the "double face" of ibrutinib and idelalisib. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 60. doi: 10.1186/s13045-015-0157-x.
- Mráz M, Doubek M, Mayer J. Inhibition of B Cell Receptor Signaling: a First Targeted Therapeutic Approach for Chronic Lymphocytic Leukemia and Other B Cell Lymphomas. *Klin Onkol* 2013; 26(3): 179–185.
- Pasqualucci L, Migliozzi A, Basso K et al. Mutations of the BCL6 proto-oncogene disrupt its negative autoregulation in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003; 101(8): 2914–2923.
- Correia C, Schneider PA, Dai H et al. BCL2 mutations are associated with increased risk of transformation and shortened survival in follicular lymphoma. *Blood* 2015; 125(4): 658–667. doi: 10.1182/blood-2014-04-571786.
- Béguelin W, Popovic R, Teater M et al. EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation. *Cancer Cell* 2013; 23(5): 677–692. doi: 10.1016/j.ccr.2013.04.011.
- Klein U, Tu Y, Stolovitzky GA et al. Transcriptional analysis of the B cell germinal center reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(5): 2639–2644.
- Pérez-Roger I, Solomon DL, Sewing A et al. Myc activation of cyclin E/Cdk2 kinase involves induction of cyclin E gene transcription and inhibition of p27(Kip1) binding to newly formed complexes. *Oncogene* 1997; 14(20): 2373–2381.
- Rao DS, O'Connell RM, Chaudhuri AA et al. MicroRNA-34a perturbs B lymphocyte development by repressing the forkhead box transcription factor Foxp1. *Immunity* 2010; 33(1): 48–59. doi: 10.1016/j.immuni.2010.06.013.
- Mraz M, Chen L, Rassenti LZ et al. miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia

- by regulating expression of GAB1 and FOXP1. *Blood* 2014; 124(1): 84–95. doi: 10.1182/blood-2013-09-527234.
35. O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature* 2005; 435(7043): 839–843.
36. Li Y, Choi PS, Casey SC et al. MYC through miR-17-92 Suppresses Specific Target Genes to Maintain Survival, Autonomous Proliferation and a Neoplastic State. *Cancer Cell* 2014; 26(2): 262–272. doi: 10.1016/j.ccr.2014.06.014.
37. Šmardová J, Moulis M, Lišková K et al. Double-hit lymphomas – review of the literature and case report. *Klin Onkol* 2014; 27(1): 24–32. doi: 10.14735/amko201424.
38. Maniati E, Marzec J, Okosun J et al. Investigating the role of MLL2 (MLL4) in B cell development. *Blood* 2013; 122(21): 343–343.
39. Berg T, Thoene S, Yap D et al. A transgenic mouse model demonstrating the oncogenic role of mutations in the polycomb-group gene EZH2 in lymphomagenesis. *Blood* 2014; 123(25): 3914–3924. doi: 10.1182/blood-2012-12-473439.
40. Guo S, Chan JK, Iqbal J et al. EZH2 mutations in follicular lymphoma from different ethnic groups and associated gene expression alterations. *Clin Cancer Res* 2014; 20(12): 3078–3086. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1597.
41. Lu C, Han HD, Mangala LS et al. Regulation of tumor angiogenesis by EZH2. *Cancer Cell* 2010; 18(2): 185–197. doi: 10.1016/j.ccr.2010.06.016.
42. Knutson SK, Wigle TJ, Warholc NM et al. A selective inhibitor of EZH2 blocks H3K27 methylation and kills mutant lymphoma cells. *Nat Chem Biol* 2012; 8(11): 890–896. doi: 10.1038/nchembio.1084.
43. McCabe MT, Ott HM, Ganji G et al. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature* 2012; 492(7427): 108–112. doi: 10.1038/nature11606.
44. Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature* 2011; 471(7337): 189–195. doi: 10.1038/nature09730.
45. Fontes JD, Kanazawa S, Jean D et al. Interactions between the class II transactivator and CREB binding protein increase transcription of major histocompatibility complex class II genes. *Mol Cell Biol* 1999; 19(1): 941–947.
46. Kretsovali A, Agalioti T, Spilianakis C et al. Involvement of CREB binding protein in expression of major histocompatibility complex class II genes via interaction with the class II transactivator. *Mol Cell Biol* 1998; 18(11): 6777–6783.
47. Green MR, Kihira S, Liu CL et al. Mutations in early follicular lymphoma progenitors are associated with suppressed antigen presentation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(10): E1116–E1125. doi: 10.1073/pnas.1501199112.
48. Pasini D, Malatesta M, Jung HR et al. Characterization of an antagonistic switch between histone H3 lysine 27 methylation and acetylation in the transcriptional regulation of Polycomb group target genes. *Nucleic Acids Res* 2010; 38(15): 4958–4969. doi: 10.1093/nar/gkq244.
49. Han A, He J, Wu Y et al. Mechanism of recruitment of class II histone deacetylases by myocyte enhancer factor-2. *J Mol Biol* 2005; 345(1): 91–102.
50. Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature* 2011; 476(7360): 298–303. doi: 10.1038/nature10351.
51. Ying CY, Dominguez-Sola D, Fabi M et al. MEF2B mutations lead to deregulated expression of the oncogene BCL6 in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Immunol* 2013; 14(10): 1084–1092. doi: 10.1038/ni.2688.
52. Li H, Kaminski MS, Li Y et al. Mutations in linker histone genes HIST1H1 B, C, D, and E; OCT2 (POU2F2); IRF8; and ARID1A underlying the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood* 2014; 123(10): 1487–1498. doi: 10.1182/blood-2013-05-500264.
53. Morschhauser F, Terriou L, Coiffier B et al. Phase 1 study of the oral histone deacetylase inhibitor abexinostat in patients with Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, or chronic lymphocytic leukaemia. *Invest New Drugs* 2015; 33(2): 423–431. doi: 10.1007/s10637-015-0206-x.
54. Chen R, Frankel P, Popplewell L et al. A phase II study of vorinostat and rituximab for treatment of newly diagnosed and relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2015; 100(3): 357–362. doi: 10.3324/haematol.2014.117473.
55. Westin JR, Chu F, Zhang M et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 69–77. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70551-5.
56. Leonard JP, Jung SH, Johnson J et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3635–3640. doi: 10.1200/JCO.2014.59.9258.
57. Musilova K, Mraz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex. *Leukemia* 2015; 29(5): 1004–1017. doi: 10.1038/leu.2014.351.
58. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(24): 15524–15529.
59. Ventura A, Young AG, Winslow MM et al. Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17 through 92 family of miRNA clusters. *Cell* 2008; 132(5): 875–886. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.019.
60. Medina PP, Nolde M, Slack FJ. OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma. *Nature* 2010; 467(7311): 86–90. doi: 10.1038/nature09284.
61. Thompson RC, Vardinogiannis I, Gilmore TD. Identification of an NF- κ B p50/p65-responsive site in the human MIR155HG promoter. *BMC Mol Biol* 2013; 14: 24. doi: 10.1186/1471-2199-14-24.
62. Rai D, Kim SW, McKeller MR et al. Targeting of SMAD5 links microRNA-155 to the TGF- β pathway and lymphomagenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(7): 3111–3116. doi: 10.1073/pnas.0910667107.
63. Costinean S, Zanesi N, Pekarsky Y et al. Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in E(mu)-miR155 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(18): 7024–7029.
64. Cheng CJ, Bahal R, Babar IA et al. MicroRNA silencing for cancer therapy targeted to the tumour microenvironment. *Nature* 2015; 518(7537): 107–110. doi: 10.1038/nature13905.

Konfokální laserová mikroskopie v diagnostice onkologických onemocnění gastrointestinálního traktu

Confocal Laser Endomicroscopy in the Diagnostics of Malignancy of the Gastrointestinal Tract

Moravčík P.¹, Hlavsa J.¹, Kunovský L.^{1,2}, Kala Z.¹, Penka I.¹, Dastych M.²

¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

² Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Při konfokální laserové mikroskopii (confocal laser endomicroscopy – CLE) se užívá druh optického mikroskopu, který využívá jako zdroj světla laserový paprsek a zpracovává získaný obraz pomocí procesorové jednotky. Princip přístroje je znám již od roku 1957, nicméně až technický rozvoj v poslední době umožnil jeho reálné využití v klinické praxi. V rámci diferenciální diagnostiky je tak CLE relativně novou modalitou umožňující mikroskopické zobrazení vyšetřované tkáně v reálném čase, a tím *de facto* provádění neinvazivní *in vivo* biopsie. První zkušenosti s CLE byly získány především na poli endoskopickém, a to především v oblasti patologie jícnu, žaludku, žlučových cest, pankreatu a tlustého střeva. V posledních letech se taktéž rozvíjí neendoskopické peroperační použití, kde nejvíce zkušeností bylo prozatím získáno v oblasti neurochirurgie, chirurgie mammární a chirurgie prostaty. V rámci četných prospektivních randomizovaných studií byl potvrzen přínos CLE při sledování premalignit, v diferenciální diagnostice nádorových či zánětlivých onemocnění, ve zrychlení diagnostiky a ve snížení počtu endoskopických vyšetření. Použití CLE je navíc zatíženo pouze minimálním množstvím potenciálních nežádoucích účinků. Rizikem je možná alergie na fluorescein, který je během vyšetření užíván k barvení tkání. Prodloužení endoskopického vyšetření či operace je v rukou zaškoleného personálu minimální. Limitujícími faktory CLE jsou prozatím nedostatečné klinické zkušenosti, cena přístroje a používaných sond, subjektivní složka při hodnocení mikroskopického obrazu endoskopistou či chirurgem. Cílem této přehledové práce je shrnutí dosud publikovaných studií o užití CLE v diagnostice onkologických onemocnění gastrointestinálního traktu.

Klíčová slova

konfokální mikroskopie – gastrointestinální trakt – nádory

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. Lumír Kunovský

Chirurgická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: Kunovsky.Lumir@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 2. 2017

Přijato/Accepted: 26. 2. 2017

doi: 10.14735/amko2017258

Summary

In confocal laser endomicroscopy (CLE), a type of optical microscope that uses a laser beam as its light source and processes the acquired image by processor unit is used. Although the principle behind the device has been known since 1957, its use in clinical practice has only recently been enabled by technical developments, and it is therefore a relatively new modality in differential diagnosis. CLE enables real-time microscopic imaging of the tissue under investigation and in fact non-invasive *in vivo* biopsy. First experiences with CLE have primarily been obtained in the field of endoscopy, in particular in the pathology of the esophagus, stomach, bile duct, pancreas, and colon. Further to its use in endoscopy, CLE was recently developed for perioperative use, with the most experience gained in neurological, breast, and prostate surgery. Numerous prospective randomized trials have confirmed the benefits of CLE in tumor screening, differential diagnosis of tumors or inflammatory diseases, earlier diagnostics of diseases, and reducing the number of required endoscopic examinations. In addition, CLE is associated with minimal side effects. A known possible side effect is allergy to the fluorescein used to stain tissues during the examination. Extending of endoscopic examination or surgery is minimal in the hands of trained personnel. Current limiting factors of CLE include insufficient clinical experience, the price of the CLE device and probes, and the subjectivity inherent in the evaluation of microscopic images by the endoscopist or surgeon. This article summarizes published studies of CLE in the diagnostics of oncological diseases of the gastrointestinal tract.

Key words

confocal microscopy – gastrointestinal tract – neoplasms

Úvod

Idea konfokální laserové mikroskopie (confocal laser endomicroscopy – CLE) je známa již téměř 60 let. V roce 1957 byla patentována americkým matematikem Marvinem L. Minským, který ale plně funkční mikroskop v době podání patentu nebyl schopen sestavit pro absenci dostatečně silného zdroje světla [1]. Rovněž čeští vědci se podíleli na jejím rozvoji. Petrůň a Hadravský z Lékařské fakulty UK v Plzni patentovali konfokální mikroskop (Tandem Scanning Confocal Microscope), se kterým byly historicky poprvé získány kvalitní optické řezy silným preparátem – mozkomíšní tkání [2,3]. Přes tyto dílčí úspěchy nebyla CLE příliš využívána, především pro složitost zpracování získaného obrazu. K jejímu rozvoji došlo v 80. letech minulého století s pokrokem výpočetní techniky. Využití v klinické praxi je reálně možné od roku 2004, kdy byl firmou Pentax vyvinut endoskop s konfokálním laserovým mikroskopem. Širší zavedení do praxe poté umožnila konstrukce CLE sond firmy Manua Kea technologies.

Princip fungování CLE

Konfokální laserový mikroskop je druh optického mikroskopu, který jako zdroj světla užívá monochromatický nízkenergetický laserový paprsek. Ten je směřován soustavou clon, zrcadel a objektivem na vyšetřovanou tkáň. Po ní je posouván bod po bodu pomocí rastrovacího zařízení. Odražené paprsky jsou pak dichromatickým zrcadlem směro-

vány na bodovou clonu, která odfiltruje světlo odražené z jiných vrstev sledovaného preparátu. Snímaný obraz tak pochází pouze z jedné roviny vyšetřované tkáně a všechny body výsledného obrazu jsou tedy konfokální – mají společné ohnisko. Definitivní obraz je složen pomocí procesorové jednotky. K adekvátnímu zobrazení tkání je nutné užití barviva, které zvyšuje fluorescenční schopnost lidské tkáně [4,5].

Přístroje k provádění CLE

V praxi jsou nyní používány dva typy přístrojů umožňující CLE – endoskop firmy Pentax (endoscope based CLE – eCLE) a přístroj Cellvizio firmy Manua Kea technologies s CLE sondami (probe based CLE – pCLE) [6,7].

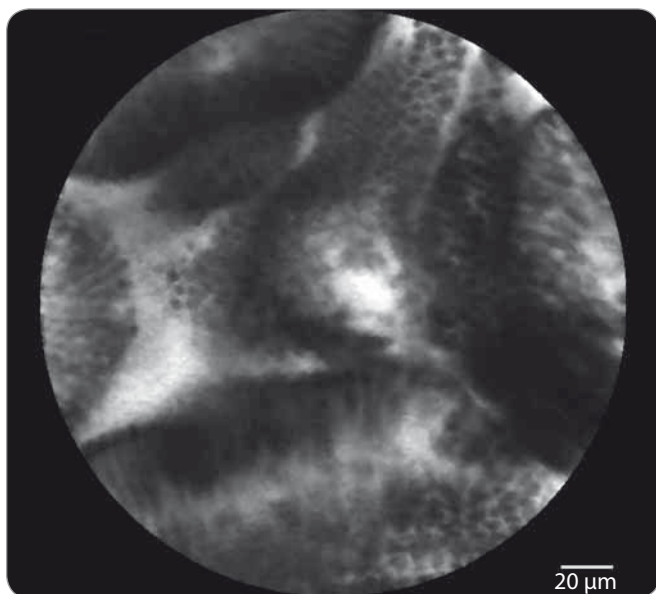
eCLE užívá mikroskop zabudovaný v běžném endoskopu průměru 12,8 mm, jehož koncová část je vzhledem k vestavěnému CLE rigidní a je prodloužena o 5 cm. Tento typ CLE lze užít k vyšetření horních i dolních partií gastrointestinálního traktu. Vzhledem k velikosti je nevhodný pro vyšetřování pankreatobiliárních struktur. Výhodou je možnost opakovaného užití.

pCLE využívá ke snímání mikroskopického obrazu sondy velikostně kompatibilní s pracovním kanálem běžných endoskopů. K dispozici je několik typů sond, pomocí kterých lze vyšetřovat trávicí trakt, dýchací cesty či urotrakt. Průměr a délka sond se liší v závislosti na způsobu užití. Nevýhodou sond je jejich životnost limitovaná počtem použití –

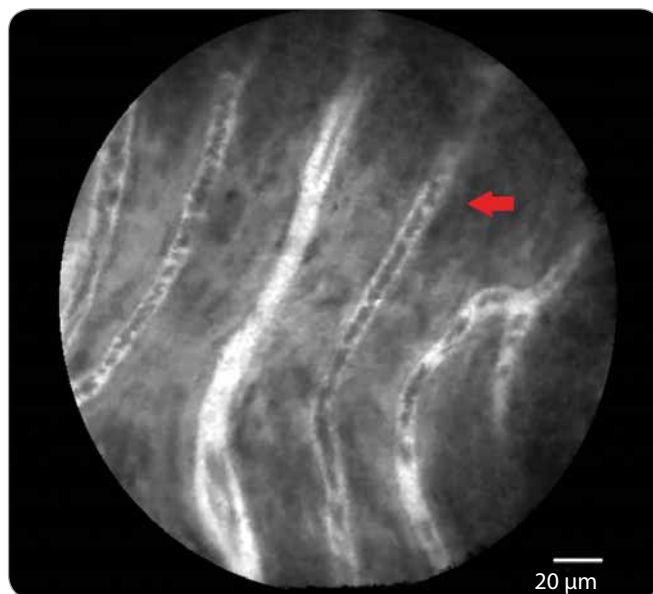
10× (AQ-Flex, Cholangioflex) a 20× (Colo/GastroFlex). Ač se v praxi nadále užívají oba typy CLE, komerčně dostupným nyní zůstal pouze přístroj Cellvizio (obr. 1). Další část článku bude tedy pojednávat o klinických zkušenostech s pCLE.



Obr. 1. Přístroj Cellvizio.



Obr. 2. pCLE obraz – intraduktální papilární mucinózní neoplazie.



Obr. 3. pCLE obraz – serózní cystadenom, síť povrchových cév (červená šipka).

Praktické užití

Provádění pCLE je uživatelsky nenáročné. Spuštění a kalibrace přístroje trvá přibližně 3 min a je plně intuitivní. Průběh mikroskopického vyšetření poté závisí na zkušenostech endoskopisty či chirurga, který jej provádí. Při dostatečném zaškolení a standardizaci vyšetřovacího procesu prodlužuje výkon přibližně o 5–10 min. Před prováděním mikroskopie je nutné pacientovi aplikovat barvivo zvyšující fluorescenční schopnosti tkání. Nejčastěji užívaným a výrobcem doporučeným barvivem je fluorescein (Fluorescein® inj. sol 100 mg/ml) podávaný intravenózně v dávce 2,5–5 ml. Jeho výhodou je, že není toxický, rychle se distribuuje do tkání a dobře zobrazuje cévní struktury. Jiná speciální příprava pacienta není nutná. Samotné pCLE vyšetření je neinvazivní a nezvyšuje tak riziko již prováděné endoskopie či operace. Potenciálním rizikem je možná alergie na fluorescein. Většina zaznamenaných reakcí po intravenózním podání jsou však reakce méně závažného typu a zahrnují nauzeu, přechodnou hypotenzi, erytém v místě žilního vstupu či vyrážku. Bylo zaznamenáno i několik vzácných případů závažných reakcí ve smyslu anafylaxe, infarktu myokardu či šoku. Studie zaměřená na bezpečnost intravenózního užití fluoresceinu prováděná na 2 272 pacientech potvrdila výskyt

středně závažné reakce u 1,4 % pacientů a nezaznamenala žádný případ závažné reakce [8]. Vedlejším efektem podání fluoresceinu je žluté zbarvení sliznic a kůže, které odezní do 12 hod po aplikaci, a výrazně žluté zbarvení moči odeznívá do cca 36 hod [9].

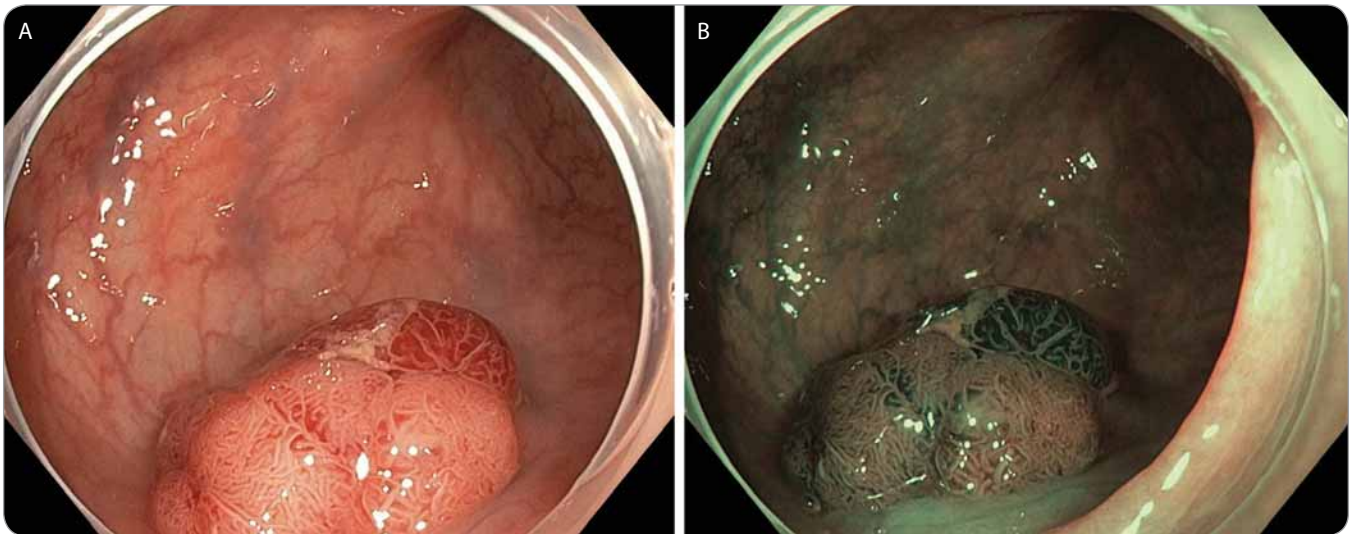
Vlastní mikroskopické vyšetření je prováděno přiložením sondy na povrch vyšetřované tkáně. Dle typu sondy je snímán obraz průměru 240–325 μm s rozlišením 1–3,5 μm. Přehrávání obrazu probíhá okamžitě na připojeném monitoru. Zaznamenávat je možno celé vyšetření či pouze jeho požadované části, a to buď ve formě videa, či fotografií. Ty lze přímo vytisknout na připojené tiskárně či ukládat v digitální formě v běžně užívaných PAC systémech (picture archiving and communicating system – PACS), s kterými je přístroj plně kompatibilní.

Hodnocení získaného mikroskopického obrazu vyžaduje od vyšetřujícího lékaře nabytí postupných zkušeností s tímto zobrazením tkání a taktéž se standardními histologickými obrazy [10]. Možné je rovněž porovnání získaného mikroskopického obrazu s již vytvořenou databází jednotlivých patologií dostupnou jak v přístroji, tak on-line na www.cellvizio.net. Vzhledem k možnosti archivace v PACS lze výsledky hodnotit taktéž zpětně či lékařem jiné odbornosti – např. histopatologem.

Endoskopické zkušenosti s pCLE

Barretův jícen

Standardem při gastroscopickém vyšetření je používání endoskopu s kvalitním obrazem (high resolution endoscopy) a zobrazením pomocí bílého světla (white light endoscopy – WLE). Dále je využívána virtuální chromoendoskopie (VCE), např. NBI (narrow band imaging) od firmy Olympus či FICE (Fuji intelligent color enhancement) od firmy Fujifilm [11]. Při chromoendoskopii je obraz modifikován pomocí optického filtru nebo digitálního postprocessingu, s cílem objevení nativně neviditelných lézí či rozlišení benigní léze od neoplastické [12]. Při vyšetření Barretova jícnu je odebírána systematicky biopsie z postižené oblasti jícnu, a to vždy po 2 cm ze čtyř kvadrantů a cíleně z každé suspektní makroskopické abnormality [13,14]. Nevýhodou při odběru četných biopsií bývá krvácení, které ztěžuje přesný odběr dalších vzorků. Limitujícím faktorem pro stanovení diagnózy malignity je také nízký diagnostický výnos z celkového počtu odebraných biopsií, který se pohybuje kolem 6 % [15]. Multicentrická studie DONT BIOPCE z roku 2011 prokázala na souboru 101 pacientů, že rozpoznání intestinální metaplasie při kombinovaném vyšetření WLE a pCLE dosahuje senzitivity až 68 vs. 34 % při samotné WLE. Při



Obr. 4. Tubulovillózní adenom LGD v kolon sigmoideum, NICE typ 2.

A – bílé světlo, B – NBI

použití WLE, pCLE a NBI je pak senzitivita až 76 % [16].

Pankreatické cysty

Za nejprůnosnější diagnostickou modalitu při diferenciální diagnostice cystických lézí pankreatu je v současné době považována endoskopická ultrasonografie (EUS) v kombinaci s tenkohlečnou biopsií (fine needle aspiration biopsy – FNAB) [17]. Přesnost samostatné EUS v diferenciální diagnostice mucinózních (maligních či potenciálně maligních) a non-mucinózních cyst pankreatu je přibližně 50 %, v kombinaci s FNAB pak až 80 % [18]. Vzhledem k rozměrům sondy AQ-Flex je možno její užití přes biopsickou jehlu velikosti 19 G (gauge). V literatuře je toto vyšetření označováno jako needle confocal laser endomicroscopy (nCLE). Prospektivními studiemi Contact, Inspect a Detect byla stanovena charakteristická kritéria pCLE obrazu některých cystických lézí pankreatu. Studie INSPECT z roku 2012 (65 pacientů) popsala typický obraz vilózních epiteliálních struktur charakteristický pro intraduktální papilární mucinózní neoplazii (IPMN) (obr. 2), vyšetření prokázalo vysokou specifitu – 100 %, limitem však byla nižší senzitivita – 59 % [19]. Studie CONTACT z roku 2014 na 31 pacientech stanovila charakteristický obraz serózního cystadenomu se zobrazenou povrchovou sítí vlásečnic, nevyskytující se u ostat-

ních cystických lézí (obr. 3). Senzitivita vyšetření dosáhla 69 %, specifita pak byla 100 % [20]. Ve studii DETECT z roku 2015 (30 pacientů) bylo prováděno vyšetření cystických lézí pankreatu pomocí nCLE a EUS navigované cystoskopie – senzitivita při rozlišení maligních cyst byla u EUS – cystoskopie 90 %, u nCLE 80 %, kombinované vyšetření pak poskytovalo 100% senzitivitu [21].

Stenózy žlučových cest

Pacienti s podezřením na maligní stenózu žlučových cest jsou standardně došetřováni pomocí endoskopické retrogradní cholangiopankreatikografie (ERCP) s odběrem cytologie (brushing) a biopsie z oblasti stenózy. Senzitivita cytologického vyšetření je nízká a pohybuje se v rozmezí 18–60 % [22,23]. V případě diagnostické nejistoty jsou třeba opakované ERCP s rebiopsií. Pokud tyto nejsou úspěšné a podezření na maligní stenózu na základě klinických a paraklinických vyšetření trvá, pacienti jsou indikováni k resekčnímu výkonu. U pacientů operovaných pro podezření na maligní stenózu je až v 15 % malignita definitivní histologií vyloučena [24]. V prvním případě jsou tedy pacienti zatíženi opakovaným invazivním endoskopickým vyšetřením a rizikem prodloužení s možností generalizace nádorového onemocnění, ve druhém naopak riziko spojenými s často rozsáhlým operačním výkonem. Prospektivní multicentrická studie FOCUS z roku 2015 hod-

notila, zda se změní senzitivita, specifita či přesnost v případě kombinace ERCP s biopsií a pCLE. Hodnoceno bylo 112 pacientů v šesti centrech. Porovnávány byly výsledky ERCP, ERCP + pCLE, ERCP + biopsie + pCLE. Senzitivita samostatné biopsie byla pouze 56 %, specifita 100 % a přesnost 72 %. V případě stanovení diagnózy na základě obrazu ERCP a pCLE byla pak senzitivita 89 %, specifita 71 % a přesnost 82 %. Použití pCLE tedy přispívá ke zpřesnění diferenciální diagnostiky biliárních stenóz, zvyšuje pravděpodobnost rozpoznání malignity [25].

Kolorektální karcinom, prekancerózy kolorekta

Standardním ošetřením prekanceróz a časných karcinomů oblasti kolorekta je endoskopická mukózní resekce (EMR), při které se drobnější léze do průměru 20 mm odstraňují *en bloc*, větší jsou resekovány po částech (piecemeal, tedy metodou označovanou EPMR). Léze podezřelé z povrchové submukózní invaze je možné odstranit endoskopickou submukózní disekcí (ESD) [26]. Předpokladem úspěšné EMR či ESD je predikce hloubky nádorové invaze. K tomuto účelu je využívána NICE (NBI International Colorectal Endoscopic) klasifikace [27]. Ta na základě NBI hodnotí barvu, strukturu cév a povrch neoplazie (obr. 4A, B). Následně je dle typu NICE klasifikace možné předurčit histologii dané léze [28].

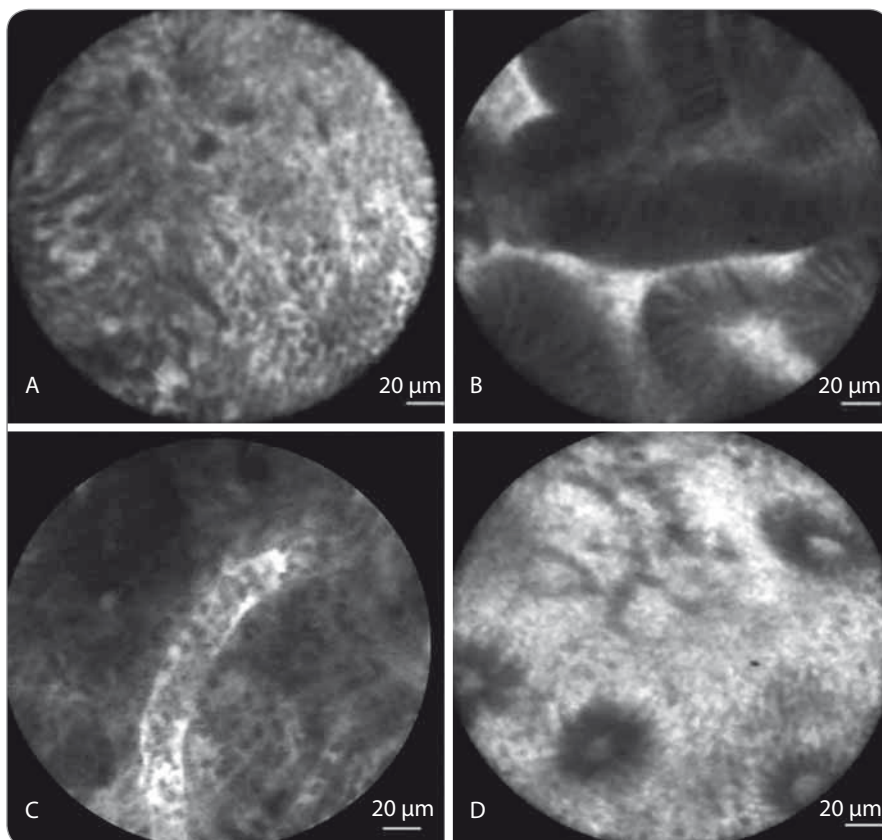
Ačkoli cílem EMR je úplné odstranění patologické léze, reziduální nádorová tkáň se nachází až u 23 % pacientů [29]. Prospektivní studie z roku 2012 se zaměřila na využití pCLE při sledování reziduálního tumoru po endoskopické mukózní resekci. Do studie bylo zařazeno 92 pacientů, kteří podstoupili kontrolní kolonoskopické vyšetření po provedené EMR. Bylo vyšetřeno 129 jizev po EMR, přičemž reziduální neoplazie byla potvrzena ve 29 případech (22 %). Senzitivita pCLE v kombinaci s HRE-VCE (high resolution endoscopy with virtual chromoendoscopy) byla 100 vs. 72 % u samostatného HRE-VCE [30].

Chirurgické zkušenosti s pCLE

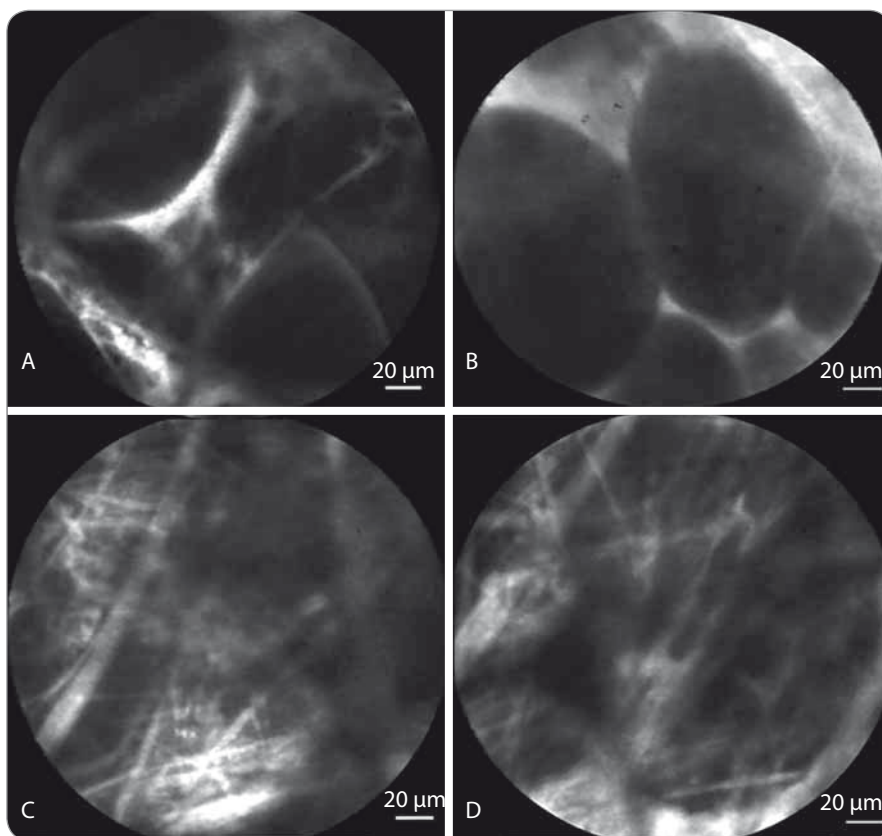
Neendoskopické peroperační vyšetření tkání pomocí endoskopu Pentax bylo z technického hlediska velmi obtížné až nereálné. Konstrukce sond mikroskopu Cellvizio však nově umožňuje jejich vcelku komfortní užití i bez endoskopu během operace. Je tak možno vyšetřit tkáň nedostupné endoskopem. Při nasycení tkání podaným fluoresceinem či topickém obarvení indocyaninovou zelení je taktéž možno provést *ex vivo* vyšetření na resekátu [31]. Chirurgové si teoreticky možný přínos pCLE v posledních letech uvědomili a hledají cestu k jeho využití. Nejvíce zkušeností je prozatím v oblasti mammární chirurgie [32,33], neurochirurgie [34,35] a chirurgie prostaty [36]. První zkušenosti jsou získávány i na českých pracovištích. Na chirurgickém pracovišti FN Brno je pCLE využívána v pankreatobiliární chirurgii. Již byly prezentovány retrospektivně hodnocené výsledky z pCLE vyšetření pacientů, kteří podstoupili resekční výkon na slinivce břišní pro tumor a byl stanoven charakteristický obraz patologicky změněné a zdravé tkáně pankreatu a žlučovodu (obr. 5, 6) [37].

Závěr

Získání mikroskopického obrazu vyšetřované tkáně v reálném čase neinvazivním způsobem je cesta, která nabízí potenciální zrychlení diagnostiky prekanceróz či maligních onemocnění gastrointestinálního traktu, snížení počtu prováděných endoskopií a biopsií, menší psychickou i fyzickou zátěž



Obr. 5. pCLE obrazy – zdravý choledochus (A, B), patologicky změněný choledochus (C, D).



Obr. 6. pCLE obrazy – zdravý pankreas (A, B), patologicky změněný pankreas (C, D).

pacientů. Četné studie potvrdily přínos pCLE v oblasti endoskopické, a to především v kombinaci s již běžně užívanými vyšetřovacími modalitami. Slibným se zdá též využití peroperační neendoskopické. Taktéž naše zkušenosti s tímto přístrojem v oblasti pankreatobiliární chirurgie potvrzují, že jeho užitím lze získat validní informace o mikroskopické struktuře tkání. V podstatě okamžité rozlišení zdravé či patologické tkáně může doplnit běžně peroperačně odebranou kryobiopsii a být tak dalším z vodítek pro indikaci či odmítnutí radikální chirurgické léčby.

Limitujícími faktory pCLE jsou nedostatečné rozšíření v klinické praxi, cena přístroje a používaných sond, subjektivní složka při hodnocení mikroskopického obrazu endoskopistou či chirurgem. I přes tyto faktory celkový počet užívaných přístrojů i prováděných pCLE vyšetření postupně narůstá, zdá se tedy, že přínos pCLE převažuje nad těmito důležitými nevýhodami. Příslibem k jeho dalšímu rozšíření jsou navíc nové směry užití pCLE a nové možnosti zpracování získaných mikroskopických obrazů pomocí výpočetní techniky.

Literatura

- Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning* 1988; 10(4): 128–138. doi: 10.1002/sca.4950100403.
- Petráň M, Hadravský M, Boyde A. The tandem scanning reflected light microscope. *Scanning* 1985; 7(2): 97–108. doi: 10.1002/sca.4950070205.
- Petráň M, Hadravský M, Beneš J et al. In Vivo Microscopy Using the Tandem Scanning Microscope. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1986; 483 (1): 440–447. doi: 10.1111/j.1749-6632.1986.tb34554.x.
- Fellers T, Davidson M (eds). Introduction to Confocal Microscopy [online]. Olympus Microscopy Resource Center | Confocal Microscopy – Introduction [cited 2017 Jan 9]. Available from: <http://www.olympusmicro.com/primer/techniques/confocal/confocalintro.html>.
- Paddock SW. Principles and practices of laser scanning confocal microscopy. *Mol Biotechnol* 2000; 16(2): 127–149. doi: 10.1385/MB:16:2:127.
- Lagali N (ed.). Confocal Laser Microscopy – Principles and Applications in Medicine, Biology, and the Food Sciences [online]. Rijeka: InTech; 2013 [cited 2016 Nov 8]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/confocal-laser-microscopy-principles-and-applications-in-medicine-biology-and-the-food-sciences/confocal-endomicroscopy>.
- Chauhan S, Dayyeh B, Bhat YM et al. Confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc* 2014; 80(6): 928–938. doi: 10.1016/j.gie.2014.06.021.
- Wallace MB, Meining A, Canto MI et al. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharm Therap* 2010; 31(5): 548–552. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04207.x.
- Černoch J (ed.). Prekancerózy v trávicím traktu. 1. vyd. Praha: Grada 2012.
- Buchner AM, Gomez V, Heckman MG et al. The learning curve of in vivo probe-based confocal laser endomicroscopy for prediction of colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2011; 73(3): 556–560. doi: 10.1016/j.gie.2011.01.002.
- Martinek J, Zavoral M. Barrettův jícn – jak sledovat a jak léčit. *Postgrad Med* 2009; 11(6): 674–682.
- Neumann H, Fujishiro M, Wilcox CM et al. Present and future perspectives of virtual chromoendoscopy with i-scan and optical enhancement technology. *Dig Endosc* 2014; 26 (Suppl 1): 43–51. doi: 10.1111/den.12190.
- Sharma P, McQuaid K, Dent J et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004; 127(1): 310–330. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.010.
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140(3): 18–52. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.031.
- Canto MI, Anandasabapathy S, Brugge W et al. In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett's esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2014; 79(2): 211–221. doi: 10.1016/j.gie.2013.09.020.
- Sharma P, Meining AR, Coron E et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011; 74(3): 465–472. doi: 10.1016/j.gie.2011.04.004.
- Rejchrt S. Diagnostika cystických tumorů pankreatu [online]. [citováno 9. ledna 2017]. Dostupné z: <http://www.hpb.cz/index.php?pld=07-1-10>.
- Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126(5): 1330–1336. doi: 10.1053/j.gastro.2004.02.013.
- Konda VJ, Meining A, Jamil LH et al. Mo1204 An International, Multi-Center Trial on Needle-Based Confocal Laser Endomicroscopy (nCLE): Results From the In Vivo CLE Study in the Pancreas With Endosonography of Cystic Tumors (INSPECT). *Gastroenterology* 2012; 142 (5 Suppl 1): S620–S621. doi: 10.1016/S0016-5085(12)62384-1.
- Napoléon B, Lemaistre AI, Pujol B et al. A novel approach to the diagnosis of pancreatic serous cystadenoma: needle-based confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy* 2015; 47(1): 26–32. doi: 10.1055/s-0034-1390693.
- Nakai Y, Iwashita T, Park DH et al. Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study. *Gastrointest Endosc* 2015; 81(5): 1204–1214. doi: 10.1016/j.gie.2014.10.025.
- Fogel EL, Debellis M, Mchenry L et al. Effectiveness of a new long cytology brush in the evaluation of malignant biliary obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(1): 71–77. doi: 10.1016/j.gie.2005.08.039.
- De Bellis M, Sherman S, Fogel EL et al. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 1). *Gastrointest Endosc* 2002; 56(4): 552–561. doi: 10.1016/S0016-5107(02)70442-2.
- Gerhards MF, Vos P, van Gulik TM et al. Incidence of benign lesions in patients resected for suspicious hilar obstruction. *Br J Surg* 2001; 88(1): 48–51. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01607.x.
- Slivka A, Gan I, Jamidar P et al. Validation of the diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy for the characterization of indeterminate biliary strictures: results of a prospective multicenter international study. *Gastrointest Endosc* 2015; 81(2): 282–290. doi: 10.1016/j.gie.2014.10.009.
- Tanaka S, Oka S, Chayama K. Colorectal endoscopic submucosal dissection: present status and future perspective, including its differentiation from endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol* 2008; 43(9): 641–651. doi: 10.1007/s00535-008-2223-4.
- Tanaka S, Sano Y. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th annual meeting of the Japan gastroenterological endoscopy society: NBI magnification for colorectal tumor. *Dig Endosc* 2011; 23 (Suppl 1): 131–139. doi: 10.1111/j.1443-1661.2011.01106.x.
- Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012; 143(3): 599–607. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.006.
- Khashab M, Eid E, Rusche M et al. Incidence and predictors of "late" recurrences after endoscopic piecemeal resection of large sessile adenomas. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(2): 344–349. doi: 10.1016/j.gie.2008.10.037.
- Shahid MW, Buchner AM, Coron E et al. Diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy in detecting residual colorectal neoplasia after EMR: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(3): 525–533. doi: 10.1016/j.gie.2011.08.024.
- Pierangelo A, Fuks D, Benali A et al. Diagnostic accuracy of confocal laser endomicroscopy for the ex vivo characterization of peritoneal nodules during laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2017; 31(4): 1974. doi: 10.1007/s00464-016-5172-7.
- Chang TP, Leff DR, Shousha S et al. Imaging breast cancer morphology using probe-based confocal laser endomicroscopy: towards a real-time intraoperative imaging tool for cavity scanning. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153(2): 299–310. doi: 10.1007/s10549-015-3543-8.
- De Palma GD, Esposito D, Luglio G et al. Confocal laser endomicroscopy in breast surgery: a pilot study. *BMC Cancer* 2015; 15: 252. doi: 10.1186/s12885-015-1245-6.
- Charalampaki P, Javed M, Daali S et al. Confocal laser endomicroscopy for real-time histomorphological diagnosis: our clinical experience with 150 brain and spinal tumor cases. *Neurosurgery* 2015; 62 (Suppl 1): 171–176. doi: 10.1227/NEU.0000000000000805.
- Mooney MA, Zehri AH, Georges JF et al. Laser scanning confocal endomicroscopy in the neurosurgical operating room: a review and discussion of future applications. *Neurosurg Focus* 2014; 36(2): E9. doi: 10.3171/2013.11.FOCUS13484.
- Lopez A, Zlatev DV, Mach KE et al. Intraoperative optical biopsy during robotic assisted radical prostatectomy using confocal endomicroscopy. *J Urol* 2016; 195(4): 1110–1117. doi: 10.1016/j.juro.2015.10.182.
- Moravčík P, Hlavsa J. Konfokální mikroskopie při operacích karcinomu pankreatu. Sborník abstrakt XL. brněnských onkologických dnů a XXX. konference pro nelekárské zdravotnické pracovníky. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 2): 2591.

Radionekróza horní krční míchy po protonovém ozáření u nemocné po radikální resekci ependymomu IV. komory mozkové

Radiation Necrosis in the Upper Cervical Spinal Cord in a Patient Treated with Proton Therapy after Radical Resection of the Fourth Ventricle Ependymoma

Mraček J.¹, Mork J.¹, Svoboda T.², Ferda J.³, Příbáň V.¹

¹ Neurochirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

² Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

³ Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Radionekróza v elokventních oblastech centrálního nervového systému (CNS) patří k nejobávanějším formám toxicity radioterapie. Vznik radionekrózy v CNS je popisován v rozpětí 3 měsíce až 13 let po ozáření, její incidence se pohybuje v širokém rozmezí 3–47 %. Za potenciální výhodu protonové léčby je považována schopnost šetřit zdravou tkáň a eskalovat dávku do cílového objemu. Prostřednictvím tzv. Braggova vrcholu protonový svazek předává v určité hloubce maximální dávku záření, před Braggovým vrcholem by dávka měla být nízká a za vrcholem nulová. Výhodnější distribuce dávky by měla redukovat toxicitu léčby. **Pozorování:** Prezentován je případ 23leté nemocné, které byl mikrochirurgicky radikálně odstraněn anaplastický ependymom stopkovitě vyrůstající ze spodiny IV. komory mozkové a propagující se do velkého týlního otvoru dorzálně od prodloužené míchy. S přihlédnutím k věku, lokalizaci tumoru a dávce potřebného ozáření 60 Gy byla vzhledem k předpokládanému nižšímu riziku poškození mozкового kmene zvolena protonová léčba. Proběhlo ozáření protonovým svazkem s využitím jednoho dorzálního pole a techniky tužkového skenování. Po léčbě došlo k rozvoji radionekrózy v oblasti horní krční míchy s fatálními klinickými následky. Ve sdělení jsou analyzovány možné příčiny vzniku komplikace a je uveden přehled literatury. **Závěr:** Navzdory teoretickým výhodám protonové terapie nebyl dosud v porovnání s moderními metodami fotonového záření prokázán u tumorů CNS její klinický benefit. Protonová terapie je doprovázena nejasnostmi, které mohou vyústit v neočekávané komplikace, např. radionekrózu na okraji cílového objemu. Po protonové léčbě je patrný trend vyšší incidence radionekrózy, radionekróza vzniká dříve a je těžšího stupně. U anatomicky komplexních případů by se na tvorbě ozařovacího plánu měl podílet operátor, který přispěje k jeho optimalizaci.

Klíčová slova

tumory mozku – ependymom – radioterapie – protonová léčba – nekróza – radionekróza

Práce byla částečně podpořena výzkumným záměrem MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).

This work was partially supported by research project MH CZ – DRO (Faculty Hospital in Pilsen – FNPI, 00669806).

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. Jan Mraček, Ph.D.
Neurochirurgická klinika
LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80
323 00 Plzeň
e-mail: mracek@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 6. 2017

Přijato/Accepted: 25. 7. 2017

doi: 10.14735/amko2017264

Summary

Background: Radiation necrosis in eloquent areas of the central nervous system (CNS) is one of the most serious forms of toxicity from radiation therapy. The occurrence of radiation necrosis in the CNS is described in a wide range of 3 months to 13 years after radiation therapy. The incidence of this complication covers a wide range of 3–47%. The potential advantage of proton therapy is the ability to reduce dose to normal tissue and escalate tumor dose. Proton beams enter and pass through the tissue with minimal dose deposition until they reach the end of their paths, where the peak of dose, known as the Bragg peak, occurs. Thereafter, a steep dose fall-off is evident. Such a precisely-distributed dose should reduce the toxicity of the treatment. **Patient:** A 23 year-old female patient underwent radical microsurgical resection of anaplastic ependymoma that originated from the floor of the fourth ventricle. The tumor was growing into the foramen magnum dorsally from the medulla oblongata. Taking into account the age of the patient, the localization of the tumor and the required dose of 60 Gy, proton therapy was chosen due to the lower risk of damage to the brain stem. Radiation therapy was performed using pencil beam scanning and one dorsal field. Following this course of treatment, radiation necrosis of the medulla oblongata and the upper cervical spinal cord occurred with fatal clinical impact on the patient. The article analyses possible causes of this complication and a review of the current literature is given. **Conclusion:** Despite the theoretical advantages of proton therapy, no clinical benefit in CNS tumors has yet been proven in comparison with modern methods of photon therapy. Proton therapy is accompanied by many uncertainties which can cause unpredictable complications, such as radiation necrosis at the edges of the target volume. Following proton therapy, there is not only a higher incidence of radiation necrosis but it occurs both sooner and to a higher degree. In cases of high anatomical complexity, the neurosurgeon should cooperate in the creation of the radiation treatment planning to ensure its optimization.

Key words

brain tumors – ependymoma – radiation therapy – proton therapy – necrosis – radiation necrosis

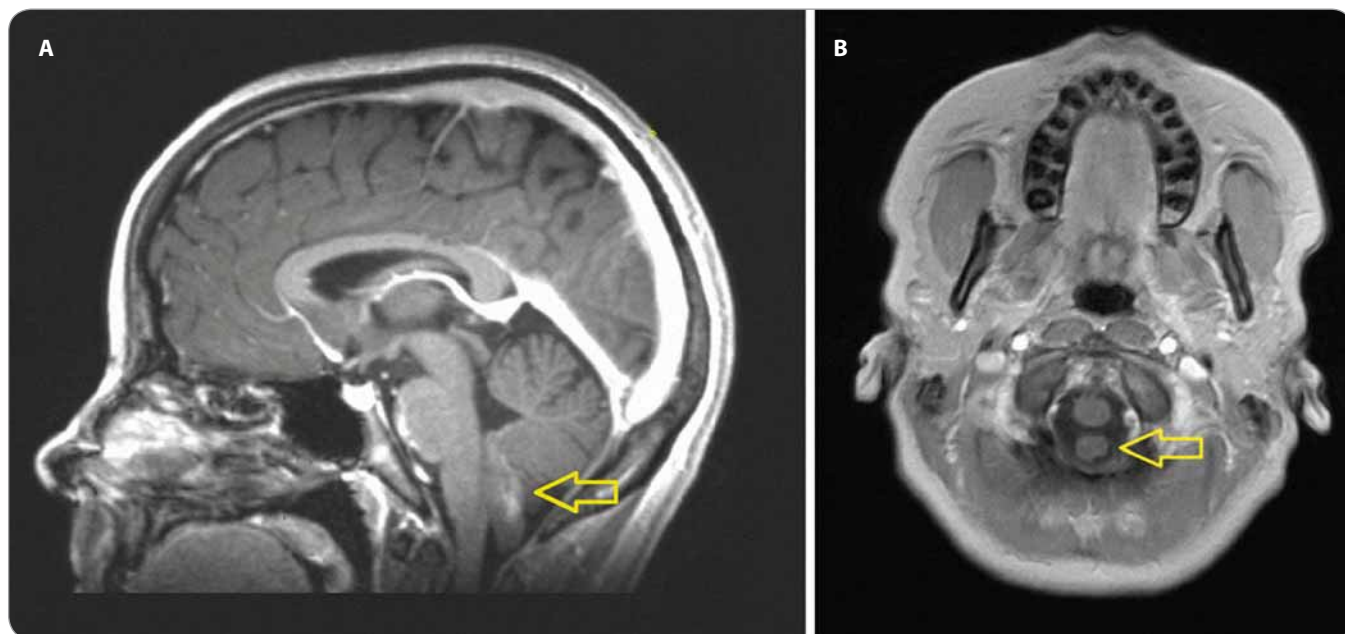
Úvod

Ependymomy patří mezi nejčastější primární mozkové nádory dětí a mladistvých. Standardní léčba spočívá v maximální bezpečné mikrochirurgické resekci následované radioterapií. Pokud jsou vyčerpány možnosti chirurgické a radioterapeutické, lze zvážit paliativní chemoterapii. Agresivita onkologické léčby souvisí s nádorovým stupněm di-

ferenciace (grade II, III) a se šířením likvorovými cestami (pozitivní cytologie likvoru, implantační metastázy) [1,2].

Radioterapie je základním kamenem komplexní léčby mozkových nádorů, nicméně je doprovázena nezanedbatelnou toxicitou. Mezi nejobávanější komplikace patří radionekróza v elokventních oblastech centrálního nervového systému (CNS), zejména v mozgovém kmeni [3].

Přestože moderní vysoce konformní techniky fotonové terapie jsou schopny doručit dávku do cílového objemu s vysokou přesností, velkým dávkovým spádem, a výrazně tak snížit riziko poškození přilehlé zdravé tkáně, stále více nemocných s mozkovými nádory především dětského věku je indikováno k léčbě protonové, která by měla přinášet další potenciální benefit. Výhodná dávková



Obr. 1. MRI (T1 vážený obraz po podání kontrastní látky) ukazuje mírně enhancující „prstovitý“ tumor vyrůstající ze spodiny IV. komory mozkové a propagující se do velkého týlního otvoru (A). Tumor nesouvisí s prodlouženou míchou, je omýván mozkomíšním mokem (B).

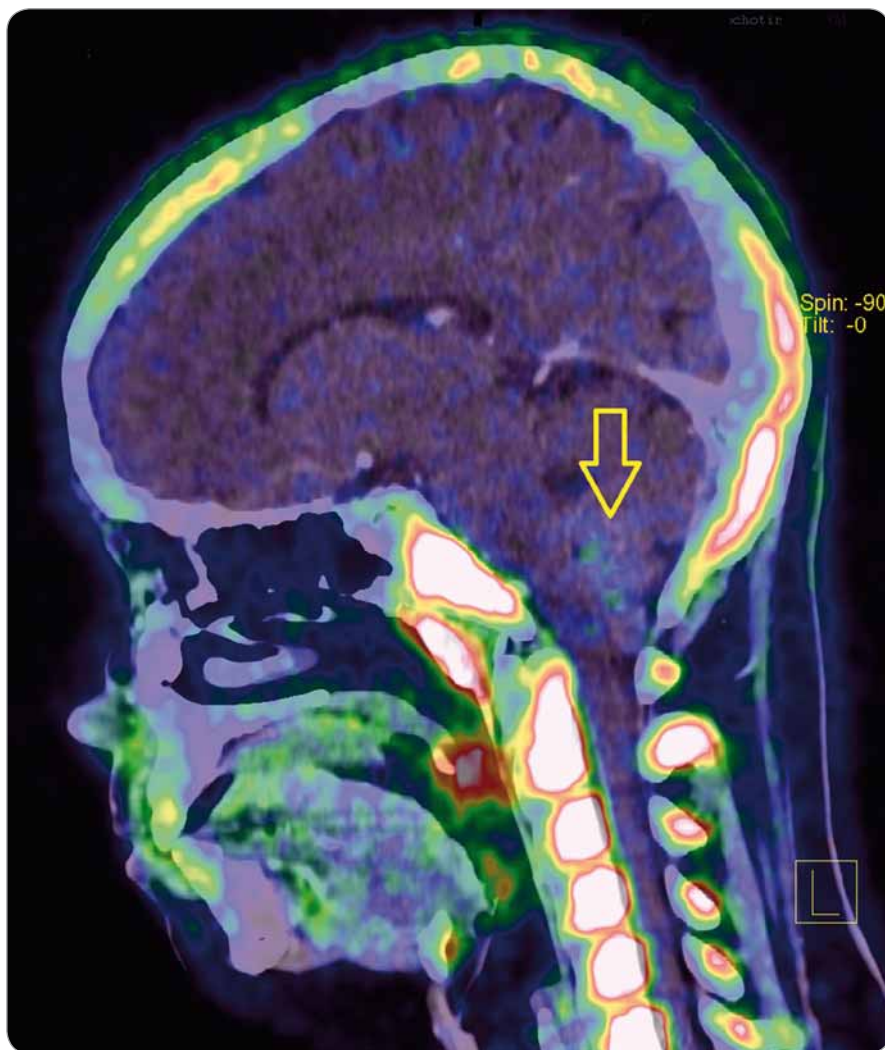
distribuce daná fyzikálními vlastnostmi protonového svazku (Braggův vrchol) umožňuje šetřit okolní zdravou tkáň a má potenciál snížit incidenci pozdních vedlejších účinků [4–7].

Ve sdělení je prezentován případ nemocné s anaplastickým ependymomem IV. komory, který byl radikálně operačně odstraněn. Následná protonová léčba vedla překvapivě k rozvoji radionekrózy v oblasti horní krční míchy s fatálními klinickými konsekvencemi. Autoři předkládají možné hypotézy vzniku této závažné a neočekávané komplikace a předkládají přehled literatury.

Kazuistika

Pacientka, 23 let, s anamnézou trombofilií (Leidenská mutace a mutace v genu *MTHFR*) byla vyšetřována pro noční parestezie dolních končetin (DKK). Při objektivním vyšetření byl zjištěn normální neurologický nále. Elektrofyziologické vyšetření ukázalo normální somatosenzorické evokované potenciály (SEP) i motorické evokované potenciály (MEP) pro horní končetiny (HK) i DKK. Magnetická rezonance (MRI) prokázala enhancující exofytický tumor stopkatě vyrůstající ze spodiny IV. komory a propagující se do velkého týlního otvoru dorzálně od prodloužené míchy, se kterou nesouvisel (obr. 1A, B). PET/CT s fluorothymidinem (FLT) ukázalo proliferačně aktivní tumor (obr. 2). Nádor byl za kontroly peroperační elektrofyziologické monitorace radikálně mikrochirurgicky odstraněn. Vlastní nádorovou masu nesouvisející s míchou bylo možné snadno vcelku extrahovat. Lůžko tumoru bylo velmi malé (stopka), nacházelo se v oblasti calamus scriptorius spodiny IV. komory (obr. 3A–D). Operace i pooperační průběh byly bez komplikací, předoperační parestezie DKK vymizely, rána se zhojila per primam intentionem, nemocná byla propuštěna 10. pooperační den do domácí péče. Histologickým vyšetřením byl prokázán anaplastický ependymom (grade III). MRI vyloučila implantační metastázy v páteřním kanálu a cytologické vyšetření mozkomíšního moku vyloučilo přítomnost nádorových buněk.

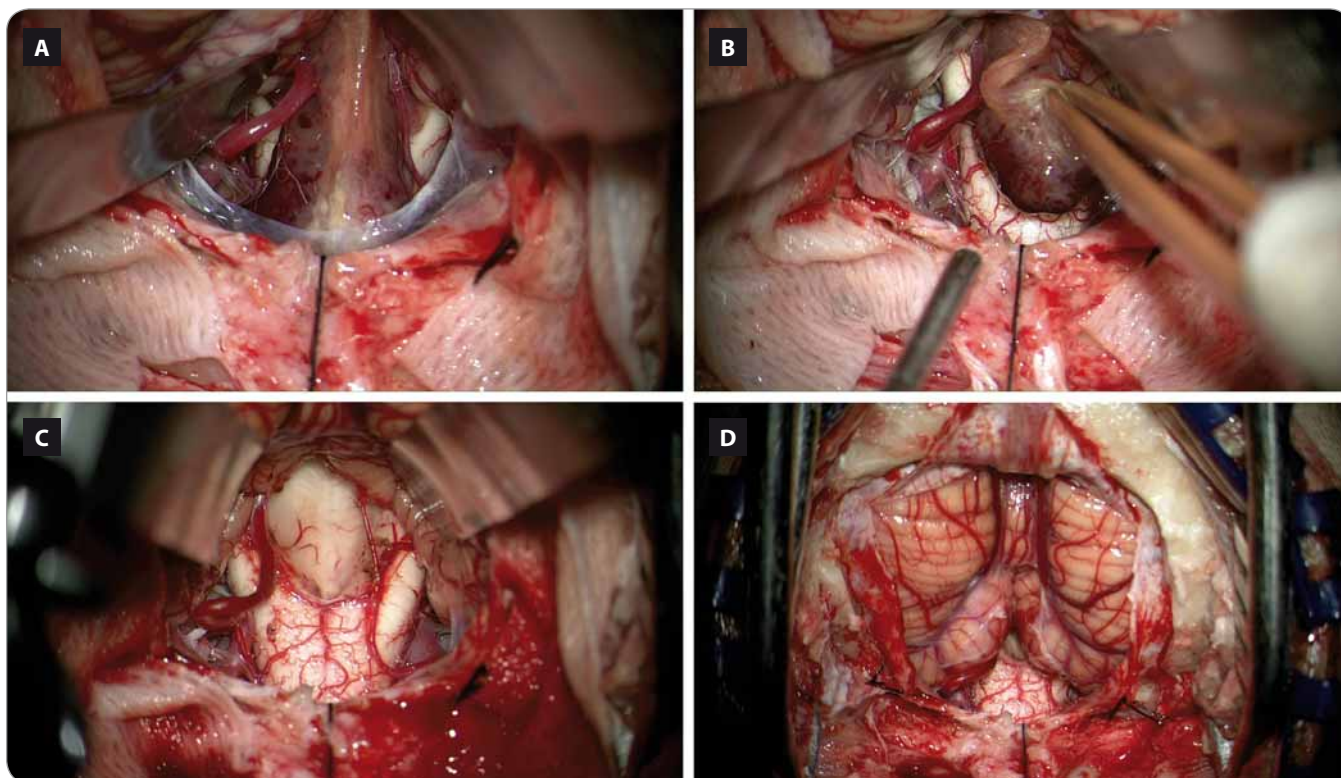
Vzhledem k věku nemocné, lokalizaci tumoru a potřebné dávce 56–60 Gy bylo z důvodů předpokládaného nižšího ri-



Obr. 2. PET/CT s FLT (fluorothymidin) ukazuje proliferačně aktivní tumor s nevýraznou akumulací radiofarmaka.

zika poškození mozkového kmene preferováno ozáření protonovým svazkem. Celková doba ozařování byla 40 dní. Popis ozařovacího plánu (planning target volume – PTV) 1: lůžko tumoru, IV. komora s lemem; PTV 2: lůžko tumoru, IV. komora s lemem, redukce snižující dávku na mozkový kmen. Aplikovaná dávka do objemu PTV 1: 48 CGE (cobalt gray equivalent) a do objemu PTV 2: 12 CGE. Počet frakcí pro cílový objem PTV 1: 24 a pro PTV 2: 6. Dávka na frakci – 2 CGE a celková dávka 60 CGE pro oba cílové objemy PTV. Ozařovací technika – radioterapie protonovým svazkem technikou pencil beam scanning, jedno dorzální pole pro oba PTV, pronační poloha, fixace maskou. Vlastní ozařování proběhlo bez komplikací.

Osm měsíců po ukončení léčby se u nemocné objevily elektrizující výboje do DKK, objektivně byla zjištěna lehká spastická paraparéza s levostrannou převahou. Vyšetření MRI ukázalo nále. bez recidivy v oblasti původního lůžka tumoru, avšak kaudálně v prodloužené a horní krční míše enhancující doutníkovité ložisko odpovídající radionekróze (obr. 4A, B). Vyšetření evokovaných potenciálů prokázalo zpomalené vedení centrálním motoneuronem zejména pro levou dolní končetinu (LDK), což topicky korespondovalo s grafickým i neurologickým nálezem. Nasazena byla kortikoterapie, nemocná absolvovala 19 cyklů hyperbarické oxygenoterapie. Neurologický deficit však dále progredoval, porucha hybnosti se rozšířila i na HKK, objek-



Obr. 3. Peroperační mikrofotografie.

Obnažení tumoru mezi nadzdvíženými mozečkovými tonsilami, před tumorem prosvítá prodloužená mícha, vlevo je patrná dominantní zadní dolní mozečková tepna (A). Nádorovou masu nesouvisející s míchou bylo možné volně vytáhnout z velkého týlního otvoru (B). Pohled na spodinu IV. komory po radikálním odstranění tumoru s malým lůžkem v oblasti calamus scriptorius (C). Intaktní mozečkové tonsily a prodloužená mícha na konci mikrochirurgické fáze operace (D).

tivně neurologicky se jednalo o těžkou spastickou kvadruparézu s převahou levostrannou a na DKK. Vyšetření PET/MRI s fluorodeoxyglukózou (FDG) provedené 12 měsíců po ozáření potvrdilo stacionární obraz radionekrózy v prodloužené a horní krční míše s počínající atrofií. Aplikace bevacizumabu (Avastin®) byla pojišťovnou zamítnuta (preparát není schválen v indikaci léčby radionekrózy), rodina si proto léčbu zpočátku hradila z vlastních prostředků a posléze prostřednictvím veřejné sbírky. Klinický stav nemocné se však stále horšil, rozvinul se těžký cushingoidní habitus, objevily se nehojící se bolestivé strie v kožních záhybech, inkontinence, nemocná byla odkázána na invalidní vozík. Kontrolní PET/MRI s FLT provedené 18 měsíců po ozáření potvrdilo nález bez recidivy tumoru v operované oblasti a regredující radionekrózu s atrofií míšní v horní krční oblasti (obr. 5A, B). MRI páteřního kanálu vyloučila diseminaci procesu. Nemocná umírá 21 měsíců po ozáření

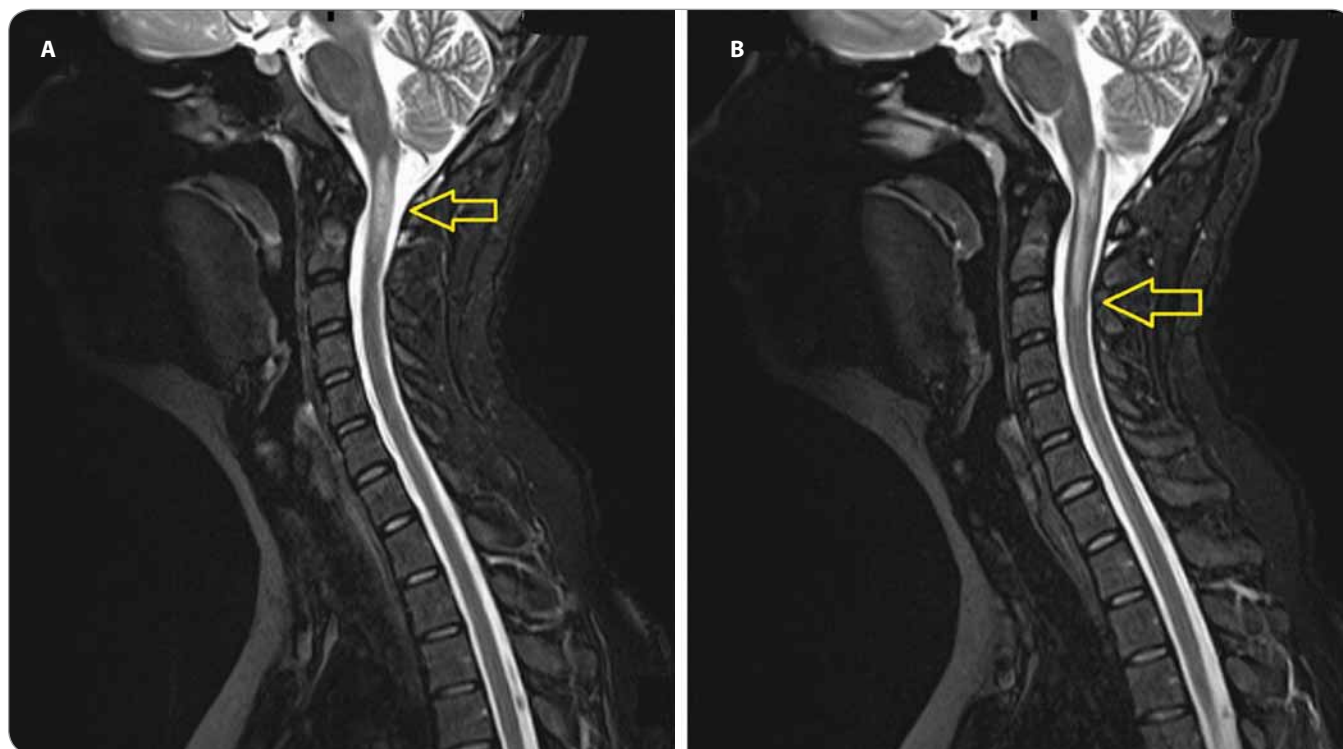
ve spádové okresní nemocnici pod obrazem septického šoku a multiorgánového selhání. Pitva na přání rodiny nebyla provedena.

Diskuze

Radionekróza v oblasti CNS je známá a obávaná forma toxicity radioterapie. Její vznik je popisován v rozpětí 3 měsíců až 13 let po ozáření [8]. Klinické projevy se pohybují v závislosti na lokalizaci od asymptomatických radiologických nálezů přes kognitivní deficit až po těžkou výpadovou neurologickou symptomatiku a smrt [8,9]. Radiační nekróza je definována jako nová oblast sytící se kontrastní látkou na MRI, která nebyla patrná před ozářením, není v oblasti resekovaného tumoru, byla součástí ozářovaného objemu a postupně regreduje. Nádorová nekróza neboli tzv. pseudo-progrese je na rozdíl od radionekrózy typicky lokalizována v oblasti původního nádoru, resp. ozářeného residua [10,11]. Patogeneticky je radionekróza způso-

bená lézí oligodendrocytů a ischemií na úrovni mikrocirkulace iniciované lézí endotelu, následně dochází k poruše hematoencefalické bariéry, rozvoji edému a uvolnění vaskulárního endoteliálního růstového faktoru. Histopatologicky je vedle cévní léze patrná demyelinizace a nekróza bílé hmoty. Uvedené procesy postupně vedou k atrofií dané oblasti [12,13]. Léčba radionekrózy je velmi limitovaná, spočívá v aplikaci kortikoidů, bevacizumabu, hyperbarické oxygenoterapii, podáván bývá pentoxyfilin, vitamin E a výjimečně bývá indikována chirurgická resekce [13].

Rozpoznání radionekrózy je i v době moderních zobrazovacích technik svízelné. Její diagnostika je založena na vzájemné korelaci vývoje nálezu na zobrazovacích metodách a dynamiky klinických projevů. Histologické vyšetření je zastoupeno spíše výjimečně a navíc samo o sobě ani nemůže spolehlivě určit původ nekrózy [14]. V našem případě byla vzhledem k lokalizaci nálezu histo-



Obr. 4. MRI (T2 vážený obraz) provedená 8 měsíců po protonovém ozáření.

Snímky ukazují radionekrózu v prodloužené a horní krční míše (A) zasahující až do úrovně C3 (B). Radionekróza je mimo původní lokalizaci tumoru.

logická verifikace vyloučena, přesto byla diagnóza radionekrózy nepochybná. Enhancující ložisko v míše se objevilo až 8 měsíců po ozáření, první MRI provedená 3 měsíce po operaci byla bez patologického nálezu. Při operaci byl mikroskopicky radikálně odstraněn exofyticky rostoucí nádor související s CNS pouze malou stopkou v oblasti spodiny IV. komory. Operační přístup byl mimo oblast horní krční míchy, a uvedený nález proto nemohl být vyvolán operačním zákrokem. Vyloučeny jsou proto jak pooperační změny, tak pseudoprogrese.

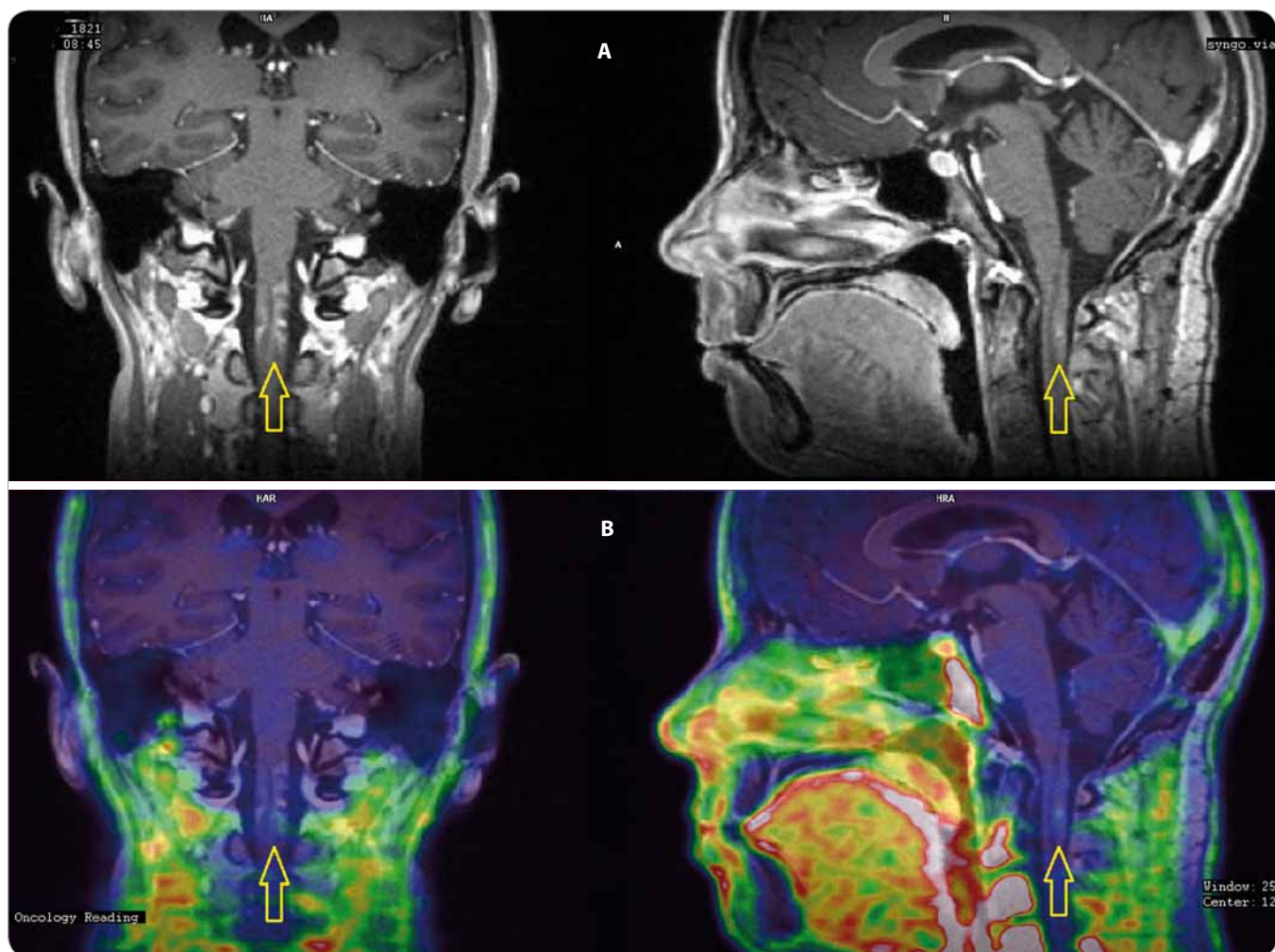
Z pohledu radiologického byla diferenciatně diagnosticky na prvním místě zvažována distanční recidiva nádoru. Postradiační změny v mozkové tkáni se v časné fázi na MRI projevují edémem a dále porušením hematoencefalické bariéry. Při difúzně váženém zobrazení je díky zvýšení extracelulárního prostoru difúze ve tkáni usnadněná. Dynamické zobrazení po aplikaci gadoliniové kontrastní látky se současným provedením farmakodynamické analýzy diferencují opožděný průnik kontrastní látky do tkáně, který

se projevuje zvýšením parametru extracelulárního objemu, nikoli však zvýšením K-trans (transferová konstanta) nebo iAUC (initial area under the curve). Tyto nálezy patrně na provedených vyšetřeních přesvědčivě odlišily radionekrózu od rekurentního high-grade ependymomu. S odstupem měsíců se navíc objevila atrofie tkáně a úklidová gliová reakce, jejímiž projevy bylo opět syčení podanou kontrastní látkou. Vzhledem k porušení hematoencefalické bariéry a zpomalení kinetiky látek ve tkáních byla pozorována i akumulace FLT na provedeném kontrolním PET/MRI vyšetření. Neuroradiolog také jednoznačně vyloučil zánět nebo ischemii, proti kterým hovořil též pozvolný rozvoj neurologického deficitu. Vznik grafických změn časově koreloval s dynamikou neurologického deficitu. Spastická kvadruparéza potvrzená nálezem při elektrofyziologickém vyšetření (zpomalené vedení centrálním motoneuronem) topicky spolehlivě odpovídala radionekróze v horní krční míše. Výše uvedená data tudíž přesvědčivě vyloučila pochybnosti o diagnóze radionekrózy.

Protonová léčba byla u nemocné preferována před léčbou fotonovou vzhledem k potenciálu lepší protekce přilehlých fundamentálních nervových struktur (mozkový kmen) při potřebě aplikovat vysokou dávku 60 Gy. Přihlédnuto bylo také k nízkému věku nemocné. Vznik komplikace, které měla protonová léčba zabránit, byl proto velmi překvapující a frustrující.

Příčiny vzniku radionekrózy nejsou dosud spolehlivě objasněny.

Vzhledem k relativně velké vzdálenosti radionekrózy od lůžka tumoru, které mělo být cílem záření, je podezření na neadekvátní ozařovací plán. Ozařovací plán byl protonovým centrem zpětně opakovaně zkontrolován, fyzikálně nebyly zjištěny žádné nedostatky, technická chyba byla vyloučena. Přestože vlastní ozařovací plán nemáme k dispozici, dle odborné prezentace lékařů protonového centra byla oblast prodloužené a horní krční míchy na okraji cílového ozařovaného objemu. Pravděpodobně tudíž nebyla zohledněna specifická anatomická situace, kdy tumor se exofyticky propagoval do subarachnoi-



Obr. 5. PET/MRI s FLT (fluorothymidin) provedené 18 měsíců po ozáření.

Vyšetření vyloučilo recidivu tumoru a ukázalo obraz regredující radionekrózy (A) s nevelkou akumulací FLT (fluorothymidin) a atrofií míšní (B).

dálšího prostoru velkého týlního otvoru a s CNS souvisel pouze prostřednictvím malé stopky na spodině IV. komory. Přítomnost operátora, který jediný měl podrobnou znalost anatomických vztahů v inkriminované oblasti, by zcela jistě napomohla při optimalizaci ozařovacího plánu.

Distanční radionekróza mohla také souviset s možnou nepřesností v cílení záření způsobenou absencí CT kontroly. CT přístroje nejsou zatím v našich podmínkách běžnou součástí protonových ozařovačů, a tudíž není možné ověřit přesné zaměření cílového objemu bezprostředně před léčbou. U moderních lineárních urychlovačů je CT jejich standardní součástí.

Individuální radiosenzitivita podmíněná různými specifickými faktory může

být důvodem, proč téměř identický ozařovací plán může mít u různých nemocných rozdílnou toxicitu a terapeuticky rozdílně ovlivnit tumor [14]. Lze spekulovat, zda se trombofilní stav nemohl podílet na zvýšené radiosenzitivitě naší nemocné.

Riziko radionekrózy narůstá s velikostí ozařovaného objemu, se vzrůstající dávkou a počtem frakcí a souvisí také s podáním chemoterapie [15]. Některá chemoterapeutika zvyšují citlivost k radioterapii tak signifikantně, že se hovoří o tzv. léčbou vyvolané cerebrální nekróze (treatment related cerebral necrosis) [16,17]. Naše nemocná nebyla chemoterapií léčena, proto se tento faktor nemohl na vzniku radionekrózy podílet.

Fatální průběh nemoci potvrzuje velmi limitované možnosti terapie post-

radiační nekrózy [13]. Při léčbě nemocné byly použity současné doporučené léčebné postupy. Nežádoucí účinky a komplikace dlouhodobé kortikoterapie však pravděpodobně převýšily její benefit a podílely se na fatálním průběhu nemoci. Negativní dopady na klinický průběh mohlo mít i opožděné nasazení bevacizumabu z důvodů zdlouhavého a neúspěšného jednání s pojišťovnou o jeho úhradě.

Incidence radionekrózy v oblasti CNS je vzhledem k dlouhé latenci vzniku a obtížné diagnostice nejasná, dle různých studií se pohybuje v širokém rozmezí 3–47 % [15,18]. Data týkající se výskytu radionekrózy po protonové léčbě jsou velmi limitovaná a kontroverzní. Ve většině případů se jedná o práce hod-

notící radionekrózu u pediatrických nemocných, popřípadě u nemocných s tumory baze lebeční. Za nejobávanější formu radionekrózy je považováno poškození mozkového kmene u dětských pacientů [14].

Indelicato et al hodnotili výskyt radionekrózy v mozkovém kmeni po protonové léčbě v souboru 313 dětí s různými mozkovými tumory. Kumulativní 2letá incidence byla 3,8 %. Rizikovým faktorem vzniku byl věk < 5 let, tumor lokalizovaný v zadní jámě a dávka na mozkový kmen přesahující 53,4 Gy. U podskupiny nemocných s tumorem v zadní jámě byla incidence radionekrózy 10,7 % [19].

Gunther et al jako jedni z mála porovnávali výskyt změn na MRI po protonové terapii a fotonové terapii s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiation therapy) u souboru 72 dětí s ependymomem. Vyšší výskyt MRI změn byl zjištěn po protonovém záření (43 vs. 17 %) a u dětí mladších než 3 roky. Závažnější MRI nálezy byly zaznamenány po protonovém záření [20].

Giantzoudi et al hodnotili výskyt poškození CNS po protonové terapii u 111 nemocných s meduloblastomem. Pětiletá kumulativní incidence poškození mozkového kmene byla 3,6 %. Navýšení dávky (boost) na celou zadní jámu zvýšilo riziko poškození mozkového kmene vč. horní krční míchy. V oblastech, kde vznikla většina lézí, byly zaznamenány vyšší hodnoty lineárního přenosu energie (linear energy transfer – LET) než v cílové tkáni, nicméně rozdíly relativní biologické účinnosti (relative biological effectiveness – RBE) byly statisticky nesignifikantní [21].

Kralik et al hodnotili incidenci radionekrózy po protonovém záření u 60 dětských pacientů s mozkovými tumory. Radionekróza byla prokázána téměř u třetiny nemocných (31 %), medián vzniku byl 5 měsíců. Rizikovým faktorem byla chemoterapie a diagnóza atypického teratoidního rhabdoidního tumoru. Ve většině případů byla ložiska radionekrózy malá, mnohočetná a vzdálená od oblasti chirurgické resekce [22].

McDonald et al posuzovali u souboru 66 nemocných výskyt radionekrózy v temporálních lalocích po protono-

vém ozáření radiorezistentních tumorů baze lebeční. Medián dávky záření byl 75,6 Gy. Pokud objem temporálních laloků vystavený dávce 60 Gy byl větší než 5,5 cm³, 3letá kumulativní incidence radionekrózy byla 15 % [23].

Menší studie přináší protichůdná data. Velmi vysokou incidenci radionekrózy (47 %) v souboru 17 velmi malých dětí s mozkovým nádorem po ozáření protonovým svazkem, kterému předcházela chemoterapie, popsali Sabin et al [18]. Proti tomu Freund et al zjistili v souboru 13 dětských nemocných s ependymomem nebo gliomem signifikantně vyšší riziko radionekrózy po fotonové léčbě (volumetric modulated arc therapy) než po léčbě protonové [9].

Výsledky studií testujících fotonovou léčbu na podobné populaci jako studie protonové hovoří ve prospěch fotonového záření. Největší soubor nemocných s embryonálními nádory, kteří byli léčeni fotonovým ozářením celé kraniospinální osy s navýšením dávky na zadní jámu, prezentovali Murphy et al. Pětiletá incidence radionekrózy v celém souboru byla 3,7, resp. 4,4 % při lokalizaci tumoru v zadní jámě. Rizikovým faktorem vzniku radionekrózy bylo ozáření významného objemu infratentoriálního prostoru dávkou > 50 Gy. Autoři potvrdili jednoznačný vliv dávky na vznik radionekrózy [24].

Velkou prospektivní studii dětských pacientů s ependymomem léčených vysokodávkovou fotonovou léčbou bez šetření mozkového kmene publikovali Merchant et al. Sedmiletá kumulativní incidence radionekrózy v mozkovém kmeni byla pouze 1,6 % [25].

Srovnání výskytu radionekrózy po protonové a fotonové léčbě je obtížné z důvodů odlišných populací nemocných a rozdílné léčby. Nicméně je patrný přesvědčivý trend vyššího výskytu radionekrózy po protonové léčbě. Protonová léčba je doprovázena závažnějšími stupni radionekrózy, které mají trvalé klinické následky. Navíc radionekróza po protonové léčbě vzniká časněji než po léčbě fotonové [13]. Ukazuje se, že cílová dávka mající potenciál ovlivnit nádory zadní jámy lebeční je zároveň prahovou dávkou zvýšeného rizika vzniku radionekrózy v přilehlé zdravé tkáni

mozkového kmene. Výstupem řady protonových studií je kontroverzní doporučení omezit medián dávky na mozkový kmen na 53,4–54 Gy, což by mělo snížit riziko radionekrózy. Tato dávka je však nižší než v současné době doporučované dávky při ozařování tumorů zadní jámy [14].

Za hlavní výhodu protonové léčby je považována schopnost šetřit zdravou tkáň a eskalovat dávku do cílového objemu. Tato schopnost je dána specifickými fyzikálními vlastnostmi protonového svazku. Prostřednictvím tzv. Braggova vrcholu je v určité hloubce předána maximální dávka záření, před Braggovým vrcholem by dávka měla být nízká a za vrcholem pak nulová. Benefitem výhodnější distribuce dávky by měla být redukce toxicity vč. radionekrózy [4–6].

Na podkladě *in vitro* a preklinických experimentů bylo zjištěno, že RBE protonů kolísá v rozmezí 0,7–1,6 a dle některých zjištění může být horní hranice ještě výrazně vyšší [26–28]. V klinické praxi je však po konsenzu kalkulováno s průměrnou hodnotou RBE 1,1. Variabilita RBE protonového záření souvisí s LET. Nejvyšší LET je generován těsně před koncem doletu protonů na distálním okraji Braggova vrcholu, kde je tudíž RBE velmi pravděpodobně vyšší než na léčebném plánu a může zde zasáhnout zdravé kritické struktury. Tato situace může nastat zejména u radiorezistentních nádorů, kdy je potřeba podat vysokou dávku [6,29]. Navíc se ukazuje, že oblast s vysokou LET nemusí být soustředěna pouze na distální hraně Braggova vrcholu. Sekundární částice (neutrony) generované při protonové léčbě se podílejí na vzniku dávkové penumbry a mohou ovlivnit distribuci LET [29–31]. Široký rozptyl RBE může vést na jedné straně k nedostatečnému efektu léčby a na straně druhé souviset s neočekávanou toxicitou (nízká RBE v oblasti nádoru, vysoká RBE v normální tkáni). Klinická variabilita RBE souvisí s řadou faktorů (změna anatomických poměrů mezi frakcemi, pohyb během frakce, dávka na frakci, typ tkáně a buněk). Nejistota panuje zejména u anatomicky heterogenních a komplexních struktur, u kterých

při průchodu protonového záření může dojít k negativnímu ovlivnění konformity dávkové distribuce [4,6,26–29].

Plánování protonové léčby je založeno na modelování podle odhadů a předpokladů. Nejistota ve velikosti a distribuci dodané dávky, zejména v exaktní lokalizaci distálního dávkového gradientu snižuje dozimetrické výhody protonového záření. Fotonové záření má na rozdíl od protonové terapie RBE stabilní [4–6,14,28–29].

Nicméně technologický vývoj je patrný i v oblasti protonové léčby. Moderní techniky by měly mít schopnost ovlivnit distribuci LET (posunout vysoký LET od kritických struktur), aniž by změnilly distribuci dávky [29]. Moderní technika tužkového skenování (pencil beam scanning) by měla umožnit dynamicky usadit Braggův vrchol v celém rozsahu cílového objemu a trojrozměrně přizpůsobit cílovou dávku i při použití jednoho pole [32]. Na druhé straně se ukazuje, že při použití jednoho pole může tužkové skenování vést k neočekávanému předávkování zejména v oblasti první vrstvy [33].

Zásadní otázkou zůstává, proč velký potenciál protonové terapie daný teoretickými výhodami ve fyzikální rovině není podpořen přesvědčivými klinickými důkazy. Dosud nebyla publikována žádná randomizovaná studie, která by prokazovala klinický benefit protonové léčby u nádorů CNS v porovnání s moderními metodami fotonového záření [5,34]. Většina publikovaných klinických dat testujících protonovou léčbu pochází z nerandomizovaných studií. Odborná radioterapeutická obec však volá po randomizovaném výzkumu porovnávajícím benefit protonové a fotonové léčby [4–6,14,34]. Tato snaha ovšem naráží na řadu problémů a kontroverzí. Smysluplnost studií je podmíněna porovnáváním odpovídajících moderních technik protonové a fotonové léčby (intensity modulated radiotherapy vs. intensity modulated proton therapy). U dětské populace, kde jsou výhody protonové léčby všeobecně akceptovány, by randomizace byla považována za neetickou. Z tohoto důvodu se randomizované studie u pediatric-

kých tumorů CNS pravděpodobně nikdy nedočkáme. V současné době nicméně probíhá multicentrická analýza porovnávající toxicitu protonové a fotonové léčby a řada randomizovaných studií je připravována [5,35].

Protonové záření by mělo být zváženo zejména u pediatrických tumorů CNS. Důvodem je vysoká radiosenzitivita dětských tkání a dlouhodobé přežívání dětských pacientů. Protonová léčba má potenciál snížit celkovou dávku a eliminovat tak riziko sekundárních malignit [7,36,37]. Přestože u dětských tumorů CNS je protonová léčba považována za superiorní, ani v této oblasti nebyly dosud dlouhodobé klinické výsledky publikovány [34].

Za zlatý standard je protonová léčba považována u radiorezistentních tumorů baze – chordomů a chondrosarkomů [5,32]. Přestože se uvádí, že protonová léčba umožňuje u těchto tumorů bezpečně podat vysokou dávku (74 Gy), je doprovázena nezanedbatelnou toxicitou zejména v oblasti temporálních laloků [38].

Hendikepem protonové terapie, který nelze pominout, je její cena. Prioritou veřejného zdravotnictví by mělo být provedení ekonomické analýzy u všech nových technologií. Systematický přehled ceny a nákladové efektivity (cost-effectiveness) ukázal příznivou nákladovou efektivitu protonové léčby pouze u pediatrických nádorů CNS [39].

Závěr

Protonová léčba je slibná moderní léčebná modalita, která se nachází v pionýrské fázi svého vývoje. Přes přesvědčivé teoretické výhody protonové terapie nebyl dosud u tumorů CNS prokázán v porovnání s moderními metodami fotonového záření její klinický benefit.

Protonová terapie je doprovázena mnoha nejasnostmi, které mohou vyústit v neočekávané komplikace, např. radionekrózu na okraji ozařovaného objemu.

Při průchodu protonového záření heterogenními tkáněmi může dojít k negativnímu ovlivnění konformity dávkové distribuce.

Po protonové léčbě v oblasti CNS je patrný trend vyšší incidence radione-

krózy, radionekróza vzniká dříve a je těžších stupňů.

U anatomicky specifických případů může přítomnost operátora při tvorbě ozařovacího plánu přispět k jeho optimalizaci.

Literatura

1. Cage TA, Clark AJ, Aranda D et al. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas. *J Neurosurg Pediatr* 2013; 11(6): 673–681. doi: 10.3171/2013.2.PEDS.12345.
2. Wright KD, Gajjar A. Current treatment options for pediatric and adult patients with ependymoma. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13(4): 465–477. doi: 10.1007/s11864-012-0205-5.
3. Plimpton SR, Stence N, Hemenway M et al. Cerebral radiation necrosis in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2015; 32(1): 78–83. doi: 10.3109/08880018.2013.791738.
4. Merchant TE, Farr JB. Proton beam therapy: a fad or a new standard of care. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26(1): 3–8. doi: 10.1097/MOP.0000000000000048.
5. Combs SE. Does Proton Therapy Have a Future in CNS Tumors? *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19(3): 12. doi: 10.1007/s11940-017-0447-4.
6. Mohan R, Grosshans D. Proton therapy – present and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 109: 26–44. doi: 10.1016/j.addr.2016.11.006.
7. Armoogum KS, Thorp N. Dosimetric Comparison and Potential for Improved Clinical Outcomes of Paediatric CNS Patients Treated with Protons or IMRT. *Cancers (Basel)* 2015; 7(2): 706–722. doi: 10.3390/cancers7020706.
8. Fink J, Born D, Chamberlain MC. Radiation necrosis: relevance with respect to treatment of primary and secondary brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(3): 276–285. doi: 10.1007/s11910-012-0258-7.
9. Freund D, Zhang R, Sanders M et al. Predictive Risk of Radiation Induced Cerebral Necrosis in Pediatric Brain Cancer Patients after VMAT Versus Proton Therapy. *Cancers (Basel)* 2015; 7(2): 617–630. doi: 10.3390/cancers7020617.
10. Parvez K, Parvez A, Zadeh G. The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence. *Int J Mol Sci* 2014; 15(7): 11832–11846. doi: 10.3390/ijms150711832.
11. Hygino da Cruz LC Jr, Rodriguez I, Domingues RC et al. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(11): 1978–1985. doi: 10.3174/ajnr.A2397.
12. Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM et al. Radiation-induced brain injury: a review. *Front Oncol* 2012; 2: 73. doi: 10.3389/fonc.2012.00073.
13. Drezner N, Hardy KK, Wells E et al. Treatment of pediatric cerebral radiation necrosis: a systematic review. *J Neurooncol* 2016; 130(1): 141–148.
14. MacDonald SM, Laack NN, Terezakis S. Humbling Advances in Technology: Protons, Brainstem Necrosis, and the Self-Driving Car. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97(2): 216–219. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.001.
15. Ruben JD, Dally M, Bailey M et al. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(2): 499–508.
16. Anand AK, Chaudhary AR, Aggarwal HN et al. Survival outcome and neurotoxicity in patients of high-grade gliomas treated with conformal radiation and temozolamide. *J Cancer Res Ther* 2012; 8(1): 50–56. doi: 10.4103/0973-1482.95174.
17. Jakacki RI, Burger PC, Zhou T et al. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's On-

cology Group Phase I/II study. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2648–2653. doi: 10.1200/JCO.2011.40.2792.

18. Sabin ND, Merchant TE, Harrelld JH et al. Imaging changes in very young children with brain tumors treated with proton therapy and chemotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(2): 446–450. doi: 10.3174/ajnr.A3219.

19. Indelicato DJ, Flampouri S, Rotondo RL et al. Incidence and dosimetric parameters of pediatric brainstem toxicity following proton therapy. *Acta Oncol* 2014; 53(10): 1298–1304. doi: 10.3109/0284186X.2014.957414.

20. Gunther JR, Sato M, Chintagumpala M et al. Imaging Changes in Pediatric Intracranial Ependymoma Patients Treated With Proton Beam Radiation Therapy Compared to Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93(1): 54–63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.018.

21. Giantsoudi D, Sethi RV, Yeap BY et al. Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma: LET and RBE Associations for Areas of Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 287–296. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.015.

22. Kralik SF, Ho CY, Finke W et al. Radiation Necrosis in Pediatric Patients with Brain Tumors Treated with Proton Radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(8): 1572–1578. doi: 10.3174/ajnr.A4333.

23. McDonald MW, Linton OR, Calley CS. Dose-volume relationships associated with temporal lobe radiation necrosis after skull base proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(2): 261–267. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.011.

24. Murphy ES, Merchant TE, Wu S et al. Necrosis after craniospinal irradiation: results from a prospective series of

children with central nervous system embryonal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(5): e655–e660. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.061.

25. Merchant TE, Li C, Xiong X et al. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2009; 10(3): 258–266.

26. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(2): 407–421.

27. Paganetti H, van Luijk P. Biological considerations when comparing proton therapy with photon therapy. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23(2): 77–87. doi: 10.1016/j.semradonc.2012.11.002.

28. Paganetti H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol* 2012; 57(11): R99–R117. doi: 10.1088/0031-9155/57/11/R99.

29. Grassberger C, Trofimov A, Lomax A et al. Variations in linear energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5): 1559–1566. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.027.

30. Paganetti H, Athar BS, Moteabbed M et al. Assessment of radiation-induced second cancer risks in proton therapy and IMRT for organs inside the primary radiation field. *Phys Med Biol* 2012; 57(19): 6047–6061. doi: 10.1088/0031-9155/57/19/6047.

31. Farr JB, Dessy F, De Wilde O et al. Fundamental radiological and geometric performance of two types of proton beam modulated discrete scanning systems. *Med Phys* 2013; 40(7): 072101. doi: 10.1118/1.4807643.

32. Noel G, Gondi V. Proton therapy for tumors of the base of the skull. *Chin Clin Oncol* 2016; 5(4): 51. doi: 10.21037/cco.2016.07.05.

33. Barragán AM, Differding S, Janssens G et al. Feasibility and robustness of dose painting by numbers in proton therapy with contour-driven plan optimization. *Med Phys* 2015; 42(4): 2006–2017. doi: 10.1118/1.4915082.

34. Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F et al. Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 267–278. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.025.

35. Jones B, Wilson P, Nagano A et al. Dilemmas concerning dose distribution and the influence of relative biological effect in proton beam therapy of medulloblastoma. *Br J Radiol* 2012; 85(1018): e912–e918. doi: 10.1259/bjr/24498486.

36. Newhauser WD, Durante M. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(6): 438–448. doi: 10.1038/nrc3069.

37. Laprie A, Hu Y, Alapetite C et al. Paediatric brain tumours: a review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. *Cancer Radiother* 2015; 19(8): 775–789. doi: 10.1016/j.canrad.2015.05.028.

38. Pehlivan B, Ares C, Lomax AJ et al. Temporal lobe toxicity analysis after proton radiation therapy for skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(5): 1432–1440. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.042.

39. Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer* 2016; 122(10): 1483–1501. doi: 10.1002/cncr.29882.

ERRATUM

Erratum

V *Klin Onkol* 2017; 30(3): 210–212 nebyly v kazuistice **Durable Complete Response of Colorectal Cancer Metastasis after Biochemotherapy** autorů Honzirkova et al uvedeny afilace všech autorů. Niže uvádíme autorský tým vč. všech afiliací.

Honzirkova M.¹, Lipska L.², Kohout P.³, Ferda J.⁴, Belohlavek O.⁵, Buchler T.¹

¹ Department of Oncology, First Faculty of Medicine, Charles University and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

² Department of Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

³ Department of Internal Medicine, Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

⁴ Department of Medical Imaging, University Hospital and Faculty of Medicine, Plzen, Czech Republic

⁵ Department of Nuclear Medicine and PET Centre, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

Metastatické postižení hypofýzy

Metastatic Pituitary Disorders

Novák V.¹, Hrabálek L.¹, Hampl M.¹, Hoza J.², Fryšák Z.³, Vaverka M.¹

¹ Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

² Otolaryngologická klinika LF UP a FN Olomouc

³ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Metastatické postižení hypofýzy je vzácnou komplikací generalizovaných nádorových onemocnění. Z celkového počtu pacientů operovaných pro intraselární nebo paraselární tumor tvoří metastatické postižení hypofýzy 1 % pacientů. Iniciálním příznakem bývá diabetes insipidus, který je naopak vzácností u adenomů hypofýzy. **Materiál a metody:** Cílem předkládané publikace je prezentace dvou případů pacientů s diagnostikovaným metastatickým postižením hypofýzy a systematický přehled literatury. Pomocí databáze PubMed jsme vyhledali anglicky psané publikace zabývající se tematikou metastatického postižení hypofýzy od roku 1957 do roku 2016. **Výsledky:** Nalezeno bylo 131 publikací, které dohromady poskytly údaje o 259 pacientech. Soubor tvořilo 121 mužů a 138 žen. Průměrný věk byl 57,3 roku. Nejčastěji metastazoval karcinom prsu (24,6 %) a plic (23,8 %) následovaný karcinomem štítné žlázy (11,3 %), karcinomem ledvin (7,8 %), hepatocelulárním karcinomem (4,3 %), kolorektálním karcinomem (3,5 %) a maligním melanomem (3,5 %). Mezi nejfrekventovanější iniciální symptomy patřily projevy diabetu insipidu (39,6 %), deficit adenohipofýzy (44,9 %), poruchy perimetru (51,6 %), bolesti hlavy (37,6 %), parézy okohybných nervů (33,5 %) a pseudoprolaktinémie (16,7 %). Nejčastěji zvolenou léčebnou modalitou byla radioterapie (67,8 %) s chirurgickou léčbou (63,9 %). Průměrná doba přežití od stanovení metastatického postižení byla 11,8 měsíce. **Závěr:** Terapie metastatického postižení hypofýzy kombinuje chirurgii, radioterapii, chemoterapii a hormonální léčbu. Chirurgická terapie – sama nebo v kombinaci s radioterapií – nevede k celkovému prodloužení přežití, ale zmírňuje příznaky a zlepšuje kvalitu života.

Klíčová slova

metastázy hypofýzy – diabetes insipidus – hypopituitarismus – transsfenoidální chirurgie

Summary

Background: Pituitary metastases are a rare complication of generalized cancer. Metastases to the pituitary gland occur in only 1% of patients operated on for sellar tumor. The most common presenting symptom in patients with pituitary metastases is diabetes insipidus, whereas this is rare in those with pituitary adenoma. **Material and Methods:** This publication presents the cases of two patients with pituitary metastases and a systematic review of the literature. English-language publications related to pituitary metastases and published from 1957 to 2016 were identified using the PubMed database. **Results:** A total of 131 publications containing information about 259 patients (121 female and 138 male; mean age, 57.3 years) were identified. The most often metastasized breast carcinoma (24.6%) and lung carcinoma (23.8%), followed by thyroid carcinoma (11.3%), renal cell carcinoma (7.8%), hepatocellular carcinoma (4.3%), colorectal carcinoma (3.5%), and malignant melanoma (3.5%). The most frequent initial symptoms were manifestations of diabetes insipidus (39.6%), anterior pituitary deficiency (44.9%), perimetry disorders (51.6%), headache (37.6%), cranial nerve palsy (33.5%), and pseudoprolactinemia (16.7%). Radiotherapy (67.8%) and surgical treatment (63.9%) were the most frequently used treatment. **Conclusion:** The average survival time from the onset of metastatic disease was 11.8 months. Surgical therapy alone or in combination with radiation therapy does not prolong survival, but alleviates symptoms and improves quality of life.

Key words

pituitary metastasis – diabetes insipidus – hypopituitarism – transsphenoidal surgery

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. Vlastimil Novák
Neurochirurgická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc
e-mail: vlastimil.novak@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 1. 2017
Přijato/Accepted: 4. 4. 2017

doi: 10.14735/amko2017273

Úvod

První zmínky popisující výskyt metastatického postižení hypofýzy pocházejí od Benjamina z roku 1857. Diagnóza byla stanovena při pitvě u pacienta, který zemřel na melanom [1]. Metastázy hypofýzy se v klinické praxi vyskytují vzácně a tvoří 1 % z operovaných nádorů hypofýzy [2–4]. Podle japonského registru nádorů mozku se intrakraniální metastázy nacházejí v hypofýze s frekvencí 0,4 % [5]. Častější výskyt je popisován v pitevních vzorcích s incidencí 0,14–28,1 % [4,6]. Nejčastějšími primárními nádory jsou tumory prsu (6–39,7 %) a nádory plic (23–36,8 %) [4,6–10]. Ostatní primární nádory, jako jsou nádory ledvin (2,6–7 %), gastrointestinálního traktu (6,3 %), prostaty (5 %), melanomu (2,4 %) a štítné žlázy (2,17 %) se již vyskytují vzácněji [4,6,9]. V literatuře jsou popisovány i raritní nálezy jako metastáza rabdomyosarkomu nebo současné postižení hypofýzy metastázou karcinomu plic a adenomem hypofýzy [11,12].

Kazuistika 1

Muž ve věku 65 let léčený pro spinocelulární karcinom levé plic s prorůstáním do mediastina (T4 N2–3 M0, IIIB), který právě podstupoval konkomitantní chemoradioterapii, byl vyšetřen pro rozvoj polydipsie a polyurie. Příjem tekutin dosahoval až 8 l denně. Hypernatremie (147 mmol/l, norma 136–145 mmol/l), hyperchloremie (110 mmol/l, norma 98–107 mmol/l) a nízká specifická hmotnost moči (1 003 kg/m³, norma 1 005–1 030 kg/m³) potvrzovaly diagnózu centrálního diabetu insipidu (cDI). Po podání desmopresinu (Minirin®) se klinické a laboratorní hodnoty normalizovaly. Byla doplněna magnetická rezonance mozku (MRI) s nálezem intraselární a supraselární expanze hypofýzy (obr. 1) a bylo vysloveno podezření na adenom, resp. metastatické postižení hypofýzy. Endokrinologické vyšetření neprokázalo hypofunkci předního laloku hypofýzy a mírně zvýšená hodnota prolaktinu vylučovala prolaktinom (441 mIU/l, norma 72–407 mIU/l). Počítačový perimetr prokázal absolutní skotomy v periferiích obou horních kvadrantů bilaterálně. Na základě klinického obrazu a provede-

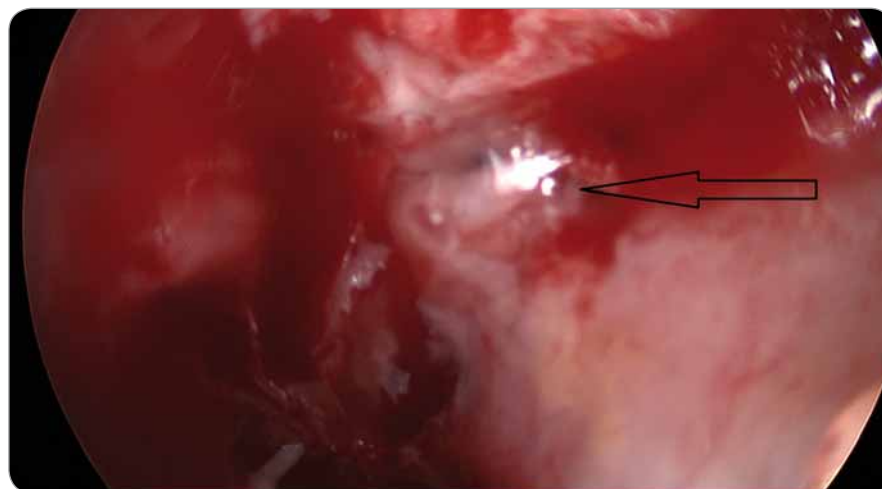
ných vyšetření jsme pacienta indikovali k operačnímu výkonu.

Zvolen byl endoskopický transnazální přístup. Operační zákrok byl proveden ve spolupráci neurochirurga a otorinolaryngologa. Po lateralizaci nosních sko-

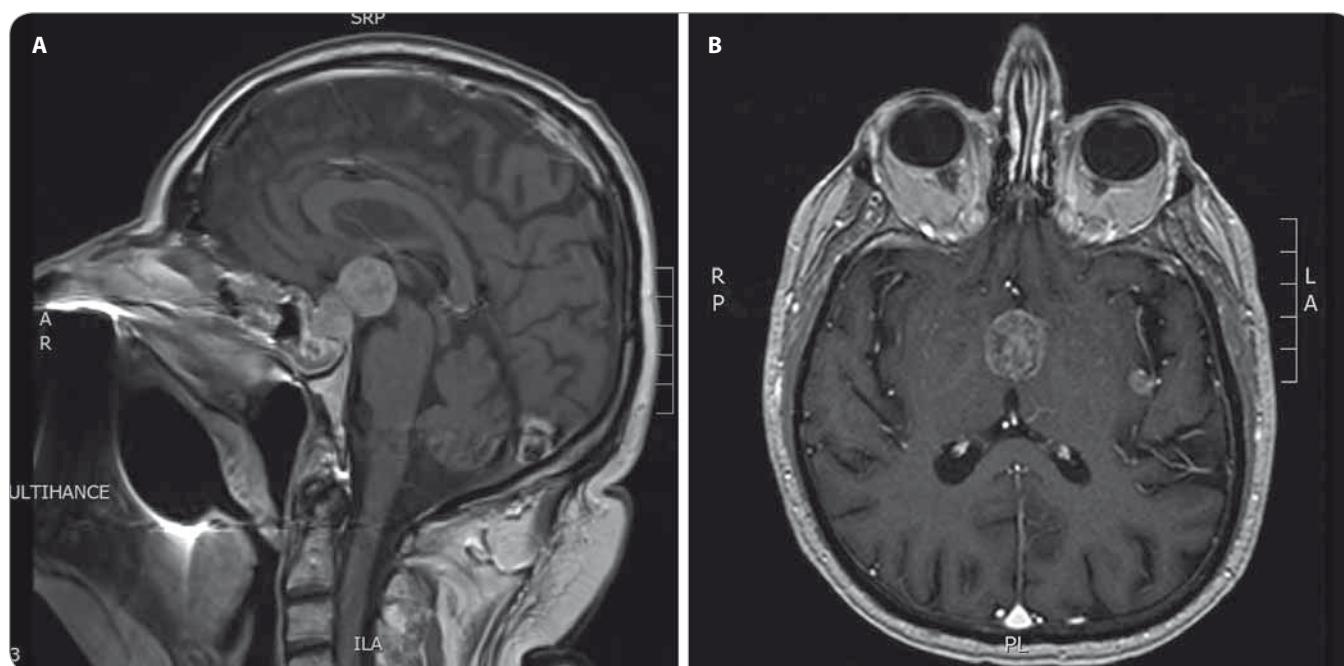
septa. Po odloučení sliznice septa v oblasti rinobaze byl nalezen kostní defekt, přes který je patrný masivní únik mozkomíšního moku (obr. 2). Následně byl standardně dokončen přístup do sfenoidální dutiny a odstraněna přední část tureckého sedla. Po durotomii byly kom-



Obr. 1. MRI hypofýzy (T1 vážené sagitální skeny s kontrastní látkou). Patrná intra- a supraselární tumorózní expanze.



Obr. 2. Perooperační snímek (Storz, Německo, 30° optika). Únik mozkomíšního moku z oblasti rinobaze po odloučení sliznice.



Obr. 3. A. MRI hypofýzy (T1 vážené sagitální skeny s kontrastní látkou). Stav po transfenoidální operaci. Progrese velikosti tumorózní expanze. B. MRI hypofýzy (T1 vážené axiální skeny s kontrastní látkou). Stav po radioterapii. Supraselární tumorózní expanze, menší tumorózní ložisko v oblasti inzuly vlevo.



Obr. 4. MRI hypofýzy (T1 vážené sagitální skeny s kontrastní látkou). Selární tumorózní expanze tvaru přesýpacích hodin.

pletně exstirpovány tužší šedavé hmoty lokalizované intraselárně. Při supraselární exploraci již nenacházíme tumorózní hmoty.

Plastiku sfenoidální dutiny a ektopického likvorového defektu jsme provedli pomocí fascie lata, svalu a tkáňového lepidla (Tisseel®).

Pacient byl po operaci sledován na jednotce intenzivní péče, kde byla zavedena lumbální drenáž. Během hospitalizace se již likvorea neobjevila. Pacient po operaci uvedl subjektivní zlepšení zraku. Histologické vyšetření prokázalo spino-celulární karcinom a pacienta jsme předali v dobrém stavu k další onkologické terapii.

Při pooperačním endokrinologickém vyšetření byl prokázán panhypopituitarismus s nutností hormonální substituce. Kontrolní MRI vyšetření mozku bylo provedeno za 1 měsíc s nálezem progredujícího intra- a supraselárního nádoru s propagací do thalamu (obr. 3A). Neurochirurgická operace již nebyla indikována. Pacient následně podstoupil stereotaktickou radioterapii v celkové dávce 36 Gy. Na kontrolním MRI zůstal rozsah tumorózní expanze hypofýzy stacionární, ale objevila se další solitární metastáza v oblasti levé inzuly (obr. 3B). Pacient umírá za 3 měsíce od operace pro celkovou progresi základního onemocnění.

Kazuistika 2

Žena ve věku 70 let vyšetřována pro narůstající únavový syndrom, nechutenství, profuzní pocení, rozvoj polyurie a poly-

Tab. 1. Přehled publikovaných prací metastatického postižení hypofýzy.

Autor	Počet pacientů	Autor	Počet pacientů	Autor	Počet pacientů
Zoli et al [2]	15	Koshimoto et al [55]	1	Gunn et al [99]	1
Ismail et al [11]	1	Kruljac et al [56]	1	Bret et al [100]	1
Jung et al [13]	1	Kurkjian et al [57]	2	Sturm et al [101]	1
Rajput et al [14]	1	Lau et al [58]	1	Eksi et al [102]	1
Feghaly et al [15]	1	Leung et al [59]	1	Gilard et al [103]	2
Lin et al [16]	18	Luu et al [60]	4	Gulsin et al [104]	1
Altay et al [17]	5	Mansoor et al [61]	1	Gur et al [105]	1
Aung et al [18]	2	Matsuda et al [62]	1	Huang et al [106]	1
Azambuja et al [19]	1	Mathioudakis et al [63]	1	Hughes et al [107]	1
Barbaro et al [20]	2	Peppia et al [64]	1	Chikani et al [108]	1
Bell et al [21]	1	Moreno-Perez et al [65]	1	Prpić et al [109]	1
Gurling et al [22]	11	Mori et al [66]	13	Karamouzis et al [110]	1
Hirsch et al [23]	1	Nasr et al [67]	1	Kawamata et al [111]	1
Burkhardt et al [24]	14	Ochiai et al [68]	1	Lin et al [112]	1
Saeki et al [25]	2	Pallud et al [69]	1	Kramer et al [113]	1
Chrisoulidou et al [26]	1	Ratti et al [70]	1	Magalhães et al [114]	1
Granata et al [27]	1	Shimon et al [71]	1	Marmouch et al [115]	1
McCutcheon et al [28]	2	Spinelli et al [72]	1	Masui et al [116]	1
Santarpia et al [29]	1	Stojanović et al [73]	1	Nassiri et al [117]	1
Simmons et al [30]	1	Takigawa et al [74]	1	Payandeh et al [118]	1
Belfguilh et al [31]	1	Tears et al [75]	6	Piedra et al [119]	1
Senetta et al [32]	1	Thewjitharoen et al [76]	1	Uzal et al [120]	1
Gormally et al [33]	1	Rozen et al [77]	1	Pozzessere et al [121]	1
Mao et al [34]	9	Yang et al [78]	1	Ravnik et al [122]	3
Shah et al [35]	1	Kawamura et al [79]	1	Siqueira et al [123]	1
Salpietro et al [36]	1	Beckett et al [80]	1	Tamer et al [124]	1
Couldwell et al [37]	1	Sioutos et al [81]	8	Tamura et al [125]	2
Dutta et al [38]	4	Prodam et al [82]	1	Tanaka et al [126]	1
Madronio et al [39]	1	Weil et al [83]	1	Wang et al [127]	1
Ersoy et al [40]	1	Vianello et al [84]	1	Williams et al [128]	1
Poursadegh et al [41]	1	Cohen et al [85]	3	Yilmaz et al [129]	1
Felleti et al [42]	1	Lim et al [86]	2	Yokoyama et al [130]	1
Fridley et al [43]	1	Johnson et al [87]	1	Abe et al [131]	1
Furuta et al [44]	1	Sziklas et al [88]	1	Sanguientti et al [132]	1
Goglia et al [45]	1	Masiukiewicz et al [89]	2	Losa et al [133]	1
Grossman et al [46]	1	Simon et al [90]	1	Nosedá et al [134]	1
Bhatoe et al [47]	1	Yilmazlar et al [91]	1	Juneau et al [135]	3
He et al [48]	1	Bobinski et al [92]	1	James et al [136]	1
Ito et al [49]	1	Conway et al [93]	1	Takei et al [137]	1
Johnston et al [50]	1	Huang et al [94]	1	Eloy et al [138]	1
Kam et al [51]	1	Agarwal et al [95]	1	Paulus et al [139]	1
Kanayama et al [52]	1	McCutcheon et al [96]	1	Rossi et al [140]	1
Kano et al [53]	18	Alacacioğlu et al [97]	1	Eick et al [141]	1
Kim et al [54]	1	Arai et al [98]	1		

Tab. 2. Histologický přehled a četnost metastazujících nádorů.

Primární nádor	Počet	%	Primární nádor	Počet	%
Celkový počet	259	100			
karcinom plic	61	23,8	karcinoid plic	6	2,3
karcinom prsu	63	24,6	karcinom z Merkelových buněk	1	0,4
karcinom štítné žlázy	29	11,3	neuroendokrinní nádor	3	1,2
karcinom ledvin	20	7,8	rabdomyosarkom	1	0,4
kolorektální karcinom	9	3,5	zhymom	1	0,4
hepatocelulární karcinom	11	4,3	karcinom žaludku	4	1,6
melanom	9	3,5	nazální karcinom	2	0,8
karcinom prostaty	8	3,1	karcinom slinivky břišní	2	0,8
neznámý primární zdroj	7	2,7	leiosarkom	1	0,4
lymfom	7	2,7	germinom	1	0,4
karcinom děložního hrdla	2	0,8	gastrointestinální stromální tumor	1	0,4
karcinom močového měchýře	3	1,2	karcinom hrtanu	1	0,4
karcinom průšné žlázy	5	2,0	plazmocyto	1	0,4

dipsie. Příjem tekutin dosahoval až 10 l denně. Hypernatremie (151 mmol/l, norma 136–145 mmol/l), hyperchloremie (116 mmol/l, norma 98–107 mmol/l) a úprava po aplikaci desmopresinu (Minirin®) potvrdily diagnózu diabetu insipidu. V klinickém nálezu dominovala generalizovaná lymfadenopatie. Pozitronová emisní tomografie potvrzuje přítomnost nádorové viabilní tkáně v lymfatických uzlinách a ve skeletu. Následná ultrasonografie prsu naznačuje diagnózu inflamatorního karcinomu prsu, která je poté histologicky verifikována. MRI vyšetření mozku odhaluje intra- a supraselární tumorózní infiltraci tvaru přesýpacích hodin s infiltrací infundibula, která dosahuje spodiny III. komory mozkové (obr. 4). Endokrinologické vyšetření prokazuje panhypopituitarismus a centrální diabetes insipidus. Vzhledem k obtížné spolupráci není pacientka schopná podstoupit vyšetření počítačovým perimetrem. Na základě radiologického a klinického stavu byla stanovena diagnóza metastatického postižení hypofýzy. Vzhledem k pokročilosti onemocnění nebyla indikována neurochirurgická intervence a pacientka podstoupila paliativní radioterapii mozku v celkové dávce 30 Gy. Pacientka umírá za 2 měsíce od stanovení metastatického postižení hypofýzy.

Tab. 3. Přehled demografických dat, klinických příznaků, zvolené terapie a délky přežití.

Věk	průměr	rozpětí
	57,3 roku	17–83 let
Pohlaví	muži	ženy
	121	138
Iniciální klinické příznaky	počet	%
diabetes insipidus	97/245*	39,6
deficit adenohypofýzy	109/243*	44,9
pseudoprolaktinémie	39/233*	16,7
porucha perimetru/zrakové ostrosti	127/246*	51,6
parézy okohybných nervů	82/245*	33,5
bolest hlavy	92/245*	37,6
Terapie	počet	%
chirurgie	163/255*	63,9
chemoterapie	59/201*	29,4
radioterapie	158/233*	67,8
Délka přežití	průměr	rozpětí
	11,8 měsíce	1–100 měsíců

*počet pacientů se zjištěnými klinickými příznaky/počet studií s dostupnými údaji

V obou námi prezentovaných případech pacienti podepsali informovaný souhlas s publikováním jejich případu a obrazové dokumentace.

Metodika

Pomocí databáze PubMed jsme vyhledali pouze anglicky psané publikace zabývající se tematikou metastatického

postižení hypofýzy od roku 1957 do roku 2016. Klíčová slova byla „pituitary metastasis“ nebo „hypophyseal metastasis“. Do studie byly zahrnuty pouze původní kazuistiky nebo série případů, přehledové články nebyly zařazeny do studie. Po zadání klíčových slov bylo vyhledáno 529 odkazů, stanovená kritéria splňovalo 131 publikací [2,11,13–141]. Všechny publikace byly vyhledány v plné podobě a podrobně vyhodnoceny.

Získaná data obsahovala věk, pohlaví, iniciační klinické a laboratorní příznaky v době stanovení metastatického postižení hypofýzy (diabetes insipidus, deficit adenohypofýzy, pseudoprolaktinemii, poruchu perimetru nebo zrakové ostrosti, parézu okohybných nervů a bolest hlavy), zvolenou terapii, délku přežití od stanovení metastatického postižení hypofýzy a histologický typ primárního nádoru.

Soubor byl zpracován pomocí deskriptivní statistiky. Do souboru nebyly zahrnuty dvě námi prezentované kazuistiky.

Výsledky

Zhodnoceno bylo 131 publikací, které dohromady poskytly údaje o 259 pacientech (tab. 1).

Četnost jednotlivých histologických typů nádoru metastazujících do tkáně hypofýzy je uvedena v tab. 2. Nejčastěji metastazoval karcinom prsu (24,6 %) a plic (23,8 %).

Průměrný věk, věkové rozpětí, pohlaví, iniciační příznaky, zvolenou léčebnou modalitu a dobu přežití od stanovení diagnózy metastatického postižení hypofýzy uvádí tab. 3.

Diskuze

Autoři předkládají dvě kazuistiky a systematický přehled literatury raritního metastatického postižení hypofýzy u pacientů s generalizovaným nádorovým onemocněním. V prvním případě se jednalo o muže s generalizací spino-celulárního karcinomu plic. Ve druhém případě šlo o ženu s metastatickým karcinomem prsu. V obou případech byl iniciačním příznakem centrální diabetes insipidus. Nejčastěji metastazujícími nádory do hypofýzy jsou karcinomy prsu (24,6 %), karcinom plic (23,8 %) a karcinom štítné žlázy (11,3 %). Nejfrekventovanějšími iniciačními příznaky jsou

projevy diabetu insipidu, zhoršení vizu a porušená endokrinní funkce předního laloku hypofýzy.

Charakteristickým klinickým příznakem pro metastatické postižení hypofýzy je centrální diabetes insipidus, který se projevuje hypotonickou polyurií a polydipsií způsobenou nedostatečnou sekrecí antidiuretického hormonu zadním lalokem hypofýzy [13,142]. Tento syndrom se vyskytuje s incidencí 39,6 %. Aby došlo k vyjádření klinických příznaků cDI, je nutná destrukce více než 50 % supraopticko-hypotalamického traktu nebo většiny zadního laloku hypofýzy [143]. Většina nádoru metastaticky postihuje zadní lalok hypofýzy s četností až 85 %. Vysvětluje se to zejména způsobem cévního zásobení zadního laloku hypofýzy. Neurohypofýza je vyživována přímo systémovým krevním zásobením, a tím se liší od adenohypofýzy, která je zásobena nepřímo cestou portálního řečiště [144]. Diabetes insipidus se vyskytuje jako průvodní příznak pouze u 1 % pacientů postižených adenomem hypofýzy, a proto je důležitým symptomem k odlišení adenomu od metastatického postižení hypofýzy [3,4,6,145]. Metastatické postižení předního laloku je méně časté a může být způsobeno cestou portálního krevního řečiště, přímým prorůstáním ze zadního laloku nebo šířením z baze lební [14]. Klinickým projevem je různě vyjádřený hypopituitarismus. Karcinomy prsu tvoří výjimku v preferenci metastazovat do předního laloku hypofýzy. Tato skutečnost souvisí s tím, že prostředí adenohypofýzy bohaté na hormony, resp. prolaktin, podporuje růst nádorových buněk karcinomu prsu [10]. Ostatní příznaky jsou již méně specifické pro metastatické postižení. Patří sem poruchy zraku, parézy okohybných nervů, bolest hlavy, nauzea, zvracení, hyperprolaktinémie, nechutenství, úbytek na váze nebo různě vyjádřená porucha vědomí [4]. Feghaly et al publikovali ztrátu libida jako prvotní projev metastatického postižení hypofýzy [15].

Předoperační odlišení adenomu od metastázy hypofýzy zůstává velmi obtížné a neexistují jednoznačná radiologická kritéria, která by to umožnila. Většina metastáz je příliš malá na to, aby

způsobily klinické nebo radiologické příznaky [12]. Prostá skiaskopie lebky není dostatečně specifická a pouze nás může upozornit na přítomnost patologického děje v oblasti tureckého sedla. K příznakům patří zejména rozšíření, sklerotizace nebo destrukce spodiny tureckého sedla [7,10]. Mnohem cennější informace nám přináší vyšetření počítačovou tomografií (CT), resp. vyšetření MRI. CT vyšetření obvykle prokazuje izodenzní nebo hyperdenzní útvar, který se homogenně nebo nehomogenně (hemoragie, cystická degenerace nebo nekrózy) sytí po podání kontrastní látky [4]. Nejčastějšími nálezy u metastatického postižení hypofýzy při MRI vyšetření jsou ztlustění stopky hypofýzy, ztráta hypersignality neurohypofýzy, izosignálnost na T1 i T2 vážených skenech, invaze do kavernózního splavu, sutkovitý tvar nebo zaškrcení tumoru v místě diafragmatického hiátu, infiltrace hypotalamu nebo optického nervu, zvýšené sycení tvrdé pleny mozkové a sklerotické změny v okolí tureckého sedla [2,9,11]. Habu et al publikovali retrospektivní dotazníkovou studii s kohortou 185 pacientů s metastatickým postižením hypofýzy a nejtypičtějším nálezem byla ztráta hypersignality neurohypofýzy (82,3 %) a ztlustění stopky hypofýzy [9]. Hypersignálnost neurohypofýzy je vysvětlována vyšší koncentrací fosfolipidů nebo přítomností sekrečních granul v pituicitách. A proto by ztráta hypersignality na T1 vážených skenech mohla být charakteristickým znakem metastatického postižení zadního laloku hypofýzy [13].

Terapie metastatického postižení je multimodální a skládá se z chirurgie, radioterapie, chemoterapie a hormonální terapie. Chirurgická terapie zahrnuje transnazální transsfenoidální přístup (endoskopická nebo mikroskopická technika) nebo přístup z kraniotomie. Volba přístupu závisí na vyjádřených příznacích a uložení tumoru (supraselární šíření do kavernózního splavu, subfrontálně). Na našem pracovišti při transnazálním transsfenoidálním přístupu využíváme endoskopickou techniku. Chirurgická terapie se využívá samostatně nebo v kombinaci s radioterapií a umožňuje odebrání bioptického vzorku a dekomprese nervových struktur [146]. Vět-

šina studií potvrzuje po operačním výkonu zlepšení zraku a zmírnění bolesti hlavy [2,4,10,11,146]. Ostatní příznaky jako diplopie nebo panhypopituitarismus zůstávají chirurgickou terapií neovlivněny. Zoli et al publikovali soubor 15 pacientů operovaných pro metastatické postižení hypofýzy. U 12 pacientů došlo ke zlepšení zraku, u pěti ustoupily bolesti hlavy, ale u žádného z operovaných nedošlo ke zlepšení hormonální funkce předního laloku hypofýzy [2]. Jak potvrzuje většina studií, chirurgická terapie sama nebo v kombinaci s radioterapií nevede k celkovému prodloužení přežití, ale zmírňuje příznaky a zlepšuje kvalitu života [2,4,7,147]. Lin et al dokonce ve své práci uvádějí, že u pacientů, kteří absolvovali lokální terapii, dochází k signifikantnímu prodloužení přežití [16]. Radioterapie nebo radiochirurgie – sama o sobě nebo v kombinaci s chemoterapií – bývá iniciální terapií zejména u pacientů s pokročilým metastatickým postižením [4]. Limitací radioterapie jsou záření indukované nežádoucí účinky. Habu et al uvádějí frekvenci komplikací 6,7 %. Mezi nejčastější komplikace patří zvracení, hypopituitarismus, diabetes insipidus a poškození zraku [9].

Prognóza i přes veškerou terapii zůstává špatná a závisí na typu onkologického onemocnění. K metastatickému postižení hypofýzy dochází většinou v pokročilých stádiích onemocnění [7]. Délka přežití se pohybuje v rozmezí 1–100 měsíců od stanovení metastatického postižení hypofýzy. Pacienti starší 70 let a s karcinomem plic mají významně kratší dobu přežití oproti pacientům mladším a s jiným typem nádoru [4,9]. Nejdelší publikovaná doba přežití je více než 8 let od diagnózy metastatického postižení hypofýzy [53].

Závěr

Metastatické postižení hypofýzy se v klinické praxi vyskytuje zřídka a tvoří pouze 1 % z operovaných nádorů hypofýzy. Charakteristickým prvotním příznakem je diabetes insipidus. Terapie metastatického postižení hypofýzy kombinuje chirurgii, radioterapii, chemoterapii a hormonální léčbu. Chirurgická terapie sama nebo v kombinaci s radioterapií nevede k celkovému prodloužení přežití, ale

zmírňuje příznaky a zlepšuje kvalitu života. Celková prognóza závisí na typu nádoru a věku nemocného. I přes veškerou dostupnou terapii zůstává průměrné přežití kolem 12 měsíců od stanovení diagnózy metastatického postižení hypofýzy.

Literatura

- Benjamin L. A cancer case. *Virchows Arch Path Anat* 1857; 12: 566–569. doi: 10.1007/BF01950081.
- Zoli M, Mazzatenta D, Faustini-Fustini M et al. Pituitary metastases: role of surgery. *World Neurosurg* 2013; 79(2): 327–330. doi: 10.1016/j.wneu.2012.03.018.
- McCormick PC, Post KD, Kandji AD et al. Metastatic carcinoma to the pituitary gland. *Br J Neurosurg* 1989; 3(1): 71–79.
- Komninos J, Vlassopoulou V, Protapapa D et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 574–580.
- Committee of the Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984–2000). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003; 43: 1–111.
- Max MB, Deck MD, Rottenberg DA. Pituitary metastasis: incidence in cancer patients and clinical differentiation from pituitary adenoma. *Neurology* 1981; 31(8): 998–1002.
- Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus* 2004; 16(4): E8.
- Ntyonga-Pono MP, Thomopoulos P, Luton JP. Pituitary metastases. 3 cases. *Presse Med* 1999; 28(29): 1567–1571.
- Habu M, Tokimura H, Hirano H et al. Pituitary metastases: current practice in Japan. *J Neurosurg* 2015; 123(4): 998–1007. doi: 10.3171/2014.12.JNS14870.
- Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg* 1998; 89(1): 69–73.
- Ismail E, Issam L, Hamid M. Pituitary metastasis of rhabdomyosarcoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2014; 8: 144. doi: 10.1186/1752-1947-8-144.
- Sogani J, Yang W, Lavi E et al. Sellar collision tumor involving metastatic lung cancer and pituitary adenoma: radiologic-pathologic correlation and review of the literature. *Clin Imaging* 2014; 38(3): 318–321. doi: 10.1016/j.clinimag.2013.12.010.
- Jung JW, Noh GY, Lee TH et al. Polyuria and polydipsia in a patient with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2007; 8(9): 565–567. doi: 10.3816/CLC.2007.n.044.
- Rajput R, Bhansali A, Dutta P et al. Pituitary metastasis masquerading as non-functioning pituitary adenoma in a woman with adenocarcinoma lung. *Pituitary* 2006; 9(2): 155–157.
- Feghaly J, Astras G. Diagnosis and management of isolated pituitary metastasis from adenocarcinoma of unknown origin presenting as loss of libido. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: pii: bcr2014208735. doi: 10.1136/bcr-2014-208735.
- Lin CY, Huang WK, Chung FT et al. Prognostic factors in cancer patients with symptomatic pituitary metastasis: a clinical case study. *Anticancer Res* 2015; 35(2): 983–987.
- Altay T, Krisht KM, Couldwell WT. Sellar and parasellar metastatic tumors. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 647256. doi: 10.1155/2012/647256.
- Aung TH, Po YC, Wong WK. Hepatocellular carcinoma with metastasis to the skull base, pituitary gland, sphenoid sinus, and cavernous sinus. *Hong Kong Med J* 2002; 8(1): 48–51.
- Azambuja E, Piccart MJ, Awada A. Long-term survival in pituitary metastasis from breast cancer. *Breast* 2006; 15(3): 446–447.
- Barbaro D, Desogus N, Boni G. Pituitary metastasis of thyroid cancer. *Endocrine* 2013; 43(3): 485–493. doi: 10.1007/s12020-012-9806-9.
- Bell CD, Kovacs K, Horvath E et al. Papillary carcinoma of thyroid metastatic to the pituitary gland. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(7): 935–938.
- Gurling KJ, Scott GB, Baron DN. Metastases in pituitary tissue removed at hypophysectomy in women with mammary carcinoma. *Br J Cancer* 1957; 11(4): 519–522.
- Hirsch D, Benbassat CA, Drozd T et al. Pituitary and bilateral adrenal enlargement: an unusual presentation of hepatocellular carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(5): 454–458.
- Burkhardt T, Henze M, Kluth LA et al. Surgical management of pituitary metastases. *Pituitary* 2016; 19(1): 11–18. doi: 10.1007/s11102-015-0676-z.
- Saeki N, Murai H, Kubota M et al. Oedema along the optic tracts due to pituitary metastasis. *Br J Neurosurg* 2001; 15(6): 523–526.
- Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Flaris N et al. Pituitary metastasis of follicular thyroid carcinoma. *Horm Res* 2004; 61(4): 190–192.
- Granata A, Viola G, Privitera C et al. Smoking, polyuria and impaired vision. *Clin Nephrol* 2007; 67(1): 49–52.
- McCutcheon IE, Waguespack SG, Fuller GN et al. Metastatic melanoma to the pituitary gland. *Can J Neurol Sci* 2007; 34(3): 322–327.
- Santarap L, Gagel RF, Sherman SI et al. Diabetes insipidus and panhypopituitarism due to intrasellar metastasis from medullary thyroid cancer. *Head Neck* 2009; 31(3): 419–423. doi: 10.1002/hed.20911.
- Simmons JD, Pinson TW, Donnellan KA et al. A rare case of a 1.5 mm papillary microcarcinoma of the thyroid presenting with pituitary metastasis. *Am Surg* 2010; 76(3): 336–338.
- Belfquih H, Akhaddar A, Elmoustarchid B et al. Pituitary metastasis revealed by a chiasma syndrome. *Headache* 2012; 52(5): 820–821. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01805.x.
- Senetta R, Castellano I, Garbossa D et al. Pituitary metastasis of an unknown neuroendocrine breast carcinoma mimicking a pituitary adenoma. *Pathology* 2013; 45(4): 422–424. doi: 10.1097/PAT.0b013e328360dfd1.
- Gormally JF, Izard MA, Robinson BG et al. Pituitary metastasis from breast cancer presenting as diabetes insipidus. *BMJ Case Rep* 2014; pii: bcr2014203683. doi: 10.1136/bcr-2014-203683.
- Mao JF, Zhang JL, Nie M et al. Diabetes insipidus as the first symptom caused by lung cancer metastasis to the pituitary glands: clinical presentations, diagnosis, and management. *J Postgrad Med* 2011; 57(4): 302–306. doi: 10.4103/0022-3859.90080.
- Shah N, Cavanagh Y, Shaaban H et al. An unusual initial presentation of hepatocellular carcinoma as a sellar mass. *J Nat Sci Biol Med* 2015; 6(2): 471–474. doi: 10.4103/0976-9668.160045.
- Salpietro FM, Romano A, Alafaci C et al. Pituitary metastasis from uterine cervical carcinoma: a case presenting as diabetes insipidus. *Br J Neurosurg* 2000; 14(2): 156–159.
- Couldwell WT, Chandrasoma PT, Weiss MH. Pituitary gland metastasis from adenocarcinoma of the prostate. Case report. *J Neurosurg* 1989; 71(1): 138–140.
- Dutta P, Bhansali A, Shah VN et al. Pituitary metastasis as a presenting manifestation of silent systemic malignancy: a retrospective analysis of four cases. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15 (Suppl 3): S242–S245. doi: 10.4103/2230-8210.84875.
- Madronio EB, Lantion-Ang FL. The tale of two tumours: an undiagnosed case of papillary thyroid carcinoma. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: pii: bcr0820114604. doi: 10.1136/bcr.08.2011.4604.
- Ersoy R, Topaloglu O, Aydin C et al. Pituitary metastasis of breast cancer confirmed by fluorine-18 fluorodeoxy-

- glucose positron emission tomography: a case report. *J Endocrinol Invest* 2007; 30(6): 532–533.
41. Poursadegh Fard M, Borhani Haghighi A, Bagheri MH. Breast cancer metastasis to pituitary infundibulum. *Iran J Med Sci* 2011; 36(2): 141–144.
 42. Feletti A, Marton E, Rossi S et al. Pituitary metastasis of Merkel cell carcinoma. *J Neurooncol* 2010; 97(2): 295–299. doi: 10.1007/s11060-009-0025-z.
 43. Fridley J, Adams G, Rao V et al. Small cell lung cancer metastasis in the pituitary gland presenting with seizures and headache. *J Clin Neurosci* 2011; 18(3): 420–422. doi: 10.1016/j.jocn.2010.05.006.
 44. Furuta S, Hatakeyama T, Zenke K et al. Pituitary metastasis from carcinoma of the urinary bladder mimicking pituitary apoplexy – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999; 39(2): 165–168.
 45. Goglia U, Ferone D, Sidoti M et al. Treatment of a pituitary metastasis from a neuroendocrine tumour: case report and literature review. *Pituitary* 2008; 11(1): 93–102.
 46. Grossman R, Maimon S, Levite R et al. Multimodal treatment of hemorrhagic pituitary metastasis as first manifestation of renal cell carcinoma. *World Neurosurg* 2013; 79(5–6): 798.E1–5. doi: 10.1016/j.wneu.2012.09.006.
 47. Bhatoo HS, Badwal S, Dutta V et al. Pituitary metastasis from medullary carcinoma of thyroid: case report and review of literature. *J Neurooncol* 2008; 89(1): 63–67. doi: 10.1007/s11060-008-9586-5.
 48. He W, Chen F, Dalm B et al. Metastatic involvement of the pituitary gland: a systematic review with pooled individual patient data analysis. *Pituitary* 2015; 18(1): 159–168. doi: 10.1007/s11102-014-0552-2.
 49. Ito I, Ishida T, Hashimoto T et al. Hypopituitarism due to pituitary metastasis of lung cancer: case of a 21-year-old man. *Intern Med* 2001; 40(5): 414–417.
 50. Johnston PC, Black NR, McLroy J et al. Hypopituitarism as the presenting feature of bronchogenic carcinoma with metastases to the pituitary gland. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(1): 167–169. doi: 10.4103/2230-8210.107876.
 51. Kam J, Kam J, Mann GB et al. Solitary pituitary metastasis from HER2-positive breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017; 13(2): e181–e184. doi: 10.1111/ajco.12353.
 52. Kanayama S, Matsuno A, Nagashima T et al. Symptomatic pituitary metastasis of malignant thymoma. *J Clin Neurosci* 2005; 12(8): 953–956.
 53. Kano H, Niranjana A, Kondziolka D et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary metastases. *Surg Neurol* 2009; 72(3): 248–255. doi: 10.1016/j.surneu.2008.06.003.
 54. Kim YH, Lee BJ, Lee KJ et al. A case of pituitary metastasis from breast cancer that presented as left visual disturbance. *J Korean Neurosurg Soc* 2012; 51(2): 94–97. doi: 10.3340/jkns.2012.51.2.94.
 55. Koshimoto Y, Maeda M, Naiki H et al. MR of pituitary metastasis in a patient with diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16 (Suppl 4): 971–974.
 56. Kruljac I, Cerina V, Pečina H et al. Pituitary metastasis presenting as ischemic pituitary apoplexy following heparin-induced thrombocytopenia. *Endocr Pathol* 2012; 23(4): 264–267. doi: 10.1007/s12022-012-9224-9.
 57. Kurkjian C, Armor JF, Kamble R et al. Symptomatic metastases to the pituitary infundibulum resulting from primary breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2005; 10(3): 191–194.
 58. Lau G, Tan SY, Chiang G et al. Bronchioloalveolar carcinoma with metastasis to the pituitary gland: a case report. *J Clin Pathol* 1998; 51(12): 931–934.
 59. Leung GK, Chow WS, Tan KC et al. Metastatic melanoma of the pituitary gland. Case report. *J Neurosurg* 2003; 99(5): 913–915.
 60. Luu ST, Billing K, Crompton JL et al. Clinicopathological correlation in pituitary gland metastasis presenting as anterior visual pathway compression. *J Clin Neurosci* 2010; 17(6): 790–793. doi: 10.1016/j.jocn.2009.09.044.
 61. Mansoor Q, Carey PE, Adams W. A rare ophthalmic presentation of pituitary metastases. *BMJ Case Rep* 2012; 2012: pii: bcr1120115145. doi: 10.1136/bcr.11.2011.5145.
 62. Matsuda R, Chiba E, Kawana I et al. Central diabetes insipidus caused by pituitary metastasis of lung cancer. *Intern Med* 1995; 34(9): 913–918.
 63. Mathioudakis N, Quinones-Hinojosa A, Salvatori R et al. A lifelong smoker with hypopituitarism: rethinking the hypothesis of a tumor in the hypophysis. *Case Rep Med* 2012; 2012: 853568. doi: 10.1155/2012/853568.
 64. Peppia M, Papaxoinis G, Xiros N et al. Panhypopituitarism due to metastases to the hypothalamus and the pituitary resulting from primary breast cancer: a case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2009; 9(4): E4–E7. doi: 10.3816/CBC.2009.n.047.
 65. Moreno-Perez O, Peiró FM, López P et al. An isolated pituitary metastasis as presentation of a differentiated hepatocellular carcinoma mimicking a nonfunctioning macroadenoma. *J Endocrinol Invest* 2007; 30(5): 428–433.
 66. Mori Y, Kobayashi T, Shibamoto Y. Stereotactic radiosurgery for metastatic tumors in the pituitary gland and the cavernous sinus. *J Neurosurg* 2006; 105 (Suppl): 37–42.
 67. Nasr C, Mason A, Mayberg M et al. Acromegaly and somatotroph hyperplasia with adenomatous transformation due to pituitary metastasis of a growth hormone-releasing hormone-secreting pulmonary endocrine carcinoma. *Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4776–4780.
 68. Ochiai H, Nakano S, Goya T et al. Pituitary metastasis of thyroid follicular adenocarcinoma – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1992; 32(11): 851–853.
 69. Pallud J, Nataf F, Roujeau T et al. Intraventricular haemorrhage from a renal cell carcinoma pituitary metastasis. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147(9): 1003–1004.
 70. Ratti M, Passalacqua R, Poli R et al. Pituitary gland metastasis from rectal cancer: report of a case and literature review. *Springerplus* 2013; 2: 467. doi: 10.1186/2193-1801-2-467.
 71. Shimoni I, Hadani M, Nass D et al. Malignant bronchial carcinoid tumor metastatic to the pituitary in a thyroid carcinoma patient: successful treatment with surgery, radiotherapy and somatostatin analog. *Pituitary* 2004; 7(1): 51–57.
 72. Spinelli GP, Lo Russo G, Miele E et al. Breast cancer metastatic to the pituitary gland: a case report. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 137. doi: 10.1186/1477-7819-10-137.
 73. Stojanović M, Pekić S, Doknić M et al. What's in the Image? Pituitary Metastasis from Papillary Carcinoma of the Thyroid: A Case Report and a Comprehensive Review of the Literature. *Eur Thyroid J* 2013; 1(4): 277–284. doi: 10.1159/000343910.
 74. Takigawa T, Matsumaru Y, Hayakawa M et al. Transarterial embolization with use of lipiodol and gelatin sponge for active nasal bleeding from hepatocellular carcinoma metastasis in the pituitary gland. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51 (8): 592–595.
 75. Teears RJ, Silverman EM. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer* 1975; 36(1): 216–220.
 76. Thewjitcharoen Y, Shuangshoti S, Lerdlum S et al. Colorectal cancer manifesting with metastasis to prolactinoma: report of a case involving symptoms mimicking pituitary apoplexy. *Intern Med* 2014; 53(17): 1965–1969.
 77. Rozen WM, Mann GB. Angiosarcoma arising in an unirradiated breast with subsequent pituitary metastasis. *Clin Breast Cancer* 2007; 7(10): 811–813.
 78. Yang L, Yu SY, Hu GY. Pituitary metastasis from a renal cell carcinoma progressed after sorafenib treatment. *Chin J Cancer* 2013; 32(6): 353–356. doi: 10.5732/cjc.012.10184.
 79. Kawamura J, Tsukamoto K, Yamakawa K et al. Diabetes insipidus due to pituitary metastasis from bladder cancer. *Urol Int* 1991; 46(2): 217–220.
 80. Beckett DJ, Gama R, Wright J et al. Renal carcinoma presenting with adrenocortical insufficiency due to a pituitary metastasis. *Ann Clin Biochem* 1998; 35(Pt 4): 542–544.
 81. Sioutos P, Yen V, Arbit E. Pituitary gland metastases. *Ann Surg Oncol* 1996; 3(1): 94–99.
 82. Prodam F, Pagano L, Belcastro S et al. Pituitary metastases from follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010; 20(7): 823–830. doi: 10.1089/thy.2009.0256.
 83. Weil RJ. Pituitary metastasis. *Arch Neurol* 2002; 59(12): 1962–1963.
 84. Vianello F, Mazzarotto R, Tacaliti A et al. Follicular thyroid carcinoma with metastases to the pituitary causing pituitary insufficiency. *Thyroid* 2011; 21(8): 921–925. doi: 10.1089/thy.2010.0335.
 85. Cohen MM, Lessell S. Chiasmal syndrome due to metastasis. *Arch Neurol* 1979; 36(9): 565–567. doi: 10.1001/archneur.1979.00500450059010.
 86. Lim W, Lim DS, Chng CL et al. Thyroid carcinoma with pituitary metastases: 2 case reports and literature review. *Case Rep Endocrinol* 2015; 2015: 252157. doi: 10.1155/2015/252157.
 87. Johnson PM, Atkins HL. Functioning metastasis of thyroid carcinoma in the sella turcica. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 1126–1130.
 88. Sziklas JJ, Mathews J, Spencer RP et al. Thyroid carcinoma metastatic to pituitary. *J Nucl Med* 1985; 26(9): 1097.
 89. Masiukiewicz US, Nakhbandi IA, Stewart AF et al. Papillary thyroid carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Thyroid* 1999; 9(10): 1023–1027.
 90. Simon N, Quyyumi SA, Rothman JG. Follicular thyroid cancer presenting as a sellar mass: case report and review of the literature. *Endocr Pract* 2004; 10(1): 62–66.
 91. Yilmazlar S, Kocaeli H, Cordan T. Sella turcica metastasis from follicular carcinoma of thyroid. *Neurol Res* 2004; 26(1): 74–78.
 92. Bobinski M, Greco CM, Schrot RJ. Giant intracranial medullary thyroid carcinoma metastasis presenting as apoplexy. *Skull Base* 2009; 19(5): 359–362. doi: 10.1055/s-0029-1220202.
 93. Conway A, Wiernik A, Rawal A et al. Occult primary medullary thyroid carcinoma presenting with pituitary and parotid metastases: case report and review of the literature. *Endocr Pathol* 2012; 23(2): 115–122. doi: 10.1007/s12022-012-9200-4.
 94. Huang MC, Lee LS, Ho DM et al. A metastatic pituitary carcinoid tumor successfully treated with gamma knife radiosurgery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2001; 64(7): 414–418.
 95. Agarwal KK, Sharma P, Singla S et al. A rare case of non-small cell lung cancer metastasizing to the pituitary gland: detection with (18)F-FDG PET-CT. *Clin Nucl Med* 2014; 39(5): e318–e319. doi: 10.1097/RLU.0b013e31828da679.
 96. McCutcheon IE, Kitagawa RH, Sherman SI et al. Adenocarcinoma of the salivary gland metastatic to the pituitary gland: case report. *Neurosurgery* 2001; 48(5): 1161–1165.
 97. Alacacioglu A, Oztup I, Fidan F et al. Diabetes insipidus caused by pituitary gland metastasis accompanied by iris metastasis of small cell lung cancer: case presentation and review of the literature. *Tumori* 2008; 94(5): 765–768.
 98. Arai A, Morishita A, Hanada Y et al. Solitary metastatic tumor within the optic chiasm – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50(2): 158–161.
 99. Gunn GB, Villa RD, Sedler RR et al. Nasopharyngeal carcinoma metastasis to the pituitary gland: a case report and literature review. *J Neurooncol* 2004; 68(1): 87–90.
 100. Bret P, Jouve A, Madarassy G et al. Visceral cancer metastasis to pituitary adenoma: report of two cases. *Surg Neurol* 2001; 55(5): 284–290.
 101. Sturm I, Kirschke S, Krah D et al. Panhypopituitarism in a patient with breast cancer. *Oncologie* 2004; 27(5): 480–482.

102. Eksi MS, Hasanov T, Yilmaz B et al. Isolated metastasis of breast cancer to the pituitary gland. *Neurol India* 2014; 62(1): 70–71. doi: 10.4103/0028-3886.128322.
103. Gilard V, Alexandru C, Proust F et al. Pituitary metastasis: is there still a place for neurosurgical treatment? *J Neurooncol* 2016; 126(2): 219–224. doi: 10.1007/s11060-015-1967-y.
104. Gulsin GS, Jacobs ML, Gohil S et al. Competing interests in a lung cancer with metastasis to the pituitary gland: syndrome of inappropriate ADH secretion versus diabetes insipidus. *Oxf Med Case Reports* 2016; 2016(6): 125–129. doi: 10.1093/omcr/omw044.
105. Gur C, Lalazar G, Salmon A et al. Metastatic pancreatic neuroendocrine tumor presenting as a pituitary space occupying lesion: a case report. *Pituitary* 2008; 11(3): 293–297.
106. Huang YY, Lin SF, Dunn P et al. Primary pituitary lymphoma presenting as hypophysitis. *Endocr J* 2005; 52(5): 543–549.
107. D Hughes J, Retzlaff A, Sims J et al. Adenoid Cystic Carcinoma Metastatic to the Pituitary: A Case Report and Discussion of Potential Diagnostic Value of Magnetic Resonance Elastography in Pituitary Tumors. *World Neurosurg* 2016; 91: 669.e11–4. doi: 10.1016/j.wneu.2016.03.044.
108. Chikani V, Lambie D, Russell A et al. Pituitary metastases from papillary carcinoma of thyroid: a case report and literature review. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2013; 2013: 130024. doi: 10.1530/EDM-13-0024.
109. Prpić M, Fröbe A, Zdravec D et al. Initial symptomatic pituitary metastasis in a patient with prostate foamy gland carcinoma: tailoring safe and effective therapy. *Acta Clin Croat* 2015; 54(2): 243–248.
110. Karamouzian MV, Melachrinou M, Fratzoglou M et al. Hepatocellular carcinoma metastasis in the pituitary gland: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2003; 63(2): 173–177.
111. Kawamata T, Harashima S, Kubo O et al. Intracellular remote metastasis from adenoid cystic carcinoma of parotid gland: case report. *Endocr J* 2006; 53(5): 659–663.
112. Lin EY, Hsieh CT, Lin CS et al. Keyhole surgery for isolated pituitary stalk metastatic tumors: a case report and review of the literature. *Minim Invasive Neurosurg* 2008; 51(4): 222–224. doi: 10.1055/s-2008-1062742.
113. Kramer CK, Ferreira N, Silveiro SP et al. Pituitary gland metastasis from renal cell carcinoma presented as a non-functioning macroadenoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54(5): 498–501.
114. Magalhães JF, Bacchin RP, Costa PS et al. Breast cancer metastasis to the pituitary gland. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(8): 869–872.
115. Marmouch H, Arfa S, Mohamed SC et al. An acute adrenal insufficiency revealing pituitary metastases of lung cancer in an elderly patient. *Pan Afr Med J* 2016; 23: 34. doi: 10.11604/pamj.2016.23.34.8905.
116. Masui K, Yonezawa T, Shinji Y et al. Pituitary apoplexy caused by hemorrhage from pituitary metastatic melanoma: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53(10): 695–698.
117. Nassiri F, Cusimano M, Rotondo F et al. Neuroendocrine tumor of unknown origin metastasizing to a growth hormone-secreting pituitary adenoma. *World Neurosurg* 2012; 77(1): 201.e9–201.e12. doi: 10.1016/j.wneu.2011.02.017.
118. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E et al. The Complete Response to Targeted Drugs Without Surgery or Radiotherapy: A Case of Pituitary Metastasis From Renal Cell Carcinoma. *Acta Med Iran* 2016; 54(9): 617–619.
119. Piedra MP, Brown PD, Carpenter PC et al. Resolution of diabetes insipidus following gamma knife surgery for a solitary metastasis to the pituitary stalk. Case report. *J Neurosurg* 2004; 101(6): 1053–1056.
120. Uzal MC, Kocak Z, Doganay L et al. Pituitary metastasis mimicking a macroadenoma from carcinoma of the larynx: a case report. *Tumori* 2001; 87(6): 451–454.
121. Pozzessere D, Zafarana E, Buccoliero AM et al. Gastric cancer metastatic to the pituitary gland: a case report. *Tumori* 2007; 93(2): 217–219.
122. Ravník J, Smigoc T, Bunc G et al. Hypophyseal metastases: a report of three cases and literature review. *Neurol Neurochir Pol* 2016; 50(6): 511–516. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.08.007.
123. Siqueira PF, Mathez AL, Pedretti DB et al. Pituitary metastasis of lung neuroendocrine carcinoma: case report and literature review. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59(6): 548–553. doi: 10.1590/2359-3997000000139.
124. Tamer G, Kartal I, Aral F et al. Pituitary infiltration by non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 9293. doi: 10.1186/1752-1947-3-9293.
125. Tamura T, Kawamura Y, Ikeda K et al. Hepatocellular carcinoma metastasis to the brain mimicking primary pituitary tumor around the sella turcica. *Clin J Gastroenterol* 2013; 6(4): 319–325. doi: 10.1007/s12328-013-0384-z.
126. Tanaka T, Hiramatsu K, Nosaka T et al. Pituitary metastasis of hepatocellular carcinoma presenting with panhypopituitarism: a case report. *BMC Cancer* 2015; 15: 863. doi: 10.1186/s12885-015-1831-7. doi: 10.1186/s12885-015-1831-7.
127. Wang A, Carberry N, Solli E et al. Metastatic Mantle Cell Lymphoma to the Pituitary Gland: Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol* 2016; 9(1): 25–32. doi: 10.1159/000443682.
128. Williams MD, Asa SL, Fuller GN. Medullary thyroid carcinoma metastatic to the pituitary gland: an unusual site of metastasis. *Ann Diagn Pathol* 2008; 12(3): 199–203. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2006.08.007.
129. Yilmaz H, Kaya M, Can M et al. Metastatic prostate adenocarcinoma presenting central diabetes insipidus. *Case Rep Med* 2012; 2012: 452149. doi: 10.1155/2012/452149.
130. Yokoyama T, Yoshino A, Katayama Y et al. Metastatic pituitary tumor from renal cell carcinoma treated by fractionated stereotactic radiotherapy – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44(1): 47–52.
131. Abe T, Matsumoto K, Iida M et al. Malignant carcinoid tumor of the anterior mediastinum metastasis to a prolactin-secreting pituitary adenoma: a case report. *Surg Neurol* 1997; 48(4): 389–394.
132. Sanguinetti CM, Marchesani F, Bichi-Secchi E et al. Neurogenic diabetes insipidus: an unusual clinical presentation of small cell lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48(2): 130–133.
133. Losa M, Grasso M, Giugni E et al. Metastatic prostatic adenocarcinoma presenting as a pituitary mass: shrinkage of the lesion and clinical improvement with medical treatment. *Prostate* 1997; 32(4): 241–245.
134. Noseda A, Louis O, Mockel J et al. Diabetes insipidus from metastatic oat cell carcinoma: recovery after brain irradiation. *Am J Med Sci* 1985; 289(1): 27–30.
135. Juneau P, Schoene WC, Black P. Malignant tumors in the pituitary gland. *Arch Neurol* 1992; 49(5): 555–558.
136. James RL Jr, Arsenis G, Stoler M et al. Hypophyseal metastatic renal cell carcinoma and pituitary adenoma. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1984; 76(2): 337–340.
137. Takei H, Buckleir L, Goodman JC et al. Intraoperative cytologic diagnosis of symptomatic carcinoma (pulmonary small cell carcinoma) metastatic to the pituitary gland: a case report. *Acta Cytol* 2007; 51(4): 637–641.
138. Eloy P, Evrard AS, Donckier J et al. Metastasis of a small cell carcinoma from undetected origin to the pituitary gland – the otolaryngologist's view. *B-ENT* 2005; 1(3): 159–163.
139. Paulus P, Paridaens R, Mockel J et al. Argrophilic breast carcinoma, single metastasis to the pituitary gland. *Bull Cancer* 1990; 77(4): 377–384.
140. Rossi ML, Bevan JS, Fleming KA et al. Pituitary metastasis from malignant bronchial carcinoid. *Tumori* 1988; 74(1): 101–105.
141. Eick JJ, Bell KA, Stephan MT et al. Metastatic renal cell carcinoma presenting as an intrasellar mass on computerized tomography. *J Urol* 1985; 134(1): 128–130.
142. Makaryus AN, McFarlane SI. Diabetes insipidus: diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(1): 65–71.
143. Kimmel DW, O'Neill BP. Systemic cancer presenting as diabetes insipidus. Clinical and radiographic features of 11 patients with a review of metastatic-induced diabetes insipidus. *Cancer* 1983; 52(12): 2355–2358.
144. Leramo OB, Booth JD, Zinman B et al. Hyperprolactinemia, hypopituitarism, and chiasmal compression due to carcinoma metastatic to the pituitary. *Neurosurgery* 1981; 8(4): 477–480.
145. Houck WA, Olson KB, Horton J. Clinical features of tumor metastasis to the pituitary. *Cancer* 1970; 26(3): 656–659.
146. Branch CL Jr, Laws ER Jr. Metastatic tumors of the sella turcica masquerading as primary pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65(3): 469–474.
147. Chiang MF, Brock M, Patt S. Pituitary metastases. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1990; 33(4): 127–131.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 20. 6. 2017 ve FN Motol v Praze naleznete na **www.linkos.cz**.

Hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie s modulovanou intenzitou u pokročilých nádorů hlavy a krku – prediktivní faktory celkového přežití

Intensity Modulated Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy to Treat Advanced Head and Neck Cancer – Predictive Factors of Overall Survival

Cvek J.¹, Knybel L.¹, Stránský J.², Matoušek P.³, Res O.², Zeleník K.³, Otáhal B.¹, Molenda L.¹, Skácelíková E.¹, Stieberová N.¹, Čermáková Z.¹, Feltl D.⁴

¹ Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

² Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF OU a FN Ostrava

³ Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF OU a FN Ostrava

⁴ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Cíl: Cílem této práce je zhodnocení toxicity a prognostických faktorů celkového přežití (overall survival – OS) při použití hyperfrakcionované akcelerované radioterapie s modulovanou intenzitou u pacientů s pokročilými nádory hlavy a krku nevhodných ke konkomitantní radiochemoterapii. **Metodika:** Od května 2008 do dubna 2013 bylo léčeno 122 pacientů s lokálně pokročilým nemetastazujícím spinocelulárním karcinomem hrtanu (14 %), hypofaryngu (30 %), orofaryngu (30 %) a dutiny ústní (27 %). Střední věk, KPS (Karnofského performance status) a GTV (gross tumor volume) byly 63 let (46–87 let), 80 % (50–100 %) a 46 ml (5–250 ml). Střední dávka radioterapie byla 72,6 Gy (62–77) a 1,4–1,5 Gy na oblast GTV (primární tumor a lymfadenopatie) s lemem 0,7 cm a 55 Gy a 1,1 Gy na regionální lymfatické oblasti s lemem 0,3 cm. Pomocí lineárního urychlovače 6 MeV byla doručena léčebná dávka 2× denně s přestávkami 6–8 hod. OS bylo zhodnoceno Kaplan-Meierovou metodou. Prediktory OS byly analyzovány pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. **Výsledky:** Průměrná doba radioterapie trvala 37 dní (32–45 dní). Výskyt akutní toxicity 3. stupně byl 62 % na sliznicích (dutina ústní, hltan) a 0 % na kůži. Konfluentní zánět sliznice se zotavil ve všech případech do 21 dní. Stupeň toxicity 4 nebo 5 nebyl zaznamenán. U pacientů v kompletní remisi není žádná závislost na PEG (perkutánní endoskopické gastrostomii). Jednoleté a 2leté OS bylo 65, resp. 32 %. Multivariátní analýzou byly zjištěny negativní faktory OS – KPS horší než 80 % (RR 2,4, 95% CI 1,3–4,2; p = 0,004), jiný karcinom než orofaryngu nebo hrtanu (RR 2,0, 95% CI 1,1–3,5; p = 0,016) a velikost GTV (RR 1,006, 95% CI 1,001–1,011; p = 0,018). Dva roky po léčbě přežívá přibližně 30 % pacientů a výkonnostní stav před zahájením léčby je nejsilnějším faktorem pro OS. Další prediktory OS je potřeba hledat na molekulární úrovni.

Klíčová slova

nádory hlavy a krku – frakcionace radioterapie – analýza přežití – akcelerace – hyperfrakcionace

Tato práce byla podpořena RVO-FNOs/2016 (HPV status a jeho prediktivní a prognostický význam u primárních a sekundárních karcinomů hlavy a krku).

This work was supported by RVO-FNOs/2016 (HPV status as predictive and prognostic factor for primary and secondary head and neck cancer).

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.



Ing. Lukáš Knybel
Klinika onkologická
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava
e-mail: lukas.knybel@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 3. 2017

Přijato/Accepted: 19. 4. 2017

doi: 10.14735/amko2017282

Summary

Aim: The aim of this study was to evaluate overall survival (OS) and prognostic factors in patients ineligible for chemotherapy who were treated with a hyperfractionated accelerated schedule with simultaneous integrated boost. **Material and Methods:** From May, 2008, to April, 2013, 122 patients with locally advanced nonmetastatic squamous laryngeal (14%), hypopharyngeal (30%), oropharyngeal (30%), and oral cavity (27%) cancer were treated at our institution. The median age, Karnofsky Performance Status (KPS), and gross tumor volume (GTV) of the patients were 63 years (range, 46–87 years), 80% (range, 50–100%), and 46 ml (range, 5–250 ml), resp. The median total dose of radiotherapy was 72.6 Gy (range, 62–77 Gy) at 1.4–1.5 Gy per fraction, and 55 Gy at 1.1 Gy per fraction was delivered for GTV (primary and lymphadenopathy) with a margin of 0.7 cm and regional lymphatic areas with a margin of 0.3 cm. The dose was delivered 2x a day, with a 6–8 hour interval between doses, via a 6 MeV linear accelerator. OS was estimated using the Kaplan-Meier method, and predictors of OS were analyzed using Cox proportional hazards regression. **Results:** The median duration of the radiotherapy series was 37 days (range, 32–45 days). The incidence of grade 3 acute toxicity was 62% for mucosa (oral cavity and/or pharynx) and 0% for skin. Confluent mucositis cleared in all cases within 21 days. No grade 4 or 5 toxicities were recorded. PEG was introduced before treatment in 55 patients (45%). The 1- and 2-year OS was 65% and 32%, resp. KPS less than 80% (RR 2.4, 95% CI 1.3–4.2; $p = 0.004$), cancers other than oropharyngeal or laryngeal cancer (RR 2.0, 95% CI 1.1–3.5; $p = 0.016$), and capacity of high GTV (RR 1.006, 95% CI 1.001–1.011; $p = 0.017$) were found to be negative prognostic factors for OS. **Conclusion:** More than 30% of patients with poor prognosis survived for longer than 2 years. KPS before treatment was the strongest prognostic factor for better OS.

Key words

head and neck cancer – radiotherapy dose fractionation – survival analysis – acceleration – hyperfractionation

Úvod

Radioterapie zaujímá v léčbě nádorů hlavy a krku zásadní roli, ale i přes značný pokrok jsou léčebné výsledky stále neuspokojivé. Zlepšení celkového přežití (overall survival – OS) o 8 % je možno očekávat od přidání konkomitantní chemoterapie, event. biologické léčby [1], ale za cenu toxicity, která způsobuje nízký terapeutický index [2]. Vlastní účinnost radioterapie lze zvýšit na základě znalostí z radiobiologie a s využitím moderní ozařovací techniky [2]. Publikovaná metaanalýza klinických studií potvrdila, že je výhodné při ozařování volit alterované frakcionační režimy, zejména hyperfrakcionaci a akceleraci [3]. Kvalitnější ozaření cílového objemu za současného šetření okolních orgánů, tedy příznivějších dozimetrických vlastností, lze docílit použitím techniky IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou), a to zejména je-li naplánována jako konkomitantní integrovaný boost [4]. Tento protokol léčby integruje poznatky z radiobiologie a radiační fyziky, využívá tři výše uvedené výhody (hyperfrakcionace, akcelerace, dozimetrie), a je tedy teoretický předpoklad pro zvýšení terapeutického indexu, resp. zlepšení léčebných výsledků bez nutného zvýšení nežádoucích účinků. Cílem této práce je zhodnocení toxicity a prognostických faktorů OS u pacientů nevhodných ke konkomitantní chemoterapii.

Material a metody

V období od května 2008 do dubna 2013 bylo protokolem (hyperfrakcionovaná akcelerovaná radiotherapie s konkomitantním integrovaným boostem – HARTCIB) léčeno 122 pacientů s pokročilým nemetastatickým nádorem ORL oblasti. Mezi kritéria patří inoperabilní nemetastatický spinocelulární karcinom oro/hypofaryngu, hltanu nebo dutiny ústní; objemný primární tumor > 40 ml; Karnofského performance status (KPS) > 60; podepsaný informovaný souhlas; kontraindikace konkomitantního podávání chemoterapie. Perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG) byla před radioterapií zavedena 55 pacientům (45 %), kteří měli potíže s polykáním nebo měli váhový úbytek ≥ 10 % v posledních 3 měsících. Staging byl proveden pomocí standardních klinických a paraklinických procedur, podle potřeby byla před zahájením radiotherapie provedena sanace chrupu a nutriční intervence. PET, scintigrafie skeletu a CT břicha nebo hrudníku byly provedeny pouze ve vybraných případech.

Radioterapie

GTV (gross tumor volume) zahrnuje primární tumor a lymfatické uzliny určené pomocí CT a fyzikálního vyšetření a/nebo endoskopie. CTV (clinical target volume) zahrnoval GTV + 4 mm izometricky. Elektivní oblasti lymfatických uzlin zahrnují oboustranné spádové lymfatické oblasti uzlin II–V (I–V pro tu-

mory dutiny ústní). Bezpečnostní lem CTV-PTV (planning target volume) byl 3 mm. Řízení obrazem bylo prováděno pomocí cone beam CT v týdenních intervalech (častěji v případě zjištěných chyb v nastavení > 3 mm) (tab. 1).

Radioterapie probíhala 2x denně s pauzou min. 6 hod, celkem 10 frakcí týdně (50 frakcí v 5 týdnech). Primární tumor s lymfadenopatií (PTV_{tumor}) obdržel celkovou dávku 70–75 Gy à 1,4–1,5 Gy. Elektivní oblasti $PTV_{uninvolved}$ byly ozařeny dávkou 55 Gy à 1,1 Gy. Ozařovací plán byl normalizován na průměrnou dávku (D_{mean}). Bylo použito inverzní plánování (Precise PLAN® 2.11, Elekta, Crawley, UK) pro step-and-shoot IMRT 6 MeV. Požadavek na maximální dávku (D_{max}) míchy < 48 Gy byl splněn ve všech případech. Pokud bylo možné chránit příušní žlázy, byl požadavek na střední dávku < 26 Gy. Hltan, dutina ústní a hrtan byly definovány jako kritické struktury, pokud nebyla zjištěna nádorová infiltrace. V těchto případech byla střední hodnota dávky minimalizována na nejnižší možnou hodnotu bez konkrétních dávkově-objemových parametrů. Dolní čelist, mozkový kmen nebo brachiální plexus byly jako kritické struktury zakresleny ve specifických případech.

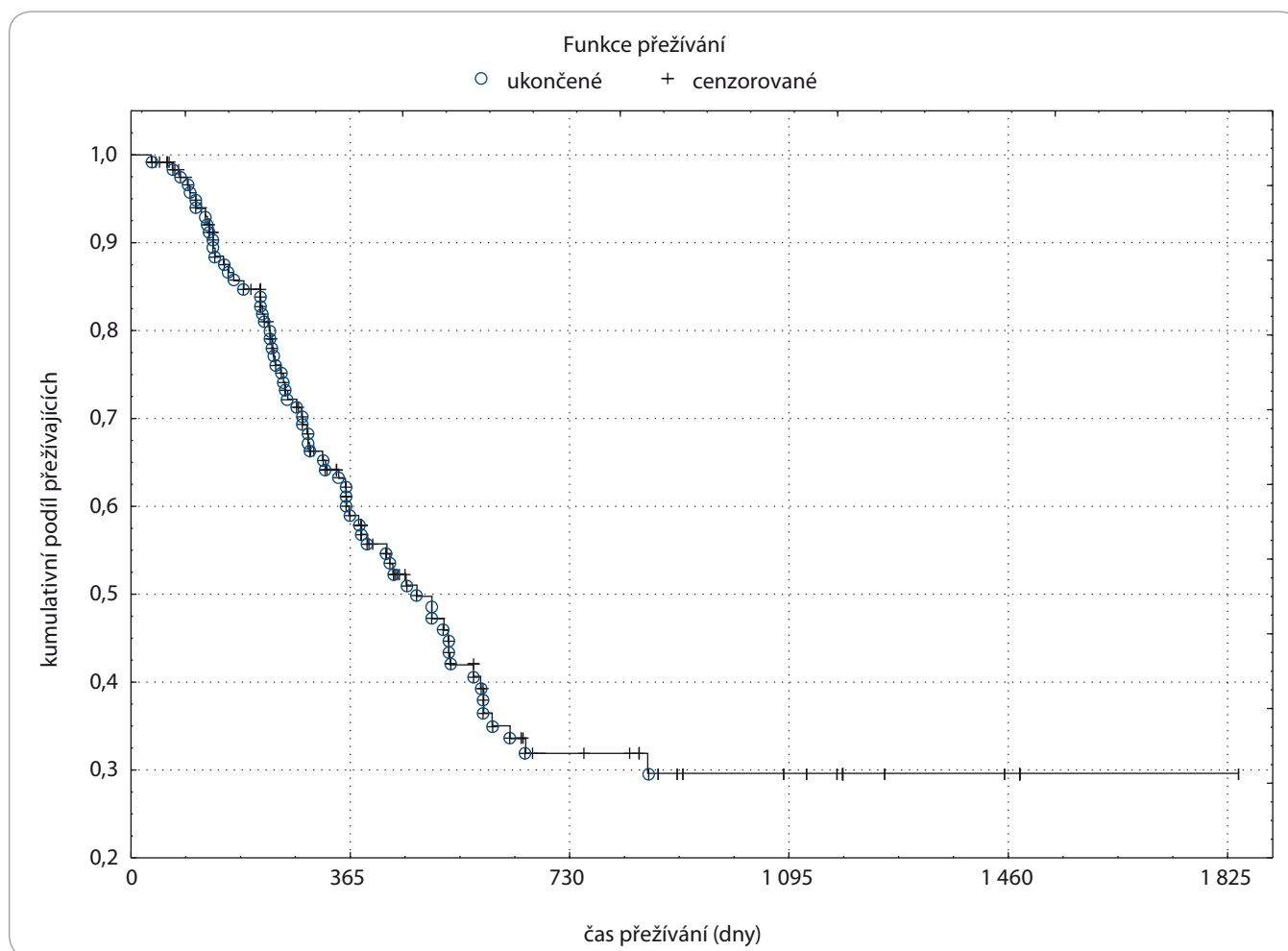
Zhodnocení toxicity a reakce

Akutní toxicita byla vyhodnocována jedním onkologem během léčby a po ní jednou týdně až do zotavení podle škály

Tab. 1. Radiobiologická analýza různých frakcionačních režimů.

Režim	70 Gy/NF	CB 72 Gy/ /6 týdnů	CB 69,5 Gy/ /5 týdnů	HFR 81,6 Gy/ /7 týdnů	CIBa (1,4 Gy)	CIBb (1,45 Gy)	CIBc (1,5 Gy)
celková dávka	70	72	69,5	81,6	70	72,5	75
dopoledne	2	1,8	1,8	1,2	1,4	1,45	1,5
odpoledne	0	1,5	1,5	1,2	1,4	1,45	1,5
celková doba (dny)	47	40	33	47	33	33	33
počet frakcí	35	42	40	68	50	50	50
EQD ₂ akutní	42,0	47,0	49,4	48,2	49,8	52,5	55,2
EQD pozdní	70,0	68,0	66,2	68,5	61,6	64,5	67,5
EQD tumor	70,0	74,4	76,1	76,2	74,5	77,2	79,9

CB – konkomitantní boost, CIB – konkomitantní integrovaný boost, HFR – hyperfrakcionace, NF – normofrakcinace, EQD₂ – ekvivalentní dávka à 2 Gy NF

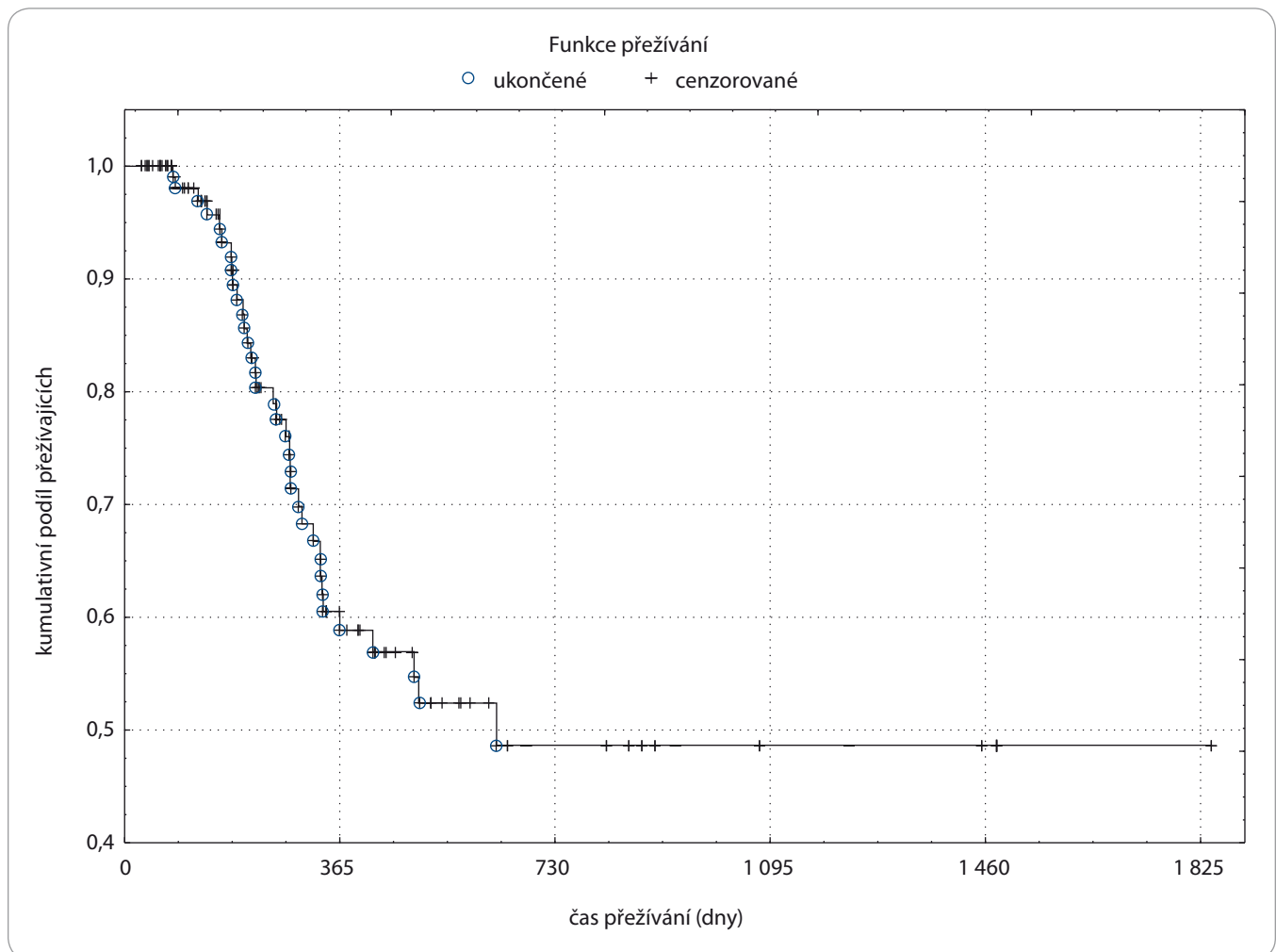


Graf 1. Celkové přežití.

RTOG/EORTC. Toxicita byla považována za akutní, pokud byla zjištěna během radioterapie nebo do 90 dnů od ukon-

čení léčby. Pacienti byli následně vyhodnocováni v 3měsíčních intervalech otolaryngologem a radiačním onkologem.

Pozdní toxicita byla zaznamenána podle škály RTOG/EORTC pro pacienty v kompletní remisi.



Graf 2. Doba do lokálně regionální progresse.

Statistická analýza

U OS bylo započteno datum úmrtí z jakékoli příčiny. Kumulativní pravděpodobnosti přežití, lokální kontroly a doby do generalizace od zahájení radioterapie byly vypočteny na základě Kaplan-Meierovy metody. Faktory potenciálně ovlivňující OS byly testovány nejprve univariální analýzou. Pro spojitě proměnné byl v rámci univariální analýzy použit jednoduchý Coxův model proporcionálních rizik, pro kategoriální proměnné potom Gehan-Wilcoxonův test. Prognostické faktory s hladinou významnosti $p < 0,25$ z univariální analýzy byly otestovány následně v rámci multivariální analýzy s využitím Coxova modelu proporcionálních rizik. Hladina významnosti v rámci multivariální analýzy byla stanovena na 0,05. Pro statistické zpracování byl použit software STATISTICA 12 (StatSoft ČR).

Výsledky

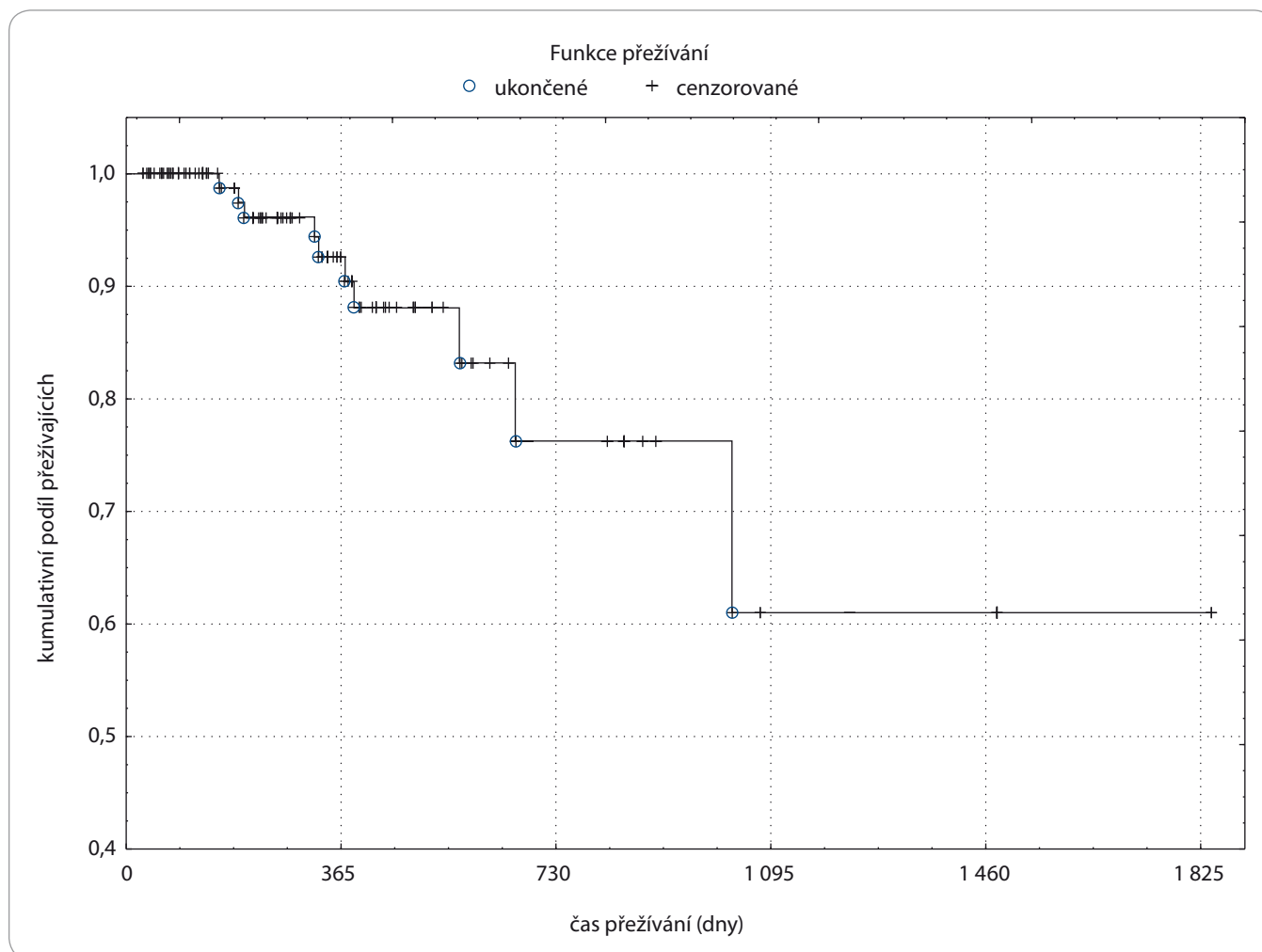
Od května 2008 do dubna 2013 bylo podle HARTCIB protokolu léčeno 122 pacientů s pokročilým nemetastatickým inoperabilním karcinomem hlavy a krku stadia II (2 %), III (16), IV (82 %). Medián OS byl 473 dní, medián doby do lokoregionální progresse byl 583 dní, mediánu u generalizace pak nebylo dosaženo (graf 1–3).

V rámci univariální analýzy vyšly jako statisticky významné faktory objem nádorové infiltrace v době zahájení radioterapie GTV ($p = 0,005$), výkonnostní stav KPS horší než 80 % ($p = 0,0007$), jiný karcinom než orofaryngu nebo hrtanu ($p = 0,047$) a doba radioterapie ($p = 0,02$). Nebyl prokázán vliv klinického stadia III vs. IV ($p = 0,117$), gradingu ($p = 0,462$), věku v době zahájení radioterapie ($p = 0,24$), pohlaví ($p = 0,688$), fyzi-

kální dávky záření ($p = 0,885$) nebo výše biologicky ekvivalentní dávky ($p = 0,74$) (graf 4 a 5).

Multivariální analýzou byly následně otestovány faktory s hodnotou $p < 0,25$ z univariální analýzy. Byly zjištěny následující negativní faktory OS:

- KPS horší než 80 % (RR 2,4, 95% CI 1,3–4,2; $p = 0,004$), pacienti s KPS horším než 80 % mají 2,4× vyšší riziko úmrtí než pacienti s KPS lepším než 80 %.
- Karcinom jiný než orofaryngu nebo hrtanu (RR 2,0, CI 1,1–3,5; $p = 0,016$), pacienti s karcinomem jiným než orofaryngu nebo hrtanu mají 2× vyšší riziko úmrtí než pacienti s karcinomem orofaryngu nebo hrtanu.
- Velikost GTV (RR 1,006, CI 1,001–1,011; $p = 0,018$) – zvýší-li se objem nádorové infiltrace o 1 ml, zvýší se riziko úmrtí pacienta 1,006×.



Graf 3. Doba do vzniku vzdálených metastáz.

- V rámci multivariantní analýzy nebyl prokázán vliv na OS u věku ($p = 0,82$), klinického stadia ($p = 0,75$) a délky radioterapie ($p = 0,10$) (tab. 2).

Toxicita

Všichni pacienti dokončili naplánovanou léčbu; nebyla zaznamenána toxicita, která by vyžadovala přerušení léčby. Průměrná doba radioterapie byla 37 dní (rozsah 32–45 dní) z důvodu plánovaných a neplánovaných odstávek přístroje nebo svátků. Výskyt akutní toxicity 3. stupně byl 62 % na sliznici (dutina ústní/hltan) a 0 % na kůži. Konfluentní zánět sliznic se u všech pacientů zotavil do 21 dní. Nebyla zaznamenána žádná toxicita 4. nebo 5. stupně. Parenterální výživa kvůli závažné mukozitidě byla důvodem pro hospitalizaci v šesti případech (15 %), PEG byl zaveden před léčbou 55 pacientům (45 %).

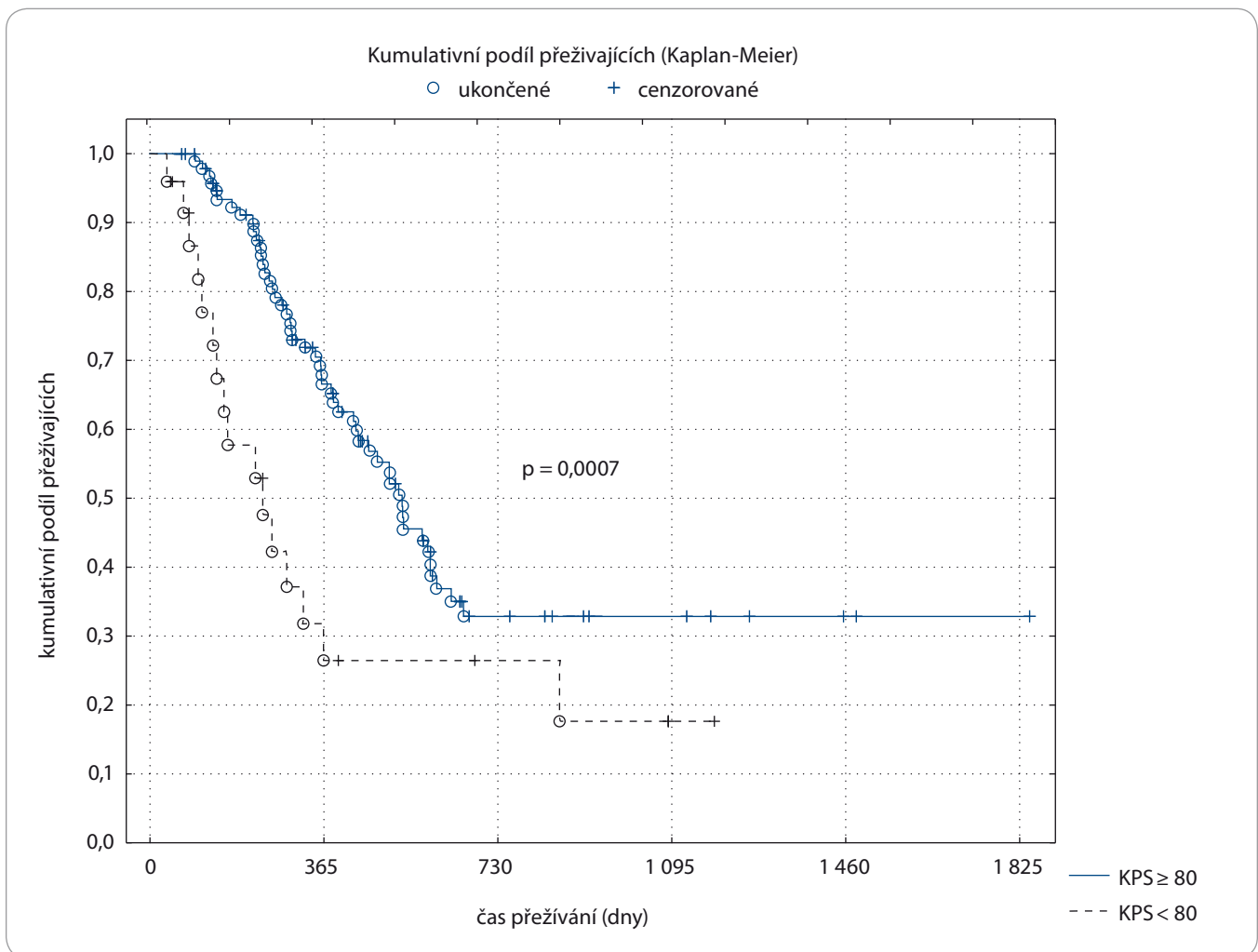
Pozdní toxicita byla zaznamenána u pacientů v kompletní remisi. Podkožní fibróza 1. stupně byla zjištěna u 71 %, 2. stupně u 29 %, xerostomie 1. stupně u 79 % a xerostomie 2. stupně u 21 % pacientů. Vyšší stupně pozdní toxicity nebyly zaznamenány, není žádná závislost na PEG u pacientů v kompletní remisi.

Diskuze

Léčebné výsledky pokročilých nádorů hlavy a krku jsou i přes jisté zlepšení stále neuspokojivé [1,2]. Metaanalýza hodnotící intenzifikované alterované frakcionační režimy ukazuje na přínos OS v řádu několika málo jednotek procent [3]. Alternované frakcionační režimy jsou na provedení náročnější, a protože ne každý pacient z intenzifikované radioterapie profituje, jsou hledány prognostické faktory [5–9].

Silnou stránkou naší studie je velikost souboru s neměnnou technikou radioterapie. Medián OS byl v našem souboru 473 dní, rozsah nádorové infiltrace, nízký KPS a jiný než orofaryngeální či laryngeální primární nádor jsou nejsilnější negativní prediktivní faktory OS.

Zvýší-li se objem nádorové infiltrace o 1 ml, zvýší se riziko úmrtí pacienta 1,006× ($p = 0,018$). Zároveň nebyl prokázán vliv klinického stadia III vs. IV ($p = 0,752$). Objem nádorové infiltrace je lepším prediktorem než T a/nebo N stadium [10]. Tsou et al hodnotili objem u 51 pacientů, OS u pacientů s nádory menšími než 19 ml bylo dvojnásobné [11]. Podobně Chun et al stanovují v případech orofaryngeálních karcinomů kritickou velikost nádoru na 35 ml [12]. Z radiobiologického pohledu nejsou tyto závěry překvape-



Graf 4. Celkové přežití dle Karnofsky performance statusu.

Tab. 2. Multivariantní analýza.

Parametr	RR	95% CI	p
věk pacienta			0,82
diagnóza dle MKN10 (dvě skupiny)	2,0	(1,1; 3,5)	0,016
GTV (ml)	1,006	(1,001; 1,014)	0,018
klinické stadium III vs. IV			0,75
KPS > 80 vs. KPS < 80	2,4	(1,3; 4,2)	0,004
délka radioterapie (dny)			0,10

GTV – gross tumor volume, RR – relativní riziko

ním, účinnost radioterapie souvisí s počtem klonogenních nádorových buněk, a tedy i s velikostí nádorové infiltrace [13].

Výkonnostní stav je pro OS statisticky významný ($p = 0,004$), pacienti

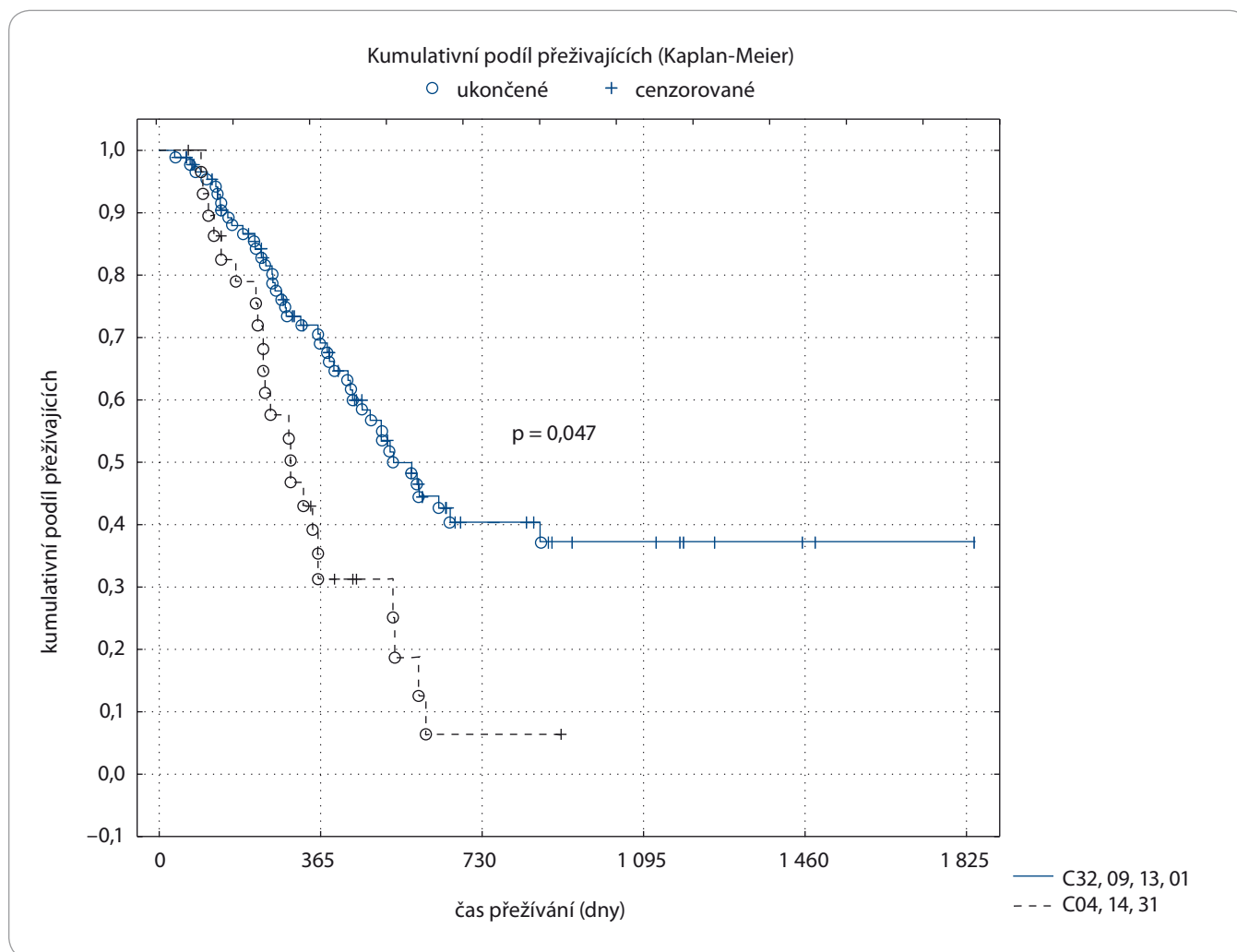
s KPS horším než 80 % mají 2,4× vyšší riziko úmrtí než pacienti s KPS lepším než 80 %. Podobné závěry plynou z podrobnějšího rozboru výsledků studie RTOG 90-03 a 91-11, KPS < 80 % před léčbou byl shledán jako silný negativní faktor

OS [14]. Siddiqui et al v této práci uvádějí, že KPS může být pro návrh optimální léčebné strategie lepším parametrem než výsledek měření kvality života.

Jiný karcinom než orofaryngeální nebo laryngeální se vyznačuje dvojnásobným rizikem selhání léčby ($p = 0,016$). V případě karcinomu orofaryngu je zřejmou příčinou HPV, kde je dobře popsána vyšší radiosenzitivita [15]. V případě karcinomu hrtanu je výsledek překvapující, protože laryngeální karcinom je popisován jako jediný se zhoršujícím se přežitím při častějším použití radioterapie [16].

Závěr

Hyperfrakcionovaná akcelerovaná technika radioterapie s modulovanou intenzitou se vyznačuje příznivým profi-



Graf 5. Celkové přežití dle origa tumoru.

lem toxicity. Dva roky po léčbě přežívá přibližně 30 % pacientů a výkonnostní stav před zahájením léčby je nejsilnějším faktorem pro OS. Další prediktory přežití je potřeba hledat na molekulární úrovni.

Literatura

1. Pignon JP, Bourhis J, Domenge CO et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355(9208): 949–955.
2. Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85(1): 156–170.
3. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368(9538): 843–854.
4. Mohan R, Wu Q, Manning M et al. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(3): 619–630.
5. Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 7–16.
6. Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9388): 933–940.
7. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M et al. Continuous accelerated 7-days-a-week radiotherapy for head-and-neck cancer: long-term results of phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(3): 706–713.
8. Terhaard CH, Kal HB, Hordijk GJ. Why to start the concomitant boost in accelerated radiotherapy for advanced laryngeal cancer in week 3. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(1): 62–69.
9. Halámka M, Feltl D, Cvek J et al. Projekt HARDROCK: parametrický sběr a analýza dat pacientů s nádory hlavy a krku na Klinice onkologické FN Ostrava – důraz na význam frakcionace a definice cílového objemu v radioterapii. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 274–281.
10. Strongin A, Yovino S, Taylor R et al. Primary tumor volume is an important predictor of clinical outcomes among patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck treated with definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 1823–1830. doi: 10.1016/j.jrobp.2010.10.053.
11. Tsou YA, Hua JH, Lin MH et al. Analysis of prognostic factors of chemoradiation therapy for advanced hypopharyngeal cancer – does tumor volume correlate with central necrosis and tumor pathology? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006; 68(4): 206–212.
12. Chung EJ, Lee NJ, Baek SK et al. Clinical efficacy of primary tumor volume measurements: comparison of different primary sites. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2009; 2(2): 78–84.
13. Johnson CR, Thames HD, Huang DT et al. The tumor volume and clonogen number relationship: tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(2): 281–287.
14. Siddiqui F, Pajak TF, Watkins-Bruner D et al. Pre-treatment quality of life predicts for locoregional control in head and neck cancer patients: a radiation therapy oncology group analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2): 353–360.
15. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(1): 24–35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
16. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006; 116 (2 Suppl 111): 1–13.

Sekvence docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid ve srovnání se sekvencí docetaxel–enzalutamid u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty

Docetaxel–Cabazitaxel–Enzalutamide Versus Docetaxel–Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer

Richter I.^{1,2}, Dvořák J.², Bartoš J.¹

¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Cíl: Cílem prezentované práce je retrospektivní zhodnocení všech pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty léčených sekvencí docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid a sekvencí docetaxel–enzalutamid. **Pacienti a metody:** Celkem 11 pacientů bylo léčeno sekvencí docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid, 24 pacientů bylo léčeno sekvencí docetaxel–enzalutamid. Dávkování bylo standardní (docetaxel 75 mg/m² à 3 týdny, kabazitaxel 25 mg/m² à 3 týdny, enzalutamid 160 mg/den, cyklus à 28 dnů). Celkové přežití (overall survival – OS) jsme definovali jako dobu od zahájení terapie docetaxelem do data úmrtí nebo k datu poslední kontroly u přeživších pacientů (cenzorovaná data). Analýza OS byla vypočtena pomocí Kaplan-Meierovy analýzy. Srovnání léčebných výsledků obou ramen jsme analyzovali pomocí log-rank testu. Statistická analýza byla hodnocena na hladině významnosti 0,05. **Výsledky:** Medián OS u pacientů léčených sekvencí docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid činil 28,8 měsíce, medián OS u pacientů léčených sekvencí docetaxel–enzalutamid činil 28,4 měsíce. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v OS mezi oběma rameny (HR 0,678, 95% CI 0,264–1,744; p = 0,418). Toxicita stupně 3 a 4: docetaxel: únava a periferní neuropatie u šesti, nevolnost u tří, průjem a neutropenie u jednoho pacienta; kabazitaxel: anémie u dvou a neutropenie u jednoho pacienta; enzalutamid: anémie u šesti, trombocytopenie u dvou a hemoragická mozková příhoda u jednoho pacienta. **Závěr:** Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl v OS mezi oběma hodnocenými rameny.

Klíčová slova

karcinom prostaty – metastázy – chemoterapie – cílená hormonální léčba

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. Igor Richter, Ph.D.
Onkologické oddělení
Krajská nemocnice Liberec, a. s.
Husova 10
460 63 Liberec
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 2. 2017

Přijato/Accepted: 20. 3. 2017

doi: 10.14735/amko2017289

Summary

Aim: The aim of this retrospective study was to compare the efficacy of the sequence docetaxel–cabazitaxel–enzalutamide vs. docetaxel–enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. **Patients and Methods:** Of the cohort of 35 patients, 11 were treated with the sequence docetaxel–cabazitaxel–enzalutamide and 24 were treated with the sequence docetaxel–enzalutamide. The doses were as follows: docetaxel, 75 mg/m²; cabazitaxel, 25 mg/m²; and enzalutamide, 160 mg/day. Overall survival (OS) was defined as the interval between the initial dose of docetaxel and death or the date of the last control for survivors (censored). OS was assessed using the Kaplan-Meier method, and the two arms were compared using the log-rank test. The significance level for all statistical tests was set at $\alpha = 0.05$. **Results:** The median OS of patients treated with the sequence docetaxel–cabazitaxel–enzalutamide was 28.8 months, vs. 24.4 months in patients treated with the sequence docetaxel–enzalutamide. No statistically significant differences in OS were found between the two arms (HR 0.678, 95% CI 0.264–1.744; $p = 0.418$). Grade 3–4 toxicity was observed for each drug, as follows: docetaxel: fatigue and peripheral neuropathy in six patients, nausea in three patients, and diarrhea and neutropenia in one patient; cabazitaxel: anemia in two patients and neutropenia in one patient; and enzalutamide: anemia in six patients, thrombocytopenia in two patients, and cerebral hemorrhage in one patient. **Conclusion:** No statistically significant differences in OS were found between the sequences docetaxel–cabazitaxel–enzalutamide and docetaxel–enzalutamide.

Key words

prostate cancer – metastasis – chemotherapy – targeted hormonal treatment

Úvod

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů [1]. Metastatický karcinom prostaty je prak-

ticky vždy zpočátku hormonálně senzitivní onemocnění. Postupem času dochází k poklesu účinku na primární hormonální léčbu, i přes kastraci hod-

noty testosteronu. Onemocnění definujeme jako kastračně rezistentní karcinom prostaty (castration-resistant prostate cancer – CRPC) [2]. V roce 2004 byly publikovány dvě klinické studie TAX 327 a SWOG 9916, které prokázaly významné prodloužení celkového přežití (overall survival – OS) u pacientů s metastatickým CRPC (mCRPC). Obě studie hodnotily jako nové cytostatikum docetaxel [3,4]. Docetaxel v kombinaci s prednisonem se stal následně standardem léčby 1. linie mCRPC [5–7]. Další linie léčby po 1. linii léčby nebyly dlouho standardně definované. V roce 2010 byly publikovány výsledky randomizované klinické studie III. fáze, která hodnotila kabazitaxel a mitoxantron v kombinaci s prednisonem u 755 pacientů s mCRPC, kteří byli předlčeni docetaxelem. Studie prokázala významné prodloužení OS u pacientů léčených kabazitaxelem (15,1 vs. 12,7 měsíce), byla popsána 30% redukce relativního rizika úmrtí (HR 0,7, 95% CI 0,59–0,83; $p < 0,0001$) [8]. Další publikované práce potvrdily, že i přes kastraci hodnoty testosteronu má aktivace androgenního receptoru (AR) významný vliv na progresi onemocnění [9–11]. Enzalutamid patří mezi ireverzibilní inhibitor AR, který prokázal významné prodloužení OS u pacientů s mCRPC po předchozí terapii docetaxelem (18,4 vs. 13,6 měsíce, HR 0,63, 95% CI 0,53–0,75; $p < 0,001$) ve srovnání s placebem [12]. Na našem oddělení jsme začali kabazitaxel používat od roku 2013, enzalutamid od roku 2014 po předchozí terapii docetaxelem [13,14].

Tab. 1. Vstupní charakteristika souboru.

Charakteristika	docetaxel– enzalutamid (n = 24)	docetaxel– kabazitaxel– enzalutamid (n = 11)
věk		
• medián (rozmezí) – roky	73 (53–83)	69 (53–73)
• ≥ 75 let – počet (%)	8 (33,3)	0
lokalizace onemocnění – počet (%)		
• skelet	22 (91,7)	9 (81,8)
• lymfatické uzliny	3 (12,5)	4 (36,4)
• viscerální metastázy	3 (12,5)	1 (9,1)
ECOG – počet (%)		
• 0–1	21 (87,5)	11 (100)
• 2	3 (12,5)	0
PSA		
• medián (rozmezí) – ng/ml	48 (5–1 000)	105 (18–499)
Gleason score – počet (%)		
• ≤ 7	16 (66,7)	6 (54,5)
• 8–10	8 (33,3)	5 (45,5)
docetaxel		
• medián (rozmezí)	6,5 (1–11)	7,5 (3–10)
primární generalizace – počet (%)	8 (33,3)	6 (54,5)
délka předchozí hormonální léčby		
• medián (rozmezí) – měsíce	17 (4–92)	14 (4–49)

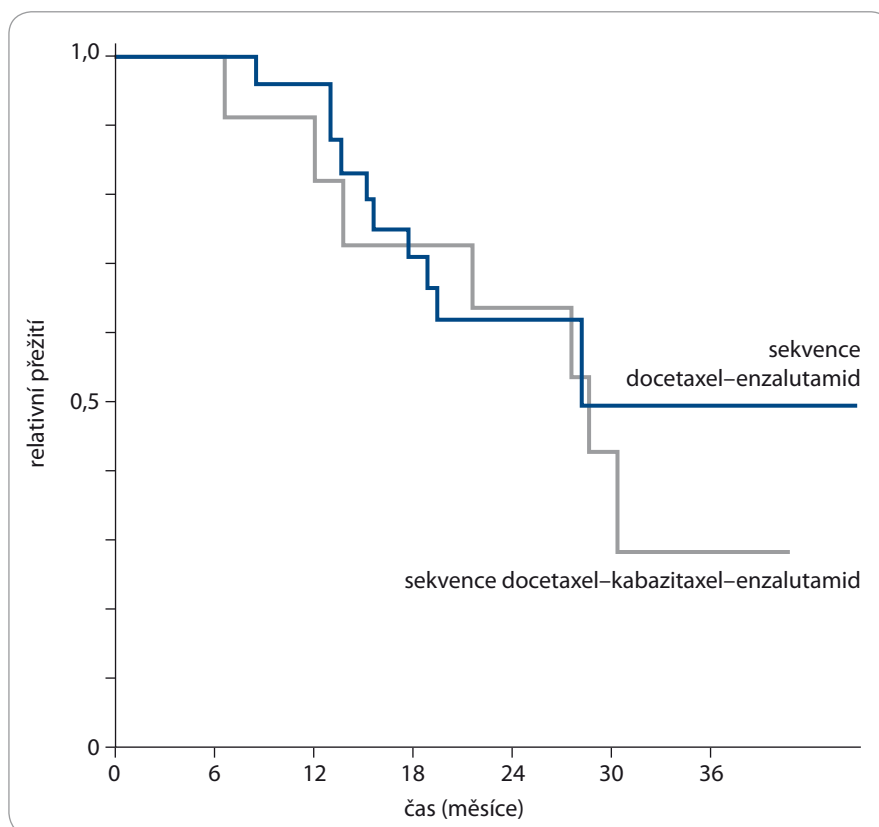
PSA – prostatický specifický antigen

Hledání optimální léčebné sekvence u pacientů s mCRPC je vysoce aktuální. Cílem naší prezentované práce je retrospektivní zhodnocení všech pacientů s mCRPC léčených sekvencí docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid a sekvencí docetaxel–enzalutamid.

Pacienti a metody

Celkem jsme retrospektivně hodnotili 35 nemocných s mCRPC léčených na našem oddělení. Sekvencí docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid bylo léčeno 11 pacientů, 24 pacientů bylo léčeno sekvencí docetaxel–enzalutamid. Demografická data a vstupní charakteristika obou souborů pacientů jsou uvedeny v tab. 1. Dávkování bylo standardní – docetaxel byl podáván v dávce 75 mg/m² à 3 týdny společně s prednisonem 10 mg/den, kabazitaxel byl podáván v dávce 25 mg/m² à 3 týdny opět s prednisonem 10 mg/den. Enzalutamid byl aplikován v dávce 160 mg/den, cyklus byl à 28 dnů. U žádného pacienta léčeného enzalutamidem nebyly indikovány kortikoidy. Pro léčebnou sekvenci docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid byli indikováni nemocní po léčbě docetaxelem, kteří buď progredovali na docetaxel v průběhu jeho terapie, nebo do 3 měsíců od ukončení terapie docetaxelem (ve smyslu tehdejší úhradové vyhlášky). Maximální počet aplikovaných cyklů kabazitaxelu byl omezen plátcem na 10, stejná délka léčby byla i u nemocných ve studii TROPIC [8]. Do léčebné sekvence docetaxel–enzalutamid jsme indikovali nemocné s trváním léčebné odpovědi po terapii docetaxelem delší než 3 měsíce. Enzalutamid byl dále indikován u pacientů, kteří progredovali na docetaxel a současně byli v horším výkonnostním stavu (podle ECOG 2) nebo měli výraznější toxické projevy na docetaxel a další cytostatickou terapii odmítli.

Cílem bylo zhodnocení OS obou léčebných ramen. OS jsme definovali jako dobu od zahájení terapie docetaxelem do data úmrtí nebo k datu poslední kontroly u přeživších pacientů (cenzorovaná data). Analýza OS byla vypočtena pomocí Kaplan-Meierovy analýzy. Srovnání léčebných výsledků obou ramen jsme analyzovali pomocí log-rank testu. Statistická analýza byla hodnocena na hladině významnosti 0,05.



Graf 1. Celkové přežití pacientů.

Výsledky

V ramenu docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid byl medián počtu cyklů docetaxelu 7,5 (rozmezí 3–10). U pěti pacientů bylo podáno méně než 10 cyklů docetaxelu z důvodu progresu onemocnění v průběhu této léčby. Ani u jednoho pacienta jsme léčbu docetaxelem neukončili předčasně z důvodu toxicity. Medián počtu cyklů kabazitaxelu byl 10 (rozmezí 2–10) cyklů. U čtyř pacientů jsme aplikovali méně než plánovaných 10 cyklů kabazitaxelu z důvodu progresu onemocnění. V době hodnocení celkem zemřelo osm pacientů (72,7 %) v této léčebné sekvenci. V ramenu docetaxel–enzalutamid byl medián počtu cyklů docetaxelu 6,5 (rozmezí 1–11). U 10 pacientů bylo podáno méně než 10 cyklů z důvodu toxicity. V době hodnocení zemřelo celkem 10 pacientů (41,6 %). Medián OS u pacientů léčených sekvencí docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid činil 28,8 měsíce, medián OS u pacientů léčených sekvencí docetaxel–enzalutamid činil 28,4 měsíce (graf 1). Nebyl prokázán statisticky

významný rozdíl v OS mezi oběma rameny (HR 0,678, 95% CI 0,264–1,744; $p = 0,418$).

Při hodnocení toxicity jsme pozorovali převážně toxicitu stupně 1 a 2, která nebyla důvodem k ukončení či přerušení léčby. Toxicita stupně 3 a 4 byla vyjádřena následně – u pacientů léčených docetaxelem jsme pozorovali únavu a periferní neuropatii u šesti, nevolnost u tří, průjem a neutropenii u jednoho pacienta. Z důvodu toxicity jsme ukončili podávání docetaxelu u 10 pacientů (všichni v sekvenci docetaxel–enzalutamid). U pacientů léčených kabazitaxelem jsme popsali toxicitu stupně 3 a 4 – anémie u dvou a neutropenie u jednoho pacienta. U pacientů léčených enzalutamidem jsme pozorovali toxicitu stupně 3 a 4 následně – anémie u šesti, trombocytopenie u dvou a hemoragická mozková příhoda u jednoho pacienta.

Diskuze

V rámci našeho hodnocení jsme neprokázali statisticky významný rozdíl v OS obou léčebných sekvencí. Na podkladě

našich výsledků si lze položit otázku, zda je vhodnější aplikovat náročnější léčbu ve trojsekvenci, nebo stačí u pacientů indikovat jenom sekvenci docetaxelu a cílené hormonální léčby. Při ozřejmění této problematiky můžeme vycházet ze vstupních charakteristik obou souborů. V ramenu docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid se jednalo o mladší nemocné, žádný pacient nebyl starší než 75 let, pacienti měli relativně nižší výskyt kostních metastáz, měli vyšší medián PSA před zahájením terapie, vyšší hodnoty Gleason skóre, bylo vyšší zastoupení pacientů s primární generalizací a kratší dobou předchozí hormonální terapie pro metastatický karcinom než ve skupině pacientů léčených docetaxelem a enzalutamidem (tab. 1). Tedy pacienti léčení sekvencí docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid měli horší prognostické faktory. Dále u pacientů této trojsekvence byla buď progresse na docetaxel v průběhu jeho terapie, nebo do 3 měsíců po ukončení jeho podávání. V ramenu docetaxel–enzalutamid byla většina nemocných s léčebnou odpovědí na docetaxel, která trvala delší dobu než 3 měsíce po ukončení podávání docetaxelu. V této skupině pacientů byla progresse v průběhu terapie docetaxelem nebo do 3 měsíců od jejího ukončení popsána jenom u pěti pacientů (20,8 %). Lze tedy aplikaci kabazitaxelu chápat i jako „kompenzaci“ neúčinné léčby 1. linie docetaxelem s konečným důsledkem „vyrovnání“ léčebných výsledků obou ramen. Na podkladě našeho zhodnocení považujeme kabazitaxel u vybraných pacientů za důležitou součást léčebné strategie mCRPC. Je dále otázkou, jaký bude mít vliv na léčebné výsledky kabazitaxel po zrušení indikačního omezení s následnou možností aplikovat kabazitaxel i po delším časovém intervalu než 3 měsíce po selhání docetaxelu.

Celkově byla léčba v obou ramenech dobře tolerována, navíc se jednalo o skupinu starších mužů. Při léčbě docetaxelem byl limitující vznik periferní neuropatie jako příklad kumulativní toxicity [15]. Další terapie kabazitaxelem nezpůsobila zhoršení periferní neuropatie v našem souboru. V rámci studie TROPIC byla incidence závažné periferní neuro-

patie kabazitaxelu jenom u 0,8 % léčených pacientů. Při hodnocení hematologické toxicity ve studii TROPIC byl výskyt neutropenie až v 94 % případů. Až 82 % pacientů mělo vyjádřeno stupeň 3–4, z toho u 8 % pacientů se vyskytla febrilní neutropenie [8]. U nemocných léčených kabazitaxelem jsme vzhledem k jeho hematologické toxicitě aplikovali primární profylaxi pegfilgrastimem. Profylaktická aplikace růstových faktorů významně redukuje riziko vzniku neutropenie a její komplikaci (HR 0,7; $p = 0,04$) [16]. Mezi rizikové faktory vzniku neutropenie stupně 3–4 patří věk nad 75 let, aplikace prvního cyklu a počet neutrofilů méně než 4 000/mm³ před podáním kabazitaxelu [17]. Nejvíce nežádoucích hematologických účinků stupně 3 a 4 jsme pozorovali na terapii enzalutamidem, kde jsme anémii zaznamenali u 6 pacientů. Tato skutečnost mohla souviset s vyšší linií terapie, kde již byli pacienti s pokročilejším onemocněním a větším rozsahem kostního postižení, které mohlo mít vliv na omezení krvetvorby. Při hodnocení vlivu nadiru hemoglobinu u všech pacientů léčených enzalutamidem jsme prokázali v regresní analýze právě vznik anémie jako významný negativní prognostický znak na OS [18].

Při hodnocení našeho souboru jsme u prvního léčeného pacienta pozorovali po prvním cyklu kabazitaxelu rozvoj neutropenie stupně 3 s nutným odkladem dalšího cyklu léčby o týden. Proto jsme dále u všech pacientů léčených kabazitaxelem používali profylakticky pegfilgrastim. U pacientů jsme pak neutropenii stupně 3 a 4, která by limitovala podání léčby, již nepozorovali.

Zatím nemáme k dispozici větší prospektivní klinické studie, které by jednoznačně definovaly nejvýhodnější sekvenci terapie mCRPC po předchozí terapii docetaxelem. Preklinická data prokázala efekt kabazitaxelu po terapii docetaxelem i enzalutamidem [19]. Proběhlo několik, většinou retrospektivních hodnocení, která se zabývala problematikou nalezení optimální sekvence chemoterapie či cílené léčby proti androgennímu receptoru (tzv. ARTA terapie). Účinnost kabazitaxelu po předchozí léčbě docetaxelem a abirateronem hodnotily dvě významnější retrospek-

tivní klinické studie. První francouzsko-britská studie neprokázala snížení léčebné odpovědi kabazitaxelu ve 3. linii ve srovnání s jeho výsledky v registrační studii TROPIC, kde byl podáván ve 2. linii léčby [20]. Naproti tomu nizozemská studie prokázala kratší medián podávání kabazitaxelu ve 3. linii než data z 2. linie ze studie TROPIC (2,8 vs. 4,9 měsíce), navíc došlo i k o jednu třetinu kratší době trvání poklesu PSA [21]. Další retrospektivní zhodnocení pacientů s mCRPC ze čtyř evropských zemí prezentoval v roce 2015 Oudard. Prokázal zlepšení OS u pacientů s trojsekvencí vedle použité dvojsekvence [22]. Problematiku hledání optimální sekvence léčby u pacientů s mCRPC „komplikuje“ i možnost podání ARTA terapie v 1. linii, ještě před aplikací docetaxelu [23,24]. Do popředí se dostává proto otázka možné zkřížené rezistence mezi cytostatickou léčbou a ARTA terapií. Zajímavou retrospektivní práci publikovali Mezynski et al, kteří retrospektivně hodnotili podání docetaxelu po předchozí terapii abirateronem. Jeho studie prokázala nižší aktivitu docetaxelu po terapii abirateronem než účinnost docetaxelu v 1. linii terapie prezentované ve studiích TAX 327 nebo SWOG 9916 [25]. Otázku interakce mezi AR a taxany hodnotilo několik studií. Taxany prokázaly interakci s androgenní signalizací v buňkách karcinomu prostaty, jednak v cytoplazmě, jednak na úrovni buněčného jádra, s vlivem na transkripční faktory androgenní genové exprese [26–29]. Hypotézu zkřížené rezistence mezi taxany a androgenní signální dráhou podporuje i další preklinická studie, která neprokázala protinádorový efekt docetaxelu a kabazitaxelu na abirateron rezistentních buňkách [30]. Výsledky výše zmíněných prací naznačují, že nové možnosti cílené hormonální léčby lze u pacientů schopných podstoupit chemoterapii aplikovat až po selhání chemoterapie, kde její efekt byl potvrzen ve studiích AFFIRM a COU-AA-301 [12,31]. Na druhé straně ale studie hodnotící docetaxel v běžné klinické praxi prokazují kratší medián OS než v registračních studiích TAX 327 nebo SWOG 9916. Například práce Templetona demonstrovala medián OS 13,6 měsíce, tedy hodnotu blízkou se mediánu OS pro

docetaxel po předchozí terapii abirateronem [25,32]. Potřeba prospektivních studií k ozřejmění této problematiky je vysoce aktuální.

Závěr

Naše retrospektivní práce neprokázala rozdíl v OS léčebných sekvencí docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid a docetaxel–enzalutamid. Naše analýza potvrdila významnou úlohu kabazitaxelu u pacientů, kteří progredovali na terapii docetaxelem nebo do 3 měsíců po ukončení chemoterapie docetaxelem (negativní prognostický znak). Kabazitaxel významně nezhoršil projevy toxicity docetaxelu. Aktuálně lze kabazitaxel indikovat i u pacientů, kteří progredují po ukončení chemoterapie docetaxelem za dobu delší než 3 měsíce. Tato skutečnost může mít vliv na další zlepšení léčebných výsledků sekvence docetaxel–kabazitaxel–ARTA. I na podkladě většiny retrospektivních studií se zdá být účinnější aplikovat nové možnosti cílené hormonální léčby u pacientů schopných podstoupit chemoterapii až po selhání chemoterapie docetaxelem a kabazitaxelem, nicméně prospektivní práce k nalezení optimální sekvence po terapii docetaxelem budou nutné. U pacientů po předchozí terapii docetaxelem, kteří nejsou vhodní k další cytostatické léčbě, enzalutamid prokázal účinnost a výbornou toleranci.

Literatura

- Ondrušová M, Mužik J, Kliment J et al. Prostate cancer incidence and mortality in selected countries of central Europe. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 126–132.
- Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer – update April 2014. Arnheim: European Association of Urology 2014: 172.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502–1512.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone plus prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513–1520.
- Katolíková J. Chemoterapie v léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty. *Urol Praxi* 2014; 15(3): 120–122.
- Ondruš D, Ondrušová M. Manažement pacientů s kastračně rezistentním metastatickým karcinómem prostaty. *Klin Onkol* 2015; 28(1): 24–29. doi: 10.14735/amko201524.
- Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 28–33. doi: 10.14735/amko201728.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- Sartor AO. Progression of metastatic castrate-resistant prostate cancer: impact of therapeutic intervention in the post-docetaxel space. *J Hematol Oncol* 2011; 4: 18. doi: 10.1186/1756-8722-4-18.
- Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2003; 9(1): 33–39.
- Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005; 23(32): 8253–8261.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197.
- Richter I, Dvořák J, Hejzlarová V et al. Enzalutamid a abirateron v léčbě metastatického kastračně refrakterního karcinomu prostaty po předchozí chemoterapii. *Klin Onkol* 2016; 29(2): 127–132. doi: 10.14735/amko2016127.
- Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Kabazitaxel v léčbě metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2016; 20(3): 198–204.
- Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006; 24(10): 1633–1642.
- Tsao CK, Cutting E, Martin J et al. The role of cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014; 6(3): 97–104. doi: 10.1177/1756287214528557.
- Heidenreich A, Bracarda S, Mason M et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014; 50(6): 1090–1099. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.006.
- Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Enzalutamid v postchemo indikaci. 24. onkologicko-urologické sympóziu, Praha, 24. 11. 2016.
- van Soest FJ, van Royen ME, de Morree ES et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(18): 3821–3830. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.026.
- Pezaro CJ, Le Moulec S, Albiges L et al. Response to cabazitaxel in CRPC patients previously treated with docetaxel and abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl 6): abstr. 155.
- Wissing MD, Coenen JL, Van den Berg P et al. A retrospective study on cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment (CAST) in docetaxel treated metastatic castrate-resistant prostate cancer patients. *Eur Cancer Congr* 2013; 411: abstr. 2904.
- Oudard S, Angelergues A, Efsthathiou E et al. Updated results of the FLAC European database of metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) treated with life extending therapies in post-docetaxel (D) setting. *Eur J Cancer* 2015; 51 (Suppl 3): S489. abstr. 2541.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138–148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
- Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012; 23(11): 2943–2947. doi: 10.1093/annonc/nds119.
- Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical response in metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2011; 71(18): 6019–6029. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1417.
- Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(4): 253–265.
- Moos PJ, Fitzpatrick FA. Taxane propagate apoptosis via two cell populations with distinctive cytological traits. *Cell Growth Differ* 1998; 9(8): 687–697.
- Li Y, Li X, Hussain M et al. Regulation of microtubule, apoptosis, and cell cycle-related genes by Taxotere in prostate cancer cells analyzed by microarray. *Neoplasia* 2004; 6(2): 158–167.
- van Soest RJ, van Royen ME, de Morree ES et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(18): 3821–3830. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.026.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
- Templeton AJ, Ver-Badillo FE, Wang L et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol* 2013; 24: 2942–2977.

Reaktivní lymfoidní hyperplazie jater

Reactive Lymphoid Hyperplasia of the Liver

Dobiašová B., Zvaríková M., Petráková K.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Případ: Předkládáme kazuistiku 50leté pacientky léčené pro hormonálně dependentní karcinom prsu I. klinického stadia. V rámci primární léčby pacientka absolvovala chirurgický výkon (parciální mastektomie) a radioterapii, standardně byla indikována adjuvantní hormonoterapie tamoxifenem. Po 3 letech od zahájení bylo na MRI diagnostikováno ložiskové jaterní postižení charakteru metastatické infiltrace. Tento ložiskový proces byl následně potvrzen i dalšími zobrazovacími metodami. Histologicky ani po opakovaných jaterních rebiopsiích nádorové změny zachyceny nebyly. Vzhledem k přetrvávajícímu rozporu bylo doporučeno provedení diagnostické laparotomie. Ze získaného materiálu byl následně histologicky potvrzen obraz kompatibilní s reaktivní lymfoidní hyperplazií, pseudolymfom jaterní tkáně v terénu steatózy až steatohepatitidy. Jedná se o velice vzácné onemocnění, které je charakterizováno nenádorovou proliferací lymfatické tkáně v extranodálních lokalitách. Nález na zobrazovacích metodách je často náhodný u klinicky asymptomatických pacientů, více v ženské populaci. Ložiska mohou připomínat primární maligní jaterní postižení jako hepatocelulární karcinom nebo cholangio-karcinom. Přesná etiologie této léze není známa, často však bývá asociována s předcházejícími malignitami, vč. karcinomu prsu nebo zánětlivými a autoimunitními procesy. Onemocnění je většinou pomalu progredující, zaznamenány jsou i případy spontánní regrese. Doposud bylo v literatuře popsáno pouze kolem 50 případů.

Klíčová slova

pseudolymfom – hyperplazie – játra – lymfatická tkáň

Summary

Case: Here, we present the case of a 50-year-old woman diagnosed with stage I hormone-dependent breast cancer. The patient underwent partial mastectomy followed by adjuvant radiotherapy and hormone treatment with tamoxifen. Three years later, she presented with a solitary liver lesion on MRI, which was highly suspicious of malignancy. However, several fine needle biopsies were performed, and histopathological examination revealed no signs of neoplasia. As a result of these alarming discrepancies, the multidisciplinary board recommended a diagnostic laparotomy, which yielded a finding consistent with reactive lymphoid hyperplasia, a pseudolymphoma of the liver, on a background of incipient steatohepatitis. This rare condition is characterized by proliferation of non-neoplastic lymphocytes in extranodular sites, and is usually an incidental finding on imaging modalities in clinically asymptomatic patients, predominantly women. Lesions share some radiologic features with primary malignant liver diseases such as hepatocellular carcinoma or cholangiocarcinoma. Although the etiology remains unclear, reactive lymphoid hyperplasia is believed to be associated with some malignancies, including breast cancer, or inflammatory and autoimmune disorders. Reactive lymphoid hyperplasia usually progresses slowly, with some cases of spontaneous regression described in the literature. To the best of our knowledge, only 50 cases of hepatic reactive lymphoid hyperplasia have been reported so far.

Key words

pseudolymphoma – hyperplasia – liver – lymphatic tissue

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. Barbora Dobiašová

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: barbora.dobiasova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 3. 2017

Přijato/Accepted: 10. 4. 2017

doi: 10.14735/amko2017294

Úvod

Reaktivní lymfoidní hyperplazie jater (RLH, pseudolymfom) je vzácné onemocnění. První případ byl ve světě popsán v roce 1981 (Snover et al) [1] a doposud je známých 51 případů [2–5]. Toto onemocnění častěji postihuje ženy (1 : 7), a to nejvíce ve středním věku [6]. Vyskytuje se v různých orgánech jako orbita [7], plíce [8], kůže [9,10], štítnice [11], gastrointestinální trakt vč. pankreatu a jater [12–14]. Patogeneze onemocnění není známa, dává se do souvislosti s imunologickými abnormalitami, zejména autoimunitní tyreoiditidou [15], Sjögrenovým syndromem [16], primárním imunodeficitem [1] i primární biliární cirhózou [17,18]. Známá je také korelace s maligním onemocněním (kolorektální karcinom, renální karcinom, karcinom prsu) [19] a zánětlivými procesy typu hepatitidy (HBV, HCV) jako projev stimulační samotným virem nebo důsledkem léčby hepatitidy IFN- α [20,21].

Jedná se o benigní nodulární lézi, která je histopatologicky charakterizována jako výrazná nonneoplastická proliferace polyklonálních lymfocytů formujících folikuly s aktivním germinálním centrem (Takuro Machida et al) [6]. Podle Saltzsteina et al jde o propagaci lymfoidních folikulů tvořených lymfoidními buňkami bez cytologické atypie, vyznačující se nápadnými reaktivními germinálními centry [22]. Obdobně je onemocnění definováno jako lokalizovaná, dobře ohraničená léze charakterizovaná přítomností hyperplastických lymfoidních folikulů s polymorfními a polyklonálními populacemi buněk tvořenými malými zralými lymfocyty, zralými plazmatickými buňkami, makrofágy a stromální fibrózou [23,24].

Pacienti postižení nemocí jsou obvykle asymptomatictí, nebo mají pouze nespecifické symptomy v podobě abdominálního dyskomfortu [25]. Laboratorní parametry (krevní obraz i biochemie vč. transamináz a bilirubinu) jsou v referenčních mezích, stejně tak hodnoty tumor markerů. Na zobrazovacích metodách mnohdy nacházíme obraz malignity nejčastěji připomínající hepatocelulární karcinom nebo cholangiokarcinom. V USG obrazu jsou popisovány hypoechogenní masy s hyperechogenním

lemem, na CT hypodenzní léze a dle MRI hypointenzivní ložiska v T1 a hyperintenzivní v T2, na AG dominující hypervaskularita lézy [6,26].

Makroskopicky nacházíme bílé, šedé a bílo-žluté dobře ohraničené léze nepravidelného tvaru, většinou neopouzdřené, v průměru 1,5 cm [17,23]. V nodule mohou být drobné okrsky hemoragie, nekrózy i kalcifikace [26]. Játra jsou hladkého povrchu, normálního vzhledu s typickou tkání, kromě patologické léze [17,23]. Mikroskopicky bývá popisována masivní infiltrace lymfoidními buňkami, různě velké a různě tvarované hyperplastické folikuly s aktivními germinálními centry, rozptýlené plazmatické buňky, histiocyty a stromální fibróza a v portálním traktu a kolem biliárních duktulů v okolí léze nalezeny chronické zánětlivé infiltráty [6,26,27].

Imunohistochemicky jsou v terminálních centrech přítomné folikuly CD20 lymfocytů, Bcl-2 je negativní. Tento je zas interfolikulárně pozitivní, stejně jako CD3 lymfocyty. Plazmatické buňky v podobě kappa a lambda lehkých řetězců jsou ve stejné frekvenci [6,26,27].

Právě polyklonalitou lymfocytů a plazmatických buněk a negativitou Bcl-2 v germinálních centrech se odlišuje toto onemocnění od maligního lymfomu. Na potvrzení diagnózy je vždy potřebné doplnění genové analýzy, kdy v PCR nenacházíme klonální přestavby těžkých řetězců IgH [6,27].

Terapeuticky se uplatňují chirurgické postupy, a tedy resekce postižené tkáně, která se ale ve většině případů provádí primárně s diagnostickým záměrem. Uváděnou transplantaci jater podstoupili pacienti pro asociované hepatální onemocnění [17,28]. V literatuře se léčebně uvádí i použití perkutánní ethanolové injekce bez známého efektu [27,29]. U sledovaných pacientů bylo pozorováno pomalu progredující onemocnění [15,18], ale i spontánní regrese postižení [27,29].

Reaktivní lymfoidní hyperplazie je benigní onemocnění, byla však popsána i jeho transformace na maligní lymfom [30] v oblasti plíce [31], žaludku [32] a kůže [33]. Jediný známý popsáný případ transformace pseudolymfomu jater na nízkostupňový lymfom byl u 55leté

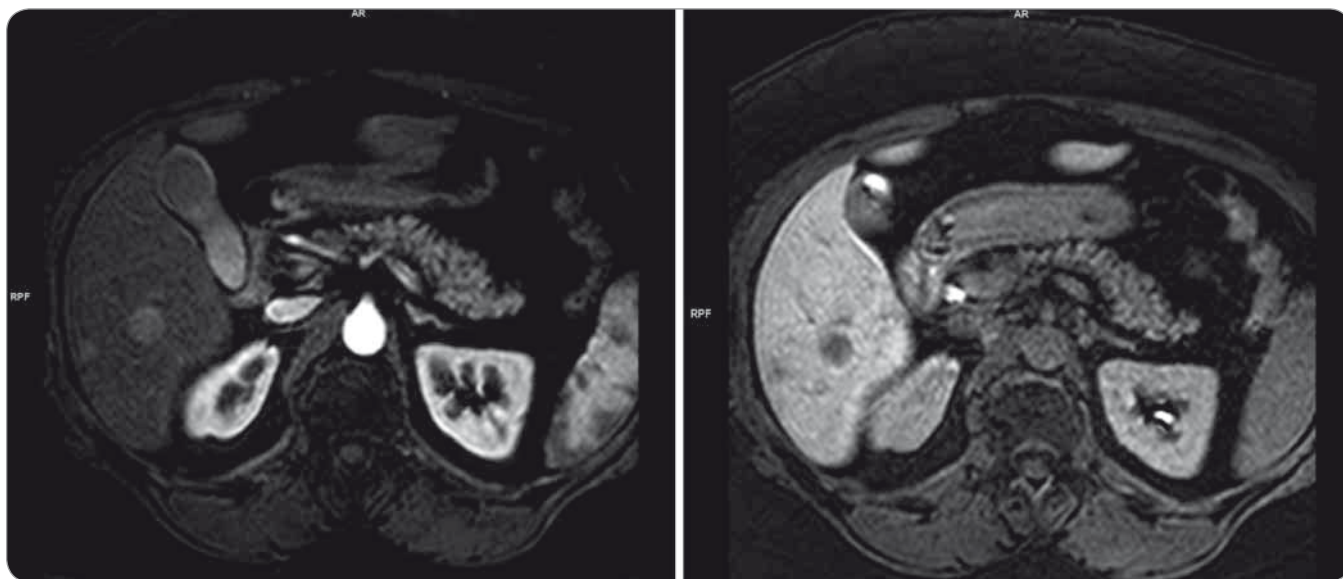
pacientky s primární biliární cirhózou a Sjögrenovým syndromem [30].

Kazuistika

Polymorbidní pacientka, 50 let, zdravotní sestra, polyvalentní alergička, léčená pro diabetes mellitus 2. typu, autoimunitní tyreopatii a depresivní syndrom, po infekční hepatitidě typu B v minulosti, s anamnézou steatózy jater, po gynekologické operaci pro myomatózní uterus a dalších opakovaných chirurgických zákrocích. Pacientka s onkologicky pozitivní rodinnou anamnézou ze strany matky, abstinentka, exkuřačka. V říjnu 2010 u ní byl diagnostikován karcinom pravého prsu. Pacientka podstoupila partiální mastektomii s disekcí axily, rozsahelem se jednalo o pT1b pN0 M0 tumor, kraniálně byl zachycen 2mm kritický okraj, bez angioinvasze, SNB byla negativní. Histologicky to byl invazivní ductální karcinom G2, s pozitivními steroidními receptory (ER 43 %, PR 65 %), proliferace Ki-67 17 %, bez Her-2 amplifikace. Onemocnění bylo I. klinického stadia, s nízkým rizikem relapsu. Pacientka byla v době stanovení diagnózy postmenopauzální. Standardně absolvovala pooperační radioterapii na oblast pravého prsu v dávce 50 Gy a cíleně na lůžko tumoru v dávce 10 Gy v kombinaci s adjuvantní hormonoterapií tamoxifenem celkem po dobu 5 let. Vzhledem k hraničnímu věku v čase vzniku diagnózy byla pacientka geneticky vyšetřena, známé mutace *BRCA1* a *BRCA2* prokázány nebyly.

Pro elevaci jaterních testů v květnu 2014 byla pacientka došetřována. Na MRI se objevila dvě nejasná ložiska na játrech v S6 a S8 charakteru metastáz (obr. 1). Histologie z jaterní biopsie provedená pod bezkontrastní CT kontrolou pro anamnézu alergie malignitu neprokázala.

Dle doplněného PET vyšetření byla nadále vyslovena suspekce z jaterního metastatického postižení (obr. 2). Nakolik tyto nálezy nebyly v korelaci s fenotypem ani stadiem onemocnění (nízké riziko relapsu), přistoupiho se k jaterní rebiopsii (6/2014). Histologicky byl popsán pouze suspektní obraz chronické hepatitidy, opět bez nádorových změn, proto gastroenterologická ko-



Obr. 1. Obráz jaterního postižení charakteru metastáz dle MRI.

mise indikovala otevřenou laparotomií s odběrem materiálu k histologické verifikaci.

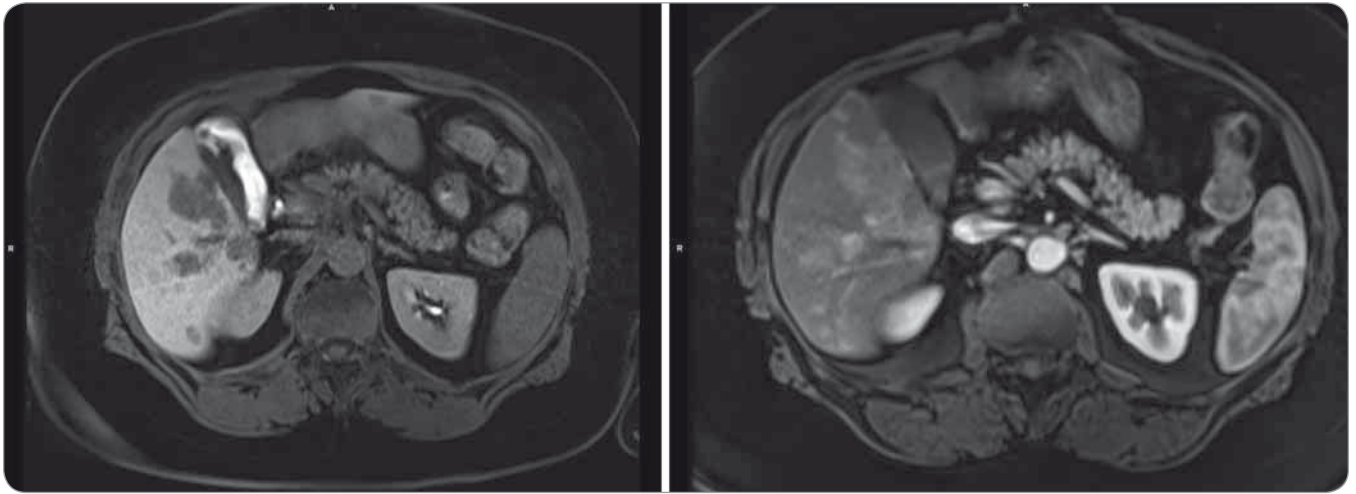
Peroperačně bylo popsáno ovoidní ložisko v pravém laloku v S6 s mírnou prominencí o průměru cca 3 cm. Excize na kryohistologii nepotvrdila očekávaný maligní nález, opět pouze zánětlivé ložisko přestavby, které může být PET pozitivní vzhledem k vysokému počtu histiocytů. Resekce pro tento benigní nález po konzultaci s ošetřujícím onkologem nebyla provedena. Dle podrobné definitivní histologie z další excize byl popsán obraz aktivní inflamatorní léze s predominantně výraznou novostavbou lymfatických folikulů, místy až abortivně granulomatózní s následnými reaktivními změnami s výraznou duktulární hyperplazií s nepravidelnými edematózními duktulárními formacemi v rámci sekundární obstrukce. Léze jsou místy centrovány na reziduální portální pole s dukty. V reziduálních okřscích hepatocytů je přítomná makrovezikulární steatóza se světlými jádry hepatocytů, možnost NASH (nonalcoholic steatohepatitis) nelze vyloučit. Lymfatické folikuly jsou místy mírně nepravidelné s CD20⁺ germinálními centry a přítomností CD68 histiocytů, minoritní je CD3⁺ populace T lymfocytů interfolikulárně. Hemopoetická neoplazie s monoklonální proliferací byla vyloučena i v předchozích biopsiích (bez restrikce kappa



Obr. 2. Suspekce z jaterního metastatického postižení dle PET.

či lambda řetězců). Aktuální imunohistochemické vyšetření Bcl-2 odpovídá reaktivním folikulům. Lymfoepitelová léze zcela jednoznačně zachycena nebyla. Jedná se tedy o obraz kompatibilní s reaktivní lymfoidní hyperplazií jaterní tkáně v inkompletní excizi. Přítomny jsou známky perilezionální sekundární biliární obstrukce, nelze ale vyloučit ani fokální ischemické změny v terénu steatózy až těžké suspektní steatohepatitidy.

Pacientka byla s tímto nálezem sledována v hepatologické ambulanci, po celou dobu byla klinicky asymptomatická, laboratorně bez vývoje, pouze s minimální elevací transamináz. Až v lednu 2016 došlo k další elevaci jaterního souboru a dle USG břicha byl popsán ložiskový proces jater, ve srovnání s vyšetřením z dubna 2015 v progresi velikosti ložisek, s difúzní lézí jaterního parenchymu charakteru těžké steatózy jater. Dle doplněné



Obr. 3. Velikostní a početní progresi jaterního postižení dle MRI.

MRI jsou játra hraniční velikosti, prostoupena četnými ložisky (T1 hyposignální, T2 hypersignální). Ve srovnání s vyšetřením z května 2014 ve velikostní i početní progresi nálezu, stejného chování, tedy obraz metastatického postižení, resp. diferenciálně diagnosticky RLH ve světle již předchozích poznatků (obr. 3).

Onkologická indikační komise doporučila rebiopsii a histologicky byl potvrzen obraz RLH s progredující fibrózou, a tedy rizikem hepatální insuficience. S těmito závěry byla pacientka konzultována na transplantační chirurgii.

Závěr

EBM (evidence-based medicine) kritéria pro takové případy nejsou jednoznačně stanovena a samotná diagnóza RLH není na indikační listině transplantace jater. Existují ale výjimky z platných indikačních kritérií, a to v případě, že onemocnění nelze řešit jinými konvenčními metodami, lze očekávat podobný efekt jako u nemocných s ESLD (end stage liver disease) indikovaných k transplantaci jater a situace na waiting listu umožňuje nemocného zařadit. Čekací doba na transplantaci v ČR je průměrně 3,3 měsíce. Pacientka s onkologickou diagnózou po úspěšné léčbě v minimálním odstupu 5 let není kontrindikována k transplantačnímu výkonu. Dle imunologického došetření, které neshledalo žádnou patologii, a doplněného PET vyšetření, které potvrdilo remisi onkologické nemoci, není námitek na zařazení pacientky na čekací listinu.

Transplantace jater z podobné indikace u nás dosud provedena nebyla.

Literatura

1. Snover DC, Filipovich AH, Dehner LP et al. „Pseudolymphoma“. A case associated with primary immunodeficiency disease and polyglandular failure syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105(1): 46–49.
2. Yang CT, Liu KL, Lin MC et al. Pseudolymphoma of the liver: report of a case and review of the literature. *Asian J Surg* 2017; 40(1): 74–80. doi: 10.1016/j.asjsur.2013.07.013.
3. Song KD, Jeong WK. Benign nodules mimicking hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced liver MRI. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21(2): 187–191. doi: 10.3350/cmh.2015.21.2.187.
4. Lv A, Liu W, Qian HG et al. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver mimicking hepatocellular carcinoma: incidental finding of two cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(5): 5863–5869.
5. Sonomura T, Anami S, Takeuchi T et al. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver: Perinodular enhancement on contrast-enhanced computed tomography and magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol* 2015; 21(21): 6759–6763. doi: 10.3748/wjg.v21.i21.6759.
6. Machida T, Takahashi T, Itoh T et al. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2007; 13(40): 5403–5407.
7. Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L et al. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol* 1990; 21(9): 959–973.
8. Abbondanzo SL, Rush W, Bijwaard KE et al. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: a clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(4): 587–597.
9. Caro WA, Helwig HB. Cutaneous lymphoid hyperplasia. *Cancer* 1969; 24(3): 487–502.
10. Baldassano MF, Bailey EM, Ferry JA et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous marginal zone lymphoma: comparison of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(1): 88–96.
11. Mizukami Y, Ikuta N, Hashimoto T et al. Pseudolymphoma of the thyroid. *Acta Pathol Jpn* 1988; 38(10): 1329–1336.
12. Tokunaga O, Watanabe T, Morimatsu M. Pseudolymphoma of the stomach. A clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 1987; 59(7): 1320–1327.

13. Abbondanzo SL, Sobin LH. Gastric „pseudolymphoma“: a retrospective morphologic and immunophenotypic study of 97 cases. *Cancer* 1997; 79(9): 1656–1663.
14. Kojima M, Itoh H, Motegi A et al. Localized lymphoid hyperplasia of the rectum resembling polypoid mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a report of three cases. *Pathol Res Pract* 2005; 201(11): 757–761.
15. Nagano K, Fukuda Y, Nakano I et al. Reactive lymphoid hyperplasia of liver coexisting with chronic thyroiditis: radiographical characteristics of the disorder. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(2): 163–167.
16. Okubo H, Maekawa H, Ogawa K et al. Pseudolymphoma of the liver associated with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2001; 30(2): 117–119.
17. Sharifi S, Murphy M, Loda M et al. Nodular lymphoid lesion of the liver: an immune-mediated disorder mimicking low-grade malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(3): 302–308.
18. Okada T, Mibayashi H, Hasatani K et al. Pseudolymphoma of the liver associated with primary biliary cirrhosis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2009; 15(36): 4587–4592.
19. Takahashi H, Sawai H, Matsuo Y et al. Reactive Lymphoid Hyperplasia of the liver in a patient with colon cancer: report of two cases. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 25.
20. Ohtsu T, Sasaki Y, Tanizaki H et al. Development of pseudolymphoma of liver following interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *Intern Med* 1994; 33(1): 18–22.
21. Kim SR, Hayashi Y, Kang KB et al. A case of pseudolymphoma of the liver with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997; 26(1): 209–214.
22. Saltzstein SL. Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: Classification, therapy, and prognosis. *Cancer* 1963; 16: 928–955.
23. Katayana K, Terada T, Nakanuma Y et al. A case of pseudolymphoma of the liver. *Pathol Int* 1994; 44(9): 704–711.
24. Tanizawa T, Eishi Y, Kamiyama R et al. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver characterized by an angiofollicular pattern mimicking Castleman's disease. *Pathol Int* 1996; 46(10): 782–786.
25. Amer A, Mafeld S, Saeed D et al. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver and pancreas. A report of two cases and a comprehensive review of the literature. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36(4): e71–e80. doi: 10.1016/j.clinre.2011.12.004.

26. Yuan L, Zhang Y, Wang Y et al. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver: a clinicopathological study of 7 cases. *HPB Surg* 2012; 2012: 357694. doi: 10.1155/2012/357694.
27. Zen Y, Fujii T, Nakanuma Y. Hepatic pseudolymphoma: a clinicopathological study of five cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2010; 23(2): 244–250. doi: 10.1038/modpathol.2009.
28. Domínguez-Pérez AD, Castell-Monsalve J. Pseudolymphoma of the liver. Contribution of double-contrast

- magnetic resonance imaging. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33(7): 512–516. doi: 10.1016/j.gastrohep.2010.04.005.
29. Ota H, Isoda N, Sunada F et al. A case of hepatic pseudolymphoma observed without surgical intervention. *Hepat Res* 2006; 35(4): 296–301.
30. Sato SI, Masuda T, Oikawa H et al. Primary hepatic lymphoma associated with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(6): 1669–1673.

31. Koss MN, Hochholzer L, Nichols PW et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung: a study of 161 patients. *Hum Pathol* 1983; 14(12): 1024–1038.
32. Brooks JJ, Enterline HT. Gastric pseudolymphoma. Its three subtypes and relation to lymphoma. *Cancer* 1983; 51(3): 476–486.
33. Kulow BF, Cuaing H, Steele P et al. Progression of cutaneous B-cell pseudolymphoma to cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Med Surg* 2002; 6(6): 519–528.

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 2017.
3. Ve svých článcích zaslaných k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise *Klinická onkologie* (k vyhledání lze použít databáze www.pubmed.org nebo 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®

The Chest Wall Tumor as a Rare Clinical Presentation of Hepatocellular Carcinoma Metastasis

Nádor hrudnej steny ako zriedkavý klinický prejav metastázy hepatocelulárneho karcinómu

Porsok S.¹, Mego M.¹, Pindak D.², Duchon R.², Beniak J.³, Mardiak J.¹

¹ Department of Medical Oncology School of Medicine, Comenius University, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

² Department of Oncological Surgery, Slovak Medical University, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

³ POKO Poprad, s.r.o., Slovak Republic

Summary

Background: Extrahepatic metastatic spread of hepatocellular carcinoma is present at the time of diagnosis in 5–15% of hepatocellular carcinoma patients. The most common site of metastatic spread is the lungs, bones, lymph nodes. Isolated chest wall localization is extremely rare. **Case:** We report a 58-year-old patient with large, synchronous chest wall hepatocellular carcinoma metastasis with solitary primary hepatocellular carcinoma. He underwent a radical, surgical *en bloc* metastasectomy and subsequent anatomic liver resection. Removal of this metastasis further led to aggressive dissemination to different sites during the course of the disease and subsequently the patient was treated with antiangiogenic therapy and, after failure, with systemic chemotherapy. Combined multimodality treatment in this case led to overall survival of 22-months. We suggest that the initial huge presentation of chest wall metastasis and consecutive aggressive dissemination after surgical removal could be explained by the biological process called “tumor self-seeding” by circulating tumor cells. **Conclusion:** The chest wall hepatocellular carcinoma metastasis is a rare entity associated with poor prognosis. Radical surgical approach is limited to a minority of patients and may be justified for the treatment of extrahepatic metastases on a case by case basis.

Key words

hepatocellular carcinoma – chest wall metastasis – metastasectomy – circulating tumor cells

Súhrn

Východiská: Extrahepatálna diseminácia hepatocelulárneho karcinómu je prítomná v čase diagnózy u 5–15 % pacientov. Najčastejším miestom metastatického postihnutia sú pľúca, kosti, lymfatické uzliny. Izolované postihnutie hrudnej steny je extrémne zriedkavé. **Prípad:** V tejto kazuistike referujeme 58-ročného muža s veľkou, synchronnou metastázou hepatocelulárneho karcinómu hrudnej steny a so solitárnym primárnym ložiskom hepatocelulárneho karcinómu. Pacient podstúpil radikálnu *en bloc* metastazektómiu hrudnej steny s následnou anatomicou resekciou pečene. Odstránenie hrudnej metastázy viedlo k agresívnej diseminácii tohto ochorenia, po ktorej bol pacient liečený antiangiogénou liečbou a po zlyhaní systémovou chemoterapiou. Kombinovaná multimodálna terapia v tomto prípade viedla k 22-mesačnému celkovému preživaní pacienta. Predpokladáme, že iniciálna prezentácia obrovskej metastázy hrudnej steny a následná agresívna diseminácia po chirurgickom odstránení by mohli byť vysvetlené biologickým procesom zvaným „nádorový samovýsev“ pomocou cirkulujúcich nádorových buniek. **Záver:** Metastáza hepatocelulárneho karcinómu v hrudnej stene je zriedkavý prejav nádorovej diseminácie a je spojená s nepriaznivou prognózou. Radikálny chirurgický zákrok je limitovaný na malú podskupinu pacientov a môže byť zvažovaný na podklade individuálneho zhodnotenia.

Kľúčové slová

hepatocelulárny karcinóm – metastáza hrudnej steny – metastazektómia – cirkulujúce nádorové bunky

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.



Stefan Porsok, MD
Department of Medical Oncology
School of Medicine
Comenius University
National Cancer Institute
Klenova 1
831 02 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: stefpors@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 12. 3. 2017

Accepted/Přijato: 20. 4. 2017

doi: 10.14735/amko2017299

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common neoplasm and the third most frequent cause of cancer-related deaths worldwide. The incidence varies from 3 out of 100 000 in Western countries, to more than 15 out of 100 000 in certain areas of the world, mapping the geographical distribution of viral hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) [1]. In the majority of patients, a localized or locally advanced disease is present. Herein, we report a rare case of HCC with initial presentation of solitary chest wall metastasis.

Case report

We report a 58-year-old patient who, in December 2010, visited an oncologist with a 5-month rapidly growing tumor lesion in the right upper chest wall region. The physical findings presented a large tumor, approximately 15 × 20 cm in size (Fig. 1). A staging thorax and abdomen computed tomography (CT) scan verified a large encapsulated tumor 17 × 11 × 13 cm (Fig. 2), localized in the right subclavicular region, with suspected infiltration of clavicle, chest wall, tumor lesion in the right hepatic lobe S6, without typical radiological characterization of HCC, 3 cm in diameter. A biopsy of the chest wall tumor verified a metastatic spread of HCC, G1. Laboratory screening was completely negative in relationship to HBV, HCV, AFP, leukocy-

tosis, normal blood coagulation and biochemical values.

The patient was presented to a multidisciplinary tumor board with the decision of resectability of the chest wall tumor, due to the bordered tumor, assumption of radical resection and limited cervico-brachial mobility. In February 2011, the tumor was surgically completely removed with partial resection of the clavicle and transposition of the major pectoral muscle. Definitive histology confirmed a metastatic spread of HCC, R0 resection. A segmentectomy was performed in March 2011, and histology confirmed HCC, R0 resection.

Until September 2011, the patient was observed. In October 2011, the patient's performance status declined, and he experienced worsening abdominal and back pain. A control CT scan verified a metastatic dissemination to the lung, lumbosacral spine and locoregional relapse to the chest wall. The patient started with palliative therapy of Sorafenib 400 mg bid, intravenous zoledronic acid once every 4 weeks. Because of bad toleration of Sorafenib, hand and foot syndrome G2, stomatitis, anorexia and loss of appetite, the dose of Sorafenib was reduced to 200 mg bid. Local external radiotherapy was applied to the lumbosacral spine in a total dose of 20 Gy. In December 2011, new neurological symptoms, headache, and double vision occurred. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed

a metastatic dissemination to the skull and left orbital cavity, with oppression of optic nerves and vessels. Due to the close localization of the tumor to optic vessels and nerves, external radiotherapy was not applied. Systemic Sorafenib therapy was stopped, and treatment was continued on the basis of best supportive care. After improvement of the performance status, in February 2012, the patient started 2nd line systemic therapy with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin. The therapy was continued until May 2012. In June 2012 the control CT scan verified a progression of metastatic lesion in the lung, liver, bones, cervical lymph nodes. Systemic therapy was stopped, and the patient was treated with best supportive care. Despite this treatment, the patient's clinical status deteriorated rapidly, and the patient died in August 2012.

Discussion

Extrahepatic metastatic spread is present at the time of diagnosis in only approximately 5–15% of cases [2,3]. Metastases are more common in patients with advanced primary tumors (> 5 cm, large vessel vascular invasion). The most common sites of metastatic spread are the lungs (45–50%), bones (35–40%), intra-abdominal lymph nodes (45%) and adrenal gland (12%) [4–6]. Brain metastases are rare overall (0.2–2% of cases), more common in advanced stage disease [7]. Chest wall metastases are extremely rare. Only a few cases, including synchronous primary liver and unknown primary site HCC chest wall metastases [8–10], have been published.

Our patient was initially presented with a stage IV disease, however, with only a solitary chest wall metastasis. Removal of this metastasis further led to dissemination to different sites during the course of the disease. This case is interesting from a biological as well as from a clinical point of view. Solitary chest wall metastasis is an unusual presentation of HCC. We suggest that initial presentation of solitary, huge metastasis in relation to a relatively small primary could be explained by the biological process called tumor self-seeding by circulating tumor cells (CTC). Tumor self-seeding by CTC describes the multidirectional capacity of cancer cells to



Fig. 1. The physical findings presented a large tumor, approximately 15 × 20 cm in size.

seed distant organs as well as self-seeding of the primary tumor, while tumor-derived inflammatory cytokines interleukin 6 (IL-6) a interleukin 8 (IL-8) act as CTC attractants, promoting accelerated tumor growth, angiogenesis, and recruitment of myeloid cells into the stroma [11]. We suggest that in this case, the huge solitary chest wall metastasis works as a CTC trap, where CTC were attracted by chemokines in the process of self-seeding. While this process leads to progression of this metastasis, at the same time, it probably prevents CTC dissemination to different sites. We speculate that removal of this metastasis abrogates self-seeding and allows CTCs to disseminate.

The standard treatment of stage IV HCC is Sorafenib, an oral multikinase inhibitor with antiangiogenic and antiproliferative effect or best supportive care according to performance status and liver metabolic status expressed as Child-Pugh score. Surgical resection of extrahepatic metastases reported a limited benefit and only rarely is associated with long-term survival. Limited pulmonary metastasis resection, with a 5-year survival rate of 27–33% after resection has the most favorable prognosis [12–14].

The outcomes of surgical resection of extrahepatic metastases including in the lung, bone, brain, soft tissues, adrenal glands, heart showed poorer prognosis than in the lung and are associated with the dismal prognosis. The reported 3-year survival rate was 0–9% [15].

In our case, synchronous surgical removal of primary HCC and chest wall metastasis led to progression-free survival of 6 months, while overall survival was 22 months. The clinical effect and toxicity profile of Sorafenib treatment in our case was comparable with published SHARP and Asia-Pacific Data, while the effect of chemotherapy is limited as shown in our case as well.

Conclusion

In conclusion, the synchronous extrahepatic chest wall HCC metastasis reported in our case report is a rare entity associated with poor prognosis. Adequate therapeutic options are still being debated. Radical surgical approach is limited to a minority of patients based

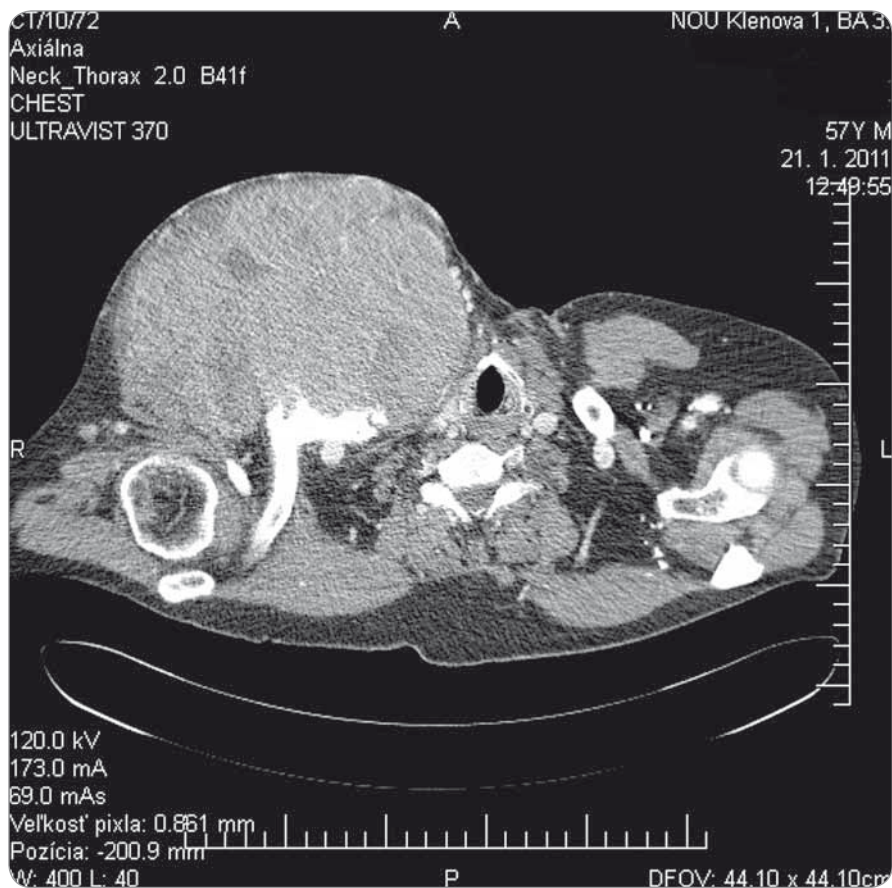


Fig. 2. A staging thorax and abdomen CT scan verified a large encapsulated tumor 17 × 11 × 13 cm.

on resectability of the tumor and surgical experience. In case of unresectable disease, the therapeutic options include systemic antiangiogenic therapy, immunotherapy, chemotherapy and hormonal therapy. Until other treatment approaches are established to improve life expectancy and the patient's quality of life, surgical resection may be justified for the treatment of extrahepatic metastases on case by case basis.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74–108.
2. Uka K, Aikata H, Takaki S et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13(3): 414–420.
3. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000; 216(3): 698–703.
4. Yoon KT, Kim JK, Kim DY et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72 (Suppl 1): 104–110.
5. Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M et al. Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases. *Cancer* 1990; 66(10): 2174–2179.

6. Yi J, Gwak GY, Sinn DH et al. Screening for extrahepatic metastases by additional staging modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(122): 328–332.
7. Choi HJ, Cho BC, Sohn JH et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009; 91(3): 307–313. doi: 10.1007/s11060-008-9713-3.
8. Coban S, Yüksel O, Köklü S et al. A typical presentation of hepatocellular carcinoma: a mass on the left thoracic wall. *BMC Cancer* 2004; 4: 89.
9. Knippig C, Röcken C, Roessner A et al. Shoulder metastasis as the initial manifestation of hepatocellular carcinoma (HCC). *Med Klin (Munich)* 2002; 97(6): 361–364.
10. Hyun YS, Choi HS, Bae JH et al. Chest wall metastasis from unknown primary site of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12(13): 2139–2142.
11. Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* 2009; 139(7): 1315–1326.
12. Chan KM, Yu MC, Wu TJ et al. Efficacy of surgical resection in management of isolated extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15(43): 5481–5488.
13. Tomimaru Y, Sasaki Y, Yamada T et al. The significance of surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2006; 192(1): 46–51.
14. Kuo SW, Chang YL, Huang PM et al. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 992–997.
15. Kawamura M, Nakajima J, Matsuguma H et al. Surgical outcomes for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2008; 34(1): 196–199.

STUDIO MEDICÍNA

Nový diskuzní televizní pořad
redakce AM Review

V srpnu vysíláme:

**PRO PACIENTA
S RAKOVINOU VŽDY
NEJVHODNĚJŠÍ
LÉK? ZAPOMEŇTE!**

V archivu ke zhlédnutí:

**OSAMĚLÍ HRDINOVÉ –
VÁŽNĚ NEMOCNÉ DĚTI,
JEJICH RODINY I JEJICH
ZDRAVOTNÍCI**

**PACIENTI
S MNOHOČETNÝM
MYELOMEM – OBĚTI
ÚSPĚCHU MEDICÍNY?**



Premiéra každý měsíc na PRAHA TV
(celostátně v síti O2 TV anebo v Praze
a Středočeském kraji na kanále 46 v rámci
regionálního multiplexu bezplatného
pozemního digitálního vysílání)



Reprízy každý den v různých časech
anebo kdykoli na internetu prahatv.eu

Radioterapie nádorů s plicní lokalizací u idiopatické plicní fibrózy

Radiotherapy of Lung Tumours in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Kolek V.¹, Vašáková M.², Šterclová M.², Cwiertka K.³, Vrána D.³, Kudláček A.⁴, Skříčková J.⁵, Pešek M.⁶, Petera J.⁷

¹ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

² Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

³ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

⁶ Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

⁷ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Práce je společným stanoviskem České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP a Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP a hodnotí současné názory na radioterapii u nemocných s idiopatickou plicní fibrózou (IPF). Radioterapie plicních nádorů je obecně spojena s rizikem postradiační pneumonitidy (PP), u IPF navíc s rizikem zhoršení primárního onemocnění formou akutní exacerbace (AE-IPF). Obě komplikace mohou bezprostředně ohrozit život nemocných. **Materiál a metody:** Po vyhodnocení dostupné literatury o jednotlivých modalitách radioterapie lze konstatovat, že konvenční radioterapie zvláště u objemnějších tumorů není doporučována. Je zatížena rizikem rozvoje AE-IPF až v 30 %. Tato komplikace vedla k úmrtí až u 83 % nemocných do 3 měsíců od zahájení léčby karcinomu plic. Fatální PP se vyskytovala nejčastěji v intervalu 2 měsíce od radioterapie. U IPF s časnými stadii nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) je možno zvážit stereotaktické ozáření (stereotactic body radiation therapy – SBRT). Malobuněčný karcinom by měl být léčen chemoterapií. Jsou popsány případy vzniku závažné exacerbace subklinické IPF po SBRT i při minimálních známkách předchozího intersticiálního poškození. PP stupně 2 byla popsána až v 50 % případů, pokud byly před radioterapií prokázány jakékoli intersticiální změny na CT plic. V rámci paliativní radioterapie lze výjimečně uvažovat o zevním ozáření při poškození hlavních bronchů. Podobná situace je s brachyradioterapií, kterou lze aplikovat v indikovaných případech bronchiální stenózy. **Výsledky:** Jakákoli přítomnost intersticiálních změn je rizikem fatální PP a AE-IPF. Tento závěr podporuje i fakt, že v tuto chvíli neexistují jednoznačné limity dávek pro ozařování plicních karcinomů u IPF, a to ať již v případě využití radioterapie s konvenční frakcionací, či SBRT. Spolehlivé prediktivní faktory plicního poškození také neexistují. V některých studiích byla PP častější u vysokého CRP a LDH, u PS 2 a u rozsahu intersticiálních změn nad 10 %. Léčba závisí na závažnosti poškození. U závažnějších forem se podávají kortikosteroidy, antibiotika a oxygenoterapie. Často je potřebná ventilační podpora. **Závěr:** K radioterapii u nemocných s IPF a výskytem karcinomu plic nebo jiných hrudních nádorů je nutno přistupovat vždy individuálně podle lokálního nálezu, plicních funkcí, celkového stavu nemocného a předpokládané prognózy základního onemocnění. Vlastní rozhodnutí by mělo vzít v úvahu možný přínos i rizika a mělo by probíhat na multidisciplinárním týmu za přítomnosti plicního lékaře, klinického a radiačního onkologa. Vždy je vhodné řádně léčbu prodiskutovat s pacientem a informování doložit formou informovaného souhlasu nemocného.

Klíčová slova

idiopatická plicní fibróza – radioterapie hrudníku – indikace – postradiační pneumonitida – akutní exacerbace idiopatické plicní fibrózy – léčba

Práce vznikla za podpory grantu AZV 16-32-318A.

This work was supported by grant AZV 16-32-318A.

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. Vítězslav Kolek, DrSc.
Klinika plicních nemocí
a tuberkulózy
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: vitezslav.kolek@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 5. 2017

Přijato/Accepted: 18. 5. 2017

doi: 10.14735/amko2017303

Summary

Background: This article is a joint statement of the Czech Pneumological and Physiological Society and the Czech Society for Radiation Oncology, Biology and Physics, and reviews current opinions on radiotherapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). In general, radiotherapy of lung tumours is associated with risk of radiation pneumonitis (RP); moreover, IPF may be complicated by acute exacerbations (AE-IPF). Both complications may immediately threaten patients' lives. **Material and Methods:** Assessment of individual radiotherapy modalities has shown that conventional radiotherapy is not appropriate, especially in large tumours. Up to 30% of patients are at risk of developing AE-IPF. As a result, as many as 83% of patients die within 3 months of initiation of lung cancer treatment. Fatal RP is most commonly observed within 2 months of radiotherapy. In IPF accompanied by early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC), stereotactic body radiation therapy (SBRT) may be considered. NSCLC should be treated with chemotherapy. Several cases report severe exacerbations of subclinical IPF after SBRT even with minimal signs of previous interstitial involvement. Grade 2 RP has been reported in up to 50% of cases with any level of interstitial change detected by lung CT prior to radiotherapy. In palliative radiotherapy, external radiation may be considered as an exception if the main bronchi are involved. Similarly, brachytherapy may be indicated for certain cases of bronchial stenosis. **Results:** The presence of any level of interstitial change suggests a risk for fatal RP and AE-IPF. This is also supported by the fact that, at the present time, there are no dose limitations for radiation therapy of lung cancer in IPF, irrespective of whether conventional fractionated radiotherapy or SBRT is used. Moreover, there are no reliable predictive factors for lung involvement. In some studies, RP was more frequently associated with high CRP and LDH levels, PS 2 and interstitial changes of 10% or more. Treatment depends on the severity of the involvement. In more severe forms, corticosteroids, antibiotics and oxygen therapy should be administered. Ventilation support is often needed. **Conclusion:** Radiotherapy for patients with IPF and lung cancer or other chest tumours requires an individual approach depending on the local findings, the patient's lung function and general condition, and the prognosis of the primary disease. Decision-making should take into consideration potential benefits and risks, and be carried out by a multidisciplinary team comprising a pulmonologist and clinical and radiation oncologists. Treatment should always be thoroughly discussed with the patient signing an informed consent form.

Key words

idiopathic pulmonary fibrosis – chest radiotherapy – indications – radiation pneumonitis – acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – treatment

Úvod

Idiopatickou plicní fibrózu (IPF) charakterizuje difúzní postižení plicního intersticia s postupným zhoršováním plicních funkcí. Medián celkového přežití dosahuje 2–3 roky a příčinou úmrtí je většinou chronická respirační insuficience [1,2]. Akutní exacerbace idiopatické plicní fibrózy (AE-IPF) představuje spontánně nebo indukovaně vzniklé akutní, často fatální zhoršení stavu. Podobně jako u jiných intersticiálních plicních procesů s významnou fibrotickou složkou existuje u IPF zvýšený výskyt bronchogenního karcinomu [3]. U nemocných s IPF se prevalence karcinomu plic pohybuje kolem 16 % a nádor výrazně zhoršuje již tak špatnou prognózu nemocných [2,3]. Kromě primárních plicních nádorů se vyskytují i metastázy nádorů mimoplicních. Většina nádorů bývá lokalizována periferně, blízko voštinovitě přestavby a fibrotických úseků [2,4]. Radioterapie plicních nádorů je obecně spojena s rizikem postradiační pneumonitidy (PP), u IPF navíc s rizikem zhoršení primárního onemocnění formou AE-IPF, přičemž obě komplikace mohou bezprostředně ohrozit život nemocných. Možnost vzniku AE-IPF nebo jiného postižení plic existuje i po chirurgické resekci, chemoterapii nebo cílené léčbě

a optimální léčebný postup nádoru u IPF je velmi problematický [3].

Indikace radikální radioterapie karcinomu plic u IPF

Indikace radioterapie u IPF by měla být zvažována velmi obezřetně. Konvenční radioterapie zvláště u objemnějších tumorů, event. s nutností ozáření regionálních uzlin, není doporučována, protože je zatížena rizikem rozvoje AE-IPF až v 25–30 % [5,6]. Po vzniku akutní exacerbace umíralo až 83 % nemocných do 3 měsíců od zahájení léčby karcinomu plic [5,7]. Stejně nebezpečný je vznik PP. Fatální PP se vyskytovala nejčastěji v intervalu 2 měsíce od radioterapie [7]. U IPF s časnými stadii nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), inoperabilního z různých důvodů, je možno zvážit stereotaktické ozáření (stereotactic body radiation therapy – SBRT). V různých studiích byl výskyt PP všech stupňů popsán až u 73 % ozářených nemocných s mediánem odstupu od SBRT 1,9 měsíce. Výskyt PP stupně 3 byl v 5, 3 % a byl častější, pokud se PP objevila do 1 měsíce od SBRT [8,9]. V jiné studii měl výskyt symptomatické PP medián 5 měsíců [10]. PP je závažnější, pokud vznikne mimo ozařované pole [11,12]. V jedné japonské studii

byl výskyt PP spojené s úmrtím popsán u 0,58 % ozařovaných nemocných [13]. Ve sdružené analýze 88 klinických studií (7 752 pacientů) byla celková četnost toxicity stupně 2 a víc 9,1 % [14]. Mezi sledovanými nemocnými po SBRT pro plicní nádory byly ale jen ojedinělé případy IPF. SBRT u IPF je i nadále považována za kontroverzní a v japonské prospektivní studii JCOG 0403 byla prokázána IPF považovaná za relativní kontraindikaci SBRT [15]. Jsou popsány také případy vzniku závažné exacerbace subklinické IPF po SBRT při minimálních známkách předchozího intersticiálního postižení [9]. PP stupně 2 byla popsána až v 50 % případů u nemocných po SBRT, pokud byly před radioterapií prokázány jakékoli intersticiální změny na CT plic [16]. Bohužel větší studie týkající se incidence plicních komplikací radioterapie u IPF stále chybí.

U lokálně pokročilých stadií NSCLC a u všech forem malobuněčného karcinomu plic (small cell lung cancer – SCLC) je vhodnější indikovat systémovou léčbu před radioterapií, ovšem s vědomím, že jde pouze o paliativní léčbu.

Indikace paliativní radioterapie karcinomu plic u IPF

Indikace radioterapie je dále omezena i celkovým stavem pacienta. Jakákoli

Tab. 1. Stupně postradiační pneumonitidy.

Stupeň	1	2	3	4	5
projevy	asymptomatické nebo mírné projevy	těžký kašel teplota	těžké projevy ovlivňující základní funkce	ohrožení vitálních funkcí	smrt
léčba	sledování antitusika	kortikosteroidy	kortikosteroidy kyslík	asistovaná ventilace	

forma radioterapie není vhodná u horšího výkonnostního stavu (PS) nebo při významnějším intersticiálním poškození, zvláště v dolních lalocích [11,17]. V rámci paliativní radioterapie lze výjimečně uvažovat o zevním ozáření při poškození hlavních bronchů (velmi malý objem cílený pouze na nádorové masy s vysokou dávkou na frakci), k těmto typům poškození ale většinou u IPF nedochází. Podobná situace je s brachyterapií, kterou lze aplikovat v indikovaných případech bronchiální stenózy s peribronchiálním poškozením [18]. Klinická studie s tímto zaměřením ale chybí. Paliativní radioterapii mimoplicního metastatického poškození není u IPF třeba modifikovat.

Nutno poznamenat, že nejen pro radioterapii platí obecná zásada, že pacienti s PS 3–4 by měli být léčeni pouze symptomaticky – tj. i bez použití chemoterapie, cílené léčby a imunoterapie, protože i v těchto případech hrozí další poškození plic.

Prediktivní faktory PP

Jako prediktivní faktory vzniku PP u různých forem radioterapie vč. SBRT byly zkoumány věk, kouření, výkonnostní stav, pohlaví, plicní funkce, CRP, LDH, rozsah intersticiálního poškození, emfyzém, velikost ozařované léze (> 3 cm), typ dříve podané chemoterapie [15, 19–23]. V některých studiích byla PP častější u vysokého CRP a LDH, u PS 2 a u rozsahu intersticiálních změn > 10 % [6,11,17,24]. Při hodnocení rizik pneumotoxicity ale většinou nešlo o studie prospektivní a jiné studie souvislosti nepotvrdily. Jediným více prozkoumaným parametrem je časový odstup od radioterapie, kdy kratší odstup znamená riziko horšího průběhu [15,25]. Shodu lze také najít ve tvrzení, že jakákoli přítom-

nost intersticiálních změn je rizikem fatální PP [21,26]. Tento závěr podporuje i fakt, že v tuto chvíli neexistují jednoznačné limity dávek pro ozařování plicních karcinomů u IPF, a to až již v případě využití radioterapie s konvenční frakcionací, či SBRT. Pro pacienty bez IPF a s radioterapií s konvenční frakcionací dle asi nejrespektovanějšího doporučení QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effect in the Clinic) by průměrná dávka na plíce (mean lung dose) neměla překročit 20–23 Gy a současně objem plicní tkáně ozářené dávkou vyšší než 20 Gy by neměl překročit 30 %, aby riziko symptomatické PP nepřekročilo 20 % [27]. V případě SBRT je možné využít řady různých doporučení na ozáření zdravé plicní tkáně a tyto limity samozřejmě u pacientů s IPF ozařovaných pro plicní karcinom nesmějí být překročeny [28,29].

Stejně tak v této chvíli neexistují dostatečná data pro indikaci protonové léčby karcinomu plic v terénu IPF. V ojedinělých studiích je výskyt PP podobný jako u SBRT. Kumulativní incidence PP byla 19,8 %, a to vč. smrtelných případů [30].

Velmi málo je známo o stavu plicních funkcí před a po radioterapii plic a vlastním vztahu radioterapie a poškození plicních funkcí. Studií s podrobným spirometrickým vyšetřením před a po radioterapii je velmi málo [19]. Dochází především k poruše difúzní plicní kapacity (DLCO), ale i usilovné plicní kapacity (FVC) a jednovteřinového usilovného výdechu (FEV1). Konkrétní hodnoty poklesu byly popsány po fotonové terapii (bez PP) a dosahovaly pro DLCO 14 % a více [19]. Hodnoty FEV1 a FVC se hodnotí obtížně, někdy nejsou zaznamenány pro redukci nádorové hmoty. Bohužel opět jednoznačné limity plicních funkcí pro indikaci radioterapie

s konvenční frakcionací či SBRT neexistují. Z dostupných dat se dokonce zdá, že incidence PP nekoreluje s plicními funkcemi před radioterapií [31]. Jakákoliv data stran plicních funkcí a rizika PP u IPF bohužel chybí.

Odlišení PP od akutní exacerpace IPF po radioterapii

Odlišení PP od AE-IPF při radioterapii může být poměrně složité, protože oba stavy mají podobné klinické i radiologické projevy. U IPF s významnými radiologickými změnami může být rozlišení až nemožné. PP je spíše lokalizované asymetrické poškození, které může, ale nemusí kopírovat místo průchodu radiačního svazku. Rozvíjí se jako akutní poškození intersticia a může vyústit v kompaktní fibrózu. Na skia-gramu hrudníku se v iniciační fázi projevuje jako retikulonodulace, na výpočetní tomografii s vysokým rozlišením (HRCT) jsou patrné opacity mléčného skla a zesílení intersticia. Z hlediska závažnosti jsou popisovány čtyři stupně poškození (tab. 1), které se liší především symptomatologií a odpovídající léčbou [19]. AE-IPF se projevuje rychlým klinickým zhoršením IPF a rychlou progresí plicních funkcí, hypoxemií a cyanózou. Jde většinou o symetrické poškození obou plic s radiologickým zhoršením intersticiálních změn s přítomností nových opacit mléčného skla na HRCT. U obou komplikací radioterapie dochází k progredující dušnosti, dráždivému kašli, může být přítomna zvýšená teplota.

Léčba PP a akutní exacerpace IPF po radioterapii

Léčba závisí na závažnosti poškození, je ovlivněna především celkovým stavem pacienta, stupněm dušnosti, jinými kli-

nickými projevy a rozsahem postižení (tab. 1). U obou komplikací je léčba podobná. Lehčí formy PP je možno pouze sledovat a podávat antitusika. U závažnějších PP se podávají kortikosteroidy a oxygenoterapie. Často je potřebná ventilační podpora [19]. AE-IPF je třeba léčit vždy a intenzivně. Základem je oxygenoterapie nebo podpora ventilace, která by však měla být pokud možno neinvazivní vzhledem k možnému dalšímu zhoršení difuzního alveolárního poškození a plicní fibrózy při invazivní ventilaci. Vzhledem k častým diferenciálně diagnostickým potížím a jako pokrytí možné nasedající infekce se podávají antibiotika, někdy antivirotika nebo antimykotika. Tradičně se doporučuje podání parenterálních kortikosteroidů v pulzech, avšak o významu této léčby se v poslední době spíše pochybuje. Konsenzus formou mezinárodního doporučení neexistuje. Závažnost PP i AE-IPF lze objektivizovat pomocí spirometrie a vyšetření krevních plynů. U PP byly zkoušeny i jiné léky jako amifostin, ACE inhibitory, melatonin nebo pentoxyfilin [19,22]. Jejich ovlivnění PP je však neprůkazné.

Závěr

Obecně lze konstatovat, že k radioterapii u nemocných s výskytem karcinomu plic u IPF je nutno přistupovat vždy individuálně podle lokálního nálezu, plicních funkcí, celkového stavu nemocného a předpokládané prognózy základního onemocnění. Vlastní rozhodnutí by mělo vzít v úvahu možný přínos i rizika a mělo by probíhat na multidisciplinárním týmu za přítomnosti plicního lékaře, klinického a radiačního onkologa. Vždy je vhodné řádně léčbu prodiskutovat s pacientem a informování doložit formou informovaného souhlasu nemocného.

Poděkování

Autoři děkují za komentář doc. MUDr. Tomáši Büchlerovi, Ph.D.

Literatura

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 788–824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Intersticiální plicní procesy. Praha: Maxdorf 2013: 410.
3. Šterclová M, Vašáková M. Intersticiální plicní procesy a bronchogenní karcinom. *Stud Pneumol Phthiaseol* 2015; 75(6): 208–212.
4. Nakajima T, Cypel M, de Perrot M et al. Retrospective Analysis of Lung Transplant Recipients Found to Have Unexpected Lung Cancer in Explanted Lungs. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 27(1): 9–14. doi: 10.1053/j.semtcvs.2015.02.006.
5. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Schaaf M et al. Treatment and outcome of lung cancer in idiopathic interstitial pneumonias. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31(4): 266–274.
6. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 147(1): 157–164. doi: 10.1378/chest.14-0359.
7. Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and cancer: do they really look similar? *BMC Med* 2015; 13: 220. doi: 10.1186/s12916-015-0478-1.
8. Sekine I, Sumi M, Ito Y et al. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. *Radiation Oncol* 2006; 80(1): 93–97.
9. Ozawa Y, Abe T, Omae M et al. Impact of Preexisting Interstitial Lung Disease on Acute, Extensive Radiation Pneumonitis: Retrospective Analysis of Patients with Lung Cancer. *PLoS One* 2015; 10(10): e0140437. doi: 10.1371/journal.pone.0140437.
10. Khan KA, Kennedy MP, Moore E et al. Radiological characteristics, histological features and clinical outcomes of lung cancer patients with coexistent idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2015; 193(1): 71–77. doi: 10.1007/s00408-014-9664-8.
11. Takenaka K, Yoshimura A, Okano T. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia complicated by lung cancer, caused by treatment for lung cancer. *Jpn J Lung Cancer* 1999; 39(7): 955–962.
12. Takeda A, Ohashi T, Kunieda E et al. Early graphical appearance of radiation pneumonitis correlates with the severity of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy (SBRT) in patients with lung tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 77(3): 685–690. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.001.
13. Takeda A, Enomoto T, Sanuki N et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat Med* 2008; 26(8): 504–550. doi: 10.1007/s11604-008-0261-8.
14. Zhao J, Yorke ED, Li L et al. Simple factors associated with radiation-induced lung toxicity after stereotactic body radiotherapy of the thorax: a pooled analysis of 88 studies. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016; 95(5): 1357–1366. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.024.
15. Hiraoka M, Ishikura SA. Japan clinical oncology group trial for stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (Suppl 3): S115–S117.
16. Guckenberger M, Heilman K, Wulf J et al. Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study. *Radiation Oncol* 2007; 85(3): 435–442.
17. Hanibuchi M, Yamaguchi T, Okada T et al. Clinical examination of acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) combined with lung cancer after anti-cancer treatment. *Jpn J Lung Cancer* 2001; 41(4): 281–286.
18. Skowronek J. Brachytherapy in the treatment of lung cancer – a valuable solution. *J Contemp Brachytherapy* 2015; 7(4): 297–311. doi: 10.5114/jcb.2015.54038.
19. Wang S, Liao Z, Wei X et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(5): 1399–1407.
20. Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2009; 75(2): 343–347. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.087.
21. Yoshitake T, Shioyama Y, Asai K et al. Impact of Interstitial Changes on Radiation Pneumonitis After Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(9): 4909–4913.
22. Metha V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(1): 5–24.
23. Oh D, Ahn YC, Park HC et al. Prediction of radiation pneumonitis following high-dose thoracic radiation therapy by 3 Gy/fraction for non-small cell lung cancer: analysis of clinical and dosimetric factors. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39(3): 151–157. doi: 10.1093/jjco/hyn158.
24. Minegishi Y, Takenaka K, Mizutani H et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med* 2009; 48(9): 665–672.
25. Sanuki N, Ono A, Komatsu E et al. Association of computed tomography-detected pulmonary interstitial changes with severe radiation pneumonitis for patients treated with thoracic radiotherapy. *J Radiat Res* 2012; 53(1): 110–116.
26. Yamaguchi S, Ohguri T, Matsuki Y et al. Radiotherapy for thoracic tumors: association between subclinical interstitial lung disease and fatal radiation pneumonitis. *Int J Clin Oncol* 2015; 20(1): 45–52. doi: 10.1007/s10147-014-0679-1.
27. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl 3): S70–S76. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.091.
28. Matsuo Y, Shibuya K, Nakamura M et al. Dose-volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4): e545–e549. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.018.
29. Benedict SH, Yenice KM, Followill D et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37(8): 4078–4101.
30. Ono T, Hareyama M, Nakamura T et al. The clinical results of proton beam therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single center experience. *Radiat Oncol* 2016; 11: 56–63. doi: 10.1186/s13014-016-0637-3.
31. Linam JM, Madtes D, Chow L et al. The relationship between pulmonary function metrics and radiation-induced lung injury. *J Solid Tumors* 2013; 3(1): 6–13.

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.¹

* 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 lanreotid acetátu, odpovídající 0,246mg báze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60mg, 90mg nebo 120mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegálií, 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 akromegaličtích 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 kontrovaná 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 lokalizaci (12,7%). Primárním cílem bylo přežít bez progresu (PFS) měřeno buď jako doba do progresu dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálního hodnocení progresu. **Lanreotid, ve srovnání s placebem, významně prodloužil přežití bez progresu** (medián nebyl dosažen vs. medián 18,0 měsíců; $p < 0,001$ podle stratifikovaného log-rank testu; **poměrem rizik progresu nebo úmrtí 0,47** s 95% intervalem spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,30–0,73. Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresu 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 akromegaličtím pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni. Zátímco 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 uchování:** Uchovávejte při teplotě 2°C–8°C (v chladničce) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **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 dnešnímu 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.



První fixní kombinace

Zásah dvou CINV mechanismů jedinou dávkou
Zajištění účinné pětidenní prevence CINV

Jedna tobolka Dvojitý účinek 5 dní prevence¹⁻⁵

Akynzeo®

300 mg/0,5 mg
netupitant/palonosetron

PREVENTION MADE SIMPLE

CINV – chemoterapií vyvolaná nauzea a zvracení

Literatura: 1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33. 2. Hesketh et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46. 3. Gralla RJ et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39. 4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37. 5. Aktuální souhrn údajů o přípravku.

AKYNZEO 300 MG/0,5 MG: ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **S:** Netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronum v 1 tobolce. **I:** Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. **D:** Jedna tobolka přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie. Tobolku spolknout celou, s jídlem nebo bez jídla. Doporučenou p.o. dávku dexamethasonu při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit přibližně o 50 %. Podávání pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu se nedoporučuje. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **ZU:** Sledovat pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce, výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval. Akynzeo obsahuje sorbitol a sacharózu, může obsahovat stopy sójového lecitinu. **IT:** Souběžné užití přípravku a induktoru CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti. Akynzeo může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, metabolizovaných CYP3A4. Při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit dávku dexamethasonu, expozice docetaxelu a etoposidu je zvýšena. Je třeba zohlednit potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4. Podání se silnými inhibitory CYP3A4 (ketokonazol) s opatrností, se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin) je třeba se vyhnout. Podání se substrátem UGT2B7 (zidovudin, kys. valproová, morfin) a substráty P-gp (dabigatran, kolchicin, digoxin) s opatrností. **TL:** Ženy ve fertilním věku nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby přípravkem. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno. **NÚ:** Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. **B:** Tobolka 1 × 300 mg/0,5 mg. **Držitel registračního rozhodnutí:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Irsko. **Datum poslední revize textu SPC:** 16. 6. 2016. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Onkologie v obrazech

Expres antigenu CD20 na povrchu buňky maligního B lymfomu

Klabusay M.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

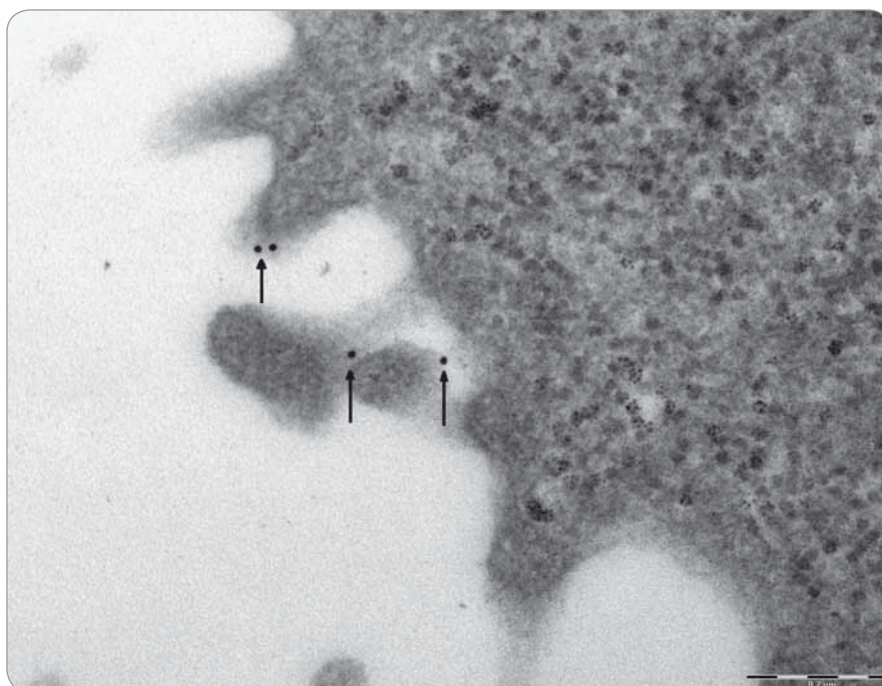


prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
Onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc
e-mail: m.klabusay@sky.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 7. 2017

Monoklonální protilátky hrají čím dále tím významnější roli v léčbě nádorových onemocnění. Jsou dnes již standardní součástí terapeutických režimů a představují účinnou molekulu v imunoterapii checkpoint inhibitory. Příprava monoklonálních protilátek technologií hybridomů byla objevena C. Milsteinem a G. Köhlerem v roce 1975, ale uplynula dlouhá doba, než se monoklonální protilátky uplatnily nejprve v diagnostice a posléze i v léčbě nádorových (a nenádorových) onemocnění.

Je tomu 20 let, kdy byla protilátka anti-CD20 rituximab v roce 1997 schválena FDA jako první monoklonální protilátka pro léčbu nádorů. Volba tohoto antigenního cíle byla výborná. Řada potenciálních cílových antigenů se krom nádoru vyskytuje také ve fyziologických tkáních, což přináší toxicitu léčby. Antigen CD20 se však fyziologicky vyskytuje pouze na B lymfocytech. Jejich dočasná eliminace spolu s nádorovými buňkami nezpůsobuje téměř žádné nežádoucí účinky. Protilátka působí efektem apoptotickým a mechanismy buňkami zprostředkované cytotoxicity a komplement dependentní lýzy.



Obr. 1. Snímek z transmisního elektronového mikroskopu (s laskavostí prof. MUDr. Drahomíra Horkého, DrSc.) zobrazující část buňky SU-DHL4 (linie maligního B lymfomu). Nanočástice zlata vázané systémem biotin-avidin na monoklonální protilátku anti-CD20 zobrazují místa exprese antigenu CD20 na membráně buňky (viz šipky).

Monoklonální protilátka rituximab se uplatňuje zejména v léčbě chronické lymfocytární leukemie a non-hodgkinských lymfomů B linie. U maligních B lymfomů se podává zpravidla spolu s chemoterapií a významně zvyšuje procento dosažených kompletních remisí. Vývoj monoklonálních protilátek prošel významnými změnami. Rodina anti-CD20 protilátek pro onkologii se rozrostla o ibritumomab tiuxetan, ofatumumab a obinutuzumab; schválení nových molekul lze brzy očekávat.

Antigen CD20 detekujeme pro diagnostické účely imunohistochemicky nebo pomocí flowcytometrie, kdy využíváme fluorescenčně značených monoklonálních protilátek. Na zde uvedeném snímku (obr. 1) byla použita technika transmisní elektronové mikroskopie s označením proteinu CD20 pomocí protilátky vázané na nanočástice zlata. Připomínají tak trochu *magic bullets*, tedy první koncept cílené léčby, který definoval Paul Ehrlich již v roce 1900.

Podpořte činnost České onkologické společnosti!

„Fond České onkologické společnosti ČLS JEP pro vědu, vzdělávání a propagaci“ byl založen výborem ČOS ČLS JEP za účelem získávání finančních prostředků pro:

1

Podpora vydávání a distribuce doporučených postupů „Modrá kniha ČOS“, časopisu Klinická onkologie a provozu internetových stránek ČOS „www.linkos.cz“.

2

Podpora a propagace Národního onkologického programu ČR.

3

Podpora a propagace vzdělávání a výzkumu v onkologii (včetně akademických klinických studií) v ČR.

Fond existuje v podobě samostatného nákladového střediska České onkologické společnosti v rámci účetnictví České lékařské společnosti ČLS JEP, které je ČOS ČLS JEP organizační součástí. To zaručuje maximální transparentnost a kontrolu hospodaření fondu a současně nevytváří žádné dodatečné náklady na provoz. O použití finančních prostředků rozhoduje Výbor ČOS ČLS JEP.

Finanční prostředky na tento Fond lze poukázat nejlépe cestou darovací smlouvy, přičemž účel použití darovaných prostředků může být přesně specifikován, nad rámec uvedený výše.



Bankovní spojení: **ČSOB, číslo účtu: 500 617 613/0300**
Variabilní symbol Fondu ČOS pro vědu, vzdělávání a propagaci: **503002**

Děkujeme!

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
předsedkyně ČOS ČLS JEP

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.
pokladník ČOS ČLS JEP

www.linkos.cz

**Česká
onkologická
společnost ČLS JEP**

OPDIVO® dává šanci více pacientům

OPDIVO® (nivolumab)



pacientům s pokročilým maligním melanomem^{1,2,3}



předlčeným pacientům s pokročilým NSCLC^{3,4,5}



předlčeným pacientům s pokročilým renálním karcinomem^{3,6}



pacientům s recidivujícím nebo rezistentním Hodgkinovým lymfomem po předchozí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)^{3,7,8}



pacientům se SCCHN, kteří progredují při nebo po předchozí léčbě platinovými deriváty^{3,9}



pacientům s pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po selhání léčby platinovými deriváty^{3,10}

▼ 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. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** jako monoterapie 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. **Klasický Hodgkinův lymfom (CHL):** jako monoterapie k léčbě recidivujícího nebo rezistentního CHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN):** jako monoterapie k léčbě SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** jako monoterapie u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **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 výchozí skóre fyzické aktivity ≥ 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:** neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie, v kombinaci 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. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3PH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** červen 2017. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je od 1. 1. 2017 hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii. 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 JS, 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. Opdivo® Souhrn údajů o přípravku, 2017. 4. 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. 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 JR, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–1813. 7. Ansell SM, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2015;372(4):311–9. 8. Younes A, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283–94. 9. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *NEJM* 2016;375(19):1856–1867. 10. Sharma P, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312–22.



XXIV. JIHOČESKÉ ONKOLOGICKÉ DNY ČESKÝ KRUMLOV - JÍZDÁRNA 12. až 14. 10. 2017

DIAGNOSTIKA A LÉČBA NÁDORU PROSTATY A MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Vážené dámy, vážení pánové,
dovolujeme si Vás pozvat k účasti na prestižním onkologickém kongresu, kterého se každoročně účastní 400 lékařů z celé České republiky a 30 vystavujících farmaceutických firem.

Registrační poplatek (bez rautu): 1 600 Kč (do 2. 10. 2017),
2 000 Kč (od 3. 10. 2017 a na místě)
Cena rautu: 700 Kč



Přihlášky a další informace naleznete na www.jod2017.cz

ONCO
NEWS

SLEDUJTE
Onkologické videonoviky

krátké video summary
+ článek

aktuality | témata | seriály

www.onconews.cz



**Nová úhrada od 1. 10. 2016
pro Erbitux® 100 ml^{§2}**

ERBITUX®
CETUXIMAB

**První a jediná
cílená léčba 1. linie
pacientů s R/M SCCHN^{†##2}**

• **redukce rizika úmrtí o 20 %^{*1}**



[§]Cetuximab je hrazen k léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny pro skupinu pacientů s rekurentním anebo metastatickým nádorem ústní dutiny, jejichž Karnofsky performance skóre je větší nebo rovno 90. Léčba cetuximabem je hrazena do progresu onemocnění.²

[†]R/M SCCHN = rekurentní/metastatický spinocelulární karcinom hlavy a krku

^{##}Erbitux® plus chemoterapie (založená na platině) následovaná monoterapií Erbitux® až do progresu¹

^{*}versus chemoterapie samotná¹

Reference:

1. Vermorken JB, et al. N Engl J Med 2008;359:1116–1127
2. Rozhodnutí SUKL, Sp. zn. SUKLS119953/2016/ č.j. sukl208113/2016. Vyvěšeno dne: 17. 8. 2016

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok

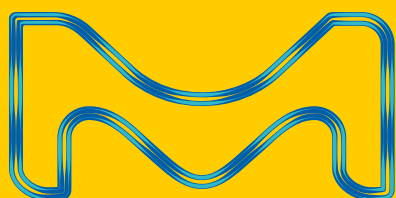
Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní

reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušování léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychie). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307



MERCK

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
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., 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 Puzanov, 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 Klusterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovář, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2017

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 nebo 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.

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 2017 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: předplatne@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzercí poskytuje a objednávky přijímá: Pavel Doležal, e-mail: pavel.dolezal@ambitmedia.cz, tel.: +420 602 632 349.

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

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

Toto číslo vychází 15. 8. 2017.

Votrient (pazopanib) prokázal v 1. linii mRCC vysokou účinnost,^{1,2,3}
odlišný bezpečnostní profil vs. sunitinib² a preferenci pacienty⁴



Votrient®
pazopanib
SÍLA PRVNÍ LINIE



SÍLA NA CESTU VPŘED

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 cytokyiny 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 dávku sníženou na 200 mg viz SPC. Přísnější kritérium se vztahuje na pacienty, u kterých dochází k současnému zvýšení transamináz a bilirubinu během léčby, viz SPC (vyjma Gilbertova sy.). Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinu) 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 izolované 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. Pacienti – muži (včetně těch, kteří podstoupili vasektomii) musí používat kondom během pohlavního styku v průběhu užívání pazopanibu a nejméně 2 týdny po poslední dávce pazopanibu, aby těhotné partnerky a partnerky v reprodukčním věku uchránili od možného vystavení léku. 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, dysgezie, 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 erytrodysestezie, 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 uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání 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:** 13.10.2016. **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.

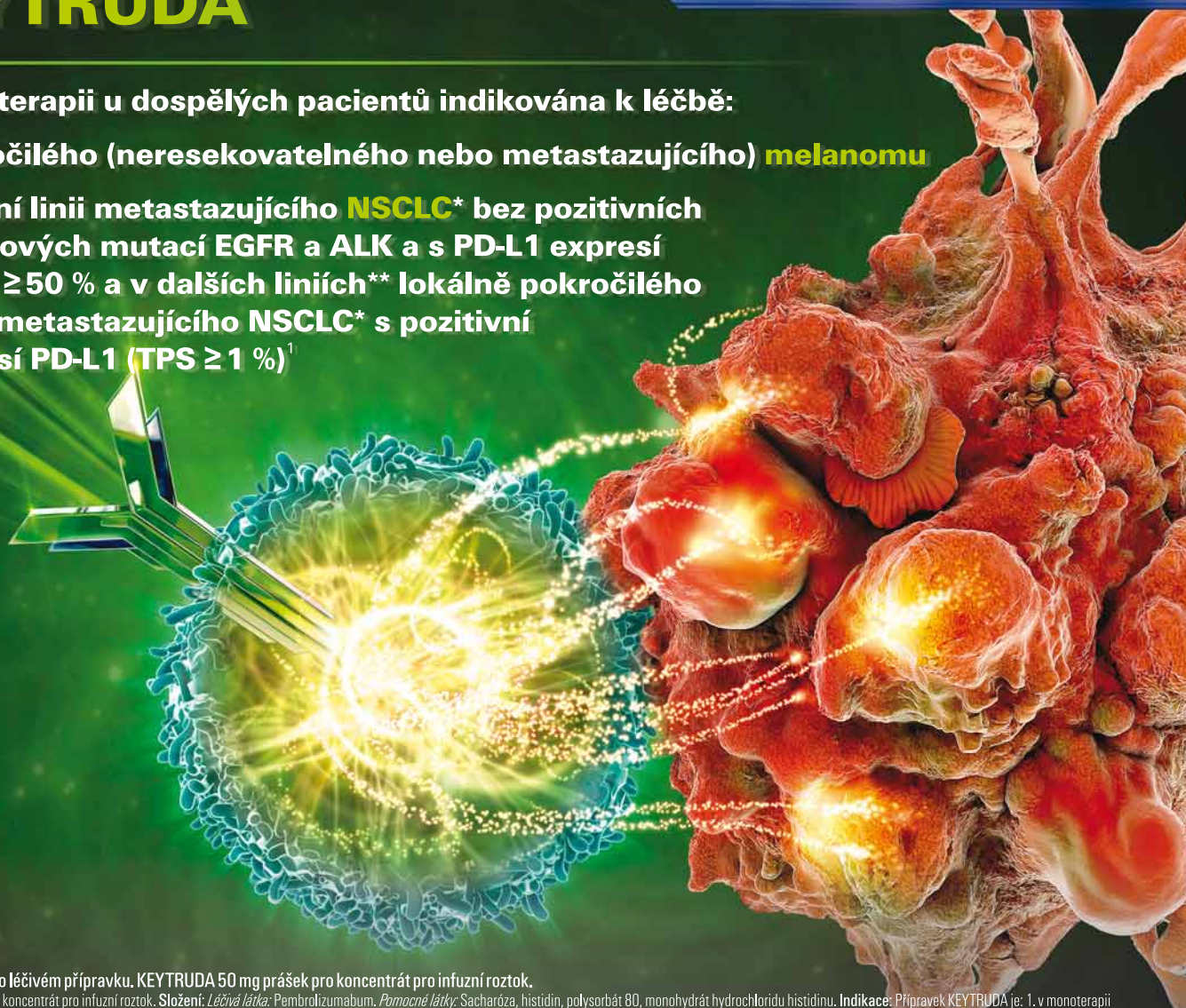
Reference:

1. Sternberg CN et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial, JCO 2010
2. Motzer RJ et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma, NEJM 2013
3. Motzer RJ et al. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib, NEJM 2014
4. Escudier B et al. Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study, JCO 2014

KEYTRUDA

je v monoterapii u dospělých pacientů indikována k léčbě:

- pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) **melanomu**
- v první linii metastazujícího **NSCLC*** bez pozitivních nádorových mutací EGFR a ALK a s PD-L1 expresí s TPS ≥ 50 % a v dalších liniích** lokálně pokročilého nebo metastazujícího **NSCLC*** s pozitivní expresí PD-L1 (TPS ≥ 1 %)¹



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: 1. v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; *2. v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung carcinoma - NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥ 50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 3. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 1 %, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; *4. v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s rekurentním nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL), u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) a brentuximab vedotin (BV), nebo u kterých transplantace není vhodná a BV u nich selhal. ***Dávkování a způsob podání:** KEYTRUDA se podává intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Doporučená dávka je 200 mg u NSCLC v první linii nebo při cHL; u pacientů s předléčeným NSCLC a melanomem pak 2 mg/kg. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progresu 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 progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. **Zvláštní upozornění:** Pacienti s NSCLC musí být při léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. ***Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** *Mohou se vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinních, které jsou zvládnuty substitučními hormony; *při hematologické toxicitě pouze u pacientů s cHL, u nichž musí být přípravek vysazen do zlepšení NÚ na stupeň 0-1; pokud během 12 týdnů nelze snížit dávku kortikosteroidů na ≤ 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 ≥ 3 ; při pneumonitidě stupně 3 nebo 4, nebo recidivující stupně 2; kolitidě stupně 4; nefritidě stupně ≥ 3 s kreatininem ≥ 3 násobek ULN; hepatitidě stupně ≥ 3 s AST nebo ALT > 5 násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3 násobek ULN; v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby pak v případě, že AST nebo ALT stoupne o ≥ 50 % a trvá ≥ 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 ULN; symptomatické hypofyzitidě; diabetu typu 1 s hyperglykemií stupně > 3 nebo spojeného s ketoacidózou; hypertyroidě stupně ≥ 3 ; hepatitidě stupně 2 s AST nebo ALT > 3 až 5 násobek ULN nebo celkový bilirubin $> 1,5$ až 3 násobek ULN. Přípravek má být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté** ($\geq 1/10$): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, únava. **Časté** ($\geq 1/100$ až $1/10$): anémie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrat, dysgeuzie, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, ekzém, artralgie, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, astenie, edém, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená AST, ALT, ALP, zvýšený kreatinin. Pro podrobnější informace viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). *Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě, nesmí být zmrazen a fyzikální a chemická stabilita po otevření byla prokázána při teplotě $2-8^{\circ}\text{C}$ maximálně po dobu 24 hodin od naředění. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). **Balení:** 15ml injekční lahvička à 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. Kontaktní e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 2.5.2017. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Úhrada zatím nebyla stanovena.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

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

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

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, E-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

ONCO-1222901-0000

Reference: 1. SPC LP Keytruda 2017.

* nemalobuněčný karcinom plic

**pacienti předléčení chemoterapií a příslušným tyrosinkinázovým inhibátorem u nádorových mutací EGFR nebo ALK

MSD Oncology