THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Současné postavení checkpoint inhibitorů v léčbě nádorů jícnu a žaludku – přehled studií

Kontroverze protonové terapie u nádorů centrálního nervového systému

Surgical Treatment of Ampullary Adenocarcinoma –
Single Center Experience and a Review of Literature

Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 31 | 2018 | číslo

1. **Účinnost u celé řady méně častých mutací[1]**
2. Možnost snížení dávky při zachování účinnosti[2-7]
3. Účinnost u mozkových metastáz[8]
4. Pozitivní vliv na příznaky nádorového onemocnění a kvalitu života[9,10]
5. Vyšší účinnost oproti erlotinibu u skvamózního karcinomu[7*]
6. Bez omezení následných možností léčby[11-13]
7. Delší PFS oproti chemoterapii v 1. linii léčby[4,14]
8. Delší OS u del19 oproti chemoterapii[4,12,14-16]
9. Ireverzibilní blokáda receptorů rodiny ErbB prokázaná ve 2 globálních srovnávacích studiích[4,6,11,12,14,17-20]
10. Vyšší účinnost oproti gefitinibu[6**]

DŮVOD 1

GIOTRIF® je

účinný u celé řady méně častých mutací[1]

* = vyšší účinnost v parametru OS, PFS; ** = vyšší účinnost v parametru PFS, TTF a ORR; CI = interval spolehlivosti; EGFR = receptor pro epidermální růstový faktor; HR = poměr rizik; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progrese onemocnění; TTF = doba do selhání léčby; TKI = inhibitor tyrozinkinázy; ORR = četnost objektivní odpovědi; Del 19 = delece v exonu 19; NE = nelze odhadnout.

Reference:

1. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:830-838. **2.** Yang JCH et al. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2103-2110. **3.** Hirsch V et al. Poster č. 369 prezentovaný na výroční konferenci American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, IL, USA; 3. – 7.6.2016. **4.** Sequist LV et al. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-3334. **5.** Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. **6.** Park K et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589. **7.** Soria JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):897-907. **8.** Schuler M et al. J Thorac *Oncol.* 2016;11(3):380-390. **9.** Yang JC et al. *Clin Oncol.* 2013;31(27):3342-3350. **10.** Wu et al. Poster prezentovaný na kongresu ESMO; Madrid, Španělsko; 26. – 30.9.2014. **11.** Paz-Arez L et al. *Annals of Oncology.* 2017; doi:10.1093/annoc/mdw611. **12.** Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-151. **13.** Wu SG et al. *Oncotarget.* 2016; 7(11):12404-12413. **14.** Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. **15.** Fukuoka M et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:2866-2874. **16.** Khozin S et al. *Oncologist.* 2014;19(7):774-779. **17.** Solca F et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;343(2):342-350. **18.** Souhrn údajů o přípravku GIOTRIF® (afatinib), 2017. **19.** Souhrn údajů o přípravku IRESSA® (gefitinib), 2014. **20.** Souhrn údajů o přípravku TARCEVA® (erlotinib), 2014.

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 aktivačními 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 progrese 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 antidiaroik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již připrvních známkách průjmu. Antidiaroika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroika 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 indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itrakonazolu, 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 třezalky tečkované a dalších) mohou snížit expozici vůči Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody se vztahem ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a aspartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestézie, svalové spasmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášeny 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:** 07/2017. **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. Materiál je určen pro odbornou veřejnost.**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, www.boehringer-ingelheim.cz; MEDInfo.CZ@boehringer-ingelheim.com

Boehringer Ingelheim

GIOTRIF® (afatinib) tablety
PŘEDČÍ OČEKÁVÁNÍ

CZ/GIO/0118/00001

Editorial

Vážení čtenáři,
přichází **„ROK OSMIČEK“**, který je významný i pro časopis **Klinická onkologie**. Ten od roku **1988** vychází pod vydavatelskou patronací České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP) a od roku **2008** je jeho obsah excerpován v zahraniční bibliografické databázi MEDLINE/PubMed. Jistě i tyto události přispěly k tomu, že Klinická onkologie **patří mezi nejčtenější a nejoblíbenější domácí odborné časopisy mezi českými a slovenskými onkology a radioterapeuty a současně má nejvyšší podíl citovaných článků** z domácích odborných periodik, která pravidelně publikují články s onkologickou problematikou. Poslední citační skóre (CiteScore), které je jedním z parametrů generovaných bibliografickou databází Scopus, dosáhlo hodnoty 26. V praxi toto číslo představuje poměr 98 citovaných publikací v roce 2016 ku 380 citovatelným publikacím vyšlých v časopise v letech 2013–2015. Nejlepší hodnoty mezi srovnávanými časopisy dosáhla Klinická onkologie i v indexu **SJR** (SCImago Journal Rank)**, který reflektuje kvalitu a reputaci daného odborného periodika**.

Pevně věříme, že pozitivní vývoj citovanosti povede k tomu, že se v budoucnosti Klinické onkologii podaří získat **Impact Factor (IF)**. I proto na Vás v této věci apelujeme, **abyste citovali články publikované v našem časopise** ve svých odborných pracích zasílaných do zahraničních časopisů. **Minimálně lze v každé Vaší zahraniční publikaci citovat články z Klinické onkologie o epidemiologii nádorů v ČR a na Slovensku.**

V roce 2017 bylo publikováno 89 příspěvků a rozsah časopisu činil 844 stran. Pro další úspěšnou existenci Klinické onkologie, která je oficiálním časopisem jak **České onkologické společnosti ČLS JEP**, tak **Slovenskej onkologickej spoločnosti**, je důležité, aby zájem autorů publikovat své články zde byl minimálně stejný jako dosud. **Kvalita časopisu zaručuje, že Vaše publikace budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habilitační a profesorské řízení.** Bohužel, stále musíme „bojovat“ se snahami omezit význam domácích odborných periodik ve vztahu k vykazování výsledků výzkumné a pedagogické činnosti. Jsme přesvědčeni, že v tomto směru nelze na medicínu nahlížet optikou používanou např. pro fyzikální vědy a zaměřovat se pouze na publikování článků v zahraničních časopisech s IF. **V medicíně je naprosto nezbytné šířit moderní poznatky a vlastní zkušenosti**

Indikátory kvality časopisu sledované v bibliografické databázi Scopus

	CiteScore	Počet citací v roce 2016	Podíl citací bez autocitací (%)	SJR	SNIP
Klinická onkologie	0,26	98	20	0,154	0,151
Rozhledy v chirurgii	0,17	44	13	NA	0,142
Česká gynekologie	0,17	42	14	0,144	0,081
Časopis lékařů českých	0,16	25	13	0,123	0,203
Onkologie (Solen)	0,05	10	4	0,117	0,053

SJR – SCImago Journal Rank, SNIP – Source Normalized Impact per Paper
Poznámka: Údaje jsou aktualizovány každoročně vždy v květnu. Poslední finální data, publikovaná v květnu 2017, jsou za rok 2016.
Zdroj: Journal Metrics, Scopus, Elsevier.

Příspěvek	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
originální práce	17	20	18	31	21	24	17	19	19
přehledové práce	13	27	30	44	30	48	62	46	38
kazuistiky	8	7	10	11	14	11	10	13	9
aktuality	7	8	8	8	12	7	14	17	9
ostatní příspěvky	12	14	27	27	36	18	13	15	14
celkem příspěvků	**57**	**76**	**93**	**121**	**113**	**108**	**116**	**110**	**89**
celkem stran*	**302**	**456**	**486**	**691**	**520**	**748**	**986**	**898**	**844**

*vč. supplement

mezi domácí odbornou veřejností, stejně tak i výsledky výzkumných projektů, obzvlášť jsou-li financované z našich daní.

Opět musíme připomenout, že kvalita se neudržuje snadno, stojí mnoho práce a finančních prostředků, a proto **velmi děkujeme všem našim sponzorům a inzerentům, kteří nás podporují**. Jmenovitě chceme poděkovat **společnosti MSD**, která byla v roce 2017 **generálním sponzorem** časopisu. Nebýt sponzorů a inzerentů, časopis by nevycházel v tištěné podobě a v takovém rozsahu vůbec, nebýt generálního sponzora, časopis by nemohl být zdarma distribuován členům České onkologické společnosti ČLS JEP! Poděkování patří i našemu nakladateli, společnosti Ambit Media, všem aktivním členům redakční rady a recenzentům a v neposlední řadě i autorům zaslaných příspěvků. I v letošním roce budou redakční radou uděleny ceny za nejlepší původní práci, přehledovou práci a kazuistiku publikovanou v roce 2017. Vyhlášeny budou v příštím čísle časopisu a předány na Brněnských onkologických dnech.

Přejeme časopisu a všem jeho čtenářům a podporovatelům úspěšný rok 2018!

Za redakční radu Klinické onkologie

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
vedoucí redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
výkonný redaktor

XLII. BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

XXXII. KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

16.–18. května 2018 | Veletrhy Brno

se v roce 2018 těší na Vaši účast!

Přihlaste Vaše sdělení do těchto sekcí:

Onkologická prevence a screening
Organizace a financování zdravotní péče
Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika
Vzdělávání, kvalita, bezpečnost a právní otázky v onkologické praxi
Diagnostické metody v onkologii
Radiointervenční metody
Radioterapie
Onkochirurgie
Rekonstrukční chirurgie
Systémová protinádorová léčba
Imunoonkologie
Personalizovaná medicína v onkologii
Lokální aplikace protinádorových léčiv a vakcín
Nežádoucí účinky protinádorové léčby
Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba
Nutriční podpora v onkologii
Ošetřovatelská péče a rehabilitace
Psychosociální péče
Pacientské organizace a spolupráce s veřejností

Základní a aplikovaný výzkum v onkologii
Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika, klinická farmacie v onkologii
Nádory prsu
Nádory kůže a maligní melanom
Nádory jícnu a žaludku
Nádory tlustého střeva a konečníku
Nádory slinivky, jater a žlučových cest
Neuroendokrinní a endokrinní tumory
Sarkomy
Nádory hlavy a krku
Nádory plic, průdušek a pleury
Gynekologická onkologie
Uroonkologie
Nádory nervového systému
Hematoonkologie
Hereditární nádorové syndromy
Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých
Jiné malignity (ostatní, jinde nezařaditelné malignity)
Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

Připravujeme pro Vás zajímavý odborný a doprovodný program, včetně několika soutěží!

Soutěž o nejlepší přednášku BOD – Soutěž o nejlepší přednášku KNZP – Soutěž o nejzajímavější kazuistiku
To nejlepší z onkologického výzkumu – Soutěž o nejlepší posterové sdělení

Vzácné nádory

Hlavní téma všech programových bloků BOD 2018.

Podrobnější informace naleznete na www.onkologickedny.cz.

Poznamenejte si!

Místo a datum konání: Veletrhy Brno, 16.–18. května 2018.

Zahájení on-line registrace: 1. ledna 2018.
Poslední termín k registraci aktivní účasti a zaslání abstrakt příspěvků je 19. března 2018.
Poslední termín k on-line registraci pasivní účasti je 1. května 2018.

Dotazy: bod@mou.cz

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

Obsah | Contents

Editorial 3

PŘEHLEDY | REVIEWS

Testování varianty androgenového receptoru AR-V7 pro výběr pacientů s kastračně refrakterním metastazujícím karcinomem prostaty k léčbě novými hormonálními léky 9
AR-V7 Androgen Receptor Variant as a Predictor of Response to Androgen-receptor Targeting Agents Used To treat Castration-refractory Metastatic Prostate Cancer
Büchler T., Bobek V., Kološtová K.

Kurkumin (Kurkumovník dlouhý – Curcuma longa) jako podpůrný fytoterapeutický prostředek v onkologii 15
Curcumine (Turmeric – Curcuma longa) as a Supportive Phytotherapeutic Treatment in Oncology
Frassová Z., Rudá-Kučerová J.

Kontroverze protonové terapie u nádorů centrálního nervového systému 24
Controversy over the Use of Proton Therapy for the Treatment of Tumors of Central Nervous System
Petera J.

Protinádorovou léčbou indukované změny renálních funkcí u pacientů s tumory – update aktuálních poznatků 28
Cancer Treatment-induced Changes in Renal Function in Patients with Tumors – Update on Current Knowledge
Pokrivčák T., Poprach A.

Současné postavení checkpoint inhibitorů v léčbě nádorů jícnu a žaludku – přehled studií 35
Current Status of Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Esophageal and Gastric Tumors – Overview of Studies
Vrána D., Matzenauer M., Melichar B.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Non-melanoma Skin Cancer – a Clinicopathological Study of Patients with Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma 40
Nemelanómové zhubné nádory kože – klinicko-patologická štúdia pacientov s bazocelulárnym karcinómom a skvamocelulárnym karcinómom
Bartoš V., Kullová M.

Surgical Treatment of Ampullary Adenocarcinoma – Single Center Experience and a Review of Literature 46
Chirurgická léčba ampulárního adenokarcinomu – zkušenosti jednoho centra a přehled literatury
Kunovsky L., Kala Z., Prochazka V., Potrusil M., Dastych M., Novotny I., Andrasina T., Pavlovsky Z., Eid M., Moravcik P.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Pacientka se třemi *EGFR* mutacemi – postupný rozvoj rezistence na předchozí cílenou léčbu **53**
Patient with Three *EGFR* Mutations – Gradual Development of Resistance to Previous Targeted Treatment
Svatoň M., Pešek M., Baxa J., Mukenšnabl P., Benešová L., Minárik M.

Stopkované laloky jako jedna z možností rekonstrukce hlavy a krku **59**
Pedicled Flaps for Reconstruction of Head and Neck Region
Pink R., Dvořák Z., Heinz P., Michl P., Tvrdý P., Azar B.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Organizace a hodnocení kvality onkologické péče v České republice **66**
Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2017; 13: 83–92

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE **71**

PERSONALIA | PERSONAL NEWS

prof. MUDr. Juraj Švec, DrSc. (16. 1. 1938–17. 2. 2017) **75**
Ondruš D.

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

MSD

Testování varianty androgenového receptoru AR-V7 pro výběr pacientů s kastračně refrakterním metastazujícím karcinomem prostaty k léčbě novými hormonálními léky

AR-V7 Androgen Receptor Variant as a Predictor of Response to Androgen-receptor Targeting Agents Used to Treat Castration-refractory Metastatic Prostate Cancer

Büchler T.[1], Bobek V.[2,3], Kološtová K.[2]

[1] Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha
[2] Ústav laboratorní diagnostiky, FN Královské Vinohrady, Praha
[3] III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: U nemocných s metastatickým kastračně refrakterním karcinomem prostaty (metastatic castration-refractory prostate cancer – mCRPC) existuje několik možností systémové léčby, zahrnující zejména enzalutamid a abirateron, souhrnně nazývané androgen-receptor targeting agents (ARTA), taxany docetaxel a cabazitaxel a radioizotopové léčivo 223-radium dichlorid. U části nemocných s mCRPC dochází během syntézy androgenového receptoru (AR) k alternativnímu sestřihu mRNA se vznikem zkrácené formy AR bez vazebné domény pro androgeny. Na takovou formu AR se nemůže androgen navázat a receptor může aktivovat signální dráhy i bez svého ligandu. V několika pracích z poslední doby se ukázalo, že přítomnost sestřihové varianty androgenového receptoru AR-V7 (ARV – AR varianty) na úrovni proteinu a mRNA je faktorem zhoršujícím celkovou prognózu mCRPC a je spojena s refrakteritou na ARTA. Protože přítomnost AR-V7 neovlivňuje účinnost další skupiny léků využívaných u mCRCP, zejména taxanů, uvažuje se o využití AR-V7 jako prediktivního markeru pro individualizaci léčby mCRPC. K detekci AR-V7 jsou používány dva typy testů pracujících s cirkulujícími nádorovými buňkami – na základě mRNA a na základě detekce abnormálního proteinu. ***Cíl:*** Popsat současný stav testování na přítomnost AR-V7 u mCRPC a perspektivy využití této metody pro výběr nemocných k léčbě ARTA. ***Závěr:*** Procento CTC AR-V7+ pacientů v populaci mužů dosud neléčených ARTA je dle dostupných studií relativně nízké na začátku léčby, ale u pacientů předléčených ARTA se prevalence AR-V7 zvyšuje a dosahuje 19–34 %. Vzhledem k vyšší očekávané prevalenci by v této populaci pravděpodobně bylo testování na AR-V7 ekonomicky přínosné. Procento AR-V7+ pozitivních pacientů odpovídajících na léčbu ARTA ve 2. linii po progresi na jiné léky ze skupiny ARTA se zdá být velmi nízké, jen 4,8 %. Jednou z indikací testování AR-V7 by proto mohla být situace, kdy se u nemocného předléčeného jedním typem ARTA zvažuje léčba jiným lékem z této skupiny. Jak testy na úrovni proteinu, tak testy na úrovni mRNA procházejí v současnosti klinickou validací v prospektivních studiích, jejichž výsledky se očekávají v nejbližším roce.

Klíčová slova

rakovina prostaty – abirateron – enzalutamid – alternativní sestřih – léková rezistence

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., obdržel honoráře za přednášky a publikace od firem Astellas a Janssen a cestovní grant od firmy Janssen.

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. received honorary lectures and publications from Astellas and Janssen and a travel grant from Janssen.

Podpořeno MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN 0064190.

Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization Thomayer Hospital – TN 0064190.

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. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika
1. LF UK a Thomayerova nemocnice
Vídeňská 800
140 59 Praha 4
e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 8. 2017
Přijato/Accepted: 5. 11. 2017

doi: 10.14735/amko20189

Summary

Background: Several systemic treatment options are currently available for patients with metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC), including the androgen-receptor targeting agents (ARTA) enzalutamide and abiraterone, the taxanes docetaxel and cabazitaxel, and the radioisotope drug 223-radium dichloride. In some patients with mCRCP, alternative splicing of androgen receptor (AR) mRNA occurs, resulting in the formation of a truncated AR lacking the androgen-binding domain. These receptors activate downstream signalling pathways even without the ligand. Recent studies show that the presence of the AR-V7 (ARV – AR variants) splicing variant is associated with resistance to ARTA. Because the presence of AR-V7 does not affect the efficacy of other systemic therapies used in mCRCPs, particularly taxanes, AR-V7 is a candidate predictive biomarker for the individualisation of mCRCP treatment. Two types of assays based on mRNA or abnormal protein detection are used to detect AR-V7 in circulating tumour cells. ***Aim:*** To describe the current status of AR-V7 testing in mCRPC and possible applications of this method for predicting outcomes of ARTA therapy. ***Conclusion:*** The percentage of CTC AR-V7+ in ARTA-naive men is relatively low at baseline, but in patients pretreated with ARTA, the prevalence of AR-V7 increases to 19–34%. Given the relatively high expected prevalence, AR-V7 testing may be economically feasible in this population. The proportion of AR-V7+ patients responding to ARTA retreatment appears to be very low, at only 4.8%. AR-V7 testing could thus be useful if an ARTA switch is considered in a patient progressing onto an ARTA drug. Both protein-based tests and mRNA-based tests are currently undergoing clinical validation in prospective studies, with results expected within a year.

Key words

prostate cancer – abiraterone – enzalutamide – alternative splicing – drug resistance

Úvod

Do léčebných algoritmů pro metastatický kastračně refrakterní karcinom prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC) v poslední době vstoupily léky enzalutamid a abirateron, souhrnně nazývané ARTA (androgen receptor targeting agents) – definice CRPC je uvedena v tab. 1 [1]. Terapeutickým cílem ARTA je androgenový receptor (AR). U části nemocných s mCRPC dochází během syntézy AR k alternativnímu sestřihu mRNA se vznikem zkrácené formy AR bez vazebné domény pro androgeny. Na takovou formu AR se nemůže androgen navázat a receptor může aktivovat signální dráhy i bez svého ligandu.

AR-V7 a další sestřihové varianty (ARV – AR varianty) jsou produkovány v situacích, kdy buňky reagují na stres způsobený např. androgenní deprivací. Při androgenní deprivaci dochází ke zvýšení transkripce genu pro AR a zároveň zvyšování produkce sestřihových variant. Tato situace je reverzibilní [2,3].

Výskyt sestřihových variant AR koreluje s pokročilostí onemocnění. Existuje mnoho popsaných variant sestřihu AR. Nejprozkoumanější z ARV je varianta AR-V7 vzhledem ke ztrátě celé ligand-vazebné domény AR. V několika pracích z poslední doby se ukázalo, že přítomnost AR-V7 je spojena s refrakteritou na ARTA. Protože přítomnost AR-V7 neovlivňuje účinnost další skupiny léků využívaných u mCRPC, zejména taxanů, uvažuje se o využití AR-V7 jako prediktivního markeru pro individualizaci léčby mCRPC [4,5].

V současnosti je klíčovou otázkou léčby nemocných s mCRPC optimální volba léčebné sekvence [6,7]. Pro léčbu těchto pacientů máme v současnosti k dispozici abirateron, enzalutamid, docetaxel, radium-223, případně sipuleucel-T (u nás nedostupný). Testování AR-V7 bylo vyvinuto s cílem poskytnout vodítko pro volbu mezi terapii ARTA a taxany.

Tab. 1. Definice kastračně refrakterního karcinomu prostaty podle Evropské urologické asociace [15].

Kastrační hladina testosteronu < 1,7 nmol/l v séru spolu s jedním z následujících kritérií:

- Biochemická progrese – tři po sobě následující vzestupy PSA s odstupem min. 1 týdne, přičemž dvě zvýšení PSA mají být alespoň o 50 % nad Nadir. Současně platí, že hladina PSA je > 2 ng/ml.

nebo

- Radiologická progrese – dvě nebo více nových kostních lézí prokazatelných na scintigrafii skeletu nebo progrese lézí měkkých tkání.

PSA – prostatický specifický antigen

Princip testování AR-V7

Momentálně máme k dispozici dva typy CLIA – certifikovaných testů na přítomnost AR-V7 (podrobně viz tab. 2). Společným krokem u obou typů testů je izolace cirkulujících nádorových buněk (circulating tumor cells – CTC). První z testů vyvinutý skupinou Antonarakise v Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center v Baltimore, (Spojené státy) izoluje CTC pomocí imunomagnetické separace (Adnatest, Adnagen, Německo) a detekuje mRNA ke stanovení AR-V7 pomocí RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) analýzy [8].

Druhá metoda se opírá o automatizované vysokokapacitní skenování buněk nanesených na mikroskopická skla (Epic Sciences, Spojené státy) a následnou detekci mutantního proteinu AR-V7 specifickou monoklonální protilátku proti AR-V7 (EPR15656; Abcam) v imunofluorescenčním testu. Metoda byla vyvinuta ve spoluráci s Epic Sciences a Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) v New Yorku [9].

Publikované klinické výsledky

Výsledky testování AR-V7 v dosud publikovaných pracích jsou shrnuty v tab. 3. Antonarakis et al v roce 2014 publikovali průlomovou práci ukazující na zásadní

Tab. 2. Popis testů pro detekci AR-V7 v CTC validovaných podle Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) [21].

Typ testu pro AR-V7 detekci z CTC	Historie	Protokol	Výhody
Qiagen AR-V7 Test (detekuje AR-V7 mRNA)	• metoda CTC izolace vyvinuta a komercializována v Adnagen, Langenhagen, Německo • AR-V7 testováno na CTC pomocí qPCR v John Hopkins Hospital, Spojené státy • komercializováno přes Qiagen • klinická studie: M Antonarakis – Sloan Kettering Memorial Hospital, Spojené státy	Izolace CTCs probíhá na principu imunomagnetické separace (na kuličky jsou navázané protilátky anti-EpCAM a anti-HER2) buněk z 8 ml krve. Analýza CTC probíhá na molekulární úrovni pomocí multiplex qRT-PCR. Cílem je v obohacené frakci detekovat transkripty *PSA, PSMA* a *EGFR*. Detekce jakéhokoli z výše uvedených genů je reportována jako CTC– pozitivita.	Identifikuje CTC buňky specifické pro karcinom prostaty. **Modifikovaný protokol umožňuje detekovat mRNA AR-V7.** Metoda byla demonstrována jako klinicky aplikovatelná v několika klinických studiích a je taky certifikována CLIA laboratoři
Epic AR-V7 Test (detekuje AR-V7 protein)	• metoda CTC izolace vyvinuta ve Scripps Research Institute, Spojené státy • komercializována v Epic Sciences, Spojené státy • klinická studie CTC– AR-V7 testu HI. Scher – Sloan Kettering Memorial Hospital, Spojené státy	Mononukleární buňky z krve (7,5 ml) jsou naneseny na 10–12 mikroskopických skel a barveny DAPI a protilátkami proti, CD45, CK a jiným proteinům. Skla jsou následně skenována FAST technologií. Automatizovaná analýza snímků detekuje CTCs.	Metoda identifikuje také neobvyklé fenotypy CTC, (malé, apoptické, CK–). Další markery můžou být testovány aditivně dle aktuální potřeby. Metoda je nabízena jako CLIA certifikována v EPIC Science laboratořích.

CTC – cirkulující nádorové buňky, qPCR – kvantitativní polymerázová řetězová reakce, qRT-PCR – kvatitativní reverzně transkripční polymerázová řetězová reakce, DAPI – 4′,6-diamidino-2-phenylindole, FAST – Fibre Optic Array Scanning Technology

význam AR-V7 pro odpověď na ARTA [8]. Celkem bylo do studie zařazeno 31 pacientů léčených enzalutamidem, z nichž pozitivních na AR-V7 bylo 39 %. Obdobně bylo sledováno 31 pacientů léčených abirateronem a z nich 19 % bylo AR-V7+.

Ve skupině léčené enzalutamidem bylo procento odpovědí na léčbu hodnocených pomocí *PSA* mnohem nižší u AR-V7+ pacientů (0 vs. 53 %, p = 0,004). Tito pacienti měli kratší přežití bez progrese (progression-free survival – PFS) podle *PSA* (medián 1,4 vs. 6,0 měsíce, p < 0,001) a také celkové přežití (overall survival – OS) (medián 5,5 měsíce vs. medián nedosažen, p = 0,002).

Podobný výsledek byl dosažen u abirateronu – odpověď *PSA* 0 vs. 68 % (p = 0,004), medián PFS *PSA* 1,3 měsíce vs. nedosaženo (p < 0,001), medián OS 10,6 měsíce vs. nedosaženo (p = 0,006), ve všech případech jasně lepší výsledky u AR-V7– pacientů [8].

Do navazující studie bylo přidáno 37 pacientů léčených taxany. Klinické výsledky byly lepší u taxanů ve srovnání s terapií enzalutamidem nebo abirateronem u mužů s CTC+ AR-V7+, zatímco výsledky se u mužů bez přítomného AR-V7 nelišily. U AR-V7+ pacientů byly odpovědi *PSA* vyšší ve skupině mužů léčených taxany než u mužů léčených enzalutamidem nebo abirateronem (41 % vs. 0 %, p < 0,001). *PSA* PFS a PFS byly významně delší u mužů léčených taxany (HR 0,19; 95% CI 0,07–0,52 pro *PSA* PFS; p = 0,001), (HR 0,21; 95% CI, 0,07–0,59 pro PFS, p = 0,003) [9].

Pro prediktivní význam AR-V7 svědčí, že během terapie ARTA může dojít ke konverzi z AR-V7– do AR-V7+ stavu. Naopak během terapie taxany může dojít k „negativizaci" AR-V7. Překvapivě došlo ke konverzi do AR-V7 pozitivity i u tří pacientů léčených docetaxelem. Tyto výsledky tedy ukazují na heterogenitu nádoru s náhodnými změnami během terapie taxany a selekčnímu tlaku ke konverzi AR na AR-V7 během terapie ARTA [10]. Nádorové buňky s AR-V7 expresí tedy neztrácejí citlivost na taxany. Během léčby taxany může u pacienta s nádorovými buňkami exprimujícími AR-V7+ dojít k jejich negativizaci, a tedy navození citlivosti na ARTA [10].

Dosud největší klinická studie zahrnující testování CTC na AR-V7 byla publikována opět Antonarakisem et al v roce 2017. Prospektivně bylo sledováno 202 pacientů léčených abirateronem nebo enzalutamidem. Před zahájením léčby bylo provedeno testování AR-V7 v CTC pomocí kombinace imunomagnetické separace (Adnagen) a RT-PCR testu. V této studii se poprvé objevuje skupina pacientů bez detekovatelných CTC (CTC–), tito pacienti byli z předchozích studií vyloučeni. Studie ukázala, že nepřítomnost CTC je signifikantně příznivým prognostickým faktorem. Rozdíly v klinických odpovědích a PFS jsou uve-

Tab. 3. Frekvence AR-V7 variant jako výsledek certifikovaných algoritmů pro testování AR-V7 v cirkulujících nádorových buňkách (CTC).

Typ testu pro AR-V7 detekci z CTC	Klinické studie	N	CTC+	CTC ARV7+	CTC ARV7–	Komentář k výsledkům
Qiagen AR-V7 Test (detekuje AR-V7 mRNA)	Antonarakis et al [8]	**62** (31–ENZA, 31–ABI)		39 % enzalutamid 19 % abirateron		Přítomnost AR-V7 mRNA variantu může být prediktorem rezistence na léčbu abirateron/ enzalutamid.
	Antonarakis et al [9]	37 (terapie taxany)		46 %		Přítomnost AR-V7 mRNA variantu může být prediktorem indikujícím pacienty k léčbě taxany.
	Antonarakis et al [11]	**202**	149 (73,7 %)	36 (29,0 %)	113 (56 %)	Výsledky potvrdili negativní prognostický dopad CTC+ AR-V7+ ve skupině s terapií ABI/ ENZA (zkrácení PFS u CTC AR-V7+). Poprvé byla zdokumentována taky skupina CTC– pacientů (53 a 26,2 %) podstupujících léčbu u mCRCP.
Epic AR-V7 test (detekuje AR-V7 protein)	Scher HI et al [12]	161 pacientů)		22 %		Exprese AR-V7 proteinu v pre-ARTA období je prediktorem delší OS periody při podání taxanů.
	Scher HI et al [13]	193 vzorků (161 pacientů)		34 * (18 %) 56 (29 %)		Informace o lokalizaci AR-V7 proteinu (jádro vs. cytomplazma) se zdá být stěžejní ve vztahu k výběru terapie (taxany vs. ARTA), separátně hodnoceny pre-ARTA vzorky (128) a pre-taxan vzorky (63).

*použité algoritmy zahrnující lokalizaci AR-V7 v buňce
CTC – cirkulující nádorové buňky, AR-V7 – varianta androgen receptoru, ENZA – enzalutamid, ABI – abirteron, PFS – přežití bez progrese, OS – celkové přežití, ARTA – androgen-receptor targeting agents

Tab. 4. Výsledky studie Antonarakis et al (2017), ukazující prediktivní hodnotu testu na AR-V7 v cirkulujících nádorových buňkách [11].

Pacienti dosud neléčení ARTA	Odpověd PSA	PFS (měsíce)
CTC–	86,1 % (31 z 36)	21,6 (95% CI 13,9–nedosaženo)
CTC+/AR-V7–	65,8 % (48 z 73)	10,1 (95% CI, 7,9–14,9)
CTC+/AR-V7+	26,7 % (4 z 15)	4,1 (95% CI 3,0–nedosaženo)
Pacienti předtím léčení ARTA		
CTC–	52,9 % (9 z 17)	6,2 (95% CI 5,4–nedosaženo)
CTC+/AR-V7–	27,5 % (11 z 40)	5,3 (95% CI 4,1–7,7)
CTC+/AR-V7+	4,8 % (1 z 21)	2,8 (95% CI 2,1–3,4)

ARTA – androgen-receptor targeting agents, CTC – cirkulující nádorové buňky, AR-V7 – varianta androgen receptoru , PSA – prostata-specifický antigen, PFS – přežívání bez progrese

deny v tab. 4, všechny rozdíly byly statisticky signifikantní [11]. U pacientů s CTC AR-V7+ bylo PFS zkráceno na dobu 4 vs. 10,1 měsíce ve skupine CTC AR-V7–.

Skupina z MSKCC používající imunohistochemický test na detekci AR-V7 proteinu v CTC publikovala studii zahrnující 161 pacientů s celkem 193 vzorky odebranými v době rozhodování o změně léčby. V 60,1 % případu šlo o pacienty předléčené ARTA (abirateronem, enzalutamidem nebo apalutamidem).

AR-V7+ CTC byly nalezeny ve 34 vzorcích (18 %), vč. 3 % pacientů před léčbou 1. linie, 18 % před léčbou 2. linie a 31 % u nemocných ve vyšších liniích terapie. Pacienti s CTC AR-V7+ měli oproti CTC AR-V7– horší výsledky v obou paramet-

rech přežití – medián PFS 2,3 vs. 14,5 měsíce (p < 0,001), medián OS 4,6 měsíce vs. nedosaženo (p < 0,001). Všichni pacienti s detekovanými AR-V7+ CTC byli rezistentní na léčbu ARTA. AR-V7+ pacienti dosahovali na léčbě taxany výrazně lepších výsledků než na ARTA (HR OS 0,24; 95% CI 0,10–0,57; p = 0,035) [12,13].

Přítomnost CTC s jadernou pozitivitou AR-V7 před terapií výrazně predikovala refrakteritu na ARTA, avšak nikoli na taxany. Celkově 12 % vzorků vykazovalo pozitivitu AR-V7 jen v cytoplazmě. Pro cytoplazmatickou pozitivitu AR-V7 korelace s přežitím nebyla prokázána [13]. Toto tvrzení je možné diskutovat na více úrovních. Z pohledu molekulárně biologického je AR standardně funkční (iniciující transkripci) jenom v jádře. Lokalizaci v jádře předchází dimerizace AR receptorů v cytozolu a jejich přesun přes jadernou membránu. Vzhledem k počtu koaktivátorů AR receptorů je důvodné se obávat toho, že dříve nebo později k přesunu AR-V7 do jádra dojde. Z tohoto pohledu může být tedy i přítomnost AR-V7 v cytoplazmě kritická, i když zatím klinickými daty nepodložená.

Mezi publikacemi využívajícími imunohistochemický a RT-PCR test na AR-V7 je sice jistá diskrepance, ale ve výsledku můžeme konstatovat, že pokud jde o závěry týkající se progrese onemocnění a odpovědi na léčbu ve vztahu k AR-V7, jsou tyto práce ve shodě. Celkově je možné pokládat výskyt AR-V7 na úrovni proteinu a mRNA za faktor zhoršující celkovou prognózu mCRPC.

O externí validaci testů na AR-V7 se pokusili Bernemann et al. V kohortě 21 pacientů mCRPC léčených abirateronem nebo enzalutamidem bylo zjištěno, že podskupina šesti pacientů s AR-V7+ CTC měla klinický benefit z léčby abirateronem nebo enzalutamidem. Bernemann et al použili test založený na imunomagnetické separaci (Adnatest, Qiagen) a RT-PCR, ale metodu modifikovali – pro PCR použili jiné primery než Antonarakis et al. Závěrem této práce je, že přítomnost AR-V7 v CTC úplně nepredikuje refrakteritu na abirateron nebo enzalutamid [14]. Je nutné poznamenat, že všechny výše uvedené publikace hodnotily klinické odpovědi na léčbu pomocí hladin *PSA*.

Přítomnost AR-V7 lze hodnotit nejen v CTC, ale i přímo v metastázách. Efstathiou et al charakterizovali na molekulární úrovni vzorky kostních metastáz u pacientů s mCRPC, u kterých byla indikována léčba enzalutamidem. Prezentovaná data poukazují na to, že AR-V7 exprese v metastázách v kostní dřeni může být prediktivní vzhledem k odpovědi na enzalutamid [15].

Jak testy na úrovni proteinu, tak testy na úrovni mRNA procházejí v současnosti klinickou validací v prospektivních studiích. V rámci testování AR-V7 na CTC– buňkách z důvodu všeobecně vyšší citlivosti molekulárních metod lze podle našeho názoru a při současném stavu vědomostí doporučit spíše metodu detekující AR-V7 na úrovni mRNA. Testování na úrovni mRNA umožňuje přidat v průběhu analýzy CTC další libovolné markery vztahující se k charakteru nádorových buněk, což lze považovat za výhodu.

Testování AR-V7 ve světových guidelines

Doporučení NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) uvádí, že zatím neexistují jednoznačné důkazy podporující využití testování AR-V7 pro indikaci léčby ARTA [16]. Konstatuje se zde, že přítomnost AR-V7 v CTC detekovaná z RNA na základě PCR není prediktivním faktorem pro odpověď na taxany, u nichž byl v případě AR-V7 pozitivity léčebný efekt lepší než u ARTA. Doporučení uvádí, že před léčbou mCRPC je prevalence AR-V7+ jen 3 % na základě údajů autorů Scher et al [12], po léčbě ARTA je vyšší a dosahuje 19–34 %. Panel nicméně nedoporučuje testování pacientů po progresi na ARTA, protože považuje sekvenci ARTA-ARTA za málo účinnou a v této situaci doporučuje taxany [16].

Doporučení ESMO (European Society for Medical Oncology) byla naposled aktualizována v roce 2015 a o testování přítomnosti AR-V7 se nezmiňují [17]. Guidelines EAU (European Association of Urology) z roku 2017 se o testování AR-V7 rovněž nezmiňují [18].

Ekonomické analýzy

V podmínkách amerického zdravotnictví byla vypracovaná analýza potenciální úspory nákladů při provádění testů AR-V7 u pacientů s mCRPC před zahájením léčby abirateronem nebo enzalutamidem s vyloučením těchto léků u pacientů s AR-V7+ CTC. Pro srovnání bylo použito současné situace, kdy jsou abirateronem nebo enzalutamidem empiricky léčení všichni pacienti s mCRPC. Autoři zjistili, že k úspoře nákladů dochází, pokud skutečná prevalence AR-V7 dosahuje > 5 % [19].

Závěr a doporučení

Rutinní použití testů na AR-V7 pro výběr léčby nemocných s mCRPC zatím není doporučováno, jelikož se čeká na potvrzující data z prospektivní multicentrické klinické studie. První data by měla být dostupná koncem roku 2017. Slabým místem dosavadních studií je hodnocení odpovědí na léčbu podle *PSA*. Procento CTC AR-V7+ pacientů v populaci mužů dosud neléčených ARTA je dle dostupných studií relativně nízké na začátku léčby, ale dramaticky stoupá už 3 měsíce po zahájení léčby ARTA. Nicméně AR-V7 test je dostupný v některých zemích Spojených států pro samoplátce právě z důvodu personalizovaného stanovení sekvence léčby.

Z výsledků dosud publikovaných prací vyplývá, že je méně pravděpodobné, aby pacient s CTC AR-V7+ reagoval na léčbu ARTA, přičemž odpověď nemoci na taxany není přítomností AR-V7 ovlivněna [20]. Z tohoto poznatku však zatím nelze vyvodit závěry pro volbu léčby 1. linie v běžné klinické praxi. Důvodem pro opatrnost je zjištění, že účinnost taxanů po předléčení ARTA klesá [21,22], nepoměrně vyšší toxicita léčby taxany ve srovnání s ARTA a faktu, že i menšina AR-V7+ pacientů může být responzivní na terapii ARTA. Pokud je nemocnému s AR-V7+ CTC podána léčba taxany, může být po jejím ukončení opět na tento biomarker vyšetřen, protože u části z nich dochází k negativizaci ARV v CTC.

U pacientů předléčených ARTA se prevalence AR-V7 zvyšuje a dosahuje 19–34 %. Vzhledem k vyšší očekávané prevalenci by v této populaci pravděpodobně bylo testování na AR-V7 ekonomicky přínosné. Procento AR-V7+ pacientů odpovídajících na léčbu ARTA ve 2. linii se zdá být velmi nízké,

podle publikace Antonarakise et al pouze 4,8 % (1 pacient z 21) [11]. Proto je možné doporučit testování AR-V7, pokud se u nemocného předléčeného jedním typem ARTA zvažuje léčba jiným lékem z této skupiny.

Prevalence AR-V7 v českých podmínkách není známá a vzhledem k odlišnostem v patofyziologii karcinomu prostaty mezi bílou a černou rasou [23] není vyloučeno, že v české populaci bude prevalence AR-V7 rozdílná oproti populaci americké. Prevalenční studie AR-V7 v české populaci je nutná. V každém případě je testování AR-V7 v CTC u pacientů s mCRPC vstřícným krokem k personalizaci onkologické péče.

Literatura

1. 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.
2. Liu LL, Xie N, Sun S et al. Mechanisms of the androgen receptor splicing in prostate cancer cells. Oncogene 2014; 33(24): 3140–3150. doi: 10.1038/onc.2013.284.
3. Watson PA, Chen YF, Balbas MD et al. Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(39): 16759–16765. doi: 10.1073/pnas.1012443107.
4. Wadosky KM, Koochekpour S. Androgen receptor splice variants and prostate cancer: From bench to bedside. Oncotarget 2017; 8(11): 18550–18576. doi: 10.18632/oncotarget.14537.
5. Antonarakis ES, Armstrong AJ, Dehm SM et al. Androgen receptor variant-driven prostate cancer: clinical implications and therapeutic targeting. Prostate Cancer Prostatic Dis 2016; 19(3): 231–241. doi: 10.1038/pcan.2016.17.
6. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty. Klin Onkol 2017; 30(1): 28–33. doi: 10.14735/amko201728.
7. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Sekvence docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid ve srovnání se sekvencí docetaxel–enzalutamid u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty. Klin Onkol 2017; 30(4): 289–293. doi: 10.14735/amko2017289.
8. Antonarakis ES, Lu C, Wang H et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med 2014; 371(11): 1028–1038. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.
9. Antonarakis ES, Lu C, Luber B et al. Androgen receptor splice variant/ 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. JAMA Oncol 2015; 1(5): 582–591. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1341.
10. Nakazawa M, Lu C, Chen Y et al. Serial blood-based analysis of AR-V7 in men with advanced prostate cancer. Ann Oncol 2015; 26(9): 1859–1865. doi: 10.1093/annonc/mdv282.
11. Antonarakis ES, Lu C, Luber B et al. Clinical significance of androgen receptor splice variant-7 mrna detection in circulating tumor cells of men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with first-and second-line abiraterone and enzalutamide. J Clin Oncol 2017; 35(19): 2149–2156. doi: 10.1200/JCO.2016.70.1961.
12. Scher HI, Lu D, Schreiber NA et al. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate Cancer. JAMA Oncol 2016; 2(11): 1441–1449. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1828.
13. Scher HI, Graf RP, Schreiber NA et al. Nuclear-specific AR-V7 protein localization is necessary to guide treatment selection in metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2017; 71(6): 874–882. doi: 10.1016/j.eururo.2016.11.024.
14. Bernemann C, Schnoeller TJ, Luedeke M et al. Expression of AR-V7 in circulating tumour cells does not preclude response to next generation androgen deprivation therapy in patients with castration resistant prostate cancer. Eur Urol 2017; 71(1): 1–3. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.021.
15. Efstathiou E, Titus M, Wen S et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2015; 67(1): 53–60. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.005.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer Version 2.2017. National Comprehensive Cancer Network. [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
17. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v69–v77. doi: 10.1093/annonc/mdv222.
18. Mottet (Chair) N, Bellmunt J, Briers E. Prostate Cancer 2017 Guidelines. European Association of Urology. [online]. Available from: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/.
19. Markowski MC, Frick KD, Eshleman JR et al. Cost-savings analysis of AR-V7 testing in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer eligible for treatment with abiraterone or enzalutamide. Prostate 2016; 76(16): 1484–1490. doi: 10.1002/pros.23232.
20. Antonarakis ES, Lu C, Chen Y et al. AR splice variant 7 (AR-V7) and response to taxanes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). JAMA Oncol 2015; 582–591. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1341.
21. van Soest RJ, de Morree ES, Kweldam CF et al. Targeting the androgen receptor confers in vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2014; 67(6): 981–985. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.033.
22. 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.
23. Farrell J, Petrovics G, McLeod DG et al. Genetic and molecular differences in prostate carcinogenesis between African American and Caucasian American men. Int J Mol Sci 2013; 14(8): 15510–15531. doi: 10.3390/ijms140815510.
24. Lokhandwala PM, Riel SL, Haley L et al. Analytical validation of androgen receptor splice variant 7 detection in a Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) laboratory setting. J Mol Diagn 2017; 19(1): 115–125. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.08.003.

Kurkumin (Kurkumovník dlouhý – Curcuma longa) jako podpůrný fytoterapeutický prostředek v onkologii

Curcumine (Turmeric – Curcuma longa) as a Supportive Phytotherapeutic Treatment in Oncology

Frassová Z., Rudá-Kučerová J.

Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Kurkumovník dlouhý (Curcuma longa) je rostlina, která je známá především jako součást kari koření. Hlavní obsahovou látkou zodpovídající za většinu biologických účinků je polyfenol kurkumin. ***Cíl:*** Tato přehledová práce má za cíl poskytnout ucelený obraz o výsledcích studií, které se věnují léčebnému využití kurkuminu v onkologii. Preklinické studie poskytují informace o mechanizmech účinku a případné toxicitě kurkuminu. Klinické studie jsou zatím zaměřeny především na bezpečnost, farmakokinetiku a stanovení optimální dávky kurkuminu, narůstá ovšem i počet studií, které hodnotí protinádorové a onkopreventivní účinky kurkuminu, případně podpůrný účinek při řešení nežádoucích účinků chemoterapeutik a radioterapie. Jejich výsledky jsou optimistické a povzbuzují k dalšímu výzkumu. Největším problémem léčby kurkuminem je jeho nízká biologická dostupnost, ze které vyplývá nutnost použití vysokých dávek. Z tohoto důvodu se jeví jako nejvýhodnější využít lokálního působení kurkuminu ve střevě, na sliznicích nebo na kůži, tedy tam, kde odpadá nutnost systémového působení. Současné poznatky vyzdvihují zejména bezpečnost kurkuminu, a to až do dávek několika gramů. Dle dostupných informací lze užívání kurkuminu jako doplňku stravy doporučit lidem, kteří mají zvýšené riziko onkologického onemocnění, jako jsou např. silní kuřáci, nebo pacientům s prekancerózními lézemi. Vzhledem k již zmíněné bezpečnosti je možno kurkumin doporučit i onkologickým pacientům, kteří vyžadují přírodní léčbu.

Klíčová slova

fytoterapie – interakce – nádorová onemocnění – nežádoucí účinky – kurkumin – kurkuma – Curcuma longa

Summary

Background: Turmeric (Curcuma longa) is mainly known as a constituent of curry spice. The main active ingredient, responsible for most of its biological effects, is the polyphenol curcumin. ***Aim:*** This review aims to provide a comprehensive overview of studies evaluating the benefits of therapeutic curcumin use in oncology. Preclinical studies provide information on the mechanism of action and potential toxicity of curcumin. Clinical studies have so far focused mainly on safety, pharmacokinetics, and determination of the optimal dose of curcumin. However, there are a growing number of trials evaluating the anti-tumor and oncopreventive effects of curcumin and its effect in alleviating the adverse effects of chemotherapeutics and radiotherapy. So far, the results have been optimistic and should encourage further research. The main problem associated with curcumin treatment is its low oral bioavailability, which means it must administrated at high doses to be effective. Therefore, curcumin is more appropriate as a local treatment for areas such as the intestine, mucous membrane, or the skin, where there is no need for a strong systemic effect. Curcumin has a good safety profile when used up to several grams. Curcumin can also be used as a food supplement for people at increased risk of oncological disease, such as heavy smokers or those with pre-cancerous lesions. Due to its good safety profile, curcumin can be recommended to oncological patients who request a natural treatment.

Key words

phytotherapy – drug-herb interactions – cancer – adverse effects – curcumine – turmeric – Curcuma longa

Tato studie vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Behaviorální psychofarmakologie a farmakokinetika v preklinickém výzkumu léčiv“ číslo MUNI/A/1132/2017 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2018.

This publication was written at Masaryk University as part of the project „Behavioural psychopharmacology and pharmacokinetics in preclinical drug research“, number MUNI/A/1132/2017 with the support of the Specific University Research Grant, as provided by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic in the year 2018.

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. PharmDr. Jana Rudá-Kučerová, Ph.D.
Farmakologický ústav
LF MU
Kamenice 5
625 00 Brno
e-mail: jkucer@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 7. 2017
Přijato/Accepted: 25. 9. 2017

doi: 10.14735/amko201815

Úvod

Kurkumovník dlouhý

Kurkumovník dlouhý (Curcuma longa) z čeledi zázvorníkovitých (Zingiberaceae) patří mezi nejslibnější rostliny z hlediska využití v medicíně a je předmětem intenzivního zkoumání. Pochází z jižní Asie, jeho největším producentem je Indie. Používanou částí je kořen a oddenek, který je po vysušení a rozemletý na prášek známý jako žluté koření kurkuma, součást kari koření. Jeho použití v léčitelství má bohatou historii, tradičně se používá v ajurvédské medicíně [1]. Dle EMA (European Medicines Agency) se v současnosti používá jako tradiční léčivo pro léčbu dyspepsie, zejména biliární etiologie [2].

Účinná látka se získává extrakcí z oddenku, jedná se o polyfenol kurkumin (diferuloylmetan ~77 %), který je spolu s demetoxykurkuminem (~18 %) a bisdemetoxykurkuminem (~5 %) součástí směsi kurkuminoidů [3]. Obsah kurkuminu v sušeném oddenku se pohybuje mezi 3 a 5 % [2].

Biologické účinky kurkuminu potvrzené v preklinických studiích

Preklinické *in vitro* a *in vivo* studie prokázaly mnoho biologických účinků kurkuminu potenciálně využitelných v medicíně. Patří mezi ně protizánětlivý účinek, ovlivnění oxidačních procesů, zásah do metabolizmu xenobiotik, cytotoxicita, indukce apoptózy, antiangiogenní a antiadhezivní efekt nebo imunomodulační účinek [4].

Protizánětlivý účinek kurkuminu je komplexní. Spočívá v zásahu do metabolizmu kyseliny arachidonové, která je prekurzorem pro syntézu eikosanoidů (prostaglandiny, prostacykliny, tromboxany a leukotrieny), na několika úrovních. Kurkumin inhibuje fosfolipázu A2, která uvolňuje kyselinu arachidonovou z buněčné membrány a zároveň inhibuje aktivitu a expresi cyklooxygenázy-2 a 5-lipoxygenázy. Z následné snížené produkce tromboxanu vyplývá i antiagregační a fibrinolytický účinek kurkuminu, který byl potvrzen *in vitro* [1]. Mezi další mechanizmy protizánětlivého účinku kurkuminu patří snížení produkce tumor nekrotizujícího faktoru α (TNFα), interleukinu 1β (IL-1β) a snížení aktivace nukleárního faktoru κB (NF-κB), který se podílí jako transkripční faktor na tvorbě dalších prozánětlivých látek. TNFα, IL-1β a NF-κB se kromě jiného podílejí také na indukci exprese genu pro inducibilní syntázu oxidu dusnatého (iNOS), což je molekula, která se může podílet na karcinogenezi. Protizánětlivé účinky kurkuminu se mohou uplatnit při prevenci nebo léčbě onkologického onemocnění, protože jedním ze znaků maligního nádoru je právě zánět.

Vliv kurkuminu na oxidační stres je dvojí – na jedné straně výzkumy potvrzují jeho antioxidační působení, na straně druhé se také mluví o jeho prooxidačním účinku, kterým poškozuje nádorové buňky. To, zda bude kurkumin působit anti- nebo prooxidačně, zřejmě závisí na jeho koncentraci a na vlastnostech prostředí, např. na koncentraci vápenatých iontů [5]. V současné době již probíhají studie, které tento účinek využívají pro prevenci karcinogeneze ve střevě nebo na sliznicích dutiny ústní.

Mezi účinky kurkuminu patří i ovlivnění enzymů účastnících se 1. a 2. stupně metabolických reakcí. Inhibice cytochromu P450 (CYP450) může být jedním z mechanizmů, kterým kurkumin působí proti karcinogenezi, inhibice CYP450 totiž může zamezit konverzi prokarcinogenů na karcinogeny. Toto bylo potvrzeno ve studii na kultuře lidských epiteliálních buněk karcinomu prsu, kde kurkumin inhiboval aktivaci karcinogenu dimetylbenzantharacenu zprostředkovanou cytochromem 1A1, následkem čehož došlo ke snížení toxicity daného karcinogenu [6]. Dalším následkem však může být snížené odbourávání léčiv a jejich vyšší toxicita. Naopak u enzymu druhého stadia metabolizmu glutathion S-transferázy (GST) bylo v několika studiích na hlodavcích zjištěno, že kurkumin aktivitu tohoto enzymu zvyšuje. Indukce GST je výhodná z hlediska inaktivace karcinogenů, ale jejím výsledkem může být také rezistence nádorových buněk na cytostatika [4].

Pro potenciální protinádorový účinek je významná i cytotoxicita kurkuminu. *In vitro* byl potvrzen cytotoxický účinek na několika maligních buněčných liniích. Inhibice proliferace, indukce apoptózy a kumulace buněk ve G2/M fázi buněčného cyklu byla prokázána na buněčných kulturách kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC), karcinomu prsu, jater, ledvin, melanomu, lymfoidu, myeloidu a dalších [4]. Studie na kultuře buněk CRC demonstruje jeden z možných mechanizmů, kterým kurkumin zasahuje do růstu maligní buňky. Prostřednictvím stimulace aktivity PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) potlačuje genovou expresi cyklinu D1 a EGFR (epidermal growth factor receptor). Cyklin D1 hraje klíčovou roli v G1/S fázi buněčného cyklu a EGFR se podílí na řadě buněčných procesů důležitých pro další růst a metastazování nádoru [7].

Prokázána byla také indukce apoptózy působením kurkuminu na myších embryonálních fibroblastech, buňkách sarkomu a na lidských buňkách CRC, ledvinného a hepatocelulárního karcinomu. Mezi pozorované znaky apoptózy patřilo svraštění buněk, kondenzace chromatinu a fragmentace DNA [8]. Dalším mechanizmem, kterým kurkumin může indukovat apoptózu nádorových buněk, je ovlivnění mitochondriální membrány. V *in vitro* studii na mitochondriích jaterních buněk potkana bylo zjištěno, že kurkumin zvyšuje propustnost mitochondriální membrány, což je následováno ztrátou membránového potenciálu, zduřením mitochondrie a zastavením syntézy ATP (adenozin trifosfát) [9].

Účinek kurkuminu byl zkoumán i v souvislosti s růstem a metastazováním již vzniklého nádoru. Působí totiž proti angiogenezi tím, že inhibuje bFGF (basic fibroblast growth factor) [10] a některé metaloproteinázy [11]. Dále bylo prokázáno, že kurkumin ovlivňuje i další proteiny, které jsou důležité pro maligní charakter nádoru, zejména se jedná o molekuly důležité pro růst nádoru, jako je TNFα a IL-1 [12], dále adhezivní molekuly ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) a E-selectin [13].

Kurkumin má také imunomodulační efekt. Působí jako aktivátor makrofágů a NK (natural killer) buněk [14] a moduluje také funkci lymfocytů ve smyslu potlačení jejich funkce [15].

Studie naznačují, že kurkumin může zmírnit nežádoucí účinky (NÚ) onkolo-

Tab. 1. Přehled klinických studií hodnotících protinádorový účinek kurkuminu.

Diagnóza	Počet pacientů	Dávka a doba užívání	Výsledek	Reference
kolorektální karcinom	126	1,8 g denně p.o., 10–30 dní	snížení TNFα, indukce apoptózy nádorových buněk, vyšší hmotnost pacientů	[29]
	26	2,35 g denně p.o., 14 dní	detekovatelnost metabolitů ve tkáni střeva, v krvi v moči; bezpečnost	[26]
	15	0,036–0,18 g denně p.o., 4 měsíce	snížení aktivity lymfocytární GST	[25]
	15	0,45–3,6 g denně p.o., 4 měsíce	snížení PGE2	[27]
karcinom pankreatu	25	8 g denně p.o., do doby progrese	detekovatelnost metabolitů v krvi, stabilizace nemoci u dvou pacientů, snížení NF-κB, COX-2, STAT-3	[30]
	17	8 g denně p.o., po dobu léčby gemcitabinem	nesnášenlivost terapie, nevhodná kombinace	[31]
	21	8 g denně p.o., po dobu léčby gemcitabinem	bezpečná, dobře snášená kombinace	[32]
karcinom prsu	14	0,5–8 g denně p.o., 7 dní, každé 3 týdny	stanovení maximální a doporučené dávky	[23]
karcinom prostaty	30	6 g denně p.o., 7 dní; šest cyklů v kombinaci s docetaxelem a prednisonem	bezpečná, dobře snášená kombinace, snížení hladiny PSA, odpověď na léčbu	[33]
karcinom hlavy a krku	39	1 tableta na žvýkání	inhibice aktivity IKK-β, snížení exprese cytokinů	[34]
mnohočetný myelom	33	2–12 g	down-regulace konstitutivní aktivace NF-κB a STAT-3 a inhibice exprese COX-2	[36]
zevní nádorové léze	62	krém	symptomatická úleva, zmenšení léze	[37]

TNFα – tumor nekrotizujícího faktoru α, GTS – glutathion S-transferázy, NF-κB – nukleární faktor kappa B, COX-2 – cyklooxygenáza-2, STAT-3 – signální transduktor a aktivátor transkripce 3, PSA – prostatický specifický antigen

gické léčby a zároveň zesílit její protinádorový účinek. Na kultuře buněk lidského karcinomu prsu byl prokázán synergizmus účinků kurkuminu a chemoterapeutika paklitaxelu [16]. Podávání kombinace cisplatiny a kurkuminu potkanům s karcinomem mléčné žlázy se projevilo nejen zvýšením protinádorového účinku cisplatiny, ale také zmírněním jejího nefrotoxického působení [17]. Antioxidační působení je možné využít i pro prevenci kardiotoxicity způsobené adriamycinem. Ve studii na potkanech, kteří dostávali adriamycin, kurkumin zmírnil jeho akutní kardiotoxicitu. V experimentální skupině byla nižší tepová frekvence, méně ST elevací a nižší hladina sérové laktátdehydrogenázy a kretinkinázy [18].

Všechny výše uvedené mechanizmy naznačují, že kurkumin disponuje protinádorovými účinky a že je na místě zabývat se jeho účinky i dále v klinických studiích.

Účinná dávka a farmakokinetika kurkuminu

Farmakokinetické charakteristiky kurkuminu nejsou výhodné. Kurkumin je obecně špatně rozpustný ve vodě, podléhá velkému „first pass“ efektu jater a do systémového oběhu se tak dostává jenom velmi malá část účinné látky [3]. Proto je vhodné jeho podávání v upravené formě, která zvýší jeho biologickou dostupnost. Toho je možné docílit několika způsoby. Například přidáním 20 mg piperinu, který inhibuje jaterní a střevní glukuronidaci, ke 2 g kurkuminu se u zdravých dobrovolníků zvýšila systémová dostupnost o 2 000 % [19]. Zvýšená biologická dostupnost je dosažitelná i pomocí lipidových směsí kurkuminu, a to u zdravých lidí i u lidí s osteosarkomem [20]. Dostatečná koncentrace kurkuminu v systémovém řečišti je detekovatelná i po jeho podání ve formě nanočástic [21]. Kurkumin se obvykle podává *per os*, dávka není přesně stanovena a závisí i od konkrétního podávaného preparátu, ale obvykle se pohybuje v jednotkách gramů [22], např. v klinické studii na pacientkách s karcinomem prsu se udává maximální tolerovatelná dávka 8 g denně [23]. Obecně je kurkumin považován za bezpečné a dobře snášené léčivo. Studie na 34 zdravých dobrovolnících prokázala bezpečnost *per os* podávaného kurkuminu, a to do dávky 12 g denně. Pozorované NÚ byly málo významné – bolest hlavy, průjem, vyrážka a nebyly dávkově závislé [24].

Pro začlenění kurkuminu do léčby je důležité stanovení dávkování na základě klinických studií pro každou indikaci zvlášť, rozhodující je také volba správné lékové formy kurkuminu, která zabezpečí jeho systémovou, popř. lokální dostupnost.

Klinické studie hodnotící protinádorový účinek kurkuminu

Většina klinických studií na onkologických pacientech hodnotí především bezpečnost a farmakokinetické vlastnosti kurkuminu. Nicméně objevují se i studie, které se zaměřují na jeho účinek ve smyslu jeho použití jako podpůrné protinádorové terapie. Přehled těchto klinických studií uvádí tab. 1.

V případě CRC bylo provedeno několik klinických studií zaměřených na určení dávkování, bezpečnosti a kinetiky kurkuminu. Z těchto studií vyplývá, že při *per os* podání se kurkumin dostává do střevní tkáně v množství, které může mít biologický účinek [25], a je v ní detekovatelný i 40 hod po jeho posledním podání. Prokázána byla také bezpečnost a dobrá tolerance kurkuminu až do dávky 3,6 g denně, u některých pacientů byla ale léčba provázena slabými gastrointestinálními obtížemi [26,27].

Další výsledky se zaměřují na protinádorové účinky kurkuminu. Při podávání kurkuminu 15 pacientům s CRC refrakterním na standardní léčbu došlo u 5 ke stabilizaci nemoci po dobu 4 měsíců, u 1 bylo naměřeno snížení hladiny karcinoembryonálního antigenu. U 3 pacientů, kteří dostávali nejnižší dávku kurkuminu, došlo také ke snížení aktivity lymfocytární GST, která se může podílet na rezistenci vůči chemoterapeutikům [28]. Není ale jasné, jestli za snížení aktivity může právě podávání kurkuminu, o kterém se spíše předpokládá, že aktivitu GST zvyšuje [4]. V další podobné studii se změna aktivity GST neprokázala. Autoři této studie udávají snížení hladiny prostaglandinu E2, který ukazuje na aktivitu cyklooxygenázy-2, kurkumin zde tedy působil protizánětlivě [27]. Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie na 126 pacientech léčících se s CRC, ve které byl kurkumin experimentální skupině podáván v dávce 360 mg 3× denně po dobu 10–30 dní, ukazuje slibné výsledky. Pacienti užívající kurkumin měli vyšší tělesnou váhu a nižší hladinu sérového TNFα. Ve vzorcích nádorů z experimentální skupiny byla nalezena zvýšená exprese proapoptotických faktorů p53, BAX, nižší hladina antiapoptotického faktoru bcl-2 a vyšší podíl apoptotických buněk. Zdá se tedy, že kurkumin má nejen protinádorové účinky, ale zlepšuje i celkový tělesný stav pacienta [29].

Účinek kurkuminu je zkoumán i v souvislosti se závažným karcinomem pankreatu. Klinická studie provedená na 25 pacientech s pokročilým karcinomem pankreatu prezentuje vícero výsledků. Pacienti dostávali 8 g kurkuminu *per os* denně po dobu 8 týdnů a současně jim nebyla podávaná chemoterapie ani radioterapie, jenom podpůrná terapie. Pacienti, u kterých po 8 týdnech nedošlo k progresi onemocnění, pokračovali v léčbě kurkuminem. V krvi pacientů byly detekované metabolity kurkuminu ve formě sulfátů a glukuronidů v nízkých, stabilních koncentracích, což potvrzuje jeho nízkou biologickou dostupnost. U dvou pacientů byla pozorována odpověď na léčbu, u jednoho z nich došlo ke stabilizaci nemoci na více než 18 měsíců. Druhý pacient měl krátkou epizodu nádorové regrese (o 73 %) provázenou zvýšenou sérovou hladinou cytokinů, pravděpodobně způsobenou rozpadem nádoru. V mononukleárních buňkách získaných z periferní krve pacientů byla prokázána down-regulace exprese prozánětlivých působků NF-κB, COX-2 a down-regulace fosforylace STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3), který se podílí na karcinogenezi a chemorezistenci. Nicméně laboratorní odpověď na kurkumin ve většině případů nekorelovala s klinickou odpovědí [30]. Výsledky dalších studií, které se zabývaly kombinací kurkuminu s léčbou karcinomu pankreatu, jsou protichůdné. Autoři jedné ze studií udávají, že současné podání kurkuminu a gemcitabinu je problematické, protože při dávce 8 g kurkuminu denně dochází ke zvýšení incidence jeho NÚ ve formě zažívacích obtíží. Při redukci dávky na 4 g denně jsou pak koncentrace kurkuminu v krvi příliš nízké na to, aby mohlo dojít k potenciálnímu protinádorovému účinku kurkuminu [31]. Jiná klinická studie, která se kombinací gemcitabinu a kurkuminu zabývala, ale žádné zvýšení četnosti zažívacích nebo jiných obtíží při dávce 8 g kurkuminu nezaznamenala. Autoři se domnívají, že kombinace chemoterapie na bázi gemcitabinu a kurkuminu je bezpečná a dobře tolerovaná [32]. Vysoké dávky kurkuminu jsou nutné kvůli jeho již uvedené malé biologické dostupnosti. Gastrointestinální obtíže, které jsou při užívaní tak vysokých dávek pozorovány, by mohly být vyřešeny použitím nových forem kurkuminu s lepší biologickou dostupností. Podávané dávky kurkuminu by pak mohly být mnohem nižší a lépe tolerovatelné a zároveň stejně nebo více účinné.

Kombinace kurkuminu a chemoterapeutika byla studována i v souvislosti s pokročilým karcinomem prsu. V této klinické studii byla stanovená maximální tolerovaná dávka kurkuminu v kombinaci s docetaxelem na 8 g, doporučovaná dávka na 6 g denně. Zároveň se kombinace docetaxelu a kurkuminu v této indikace jeví jako výhodná, protože u většiny pacientek došlo ke stabilizaci nemoci nebo k částečné odpovědi na léčbu. Kvůli absenci kontrolní skupiny (docetaxel bez kurkuminu) v této studii ale chybí důkazy o tom, jestli se kurkumin skutečně podílel na protinádorovém účinku [23].

V pilotní studii na 30 pacientech s kastračně rezistentním karcinomem prostaty se zvyšující se hladinou prostatického specifického antigenu (PSA) byla zkoušena kombinace docetaxelu, prednisonu a kurkuminu. Tato léčba byla pacienty dobře tolerovaná, bez NÚ vážících se na kurkumin. U 59 % pacientů bylo dosaženo snížení hladiny PSA nejméně na polovinu předchozí hodnoty, u 14 % pacientů došlo k úplné normalizaci hladiny tohoto markeru. Všech 15 pacientů, u kterých byla přítomna radiologicky hodnotitelná nemoc, z léčby profitovalo, u 6 byla prokázána parciální odpověď na léčbu a u 9 se nemoc stabilizovala [33].

Po podání kurkuminu pacientům s karcinomem hlavy a krku se působení kurkuminu projevilo inhibicí aktivity IκK-β (inhibitor of nuclear factor

Tab. 2. Přehled klinických studií hodnotících onkopreventivní účinek kurkuminu.

Diagnóza	Počet pacientů	Dávka a doba užívání	Výsledek	Reference
expozice arsenu	286	1 g denně p.o., 3 měsíce	menší míra poškození DNA, zpomalení tvorby volných kyslíkových radikálů, snížení peroxidace lipidů, zvýšení antioxidační aktivity	[38]
familiární adenomatózní polypóza	5	směs 480 mg kurkuminu a 20 mg quercetinu 3× denně p.o., 6 měsíců	snížení počtu a velikosti polypů	[40]
prevence kolorektálního karcinomu	12	0,45–3,6 g denně p.o., 7 dní	snížení M1G	[25]
aberantní kryptové fokusy u kuřáků	44	2 nebo 4 g denně p.o., 1 měsíc	redukce počtu aberantních kryptových fokusů	[41]
chronická expozice tabákovému kouři	16	1,5 g denně, 1 měsíc	snížení koncentrace mutagenů v moči	[39]
chronická prostatitida	85	směs 100 mg kurkuminu a 40 mg isoflavonů denně p.o., 6 měsíců	snížení hladiny PSA	[43]
tropická pankreatitida	20	0,5 g denně p.o., 6 týdnů	redukce malondialdehydu, zvýšení glutathion-S-transferázy	[42]
monoklonální gamapatie nejasného významu	26	4 g denně p.o., 6 měsíců	snížení hladiny paraproteinu v krvi, snížení hladiny N-terminálního telopeptidu kolagenu typu I	[46]
prekancerózní léze	75	1 g denně p.o., 7 dní	zmenšení velikosti a bolestivosti léze, snížení hladiny oxidačních markerů a zvýšení antioxidantů v séru a ve slinách	[45]
prekancerózní léze	25	8 g denně p.o., 3 měsíce	zlepšení léze u některých pacientů	[44]

PSA – prostatický specifický antigen

kappa-B kinase β), který je zodpovědný za funkci prozánětlivého působku NF-κB. Došlo také ke snížení hladiny cytokinů jako IL-2, IL-10, 12p70, interferonu γ, GM-CSF (granulocytární makrofágový colony stimulating factor) a TNFα. Jedná se o další důkaz protizánětlivého účinku kurkuminu [34].

Kurkumin byl použit jako nová léčba i ve studii týkající se dětských onkologických pacientů s relapsem nádoru centrální nervové soustavy (CNS). Na základě morfoproteomické analýzy bioptického vzorku nádoru byla každému z osmi pacientů vybrána „léčba na míru" a u jednoho pacienta s multiformním glioblastomem míchy byl součástí léčebné terapie právě kurkumin spolu s chemoterapeutikem prokarbazinem. Kurkumin byl vybrán na základě přítomnosti p-NF-κB v nádorové tkáni, jehož aktivace je kurkuminem inhibována. Nicméně u pacienta došlo k nádorové progresi a léčba pokračovala výměnou za metformin spolu s vinblastinem [35].

Podávání kurkuminu pacientům s mnohočetným myelomem v dávkách 2, 4, 6, 8 nebo 12 g denně jako jediného léčiva nebo v kombinaci s piperinem vedlo k down-regulaci konstitutivní aktivace NF-κB a STAT-3 a k inhibici exprese COX-2 u většiny pacientů. Zdá se tedy, že kurkumin ovlivňuje tyto transkripční faktory i u lidí [36].

Účinek kurkuminu byl zkoumán i při jeho topické aplikaci ve formě alkoholového roztoku nebo masti na zevní nádorové léze. Pozorována byla výrazná úleva od symptomů. Většina pacientů pociťovala redukci zápachu a svědění léze, v 70 % případů měl kurkumin vysušující efekt a u 10 % pacientů dokonce došlo k zmenšení zevního nádorového ložiska a jeho bolestivosti. Tato studie pochází z roku 1987, ale zdá se, že zevní použití kurkuminu by mohlo být pro onkologické pacienty přínosné a je vhodné, aby tento výzkum pokračoval [37].

Z uvedených studií vyplývá, že kurkumin je bezpečnou látkou se slibným protinádorovým účinkem, který je ale nutno dále hodnotit. Jako vhodné se jeví rozšířit výzkum na další možné indikace.

Klinické studie hodnotící onkopreventivní účinek kurkuminu

Využití kurkuminu jako látky, která zabraňuje vzniku nádorového onemocnění, se věnuje poměrně velké množství klinických studií. Některé z nich hodnotí protektivní efekt kurkuminu při působení karcinogenů, jako je arsen nebo tabákový kouř, jiné se zaměřují na konkrétní prekancerózní léze. Přehled dostupných klinických studií je uveden v tab. 2.

Více než 40 milionů lidí žijících v Západním Bengálsku v Indii má zvýšené

riziko rozvoje onkologického onemocnění, protože podzemní voda je zde kontaminována arsenem, který je známým karcinogenem způsobujícím rakovinu kůže, plic, močového měchýře, ledvin a jater. Rozvoj onemocnění může přitom nastat i za více než 20 let od expozice. Karcinogenita arsenu spočívá zejména v produkci volných kyslíkových radikálů, které poškozují DNA, proteiny a lipidy. Z lidí, kteří žijí v této oblasti a jsou chronicky exponováni arsenu, bylo vybráno 286 dobrovolníků, polovině byl podáván *per os* kurkumin s piperinem v dávce 500 mg 2× denně a druhé polovině placebo. Po 3 měsících byla ve skupině lidí užívacích kurkumin zjištěna nižší míra poškození DNA v lymfocytech z periferní krve, zpomalená produkce volných kyslíkových radikálů a vyšší aktivita antioxidačních systémů oproti skupině užívající placebo a oproti výchozím hodnotám naměřeným na začátku experimentu [38]. Pro potenciální onkopreventivní účinek kurkuminu svědčí i studie prováděná na 13 chronických kuřácích, kteří jej užívali denně v množství 1,5 g po dobu 1 měsíce. Po skončení léčby došlo k výraznému poklesu exkrece mutagenů močí. U kontrolní skupiny šesti nekuřáků, kteří kurkumin užívali ve stejném množství, se snížení exkrece mutagenů neprokázalo [39]. Z těchto studií vyplývá, že preventivní užívání kurkuminu může mít pozitivní vliv na zdraví lidí, kteří jsou vystaveni působení rakovinotvorných látek.

Díky prokázané dobré dostupnosti kurkuminu ve střevní tkáni po *per os* podání se víceré studie věnují využití kurkuminu pro prevenci CRC. Jedním z předpokládaných mechanizmů preventivního působení kurkuminu je antioxidační efekt, který byl potvrzen pomocí DNA aduktu M1G vznikajícího reakcí malondialdehydu a deoxyguaninu při oxidačním stresu. Po týdenním podávání kurkuminu pacientům s diagnostikovaným CRC v dávce 3,6 g denně se koncentrace M1G v následně resekované nádorové tkáni výrazně snížila. Ve zdravé tkáni ale ke snížení M1G nedošlo. Autoři se domnívají, že antioxidační účinek kurkuminu může být využit pro prevenci CRC u pacientů ve zvýšeném riziku, např. pro familiární adenomatózní polypózu (FAP) [25].

FAP je autozomálně dominantní onemocnění charakterizované mnohočetným výskytem polypů v oblasti kolorekta a téměř jistým vznikem CRC. Nesteroidní antiflogistika a inhibitory COX-2 způsobují regresi polypů, ale tato léčiva jsou zatížena vysokou mírou NÚ. Studie na pěti pacientech s FAP, kteří prodělali kolektomii, ale zůstalo jim rektum (čtyři pacienti) nebo byl vytvořen ileoanální pouch (jeden pacient), hodnotila vliv směsi kurkuminu a přírodního antioxidantu quercetinu na počet a velikost polypů ve zbývající části kolorekta. Po půl roce užívání této směsi se počet i velikost polypů snížily o přibližně 60 % oproti hodnotám zjištěným před začátkem terapie [40]. Preventivní působení kurkuminu vůči rozvoji CRC potvrzuje i další studie, ve které byly 4 g kurkuminu podávány kuřákům, kteří měli koloskopicky potvrzené aberantní kryptové fokusy v tlustém střevě. Po 30 dnech terapie došlo ke snížení počtu těchto prekancerózních lézí až o 40 %. Je možné, že terapie kurkuminem je vhodná právě u pacientů, kteří mají patologii ve střevě, protože tu odpadá problém jeho nízké biologické dostupnosti [41].

Chronická pankreatitida, podobně jako jiná chronická zánětlivá onemocnění, může progredovat až do karcinomu. Kombinace 500 mg kurkuminu s 5 mg piperinu snižuje lipidovou peroxidaci a zvyšuje hladinu GST u pacientů s tropickou pankreatitidou. Je tedy možné, že touhle cestou kurkumin může působit proti karcinogenezi v pankreatu [42].

Kurkumin se může uplatnit i při prevenci rozvoje karcinomu prostaty, který se běžně detekuje pomocí měření hladiny PSA. Zvýšená hladina tohoto markeru může taky odrážet přítomnost zánětu v prostatě, který je při chronickém průběhu jedním z rizikových faktorů vzniku karcinomu. V klinické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii na 85 pacientech s elevovaným PSA, ale bez přítomnosti neoplazie v bioptickém vzorku z prostaty byl zkoumán potenciální preventivní účinek směsi kurkuminu a isoflavonů ze sóji. Po 6 měsících podávání směsi byl zjištěn signifikantní pokles PSA, ale jenom u pacientů, u kterých byla výchozí hladina PSA > 10 ng/ml. Autoři této studie se domnívají, že užívání kurkuminu a isoflavonů ze sóji může být prospěšné pro pacienty, kteří ještě nemají karcinom prostaty, ale mají zvýšené PSA, a tedy jim hrozí riziko rozvoje nádoru [43].

Chemopreventivní účinek kurkuminu byl posuzován i ve studii na pacientech, u kterých byla přítomná nějaká slizniční prekancerózní léze. Těmto pacientům byl podáván kurkumin *per os* po dobu 3 měsíců v různé dávce od 500 mg do 12 g, v závislosti na toleranci léčby. Měřeny byly farmakokinetické charakteristiky kurkuminu a také jeho biologická aktivita. Při srovnání bioptických vzorků léze před a po léčbě bylo zjištěno, že u jednoho ze 4 pacientů s cervikální intraepiteliální neoplazií a u 1 ze 7 pacientů s orální leukoplakií se rozvinula malignita. Histologické zlepšení prekancerózní léze bylo pozorováno u 2 ze 7 pacientů s orální leukoplakií, u 1 ze 6 pacientů s intestinální metaplazií žaludku, u 1 ze 2 pacientů s nedávno resekovaným nádorem močového měchýře, u 1 ze 4 pacientů s cervikální intraepiteliální neoplazií a u 2 ze 6 pacientů s Bowenovou nemocí [44]. Podobná studie hodnotila nejen přímý vliv kurkuminu na prekancerózní léze, ale i hladinu markerů oxidace v séru a ve slinách, konkrétně se jednalo o malondialdehyd, který ukazuje na míru peroxidace lipidů, 8-hydroxydeoxyguanosin, který vzniká při rozpadu DNA, a antioxidanty vitamin C a E. Účastnily se jí tři skupiny po 25 pacientech s orální leukoplakií, submukózní fibrózou a lichen planus. Výsledkem studie bylo zmenšení bolestivosti i velikosti léze a zlepšení otevírání úst u pacientů se submukózní fibrózou. Došlo také ke snížení hladiny malondialdehydu a 8-hydroxydeoxyguanosinu a ke zvýšení hladiny vitamínů ve slinách a séru [45]. Zdá se tedy, že potenciální onkopreventivní účinek kurkuminu se týká i pacientů, kteří mají prekancerózní lézi v oblasti dutiny ústní anebo na sliznicích v jiných částech těla.

V hematoonkologii bylo působení kurkuminu zkoumáno v souvislosti s monoklonální gamapatií nejasného významu, která může progredovat až v mnoho-

Tab. 3. Přehled klinických studií hodnotících účinek kurkuminu na nežádoucí účinky chemoterapeutik.

Diagnóza	Počet pacientů	Dávka a doba užívání	Výsledek	Reference
orální mukositida při radioterapii pro karcinom hlavy a krku	80	6× denně ve formě kloktadla, 7 týdnů	oddálení nástupu, snížení stupně závažnosti orální mukositidy; menší počet přerušení onkologické léčby; menší změny ve váze pacientů	[47]
radiační dermatitida při radioterapii pro karcinom prsu	30	6 g denně p.o., po dobu radioterapie	snížení závažnosti radiační dermatitidy	[48]
anorexie u onkologických pacientů	17	směs 1 g kurkuminu a 1 g zázvoru 2× denně, 1 ml tinktury z hořce žlutého 3× denně, 2 týdny	bez efektu, špatná tolerance	[49]

četný myelom. U 1/2 pacientů, u kterých byla sérová hladina paraproteinu na začátku terapie > 20 g/l, došlo k jeho poklesu o 12–30 %. Navíc 27 % pacientů mělo v moči o 25 % nižší koncentraci osteoresorpčního markeru N-terminálního telopeptidu kolagenu typu I [46]. Zdá se tedy, že kurkumin může alespoň částečně blokovat osteoresorpci a snižovat tak pravděpodobnost fraktur.

Všechny tyto studie potvrzují, že kurkumin disponuje vlastnostmi, které do určité míry mohou chránit před vznikem onkologického onemocnění. Mohl by se tak stát léčivem indikovaným pro pacienty se zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění, např. při diagnóze prekanceróz, či u silných kuřáků. Onkologická léčba je pro pacienta velmi zatěžující svými četnými NÚ. Klinické studie věnující se kurkuminu jako látce, která může tyto NÚ zmírnit, se zaměřují především na její potenciální radioprotektivní účinek, přehled uvádí tab. 3.

V studii na pacientech, kteří podstupovali radioterapii pro nádor v oblasti hlavy a krku, a tedy jim hrozí riziko rozvoje orální mukositidy, byl kurkumin použit ve formě kloktadla. Jeho účinek byl porovnáván s kloktadlem obsahujícím povidon-jodid, které užívali pacienti v kontrolní skupině. Zahrnuto bylo 80 pacientů, u kterých byl hodnocen stav sliznice dutiny ústní, subjektivní potíže a váha po dobu 7 týdnů. Pravidelné hodnocení ukázalo prospěšnost kurkuminu – nástup orální mukositidy byl oddálen, její závažnost byla nižší, méně četné byly i přerušení onkologické léčby a změny ve váze pacientů [47]. Radioprotektivní účinek kurkuminu byl potvrzen i při jeho systémovém podávání 30 ženám, u kterých byla indikována radioterapie pro karcinom prsu. Při dávce 6 g kurkuminu *per os* denně měly pacientky o téměř 60 % nižší incidenci vlhkých deskvamací oproti kontrolní skupině, došlo tedy ke snížení závažnosti radiační dermatitidy [48].

Uvažuje se i o orexigenním účinku kurkuminu vzhledem k jeho protizánětlivým vlastnostem. Ve studii na pacientech trpících anorexií spojenou s pokročilým nádorovým onemocněním se zkoumala tolerabilita a efekt kombinace výtažků z kurkumy, zázvorovníku lékařského (Zingiber origgicinalis) a hořce žlutého (Gentiana lutea). Ze 17 pacientů, kteří se studie zúčastnili, ji ale dokončilo jenom 7. Důvodem byly především NÚ jako nevolnost, zvracení, únava, průjem nebo nadýmání. Otázkou je, zda bylo hlavním problémem studie nesprávné dávkování, nebo je tato kombinace pro léčbu anorexie u onkologických pacientů nevhodná [49].

Z dostupných studií je zřejmé, že kurkumin se při řešení NÚ onkologických léčiv může uplatnit hlavně jako podpůrná léčba při radioterapii, nejsnadněji právě formou lokálního podání.

Interakce kurkuminu a onkologické léčby

Interakce jsou potenciální problém, pokud se má kurkumin užívat v klinické praxi, protože by mohly způsobit snížení účinku léčby, popř. zvýšit její toxicitu. Jednoznačné důkazy interakcí mezi kurkuminem a chemoterapeutiky nejsou známé. *In vitro* bylo potvrzeno, že kurkumin inhibuje humánní CYP450, a tedy může zvyšovat toxicitu některých cytostatik, jako je etoposid, paklitaxel, vinblastin nebo vinkristin [50]. Protichůdný výsledek ale uvádí studie, kde kurkumin přímo antagonizoval působení etoposidu na buněčnou kulturu, a tedy snižoval jeho účinek [51]. Tyto poznatky zatím nebyly ověřeny *in vivo*, ale riziko interakcí je potenciálně závažný problém léčby, který je nutno v klinické praxi brát v úvahu.

Závěr

Zdá se, že kurkumin disponuje účinky, které mohou být výhodné jednak pro onkologické pacienty, ale i pro pacienty se zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění. Výzkum kurkuminu je ve stadiu, kdy se objevují první výsledky z klinických studií, desítky dalších studií probíhají (viz www.clinicaltrials.gov). Výsledky velkých randomizovaných studií hodnotících prospěšnost přidání kurkuminu ke standardní onkologické léčbě zatím nejsou k dispozici. V současnosti je důležité výzkum zaměřit zejména na detailní posouzení jeho možných interakcí s onkologickou léčbou a určit indikace pro jeho podání. Dále je nutné definovat optimální lékovou formu podání kurkuminu, díky které by se dosáhlo jeho dobré systémové dostupnosti.

Zařazení kurkuminu do standardní léčby onkologického pacienta zatím není možné, stejně jako přesnější doporučení o jeho kombinování s další onkologickou léčbou. Nicméně výsledky dostupných studií naznačují, že kurkumin má potenciál stát se doplňkem stravy nebo léčivem, které může dílem přispět k boji proti nádorovému onemocnění a též pomoci pacientovi zvládat NÚ onkologické léčby. Současně je možné pacientovi doplňky stravy s kurkuminem nebo užívání rostlinného materiálu (práškovaný oddenek kurkumy) jednoznačně doporučit vzhledem k opakovaně prokázané bezpečnosti kurkuminu a relativně malému množství kurkuminu v těchto zdrojích. Podání čistého kurkuminu ve farmakologických dávkách ale může být spojeno s NÚ, např. případnou krvácivostí, vzhledem k tomu, že kurkumin má jisté antikoagulační a antitrombotické účinky [52].

Literatura

1. Perrone D, Ardito F, Giannatempo G et al. Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin. Exp Ther Med 2015; 10(5): 1615–1623. doi: 10.3892/etm.2015.2749.
2. European Medicines Agency – Find medicine. Curcumae longae rhizoma. [online]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000065.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d.
3. Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin nanomedicine: a road to cancer therapeutics. Curr Pharm Des 2013; 19(11): 1994–2010.
4. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. Eur J Cancer 2005; 41(13): 1955–1968. doi: 10.1016/j.ejca.2005.05.009.
5. Ahsan H, Parveen N, Khan NU et al. Pro-oxidant, antioxidant and cleavage activities on DNA of curcumin and its derivatives demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. Chem Biol Interact 1999; 121(2): 161–175.
6. Ciolino HP, Daschner PJ, Wang TT et al. Effect of curcumin on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. Biochem Pharmacol 1998; 56(2): 197–206.
7. Chen A, Xu J. Activation of PPAR{gamma} by curcumin inhibits Moser cell growth and mediates suppression of gene expression of cyclin D1 and EGFR. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005; 288(3): G447–G456. doi: 10.1152/ajpgi.00209.2004.
8. Jiang MC, Yang-Yen HF, Yen JJ et al. Curcumin induces apoptosis in immortalized NIH 3T3 and malignant cancer cell lines. Nutr Cancer 1996; 26(1): 111–120. doi: 10.1080/01635589609514468.
9. Morin D, Barthélémy S, Zini R et al. Curcumin induces the mitochondrial permeability transition pore mediated by membrane protein thiol oxidation. FEBS Lett 2001; 495(1–2): 131–136.
10. Arbiser JL, Klauber N, Rohan R et al. Curcumin is an in vivo inhibitor of angiogenesis. Mol Med 1998; 4(6): 376–383.
11. Thaloor D, Singh AK, Sidhu GS et al. Inhibition of angiogenic differentiation of human umbilical vein endothelial cells by curcumin. Cell Growth Differ 1998; 9(4): 305–312.
12. Chan MM. Inhibition of tumor necrosis factor by curcumin, a phytochemical. Biochem Pharmacol 1995; 49(11): 1551–1556.
13. Gupta B, Ghosh B. Curcuma longa inhibits TNF-alpha induced expression of adhesion molecules on human umbilical vein endothelial cells. Int J Immunopharmacol 1999; 21(11): 745–757.
14. Bhaumik S, Jyothi MD, Khar A. Differential modulation of nitric oxide production by curcumin in host macrophages and NK cells. FEBS Lett 2000; 483(1): 78–82.
15. Gao X, Kuo J, Jiang H et al. Immunomodulatory activity of curcumin: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production in vitro. Biochem Pharmacol 2004; 68(1): 51–61. doi: 10.1016/j.bcp.2004.03.015.
16. Quispe-Soto ET, Calaf GM. Effect of curcumin and paclitaxel on breast carcinogenesis. Int J Oncol 2016; 49(6): 2569–2577. doi: 10.3892/ijo.2016.3741.
17. Kumar P, Barua CC, Sulakhiya K et al. Curcumin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity and potentiates its anticancer activity in SD rats: potential role of curcumin in breast cancer chemotherapy. Front Pharmacol 2017; 8: 132. doi: 10.3389/fphar.2017.00132.
18. Venkatesan N. Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in rats. Br J Pharmacol 1998; 124(3): 425–427. doi: 10.1038/sj.bjp.0701877.
19. Shoba G, Joy D, Joseph T et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta Med 1998; 64(4): 353–356. doi: 10.1055/s-2006-957450.
20. Gota VS, Maru GB, Soni TG et al. Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. J Agric Food Chem 2010; 58(4): 2095–2099. doi: 10.1021/jf9024807.
21. Kanai M, Imaizumi A, Otsuka Y et al. Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69(1): 65–70. doi: 10.1007/s00280-011-1673-1.
22. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. AAPS J 2013; 15(1): 195–218. doi: 10.1208/s12248-012-9432-8.
23. Bayet-Robert M, Kwiatkowski F, Leheurteur M et al. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. Cancer Biol Ther 2010; 9(1): 8–14.
24. Lao CD, Ruffin MT, Normolle D et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. BMC Complement Altern Med 2006; 6: 10. doi: 10.1186/1472-6882-6-10.
25. Garcea G, Berry DP, Jones DJ et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2005; 14(1): 120–125.
26. Irving GR, Howells LM, Sale S et al. Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral administration – a clinical pilot study including assessment of patient acceptability. Cancer Prev Res (Phila) 2013; 6(2): 119–128. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0281.
27. Sharma RA, Euden SA, Platton SL et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. Clin Cancer Res 2004; 10(20): 6847–6854. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0744.
28. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral curcuma extract in patients with colorectal cancer. Clin Cancer Res 2001; 7(7): 1894–1900.
29. He ZY, Shi CB, Wen H et al. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. Cancer Invest 2011; 29(3): 208–213. doi: 10.3109/07357907.2010.550592.
30. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(14): 4491–4499. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0024.
31. Epelbaum R, Schaffer M, Vizel B et al. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. Nutr Cancer 2010; 62(8): 1137–1141. doi: 10.1080/01635581.2010.513802.
32. Kanai M, Yoshimura K, Asada M et al. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2011; 68(1): 157–164. doi: 10.1007/s00280-010-1470-2.
33. Mahammedi H, Planchat E, Pouget M et al. The new combination docetaxel, prednisone and curcumin in patients with castration-resistant prostate cancer: a pilot phase II study. Oncology 2016; 90(2): 69–78. doi: 10.1159/000441148.
34. Kim SG, Veena MS, Basak SK et al. Curcumin treatment suppresses IKKβ kinase activity of salivary cells of patients with head and neck cancer: a pilot study. Clin Cancer Res 2011; 17(18): 5953–5961. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1272.
35. Wolff JE, Brown RE, Buryanek J et al. Preliminary experience with personalized and targeted therapy for pediatric brain tumors. Pediatr Blood Cancer 2012; 59(1): 27–33. doi: 10.1002/pbc.23402.
36. Vadhan-Raj S, Weber DM, Wang M et al. Curcumin downregulates NF-κB and related genes in patients with multiple myeloma: results of a phase I/II study. Blood 2007; 110(11): 1177.
37. Kuttan R, Sudheeran PC, Josph CD. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. Tumori 1987; 73(1): 29–31.
38. Biswas J, Sinha D, Mukherjee S et al. Curcumin protects DNA damage in a chronically arsenic-exposed population of West Bengal. Hum Exp Toxicol 2010; 29(6): 513–524. doi: 10.1177/0960327109359020.
39. Polasa K, Raghuram TC, Krishna TP et al. Effect of turmeric on urinary mutagens in smokers. Mutagenesis 1992; 7(2): 107–109.
40. Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P et al. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4(8): 1035–1038. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.020.
41. Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. Cancer Prev Res (Phila) 2011; 4(3): 354–364. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0098.
42. Durgaprasad S, Pai CG, Vasanthkumar S et al. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. Indian J Med Res 2005; 122(4): 315–318.
43. Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K et al. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. Prostate 2010; 70(10): 1127–1133. doi: 10.1002/pros.21147.
44. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. Anticancer Res 2001; 21(4B): 2895–2900.
45. Rai B, Kaur J, Jacobs R et al. Possible action mechanism for curcumin in pre-cancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress. J Oral Sci 2010; 52(2): 251–256.
46. Golombick T, Diamond TH, Badmaev V et al. The potential role of curcumin in patients with monoclonal gammopathy of undefined significance – its effect on paraproteinemia and the urinary N-telopeptide of type I collagen bone turnover marker. Clin Cancer Res 2009;

15(18): 5917–5922. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2217.

47. Rao S, Dinkar C, Vaishnav LK et al. The indian spice turmeric delays and mitigates radiation-induced oral mucositis in patients undergoing treatment for head and neck cancer: an investigational study. Integr Cancer Ther 2014; 13(3): 201–210. doi: 10.1177/1534735413503549.

48. Ryan JL, Heckler CE, Ling M et al. Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. Radiat Res 2013; 180(1): 34–43. doi: 10.1667/RR3255.1.

49. Sanatani M, Younus J, Stitt L et al. Tolerability of the combination of ginger (Zingiber officinalis), gentian (Gentiana lutea) and turmeric (Curcuma longa) in patients with cancer-associated anorexia. J Complement Integr Med 2015; 12(1): 57–60.

50. Ben-Arye E, Samuels N, Goldstein LH et al. Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: a study of Middle Eastern oncology health care professionals. Cancer 2016; 122(4): 598–610. doi: 10.1002/cncr.29796.

51. Saleh EM, El-awady RA, Eissa NA et al. Antagonism between curcumin and the topoisomerase II inhibitor etoposide: A study of DNA damage, cell cycle regulation and death pathways. Cancer Biol Ther 2012; 13(11): 1058–1071. doi: 10.4161/cbt.21078.

52. Kim DC, Ku SK, Bae JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. BMB Rep 2012; 45(4): 221–226.

Kontroverze protonové terapie u nádorů centrálního nervového systému

Controversy over the Use of Proton Therapy for the Treatment of Tumors of Central Nervous System

Petera J.

Klinika onkologie a radioterapie FN a LF Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Protonová terapie (proton beam therapy – PBT) je v současnosti jedním z nejvíce diskutovaných onkologických témat. PBT se vyznačuje některými fyzikálními charakteristikami, které ji teoreticky zvýhodňují oproti standardní fotonové léčbě. Na druhé straně ji provázejí nejistoty v lokalizaci dávkového maxima (Braggův peak) v reálných klinických situacích a v radiobiologické účinnosti v oblasti distálního konce protonového paprsku. Dosavadní klinické výsledky PBT bohužel zatím neodpovídají vkládaným nadějím. ***Cíl:*** V článku jsou prezentovány výsledky protonové léčby v porovnání s výsledky standardní fotonové terapie u low- a high-grade gliomů, pituitárních adenomů, vestibulárních schwannomů, chordomů a chondrosarkomů a pediatrických nádorů centrálního nervového systému. V žádné z těchto indikací neprokázala PBT vyšší kontrolu nádoru ani menší toxicitu než moderní fotonová léčba. Alarmující je vyšší riziko postradiačních nekróz mozkové tkáně. Nejvíce se PBT zvažuje u pediatrických tumorů, protože radiobiologické modely predikují nižší poškození neurokognitivních funkcí a redukci rizika sekundárních malignit. Tato hypotéza však má své odpůrce a dostatečná klinická data nejsou dostupná. Cena PBT je několikanásobně vyšší v porovnání s léčbou fotonovou. ***Závěr:*** PBT představuje převratnou technologii v moderní léčbě zářením, doposud však klinická data nepotvrdila její superioritu oproti moderním technikám fotonové léčby. Indikace PBT by měly být individuálně zvažovány u pacientů, kde standardní techniky moderní fotonové terapie neumožňují dodržení dávkových limitů na zdravé tkáně.

Klíčová slova

protonová léčba – nádory – centrální nervový systém

Summary

Background: Proton beam therapy (PBT) is one of the most discussed topics in contemporary oncology. PBT is characterized by certain physical properties that make it theoretically better as a treatment than standard photon therapy. On the other hand, there are some uncertainties regarding the localization of the dose peak (Bragg peak) in real clinical situations and the value of radiobiological effectiveness at the end of proton beam. Unfortunately, the high expectations of PBT have not been fulfilled in published clinical studies. ***Aim:*** In the present article, the results of PBT are compared with those of standard photon therapy for the treatment of low- and high-grade gliomas, pituitary adenomas, vestibular schwannomas, chordomas and chondrosarcomas, and pediatric central nervous system tumors. PBT was not better in tumor control or in reducing toxicity than photon therapy. The higher risk of post-radiation brain tissue necrosis after PBT is alarming. PBT is mostly considered for pediatric tumors, because the radiobiological models predict lower damage to neurocognitive functions and a reduction in secondary malignancies. However, this hypothesis has its opponents and sufficient clinical data to justify the models are still lacking. The cost of PBT is several times higher than that of photon therapy. ***Results:*** PBT is a revolutionary technology in modern radiotherapy, but so far, clinical data have not proved it to be superior to that of standard photon therapy. PBT should be considered on an individual basis in cases where modern photon therapy cannot meet the dose limits of healthy tissues.

Key words

proton therapy – neoplasms – central nervous system

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. Jiří Petera, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: petera@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 10. 2017
Přijato/Accepted: 23. 11. 2017

doi: 10.14735/amko201824

Úvod

Terapie protonovým zářením (proton beam therapy – PBT) je v současné době celosvětově jedním z nejvíce diskutovaných onkologických témat. Odpůrci a zastánci protonu se přou s notným emocionálním nábojem. Cílem našeho přehledového článku je prezentovat fakta o protonové terapii u nádorů centrálního nervového systému (CNS).

Principy protonové terapie

Standardní radioterapie užívá fotonové, tj. elektromagnetické záření. Při průchodu fotonového svazku záření tělem dochází k ozáření tkání před i za cílovým objemem, v tomto druhém případě mluvíme o výstupní dávce. Aby se dosáhlo vysoké dávky v nádoru a šetřily se okolní normální tkáně, využívá se vyššího počtu svazků záření, které se protínají v nádoru, a jejich pečlivého tvarování multileaf kolimátorem. Soudobou technologii prezentuje radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiation therapy – IMRT) a objemově modulovaná radioterapie (volumetric modulated arc therapy – VMAT), která umožňuje precizní ozáření i velmi nepravidelných cílových objemů s maximálním šetřením zdravých tkání. Vlastností protonů je deponovat dávku v úzké oblasti v závislosti na energii, což se označuje jako tzv. Braggův peak. Aby byl dostatečně pokryt nádor o určité velikosti, v průměru obvykle několik centimetrů, je nutné použít více energií protonů. Základními komponentami vybavení pro PBT je urychlovač protonů, transportní systém pro svazek protonů do jedné či více ozařoven a kolimační systém. Při aplikaci protonového ozáření se využívá scattering systém, založený na rozptylovém filtru k rozšíření svazku, a scanning, užívající monoenergetický tužkový paprsek (pencil beam) vychylovaný magnetickým polem k „vykreslení" cílového objemu. PBT má v porovnání s fotonovou léčbou teoretické výhody – absence výstupní dávky, minimální boční rozptyl, lepší fyzikální distribuci dávky. Do roku 2015 bylo celosvětově léčeno protonovou terapií kolem 150 000 pacientů, nicméně její skutečný benefit není stále objasněn. Základní kontroverze PBT lze shrnout do 3 bodů:

a) jaký je klinický význam lepší fyzikální dávkové distribuce protonů (lepší kontrola nádoru, méně komplikací nebo oboje);
b) nedostatečná klinická data protonové terapie;
c) benefit protonové terapie vs. její cena.

Obecné kontroverze PBT

Fyzikální dozimetrické plány vycházejí vesměs ve prospěch protonové terapie. Teoretický benefit protonů se zmenšuje, už pokud se užije radiobiologické modelování efektu fyzikální distribuce na riziko komplikací ze strany zdravých tkání, např. model normal tissue complication probability (NTCP). Jakobi et al [1] publikovali v roce 2015 porovnání PBT vs. IMRT/VMAT u 45 pacientů s lokálně pokročilým nádorem ORL oblasti. Dozimetrický plán ukazoval benefit PBT vs. fotony ve většině případů, ale byl spojen s lepším NTCP jen v 40 %. Dalším fyzikálním problémem je lokalizace Braggova peaku, který závisí na iniciální energii, denzitě a objemu tkání v průběhu protonového paprsku a na mobilitě struktur během jedné frakce ozáření a mezi frakcemi [2]. Výsledkem může být, že Braggův peak se octne v oblasti mimo cílový objem, může dojít k poddávkování tumoru a předávkování zdravých tkání. Další neznámou je radiobiologická účinnost PBT. Obecně je přijímáno, že relativní biologická účinnost (relative biological effectiveness – RBE) PBT je 1,1 v porovnání s fotonovým zářením. Problém je, že v oblasti konce dráhy protonů vzrůstá lineární přenos energie (linear energy transfer – LET) i RBE a patrně se i liší v různých tkáních. Zvýšená RBE v oblasti konce protonového svazku vede k extenzi biologicky účinné dávky o 2–4 mm v závislosti na hloubce cílového objemu. Protože plánovací cílový objem (planning target volume – PTV) přesahuje oblast předepsané dávky na tumor, oblast vysokého LET a RBE může zasahovat do kritických struktur nacházejících se za tumorem [3]. V randomizovaných studiích s dostatečným počtem pacientů je benefit PBT kontroverzní. Liao et al z MD Anderson porovnal IMRT a PBT u lokálně pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu (non-small cell lung cancer – NSCLC) na souboru 255 pacientů. Mezi oběma modalitami nebyl nalezen rozdíl v léčebném selhání definovaném jako pneumonitis stupně > 3 nebo lokální recidiva [4].

Protonová terapie nádorů CNS

Pokrytí cílového objemu a dodržení tolerančních limitů pro zdravé tkáně jsou pro PBT a fotonovou léčbu srovnatelné. PBT je spojena s nižším objemem tkání ozářených nízkými dávkami, což je teoreticky spojeno s nižším rizikem poškození neurokognitivních funkcí. Není však jasné, zda rozdíl v objemu zdravých tkání ozářených nízkými dávkami je signifikantní pro klinické výstupy. Nižší integrální dávka s PBT by mohla být spojena s nižším rizikem sekundárních nádorů, ale situace je složitější.

U low-grade gliomů dostupná data ze studií fáze I a II s PBT ukazují výsledky srovnatelné s fotonovou terapií [5]. Multicentrická data Proton Collaborative Group [6] dokumentují nulovou toxicitu > 3 a toxicitu stupně 1 a 2 pro alopecii 84 %, dermatitidu 78 %, únavu 47 % a cefaleu 40 %. Potenciální benefit v redukci neurokognitivního poškození není z dosavadních studií hodnotitelný.

U high-grade gliomů proběhly studie s eskalací dávky pomocí PBT. Fitzek et al publikovali studii s eskalací dávky z fotonové terapie (55–65 Gy) pomocí protonového boostu do 90–96,6 Gy u 23 pacientů [7]. Medián celkového přežití (overall survival – OS) byl 20 měsíců, tj. o 5–11 měsíců delší oproti konvenčním dávkám. Nicméně u 30 % pacientů se vyvinula symptomatická nekróza s následnou resekcí a tato skupina s reoperací byla zodpovědná za prodloužené OS. V následující studii [8] s dávkou 68,2 Gy u stupně 2 a 79,7 Gy u stupně 3 gliomů bylo 5leté přežití 71 % u stupně 2 a 23 % u stupně 3 bez rozdílu oproti fotonové léčbě.

U pituitárních adenomů umožňuje fotonová léčba dosažení 10leté lokální kontroly v 90–95 %, vedlejším účinkem léčby je hypopituitarizmus. Dvě studie s PBT [9,10] na 38 a 47 pacientech prokázaly lokální kontrolu, normalizaci hormonální sekrece, hypopituitarizmus a optickou neuropatii srovnatelné s fotonovou léčbou. Překvapující byl výskyt nekróz temporálního laloku u tří pacientů.

U meningeomů je fotonová terapie spojena s 10letou lokální kon-

trolou 85–95 % s minimální pozdní toxicitou. Bylo realizováno 6 studií fáze II s cílem testovat potenciál protonové terapie, redukovat toxicitu u meningeomů stupně 1 a zlepšit kontrolu nádoru u stupně 2 a 3 [11–16]. Výsledky byly srovnatelné s fotonovou terapií [17]. Některé studie uváděly vyšší toxicitu PBT v porovnání s fotonovou léčbou. Například ve studii Wendela et al [11] byla toxicita stupně 3 nalezena u 22 % pacientů a v jednom případě došlo k úmrtí na nekrózu mozkového kmene.

U vestibulárních schwannomů dosahuje stereotaktická radioterapie a radiochirurgie lokální kontroly v 80–100 % s vysokou nadějí na zachování sluchu. Dávková distribuce PBT může být u nich horší v porovnání s fotony. Vernimmen publikoval studii zahrnující 51 pacientů léčených PBT 51 Gy ve třech frakcích. Pětiletá lokální kontrola byla 98%, avšak sluch se dařilo zachovat pouze u 42 % pacientů, uchování nervus facialis a nervus trigeminus jen v 90 a 93 % [18]. Bush et al použili u 30 pacientů 54 Gy ve 30 frakcích se zachováním sluchu pouze u 31 % pacientů [19]. PBT dopadá v porovnání s moderními technikami fotonové léčby nepříznivě.

U chordomů a chondrosarkomů baze lební se PBT chápe jako prověřená indikace. Nicméně i tento názor je kontroverzní. Kombinace operace a fotonové léčby u chordomů vede k 5leté lokální kontrole 50–60 % [20,21], a dokonce 89 % při použití dávky 67 Gy [22]. Důležitým faktorem je rozsah chirurgického výkonu. Samotná operace byla spojena s 5letou lokální kontrolou 65 % v některých studiích [23]. Pětiletá kontrola chondrosarkomů při kombinaci operace a fotonového ozáření se s užitím moderních technik udává v rozmezí 85–95 % a ještě lepší při dávkách 66–75 Gy [24]. V časných studiích byly výsledky PBT výrazně lepší v porovnání se staršími technikami fotonové léčby, nicméně v moderních studiích tomu tak již není. V roce 2016 publikovali Weber et al výsledky PBT u 222 pacientů. Sedmiletá lokální kontrola byla 71 % u chordomů a 97 % u chondrosarkomů, toxicita stupně ≥ 3 byla zaznamenána u 13 % pacientů [25]. O rok dříve vyšly výsledky studie Sahgala et al, kteří použili IMRT u 42 pacientů s dávkou 70–76 Gy. Pětiletá lokální kontrola byla 65 % u chordomů a 88 % u chondrosarkomů [26]. Srovnatelná byla i toxicita PBT a fotonové terapie.

Pediatrické nádory CNS u představují specifickou kapitolu. Dozimetrické studie s PBT demonstrují nižší dávky na některé struktury (hypotalamus, cochlea, hippocampus, gyrus dentatus, arterie) a nižší integrální dávku záření. Při ozařování kraniospinální osy dochází k vyššímu šetření srdce a endokrinních žláz. Nicméně rozdíly v dávkové distribuci jsou mimo rozsah měřitelných změn v radiační toxicitě [27]. Hypoteticky by PBT mohla vést k nižšímu poškození neurokognitivních funkcí a sníženému riziku sekundárních malignit. Dostupné jsou studie s malými počty pacientů, výsledky jsou srovnatelné s fotonovou léčbou [17]. Eaton et al v roce 2016 publikovali ekvivalentní lokální kontrolu, lokoregionální kontrolu a OS u pediatrických pacientů s meduloblastomem léčeným PBT a fotonovou terapií [28]. Prospektivní studie s plánovanou dlouhou dobou sledování probíhají.

Překvapením je vyšší riziko nekrózy tkáně CNS s PBT. Fotonová terapie je spojena s 5letým kumulativním rizikem CNS nekrózy 2,5 % a 7letým rizikem 3,7 % [29]. Při analýze PBT u 132 dětí bylo riziko nekrózy 6 % [30]. Velmi zajímavá je recentní publikace z MD Anderson [31], která zaznamenala u dětí léčených PBT častější změny v normální mozkové tkáni na MRI v porovnání s fotonovou léčbou. Byla nalezena korelace vyššího LET v oblasti nízkých fyzikálních dávek PBT se změnami na MRI. Toto zjištění je velmi významné s ohledem na vyšší výskyt poškození normálních tkání u pediatrických pacientů léčených PBT.

PBT je v radiobiologických modelech spojena s nižším poklesem IQ a kognitivních funkcí v porovnání s fotonovou léčbou. Klinickým hodnocením IQ skóre se zabývala studie Kahalley et al [32]. Studie zahrnovala 150 pediatrických pacientů ozařovaných pro mozkové nádory, z nichž 60 bylo léčeno fotony a 90 PBT. Nebyl shledán signifikantní rozdíl ve změnách IQ v čase mezi skupinou léčenou fotony a PBT. Autoři uzavírají, že studie neprokázala klinicky relevantní šetření IQ v porovnání s moderní fotonovou terapií. Vysvětlení lze nalézt v publikaci Merchanta [27], který udává u dětských pacientů s ependymomem průměrnou dávku na mozek 10 Gy při užití fotonové terapie a 7–8 Gy při PBT se stejným rizikem subnormálních kognitivních funkcí.

Významným tématem je riziko sekundárních, radioterapií indukovaných nádorů. Brodin et al [33] modelovali riziko sekundárních nádorů po radioterapii u pediatrických pacientů. Byla porovnávána konformní radioterapie, IMRT s rapid arc a PBT. Nejnižší riziko vyšlo pro PBT. Newhauser et al [34] užili pro modelování rizika sekundárních nádorů po kraniospinální radioterapii dozimetrický fantom. Celoživotní riziko sekundární malignity bylo 1,5 % pro scattered beam PBT, 0,8 % pro scanned beam PBT, 5,6 % pro IMRT a 9,6 % pro trojdimenzionální radioterapii. Chung et al [35] využili pro analýzu rizika sekundárních nádorů dat amerického nádorového registru. Bylo porovnáno 588 pacientů s PBT a 588 pacientů léčených fotonovou radioterapií. Medián doby sledování byl 6,7 roku pro PBT a 6 let pro fotonovou léčbu. Incidence sekundárních nádorů byla 5,2 % s PBT a 7,5 % s fotonovou terapií ($p = 0{,}009$). Tato studie je však terčem kritiky. Rozdíl byl patrný v prvních 5 letech sledování, pak bylo riziko srovnatelné. Solidní nádory v prvních 5 letech patrně nejsou následkem radioterapie. Osud pacientů léčených PBT nebyl dostatečně znám, řada zahraničních pacientů vypadla ze sledování [36]. Existují hypotézy, že sekundární neutrony s vysokým LET a RBE produkované při PBT jsou spojeny s vyšším rizikem sekundárních nádorů. Pouhá transformace fyzikální dávky na orgánově specifickou incidenci a mortalitu sekundárních nádorů je ovlivněna řadou nejistot – váhové faktory příslušné tkáně a další rizikové faktory vzniku sekundárních nádorů [37].

Cena protonové terapie

Samostatným tématem je cena protonové terapie. Ve Spojených státech je cena protonové terapie 2–3× vyšší v porovnání s fotonovou. V ČR je cena pro-

tonové terapie v průměru 10násobná, protože platby za fotonovou terapii jsou výrazně nižší než ve Spojených státech. Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP doporučuje zvážení protonové terapie jako alternativy moderních technik fotonové terapie zejména u dětských pacientů a mladých dospělých, kde není možné jinak zajistit přiměřenou ochranu zdravých tkání a orgánů. Vychází při tom jak ze zahraničních, tak domácích publikací [38]. Ale i tento přístup může být riskantní, jak dokazuje zkušenost s radionekrózou horní krční míchy po protonovém ozáření u 23leté nemocné po radikální resekci ependymomu IV. komory mozkové, publikovaná v loňském roce [39].

Závěr

Protonová terapie představuje převratnou technologii v moderní léčbě zářením. Doposud však klinická data neprokazují její superioritu oproti moderním technikám fotonové léčby. Její indikace by měly být individuálně zvažovány u pacientů, kde standardní techniky moderní fotonové terapie neumožňují dodržení dávkových limitů na zdravé tkáně.

Literatura

1. Jakobi A, Luhr A, Stutzer K et al. Increase in tumor control and normal tissue complication probabilities in advanced head and neck cancer for dose escalated intensity modulated photon and proton therapy. Front Oncol 2015; 5: 256. doi: 10.3389/fonc.2015.00256.
2. Chang JY, Jabbour SK, De Ruysscher D et al. Consensus statent on proton therapy in early stage and locally advanced non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 95(1): 505–516. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.036.
3. Dabaja BS, Mikhaeel NG. In the battle between protons and photons for hematologic malignancies, the patient must win. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 95(1): 43–45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.043.
4. Liao ZX, Lee JJ, Komaki R et al. Bayesian randomisation trial comparing intensity modulated radiation therapy versus passively scattered proton therapy for locally advanced non small cell lung carcinoma. J Clin Oncol 2016, 34 (Suppl 15): abstr. 8500.
5. Hauswald H, Rieken S, Ecler S et al. First experiences in treatment of low grade glioma grade I and II with proton therapy. Radiat Oncol 2012; 7: 189. doi: 10.1186/1748-717X-7-189.
6. Wilkinson B, Morgan H, Gondi V et al. Low levels of acute toxicity associated with proton therapy for low-grade glioma: a Proton Collaborative Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 96(2S): E135. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.930.
7. Fitzek MM, Thorton AF, Rabinov JD et al. Accelerated fracionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of phase II prospective trial. J Neurosurg 1999; 91(2): 251–260. doi: 10.3171/jns.1999.91.2.0251.
8. Fitzek MM, Thornton AF, Harsh G et al. Dose-escalation with proton/photon irradiation for Daumas-Duport lower-grade glioma. Results of an institutional phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51(1): 131–137.
9. Ronson BB, Schulte RW, Han KP et al. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64(2): 425–434. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.978.
10. Petit JH, Biller BM, Coen JJ et al. Proton stereotactic radiosurgery in management of persistent acromegaly. Endocr Pract 2007; 13(7): 726–734. doi: 10.4158/EP.13.7.726.
11. Wendel F, Thomton AF, Finkelstein D et al. Benign meningeoma: partially resected, biopsiedand recurrent intracranal tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(5): 1363–1370.
12. Vermimmen EJ, Harris JK, Wilson JA et al. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningeomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49(1): 99–105.
13. Noel G, Bollet MA, Calugaru V et al. Functional outcome of patients with benign meningeoma treated by 3D conformal irradiation with s combination of photons and protons. Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62(5): 1412–1422. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.048.
14. McDonald MW, Plankenhom DA, McMullen KP et al. Proton therapy for atypical meningeomas. J Neurooncol 2015; 123(1): 123–128. doi: 10.1007/s11060-015-1770-9.
15. Boskos C, Feivret L, Noel G et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningeoma. In J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75(2): 399–406. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.053.
16. Weber DC, Schenider R, Goitein G et al. Spot scanning based proton therapy for intracranial meningeoma: long-term results from the Paul Scherrer Institute. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(3): 865–871. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.027.
17. 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.
18. Vernimmen FJ, Mohamed Z, Slabbert JP et al. Long term results of stereotactic proton beam radiotherapy for acoustic neuromas. Radiother Oncol 2009; 90(2): 208–212. doi: 10.1016/j.radonc.2008.11.004.
19. Bush DA, McAllister CJ, Loredo LN. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. Neurosurgery 2002; 50(2): 270–273.
20. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L et al. Sterotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. In J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47(3): 591–596.
21. Gay E, Sekhard LN, Rubinstein E et al. Chordomas and chondrosarcomas of the cranial base: results and follow-up of 60 patients. Neurosurgery 1995; 36(5): 887–896.
22. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad D et al. Stereotactic fractionated radiotherapy fior chordomas nad chondrosarcomas of the skull base. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 591–596.
23. Gay E, Sekhar LN, Rubinstein E et al. Chordomas nad chondrosarcomas of the cranial base: Results and follow up of 60 patients. Neurosurgery 1995; 36(5): 887–896.
24. Combs EA, Laperriere N, Brada M. Clinical controversies: proton radiation therapy for brain and skull base tumors. Seminars in radiation oncology 2013; 23(2): 120–128. doi: 10.1016/j.semradonc.2012.11.011.
25. Weber DC, Badiyan S, Malyapa R et al. Long-term outcomes and prognostic factors of skull-base chondrosarcomas patients treated with pencil-beam scanning proton therapy at the Paul Scherre Institute. Neuro Oncol 2016; 18(2): 236–243. doi: 10.1093/neuonc/nov154.
26. Sahgal A, Chan MW, Atenafu EG et al. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy (IG-IMRT) for skull base chordoma and chondrosarcoma: preliminary outcomes. Neuro Oncol 2015; 17(6): 889–894. doi: 10.1093/neuonc/nou347.
27. Merchant TE. Clinical Controversies: proton therapy for pediatric tumors. Seminars Radiat Oncol 2013; 23(2): 97–108. doi: 10.1016/j.semradonc.2012.11.008.
28. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S et al. Clinical outcomes among children with standard-risk medulloblastoma treated with proton and photon radiation therapy: a comparison of dease-control and overal survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 94(1): 133–138. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.014.
29. Murphy ES, Merchant TE, Wu S et al. Necrosis after craniospinal irradiation. Results from a prospective series of children with central nervous system tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(5): 655–660. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.061.
30. Bishop MW, Hummel TR, Leach J et al. Radiation injury in pediatric patents with CNS tumors treated with proton beam radiation therapy. Neuro Oncol 2012; 14: 148–156.
31. Peeler CR, Christofer R, Mirkovic D et al. Clinical evidence of variable proton biological effectiveness in pediatric patients treated for ependymoma. Radiother Oncol 2016; 121(3): 395–401. doi: 10.1016/j.radonc.2016.11.001.
32. Kahalley LS, Ris MD, Grosshans DR et al. Comparing intelligence quotient change after treatment with proton versus photon radiation therapy for pediatric brain tumors. J of Clin Oncol 2016; 34(10): 1043–1049. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1383.
33. Brodin NP, Rosenschold PM, Aznar MC et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and phioton radiation therapy of pediatric medulloblastoma. Acta Oncologica 2011; 50(6): 806–816. doi: 10.3109/0284186X.2011.582514.
34. Newhauser WD, Fontenot JD, Mahajan A et al. The risk of developing a second cancer after receiving cranioapinal proton irradiation. Phys Med Biol 2009; 54(8): 2277–2291. doi: 10.1088/0031-9155/54/8/002.
35. Chung CS, Yock TI, Nelson K et al. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 87(1): 46–52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.030.
36. Bekelman JE. Subsequent malignancies after photon versus proton radiation therapy (editorial). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 87(1): 10–12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.016.
37. 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.
38. Kubeš J, Vítek P, Dědečková K et al. Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radioterapeutických technik. Klin Onkol 2014; 27(3): 161–165. doi: 10.14735/amko2014161.
39. Mraček J, Mork J, Svoboda T et al. Radionekróza horní krční míchy po protonovém ozáření u nemocné po radikální resekci ependymomu IV. komory mozkové. Klin Onkol 2017; 30(4): 264–272. doi: 10.14735/amko2017264.

Protinádorovou léčbou indukované změny renálních funkcí u pacientů s tumory – update aktuálních poznatků

Cancer Treatment-induced Changes in Renal Function in Patients with Tumors – Update on Current Knowledge

Pokrivčák T., Poprach A.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Abnormality funkce ledvin spojené s přítomností malignity bývají poměrně časté. Různě vyjádřená porucha renální funkce je přítomná přibližně u cca 60 % pacientů s nádorem. Poškození ledvin může vznikat buď v důsledku přímého nebo nepřímého působení tumoru na ledviny a močové cesty. Systémová onkologická terapie může svůj negativní vliv na renální funkce uplatnit opět dvojím způsobem – přímým toxickým působením na strukturu ledvin a nepřímo v důsledku dehydratace nebo „tumor lysis syndromu". Od roku 2004 byla Food and Drug Administration schválena do klinického užití v terapii solidních nádorů řada potenciálně nefrotoxických chemoterapeutik, cílených léků a imunoterapeutik. ***Cíl:*** V rámci tohoto souhrnného článku přinášíme přehled nejnovějších informací týkajících se nefrotoxicity u nově používaných léků. ***Závěr:*** I přes nástup nových typů léků zahrnujících cílenou terapii a imunoterapii přetrvává riziko postižení ledvin. Mechanizmus vzniku je odlišný od klasické chemoterapie a většinou se jedná o toxicitu mírného nebo středního stupně. V klinických studiích nejsou ve většině případů zastoupení pacienti s preexistující renální insuficiencí, a proto může být její výskyt v rutinní praxi vzhledem k vysoké prevalenci chronického onemocnění ledvin u onkologických pacientů vyšší. Zhoršení renálních funkcí může významným způsobem ovlivnit strategii léčby, a proto je pečlivá monitorace renálních funkcí nedílnou součástí každé klinické kontroly.

Klíčová slova

renální selhání – toxicita – imunoterapie – chemoterapie

Summary

Background: Renal abnormalities associated with malignancy are common with renal impairment occurring in about 60% of patients with tumors. Kidney disease may occur as a result of direct or indirect effects of tumors on kidneys and the urinary tract. Systematic oncology treatment can affect renal function in two ways, via direct toxic effects on kidney structure and indirectly via dehydration or tumor lysis syndrome. Since 2004, the Food and Drug Administration has approved a number of potentially nephrotoxic chemotherapeutics, targeted drugs, and immunotherapeutics for the treatment of solid tumors. ***Aim:*** This article provides an overview of the latest information on the nephrotoxicity associated with the use of new drugs. ***Conclusion:*** Despite the development of new drug treatments, including targeted therapy and immunotherapy, the risk of kidney involvement persists. The mechanisms of action of these new drugs are different from those of classical chemotherapy, and their use is usually associated with only mild to moderate side effects. In clinical trials, patients with pre-existing renal insufficiency are not present in most cases. Deterioration of renal function may significantly affect the treatment strategy and therefore careful renal function monitoring should be an integral part of each clinical trial.

Key words

renal failure – toxicity – immunotherapy – chemotherapy

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. Tomáš Pokrivčák
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: tomas.pokrivcak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 7. 2017
Přijato/Accepted: 7. 9. 2017

doi: 10.14735/amko201828

Úvod

Abnormality funkce ledvin spojené s přítomností malignity bývají poměrně časté. Různě vyjádřená porucha renální funkce je přítomná přibližně u 60 % pacientů s nádorem [1]. Ve francouzské studii IRMA bylo dle mezinárodní klasifikace chronického onemocnění ledvin – (chronic kidney disease – CKD) popsané stadium III–V CKD (středně snížená glomerulární filtrace až selhání ledvin 0,99 ml/s/1,73 m^2 až 0,25 ml/s/1,73 m^2) u 12 % pacientů se solidními nádory [2]. Huang et al popsali v rámci své studie hodnoty eGFR (estimated glomerular filtration rate) > 1,5 ml/s/1,73 m^2 až u 87 % pacientů s nádorem ledvin ve stadiu I nebo II [3]. Poškození ledvin může vznikat buď v důsledku přímého působení tumoru na ledviny a močové cesty (invaze solidního tumoru, infiltrace leukemickými buňkami, poškození ledvin lehkými imunoglobulinovými řetězci při mnohočetném myelomu), nebo nepřímého „paraneoplastického" působení (membranózní nefropatie způsobená zkříženou reakcí protilátek mezi antigenem nádoru a antigenem podocytů nebo ukládáním imunokomplexů v glomerulárních kapilárách). Systémová onkologická terapie může svůj negativní vliv na renální funkce uplatnit opět dvojím způsobem. Za prvé toxickým působením, a to buď na:

a) glomeruly (např. fokálně segmentální glomeruloskleróza nebo minimální změny glomerulů u bisfosfonátů);
b) tubulointersticiální kompartment (např. akutní tubulární nekróza u cisplatiny, karboplatiny, ifosfamidu nebo „salt/magnesium wasting nephropathy" u cisplatiny či cetuximabu a panitumumabu, nefrogenní diabetes insipidus u cisplatiny a ifosfamidu, akutní tubuloinstersticiální nefritida u sorafenibu a sunitinibu);
c) renální vaskulaturu (např. trombotická mikroangiopatie u bevacizumabu, imatinibu, dasatinibu, gentamicinu a dalších léčiv).

Za druhé může systémová onkologická terapie vést k poškození renálních funkcí i nepřímo, a to v důsledku dehydratace nebo „tumor lysis syndromu". Mezi rizikové faktory chemoterapií indukované nefrotoxicity patří přímé nebo nepřímé ovlivnění ledviny tumorem, vlastní toxicita léku, kondice pacienta a další viz tab. 1.

Tab. 1. Mechanizmus poškození ledvin.

Systémovou onkologickou terapií indukovaná nefrotoxicita		
Ovlivnění ledviny tumorem	přímý vliv	• myelomová ledvina • infiltrace ledviny při lymfomech a leukemiích • obstrukce močového traktu
	nepřímý vliv	• dehydratace (průjem, zvracení) • ztráta efektivního objemu (přesun tekutin do třetího prostoru – výpotky) • hyperurikemie, hyperkalcemie
Toxicita terapie		• vysoké dávky chemoterapie a její opakované podávání • nerozpustné léky nebo jejich metabolity formující intralobulárně krystaly • metabolizmus chemoterapeutik (vysoká koncentrace léku v renálních tubulech a v intersticiu) • kombinace chemoterapie s jinými nefrotoxickými léky (nesteroidní antiflogistika, aminoglykosidy, radiokontrastní látky)
Kondice pacienta		• věk nad 65 let • preexistující CHRI • farmakogenetická dispozice zvyšující toxicitu léku (mutace v genu pro CYP450, mutace v genech pro transport proteinů či renální transportéry)

CHRI – chronická renální insuficience

Od roku 2004 byla Food and Drug Administration (FDA) schválena do klinického užití v terapii solidních nádorů řada léků. Největší skupinu představuje cílená terapie. Potenciálně nefrotoxické nežádoucí účinky (NÚ) mohou být přítomné u bevacizumabu (Avastin®, 2004), cetuximabu (Erbitux®, 2004), sorafenibu (Nexavar®, 2005), sunitinibu (Sutent®, 2006)®, panitumumabu (Vectibix®, 2006), temsirolimu (Torisel®, 2007), pazopanibu (Votrient®, 2009), everolimu (Afinitor®, 2009), vemurafenibu (Zelboraf®, 2011), crizotinibu (Xalkori®, 2013), dabrafenibu (Tafinlar®, 2013), trametinibu (Mekinist®, 2014), lenvatinibu (Lenvima®, 2015). Klasická chemoterapeutika zastupuje pemetrexed (Alimta®, 2004) a trabectidin (Yondelis®, 2015). Z imunoterapeutik nové generace se může různý stupeň poškození ledvin vyskytovat u ipilimumabu (Yervoy™, 2011) a anti-PD-1 protilátek (pembrolizumab – Keytruda®, 2014; nivolumab – Opdivo™, 2014; atezolizumab – Tecentriq®, 2016 viz schéma 1). V rámci tohoto souhrnného článku přinášíme přehled nejnovějších informací týkajících se nefrotoxicity výše uvedených léků.

Inhibitory angiogeneze

Vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) je jedním z nejvýznamnějších proangiogenních faktorů. Účinek VEGF je zprostředkován vazbou na jeden ze tří endoteliálních receptorů VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor)-1, -2 a -3. Přenos signálu je zabezpečen cestou intracytoplazmatické tyrozinkinázové aktivity receptorů. Fyziologicky se VEGF podílí na vyzrávaní žlutého tělíska a angiogenezi v děloze, vzniku krevních cév v embryogenezi plodu, vývoji správné funkce ledvin v časném postnatálním vývoji, růstů kostí a hojení ran [4]. Na druhou stranu je VEGF také nezbytným faktorem pro růst nádorových buněk – stimuluje excesivní angiogenezi a umožňuje exponenciální růst nádoru. Nejúčinnější a nejrozšířenější léčebnou strategií zaměřenou na angiogenezi je inhibice angiogenní kaskády. Angiogenní účinek VEGF lze blokovat na několika úrovních – neutralizace ligandu VEGF monoklonální protilátkou bevaci-

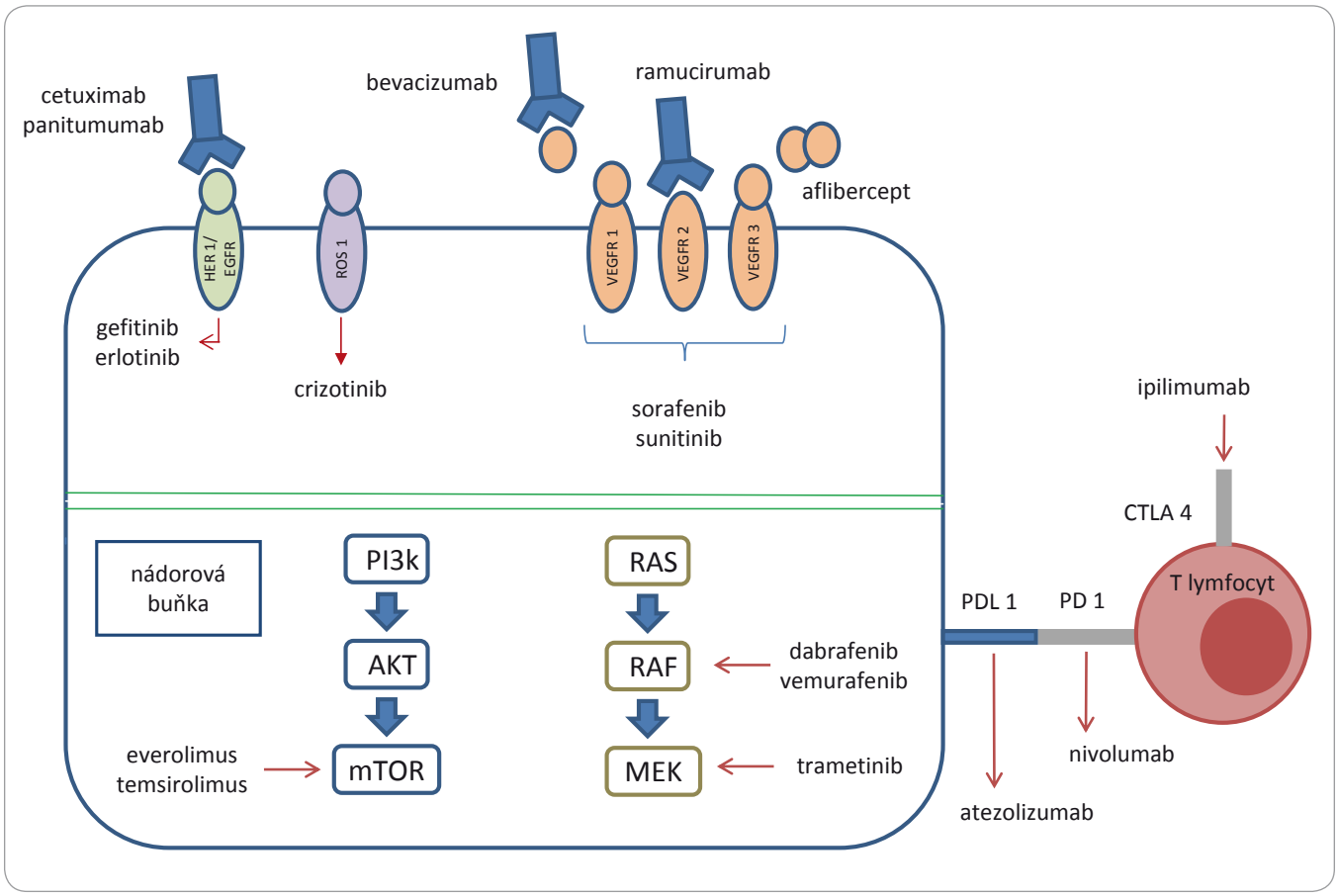


Schéma 1. Mechanizmus účinku vybraných látek.

zumabem, eliminací VEGF ligandu solubilním „decoy – lákajícím" VEGF receptorem afliberceptem a blokádou tyrozinkinázové domény intracelulární části VEGFR pomocí inhibitorů tyrozinkinázy (tyrosine kinase inhibitors – TKI) [5]. Vzhledem k produkci VEGF podocyty při jejich působení na renální endotel, mesangium a peritubulární kapiláry musí docházet inhibicí angiogenní kaskády také k poškození ledvin. Histologicky je přítomen edém a vakuolizace glomerulárních endotelií a disrupce v oblasti interpodocytární membrány [6].

Bevacizumab

Bevacizumab je anti-VEGF humanizovaná protilátka schválená k léčbě řady diagnóz – metastatického karcinomu tlustého střeva a rekta, prsu, ledvin, nemalobuněčného karcinomu plic a u pacientů s pokročilým karcinomem ovarií. NÚ aplikace bevacizumabu byly zkoumané v řadě studií. Klinicky relevantní komplikace zahrnují hypertenzi, proteinurii, arteriální tromboembolické příhody, poruchu hojení ran a perforace gastrointestinálního traktu (GIT) [7]. Některé studie naznačují souvislost mezi tíží hypertenze a protinádorovým účinkem bevacizumabu [8]. Jeden z nejčastějších NÚ je proteinurie, která se vyskytuje u cca 20–60 % pacientů. Nefrotická proteinurie (u dospělých > 3,5 g/24 hod) bývá přítomná pouze u 1–2 % pacientů léčených bevacizumabem [9]. K akutnímu selhání ledvin dochází výjimečně [10]. Histologicky jsou NÚ vidět jako edém a odloupnutí endotelií, disrupce v oblasti interpodocytární membrány projevující se jako trombotická mikroangiopatie (TMA). Další méně časté léze mohou být patrné jako pod obrazem fokální segmentální glomerulosklerózy (focal segmental glomerulosclerosis – FGSG), membranoproliferativní glomerulonefritidy a akutní intersticiální nefritidy [11,12].

Sunitinib

Sunitinib je perorální multikinázový inhibitor blokující receptory pro destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor receptors – PDGFR α, PDGFR β), receptor pro VEGFR-1, -2, -3 a receptory pro c-KIT. Využívá se k léčbě pokročilého a/nebo metastatického renálního karcinomu a u pacientů s gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST) po selhání léčby imatinibem. Nejzávažnější komplikace spojené s terapií zahrnují plicní embolii, hematologickou toxicitu (trombocytopenie, neutropenie) a hypertenzi. Již v iniciální studii fáze I popsali Faivre et al v rámci NÚ hypertenzi stupně 3 [13]. V navazující studii fáze II byla pozorovaná elevace kreatininu ve 14 %, hypertenze stupně 2 ve 3,2 % a hypertenze stupně 3 v 1,6 %. V další velké multicentrické randomizované studii fáze III popsali Motzer et al přítomnost elevace kreatininu u 17,6 % a hypertenzi stupně 3 u 0,3 % pacientů [14].

Sorafenib

Sorafenib je stejně jako sunitinib perorální multikinázový inhibitor VEGF-R,

PDGFR, c-KIT a BRAF. Je indikován v terapii inoperabilního nebo metastazujícího hepatocelulárního karcinomu a v terapii pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným karcinomem štítné žlázy (differentiated thyroid cancer – DTC), který je rezistentní na léčbu radiojódem (RAI). Ve studii fáze II v terapii hepatocelulárního karcinomu byla popsaná přítomnost proteinurie u 41 % pacientů [15]. V navazující studii fáze III však tyto NÚ nebyly potvrzeny a jako jediný projev nefrotoxicity byla popsaná hypofosfatemie [16]. Ve velké randomizované studii fáze III TARGET v terapii metastatického renálního karcinomu nebyla signifikantně popsaná nefrotoxicita léčby [17]. Na druhou stranu byla Izzedinem et al popsaná asociace výskytu kožní toxicity a tubulointersticiální nefritidy (TIN) [18].

Lenvatinib

Lenvatinib patří stejně jako sunitinib a sorafenib do skupiny perorálních multikinázových TKI. Je schopen blokovat receptory pro VEGF, PDGF, RET a c-KIT. Na rozdíl od ostatních TKI ale inhibuje i receptory pro růstový faktor fibroblastů (FGR-1), který se podílí na rezistenci k inhibici VEGF/VEGFR. Využívá se v terapii DTC nedostatečně reagujícího na aplikaci radioaktivního jódu. Z NÚ byla ve studii Schlumbergera et al nejčastěji pozorována přítomnost hypertenze (69,3 %), průjem (59,4 %), astenie (59 %), proteinurie (32,2 %), arteriální a žilní tromboembolie (10,8 %) [19]. Proteinurie stupně 3 se vyskytla u 10 % a představovala jeden z nejčastějších důvodů vedoucích k redukci dávkování nebo k přerušení terapie. Akutní selhání ledvin bylo popsáno u dvou pacientů.

Inhibitory EGFR

Receptor pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) hraje významnou úlohu v růstu a metastazování solidních nádorů. EGFR patří do rodiny transmembránových receptorů pro růstové faktory erbB/HER, kam řadíme HER2/neu (erbB2), HER3 (erbB3) a HER4 (erbB4). Struktura těchto receptorů sestává z extracelulární domény. Místo vazby ligandu, transcelulární domény a intracelulární domény zprostředkuje přenos signálu do buňky pomocí tyrozinkináz. V ledvině je EGFR exprimován především v distálním a proximálním tubulu a ve sběrných kanálcích, v menší míře byl detekován také v glomerulárních kapilárách a v jiných cévních strukturách [20].

Cetuximab

Cetuximab je chimérická monoklonální protilátka třídy IgG1 proti EGFR využívaná v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) vykazujícího wild type gen *KRAS* a k léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku v kombinaci s radiační terapií u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním. Aplikace cetuximabu není spojená s přímým poškozením ledviny ve smyslu proteinurie a hypertenze, jako to vidíme u bevacizumabu [21]. Závislost reabsorpce magnezia na EGFR (cestou TRPM6 receptorem) v distálním tubulu však vede k rozvoji různě závažné hypomagnezemie. Rychlost poklesu hladiny magnezia může být spojena s mírou odpovědi v kombinovaném chemoterapeutickém režimu s fluorouracilem a ironotekanem u pacientů s diseminovaným CRC [22].

Erlotinib

Erlotinib je perorální inhibitor tyrozinkinázové aktivity EGFR. Je schválen k terapii nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem s aktivujícími mutacemi EGFR. Nejčastější NÚ zahrnují ekzém a průjem. Nebyla popsaná renální toxicita. Ani aplikace plných dávek (150 mg/den) u pacientů s renální dysfunkcí nevedla k zhoršení již existující chronické renální insuficience [23].

Gefitinib

Gefitinib patří obdobně jako erlotinib do skupiny nízkomolekulárních inhibitorů tyrozinkinázy EGFR. NÚ jsou obdobné jako u erlotinibu, bez známek renální toxicity. Kazuisticky byla ale po aplikaci gefitinibu v jednom případě popsaná přítomnost nefrotického syndromu a v druhém TIN. K rozvoji TIN došlo po dlouhodobé aplikaci (2 roky), kdy může inhibice normálního obratu tubulárních buněk vést k intersticiálnímu poškození [24].

Inhibitory mTOR

Inhibitory proteinkinázy mTOR (mammalian target of rapamycine) našly své využití v terapii nádorů (everolimus – karcinom ledviny, prsu a neuroendokrinní tumor; temsirolimus – karcinom ledviny) a v profylaxi orgánové rejekce u pacientů po transplantaci ledviny (sirolimus). Podobný profil toxicity v podobě hypofosfatemie byl popsán také u temsirolimu [25].

Inhibitory ALK

Jedná se o skupinu nízkomolekulárních inhibitorů tyrozinkináz s účinností na signální dráhy aktivované anaplastickou lymfomovou kinázou (anaplastic lymphoma kinase – ALK), receptorem pro hepatocytární růstový faktor MET a ROS1. Přítomnost fuzního genu *EML4-ALK*, která způsobuje produkci onkogenních proteinů, je přítomná asi u 5–7 % pacientů s adenokarcinomem plic [26]. Crizotinib je indikován v terapii pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) s pozitivním průkazem mutace *EML4-ALK*. V rámci profilu toxicity se nejčastěji vyskytují poruchy zraku (60 %), průjem (60 %), nauzea (55 %), zvracení (47 %) a zácpa (42 %) [27]. Retrospektivní analýzou 1 686 pacientů ve studii Kima et al došlo k přechodnému snížení mediánu eGFR (odhad glomerulární filtrace) z vstupní hodnoty 1,6 ml/s/1,73 m^2 na 1,2 ml/s/1,73 m^2 ve 104. týdnu terapie [28]. Po vysazení crizotinibu došlo k normalizaci eGFR k hodnotám před zahájením léčby. Etiologie této toxicity může úzce souviset s vyšší pravděpodobností vzniku nových a ve zvětšení již přítomných cyst ledvin [29,30].

Inhibitory BRAF

Jedná se o skupinu perorálních multikinázových inhibitorů patřící do cílené terapie blokující aktivaci genu pro BRAF. BRAF je jednou ze serin-treoninových kináz v signální cestě MAPK (mitogenem aktivované proteinkinazy) a její mutovaná varianta představuje jednu z nejčastěji zastoupených mutací v lidských nádorech [31]. Vemurafenib a dabrafenib se využívají v terapii neresekovatel-

ného nebo metastazujícího melanomu s pozitivní mutací V600 genu *BRAF*, která je přítomná u cca 40 % kožních melanomů [32]. Z NÚ jsou nejčastěji přítomné bolesti kloubů, exantém, spinocelulární karcinomy kůže a febrilie. Aplikace vemurafenibu je oproti dabrafenibu spojená s větší fotosenzitivitou a četnějším výskytem spinocelulárních karcinomů kůže. U dabrafenibu jsou naopak četnější febrilie. Jhaveri et al v rámci retrospektivní analýzy dat FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) hodnotili přítomnost renální toxicity u pacientů léčených vemurafenibem a dabrafenibem [33]. U dabrafenibu od dubna 2013 do června 2014 nalezli celkem 13 případů s nově vzniklou poruchou funkce ledvin. U vemurafenibu bylo od června 2011 do července 2014 popsáno 132 případů vč. případů akutního renálního selhání, statisticky signifikantně byli více postiženi muži. Kromě poklesu glomerulární filtrace byla také popsaná proteinurie, polakisurie, hypokalemie a hyponatremie. Etiologicky dochází k poruše funkce ledvin pravděpodobně na úrovní tubulointersticiálního poškození. Kazuisticky byli u vemurafenibu popsané také případy akutního selhání ledvin vyžadující hemodialýzu [34].

Inhibitory MEK

Jedná se skupinu léků selektivně blokujících mitogenem aktivované proteinové kinázy (MEK), které jsou součástí MAPK signální dráhy. Duální blokáda MAPK dráhy poté vede ke zvýšení účinnosti BRAF inhibitorů a k oddálení časně vznikající rezistence. Ve studii Flahertyho et al byla v rámci kombinované terapie popsaná přítomnost hyponatremie, hypofosfatemie, hypokalemie a zvýšená hladina kreatininu. Stupeň renálního poškození se zvyšoval se zvyšující se dávkou trametinibu [35]. Větší nefrotoxický potenciál vemurafenibu je vidět i ve studii Robertsové et al, kde byla častěji popsaná elevace kreatininu v rameni s vemurafenibem (11 %) oproti rameni s kombinací dabrafenib + trametinib (4 %) [36].

Chemoterapeutika

Pemetrexed

Jedná se o chemoterapeutikum patřící do skupiny antimetabolitů. Bývá označován jako „mutlitarget" antifolát pro svou schopnost blokovat současně dihydrofolátreduktázu, thymidylátsyntázu a GARFT (glycinamide ribonucleotide formyltransferase). Proces vylučování je zprostředkován výlučně renální cestou. Využívá se v terapii lokálně pokročilých a inoperabilních NSCLC a maligních mezoteliomů. Poškození ledvin jsou popisována ojediněle, může dojít k akutní tubulární nekróze [37].

Trabectidin

Jde o cytotoxickou alkylační látku s vazbou na DNA využívanou v terapii pokročilých nebo neresekabilních liposarkomů nebo leiomyosarkomů. Z NÚ se může nejčastěji vyskytnout neutropenie a elevace hladin jaterních testů. Z fatálních komplikací byla u dvou pacientů popsaná rhabdomyolýza vedoucí k úmrtí pod obrazem akutní tubulární nekrózy [38].

Imunoterapie

Jedním z hlavních cílů imunitního systému kromě boje proti infekčnímu agens je eliminace nádorově transformovaných buněk. Současné trendy imunoterapie zahrnují pokusy o stimulaci protinádorové imunity cestou indukce kostimulačních nebo inhibice korepresorových molekul (CTLA-4, PD1, PD-L1/2). Inhibice korepresorových molekul mechanizmem blokování tzv. kontrolních bodů (checkpointů) na povrchu lymfocytů představuje základ tzv. moderní imunoterapie. Základním principem je zrušení tolerance imunitního systému vůči nádoru. První průlom představovalo zavedení ipilimumabu, anti-CTLA-4 protilátky v terapii diseminovaného maligního melanomu. V současnosti se v rámci studií zkoumají především protilátky proti receptoru programované buněčné smrti (PD-1) – nivolumab a pemrolizumab – a proti ligandu PD-L1 – atezolizumab. Terapeutické zrušení tolerance imunitního systému vůči nádoru je ale spojené s výskytem nového typu NÚ, které mohou mít charakter autoimunitních reakcí (imune related adverse events – ir-AEs).

Ipilimumab

Jedná se o anti-CTLA-4 protilátku využívanou v terapii pokročilého melanomu. V současnosti je nahrazován nivolumabem, který prokázal vyšší účinnost a nižší toxicitu. Specifické, imunitně podmíněné NÚ se vyskytují v registrační studii Hodi et al až u 80–90 % pacientů [39]. Ve většině případů se ale jednalo o mírnou formu toxicity (stupeň 1 a 2). Závažná toxicita (stupeň 3 a 4) byla popsaná u 20–25 %. Nejčastěji bývá přítomná kožní toxicita a kolitida. Méně často se popisuje hepatopatie, endokrinopatie a nefropatie, která byla popsaná u 2 % pacientů. Biopsie ledvin u těchto pacientů prokázala přítomnost akutní intersticiální nefritidy, laboratorně byla přítomna proteinurie a elevace kreatininu. Kazuisticky je popsáno také akutní selhání ledvin po podání standardní dávky 3 mg/kg, kdy došlo k oligurii a akutní tubulární nekróze [40]. V rámci terapie toxicity je důležité časné nasazení imunosupresiv (kortikoidy, infliximab, mykofenolát mofetil), které následně vede k potlačení autoimunitní reakce.

Anti-PD-1 protilátky

Jedná se o protilátky selektivně blokující interakci mezi receptorem PD-1 a jeho ligandy PD-L1/PD-L2. Blokáda interakce vede ke zrušení negativní zpětné vazby mezi nádorovými buňkami vybavenými PD-L1 ligandem a PD-1 receptorem exprimovaným na regulačních, aktivovaných a paměťových T lymfocytech. V současné době je využití nivolumabu schválené k terapii metastazujícího melanomu, NSCLC a renálního karcinomu. Z NÚ se nejčastěji vyskytuje únava, svědění kůže nebo kožní exantémy, dále průjmy, nechutenství a nauzea. Pembrolizumab se aktuálně využívá v terapii metastazujícího melanomu, NSCLC a uroteliálního karcinomu močového měchýře. Ve zvířecích modelech byla prokázaná konstitutivní exprese PD-L1 epiteliálními buňkami renálních tubulů. V reakci na autoimunitní zánět ledvin dochází také k dalšímu zvýšení intrarenální exprese PD-1 a PD-L1 [41]. Na základě toho lze předpokládat, že blokáda PD-1/PD-L1 osy u lidí může vést k vychýlení rovnováhy mezi pro a protizánětlivým stavem, což následně usnadní rozvoj renálního poškození. U nivolumabu ve studii CHECKMATE 25, která potvrdila

prodloužení celkového přežití u diseminovaného nádoru ledvin ve 2. a vyšší linii paliativní terapie, byl popsán výskyt renální toxicity u 1,2 % (23/1 994) pacientů s mediánem nástupu 4,6 měsíce. Imunitně podmíněná nefritida vedla k ukončení terapie u 0,3 % [42]. Kazuisticky byly popsané obdobné případy nefrotoxicity i při využití nivolumabu v terapii melanomu nebo plic. Histologicky byla u pacientů verifikovaná přítomnost akutní tubulointersticiální nefritidy [43]. U pembrolizumabu byl popsán výskyt nefritidy u 0,4 % (7/1 567) pacientů léčených s diseminovaným melanomem a uroteliálním karcinomem močového měchýře. Medián doby do nástupu byl 6,8 měsíce. Ve studii Larkina et al vedla kombinovaná terapie nivolumabu s ipilimumabem v léčbě melanomu k vyššímu výskytu závažných toxicit. V rameni s kombinovanou terapií byla toxicita stupně 3–4 přítomna až u 55 % pacientů ve srovnání se samostatným nivolumabem (16,3 %) a ipilimumabem (27,3 %) [44]. Nicméně výskyt stupně 3–4 renální toxicity v rameni s kombinovanou terapií zůstal nízký (6/313).

Závěr

I přes nástup nových typů léků zahrnujících cílenou terapii a imunoterapii přetrvává riziko postižení ledvin. Mechanizmus vzniku je odlišný od klasické chemoterapie a většinou se jedná o toxicitu mírného nebo středního stupně. V klinických studiích nejsou ve většině případů zastoupení pacienti s preexistující renální insuficiencí, a proto může být její výskyt v rutinní praxi vzhledem k vysoké prevalenci CKD u onkologických pacientů vyšší. Zhoršení renálních funkcí může významným způsobem ovlivnit strategii léčby, a proto je pečlivá monitorace renálních funkcí nedílnou součástí každé klinické kontroly.

Literatura

1. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. Semin Nephrol 2010; 30(6): 570–581. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.005.
2. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. Cancer 2007; 110(6): 1376–1384.
3. Huang WC, Levey AS, Serio AM et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2006; 7(9): 735–740. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70803-8.
4. Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. Am J Med 2009; 122(4): 322–328. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.11.025.
5. Klener P, Klener P Jr. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Praha: Grada 2010: 119–120.
6. Kelly RJ, Billemont B, Rixe O. Renal toxicity of targeted therapies. Target Oncol 2009; 4(2): 121–133. doi: 10.1007/s11523-009-0109-x.
7. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. J Clin Oncol 2001; 19(3): 843–850. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.843.
8. De Stefano A, Carlomagno C, Pepe S et al. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 2011; 68(5): 1207–1213. doi: 10.1007/s00280-011-1604-1.
9. Frangié C, Lefaucheur C, Medioni J et al. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. Lancet Oncol 2007; 8(2): 177–178. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70037-2.
10. Roncone D, Satoskar A, Nadasdy T et al. Proteinuria in a patient receiving anti-VEGF therapy for metastatic renal cell carcinoma. Nat Clin Pract Nephrol 2007; 3(5): 287–293. doi: 10.1038/ncpneph0476.
11. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2008; 358(11): 1129–1136. doi: 10.1056/NEJMoa0707330.
12. Izzedine H, Rixe O, Billemont B et al. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. Am J Kidney Dis 2007; 50(2): 203–218. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.04.025.
13. Faivre S, Delbaldo C, Vera K et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. J Clin Oncol 2006; 24(1): 25–35. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2194.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356(2): 115–124. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
15. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24(26): 4293–4300. doi: 10.1200/JCO.2005.01.3441.
16. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359(4): 378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356(2): 125–134. doi: 10.1056/NEJMoa060655.
18. Izzedine H, Brocheriou I, Rixe O et al. Interstitial nephritis in a patient taking sorafenib. Nephrol Dial Transplant 2007; 22(8): 2411. doi: 10.1093/ndt/gfm199.
19. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015; 372(7): 621–630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
20. Yoshioka K, Takemura T, Murakami K et al. Identification and localization of epidermal growth factor and its receptor in the human glomerulus. Lab Invest 1990; 63(2): 189–196.
21. Giro C, Berger B, Bölke E et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. Radiother Oncol 2009; 90(2): 166–171. doi: 10.1016/j.radonc.2008.09.007.
22. Vincenzi B, Galluzzo S, Santini D et al. Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients. Ann Oncol 2011; 22(5): 1141–1146. doi: 10.1093/annonc/mdq550.
23. Miller AA, Murry DJ, Owzar K et al. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib for solid tumors in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60101. J Clin Oncol 2007; 25(21): 3055–3060. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6210.
24. Lautrette A, Li S, Alili R et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. Nat Med 2005; 11(8): 867–874. doi: 10.1038/nm1275.
25. Raymond E, Alexandre J, Faivre S et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. J Clin Oncol 2004; 22(12): 2336–2347. doi: 10.1200/JCO.2004.08.116.
26. Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. Nature 2007; 448(7153): 561–566. doi: 10.1038/nature05945.
27. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013; 368(25): 2385–2394. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
28. Kim E, Usari T, Polli A et al. Renal effects of crizotinib in patients (pts) with ALK-positive (+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2016; 11 (Suppl 4): S134. doi: 10.1016/S1556-0864(16)30287-8.
29. Halpenny DF, McEvoy S, Li A et al. Renal cyst formation in patients treated with crizotinib for non-small cell lung cancer-Incidence, radiological features and clinical characteristics. Lung Cancer 2017; 106: 33–36. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.010.
30. Lin YT, Wang YF, Yang JC et al. Development of renal cysts after crizotinib treatment in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2014; 9(11): 1720–1725. doi: 10.1097/JTO.0000000000000326.
31. Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417(6892): 949–954. doi: 10.1038/nature00766.
32. Meckbach D, Bauer J, Pflugfelder A et al. Survival according to BRAF-V600 tumor mutations – an analysis of 437 patients with primary melanoma. PLoS One 2014; 9(1): e86194. doi: 10.1371/journal.pone.0086194.
33. Jhaveri KD, Sakhiya V, Fishbane S. Nephrotoxicity of the BRAF inhibitors vemurafenib and dabrafenib. JAMA Oncol 2015; 1(8): 1133–1134. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1713.
34. Launay-Vacher V, Zimner-Rapuch S, Poulalhon N et al. Acute renal failure associated with the new BRAF inhibitor vemurafenib: a case series of 8 patients. Cancer 2014; 120(14): 2158–2163. doi: 10.1002/cncr.28709.
35. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2012; 367(18): 1694–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1210093.
36. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015; 372(1): 30–39. doi: 10.1056/NEJMoa1412690.

37. Michels J, Spano JP, Brocheriou I et al. Acute tubular necrosis and interstitial nephritis during pemetrexed therapy. Case Rep Oncol 2009; 2(1): 53–56. doi: 10.1159/000208377.

38. Angarita FA, Cannell AJ, Abdul Razak AR et al. Trabectedin for inoperable or recurrent soft tissue sarcoma in adult patients: a retrospective cohort study. BMC Cancer 2016; 16: 30. doi: 10.1186/s12885-016-2054-2.

39. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.

40. Forde PM, Rock K, Wilson G et al. Ipilimumab-induced immune-related renal failure – a case report. Anticancer Res 2012; 32(10): 4607–4608.

41. Menke J, Lucas JA, Zeller GC et al. Programmed death 1 ligand (PD-L) 1 and PD-L2 limit autoimmune kidney disease: distinct roles. J Immunol 2007; 179(11): 7466–7477.

42. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015; 373(19): 1803–1813. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.

43. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. Kidney Int 2016; 90(3): 638–647. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.008.

44. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 373(1): 23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.

Současné postavení checkpoint inhibitorů v léčbě nádorů jícnu a žaludku – přehled studií

Current Status of Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Esophageal and Gastric Tumors – Overview of Studies

Vrána D., Matzenauer M., Melichar B.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Nádory žaludku a jícnu představují i přes současné pokroky v onkologické léčbě onemocnění se špatnou prognózou. Jedinou potencionálně kurativní léčbu představuje stále chirurgická resekce doplněná neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií/chemoradioterapií. U generalizovaného onemocnění, na rozdíl od jiných nádorů, cílená terapie bohužel dosud nepřinesla větší posun s výjimkou trastuzumabu a ramucirumabu, jejichž účinnost je však relativně omezená. Imunoterapie přestavuje rychle se rozvíjející léčebnou modalitu, která se dostala do standardních léčebných postupů u řady malignit. V našem přehledovém článku shrnujeme dosavadní klinické studie s checkpoint inhibitory u nádorů žaludku a jícnu, dosud publikované výsledky a perspektivy probíhajících studií. ***Výsledky a diskuze:*** Karcinomy žaludku a jícnu patří mezi malignity s největší mutační náloží, což již od počátku přitahovalo zájem o imunoterapii u těchto typů nádorů. Prvotní studie fáze I (KEYNOTE 012, Javelin, KEYNOTE 028) upozornily na efektivitu a přijatelnou toxicitu checkpoint inhibitorů u nádorů žaludku a jícnu. Následovaly studie fáze II (KEYNOTE 059, CheckMate 032, JapicCTI-No.142422), které ukázaly odpověď nádoru v 10–30 % případů a potvrdily prediktivní roli exprese PD-L1. Probíhající studie fáze III (CheckMate 648, KEYNOTE 181, KEYNOTE 590, CheckMate 577) by měly definitivně potvrdit efektivitu checkpoint inibitorů a jejich postavení v paliativních i adjuvantních režimech. ***Závěr:*** Checkpoint inhibitory představují perspektivní léčebnou modalitu u nádorů žaludku a jícnu.

Klíčová slova

nádory žaludku – nádory jícnu – imunoterapie

Summary

Background: Despite recent advances in oncological treatment, gastric and esophageal cancer remain neoplastic diseases with poor prognoses. The only potential curative treatment is surgical resection with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy/chemoradiotherapy. Targeted therapy of metastatic disease unfortunately does not provide better outcomes than for other tumor types, with the exception of trastuzumab and ramucirumab, which have relatively limited efficacy. Immunotherapy is a rapidly evolving treatment that has influenced the treatment guidelines for many tumors. In the present review, we summarize clinical trials of checkpoint inhibitors for the treatment of gastric and esophageal cancer, including published results and the perspectives of ongoing trials. ***Results and Discussion:*** Gastric and esophageal cancer are tumors with high mutation loads that have attracted considerable attention since the beginning of interest in immunotherapy. Phase I clinical trials (Keynote 012, Javelin, KEYNOTE 028) have demonstrated efficacy and acceptable toxicity. These studies were followed by phase II clinical trials (KEYNOTE 059, CheckMate 032, JapicCTI-No.142422), which showed about a 10–30% overall tumor response rate and confirmed the predictive role of PD-L1 expression. Ongoing phase III clinical trials (CheckMate 648, KEYNOTE 181, KEYNOTE 590, CheckMate 577) should finally confirm whether checkpoint inhibitors have a role to play in a palliative and adjuvant setting. ***Conclusion:*** Checkpoint inhibitors are perspective treatment modalities for gastric and esophageal tumors.

Key words

stomach neoplasms – esophageal neoplasms – immunotherapy

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. David Vrána, Ph.D.
Onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
Nová ulice
779 00 Olomouc
e-mail: david.vrana@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 9. 2017
Přijato/Accepted: 22. 10. 2017

doi: 10.14735/amko201835

Úvod

Karcinomy jícnu a žaludku představují bohužel stále onemocnění s všeobecně špatnou prognózou. Jedinou potenciálně kurativní léčbou zůstává chirurgický výkon doplněný neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií/chemoradioterapií, i když o nezbytnosti chirurgického výkonu po chemoradioterapii se stále diskutuje. V léčbě generalizovaného onemocnění představuje paliativní chemoterapie založená na platinovém derivátu 5-fluorouracilu nebo taxanech po mnoho let stále zlatý standard. Z cílených léků se do běžné praxe dostaly pouze transtuzumab (anti-HER2) a ramucirumab (anti-VEGFR2) u adenokarcinomu žaludku a gastroezofageální junkce [1,2]. V případě spinocelulárních nádorů jícnu se širšího uplatnění žádná cílená terapie zatím nedočkala. Původně slibné výsledky anti-EGFR léčby s gefitinibem nebyly potvrzeny ve studiích fáze III [3]. Imunoterapie se v posledních letech etablovala jako základní léčebná modalita v systémové léčbě řady malignit vč. maligního melanomu (MM), plicního karcinomu či karcinomu ledviny. Postavení imunoterapie v případě nádoru horního gastrointestinálního traktu (GIT) je však zatím mnohem méně jasné.

V této přehledové práci bychom rádi shrnuli současné studie s imunoterapií u nádorů žaludku a jícnu se zaměřením na checkpoint inhibitory.

Nádory žaludku a jícnu patří k nádorům s největší mutační náloží (po MM, plicních nádorech a tumorech močového měchýře) a i z toho důvodu se dostaly do centra zájmu stran možné efektivity imunoterapie [4]. Vysoká mutační nálož způsobuje prezentaci řady neontigenů a tím zvyšuje šanci na imunitní odpověď a zlepšuje možnou účinnost imunoterapie. Tento teoretický předpoklad byl potvrzen v řadě studií [5]. Další šance na zvýšení imunogenity nádoru představuje možná kombinace imunoterapie s radioterapií, chemoterapií či cílenou léčbou, která dále svým cytotoxickým mechanizmem zvyšuje prezentaci nádorového antigenu. Opačným problémem imunoterapie zejména v případě kombinace s radioterapií je však možnost indukce tzv. hyperprogrese vlastního nádorového onemocnění, která se vyskytuje v přibližně 9 % případů a zdaleka tedy nejde o zanedbatelné riziko s ohledem na skutečnost, že dlouhodobou odpověď na imunoterapii můžeme očekávat u 25–30 % pacientů [6]. Dalším rizikem jsou samozřejmě autoimunitně podmíněné nežádoucí účinky imunoterapie.

Imunoterapii je možné obecně rozdělit na imunoterapii specifickou či nespecifickou, dále na imunoterapii aktivní nebo pasivní. Již zmíněné protilátky je možné považovat za pasivní specifickou imunoterapii. Jejím mechanizmem je kromě vlastní blokády receptorů růstových faktorů také aktivace komplementu a buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC). Nejrychleji se v tomto ohledu však jednoznačně rozvíjí aktivní nespecifická imunoterapie cílící na receptory nebo ligandy lymfocytů ovlivňující jejich aktivitu či přežívání – CTLA-A (cytotoxic T lymphocyte associated Antigen 4), PD-1 (programmed cell death receptor), PD-L1 (programmed cell death ligand 1). Adoptivní imunoterapie založená na dendritických buňkách, tumor infiltrujících lymfocytech nebo CAR (chimeric antigen receptor) T lymfocytech zatím bohužel nepřinesla zásadnější posun v případě nádorů horního GIT [7].

Exprese PD-L1 u nádorů žaludku a jícnu je popisována v poměrně širokém rozmezí 2–63 %, což je dáno jednak rozdílnou hodnotou cut-off, jednak rozdílným druhem použité protilátky. Výrazně vyšší je však exprese PD-L1 na imunitních buňkách v nádorovém mikroprostředí [8].

Nádory gastroezofageální (GE) junkce jsou střídavě zařazovány ve studiích s karcinomy žaludku i s karcinomy jícnu, nicméně v posledních studiích jsou nádory Siewert I řazeny ke karcinomům jícnu a karcinomy Siewert II + III obvykle již k nádorům žaludku.

Tabulka 1 shrnuje studie s publikovanými výsledky, v tab. 2 jsou uvedeny vybrané současně probíhající studie.

Nádory žaludku

Studie fáze I prokázaly efektivitu imunoterapie u nádorů vč. karcinomu žaludku. Muro et al publikovali výsledky studie fáze Ib (KEYNOTE 012, NCT01848834), které prokázaly efektivitu pembrolizumabu při dávkování 10 mg/kg 1× za 2 týdny u adenokarcinomu žaludku/GE junkce s expresí PD-L1 s mírou celkové odpovědi (overall reponse rate – ORR) 22 %. Ve 13 % případů se vyskytla toxicita G3 nebo G4 bez jakéhokoli případu úmrtí pacienta [9]. Podobně studie fáze I Javelin (NCT01772004), ve které byl podáván avelumab (anti-PD-L1) jako udržovací léčba po indukční chemoterapii oxaliplatina s 5-fluorouracilem (5-FU)/kapecitabinem v 1. linii nebo jako 2. linie paliativní léčby prokázala ORR 9,0, resp. 9,7 % ve 2. linii. V celé studii došlo k jediné toxicitě G5 a toxicita G3 nebo vyšší se objevila v 9,9 % případů [10]. Tyto studie, které prokázaly slibnou efektivitu checkpoint inhibitorů spolu s přijatelnou toxicitou léčby, byly následovány studiemi fáze II. KEYNOTE 059 (NCT02335411) byla studie, která zařazovala pacienty s karcinomem žaludku/ GE junkce po alespoň 2 liniích paliativní léčby, přičemž asi 1/2 pacientů byla léčena jako 3. linie (51,7 %) a druhá polovina (48,3 %) jako 4. nebo vyšší linie paliativní léčby. ORR byla ve studii 11,2 %, přičemž odpověď pacientů ve 3. linii byla dvojnásobná (14,9 %) ve srovnání se 4. a vyšší linií léčby (7,2 %). Rozdíl v odpovědi mezi PD-L1 pozitivními a negativními nádory byl přibližně trojnásobný (15,5 vs. 5,5 %). Studie tedy potvrdila prediktivní význam PD-L1 exprese u nádorů žaludku. Toxicita stupně ≥ 3 se vyskytla v 16,6 % případů [11]. Součástí této studie byla také podskupina pacientů (kohorta 2), u nichž byla léčba pembrolizumabem podávána v 1. linii spolu s cisplatinou a 5-FU, odpověď u této podskupiny byla téměř v 60 % případů. Současně s vysokou odpovědí na kombinovaný režim byla však pozorovaná vysoká toxicita (stupeň 3–4 v 76 % případů), i když pouze u tří pacientů bylo nutné z důvodu toxicity přerušit léčbu. Odpověď u PD-L1 pozitivních pacientů byla téměř dvojnásobná ve srovnání s nádory bez exprese PD-L1 [12]. Další logickou možností léčby je kombinace checkpoint inhibitorů. Studie CheckMate 032 (NCT01928394) byla studie, která zařazovala předléčené pacienty s adenokarcinomy žaludku, jícnu a GE

Tab. 1. Zveřejněné výsledky studií s checkpoint inhibitory u karcinomu žaludku a jícnu.

Studie	Fáze studie	Číslo	Diagnóza	Linie léčby	Počet pacientů	Studijní léčivo	Dávka	Výsledky	Reference
KEYNOTE 012	I	NCT 0184 8834	Ca žaludku/ GE junkce	rekurentní či metastazující onemocnění	39	pembrolizumab	10 mg/kg 2 týdny	ORR 22 %	[9]
Javelin	I	NCT 0177 2004	Ca žaludku/ GE junkce	udržovací léčba v 1. linii nebo 2. linii léčby	151	avelumab	10 mg/kg 2 týdny	ORR 9,0 % v udržovací léčbě, ORR 9,7 % 2. linie	[10]
KEYNOTE 028	I	NCT 0205 4806	Ca jícnu/ GE junkce	lokálně pokročilé či metastazující onemocnění, selhání standardní terapie	23	pembrolizumab	10 mg/kg 2 týdny	ORR 30,4 %	[16]
KEYNOTE 059 kohorta 1	II	NCT 0233 5411	Ca žaludku/ GE junkce	po progresi na ≥ 2 chemoterapeutických režimech	259	pembrolizumab	200 mg 3 týdny	ORR 11,2 %	[11]
KEYNOTE 059 kohorta 2	II	NCT 0233 5411	Ca žaludku/ GE junkce	1. linie paliativní léčby	25	pembrolizumab	200 mg 3 týdny	ORR 60 %	[12]
CheckMate 032	II	NCT 0192 8394	Ca žaludku/ GE junkce, jícnu	progrese na předchozí chemoterapii	160	nivolumab, nivolumab + ipilimumab	1) nivolumab 3 mg/kg 2 týdny, 2) nivolumab1mg/kg + ipilimumab 3 mg /kg, 3) nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg 3 týdny 4×, následně nivolumab 1× za 2 týdny	ORR 16 % 1) 14 %, 2) 26 %, 3) 10 %	[13]
–	II	ONO-4538-07/ Japic CTI-No.14 2422	Ca jícnu	refrakterita nebo intolerance k chemoterapii založené na fluoropyrimidinech, platině a taxanech	65	nivolumab	3 mg/kg 2 týdny	ORR 17 %	[17]
–	III	NCT 0226 7343	Ca žaludku/ GE junkce	selhání na ≥ 2 předchozích liniích chemoterapie	493	nivolumab	3 mg/kg 2 týdny	survival rates; HR 0,63 (95% CI 0,5–0,78), p < 0,0001	[14]

Ca – karcinom žaludku, GE junkce – gastroezofageální junkce

junkce. Pacienti byli léčeni ve třech ramenech:

1. nivolumabem 3 mg/kg;
2. nivolumabem 3 mg/kg a ipilimumabem 1 mg/kg;
3. nivolumabem 1 mg/kg a ipilimumabem 3 mg/kg.

Do studie bylo zařazeno celkem 160 pacientů, přičemž ORR bylo v první skupině 14 %, v druhé skupině 10 % a ve třetí skupině 26 %. Podobně toxicita léčby G3 a G4 se vyskytla nejčastěji v třetím rameni, a to v 78 % [13]. Je třeba dodat, že většina toxicit ve výše uvedených studiích byla velmi dobře klinicky zvládnutelná. Tyto povzbudivé výsledky ze studií fáze II vedly k iniciaci dalších studií fáze III. Kang et al prezentovali na ASCO kongresu výsledky studie NCT02267343 u pacientů s adenokarcinomy žaludku či GE junkce, kteří

Tab. 2. Vybrané probíhající studie.

Studie	Fáze studie	Číslo studie	Diagnóza	Linie léčby	Studovaný checkpoint inhibitor	Reference
	II	NCT02918162	Ca žaludku/GE junkce	perioperační a udržovací léčba	pembrolizumab	[15]
CheckMate 577	III	NCT02743494	Ca jícnu/GE junkce	adjuvantní léčba	nivolumab	[18]
	II	NCT02520453	Ca jícnu	adjuvantní léčba	durvalumab	[19]
PERFECT	II	NCT03087864	Ca jícnu/GE junkce	neoadjuvantní léčba	atezolizumab	[20]
	I	NCT02642809	Ca jícnu	metastatický karcinom	pembrolizumab	[21]
KEYNOTE 590	III	NCT03189719	Ca jícnu/GE junkce	metastatický karcinom	pembrolizumab	[23]
	II	NCT02954536	Ca jícnu/žaludku	metastatický karcinom	pembrolizumab	[24]
KEYNOTE 181	III	NCT02564263	Ca jícnu/GE junkce	pokročilý nebo metastatický karcinom	pembrolizumab	[25]
CheckMate 648	III	NCT03143153	Ca jícnu	pokročilý nebo metastatický karcinom	nivolumab, ipilimumab	[26]

GE junkce – gastroezofageální junkce, Ca jícnu – karcinom jícnu

byli předléčeni alespoň 2 liniemi paliativní léčby. Tito pacienti byli randomizováni do skupiny léčených nivolumabem a skupiny pacientů pouze s placebem. Studie prokázala statisticky signifikantní zlepšení celkového přežití ve skupině pacientů léčených nivolumabem (HR 0,63; 95% CI 0,5–0,78; p < 0,0001) s ORR 11,2 % [14]. Ze současně probíhajících studií s otevřeným náborem je nutno zmínit studii NCT02918162. Studie kombinuje pembrolizumab spolu s peroperační chemoterapií a následně pokračuje v udržovací léčbě pembrolizumabem [15]. Ani předběžné výsledky nejsou v současnosti k dispozici.

Nádory jícnu

Studií s imunoterapií u karcinomu jícnu je ještě podstatně méně, než je to v případě nádorů žaludku. KEYNOTE 028 (NCT02054806) byla studie hodnotící benefit pembrolizumabu u pacientů se spinocelulárním karcinomem či adenokarcinomem jícnu nebo GE junkce po selhání předchozí léčby. Studie prokázala efektivitu pembrolizumabu, když dosáhla 30,4% ORR [16]. Kudo et al publikovali studii fáze II (ONO-4538-07/JapicCTI-No.142422) hodnotící pacienty se spinocelulárním karcinomem, adenoskvamózním karcinomem nebo adenokarcinomem jícnu, kteří byli předléčeni platinovým derivátem, fluoropyrimidiny a taxany (event. je netolerovali). Tito pacienti byli léčení nivolumabem, přičemž objektivní odpověď byla pozorována u 17 % pacientů. Ani v jednom případě nedošlo k úmrtí v souvislosti s toxicitou léčby [17]. V současnosti probíhá několik dalších zajímavých studií. S ohledem na skutečnost, že nedosažení kompletní patologické odpovědi po neoadjuvantní chemoradioterapii u karcinomu jícnu a GE junkce je považováno za jeden z nejdůležitějších negativních prognostických faktorů, byla iniciována studie CheckMate 577 (NCT02743494). Tato studie fáze III randomizuje pacienty stadia II/III po neoadjuvantní chemoradioterapii a chirurgické resekci jícnu, kteří nedosáhnou kompletní remise (complete remission – CR) po neoadjuvanci, do skupiny léčených adjuvantně nivolumabem a léčených adjuvantně pouze placebem [18]. Ani předběžné výsledky studie nejsou bohužel v současnosti k dispozici. Podobný design má probíhající studie fáze II s adjuvantním podáváním durvalumabu (NCT02520453) [19]. Další zajímavou probíhající studií u adenokarcinomu jícnu a GE junkce je studie PERFECT (NCT03087864). Tato studie fáze II hodnotí neoadjuvantní chemoradioterapii s karboplatinou a paklitaxelem a současně podávaným atezolizumabem. Primárním cílem studie je tolerovatelnost chemoradioterapie s atezolizumabem a v sekundárních cílích je hodnoceno samozřejmě procento dosažených kompletních odpovědí po neoadjuvantní léčbě, procento R0 resekcí a toxicita léčby [20]. Jak je uvedeno výše, dosažení CR po neoadjuvantní léčbě je zásadním prognostickým faktorem po léčbě karcinomu jícnu/GE junkce. Stále častěji se diskutuje otázka, zda je chirurgická resekce jícnu po neoadjuvantní chemoradioterapii v případě dosažení CR nezbytná a nezatěžuje pacienta pouze nezanedbatelnou morbiditou a mortalitou. V některých západních zemích byla dokonce chirurgická resekce jícnu po neoadjuvantní chemoradioterapii zcela opuštěna. Nicméně v současnosti bohužel neexistují prediktivní faktory dosažení kompletní odpovědi po chemoradioterapii, které by vyselektovaly podskupinu pacientů, která nebude profitovat z operačního výkonu. Zajímavou probíhající studií je studie NCT02642809. Jde o studii s metastatickým karcinomem jícnu, kde pacienti budou léčeni dvěma frakcemi brachyterapie následované pembrolizumabem. Vlastní brachyterapie má za cíl kromě zmírnění dysfagie současně možnou indukci abskopálního efektu [21]. Abskopální efekt radioterapie poprvé popsaný v roce 1953 (R. J. Mole) je dlouho diskutovaným problémem v léčbě imunoterapií. Podstatou abskopálního efektu

je prezentace nádorového antigenu po ozáření tumoru a indukce imunitní odpovědi. Výsledkem je tedy regrese nejen vlastního ozářeného ložiska, ale současně i ložisek mimo ozářenou oblast [22]. Dalšími probíhajícími studiemi jsou KEYNOTE 590 hodnotící pembrolizumab v 1. linii paliativní léčby spolu s cisplatinou a 5-FU [23]. NCT02954536 studie s HER2+ adenokarcinomem žaludku, jícnu nebo GE junkce hodnotící pembrolizumab spolu s trastuzumabem a standardní chemoterapií v 1. linii paliativní léčby [24], KEYNOTE 181 (NCT 02564263) studie fáze III hodnotící pembrolizumab ve 2. linii paliativní léčby ve srovnání s chemoterapií (paklitaxel, docetaxel, irinotekan) [25]. Možností kombinace checkpoint inhibitorů u karcinomu jícnu se zabývá studie CheckMate 648 (NCT03143153) – studie fáze III, která randomizuje pacienty s karcinomem jícnu do ramene s kombinací nivolumab + ipilimumab, nivolumab + chemoterapie a samostatná chemoterapie [26]. Výsledky těchto studií bohužel nejsou v současné době k dispozici.

Závěr

Počet studií hodnotících imunoterapii u karcinomu jícnu/žaludku je i přes teoretické předpoklady o potenciální efektivitě imunoterapie u těchto typů nádorů ve srovnání s jinými nádory poměrně malý. Z prezentovaných dat je zřejmá efektivita, současně zvládnutelná toxicita imunoterapie u nádorů žaludku, jícnu a GE junkce, nicméně tyto slibné výsledky musí být potvrzeny v probíhajících studiích fáze III.

Literatura

1. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376(9742): 687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
2. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15(11): 1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
3. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. Lancet Oncol 2014; 15(8): 894–904. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70024-5.
4. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 2013; 500(7463): 415–421. doi: 10.1038/nature12477.
5. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science 2015; 348(6230): 124–128. doi: 10.1126/science.aaa1348.
6. Champiat S, Dercle L, Ammari S et al. Hyperprogressive disease (HPD) is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. Clin Cancer Res 2017; 23(8): 1920–1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
7. Toomey PG, Vohra NA, Ghansah T et al. Immunotherapy for gastrointestinal malignancies. Cancer control 2013; 20(1): 32–42. doi: 10.1177/107327481302000106.
8. Jin Z, Yoon HH. The promise of PD-1 inhibitors in gastro-esophageal cancers: microsatellite instability vs. PD-L1. J Gastrointest Oncol 2016; 7(5): 771–788. doi: 10.21037/jgo.2016.08.06.
9. Muro K, Chung HC, Shankaran V et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol 2016; 17(6): 717–726. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
10. Chung HC, Arkenau HT, Wyrwicz L et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase Ib trial: Analysis of safety and clinical activity. J Clin Oncol 2016; 34 (Suppl 15): abstr. 4009.
11. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl 15): abstr. 4003.
12. Bang YJ, Muro K, Fuchs CS et al. KEYNOTE-059 cohort 2: Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl 15): abstr. 4012.
13. Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E et al. CheckMate-032: Phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). J Clin Oncol 2016; 34 (Suppl 15): abstr. 4010.
14. Kang YK, Satoh T, Ryu MH et al. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial. J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl 4): abstr. 2.
15. Perioperative chemo and pembrolizumab in gastric cancer. ClinicalTrials.gov. [online]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02918162.
16. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI et al. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase Ib KEYNOTE-028 study of pembrolizumab (MK-3475). J Clin Oncol 2016; 34: (Suppl 4): abstr. 7.
17. Kudo T, Hamamoto Y, Kato K et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18(5): 631–639. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30181-X.
18. An investigational immuno-therapy study of nivolumab or placebo in patients with resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (CheckMate 577). ClinicalTrials.gov. [online]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02743494.
19. Adjuvant durvalumab for esophageal cancer. ClinicalTrials.gov. [online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02520453.
20. PDL-1 targeting in resectable oesophageal cancer (PERFECT). ClinicalTrials.gov. [online]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03087864.
21. Pembrolizumab with locally delivered radiation therapy for the treatment of metastatic esophageal cancers. ClinicalTrials.gov. [online]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02642809.
22. Demaria S, Ng B, Devitt ML et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58(3): 862–870. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.
23. First-line esophageal carcinoma study with chemo vs. chemo plus pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590). ClinicalTrials.gov. [online]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03189719.
24. Phase II trial of pembrolizumab with trastuzumab and chemotherapy in advanced HER2 positive esophagogastric (EG) cancer. ClinicalTrials.gov. [online]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02954536.
25. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus investigator's choice standard therapy for participants with advanced esophageal/esophagogastric junction carcinoma that progressed after first-line therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181). ClinicalTrials.gov. [online]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564263.
26. A study to evaluate efficacy in subjects with esophageal cancer treated with nivolumab and ipilimumab or nivolumab combined with fluorouracil plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin (CheckMate 648). ClinicalTrials.gov. [online]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03143153.

Non-melanoma Skin Cancer – a Clinicopathological Study of Patients with Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma

Nemelanómové zhubné nádory kože – klinicko-patologická štúdia pacientov s bazocelulárnym karcinómom a skvamocelulárnym karcinómom

Bartoš V.[1], Kullová M.[2]

[1] Department of Pathology, Faculty Hospital with polyclinic Žilina, Slovakia
[2] Department of Dermatovenerology, Faculty Hospital with polyclinic Žilina, Slovakia

Summary

Background: Non-melanoma skin cancer (NMSC) is the most common malignancy in Caucasians. It mainly includes two major keratinocyte tumors – basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC). The objective of the study was to analyze and compare the clinicopathological differences between patients with BCC and SCC of the skin. ***Material and Methods:*** A cohort of 541 patients with a total of 719 BCCs, and 126 patients with a total of 162 SCCs were retrospectively analyzed. ***Results:*** While there was virtually the same proportion of men (49.91%) and women (50.09%) in BCC patients, SCCs occurred more frequently in men (68.2%) than in women (31.8%). The mean age of the individuals with BCC and SCC was 70.8 and 78.2 years, resp. The number of BCCs rises from 50 years of age and this increase showed a linear trend up to 80 years, subsequently followed by decline. SCC lesions occur more rapidly from 70 years of age followed by a sharp increase that exhibited an exponential relationship. BCCs and SCCs occurred predominantly on the head and neck region, comprising a total of 69.8% and 81.4% of the cases, resp. However, BCC lesions were seen more often on the face and SCC lesions were diagnosed more frequently on the extra-facial parts of the head. Further, BCCs occurred more frequently on the trunk, and particularly on the back, compared to SCCs. ***Conclusion:*** Although BCC and SCC are covered under common term NMSC, they manifest several clinicopathological differences. Despite sharing common etiologic determinants, at least from the onco-epidemiologic perspective, they should be considered separately.

Key words

non-melanoma skin cancer – basal cell carcinoma – squamous cell carcinoma

The authors wish to thank MUDr. Oľga Zacharová, MUDr. Dušan Pokorný and MUDr. Jana Doboszová for their educational support and technical assistance.

Autoři děkují MUDr. Olze Zacharové, MUDr. Dušanu Pokornému a MUDr. Janě Doboszové za vzdělávací a technickou podporu.

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this paper.

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.

MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD.
Faculty Hospital with polyclinic Žilina
Vojtecha Spanyola 43
012 07 Žilina
Slovakia
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 7. 8. 2017
Accepted/Přijato: 25. 9. 2017

doi: 10.14735/amko201840

Súhrn

Východiská: Nemelanómové zhubné nádory kože (non-melanoma skin cancer – NMSC) sú najčastejšou malignitou u ľudí svetlej pleti. V praxi zahrňujú najmä dva keratinocytové nádory – bazocelulárny karcinóm (basal cell carcinoma – BCC) a skvamocelulárny karcinóm (squamous cell carcinoma – SCC). Cieľom prezentovanej štúdie bolo analyzovať a porovnávať klinicko-patologické rozdiely ochorenia u pacientov s BCC a SCC kože. ***Materiál a metodika:*** Hodnotený súbor pozostával z 541 osôb so 719 BCC a 126 osôb so 162 SCC. ***Výsledky:*** V skupine pacientov s BCC bolo zastúpenie mužov (49,91 %) a žien (50,09 %) prakticky vyrovnané, avšak SCC sa vyskytovali omnoho častejšie u mužov (68,2 %) než u žien (31,8 %). Priemerný vek pacientov s BCC bol 70,8 rokov a so SCC 78,2 rokov. Prevalencia BCC začala výraznejšie stúpať od 50. roku života, od ktorého mal vzostup lineárny trend až do 80. roku s následným poklesom. SCC sa začal výraznejšie vyskytovať od 70. roku života, od ktorého prevalencia strmo stúpala a nadobúdala exponenciálny trend. BCC aj SCC boli lokalizované najmä na hlave a krku, ktoré predstavovali 69,8 a 81,4 % všetkých prípadov. BCC však boli diagnostikované častejšie na tvári a naopak, SCC frekventovanejšie v extrafaciálnych partiách hlavy. Okrem toho sa BCC v porovnaní so SCC vyskytovali podstatne častejšie na trupe, najmä na chrbte. ***Záver:*** Hoci sú BCC a SCC zahrnuté pod jednotný termín NMSC, vo viacerých klinicko-patologických znakoch sa odlišujú. Napriek podobným etiologickým faktorom by ich bolo prinajmenej z onkoepidemiologického hľadiska vhodné hodnotiť individuálne.

Kľúčové slová

nemelanómové zhubné nádory kože – bazocelulárny karcinóm – skvamocelulárny karcinóm

Introduction

Non-melanoma skin cancer (NMSC) is currently the most common malignancy in Caucasians with continuing increase in incidence worldwide [1,2]. Although the term NMSC covers all cutaneous neoplasias that do not originate from melanocytes, it is widely used to refer to two major types of keratinocyte tumors – basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC) [1,2]. These two forms of cancer account for more than 95% of all NMSC. BCC comprises about 80% of the cases, and it is by far the most frequent malignancies diagnosed in people of Caucasian ancestry [1]. In contrast to other neoplasms, BCC generally pursues a favorable clinical course, growing only locally and having minimal (virtually none) metastatic potential. However, some lesions may exhibit an aggressive behavior with a deep tissue infiltration accompanied by repeated recurrences after treatment [3,4]. SCC is less frequent, representing approximately 16% of all NMSC [1]. Its prognosis is slightly worse, as it may sometimes metastasize (0.3–3.7%) and cause death [2], but this is also a relatively rare finding in a routine clinical practice. In general, despite the fact that overall mortality of BCC and SCC is very low, there may be substantial morbidity due to impossible adequate cure of the lesions and visual disfigurement, as the tumors tend to be located mostly on the head, especially on the face.

Etiological factors that underlie the development of NMSC are multiple and interrelated. They include environmental, phenotypic and genetic determinants [2]. There is persuasive evidence that the key exogeneous (environmental) risk factor for both, BCC and SCC, is ultraviolet radiation (UVR). The others include e. g. arsenic or tar exposure, chronic dermatitis, other chronic dermatoses or HPV infection of the skin, most of which participate especially in SCC pathogenesis [2]. The important phenotypic features associated with increased risk of NMSC include fair or red hair, blue eyes, and Fitzpatrick skin type I and II [2]. Among hereditary conditions, the prototypic disease in which the subjects are susceptible to develop numerous BCCs is Gorlin syndrome [2,5,6]. Another rare genetic disorder, where the persons are sensitive to sunlight and strongly predisposed to various skin malignancies, is xeroderma pigmentosum [2,5]. As both carcinomas share similar etiopathogenesis, clinical features and prognosis, they have almost identical treatment strategies and clinical management. On the other hand, certain epidemiologic and clinicopathological aspects differ between them. For example, a development of BCC and SCC is influenced by distinct patterns of UVR exposure [2,7]. Further, while sporadic BCCs usually arise *de novo* without any precursor lesion, the majority (over 72%) of SCCs result from solar keratosis or actinically damaged skin [2]. Reduced immunity (e. g. immunosuppression in organ transplant recipients) is more linked to risk of SCC, especially with an evolution of multiple lesions [8,9]. On the contrary, development of multiple sporadic BCCs appears to be much more related to individual genetic predisposition [10].

The objective of the present study was to analyze and compare the clinicopathological differences between patients with BCC and SCC of the skin. We compared our results with relevant literature data in this field.

Material and methods

The electronic database of Department of Pathology in Faculty Hospital in Žilina was searched using the ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision) codes C44.0-9 and D04.0-9 as the keywords to locate all histopathology reports with a diagnosis of NMSC from January 1, 2010 to June 30, 2017. Among all cases obtained, only diagnoses of BCC, invasive SCC and *in situ* SCC were accepted. Further, recurrent lesions and subsequent re-excisions after incomplete tumor removal were excluded. Finally, two separate subsets of the individuals with BCC and SCC (both *in situ* and invasive forms) were gathered and prepared for analysis. The tissue specimens were derived from a variety of clinical sources at our hospital (i.e. departments of surgery, dermatology,

otorinolaryngology and ophtalmology). Biopsy material was fixed in buffered formalin, embedded in paraffin blocks and stained with hematoxylin and eosin. Medical records of included patients were reviewed to gain basic clinical informations, such as the number of tumors per person, gender, age at the time of diagnosis, topographic locations of lesions and local recurrences arising during the study period. Analysis of histopathologic subtypes and variants of BCC and SCC was not part of the scope of the study. The BCC/SCC ratio was calculated as a ratio between the numbers of the given tumor lesions. Data were collected in a databank, using a software SPSS Statistics. For statistical analysis, chi-square test was employed and $p < 0.05$ was considered significant.

Results

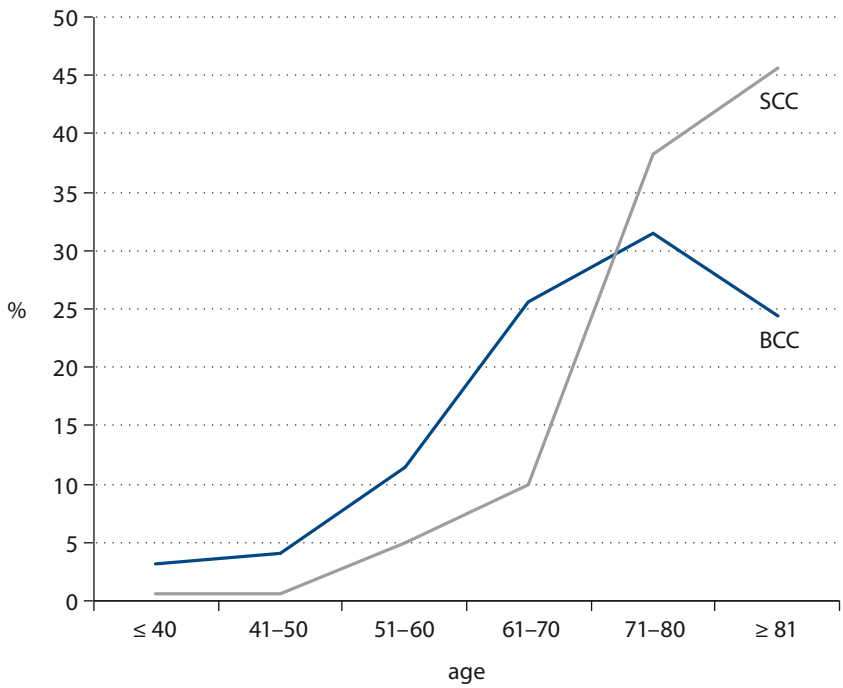
A cohort of consecutive 541 patients (270 males, 271 females) with a total of 719 primary BCCs and consecutive 126 patients (86 males, 40 females) with a total of 162 SCCs (47 *in situ*, 115 invasive lesions) were included in this study. Among them, 33 subjects (25 males, 8 females) had the synchronous or metachronous occurrence of both carcinoma types. The overall BCC/SCC ratio was 4.4 : 1. While there was virtually the same proportion of men (49.91%) and women (50.09%) in BCC patients, SCCs occured much more frequently in men (68.2%) than women (31.8%), attaining statistical significance ($p < 0.001$). Patients with BCCs ranged between 23 and 97 years of age (mean 70.8 years with a standard deviation of 12.7, median 71 years). The age group mostly affected by BCC was 71–80 years. Patients with SCCs ranged between 34 and 95 years (mean 78.2 years with a standard deviation of 9.7, median 80 years). The age group mostly affected by SCC was 81–90 years. Although both carcinomas were diagnosed mainly in older individuals, there were different patterns in increasing trend of tumor occurrence in relation to age. As for BCC, a number of lesions began to rise apparently from 50 years of age, and this increase showed a linear trend up to 80, subsequently followed by decline. On the other hand, SCC lesions started to occur more rapidly from 70 years of age followed by a sharp increase that exhibited an exponential relationship (Graph 1). As a result, marked differences in the male to female (M/F) ratio between BCC and SCC subjects in relation to individual age categories were found. While the M/F ratio was 26 : 1 in the youngest population (≤ 50 years), it has been gradually decreasing with rising age and reached a value of 1.6 : 1 in the oldest persons over 90 years (Tab. 1). There were only two SCC patients younger than 50; of these patients, the youngest one (35-year-old female) had a single *in situ* SCC arising in chronic psoriatic plaque.

As for topographic distribution, BCCs and SCCs occurred predominantly on the head and neck region, comprising 69.8% (n = 502) and 81.4% (n = 132) of the cases, resp. However, BCC lesions were seen more often on the face, compared to SCC ($p = 0.01$) and vice

Tab. 1. A proportion of BCC and SCC cases in relation to different age categories of patients.

Age category (years)	BCC	SCC	BCC/SCC ratio
≤ 50	52	2	26 : 1
51–70	266	24	11.0 : 1
71–80	226	62	3.6 : 1
81–90	159	64	2.4 : 1
≥ 91	16	10	1.6 : 1

BCC – basal cell carcinoma, SCC – squamous cell carcinoma
The numbers in the table indicate the numbers of tumor lesions.



Graph. 1. Different trends in BCC and SCC prevalence in relation to increasing age of population.
BCC – basal cell carcinoma, SCC – squamous cell carcinoma

Tab. 2. A summary of clinicopathological variables in BCC and SCC patients observed in the present study.

	BCC	SCC
Number of patients	541	126
Sex		
• males (M)	270 (49.91%)	86 (68.2%)
• females (F)	271 (50.09%)	40 (31.8%)
M/F ratio	1:01	2.15 : 1
Age, years		
• mean (± SD)	71.2 (± 12.7)	78.2 (± 9.7)
• median	71	80
• range	23–92	34 – 95
Total number of tumors	719	162
Number of tumors per patient	1.3 (mean)	1.2 (mean)
Patients with ≥ 2 lesions	101 (18.6%)	20 (15.8%)
• males	61 (60.4%)	15 (75%)
• females	40 (39.6%)	5 (25%)
Location of tumors		
• face	317 (44.1%)	54 (33.3%)
• extrafacial parts of the head	160 (22.3%)	73 (45.1%)
• neck	25 (3.5%)	5 (3.1%)
• trunk (whole)	157 (21.8%)	19 (11.7%)
• back only	118 (16.4%)	3 (1.8%)
• upper extremity	44 (6.1%)	4 (2.5%)
• lower extremity	16 (2.2%)	7 (4.3%)
Local recurrence	30 (4.1%)	3 (1.8%)

BCC – basal cell carcinoma, SCC – squamous cell carcinoma

versa, SCC lesions were diagnosed much more frequently on the extra-facial parts of the head ($p < 0.0001$). Further, BCCs occurred more frequently ($p = 0.003$) on the trunk, and particularly on the back ($p < 0.0001$), compared to SCCs. No significant differences between BCC and SCC lesions regarding the other anatomic positions, such as the neck ($p = 0.8$), upper extremities ($p = 0.06$) and lower extremities ($p = 0.1$) were found.

Multiple primary lesions (two and more carcinomas of the corresponding type to define patients´ subset) were found in 18.6% (n = 30) and 15.8% (n = 3) of all BCC and SCC individuals, resp. In both subroups, men were more prone to develop multiple tumors, but this was found statistically significant only for BCC ($p = 0.01$).

In the given study period, there were 30 cases (4.0%) of biopsy proven BCC recurrences and mere 3 cases (1.8%) of biopsy proven SCC recurrences. Although the percentage was considerably higher in BCC, because only a few cases of SCC relapsed, the statistical analysis was not performed. No lymph node or distant metastases were found in both carcinoma types during the whole 7.5-year study period.

A summary of the clinicopathological parameters in both patients' subsets we investigated in this study is illustrated in Tab. 2.

Discussion

In the present research, we evaluated and compared available clinicopathological findings in patients' cohorts who suffered from two most common malignant skin neoplasms. This study included 541 patients with BCCs and 126 patients with SCCs. In accordance with earlier Slovak analysis published in 2000 [1], a prevalence of BCC was more than four times higher compared to SCC, resulting in BCC/SCC ratio of 4.4 : 1. Similar values were documented in another report from European countries [11,12]. With regard to the location of tumors, most of the studies published until now have shown that the head and neck region was the most frequently affected body site. It represented 68.4–87% of all BCCs [1,12–16] and 70.2–77.6% of all SCCs [1,12,17] analyzed. In the current study, this anatomic part comprised 69.8% of BCCs and 81.4% of SCCs diagnosed, corroborating the papers mentioned above. Despite the fact, both skin malignancies occurred predominantly on the body sites, which were permanently exposed to sunlight, BCC lesions developed much more frequently on the trunk, especially on the back, compared to SCCs. These data are similar to those found in the literature [1,11,12,18]. It is in agreement with general idea that a chronic (lifetime) exposure to solar UVR plays a major role in SCC development, an intermittent UVR (particularly in childhood and adolescence) seems to be more prejudical etiologic determinant for BCC formation [2,7]. It is also in parallel with a finding that increasing age (especially from the seventh decade of life) is accompanied by much higher probability of SCC development, as we illustrated in Tab. 2. As a result, BCC/SCC ratio becomes gradually lower with age, because an increase in risk of tumor development tends to be linear for BCC, but exponential for SCC. In addition, most SCC lesions arise from actinically damaged skin, which is an indicator of cumulative (lifetime) UVR exposure [2]. On the contrary, an association between morphologic markers of cutaneous photodamage and an increased risk of BCC has been proven to be only moderate [19].

Regarding gender, we found that SCCs more frequently occurred in men (68.2%) than women (31.8%), justifying data from many previous reports [1,11,12,17,18]. In BCC, however, the results regarding gender prevalence are much more controversial. While some authors [1,13,14,16] have demonstrated a higher preponderance of men, other investigators [15,18] found higher prevalence of women. In our series, a proportion of men (49.91%) and women (50.09%) affected by BCC was virtually identical. Similar observations have been recently reported by Andrese et al. [12] in North East of Romania. Here it should be mentioned that the traditional incidence pattern, where BCC was more frequently seen in older patients, usually males, seems to be changing. For example, the Dutch [20] and Danish [21] researchers have recently observed marked increase in BCC incidence in younger women younger than 40. Even data from Great Britain [22] documented that between years 2004 and 2010, the largest average increase in incidence had been observed amongst those aged 30–49 years. During this time, there was a slightly higher increase in BCC incidence in women. The present data suggest that the "typical" BCC patient in northwestern Europe is becoming younger and is more often female. This inversion of prevalence may be associated with new concept of beauty, such as the "culture of tanned skin" with a rising demand for natural and artificial tanning in young women [14]. Further, it could be at least partially explained by the fact that the female population is the target audience for educational campaigns against cancer, making them more aware and careful about their own body [14,16].

A considerable percentage of BCC and SCC subjects had multiple primary tumor lesions, principally the men. The differences between these two carcinoma types were not statistically significant in our study. Multiple (simultaneous or metachronous) development of cutaneous keratinocyte carcinomas is a well-known phenomenon and it is probably the result of both, exogeneous and endogeneous etiologic determinants. According to most literature reports, the proportion of patients with more than one primary BCC represents up to 28% of the cases [16,23,24]. The situation in SCC seems to be similar. In the papers published by Stang et al. [25] and Levine et al. [9], 14% and 26.1% of the SCC patients suffered from more than one primary SCC lesion during the 5- and 10-years study periods, resp. In our files, the percentage of patients with multiple BCCs (18.6%) was lower compared to the above-mentioned reports [16,23,24]. The main reason may be that we only determined a proportion of the individuals with multiple BCCs among defined patients' cohorts without their precise follow-up. We dealt with this issue in our recent publication in detail [26]. The percentage of persons with multiple primary SCCs (15.8%) was almost the same as in the study published by Stang et al. [25]. Although it has been previously shown [8,9] that subjects with multiple SCCs were more likely to be immunosuppressed, it was beyond our possibilities to monitor their personal immune status. From a practical point of view, however, once an individual develops NMSC, there is increased risk that a new skin keratinocyte cancer will appear in the next few years. Therefore, all patients with NMSC should be followed-up after treatment. In contrast to many other human malignancies, a secondary prevention of skin cancers (in the form of a total body skin exams) is noninvasive and easily applicable.

Since NMSC only very sporadically leads to metastases, one of the most adverse clinical features of disease is local tumor recurrence. This is a relatively frequent matter in a routine dermatologic practice. The recurrence rate depends on several factors, such as anatomic location and size of lesions, histologic subtypes of tumors, chosen therapeutic modality and resection margin status after total surgical excision. According to literature data, local recurrence rates range between 3.4 and 4.3% for BCCs [27,28] and between 2 and 3.6% for SCCs [27,29,30]. These values are similar and even some authors [27] did not confirm a statistical significance between BCC and SCC recurrence rates. In the present study, 4.1% of all BCC lesions and 1.8% of all SCC lesions locally recurred during the 7.5-years period, roughly agreeing with the observations from previous studies [27–30]. However, as they represented only microscopically verified cases, a certain number of tumor relapses could have been subsequently treated non-invasively without histopathologic examination.

Conclusion

Although BCC and SCC are covered under common term NMSC, they manifest several clinicopathological differences. In particular, the most important ones include distinct gender and age predominance and detailed body site distribution. The described variances reinforce the fact that they represent distinct nosologic entities, resulting from different oncogenic pathways. Despite sharing common etiologic determinants, at least from the onco-epidemiologic perspective, they should be considered separately.

References

1. Plesko I, Severi G, Obsitníková A et al. Tends in the incidence of non-melanoma skin cancer in Slovakia, 1978–1995. Neoplasma 2000; 47(3): 137–142.
2. Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. J Cutan Aesthet Surg 2012; 5(1): 3–10. doi: 10.4103/0974-2077.94323.
3. Bartoš V, Adamicová K, Kullová M et al. Basal cell carcinoma of the skin – biological behaviour of the tumor and a review of the most important molecular predictors of disease progression in pathological practice. Klin Onkol 2011; 24(1): 8–17. doi: 10.14735/amko20118.
4. Bartos V, Adamicova K, Kullova M et al. Comparision of histological types of primary and subsequent relapsing basal cell carcinomas of the skin. Klin Onkol 2012; 25(4): 262–266. doi: 10.14735/amko2012262.
5. Plevová P, Šilhánová E, Foretová L. Vzácné hereditární syndromy s vyšším rizikem vzniku nádorů. Klin Onkol 2006; 19 (Suppl): S68–S75.
6. Plevová P, Krutílková V, Puchmajerová A et al. Gorlinův syndrom. Klin Onkol 2009; 22 (Suppl): S34–S35.
7. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Venturini M. Non-melanoma skin cancer, sun exposure and sun protection. G Ital Dermatol Venereol 2015; 150(4): 369–378.
8. Harwood CA, Mesher D, McGregor JM et al. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population. Am J Transplant 2013; 13(1): 119–129. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04292.x.
9. Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of patients with multiple cutaneous squamous cell carcinomas: a 10-year single-institution cohort study. JAMA Dermatol 2015; 151(11): 1220–1225. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1702.

10. Ramachandran S, Fryer AA, Smith AG et al. Basal cell carcinomas: association of allelic variants with a high-risk subgroup of patients with the multiple presentation phenotype. Pharmacogenetics 2001; 11(3): 247–254.
11. Stang A, Stegmaier C, Jöckel KH. Nonmelanoma skin cancer in the Federal State of Saarland, Germany, 1995–1999. Br J Cancer 2003; 89(7): 1205–1208. doi: 10.1038/sj.bjc.6601294.
12. Andrese E, Solovăstru LG, Taranu T et al. Epidemiological and pathological aspects of skin cancer in North East of Romania. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2014; 118(2): 457–462.
13. Vantuchová Y, Čuřík R. Hodnocení bazocelulárního karcinomu vzhledem k histologickému typu, věku, pohlaví a lokalizaci. Čes-slov Derm 2007; 82(3): 140–145.
14. Ferreira FR, da Costa Pevide B, Rodriques RF et al. Differences in age and topografic distribution of the different histological subtypes of basal cell carcinoma, Taubaté (SP), Brazil. An Bras Dermatol 2013; 88(5): 726–730. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132145.
15. Souza CF, Thomé EP, Menegotto PF et al. Topography of basal cell carcinoma and their correlations with gender, age and histologic pattern: a retroscpective study of 1042 lesions. An Bras Dermatol 2011; 86(2): 272–277.
16. Mantese OA, Gomides AD, Berbert VC, Rocha A. Basal cell carcinoma – analysis of 300 cases observed in Uberlândia – MG, Brazil. An Bras Dermatol 2006; 81(2): 136–142.
17. Nasser N, Nasser Filho N, Lehmkuhl RL. Squamous cell cancer – 31-year epidemiological study in a city of south Brazil. An Bras Dermatol 2015; 90(1): 21–26. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153465.
18. Andrade P, Brites MM, Vieira R et al. Epidemiology of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas in a department of dermatology: a 5 year review. An Bras Dermatol 2012; 87(2): 212–219.
19. Khalesi M, Whiteman DC, Doi SA et al. Cutaneous markers of photo-damage and risk of basal cell carcinoma of the skin: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22(9):1483–1489. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0424.
20. Flohil SC, Seubring I, van Rossum MM et al. Trends in basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. J Invest Dermatol 2013; 133(4): 913–918. doi: 10.1038/jid.2012.431.
21. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L et al. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. Int J Cancer 2010; 127(9): 2190–2198. doi: 10.1002/ijc.25411.
22. Musah A, Gibson JE, Leonardi-Bee J et al. Regional variations of basal cell carcinoma incidence in the U.K. using The Health Improvement Network database (2004–10). Br J Dermatol 2013; 169(5): 1093–1099. doi: 10.1111/bjd.12446.
23. Ramachandran S, Fryer AA, Smith AG et al. Basal cell carcinoma: Tumor clustering is associated with increased accrual in high risk subgroups. Cancer 2000; 89(5): 1012–1018.
24. Verkouteren JA, Smedinga, H, Steyerberg EW et al. Predicting the risk of a second basal cell carcinoma. J Invest Dermatol 2015; 135(11): 2649–2656. doi: 10.1038/jid.2015.244.
25. Stang A, Ziegler S, Büchner U et al. Malignant melanoma and nonmelanoma skin cancers in Northrhine-Westphalia, Germany: a patient- vs. diagnosis-based incidence approach. Int J Dermatol 2007; 46(6): 564–570. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.03056.x.
26. Bartos V, Kullova M. Basal cell carcinoma multiplicity - a retrospective analysis of 899 biopsy-proven patients from a single institute. Klin Onkol 2017; 30(3): 197–201. doi: 10.14735/amko2017197.
27. Chren MM, Torres JS, Stuart SE et al. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: a prospective cohort study. Arch Dermatol 2011; 147(5): 540–546. doi: 10.1001/archdermatol.2011.109.
28. Lee JS, Yi JH, Yun SK et al. Clinicohistopathological study of recurrent basal cell carcinomas after surgical excision. Korean J Dermatol 2010; 48(6): 453–459.
29. Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ et al. Squamous cell carcinoma in Kauai, Hawaii. Int J Dermatol 1995; 34(6): 393–397.
30. Chuang TY, Popescu NA, Su WP et al. Squamous cell carcinoma: a population-based incidence study in Rochester, Minn. Arch Dermatol 1990; 126(2): 185–188.

Surgical Treatment of Ampullary Adenocarcinoma – Single Center Experience and a Review of Literature

Chirurgická léčba ampulárního adenokarcinomu – zkušenosti jednoho centra a přehled literatury

Kunovsky L.[1,2], Kala Z.[1], Prochazka V.[1], Potrusil M.[1], Dastych M.[2], Novotny I.[3,4], Andrasina T.[5], Pavlovsky Z.[6], Eid M.[7], Moravcik P.[1]

[1] Department of Surgery, Faculty of Medicine, Masaryk University, University Hospital Brno, Czech Republic
[2] Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Masaryk University, University Hospital Brno, Czech Republic
[3] Department of Gastroenterology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic
[4] Endoscopy Center, Faculty of Medicine, Masaryk University, University Hospital Brno, Czech Republic
[5] Department of Radiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, University Hospital Brno, Czech Republic
[6] Department of Pathology, Faculty of Medicine, Masaryk University, University Hospital Brno, Czech Republic
[7] Department of Hematology, Oncology and Internal medicine, Faculty of Medicine, Masaryk University, University Hospital Brno, Czech Republic

Summary

Background: Adenocarcinomas of ampulla of the Vater are relatively uncommon tumors of the gastrointestinal tract. In premalignant lesions endoscopic treatment predominate. According to some authors even early adenocarcinomas (limited to mucosa) can be solved endoscopically. In malignant lesions affecting deeper layers (including submucosa) surgical therapy is the most important. The article summarises the current view for a surgical treatment of ampullary adenocarcinomas and presents results concerning our group of patients. ***Materials and Methods:*** In 2012–2016 a total number of 17 patients underwent resection for a tumor of ampulla of the Vater. Patients underwent standard staging, were presented before a multidisciplinary committee and referred to a surgical treatment. The main measured parameters were the type of surgical procedure, 30-day morbidity and mortality, histopathologic result and subsequent oncologic treatment. The Leeds Pathology Protocol was used to evaluate the specimens after pancreaticoduodenectomy (PD). ***Results:*** PD (n = 9) was a more often performed procedure than the transduodenal surgical ampullectomy (TSA) (n = 8). TSA predominated in polymorbid patients. Histological results (n = 17) established adenoma with high-grade dysplasia in 4 patients, the diagnosis of adenocarcinoma was set in 13 patients. Eight patients underwent adjuvant oncologic therapy (2 had adjuvant chemotherapy, 6 had combination of chemoradiotherapy). ***Conclusion:*** Premalignant neoplasias of ampulla of the Vater can be mostly solved by endoscopy. If endoscopic resection is not possible surgical therapy is indicated. PD is preferred procedure in the diagnosis of adenocarcinoma. In high-risk and polymorbid patients, with no suspicion for a metastatic lymph nodes, TSA can be considered. Endoscopic ultrasonography is the imaging modality of choice for local staging of ampulla of the Vater and has important role in deciding between endoscopic, local surgical excision (TSA) or radical resection (PD). Our results confirmed rightfulness to perform TSA especially in elderly or polymorbid patients, where in histopathologic specimens evaluation in TSA procedures early T stage and more favorable grading predominated.

Key words

adenocarcinoma of the ampulla of Vater – duodenum – endoscopic resection – ampullectomy – pancreaticoduodenectomy – surgery

Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNBr, 65269705) – SUp 14/16.

Podpořeno Ministrerstvem zdravotnictví ČR – koncepční rozvoj výzkumné organizace (FNBr, 65269705) – SUp 14/16.

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.

MUDr. Lumir Kunovsky
Department of Surgery
Faculty of Medicine,
Masaryk University
University Hospital Brno
Jihlavska 20, 625 00 Brno
Czech Republic
e-mail: lumir.kunovsky@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 22. 8. 2017
Accepted/Přijato: 29. 8. 2017

doi: 10.14735/amko201846

Souhrn

Východiska: Ampulární adenokarcinom patří mezi vzácnější nádorová onemocnění trávicího traktu. U premaligních lézí převládá terapie endoskopická. Dle některých autorů i časné karcinomy (ohraničené na sliznici) je možné řešit endoskopicky. U maligních lézí postihujících hlubší vrstvu (submukózou počínaje) má zásadní význam léčba chirurgická. Cílem článku je podat současný pohled na možnosti chirurgické léčby nádorů Vaterské papily s prezentací vlastního souboru pacientů. ***Materiál a metody:*** V období let 2012–2016 podstoupilo celkem 17 pacientů resekční výkon pro nádor Vaterské papily. Pacienti absolvovali standardní stagingové vyšetření, byli předvedeni před multioborovou komisí a poté byli indikováni k chirurgickému resekčnímu výkonu. Mezi hlavní sledované parametry patřil typ operačního výkonu, 30denní morbidita a mortalita, histopatologický výsledek a následná onkologická léčba. K histologickému vyhodnocení resekátu po pankreatoduodenektomii (PD) byl užit Leedský protokol. ***Výsledky:*** U 9 pacientů byla provedena PD a v 8 případech transduodenální chirurgická ampulektomie (transduodenal surgical ampullectomy – TSA). TSA převažovala u polymorbidních pacientů. Ze všech histologických preparátů (n = 17) byl u 4 pacientů zjištěn adenom s high-grade dysplazií, diagnóza adenokarcinomu byla stanovena ve 13 případech. Adjuvantní onkologickou léčbu následně podstoupilo 8 pacientů, z toho 2 pacienti adjuvantní chemoterapii a 6 pacientů kombinaci chemoradioterapie. ***Závěr:*** Premaligní léze Vaterské papily lze převážně řešit endoskopicky. Pokud není možné technické provedení endoskopického výkonu, je indikována léčba chirurgická. Při průkazu adenokarcinomu je preferována PD. U rizikových a polymorbidních pacientů, kde není podezření na postižení spádových uzlin, připadá v úvahu i provedení TSA. Endoskopická ultrasonografie je metoda volby při stanovení stagingu nádorového onemocnění Vaterské papily a má významnou roli při volbě mezi provedením endoskopické, lokální chirurgické excize (TSA) nebo radikální resekce (PD). Výsledky našeho souboru pacientů prokazují oprávněnost provedení TSA především u starších a polymorbidních pacientů, kde v histologickém zpracování resekátu u těchto výkonů převažovaly časné T stadia s příznivějším gradingem tumoru.

Klíčová slova

adenokarcinom Vaterské papily – duodenum – endoskopická resekce – ampulektomie – pankreatoduodenektomie – chirurgie

Introduction

Ampullary adenocarcinoma belongs to less frequent tumors with an incidence around 0.2% of all gastrointestinal cancers; however, it remains the second most common periampullary malignancy (after pancreatic carcinoma) [1–3]. In contrast to non-ampullary neoplasms, certain ampullary tumors may present early with obstructive jaundice or pancreatitis [4]. With an increasing role of endoscopy, most premalignant lesions of the ampulla of Vater can be resolved endoscopically. When just the major papilla is resected endoscopically, the right term for the procedure should be – endoscopic papillectomy [5,6].

Some authors claim that early adenocarcinoma of the ampulla of Vater, without invasion to submucosa, can be very selectively treated endoscopically [5,7]. Mandatory staging is required – abdomen CT and endoscopic ultrasonography (EUS) to exclude spreading to the bile duct or pancreatic duct. However, the procedure should be performed by an experienced endoscopist, and if it is technically not possible, it should be referred to surgery.

The entire area of ampulopapillary complex can be removed only by surgery – transduodenal surgical ampullectomy (TSA) [6]. The procedure is finished by the reinsertion of the common bile duct and the main pancreatic duct. The surgical technique of TSA was first described by Halsted in 1899 [8]. Premalignancies of the ampulla of Vater, particularly after unsuccessful endoscopic treatment, can be removed by TSA [8,9].

Pancreaticoduodenectomy (PD) is considered as an optimal and recommended treatment for ampullary adenocarcinoma [10]. However, PD is connected with higher mortality and morbidity. TSA has lower mortality and morbidity rate, but in case of ampullary andenocarcinomas, it still remains controversial, due to lower oncologic radicality [2].

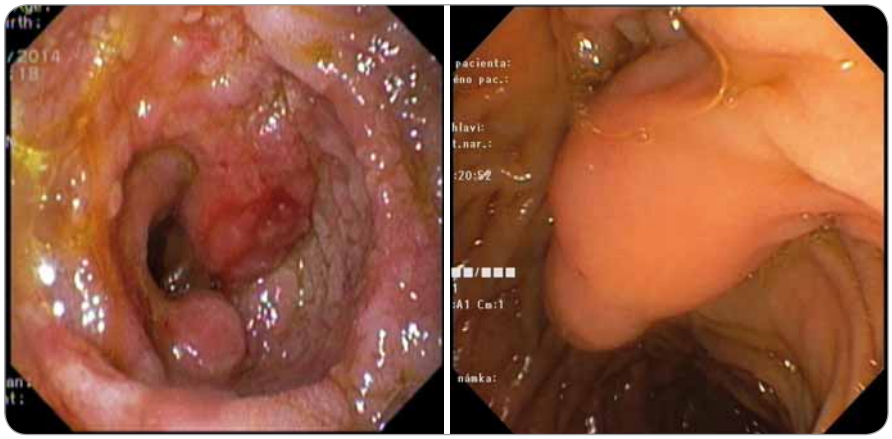


Fig.1. Endoscopic view of the ampullary tumor.

Material and methods

Between 2012 and 2016, 17 patients underwent resection of the tumor of the ampulla of the Vater at the Department of Surgery University Hospital Brno. All patients underwent endoscopy (Fig. 1) with a biopsy and a standard staging (abdomen CT (Fig. 2A, 2B), chest X-ray and endoscopic ultrasonography (Fig. 3)).

The patients were presented to a multidisciplinary committee and indicated for surgery. The surgical procedure was either local resection – TSA (Fig. 4A, 4B) or PD. TSA was preferred in the early tumor stage or in polymorbid

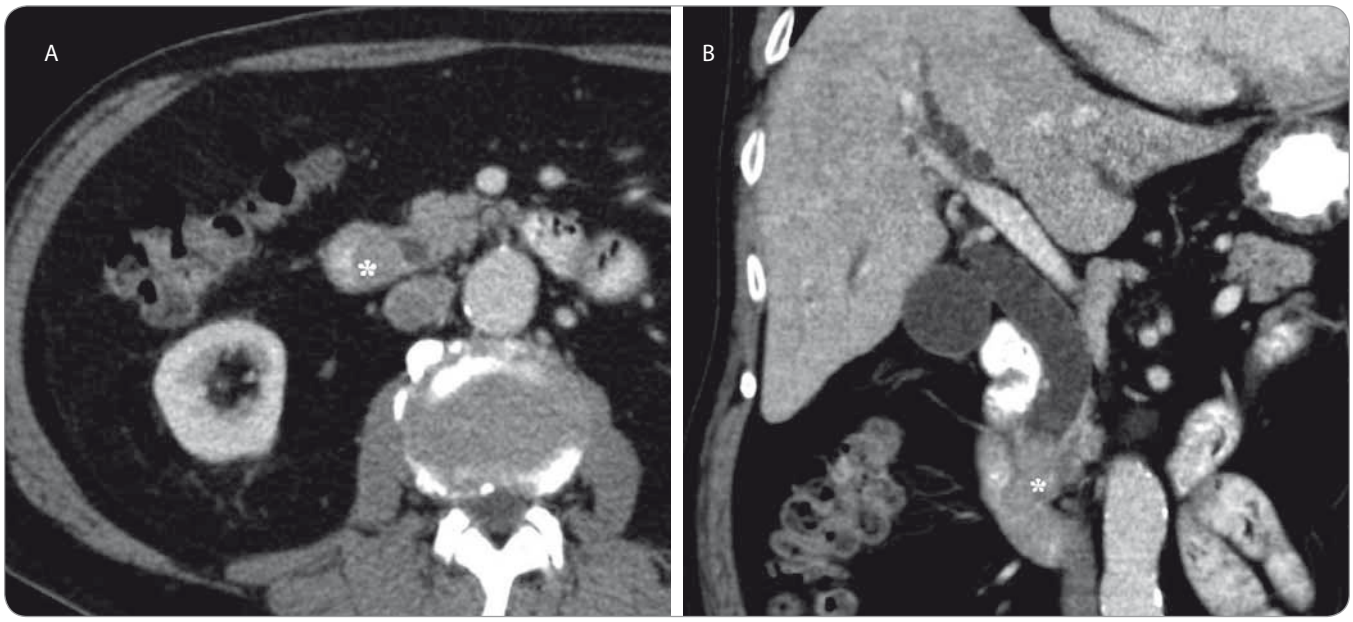


Fig. 2. An invasive ampullary carcinoma.
A. Contrast enhanced CT, portal venous phase. A homogeneous enhancing soft tissue mass (asterisk) protruding to lumen of duodenum.
B. Coronal multiplanal reconstruction shows polypoid like periampullary tumor (asterisk) obstructing distal common bile duct. Note the upstream dilatation of common bile duct and intrahepatic bile ducts.

patients. The main retrospectively measured parameters besides the type of surgery were: 30 days morbidity and mortality rate, definitive histologic result (lymph node metastasis, tumor grading, resections margins, perineural, angio or lymphovascular invasion) and subsequent oncologic therapy. Specimens after PD were dissected according to the standardized Leeds Pathology Protocol (LEEPP). Exclusion criteria were patients with inoperable local advanced tumor spreading or presence of distant metastases.

A literature research taking into account the last 15 years was performed (in MEDLINE, PubMed and Google Scholar databases). Studies and reviews focusing on diagnostics, endoscopic and mainly surgical treatment of the ampullary adenocarcinomas were searched.

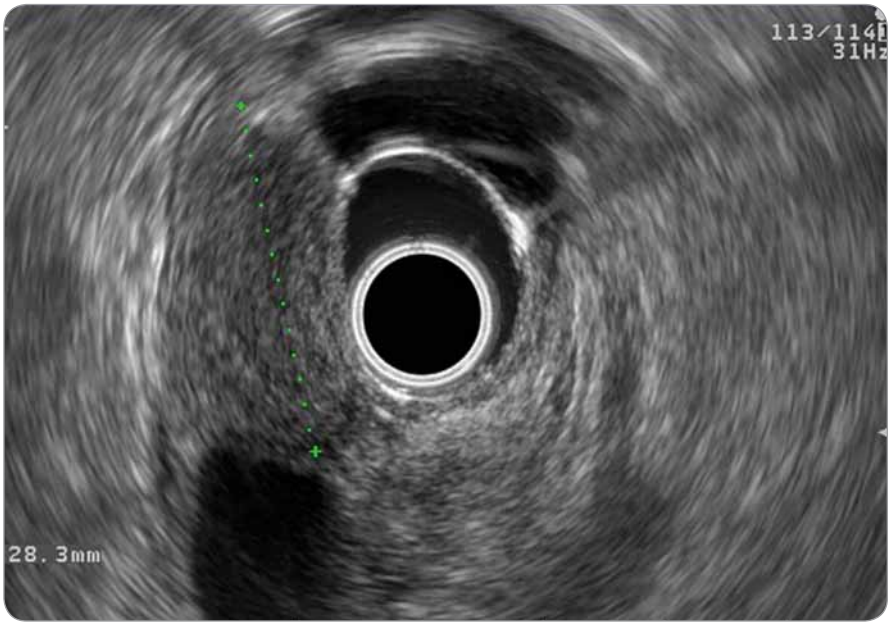


Fig. 3. Endoscopic ultrasonography view of the ampullary tumor.

Results

A total of 17 patients who underwent surgical resection of tumorous neoplasia of ampulla of the Vater were included. The group of patients consisted of 8 males and 9 females, with an average age 62.8 years. In total, 47% of the patients were classified as ASA I-II (American Society of Anesthesiologist risk score), 53% of the patients as ASA III–IV. Basic characteristics of the patients are summarized in Tab. 1.

TSA was performed in 8 patients and PD in 9 cases. The histology section showed the diagnosis of adenoma with high-grade dysplasia (Fig. 5A) in 4 patients, in 13 cases the adenocarcinoma of ampulla of the Vater was confirmed (Fig. 5B). All patients with adenoma with high-grade dysplasia underwent TSA. Another 4 patients treated with TSA had adenocarcinomas in early T stage or in stage T2 (3× T1,

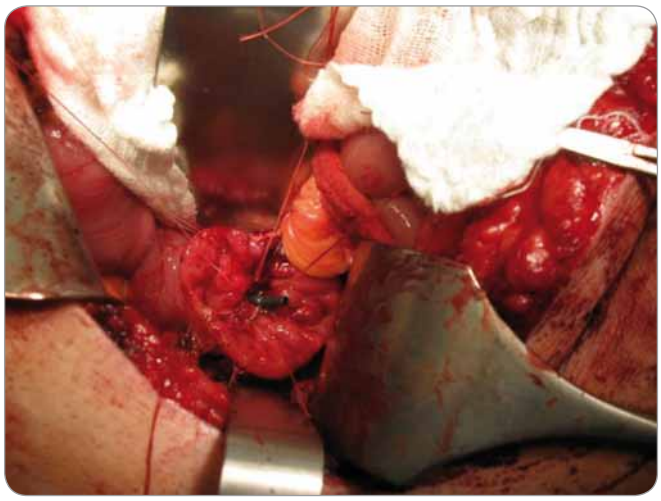


Fig. 4A. Intraoperative view during transduodenal surgical ampullectomy – duodenal incision.

Fig. 4B. Intraoperative view during transduodenal surgical ampullectomy after resection of the tumor with duodeno-biliary stent.

Tab. 1. Basic characteristics of patients.

Variable	Number of cases, n = 17 (%)
sex	
male	8 (47)
female	9 (53)
age	62.8*
BMI	27.8*
ASA	
I–II	8 (47)
III–IV	9 (53)

* average

BMI – body mass index, ASA – American Society of Anesthesiologist risk score

Tab. 2. Histology results, total number of adenocarcinomas (n = 13).

Variable	Ampullectomy (n = 4)	Pancreaticoduodenectomy (n = 9)
T-stage		
T1	3	1
T2	1	3
T3	0	3
T4	0	2
grade		
well	3	2
moderately	1	6
poorly/undifferentiated	0	2
LN (examined)		
1–5	–	0
6–10	–	2
11–15	–	2
16–20	–	4
≥ 21	–	1
LN (positive)		
1–5	–	5
6–10	–	1
11–15	–	0
16–20	–	0
≥ 21	–	0
LN		
examined (median/average)	–	16/14.2
positive (median/average)	–	2/2.5
tumor invasion		
vascular	0	0
lymphatic	1	0
perineural	0	1
resection margins		
positive	0	0
negative	4	9

LN – lymph node

Tab. 3. Summary of complications within 30 days, total number of procedures (n = 17).

Type of complication	Number of cases (%)	TSA (n = 8)	PD (n = 9)
wound infection	3 (17.6)	2	1
anastomotic leakage (pancreatic)*	1 (11.1)	–	1
anastomotic leakage (biliary)*	1 (11.1)	–	1
postoperative bleeding	2 (11.7)	2	0
bronchopneumonia	1 (5.8)	0	1
ARDS	1 (5.8)	0	1
clostridium colitis infection	2 (11.7)	1	1
other	1 (5.8)	1	0

In one patient more types of complications can combine.
* total number of procedures (n = 9)
TSA – transduodenal surgical ampullectomy, PD – pancreaticoduodenectomy, ARDS – acute respiratory distress syndrome

1× T2). All of these 4 patients were in ASA III–IV group. Generally, the patients treated with PD had a more locally advanced T stage (mostly T2–T4) and grading of these tumors was less differentiated. The median number of examined lymph nodes was 16 after PD procedure. Six (70%) from 9 patients had positive metastatic lymph nodes. The resection margins were negative in all sections. For complete histology results see Tab. 2.

Summary of all post-operative complications within 30 days can be seen in Tab. 3 (divided by the type of procedure). The distribution by the Clavien-Dindo classification [11] was also counted. The most common complication was the surgical site infection in 3 patients (17.6%). The intervention under general anesthesia (grade 3b – wound infection after PD and post-operative bleeding from duodenotomy after TSA) was needed in 2 cases (11.7%). Other severe complications were pancreatic and biliary leakage (grade 3a) which occurred in the same patient. The 30 days mortality rate (grade 5) was found in 5.8% of patients. The patient died due to a progress of renal failure and acute respiratory distress syndrome after PD.

The adjuvant oncologic treatment was indicated in 8 patients (a total of 13 patients with adenocarcinoma). The preferred adjuvant therapy was a combination of chemoradiotherapy (6 patients), 2 patients had chemotherapy. Clinical follow-up was indicated in 5 cases.

Discussion

Adecarcinomas of the ampulla of the Vater are quite uncommon in comparison with other gastrointestinal tumors. It is therefore difficult to organize large prospective studies and research to collect important data for surgical treatment and current data are insufficient.

Surgical resection (R0 resection) remains curative treatment in ampullary adenocarcinomas; however, its radicality is still discussed. PD is respected as a radical surgical procedure with a good

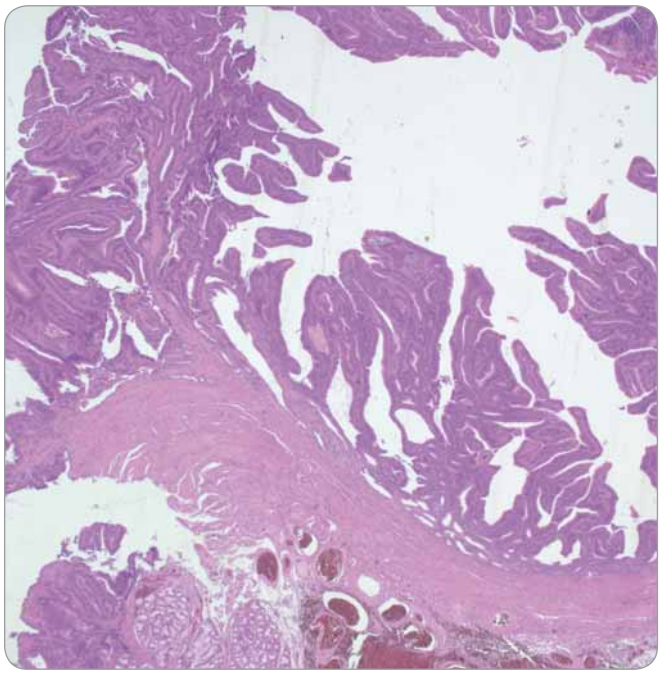


Fig. 5a. Histological section, adenoma with high-grade dysplasia of the ampulla of vater, HE 50×.

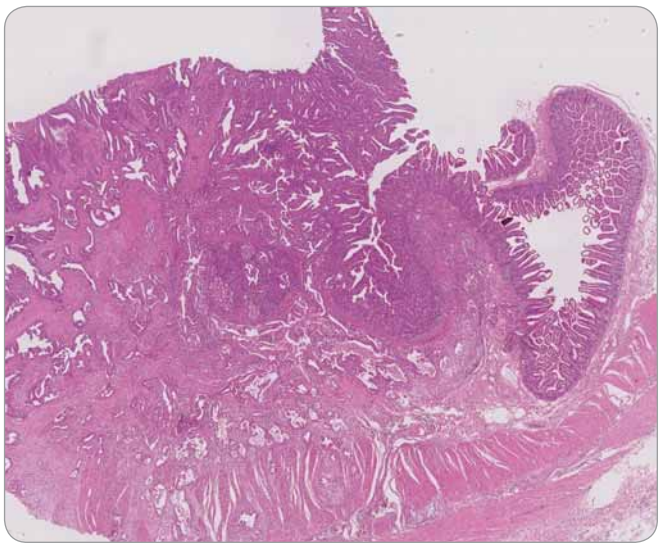


Fig. 5b. Histological section, adenocarcinoma of the ampulla of vater infiltrating the duodenal wall, HE 10×.

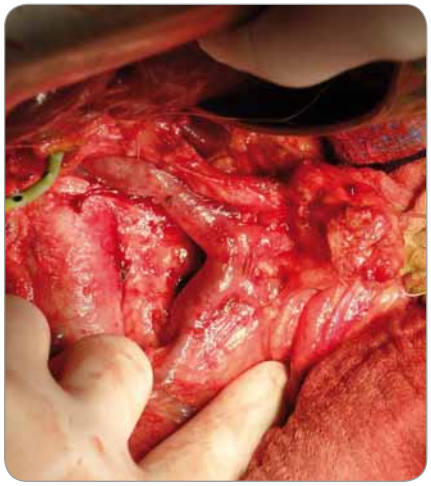


Fig. 6. Intraoperative view – post resection phase of pancreatico-duodenectomy with standard lymphadenectomy.

long-term survival rate, even though it is still connected with high post-operative complications and mortality rate. Contrary to PD, TSA presents a less invasive method with a reduced morbidity and mortality. Nevertheless, lymphadenectomy is not performed during TSA, and the patient can have an increased risk of lymph node metastasis and recurrence of the disease.

Due to an earlier clinical presentation of ampullary adenocarcinomas, resection rates for most patients are much higher than other periampullary carcinomas. Curative surgery is possible in approximately 80% of cases at the time of diagnosis of ampullary cancer compared to pancreatic adenocarcinoma where the resectability rate is around 20% [3,12]. The resectability in the case of PD procedure depends on exclusion of the metastatic dissemination and spreading to surrounding organs and arteries (superior mesenteric artery, coeliac trunk) [10]. Ampullary adenocarcinoma has a better long-term prognosis when compared to pancreatic adenocarcinoma or extrahepatic bile duct carcinoma [13]. Choi et al. [14] reported a 59.9% overall 5-year survival rate after R0 resection. The reason seems to be due a higher resectability rate and less aggressive tumor characteristics comparison to other periampullary cancer [3,15,16].

The extend and radicality of the resection in the case of ampullary adenocarcinomas has been discussed in recent years. Due to its low incidence, it is difficult to perform a prospective study with a large number of patients. Few authors consider TSA feasible in T1/T2 stage, with a maximum tumor size of 2 cm or less and without lymph node metastasis [2,17,18].

Most authors recommend a radical PD in T1 stage due to a high risk of lymph nodes metastasis [2,19,20]. In 2015, Lee et al. [21] reported a high local recurrence rate after TSA in T1 stage and therefore indicated TSA as unsuitable. The rate of lymph node metastasis was 10% after PD in T1 stage.

Negative prognostic factors for long-term survival have been reported as an advanced T stage, poorly differentiated tumor and perineural or perivascular spreading [3,21]. However, most authors coincide that positive lymph node involvement seems to be the most important factor for long-term survival in patients after resection for ampullary adenocarcinoma [3,14,19,22].

Lymphadenectomy is performed during the PD procedure (Fig. 6), and due to this evidence, PD seems to be superior in long-term survival against TSA [14]. Moreover, in our group of performed PD, we observed a metastatic lymph node involvement in high number, specifically in 70%.

The specimens after PD were evaluated according to a LEEPP [23,24]. The high number of total examined lymph nodes (median 16) in our group seems to be due to LEEPP and its using the axial slicing technique [25]. In our group of ampullary adenocarcinoma, we achieved R0 resection in all PD specimens, which corresponds with the article published by Menon et al. [26], where R1 resection rate was significantly lower in ampullary adenocarcinoma compared to pancreatic cancer.

Otherwise, PD is still associated with a high rate of post-operative morbidity and mortality. Even in high-volume centers, mortality of pancreatobiliary surgery is around 5% [27]. The most severe post-operative complications after PD are pancreatic fistula and post-operative bleeding. Despite improved surgical techniques, morbidity after PD is nowadays reaching up to 60% [10,20]. Morbidity rate in our group of performed PD was 44% (four patients had a post-operative complication in PD group). In our group of patients, the rate of post-operative complications between TSA and PD seems to be comparable, although mortality rate was higher in PD group. However, because of a small patient cohort, this value cannot be evaluated as significant.

TSA presents a less radical surgical procedure, with reduced post-operative complications and mortality rate compared to PD [2,20]. Due to lower mortality and morbidity, TSA should be considered individually in elderly or polymorbid patients [2,18,20].

In periampullary tumors EUS is superior to CT in evaluating T stage, regional lymph node metastasis or major vascular invasion, therefore EUS is crucial for deciding between endoscopic or surgical treatment [5,6,28–30]. Also, EUS (Fig. 3) had a crucial role in deciding if TSA is feasible in our group of patients or PD is necessary due to an advanced T stage or regional lymph node metastasis. CT is rather favorable in excluding distant metastasis.

As mentioned previously, ampullary adenocarcinoma is a less frequent malignancy of gastrointestinal tract. Due to the rarity of the disease, there are no estimated clear guidelines for adjuvant treatment of the adenocarcinoma of the ampulla of Vater by oncologic committees [31]. Moreover, approaches are different in the US and in Europe. Adjuvant oncologic therapy should be considered if risk factors occur (positive lymph nodes, positive resection margins, unfavorable grading, perineural, angio or lymphovascular invasion) [3,12]. With regard to TNM staging, tumor grade, angio or lymphagio invasion, resection margins, performance status and experiences of the oncologic center, adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy must be always considered [31]. Nevertheless, it is necessary to approach each patient individually, taking into account his overall health condition, polymorbidity and patient's choice. From our group of 13 patients with adenocarcinoma,

8 patients had adjuvant oncologic therapy, out of which 2 underwent chemotherapy and 6 a combination of chemoradiotherapy.

Ampullary adenocarcinoma can be divided histopathologically into intestinal and pancreaticobiliary subtype. This seems to be a significant prognostic factor [31,32]. Chang et al. [32] in his cohort showed prognostic diversity in these subtypes. Patients with histomolecular pancreaticobiliary phenotype had a poor prognostic outcome. Patients from the group of intestinal phenotype without lymph node metastasis achieved on the contrary an excellent prognosis.

Another new study is pointing to a mutational status of *KRAS* in predicting a poor outcome in ampullary adenocarcinoma patients. Especially $KRAS^{G12D}$ mutations were connected with a worse prognosis, and the authors noted that these patients may benefit from adjuvant therapy [33].

The limitations of our presented study are retrospective data collection, total number of patients and impossibility to evaluate a long-term survival rate due to a short observation interval. However, caused by the rarity of this diagnosis, we consider these data as relevant to share.

Conclusion

Ampullary adenocarcinomas have a better long-term survival than other tumors from the subhepatic area (pancreas, bile duct). Due to their earlier clinical presentation, curative resection rate is higher. PD remains a standard and is recommended as the surgical treatment of ampullary adenocarcinoma. TSA is suitable in premalignant lesions. In high-risk or polymorbid patients, TSA is feasible in early tumor stage (T1/T2). EUS is significant in decision making of the surgical type of procedure (TSA or PD).

References

1. Duffy JP, Hines OJ, Liu JH et al. Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of Vater: fifty-five consecutive resections. Arch Surg 2003; 138(9): 941–950. doi: 10.1001/archsurg.138.9.941.
2. Feng J, Zhou X, Mao W. Prognostic analysis of carcinoma of the ampulla of Vater: pancreaticoduodenectomy versus local resection. Hippokratia 2012; 16(1): 23–28.
3. Klein F, Jacob D, Bahra M et al. Prognostic factors for long-term survival in patients with ampullary carcinoma: the results of a 15-year observation period after pancreaticoduodenectomy. HPB surgery 2014; 970234. doi: 10.1155/2014/970234.
4. Pittayanon R, Imraporn B, Rerknimitr R et al. Advances in diagnostic endoscopy for duodenal, including ampullary, adenoma. Dig Endosc 2014; 26 (Suppl 2): 10–15. doi: 10.1111/den.12244.
5. De Palma GD. Endoscopic papillectomy: Indications, techniques, and results. World J Gastroenterol 2014; 20(6): 1537–1543. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1537.
6. Gaspar JP, Stelow EB, Wang AY. Approach to the endoscopic resection of duodenal lesions. World J Gastroenterol 2016; 22(2): 600–617. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.600.
7. Kakushima N, Kanemoto H, Tanaka M et al. Treatment for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. World J Gastroenterol 2014; 20(35): 12501–12508. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12501.
8. Schneider L, Contin P, Fritz S et al. Surgical ampullectomy: an underestimated operation in the era of endoscopy. HPB 2016; 18(1): 65–71. doi: 10.1016/j.hpb.2015.07.004.
9. Ceppa EP, Burbridge RA, Rialon KL et al. Endoscopic versus surgical ampullectomy: an algorithm to treat disease of the ampulla of Vater. Ann Surg 2013; 257(2): 315–322. doi: 10.1097/SLA.0b013e318269d010.
10. Ryska M, Hrabal P. Malignant tumours of the duodenum. Rozhl Chir 2015; 94(12): 497–503.
11. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004; 240(2): 205–213.
12. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2014; 112–115. doi: 10.14694/EdBook AM.2014.34.112.
13. Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. Klin Onkol 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
14. Choi SB, Kim WB, Song TJ et al. Surgical outcomes and prognostic factors for ampulla of Vater cancer. Scand J Surg 2011; 100(2): 92–98. doi: 10.1177/145749691110000205.
15. Sudo T, Murakami Y, Uemura K et al. Prognostic impact of perineural invasion following pancreatoduodenectomy with lymphadenectomy for ampullary carcinoma. Dig Dis Sci 2008; 53(8): 2281–2286. doi: 10.1007/s10620-007-0117-6.
16. Qiao Q, Zhao Y, Ye M et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. World J Surg 2007; 31(1): 137–143. doi: 10.1007/s00268-006-0213-3.
17. Gao Y, Zhu Y, Huang X et al. Transduodenal ampullectomy provides a less invasive technique to cure early ampullary cancer. BMC Surg 2016; 16(1): 36. doi: 10.1186/s12893-016-0156-z.
18. Ostojic SM, Knezevic DR, Perisic M et al. The importance of choice of resection procedures in T1 and T2 stage of carcinoma of the ampulla of Vater. J BUON 2015; 20(5): 1206–1214.
19. Amini A, Miura JT, Jayakrishnan TT et al. Is local resection adequate for T1 stage ampullary cancer? HPB 2015; 17(1): 66–71. doi: 10.1111/hpb.12297.
20. Song J, Liu H, Li Z et al. Long-term prognosis of surgical treatment for early ampullary cancers and implications for local ampullectomy. BMC Surg 2015; 15: 32. doi: 10.1186/s12893-015-0019-z.
21. Lee H, Park JY, Kwon W et al. Transduodenal ampullectomy for the treatment of early-stage Ampulla of Vater Cancer. World J Surg 2016; 40(4): 967–973. doi: 10.1007/s00268-015-3316-x.
22. Solaini L, Jamieson NB, Metcalfe M et al. Outcome after surgical resection for duodenal adenocarcinoma in the UK. Br J Surg 2015; 102(6): 676–681. doi: 10.1002/bjs.9791.
23. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. Br J Surg 2006; 94(1): 1232–1237. doi: 10.1002/bjs.5738.
24. Hlavsa J, Prochazka V, Mazanec J et al. Standardization of pancreatic cancer specimen pathological examination. Rozhl Chir 2014; 93(3): 132–138.
25. Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. HPB 2009; 11(4): 282–289. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00055.x.
26. Menon KV, Gomez D, Smith AM et al. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). HPB 2009; 11(1): 18–24. doi: 10.1111/j.1477-2574.2008.00013.x.
27. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. HPB 2008; 10(1): 58–62. doi: 10.1080/13651820701883148.
28. Chathadi KV, Khashab MA, Acosta RD et al. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. Gastrointest Endosc 2015; 82(5): 773–781. doi: 10.1016/j.gie.2015.06.027.
29. Askew J, Connor S. Review of the investigation and surgical management of resectable ampullary adenocarcinoma. HPB 2013; 15(11): 829–838. doi: 10.1111/hpb.12038.
30. Kunovský L, Kala Z, Hlavsa J et al. Tumory duodena jako vzácná diagnóza – naše zkušenosti za posledních 5 let. XL. brněnské onkologické dny a XXX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky 27.–29. 4. 2016, Brno Klin Onkol 2017; 30 (Suppl 1): S94.
31. Ghosn M, Kourie HR, El Rassy E et al. Where does chemotherapy stands in the treatment of ampullary carcinoma? A review of literature. World J Gastrointest Oncol 2016; 8(10): 745–750. doi: 10.4251/wjgo.v8.i10.745.
32. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. J Clin Oncol 2013; 31(10): 1348–1356. doi: 10.1200/JCO.2012.46.8868.
33. Valsangkar NP, Ingkakul T, Correa-Gallego C et al. Survival in ampullary cancer: potential role of different KRAS mutations. Surgery 2015; 157(2): 260–268. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.092.

Pacientka se třemi *EGFR* mutacemi – postupný rozvoj rezistence na předchozí cílenou léčbu

Patient with Three *EGFR* Mutations – Gradual Development of Resistance to Previous Targeted Treatment

Svatoň M.[1], Pešek M.[1], Baxa J.[2], Mukenšnabl P.[3], Benešová L.[4], Minárik M.[4,5]

[1] Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň
[2] Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň
[3] Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň
[4] Genomac výzkumný ústav, s. r. o.
[5] Katedra analytické chemie, PřF UK v Praze

Souhrn

Východiska: Pacienti se senzitivními *EGFR* mutacemi jsou již standardně léčeni tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) 1. a 2. generace. Nicméně na tyto preparáty vzniká po čase rezistence, která je u více než poloviny případů zapříčiněna *EGFR* rezistentní mutací T790M. Osimertinib je nová léčebná možnost, jak ji překonat. Bohužel i na tento preparát po několika měsících léčby vzniká rezistence. Jednou z jejích příčin je *EGFR* mutace C797S, o které pojednává naše kazuistika. ***Případ:*** Naše kazuistické sdělení přináší průkaz postupného vývoje rezistence k EGFR-TKI u pacientky s delecí na exonu 19 genu *EGFR*. Nejprve na základě získané mutace T790M při léčbě afatinibem a posléze na podkladě mutace C797S při terapii osimertinibem. Též se věnujeme úvahám o překonání této rezistentní mutace jak pomocí EGFR-TKI 4. generace, tak i případnými alternativními postupy (chemoterapie, imunoterapie, kombinace EGFR-TKI starších generací). Rovněž zmiňujeme vzácný případ nemocné s metastázami na peritoneu po předchozí léčbě osimertinibem. Tento nepříznivý stav jsme se vzhledem k již zhoršenému výkonnostnímu stavu nemocné pokusili ovlivnit erlotinibem, který neumožňoval podání chemoterapie. Jsou doložené případy, kdy erlotinibem byli úspěšně léčeni pacienti s peritoneálními metastázami a též nemocní s *EGFR* mutací C797S po progresi na afatinibu. To však v našem případě nenastalo, patrně pro přetrvávající *EGFR* mutaci T790M. ***Závěr:*** V naší kazuistice erlotinib nejevil účinnost po progresi na osimertinibu. Jedinou možnou léčbou se v tomto případě prozatím jeví chemoterapie u pacientů v dobrém klinickém stavu. TKI nové generace procházejí nadějným vývojem.

Klíčová slova

EGFR – delece na exonu 19 – mutace T790M – mutace C797S – afatinib – osimertinib

Projekt byl podpořen grantem AZV 17-30748A.

This project was supported by grant AZV 17-30 748A.

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. Martin Svatoň
Klinika pneumologie a ftizeologie
LF UK a FN Plzeň
Edvarda Beneše 1128/13
305 99 Plzeň
e-mail: svatonm@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 12. 9. 2017
Přijato/Accepted: 12. 10. 2017

doi: 10.14735/amko201853

Summary

Background: Patients with sensitive *EGFR* mutations are already being treated with first and second generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs). However, resistance to these drugs occurs over time, and over half of all cases is caused by a mutation (T790M) in the *EGFR* kinase domain. Osimertinib offers a new treatment option that overcomes this problem. Unfortunately, resistance to this drug also develops after several months of treatment and is caused by another mutation (C797S) in EGFR. ***Case report:*** Our case report provides evidence for the progressive development of EGFR-TKI resistance in a patient with a deletion of exon 19 in the *EGFR* gene. First, based on a mutation (T790M) identified after afatinib treatment and a subsequent mutation (C797S) mutation identified after osimertinib treatment . We mention overcoming this resistance (C797S) mutation by using 4th generation EGFR-TKI and other alternative procedures (chemotherapy, immunotherapy, and combinations of older EGFR-TKI generations). We also mention a rare case of peritoneal metastasis that occurred after previous treatment with osimertinib that we attempted to ameliorate by using erlotinib because the impaired condition of the patient did not allow treatment by chemotherapy. There are documented cases in which erlotinib has been successfully given to patients with peritoneal metastases and patients with the *EGFR* mutation C797S following progression to afatinib. This was not the case in our patient, probably because of the remaining *EGFR* mutation T790M. ***Conclusion:*** In our case report, erlotinib did not show efficacy after progression to osimetinib. Nowadays, chemotherapy is the only possible treatment in patients with good a performance status. The next-generation of TKIs are undergoing promising developments.

Key words

EGFR – deletion on exon 19 – mutation T790M – mutation C797S – afatinib – osimertinib

Úvod

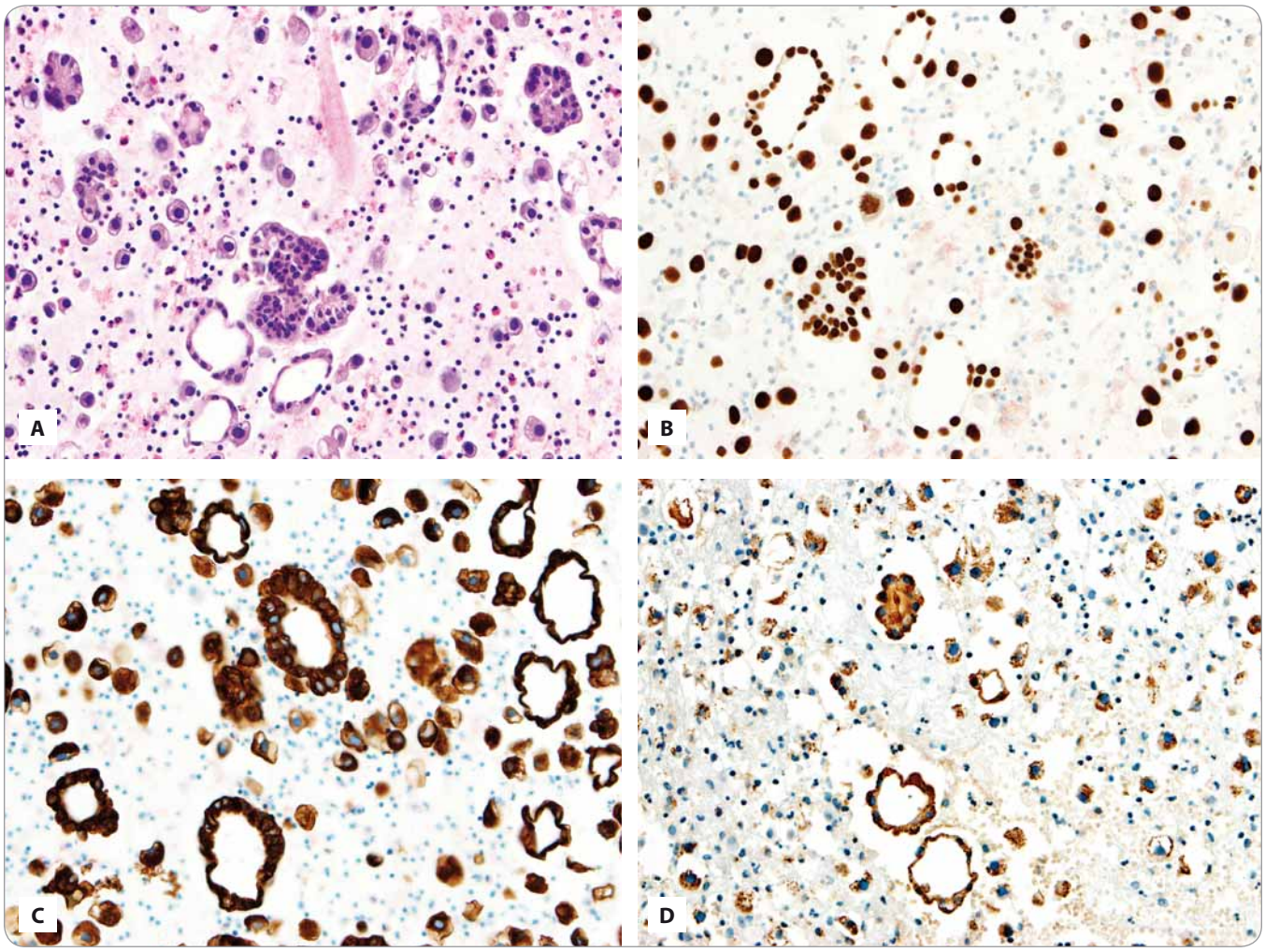
Cílená léčba přinesla v posledních letech výrazné prodloužení doby přežití i zlepšení kvality života pacientů s generalizovanými plicními adenokarcinomy [1]. Prvními cílenými preparáty byly tyrozinkinázové inhibitory (TKI) mířící na mutovaný gen *EGFR* [1]. Jejich nedostatkem byla jednak horší citlivost na tzv. vzácné *EGFR* mutace, jednak postupný rozvoj rezistence do obvykle 1 roku léčby [2,3]. Toto se snažil překonat afatinib, TKI 2. generace, který díky ireverzibilní vazbě na *EGFR* prokázal o něco nadějnější výsledky ve srovnání s 1. generací [2,4]. Nicméně ani u něj se nepodařilo zabránit rozvoji rezistence, zejména v souvislosti s mutací T790M [5]. Tuto překážku překonal až osimertinib, TKI 3. generace, ale i u něj se rozvíjí postupem času rezistence k léčbě [6]. Jednou z možností je i *EGFR* mutace C797S. O tomto případu pojednává i naše sdělení. Dle našich znalostí jde o první publikovanou práci o prokázané rezistenci k osimertinibu na podkladě mutace C797S v ČR.

Kazuistika

Dvaačtyřicetiletá žena, exkuřačka (celkem cca 10 krabičkoroků), vyjma kožní formy psoriázy vážněji nestonající, se dostavila v září 2015 na Kliniku pneumologie a ftizeologie FN Plzeň pro námahovou dušnost, subfebrilie, kašel s mírnou hemoptýzou a bolestí na pravém boku. Vzhledem k elevaci zánětlivých parametrů a vstupnímu skiagramu plic bylo zprvu uzavíráno jako oboustranná pneumonie s pravostranným výpotkem. Ten byl punktován a byla zahájena empirická antibiotická terapie, též byla nastavena symptomatická léčba přidružených obtíží. Nález na skiagramu plic se však nelepšil, v mezidobí byly z výpotku charakteru exsudátu cytologicky určeny atypické buňky, kdy k vyloučení malignity bylo doporučeno provedení cytobloku. Pro recidivující výpotek byla následně provedena hrudní drenáž. V cytobloku byl popsán adenokarcinom plicního původu (obr. 1) s geneticky prokázanou *EGFR* delecí na exonu 19 (Glu746_Ala750del), *KRAS* mutace ani *ALK* translokace nebyly prokázány. V rámci stagingu bylo doplněno PET/CT, kde byl popsán rozsáhlý, metabolicky aktivní infiltrát tumorózního vzhledu v horním a středním laloku pravé plíce s oboustrannými plicními a pleurálními metastázami, dále postižení oboustranných hilových, mediastinálních a krčních uzlin a suspektní metastáza v játrech. Bronchoskopicky byly prokázány extramurální stenózy odstupů pravého horního a středního bronchu. Z odebraných vzorků byl potvrzen plicní adenokarcinom. Následně bylo přistoupeno k talkáži pravé pohrudniční dutiny. Onemocnění bylo stážováno jako T4N3M1b, stadium IV, stav výkonnosti nemocné ECOG PS 1 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

V říjnu 2015 byla zahájena léčba afatinibem. Již po měsíci léčby došlo k částečné regresi nálezu na skiagramu plic i subjektivnímu zlepšení bolestí na hrudi (s možností vysazení silného opiátu) a námahové dušnosti. Z nežádoucích účinků (NÚ) léčby se objevil lehký průjem (stupně 1–2) a vyrážka (stupně 2). Částečná regrese tumoru byla potvrzena i následným CT vyšetřením (regrese primárního tumoru, lymfadenopatie neregistrována, metastázy stacionárního vzhledu). Průjmy byly účinně korigovány loperamidem, pro trvající vyrážku a nově vzniklá paronychia na dvou prstech horních končetin (stupně 2) byla nabrána hladina afatinibu, která byla v normě. Obtíže proto byly řešeny symptomaticky ve spolupráci s Dermatovenerologickou klinikou FN Plzeň s dobrým efektem nastavené medikace a laserového ošetření paronychií. Kontrolní CT v květnu 2016 dle kritérií RECIST bylo hodnoceno jako ještě stabilní onemocnění, bylo proto pokračováno v léčbě afatibem až do července 2016. Tehdy CT již prokázalo jednoznačnou progresi nálezu dle RECIST kritérií, navíc se zhoršily i popisované obtíže nemocné, afatinib byl vysazen, doba do progrese onemocnění (progression-free survival – PFS) dosáhla 8 měsíců.

Byla provedena kontrolní bronchoskopie s rebiopsií ze stenotických odstupů pravého horního bronchu. Geneticky byla prokázána jak původní *EGFR* delece na exonu 19, tak nově i rezistentní mutace T790M na exonu 20. Terapie osimertinibem však nebyla v této době v ČR dostupná, a proto byla zahájena 2. linie léčby pomocí chemoterapie pemetrexedem. K další progresi nálezu ale došlo již koncem srpna 2016, kdy nejenže se



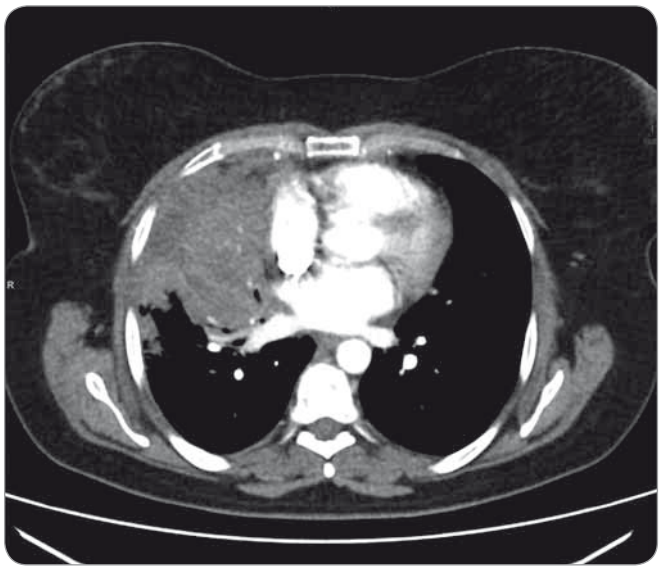
Obr. 1. A. Výrazně buněčný řez z cytobloku s četnými buňkami adenokarcinomu plic buď jednotlivými nebo tvořícími dilatované tubulární a papilární struktury (barvení hematoxylin eozin).
B. Imunohistochemický průkaz TTF 1 v buňkách plicního adenokarcinomu.
C. Imunohistochemický průkaz cytokeratinu 7 v buňkách plicního adenokarcinomu.
D. Imunohistochemický průkaz napsinu A v buňkách plicního adenokarcinomu.

TTF 1 – tyreoidní transkripční faktor 1

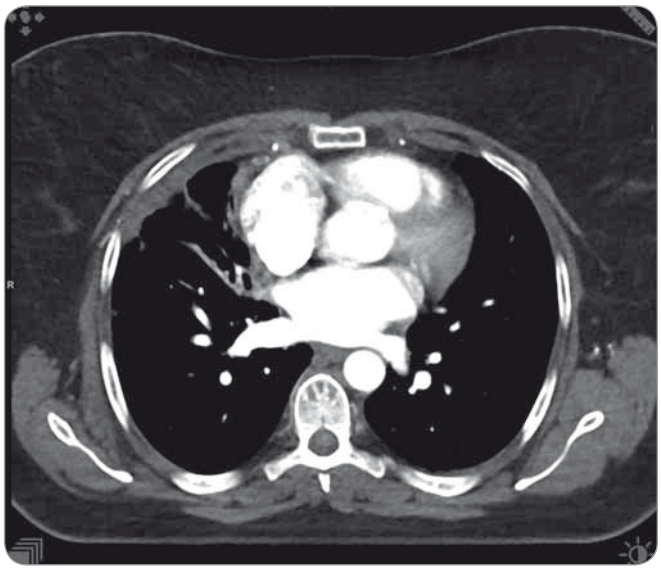
objevila atelektáza středního laloku při progresi primární tumorózní infiltrace, ale byly patrné i nové plicní metastázy (obr. 2). Navíc došlo k zvýraznění bolestí nemocné a váhovému úbytku (o 2,5 kg) při nechutenství pacientky, léčba byla dále komplikována rozvojem parézy nervus peroneus vlevo. Terapie pemetrexedem byla proto ukončena, neurolog doporučil rehabilitační cviky, váhový úbytek byl korigován sippingem.

Počátkem září 2016 se podařilo pro pacientku získat osimertinib. Již po měsíci léčby došlo k výrazné regresi nálezu na skiagramu plic, kterou následně potvrdilo i CT vyšetření (výrazné zmenšení tumorózní infiltrace v pravé plíci, výrazné zmenšení ložisek bilaterálně v plicích, parciální regrese atelektázy středního laloku – obr. 3). Subjektivně došlo k ústupu veškerých předchozích obtíží, pacientka opět aktivně sportovala. Jako NÚ osimertinibu se objevila mírná vyrážka (stupně 1) a paronychium jednoho prstu horní končetiny (stupně 2), oboje bylo úspěšně řešeno s kožním lékařem. Počátkem února 2017 se stav nemocné opět zhoršil, objevil se bolestivý ascites s opětovnou dušností. Cytologické vyšetření z punktátu ascitu prokázalo buňky plicního adenokarcinomu. Bylo proto indikováno kontrolní PET/CT vyšetření (obr. 4), které potvrdilo metastazování na peritoneum a omentum, navíc se objevil objemný pleurální výpotek vlevo. Výpotek byl punktován s též nálezem maligních buněk vzhledu adenokarcinomu. Doplněné genetické vyšetření prokázalo přetrvání obou předchozích *EGFR* mutací (delece na exonu 19, bodová mutace T790M na exonu 20) a navíc mutaci C797S na exonu 20 (metodika stanovení popsána níže). Léčba osimertinibem byla proto po 5 měsících ukončena.

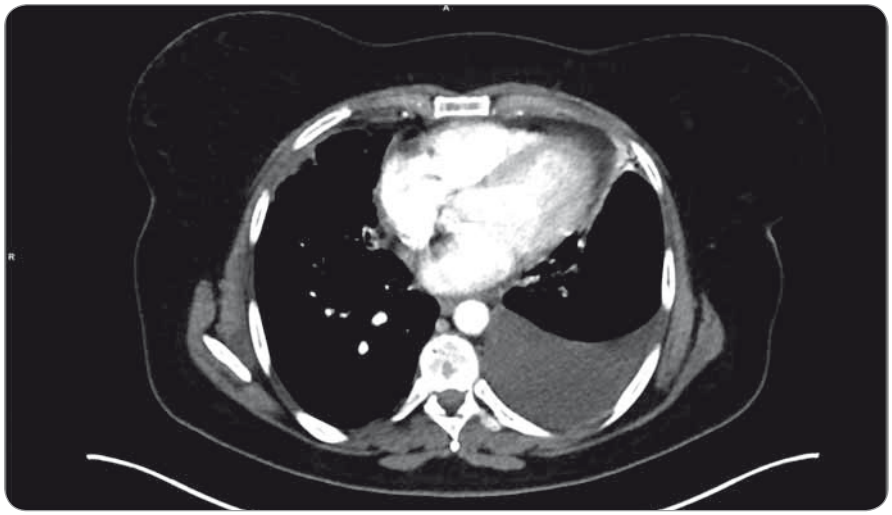
Dále byl zvažován pokus o zahájení další linie chemoterapie. Stav pacientky však výrazně progredoval a v březnu 2017 byla přijata na naši kliniku pro bolesti zad, nechutenství, zvracení, dysurie a otoky dolních končetin. Laboratorně



Obr. 2. CT nález s progresí onemocnění při ukončení terapie pemetrexedem.



Obr. 3. Parciální regrese nálezu na CT při terapii osimertinibem.



Obr. 4. PET/CT nález po progresi na léčbě osimertinibem.

byly průkazné známky renální insuficience a elevace zánětlivých parametrů s výraznou leukocytózou. Byla upravována symptomatická léčba a podávána empiricky antibiotická terapie. Po stabilizaci stavu pacientky (s ECOG PS2) a částečném zlepšení laboratorních hodnot byla zahájena terapie erlotinibem při vědomí přetrvávání senzitivní mutace v genetickém preparátu a odstupu od léčby afatinibem. Avšak po krátké době musela být nemocná znovu hospitalizována pro dehydrataci s těžkými průjmy (stupně 3–4). Navíc došlo opětovně k renální insuficienci (v.s. prerenální) a nárůstu zánětlivých parametrů s extrémní leukocytózou (85,10 × 9/l) a elevací alkalické fosfatázy (alkaline phosphatase – ALP) a laktát dehydrogenázy (LD) suspektně při infiltraci kostní dřeně (jednoznačně neprokázáno). I přes celkovou léčbu stav nemocné nadále progredoval a pacientka koncem března 2017 zemřela.

Metodika „tekuté biopsie“

Řídící *EGFR* mutace byly vyšetřovány pomocí tekuté biopsie ze 2 ml periferní krve pacienta odebírané do zkumavky obsahující stabilizační činidlo (OncoCEDNA, Carolina Biosystems, CZ). Po dodání vzorků do laboratoře byla z extrahované plazmy izolována DNA s využitím kitu QIAamp® Circulating Nucleic Acid Kit (Qiagen, Německo). Vlastní detekce mutací v izolovaném DNA materiálu byla založena na potlačení amplifikace nenádorové DNA složky pomocí metodiky Target-Selector ctDNA assay (Biocept, San Diego, Spojené státy) a následné specifické amplifikace a sekvenace cirkulující nádorové DNA (ctDNA) [7]. Tento postup vykazuje citlivost umožňující detekci jediné mutované kopie DNA v ml plazmy.

Diskuze

EGFR-TKI 1. a 2. generace přinášejí u pacientů se senzitivnímu *EGFR* mutacemi (delece na exonu 19, mutace L858R na exonu 21) výrazné prodloužení PFS ve srovnání se standardně podávanou chemoterapií [1]. Afatinib navíc prokázal u delece na exonu 19 i prodloužení celkového přežití a dle studie LUX-Lung 7 se zdá být o něco účinnější ve srovnání s gefitinibem [1,4]. U křehkých či špatně spolupracujících pacientů mohou budit obavu některé jeho NÚ [2], což však nebyl případ naší nemocné. I u ní se objevily očekávané průjmy, vyrážka a paronychia nízkého stupně závažnosti, ale při podpůrné medikaci se je podařilo dobře zkorigovat, v čemž má dle našich zkušeností neocenitelnou roli správná edukace nemocné před zahájením léčby.

Mutace T790 je nejčastějším zdrojem rezistence na EGFR-TKI 1. a 2. generace [5]. Její současný výskyt s původní mutací není vzácný, naopak byl pozo-

rován obvyklý výskyt těchto mutací na stejné alele genu *EGFR* [8]. Výběr chemoterapie u pacientů s nově prokázanou mutací T790M není dle současných dat jasný, kdy dle menší klinické práce nejevila žádná z podávaných látek jasnou superioritu vůči ostatním možnostem [1]. V našem případě jsme volili osvědčený pemetrexed s dobrým bezpečnostním profilem [9], který však nebyl účinný. Obdobně i ve studii AURA3 se PFS podávané chemoterapie s pemetrexedem jevila o něco nižší než dle výsledku předchozích registračních studií, otázkou je, nakolik to bylo ovlivněno již de facto léčbou 2. linie [6].

Následně podávaný osimertinib je nyní, na základě již zmíněné studie AURA3, léčbou volby pro pacienty s mutací T790 [6]. Obvykle je dobře snášen, kožní toxicity nižšího stupně závažnosti se většinou daří zvládnout, obdobně jako u naší nemocné. Problémem léčby je, stejně jako u předchozích generací EGFR-TKI, postupně se rozvíjející rezistence k léčbě, která může mít několik důvodů [6]. Dle dosavadních poznatků se může jednat o různé bypass cesty (*HER2* amplifikace, *MET* amplifikace, *KRAS* či *BRAF* mutace), tak i amplifikaci původní delece exonu 19 či nové *EGFR* mutace (především dále popsána mutace C797S) [10–13]. Byl popsán i výskyt několika nových *EGFR* mutací současně [11]. Nejčastějším zdrojem rezistence k osimertinibu je mutace *EGFR* mutace C797S, která se objevuje u 20–40 % pacientů [11,13]. V prostoru dané mutace je totiž místo ireverzibilní kovalentní vazby osimertinibu, jehož prostorové uspořádání se naruší, a tento lék tak nemůže dosahovat potřebné účinnosti. K rezistenci tato mutace vedla i u naší nemocné, ačkoli nemůžeme spolehlivě vyloučit podíl i jiných bypass mechanizmů, které nebyly stanovovány.

O překonání této rezistence se pokouší řada vědeckých týmů. Byla popsána důležitost druhu mutace *C797S* [13,14]. Pokud se mutace nachází vůči mutaci *T790M* v poloze trans (tedy na jiné alele), byla dokumentována citlivost ke kombinaci TKI 1. a 3. generace, naopak pokud byly v pozici cis (na stejné alele), byla pozorována rezistence ke všem klinicky používaným EGFR-TKI [15]. Nicméně trans typ mutace je velice vzácný a navíc po expozici zmíněné kombinované léčbě přechází do stavu cis, čímž se stává rezistentní [15]. Klinický význam rozlišení trans a cis formy mutace *C797S* je tedy diskutabilní. Další cestou je vývoj nových EGFR-TKI. Řada preparátů se nachází v preklinickém vývoji, kdy nové práce poukazují na možné reverzibilní/ireverzibilní inhibitory cílící na ATP (adenosine triphosphate) vazebné místo pacientů se třemi mutacemi (původní senzitivní mutace + T790M + C797S) s odlišnými preparáty zvažovanými pro mutaci L858R a pro deleci na exonu 19 [16–18]. Též existuje preklinická práce, která ukazuje na možnou efektivitu brigatinibu (ALK inhibitor, ačkoli původně vyvíjen jako *EGFR* + ALK inhibitor) spolu s *EGFR* protilátkou (vedoucí k potřebnému snížení *EGFR* exprese) [12]. Původně brigatinib u senzitivních mutací nedosahoval v klinické praxi dostatečných odpovědí na léčbu, nicméně je možné, že při odlišném prostorovém uspořádání ATP vazebného místa může být (navíc spolu s *EGFR* protilátkou) jeho kompetitivní inhibice účinnější. Všechny výše zmíněné preparáty však narážejí na riziko vzniku další mutace v ATP vazebném místě a ztrátě jejich účinku. Tuto překážku lze překonat nově vyvíjenými inhibitory bez nutnosti vazby na tuto část *EGFR* genu [19,20]. Nejslibněji se jeví alosterický inhibitor EIA045 [19,20], který představuje zcela nový typ *EGFR* inhibice. Jeho výhodou je též velmi nízká účinnost vůči wild-type *EGFR*. Pro prostorovou asymetričnost *EGFR* dimerů (mutovaný protein + wild-type *EGFR*) je jeho účinnost *in vitro* i *in vivo* (na myším modelu) závislá též na podání *EGFR* protilátky (cetuximab). Navíc se zdá, že nebude účinný pro pacienty s delecemi na exonu 19. Stejně jako ostatní zmíněné molekuly zatím nepřekonal fázi preklinických zkoušek, a proto veškeré tyto preparáty byly pro naši nemocnou nedostupné.

Peritoneální metastázy, které se objevily u naší pacientky po podání osimertinibu, jsou poměrně vzácným místem šíření plicních tumorů [21]. Jejich četnost je uváděna do 1 % případů, kdy obvykle vznikají až v průběhu onemocnění [21,22]. Jejich přítomnost je spojena s horší prognózou pacientů [21] a stejně jako u naší nemocné jsou obvykle spojeny s pohrudničními maligními výpotky [14]. Kazuisticky byla doložena regrese tohoto typu metastáz po erlotinibu, který navíc dle jiné práce dokládal slibnou účinnost po léčbě afatinibem se získanou mutací C797S a delecí na exonu 19 [23,24]. V našem případě tato léčba však benefit nepřinesla, patrně pro současně přítomnou mutaci *T790M*. Navíc byla provázena závažným průjmem, což bylo překvapivé vzhledem k poměrně dobré toleranci afatinibu, kde bychom spíše očekávali závažnější obtíže tohoto typu [25]. Užití TKI po progresi na osimertinibu tak nemusí odpovídat předchozím zkušenostem s léčbou EGFR-TKI, kdy byla doložena u části pacientů úspěšná léčba afatinibem, erlotinibem i gefitinibem po předchozím podání EGFR-TKI 1. generace [26–32] s mediánem TTP obvykle mezi 3 a 4 měsíci. Přičemž se zdá, že větší benefit měli pacienti, u kterých předchozí TKI dosáhl léčebné odpovědi či alespoň stabilizace onemocnění na více měsíců, což byl i případ naší nemocné [28,30]. Nejistý je vliv v mezidobí podávané chemoterapie [31,33]. Vzhledem k obvykle popisované vysoké kontrole onemocnění (až 75 %) je patrné, že i u mutace *T790* by mohla vést léčba dalším TKI k účinku alespoň u některých nemocných, což potvrzují i dva prokázané případy ze studie LUX-Lung 4 [30,34]. Bohužel nejsou známa data, zda se tento efekt může projevit i po léčbě osimertinibem, naše zkušenost svědčí spíše proti této domněnce. Další popisovanou možností je podání téhož TKI po tzv. lékových prázdninách s kontrolou onemocnění až u 43 % pacientů [35]. Stran osimertinibu však tento jev dle našich znalostí nebyl zatím popsán. U asymptomatické pomalé progrese nebo pouze lokální progrese zvládnutelné obvykle stereotaktickou radioterapií byla též popsána úspěšná léčba stejným TKI i po progresi onemocnění [23,29,33,36], a to i u pacientů s mutací *T790M* [37]. Osimertinib ukazoval podobné údaje též ve studii AURA3, kde medián pacientů léčených po progresi dosáhl 4,1 měsíce [6]. Nicméně naše pacientka vykazo-

vala symptomatickou rychlou progresi, a proto jsme ji indikovali ke změně léčebného postupu. Při nemožnosti podání chemoterapie vzhledem k celkovému stavu nemocné a uváděné neúčinnosti imunoterapie u pacientů s *EGFR* mutacemi [34,38] byl dle našeho názoru erlotinib racionální léčebnou možností, byť s vědomím malé šance na úspěch.

Závěr

Cílená léčba dokázala prodloužit životní vyhlídky pacientů s pokročilými plicními adenokarcinomy, její nevýhodou je však postupný rozvoj rezistence k léčbě. Částečně jej lze překonat preparáty vyšších generací. Ty se však vzhledem k heterogenitě genetických podkladů vzniku rezistence nehodí pro všechny nemocné. Východiskem by se mohla zdát imunoterapie, ale její citlivost k pacientům s *EGFR* mutacemi není vysoká. Proto prozatím nezbývá, než hlouběji poznávat cesty rozvoje rezistence na TKI a hledat nové způsoby léčby těchto pacientů. Jednou z možností se zdá být 4. generace TKI citlivá na *EGFR* mutace *C797S*.

Literatura

1. Svatoň M. Současný stav a vyhlídky cílené léčby nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC). Onkologie 2016; 10(1): 15–18.
2. Svatoň M. Afatinib – cílená léčba nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) druhé generace. Postgradual Med 2014; 16(2): 219–224.
3. Svaton M, Pesek M, Chudacek Z et al. Current two EGFR mutations in lung adenocarcinoma – case report. Klin Onkol 2015; 28(2): 134–137. doi: 10.14735/amko2015134.
4. Svatoň M, Pesek M. LUX-LUNG 7 – nový pohled na první linii u pacientů s častými EGFR mutacemi? Akutální témata v onkologii očima českých lékařů 2016; 1(4): 64–69.
5. Svaton M, Pesek M, Mukensnabl P et al. Tumor rebiopsy – Guide to targeted therapy. Eur Surg 2016; 48 (Suppl 3): S194–S196.
6. Svatoň M, Hrda K, Pesek M. Osimertinib – nová volba léčby pro pacienty s mutací EGFR T790M. Onkologie 2017; 11(2): 72–77.
7. Minarik M, Belsanova B, Fiala O et al. Validation of the denaturing capillary electrophoresis (DCE) assay for non-invasive liquid biopsy in lung carcinoma: A study of concordance with the cobas EGFR mutation test v2. J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl 15): e23040.
8. Hidaka N, Iwama E, Kubo N et al. Most T790M mutations are present on the same EGFR allele as activating mutations in patients with non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2017; 108: 75–82. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.02.019.
9. Rossi A, Maione P, Santabarbara G et al. The safety of second-line treatment options for non-small cell lung cancer. Expert Opin Drug Saf 2017; 16(4): 471–479. doi: 10.1080/14740338.2017.1297795.
10. Knebel FH, Bettoni F, Shimada AK et al. Sequential liquid biopsies reveal dynamic alterations of EGFR driver mutations and indicate EGFR amplification as a new mechanism of resistance to osimertinib in NSCLC. Lung Cancer 2017; 108: 238–241. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.004.
11. Ou SI, Cui J, Schrock AB et al. Emergence of novel and dominant acquired EGFR solvent-front mutations at Gly796 (G796S/R) together with C797S/R and L792F/H mutations in one EGFR (L858R/T790M) NSCLC patient who progressed on osimertinib. Lung Cancer 2017; 108: 228–231. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.003.
12. Uchibori K, Inase N, Araki M et al. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. Nat Commun 2017; 8: 14768. doi: 10.1038/ncomms14768.
13. Wang S, Song Y, Yan F et al. Mechanisms of resistance to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. Front Med 2016; 10(4): 383–388. doi: 10.1007/s11684-016-0488-1.
14. Patel H, Pawara R, Ansari A et al. Recent updates on third generation EGFR inhibitors and emergence of fourth generation EGFR inhibitors to combat C797S resistance. Eur J Med Chem 2017; 142: 32–47. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.05.027.
15. Wang Z, Yang JJ, Huang J et al. Brief Report: Lung adenocarcinoma harboring EGFR T790M and in trans C797S responds to combination therapy of first and third generation EGFR-TKIs and shifts allelic configuration at resistance. J Thorac Oncol 2017; 12(11): 1723–1727. doi: 10.1016/j.jtho.2017.06.017.
16. Günther M, Lategahn J, Juchum M et al. Trisubstituted pyridinylimidazoles as potent inhibitors of the clinically resistant L858R/T790M/C797S EGFR mutant: targeting of both hydrophobic regions and the phosphate binding site. J Med Chem 2017; 60(13): 5613–5637. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00316.
17. Park H, Jung HY, Mah S et al. Discovery of EGF receptor inhibitors that are selective for the d746-750/T790M/C797S mutant through structure-based de novo design. Angew Chem Int Ed Engl 2017; 56(26): 7634–7638. doi: 10.1002/anie.201703389.
18. Juchum M, Günther M, Döring E et al. Trisubstituted imidazoles with a rigidized hinge binding motif act as single digit nm inhibitors of clinically relevant EGFR L858R/T790M and L858R/T790M/C797S mutants: an example of target hopping. J Med Chem 2017; 60(11): 4636–4656. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00178.
19. Günther M, Juchum M, Kelter G et al. Lung Cancer: EGFR Inhibitors with Low Nanomolar Activity against a Therapy-Resistant L858R/T790M/C797S Mutant. Angew Chem Int Ed Engl 2016; 55(36): 10890–10894. doi: 10.1002/anie.201603736.
20. Jia Y, Yun CH, Park E et al. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors. Nature 2016; 534(7605): 129–132. doi: 10.1038/nature17960.
21. Niu FY, Zhou Q, Yang JJ et al. Distribution and prognosis of uncommon metastases from non-small cell lung cancer. BMC Cancer 2016; 16: 149. doi: 10.1186/s12885-016-2169-5.
22. Tanriverdi O, Barutca S, Meydan N. Relapse with isolated peritoneal metastasis in lung adenocarcinoma: case report and review of the literature. Contemp Oncol (Pozn) 2012; 16(6): 586–589. doi: 10.5114/wo.2012.32495.
23. Kamaleshwaran KK, Joseph J, Kalarikal RK et al. Image findings of rare case of peritoneal carcinomatosis from non small cell lung cancer and response to erlotinib in F-18 FDG positron emission tomography/computed tomography. Indian J Nucl Med 2017; 32(2): 140–142. doi: 10.4103/0972-3919.202239.
24. Kobayashi Y, Azuma K, Nagai H et al. Characterization of EGFR T790M, L792F, and C797S mutations as mechanisms of acquired resistance to afatinib in lung cancer. Mol Cancer Ther 2017; 16(2): 357–364. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0407.
25. Losanno T, Gridelli C. Safety profiles of first-line therapies for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer. Expert Opin Drug Saf 2016; 15(6): 837–851. doi: 10.1517/14740338.2016.1170116.
26. Schuler M, Fischer JR, Grohé C et al. Experience with afatinib in patients with non-small cell lung cancer progressing after clinical benefit from gefitinib and erlotinib. Oncologist 2014; 19(10): 1100–1109. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0103.
27. Katakami N, Atagi S, Goto K et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. J Clin Oncol 2013; 31(27): 3335–3341. doi: 10.1200/JCO.2012.45.0981.
28. Grossi F, Rijavec E, Dal Bello MG et al. The administration of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer after the failure of erlotinib. Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69(6): 1407–1412. doi: 10.1007/s00280-012-1848-4.
29. Faehling M, Eckert R, Kamp T et al. EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment beyond progression in long-term caucasian responders to erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a case-control study of overall survival. Lung Cancer 2013; 80(3): 306–312. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.02.010.
30. Saito H, Murakami S, Kondo T et al. Effectiveness of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer in cases of gefitinib resistance after treatment of more than 6 months. Onkologie 2012; 35(1–2): 18–22. doi: 10.1159/000335736.
31. Cho KM, Keam B, Kim TM et al. Clinical efficacy of erlotinib, a salvage treatment for non-small cell lung cancer patients following gefitinib failure. Korean J Intern Med 2015; 30(6): 891–898. doi: 10.3904/kjim.2015.30.6.891.
32. Wu WS, Wu CH, Lai SL et al. Erlotinib salvage therapy in pulmonary adenocarcinoma patients with disease progression after previous EGFR-TKI treatment. Am J Clin Oncol 2016; 39(6): 556–562. doi: 10.1097/COC.0000000000000096.
33. Chen Q, Quan Q, Ding L et al. Continuation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment prolongs disease control in non-small-cell lung cancers with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncotarget 2015; 6(28): 24904–24911. doi: 10.18632/oncotarget.4570.
34. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. Clin Cancer Res 2016; 22(18): 4585–4593. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3101.
35. Song T, Yu W, Wu SX. Subsequent treatment choices for patients with acquired resistance to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer: restore after a drug holiday or switch to another EGFR-TKI? Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15(1): 205–213.
36. Liao BC, Lin CC, Lee JH et al. Optimal management of EGFR-mutant non-small cell lung cancer with disease progression on first-line tyrosine kinase inhibitor therapy. Lung Cancer 2017; 110: 7–13. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.05.009.
37. Li W, Ren S, Li J et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. Lung Cancer 2014; 84(3): 295–300. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.03.011.
38. Lee CK, Man J, Lord S et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer-a meta-analysis. J Thorac Oncol 2017; 12(2): 403–407. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.007.

Stopkované laloky jako jedna z možností rekonstrukce hlavy a krku

Pedicled Flaps for Reconstruction of Head and Neck Region

Pink R.[1], Dvořák Z.[1,2], Heinz P.[1], Michl P.[1], Tvrdý P.[1], Azar B.[1]

[1] Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF UP a FN Olomouc
[2] Klinika plastické a estetické chirurgie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Za poslední roky postupně narůstá počet publikovaných prací zaměřených na lokoregionální laloky využívané v rekonstrukci orofaryngeální oblasti. Jejich principem je elevace segmentu tkáně v daném rozsahu na definované nutriční cévě. Za výhody cévně definovaných stopkovaných laloků lze považovat nižší náročnost na technické vybavení pracoviště bez nutnosti provedení mikrochirurgické anastomózy. Proto jsou většinou indikovány u starších a rizikových pacientů. Autoři v této práci sdělují zkušenosti a výsledky dvou regionálních rekonstrukčních technik použitých k rekonstrukci defektů v orofaciální oblasti. ***Materiál a metody:*** V celkovém souboru 12 nemocných je popsána rekonstrukční technika submentálního a supraklavikulárního laloku. Submentální lalok jsme k rekonstrukci použili u 7 pacientů. U 5 pacientů jsme využili supraklavikulární lalok. Celkem 9 pacientů bylo primárně léčeno pro spinocelulární karcinom orofaciální oblasti a 3 pacienti pro low-grade adenokarcinom vycházející z malých slinných žláz patra. ***Výsledky:*** Submentální lalok se přihojil u 5 pacientů v plném rozsahu, u 1 nemocného došlo k parciální nekróze laloku, s kompletním odhojením laloku jsme se setkali v jednom případě. Supraklavikulární lalok se vhojil kompletně ve 4 případech. Jedenkrát došlo k nekróze zevní porce laloku při rekonstrukci tváře a v jednom případě došlo k nekróze terminální části při rekonstrukci jazyka, defekt se dohojil postupnou granulací. Morbidita donorských míst u obou typů laloků byla přijatelná, ani v jednom případě jsme nepozorovali omezenou hybnost hlavy či pohybu ramenního kloubu. ***Závěr:*** Submentální a supraklavikulární laloky představují tenké, plikabilní a snadno preparovatelné laloky s dobrými kosmetickými a funkčními výsledky. Jejich výhodou je možnost jednodobé rekonstrukce s minimální morbiditou donorského místa.

Klíčová slova

stopkový lalok – laloková plastika – karcinomy hlavy a krku

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. Richard Pink, Ph.D.
I. P. Pavlova 185/6
Nová ulice
779 00 Olomouc
e-mail: richard.pink@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 5. 2017
Přijato/Accepted: 5. 11. 2017

doi: 10.14735/amko201859

Summary

Background: There has been a consistent increase in the number of publications on pedicled flaps for the reconstruction of post ablation defects in the oropharyngeal area. In principle, tissue is lifted from a donor site and moved to a recipient site without disruption of blood supply. The donor site is an exact anatomically defined region of tissue that is capable of sustaining its own blood supply. The benefits of pedicled flaps include lower technical demands that obviate the need for microsurgical anastomosis and shorter operating times. For this reason, they are mostly indicated in elderly and at risk patients. The aim of this paper is to describe our experience with the regional (pedicled) (submental, supraclavicular) flaps with a focus on reliability, function, cosmesis, donor site morbidity, and oncological safety. ***Material and Methods:*** Reconstructive techniques using distal flaps are described in 12 patients. A submental flap for reconstruction was used in 7 patients. In 5 patients, we used the supraclavicular flap. A total of 9 patients were treated primarily for squamous cell carcinoma of the orofacial region, and 3 for low-grade adenocarcinoma of the small salivary gland. ***Results:*** In 5 patients, there was successful engraftment of the submental flap. Ischemia and necrosis of the edges of the flap occurred in 1 case. In one patient, the 3rd day after surgery, the flap was almost totally necrotised. The supraclavicular flap in 4 patiets healed completely, 1 time during the postoperative period it was infected with partial loss of the outer part of the flap from the pre auricular region. In one case there was necrosis of the terminal part of the flap in the reconstructed part of the tongue, the defect was healed by granulation tissue. In all patients, after reconstruction using supraclavicular and submental flaps, the donor site closed primarily with minimal morbidity. ***Conclusion:*** Regional (pedicled) flaps are thin, and pliable with good cosmetic and functional results. Reconstruction using these flaps can be accomplished in one-stage with minimum morbidity of the donor site.

Key words

pedicled flap – surgical flap – head and neck cancers

Úvod

V onkologii hlavy a krku je vedle prodlužování života stále více zmiňována také kvalita života nemocného a je kladen důraz nejen na udržení funkčnosti orofaciálního systému (mastikace, polykání, dýchání), ale také na přijatelný estetický výsledek, bez zásadního negativního dopadu na socio-ekonomický status nemocného [1]. Před chirurgickým výkonem je třeba přihlédnout k několika hlediskům a najít mezi nimi co nejlepší spojitost a rovnováhu. Kompletní odstranění nádoru je absolutní prioritou a nesmí být ovlivněno složitostí rekonstrukce defektu. V rekonstrukční chirurgii jsou důležitá dvě hlediska funkčnost a estetika. Z hlediska funkčnosti hodnotíme schopnost vyslovovat, žvýkat a polykat.

Rekonstrukční chirurgie hlavy a krku představuje škálu rekonstrukčních technik, počínaje od místních lalokových technik až po vzdálené, potažmo volné lalokové techniky [2]. Jednou z možností jsou také vzdálené neboli stopkované laloky.

Cévně definované stopkované laloky se šířeji využívají od 70. let minulého století a jejich rozmach souvisí s popisem konceptu angiozomů [3]. Principem těchto laloků je vypreparování segmentu tkáně v daném rozsahu na definované nutriční cévě, lze tedy říci, že jejich cévní zásobení je přesně definované. Principiálně se ale stále jedná o laloky místní, i když vzdálenost transferu tkáně na cévě je často velká. Terminologicky se též tyto laloky nazývají regionální či lokoregionální. Z regionálních

Tab. 1. Přehled pacientů rekonstruovaných stopkovanými laloky.

Submentální lalok					Supraklavikulární lalok				
pacient	histologie	lokalizace	komplikace	pohlaví	pacient	histologie	lokalizace	komplikace	pohlaví
1	spin. Ca	spodina DÚ	–	M	1	spin. Ca	krk	–	M
2	spin. Ca	spodina DÚ	progrese uzliny	Ž	2	spin. Ca	krk	–	M
3	spin. Ca	spodina DÚ	–	M	3	spin. Ca	tvář	parciální nekróza	Ž
4	adeno. Ca	patro	–	Ž	4	spin. Ca	oropha-ryngx	parciální nekróza	Ž
5	adeno. Ca	patro	–	M	5	spin. Ca	spodina DÚ	–	M
6	adeno. Ca	patro	marginální nekróza	Ž					
7	spin. Ca	jazyk	celková nekróza	M					

spin. Ca – spinocelární karcinom, adeno. Ca. – adenokarcinom, DÚ – dutina ústní, M – muž, Ž – žena

technik se k rekonstrukci defektů v orofaryngeální oblasti nejčastěji využívají laloky pektorální, submentální, supraklavikulární a temporální, méně často se také využívají laloky čelní (paramediánní), trapézové a stopkovaný lalok musculus latissimus dorsi. Za výhody cévně definovaných stopkovaných laloků lze považovat nižší náročnost na technické vybavení bez nutnosti provedení mikrochirurgické anastomózy, čímž zkrátíme operační dobu. Většinou jsou indikovány u starších a rizikových pacientů. Za jejich omezení lze považovat menší dosah a rozsah laloků a s tím související horší marginální prokrvení než u laloků volných (které jsou obvykle rozsáhlejší s robustnějším cévním zásobením) a praktickou využitelnost jen při rekonstrukci měkkých tkání hlavy a krku. Esteticky se mohou zdát méně vhodné s větším rozsahem pooperačních jizev, ale na druhou stranu většinou zachovávají přijatelnou barvu a texturu, a tím jsou v obličeji méně nápadné než laloky volné. Hlavně submentální a supraklavikulární laloky představují tenké, plikabilní a snadno preparovatelné laloky s dobrými kosmetickými a funkčními výsledky. Jejich výhodou je možnost jednodobé rekonstrukce s minimální morbiditou donorského místa. Zvláště supraklavikulární lalok je již dnes některými autory považován za zlatý standard pro rekonstrukce měkkotkáňových defektů hlavy a krku [4].

Obr. 1. Defekt tváře po odstranění karcinomu.

Obr. 2. Stav po rekonstrukci defektu.

Metodika

Do sledovaného souboru bylo zahrnuto 12 pacientů léčených v období leden 2015 až prosinec 2016 na Klinice ústní, čelistí a obličejové chirurgie ve FN Olomouc (tab. 1). Celkem 9 pacientů bylo primárně léčeno pro spinocelulární karcinom orofaciální oblasti a 3 pacienti pro low-grade adenokarcinom vycházející z malých slinných žláz patra. Do sestavy pacientů bylo zahrnuto 7 mužů a 5 žen ve středním věku. Submentální lalok jsme k rekonstrukci použili u 7 pacientů. U 4 pacientů byla provedena okamžitá rekonstrukce defektu spodiny dutiny ústní a jazyka a u dalších 3 nemocných jsme provedli touto technikou rekonstrukci patra. U 5 pacientů jsme využili supraklavikulární lalok k sekundární rekonstrukci dvou defektů lokalizovaných na krku a v jednom případě byl supraklavikulárním lalokem sekundárně rekonstruován defekt tváře v plné tloušťce (obr. 1). U 1 nemocného byla touto technikou sekundárně rekonstruována spodina dutiny ústní pro přetrvávající píštěl po exstirpaci spinocelulárního karcinomu spodiny dutiny ústní. Pro lepší cévní zásobení terminální části laloku

Obr. 3. Parciální nekróza laloku.

Obr. 4. Po rekonstrukci bilobem.

Obr. 5. Donorské místo po submentálním laloku.

Obr. 6. Vypreparovaný submentální lalok.

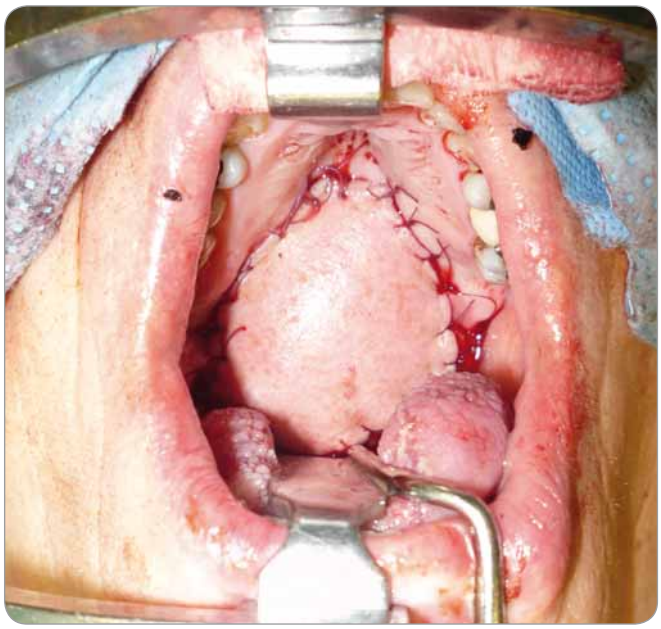
byl tento chirurgický výkon proveden jako „delay" [5]. V jednom případě jsme rekonstruovali supraklavikulárním lalokem defekt kořene jazyka orofaryngu po exstirpaci spinocelulárního karcinomu. Všichni sledovaní pacienti byli před výkonem plně informováni o povaze a charakteru výkonu a podepsali informovaný souhlas.

Výsledky

Submentální lalok byl u pěti pacientů přihojen v plném rozsahu s velmi dobrým funkčním a estetickým výsledkem s minimální morbiditou donorského místa. V jednom případě došlo po rekonstrukci patra k ischemii a následné nekróze okraje laloku, projevující se únikem tekutin nosem. Defekt byl sekundárně rekonstruován nasolabiálním lalokem s dobrým výsledkem. U jednoho pacienta 3. den po výkonu lalok znekrotizoval téměř v celém rozsahu. Nekrektomii jsme prováděli postupně, až po úplném odloučení tkáně, a tím jsme umožnili postupnou granulaci defektu, aniž by pacient upadal do sepse. U jedné pacientky bohužel došlo za 4 měsíce k progresi spinocelulárního karcinomu z metastatické uzliny lokalizované v submandibulární oblasti. Supraklavikulární lalok se 4× vhojil kompletně, 1× došlo v pooperačním průběhu vlivem infektu k parciální ztrátě vnější části laloku, která byla nahrazena bilobed flapem z pre- a retroaurikulární oblasti (obr. 2–4). U pacientky po rekonstrukci orofaryngu došlo vlivem ischemie k nekróze terminální části a defekt na kořeni jazyka se zhojil postupnou granulací. U všech nemocných po rekonstrukci supraklavikulárním lalokem bylo donorské místo uzavřeno primárně s minimální morbiditou.

Diskuze

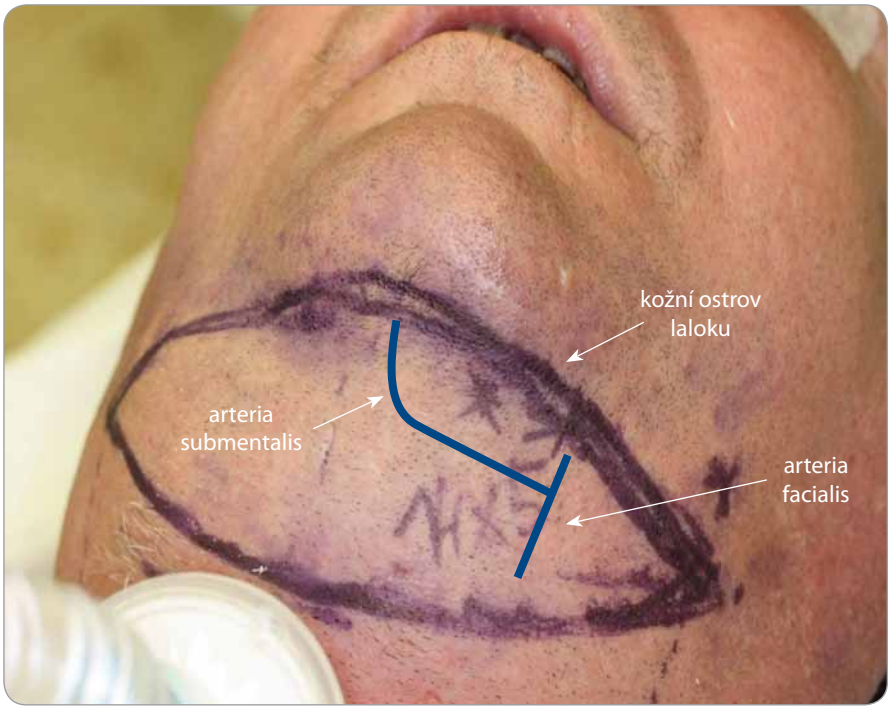
Za poslední roky postupně narůstá počet publikovaných prací zaměřených na stopkované laloky využívané v rekon-



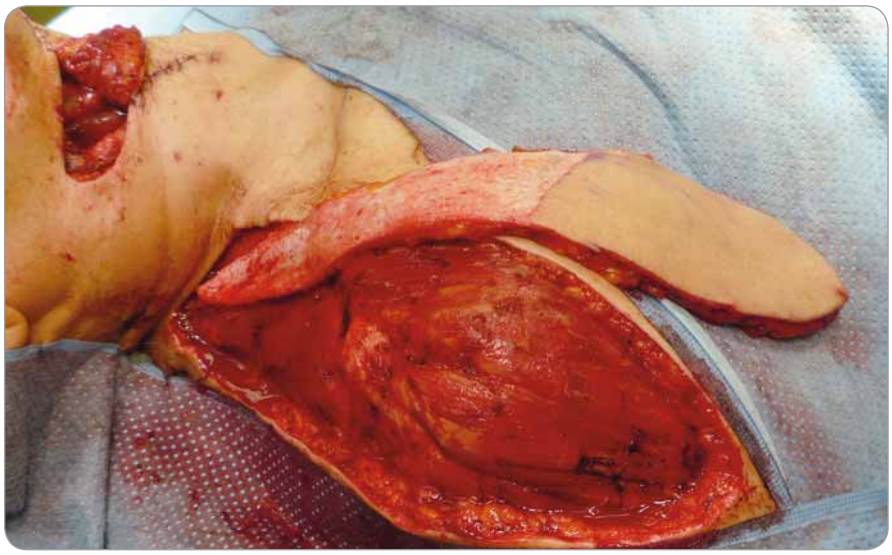
Obr. 7. Lalok po našití do defektu na patře.

Obr. 8. Pohled do dutiny ústní 5 týdnů po výkonu.

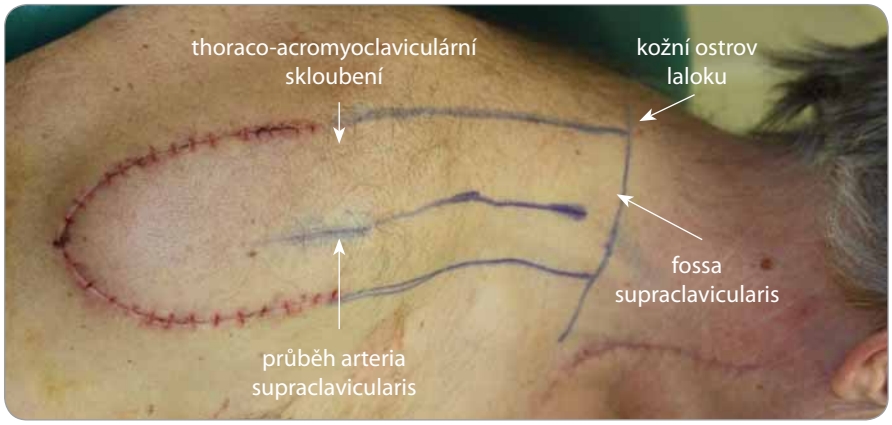
strukci orofaryngeální oblasti [6]. Historie submentálního laloku je relativně mladá, v roce 1990 byl poprvé představen Martinem et al [7–9] (obr. 9). Hlavní výživnou cévou je submentální arterie, větev arteria facialis, jejíž průběh je konstantní. Hlavní výhodou tohoto laloku je minimální morbidita donorského místa (obr. 5). Lalok je plikabilní s barvou kůže a texturou zapadající do anatomie orofaciální oblasti, a proto jsou estetické výsledky lepší než u rekonstrukcí volnými laloky. Velikost odebraného kožního ostrova si před výkonem ozřejmíme pomocí tak zvaného „pinch testu", který spočívá ve stisknutí kůže a podkoží v podčelistní krajině v kožní řase, uzavření defektu spočívá v prosté sutuře defektu po mobilizaci okrajů (obr. 6). Estetický výsledek je zpravidla velice dobrý, jak mohou potvrdit i naše zkušenosti, zvláště u postarších nemocných, kde jizva zůstane nenápadná ve vrásčité kůži [10–12]. Dosah laloku je také přijatelný, spolehlivě slouží k vykrytí defektů jazyka a jeho spodiny, spodiny dutiny ústní, tváře a měkkého i tvrdého patra (obr. 7, 8). Tento autory nazývaný tzv. „hybribní lalok" pro antero-retrográdní faciální zásobení laloku má po odpojení žilního zásobení dosah bez tendence k venostáze až k okcipální krajině [13]. Dokonce je možné při úponu předního bříška digastriku odebrat část dolní hrany mandibuly k rekonstrukci kostěných defektů, tuto možnost jsme doposud ještě nevyužili [8]. Indikace této rekonstrukční techniky jsou omezené u nádorů s četnými uzlinovými metastázami v podčelistní krajině a některými autory jsou považovány dokonce až za kontraindikované. V našem souboru pacientů jsme u jednoho nemocného po odstranění objemného spinocelulárního nádoru hrany jazyka (pT3, N2b, Mx) zaznamenali časnou progresi uzlinové metastázy v podčelistní krajině. Naopak u nemocných léčených pro spinocelulární karcinom v časném stadiu onemocnění a nádorů malých slinných žláz s nízkou tendencí metastazovat do podčelistních a hlubokých krčních uzlin jsme nezaznamenali žádný relaps nádo-



Obr. 9. Nákres submentálního laloku.



Obr. 10. Vypreparovaný supraklavikulární lalok.



Obr. 11. Nákres supraklavikulárního laloku (stav po „delay“).

rového onemocnění. U mužů po rekonstrukci orálních defektů bez následné radioterapie se setkáváme s růstem adnex v dutině ústní, což nemocný vnímá dosti nepříjemně. Jednou z možností je laserová terapie, která po několika cyklech růst adnex zastaví. Tento výkon není v ČR hrazen ze zdravotního pojištění a pro některé pacienty se stává finančně nedostupný.

Jak již bylo řečeno, rekonstrukce lalokovými technikami v orofaciální oblasti by měla splňovat několik faktorů. Lalok by měl svou velikostí odpovídat defektu, a tím vyhovovat i po funkční stránce. V obličejové oblasti je velice důležité i hledisko kosmetické (barva kůže, její textura), které je u stopkovaných laloků lepší než u laloků volných. Právě pro tento aspekt a menší morbiditu donorského místa je supraklavikulární lalok dnes „rehabilitován“ a některými autory dokonce i upřednostňován před předloketním lalokem, kterému se svou stavbou velice podobá. Supraklavikulární lalok byl poprvé představen relativně nedávno a pravděpodobně díky širšímu využívání pektorálního laloku nebyl tak úplně rutinně používán [14] (obr. 11). Na jeho novodobé využití upozornili Pallua et al, kteří lalok využili k rekonstrukcím defektů hrudníku a obličeje [4]. Hlavní nutriční arterií je arteria supraclavicularis vycházející zpravidla z truncus thyroideocervicalis, méně často z arterie suprascapularis či arterie subclavia (obr. 10). Pro tuto variabilitu někteří autoři doporučují před výkonem zhotovení CT – angio uvedené oblasti, naše pracoviště se opírá o monitoraci cévy dopplerovskou technikou nejen před výkonem, ale i v průběhu výkonu [15]. Maximální odebraná délka laloku okolo 25 cm by neměla ohrozit jeho vitalitu a současně by měla zajistit adekvátní dosah (jazyk, podjazyková oblast, patro, okcipitální krajina a faryngoezofageální oblast) [16]. Dle našich zkušeností z hlediska vitality je bezpečné lalok odebírat do první třetiny deltoideu. V případě rekonstrukcí vzdálenějších defektů využíváme „delay“ techniku, která spočívá asi týden před výkonem v elevaci terminální části laloku a její opětovné sutuře. Tímto zajistíme lepší terminální cévní zásobení laloku a snížíme riziko jeho nekrózy [5,17]. Vlastní odběrová technika je poměrně snadná, zvláště zpočátku v deltoidní krajině, větší opatrnosti je třeba při preparaci v akromioklavikulární oblasti a v supraklavikulární fosse (jamce), ze které vychází vlastní výživná tepna laloku [15,18–21]. V poslední době je popsán modifikovaný postup, který využívá jako nutriční cévu arterii supraclavicularis anterior, která probíhá v oblasti axilární řasy, což má zajistit snížení morbidity donorského místa a lepší estetický výsledek [22]. Tuto operační techniku jsme v našem souboru nemocných zatím nepoužili.

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že submentální a supraklavikulární laloky představují tenké, plikabilní, versatilní a snadno preparovatelné laloky s dobrými kosmetickými a funkčními výsledky. Jejich výhodou je možnost jednodobé rekonstrukce s minimální morbiditou donorského místa. Zvláště supraklavikulární lalok je již dnes některými autory považován za zlatý standard pro rekonstrukce měkkotkáňových defektů hlavy a krku.

Literatura

1. Cvek J, Knybel L, Stránský J et al. Hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie s modulovanou intenzitou u pokročilých nádorů hlavy a krku – prediktivní faktory celkového přežití. Klin Onkol 2017; 30(4): 282–288. doi: 10.14735/amko2017282.
2. Pink R, Molitor M, Tvrdy P et al. Reconstructive procedures in maxillofacial oncosurgery. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2016; 160(1): 153–157. doi: 10.5507/bp.2014.055.
3. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. Br J Plast Surg 1987, 40(2): 113–141.

4. Pallua N, Machens HG, Rennekampff O et al. The fasciocutaneous supraclavicular artery island flap for releasing postburn mentosternal contractures. Plast Reconstr Surg 1997; 99(7): 1878–1884.
5. Lee LN, Smith DF, Boahene KD et al. Intraoperative laser-assisted indocyanine green imaging for objective measurement of the vascular delay technique in locoregional head and neck flaps. JAMA Facial Plast Surg 2014; 16(5): 343–347. doi: 10.1001/jamafacial.2014.106.
6. Husso A, Suominen S, Acarturk TO et al. Submental artery flap with sentinel lymph node biopsy in the reconstruction of oral cancer. J Reconstr Microsurg 2016; 32(2): 153–159. doi: 10.1055/s-0035-1564061.
7. Martin D, Baudet J, Mondie JM et al. The submental island skin flap. A surgical protocol. Prospects of use. Ann Chir Plast Esthet 1990; 35(6): 480–484.
8. Martin D, Pascal JF, Baudet J et al. The submental island flap: a new donor site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap. Plast Reconstr Surg 1993; 92(5): 867–873.
9. Moubayed SP, Rahal A, Ayad T. The submental island flap for soft-tissue head and neck reconstruction: step-by-step video description and long-term results. Plast Reconstr Surg 2014; 133(3): 684–686. doi: 10.1097/PRS.0000000000000058.
10. Pistre V, Pelissier P, Martin D et al. Ten years of experience with the submental flap. Plast Reconstr Surg 2001; 108(6): 1576–1581.
11. Yilmaz M, Menderes A, Barutçu A. Submental artery island flap for reconstruction of the lower and mid face. Ann Plast Surg 1997; 39(1): 30–35.
12. Sterne GD, Januszkiewicz JS, Hall PN et al. The submental island flap. Br J Plast Surg 1996; 49(2): 85–89.
13. You YH, Chen WL, Wang YP et al. Reverse facial-submental artery island flap for the reconstruction of maxillary defects after cancer ablation. J Craniofac Surg 2009; 20(6): 2217–2220. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181bf84d7.
14. Lamberty BG. The supra-clavicular axial patterned flap. Br J Plast Surg 1979; 32(3): 207–212.
15. Chen W-L, Zhang D, Yang Z et al. Extended supraclavicular fasciocutaneous island flap based on the transverse cervical artery for head and neck reconstruction after cancer ablation. J Oral Maxillofac Surg 2010; 68(10): 2422–2430. doi: 10.1016/j.joms.2010.01.015.
16. Su T, Pirgousis P, Fernandes R. Versatility of supraclavicular artery island flap in head and neck reconstruction of vessel-depleted and difficult necks. J Oral Maxillofac Surg 2013; 71(3): 622–627. doi: 10.1016/j.joms.2012.07.005.
17. Khouri, RK, Upton J, Shaw WW. Principles of flap prefabrication. Clinics Plast Surg 1992, 19(4): 763–771.
18. Granzow JW, Suliman A, Roostaeian J el al. The supraclavicular artery island flap (SCAIF) for head and neck reconstruction: surgical technique and refinements. Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 148(6): 933–940. doi: 10.1177/0194599813484288.
19. Granzow JW, Suliman A, Roostaeian J et al. Supraclavicular artery island flap (SCAIF) vs free fasciocutaneous flaps for head and neck reconstruction. Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 148(6): 941–948. doi: 10.1177/0194599813476670.
20. Chen WL, Yang ZH, Zhang DM et al. Reconstruction of major full cheek defects with combined extensive pedicled supraclavicular fasciocutaneous island flaps and extended vertical lower trapezius island myocutaneous flaps after ablation of advanced oral cancer. J Oral Maxillofac Surg 2012; 70(5): 1224–1231. doi: 10.1016/j.joms.2011.06.208.
21. Wu H, Chen WL, Yang ZH. Functional reconstruction with an extended supraclavicular fasciocutaneous island flap following ablation of advanced oropharyngeal cancer. J Craniofac Surg 2012; 23(6): 1668–1671. doi: 10.1097/SCS.0b013e318266f948.
22. Pallua N, Wolter TP. Moving forwards: the anterior supraclavicular artery perforator (a-SAP) flap: a new pedicled or free perforator flap based on the anterior supraclavicular vessels. J Plast Reconstr Aesthetic Surg 2013; 66(4): 489–496. doi: 10.1016/j.bjps.2012.11.013.

Organizace a hodnocení kvality onkologické péče v České republice

Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2017; 13: 83–92

Článek 1.

Úvodní ustanovení a mezinárodní doporučení

Hlavním cílem tohoto dokumentu je snaha o posílení kvality onkologické péče v ČR, která čelí významně rostoucímu počtu pacientů vyžadujících dlouhodobou péči. Zejména narůstající prevalence nádorových onemocnění vyžaduje posílení organizace diagnostické, léčebné a dispenzární onkologické péče, celostátně i v jednotlivých regionech. Níže uvedenými opatřeními není narušena struktura, integrita a funkčnost již existující sítě komplexních onkologických center (KOC), která tvoří páteřní infrastrukturu onkologické péče v ČR.

Dokument vychází z Národního onkologického programu ČR a bude dále rozpracováván s ohledem na očekávané aktualizace mezinárodních a národních doporučení týkajících se organizace onkologické péče. Na základě koncepce musí zejména vzniknout závazné metodiky pro hlášení dat Národního onkologického registru (NOR), metodiky hodnocení dat pro předpokládaná hlášení indikátorů dostupnosti a kvality péče a metodiky pro činnost multidisciplinárních týmů KOC. Nově připravené metodiky musí projít připomínkovým řízením a musí být schváleny zdravotními pojišťovnami. Koncepce musí být v tomto smyslu minimálně 1× ročně doplněna a aktualizována.

Články 2–3 dokumentu definují koncepci organizace onkologické péče v regionech ČR a posilují vedoucí koordinační a odbornou pozici KOC. Článek 4 nově definuje pozici tzv. Národních onkologických center (NOC), která pracují v rámci sítě KOC. NOC jsou koncipována jako koordinační vědecko-výzkumné entity a jejich ustavením dochází k rozšíření možností mezinárodní spolupráce v síti KOC. NOC v dané oblasti působí koordinačně, zejména jako národní kontaktní body pro mezinárodní spolupráci, a nenahrazují působnost a kompetence odborných společností ani sítě KOC. Ustavením NOC ČR reaguje na významné podněty ze zahraničí, zejména na aktivity EU vedoucí k evropským sítím specializovaných referenčních center. Vzhledem k potenciálnímu přesahu těchto aktivit do organizace přeshraniční zdravotní péče, organizace mezinárodních klinických studií a výzkumu je důležité, aby v segmentu onkologické péče byly dle daných kritérií ustaveny národní kontaktní body, tedy NOC.

Článek 5 dokumentu definuje novou organizaci a obsah centralizovaného hodnocení dostupnosti a kvality onkologické péče na všech nastavených úrovních, vždy s využitím reprezentativních referenčních dat NOR a dalších informačních zdrojů Národního zdravotnického infomačního systému (NZIS). Nově popsaný systém hodnocených indikátorů rozlišuje tři úrovně hodnocení: lokální (jednotlivá centra, poskytovatelé), úroveň regionálních onkologických skupin (smluvně podložená spolupráce nemocnic a případně dalších poskytovatelů na regionální bázi s nastavenou vnitřní strukturou a pravidly organizace péče) a úroveň regionální (epidemiologické hodnocení, jehož základem je celková populační zátěž zhoubnými nádory). Nastavená koncepce reportingu a hodnocení předpokládá úzkou součinnost s Ústavem zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS ČR) jako se správcem NZIS. Koncepce organizace a hodnocení kvality onkologické péče definované v tomto dokumentu vycházejí z následujících mezinárodních směrnic, doporučení a metodik:

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/24/EU ze dne 9. března 2011 o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči. Pro oblast onkologické péče jsou ustaveny tyto sítě:

- European Reference Network on adult cancers (solid tumours): ERN EURACAN.
- European Reference Network on paediatric cancer (haemato-oncology): ERN PaedCan.

Doporučení Rady EU ze dne 8. 6. 2009 o akci v oblasti vzácných onemocnění:

- European Commission. European Reference Networks. Available from: https://ec.europa.eu/health/ern.
- European Commission. Rare Diseases. Available from: https://ec.europa.eu/health/rare_diseases.
- RARECARENet. Rationale & questions for consensus. Available from: http://www.rarecarenet.eu.

Akreditační a certifikační kritéria Organizace evropských onkologických ústavů (Organisation of European Cancer Institutes – OECI)

- OECI Accreditation and Designation Programme. Available from: http://www.oeci.eu/Accreditation.

Doporučení k organizaci onkologické péče vydané v rámci společné akce EU CANCON (Comprehensive Cancer Control Joint Action) jako evropská normativa pro zlepšování kvality komplexní onkologické péče:

- Cancon – Cancer control joint action. 2014; Available from: https://cancer-control.eu/archived.
- Albreht, T, Kiasuwa R, Van den Bulcke M. European guide on quality improvement in comprehensive cancer control. ECCO 2017.

Článek 2.

Požadavky kladené na organizaci onkologické péče v regionech ČR

1. KOC usiluje o optimalizaci a dostupnost onkologické péče v jeho spádovém regionu a rovněž organizuje hod-

nocení kvality a výsledků péče. Těchto cílů dosahuje jednak edukačními a organizačními aktivitami KOC v daném regionu, multidisciplinární organizací péče v rámci KOC, a také kontrolou sběru dat pro klíčové registry, zejména NOR ČR. Pro naplnění těchto cílů KOC je Ministerstvem zdravotnictví ČR a zdravotními pojišťovnami vyžadována úzká součinnost poskytovatelů akutní lůžkové protinádorové péče ve spádových regionech KOC a jejich zřizovatelů.

2. Síť KOC, definovaná a akreditovaná na základě výzvy dle § 112 zákona č. 372/2011 Sb., a kritérií vydaných ve Věstníku MZ ČR ze dne 1. 8. 2014 (Částka 5), tvoří hlavní páteřní strukturu organizace onkologické péče v ČR a zajišťuje komplexní vysoce specializovanou onkologickou péči pro všechna nádorová onemocnění.
3. Integrita sítě KOC spočívá v komplexnosti nabízené péče na akreditovaných KOC; separace vysoce specializované péče mimo síť KOC je nepřípustná a neodpovídá stanoveným akreditačním pravidlům.
4. KOC organizují ve svých spádových regionech tzv. Regionální onkologické skupiny, které jsou legitimní formou vzájemné kooperace a propojení zejména poskytovatelů lůžkové protinádorové péče.
   a. V čele Regionální onkologické skupiny musí vždy stát KOC.
   b. Ustavení a vedení Regionální onkologické skupiny je nutnou podmínkou akreditace KOC.
   c. Každý poskytovatel akutní lůžkové protinádorové péče je zapojen do Regionální onkologické skupiny působící v daném regionu.
   d. V odůvodněných případech (např. z důvodu lokalizace na hranici různých regionů, zapojení do centralizované péče o vzácná nádorová onemocnění apod.) může být poskytovatel akutní lůžkové protinádorové péče zapojen současně do více Regionálních onkologických skupin, organizovaných pod vedením různých KOC.
   e. Je-li statut KOC v jednom regionu udělen více poskytovatelům zdravotních služeb současně, zakládají a vedou Regionální onkologickou skupinu rovněž společně.
   f. Regionální onkologické skupiny kompletně pokrývají akutní lůžkovou protinádorovou léčbu ve všech regionech ČR.
   g. Vedle zapojení poskytovatelů akutní lůžkové protinádorové péče není spektrum členů Regionálních onkologických skupin nijak omezeno, skupiny mohou sdružovat diagnostická pracoviště, poskytovatele následné lůžkové a paliativní lůžkové (hospicové) péče i poskytovatele dalších segmentů péče souvisejících s léčbou onkologických onemocnění či s jejich prevencí.
   h. KOC garantuje a s ostatními členy Regionální onkologické skupiny koordinuje činnost týmu pro specializovanou onkologickou paliativní péči. Tento tým je zřízen jako zdravotní a sociální služba přímo v rámci organizační struktury KOC.
   i. Pro zajištění kontinuity péče Regionální onkologické skupiny aktivně spolupracují s poskytovateli primární péče (praktickými lékaři) a s poskytovateli specializované ambulantní péče.
   j. Strukturu Regionální onkologické skupiny a seznam s ní spolupracujících či do ní přímo zapojených poskytovatelů zdravotních služeb zveřejňuje KOC na svých internetových stránkách.
5. KOC kontroluje a aktualizuje zveřejněnou regionální strukturu poskytovatelů onkologické péče na oficiálních webových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP (www.linkos.cz) a dále na portálu www.onconet.cz.
6. KOC a jimi vedené Regionální onkologické skupiny přispívají ve smyslu Národního onkologického programu ČR k programům prevence nádorových onemocnění. Regionální onkologické skupiny spolupracují s Národním koordinačním centrem programů časného záchytu onemocnění ustaveným Ministerstvem zdravotnictví ČR při ÚZIS ČR a usilují o posílení a zkvalitnění onkologických preventivních programů ve své spádové oblasti, zejména národních programů screeningu zhoubných nádorů.
7. Meziregionální i celostátní organizace péče o vybrané onkologické diagnózy může být podpořena ustavením a činností tzv. Specializovaných onkologických skupin, zaměřených na optimalizaci péče o vybranou onkologickou diagnózu či skupiny diagnóz; tyto kooperativní skupiny mohou být ustaveny pouze pod vedením KOC a nesmí narušovat integritu sítě KOC. Návrhy na ustavení specializovaných onkologických skupin projednává a schvaluje vedení ČOS ČLS JEP a předkládá je pro další rozhodnutí Ministerstvu zdravotnictví ČR.
   - Specializované onkologické skupiny svou činností optimalizují a zkvalitňují péči ve svém zájmovém segmentu, případně posilují vědeckou kapacitu sítě KOC, nepředstavují však strukturní jednotku v organizaci onkologické péče a nemohou vystupovat na stejné úrovni jako KOC.

Článek 3.
Regionální onkologické skupiny

3-1. Hlavní předpoklady pro udržitelnost Regionálních onkologických skupin

1. Zavedení systému Regionálních onkologických skupin v maximální možné míře respektuje již existující síť poskytovatelů zdravotních služeb a vybudovanou infrastrukturu onkologické péče. Ustavení Regionální onkologické skupiny neznamená narušení existující infrastruktury poskytovatelů zdravotních služeb, naopak skupina pracuje jako funkční síť samostatných poskytovatelů zdravotních služeb a usiluje o maximální využití dostupných kapacit a know-how v celém regionu.
2. Evoluční, nikoli revoluční implementace. Jednotlivé kapacity se postupně optimalizují ve vzájemné spolupráci, a to tak, aby např. změna místa poskytování některých služeb nebyla skoková a byla přijatelná i pro již léčené pacienty.
3. Smluvně podložená spolupráce. Předpokladem funkčnosti sítě je uzavření vzájemných smluv mezi zapojenými poskytovateli onkologických zdravotních služeb, ve kterých jsou vymezeny vzájemné povinnosti a respekt k nosným principům fungování sítě.

4. Rozumná míra centralizace služeb. Funkční síť pracovišť musí být schopná centralizovat vysoce specializovanou péči a léčbu vzácných onemocnění. Naopak musí dojít k optimální distribuci a delegování ostatních segmentů protinádorové léčby a dispenzární péče tak, aby se zvýšila její dostupnost pro pacienty.
5. Implementace společných diagnosticko-klinických postupů, vč. protokolů o rozsahu a způsobu sdílení a delegování péče mezi členy Regionální onkologické skupiny a jejich promítnutí do úhrad daných systémem DRG (Diagnosis Related Group).
6. Systém úhrad a revizní činnost zdravotních pojišťoven provázané s protokoly povinného multidisciplinárního posuzování onkologických pacientů (zdravotním výkon č. 51881 podle vyhlášky č.134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami v platném znění). Multidisciplinární posuzování musí být nastaveno dle pravidel daných celostátně, po připomínkovém řízení a schválení zdravotními pojišťovnami.
7. Posílení regionálních onkologických pracovišť. Funkční Regionální onkologická skupina zajišťuje a kontroluje vybrané formy delegované péče a možnost redistribuce péče v síti na základě platných smluvních vztahů, uznávaných plátci zdravotní péče.

3-2. Povinné atributy funkčních regionálních onkologických skupin

1. Smluvně podložená spolupráce zapojených poskytovatelů a členů skupiny pod vedením příslušného KOC; smluvní garance všech následujících povinných atributů skupiny.
2. Akceptace, implementace a kontrola dodržování společných protokolů (klinických doporučených postupů – KDP), vč. protokolů o rozsahu a způsobu sdílení a delegování péče mezi členy Regionální onkologické skupiny. Transparentní publikace KDP vč. jejich přiřazení konkrétním pracovištím na internetu skupiny.
3. Jednotný systém řízení onkologické péče vč. akceptace společných pravidel zejména v oblasti multidisciplinárního posuzování klinických případů, kontroly dostupnosti a kvality péče.
4. Ustavený systém multidisciplinárního posuzování klinických případů, vč. následného rozhodování o způsobu léčby a o jejím umístění v síti. Multidisciplinární posuzování onkologických pacientů zakotvené jako povinná komponenta diagnostiky a léčby, vč. reportingu kódu posouzení pro zdravotní pojišťovny (zdravotním výkon č. 51881 podle vyhlášky č.134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami v platném znění).
5. Systém řízení multidisciplinárních týmů (MT) a náplň posuzování klinických případů nastavený formou standardizovaných operačních postupů (SOP) (např. jasné vymezení určitého posuzování povinně kontaktním jednáním multidisciplinárních týmů, vymezení podmínek pro videokonferenční posuzování atd.). Činnost MT nastavena dle celostátně doporučených pravidel, odsouhlasených společně se zdravotními pojišťovnami; systém projednání na MT bez dopadu na prodlevy v léčbě.
6. Transparentně publikovaný a nastavený systém organizace péče, uspořádaný ve „vrstvách" definujících, které služby jsou v rámci sítě centralizované a které nikoli. Definovaný model regionální, případně meziregionální, dostupnosti péče.
7. Jednotná platforma pro online reporting nad dostupnými diagnostickými a klinickými daty.
8. Implementovaný systém kontroly dostupnosti, objemu a kvality onkologické péče.
9. Garance KOC a jím vedené Regionální onkologické skupiny nad úplností a kvalitou hlášení dat do NOR ČR. KOC ustavují tzv. územní pracoviště NOR, která se podílejí na sekundární kontrole kvality dat NOR v jejich spádové oblasti, a to ve spolupráci se správcem NOR (ÚZIS ČR) a na základě jeho pokynů.
10. Schopnost komunikovat se sousedícími regiony, ustavovat a mapovat spolupráci, kvantifikovat migraci pacientů.

Článek 4.

Národní onkologická centra

1. V rámci sítě KOC pracují KOC FN Motol a KOC Masarykova onkologického ústavu (MOU) v Brně v úzké součinnosti s FN Brno a FN U sv. Anny jako NOC. NOC jsou koncipována jako koordinační vědecko-výzkumné entity a jejich ustavením dochází k rozšíření možností mezinárodní spolupráce v síti KOC. NOC v dané oblasti působí koordinačně, zejména jako národní kontaktní body pro mezinárodní spolupráci, a nenahrazují působnost a kompetence odborných společností, ani sítě KOC. Pro podporu své činnosti NOC vytvářejí multioborové konzultační týmy, jejichž činnost dále garantují. Poskytovatelé zdravotních služeb zřizující tato centra naplňují všechna kritéria podmiňující akreditaci KOC a nad jejich rámec splňují následující atributy nutné pro statut NOC:
   a. Aktivní zapojení do Evropských referenčních sítí (European Reference Networks – ERN), konkrétně "European Reference Network on Adult Cancers (Solid Tumours) – ERN EURACAN" a „European Reference Network on Paediatric Cancer (Haemato – Oncology) – ERN PaedCan".
   b. Existenci aktivních a erudovaných multidisciplinárních týmů pro diagnostiku a léčbu nádorů dětského věku a vybraných skupin vzácných nádorů a dále existenci klinických doporučených postupů uplatňovaných v dané oblasti.
   c. Zapojení do mezinárodních klinických studií zaměřených na nádory dětského věku či vzácná nádorová onemocnění a průkazná vědecko-výzkumná excelence v těchto oblastech. Případně platné mezinárodní certifikáty potvrzující excelenci v oblasti onkologické péče a výzkumu (např. akreditace Organization of European Cancer Institutes – OECI).
   d. Další mezinárodní reference dokládající excelenci onkologické péče a výzkumu, vč. publikačních výstupů, aktivní účasti v mezinárodních projektech.
2. NOR napomáhají koordinaci spolupráce pracovišť KOC v standardizaci klinických doporučených postupů zaměřených na péči o vzácná nádorová onemocnění. Klinické doporučené po-

stupy garantují mezioborové pracovní skupiny tvořené odborníky pracovišť KOC a relevantních odborných společností. Koordinační a vědecko-výzkumná činnost NOC nevstupuje do platných klinických doporučených postupů a nenarušuje integritu sítě KOC, tato je nadále nejvyšší organizační jednotkou onkologické péče v ČR.

3. Definice vzácných nádorových onemocnění, která vyžadují nadregionální standardizaci péče, musí vycházet nejen z epidemiologických parametrů, ale musí zohledňovat dostupné modality léčby a regionální specifika dostupnosti péče. Výběr prioritních diagnóz vzácných onemocnění pro tyto aktivity bude průběžně aktualizován na základě konsensuálního rozhodnutí pracovišť KOC a výborů relevantních odborných společností.

Článek 5.

Hlášení o zhoubném novotvaru do NOR a hodnocení kvality onkologické péče v regionech ČR

1. Hlášení o zhoubném novotvaru do NOR se řídí pravidly ustanovenými na základě zákona č. 372/2011Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách) ve znění pozdějších předpisů a dále na základě prováděcí vyhlášky k tomuto zákonu (vyhláška č. 373/2016 Sb., o předávání údajů do NZIS, vč. příloh). Správcem a provozovatelem NOR je ÚZIS ČR.
2. Povinné subjekty (každý poskytovatel, který stanovil diagnózu nebo odpovídá za léčení a sledování onemocnění ze skupiny diagnóz zhoubné novotvary, onemocnění hodnocené jako novotvary *in situ*, novotvary nejistého nebo neznámého chování a vybrané nezhoubné novotvary) předávají od 1. 1. 2018 povinný záznam NOR dle platných předpisů elektronicky přímo do centrální databáze NOR nebo po časově omezenou přechodnou dobu (do 30. 6. 2019) odesílají záznam NOR v listinné podobě na centrální pracoviště NOR ÚZIS ČR v Praze.
3. KOC ustavují tzv. územní pracoviště NOR (UP NOR). KOC ustavující v rámci své organizační struktury UP NOR uzavírá za účelem organizace sběru a kontroly dat NOR smlouvu o spolupráci s ÚZIS ČR jako správcem NOR. UP NOR spolupracují na sekundární kontrole správnosti a úplnosti dat NOR, a to na základě podnětů ÚZIS ČR jako správce NOR.
4. UP NOR dále poskytují potřebnou součinnost správci NOR, podílejí se na organizaci sběru dat NOR v jejich spádové oblasti, na zkvalitňování dat NOR a na edukaci subjektů hlásících záznamy do NOR.
5. UP NOR spolupracují s ÚZIS ČR na zvyšování kvalifikace svých pracovníků v oblasti kódování záznamů novotvarů a v oblasti hodnocení epidemiologie nádorů, vč. predikce epidemiologické a léčebné zátěže zhoubnými nádory v jejich spádové oblasti.
6. Metodiky sběru a kontroly dat NOR vydává ÚZIS ČR a každoročně je aktualizuje k 1. 3. daného kalendářního roku, s platností od 1. 1. následujícího kalendářního roku. V případě potřeby a na základě podnětů a připomínkového řízení v rámci KOC a Regionálních onkologických skupin doplňuje ÚZIS ČR metodiky specifickými dodatky.
7. Kontrolu úplnosti a správnosti hlášených záznamů NOR proti referenčním zdrojům dat NZIS provádí centrálně ÚZIS ČR.
8. Pracoviště Regionálních onkologických skupin poskytují data do jednotné platformy pro online reporting, která představuje komplexní nástroj pro sekundární sběr dat z nemocničních informačních systémů a generuje společný standardizovaný reporting nad diagnostickými a klinickými daty. Základní funkcí tohoto systému je sběr dat umožňujících kvantifikaci a hodnocení indikátorů výkonnosti a kvality onkologické péče na lokální a regionální úrovni.
9. Na lokální úrovni (jednotlivá pracoviště či poskytovatelé) jsou hodnoceny parametry v plném rozsahu odpovídající povinnému hlášení NOR. Dále jsou hodnoceny následující indikátory:
   a. Objem péče – roční počty nově diagnostikovaných a celkové roční počty léčených pacientů, s rozlišením fáze protinádorové léčby (léčba primární, relapsy – progrese, terminální fáze léčby).
   b. Personální zajištění péče – přepočtené počty úvazků lékařů dle kategorií vzdělání a jejich věk, přepočtené počty úvazků nelékařských zdravotnických pracovníků dle kategorií vzdělání a jejich věk (ve struktuře dané resortním statistickým šetřením dle z. č. 89/1995 Sb., o státní statistické službě, ve znění pozdějších předpisů a jeho prováděcí vyhlášky pro příslušný rok).
   c. Základní diagnostické charakteristiky nově diagnostikovaných onemocnění, zejména klinické stadium a morfologická typologie.
   d. Doba od data diagnózy zhoubného nádoru do data zahájení protinádorové léčby.
   e. Roční počty pacientů dle jednotlivých diagnóz (MKN) a dle klinických stadií onemocnění konzultovaných multidisciplinárním týmem počtu vykázaných hlášení kódu posouzení pro zdravotní pojišťovny (zdravotním výkon č. 51881 podle vyhlášky č.134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami v platném znění).
   f. Půlroční počty pacientů léčených vysoce inovativní (VILP) nebo centrovou protinádorovou léčbou a základní charakteristiky těchto pacientů (věk, pohlaví, stav) a této léčby (preparáty, doba trvání, ukončení, výsledky).
   g. Roční počty pacientů dle jednotlivých diagnóz (MKN): radikálně operovaných, léčených radioterapií, léčených konkrétními preparáty centrové léčby.
   h. Roční počty reoperací u onkologických pacientů (operace ze stejného důvodu – v souvislosti s nádorem – do 30 dnů od původního operačního výkonu).
   i. Celková hospitalizační mortalita.
   j. 30denní a 90denní mortalita u operovaných pacientů.
   k. 1leté, 3leté a 5leté absolutní a relativní přežití léčených pacientů.
   l. Roční počty pacientů, kterým byla poskytnuta psychologická podpora v souvislosti s nádorovým onemocněním či jeho léčbou.
   m. Roční počet onkologických pacientů dle diagnóz (MKN), kterým byla po-

skytnuta „endof-life care“ a kteří na pracovišti zemřeli.

10. Na úrovni Regionální onkologické skupiny jsou hodnoceny následující indikátory (základem kvantifikace je kohorta pacientů vstupujících do léčby v dané síti pracovišť):
    a. Rozsah činnosti skupiny – roční počty nově diagnostikovaných pacientů zahajujících protinádorovou léčbu na některém z pracovišť skupiny, dle diagnóz a klinického stadia a dále dle regionu bydliště (daný region vs. pacienti s jiných regionů).
    b. Objem péče – celkové roční počty léčených pacientů, s rozlišením fáze protinádorové léčby (léčba primární, relapsy – progrese, terminální fáze léčby).
    c. Roční počty pacientů dle jednotlivých diagnóz (MKN) a dle klinických stadií onemocnění odeslaných k protinádorové léčbě mimo pracoviště Regionální onkologické skupiny.
    d. Roční počty pacientů dle jednotlivých diagnóz (MKN) a dle klinických stadií onemocnění konzultovaných multidisciplinárním týmem počtu vykázaných hlášení kódu posouzení pro zdravotní pojišťovny (zdravotním výkon č. 51881 podle vyhlášky č.134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami v platném znění).
    e. Celková hospitalizační mortalita.
    f. 30denní a 90denní mortalita u operovaných pacientů.
    g. 1leté, 3leté a 5leté absolutní a relativní přežití léčených pacientů.
11. Na regionální úrovni jsou hodnoceny následující indikátory (komplexní epidemiologické hodnocení, základem je celková populační epidemiologická zátěž regionu):
    a. Roční podíl nově diagnostikovaných pacientů s bydlištěm v daném regionu zahajujících protinádorovou léčbu na některém z pracovišť Regionální onkologické skupiny vůči všem nově diagnostikovaným onkologickým pacientům regionu, dle diagnóz a klinického stadia nemoci.
    h. Roční počet pacientů s bydlištěm mimo daný region, nově diagnostikovaných a zahajujících protinádorovou léčbu na některém z pracovišť Regionální onkologické skupiny daného regionu, dle diagnóz, klinického stadia nemoci a dle regionu bydliště.
    i. 1leté, 3leté a 5leté absolutní a relativní přežití léčených pacientů.
12. Regionální onkologické skupiny využívají k hodnocení indikátorů kvality kromě interních nemocničních informačních systémů rovněž data NOR a data shromažďovaná v klinických registrech ČOS ČLS JEP.
13. Metodiku sběru dat a metodiku statistického hodnocení předepsaných indikátorů vydává ÚZIS ČR a každoročně aktualizuje k 1. 3. daného kalendářního roku s platností od 1. 1. následujícího kalendářního roku.
14. Předepsané indikátory jsou hodnoceny minimálně 1× za uzavřený daný kalendářní rok, a to k 30. 9. následujícího kalendářního roku. Výsledky hodnocení budou nahlášeny Ministerstvu zdravotnictví ČR, Výboru ČOS ČLS JEP a ÚZIS ČR. Výsledky hodnocení mohou být dle uvážení vedení Regionální onkologické skupiny veřejně publikovány. Veřejná publikace je možná pouze na základě souhlasu vedení Regionální onkologické skupiny.
15. ÚZIS ČR každoročně k 30. 9. daného kalendářního roku publikuje na svých internetových stránkách aktualizované celostátní statistiky ze zpracovaných indikátorů kvality onkologické péče. Tyto celkové statistiky slouží jako referenční hodnoty pro sebeevaluaci jednotlivých regionů, regionálních onkologických skupin a jednotlivých KOC. Statistiky jsou rovněž předány k zveřejnění na relevantních portálech ČOS ČLS JEP.
16. ÚZIS ČR každoročně k 30. 9. daného kalendářního roku publikuje veřejně na svých internetových stránkách aktualizované epidemiologické profily a trendy všech onkologických diagnóz a dále validované predikce epidemiologické a léčebné zátěže pro další kalendářní rok. Tyto statistiky jsou rovněž předány k zveřejnění na relevantních portálech ČOS ČLS JEP, případně dalších institucí.
17. ÚZIS ČR spolupracuje při tvorbě metodik i při vlastním hodnocení epidemiologických trendů a indikátorů kvality péče (body 13–16) s experty KOC, členy výboru ČOS ČSL JEP, významnými pracovišti Akademie věd (AV) ČR a s univerzitními pracovišti. Ve spolupráci s těmito pracovišti rovněž výsledky analýz publikuje v ČR i v zahraničí.
18. ÚZIS ČR provádí nezávislou kontrolu správnosti údajů o indikátorech kvality nahlášených z KOC a z Regionálních onkologických skupin srovnáním s dostupnými referenčními zdroji dat v rámci NZIS.
19. ÚZIS ČR předává na základě vyhodnocení indikátorů a epidemiologických predikcí (body 15–18) adresnou zpětnou vazbu vedení jednotlivých KOC a Regionálních onkologických skupin.

Tyto výstupy slouží jako podklad ke zkvalitnění informačního servisu nebo jako základ klinických auditů zaměřených na zlepšení kvality a dostupnosti péče. Zpětná vazba se týká především sporných otázek v úplnosti předávaných dat a zásadních zjištění týkajících se kvality a dostupnosti péče v daném regionu, zejména:

a. Problémů s kvalitou a úplností hlášení dat do NOR ČR.
b. Problémů s časnou diagnostikou zhoubných nádorů a především indikátorů ukazujících na selhávání organizovaného screeningu.
c. Problémů s dostupností kvalitní diagnostiky a péče a především indikátorů ukazujících na nedostatečnou standardizaci péče v dané spádové oblasti.

Aktuality z odborného tisku

Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer

Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC et al.
N Engl J Med 2017; 377(23): 2228–2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.

Není mnoho informací o tom, zda je současná hormonální antikoncepce spojena se zvýšeným rizikem karcinomu prsu. V této dánské studii autoři vyhodnotili souvislost mezi užíváním hormonální antikoncepce a rizikem vzniku invazivního karcinomu prsu. Výzkum zahrnul všechny ženy v Dánsku ve věku 15–49 let, které neměly karcinom nebo žilní tromboembolizmus, a které nebyly léčeny pro neplodnost. Informace byly získány z celostátních zdravotnických registrů. Mezi 1,8 milionem žen, které byly sledovány v průměru 10,9 roku (celkem 19,6 milionu osobolet), se vyskytlo 11 517 případů karcinomu prsu. Ve srovnání se ženami, které nikdy neužívaly hormonální antikoncepci, bylo relativní riziko vzniku karcinomu prsu mezi všemi stávajícími a nedávnými uživatelkami hormonální antikoncepce 1,20 (95% CI 1,14–1,26). Toto riziko se zvýšilo z 1,09 (95% CI 0,96–1,23) při užívání méně než 1 rok na 1,38 (95% CI 1,26–1,51) při více než 10 letech užívání (p = 0,002) hormonální antikoncepce. Po přerušení hormonální antikoncepce bylo riziko karcinomu prsu stále vyšší u žen, které užívaly hormonální antikoncepci po dobu 5 let a více, než u žen, které hormonální antikoncepci neužívaly vůbec. Odhady rizik související se současným nebo nedávným užíváním různých perorálních kombinací (estrogen-progestin) antikoncepce se pohybovaly mezi 1,0 a 1,6. Ženy, které měly implantováno intrauterinní tělísko pouze s progestinem, měly také vyšší riziko karcinomu prsu než ženy, které nikdy hormonální antikoncepci neužívaly (relativní riziko 1,21; 95% CI 1,11–1,33). Celkový absolutní nárůst karcinomu prsu diagnostikovaný mezi uživatelkami jakékoli hormonální antikoncepce byl 13 (95% CI 10–16) na 100 000 osobolet nebo přibližně 1 karcinom prsu na každých 7 690 žen užívajících hormonální antikoncepci po dobu 1 roku. Riziko vzniku karcinomu prsu tak bylo vyšší u žen, které v současnosti nebo nedávno užívaly hormonální antikoncepci, než u žen, které nikdy hormonální antikoncepci neužívaly, a toto riziko stoupalo s dobou užívání; zvýšení absolutního rizika však bylo dle autorů malé.

Association of Cell-Free DNA Tumor Fraction and Somatic Copy Number Alterations with Survival in Metastatic Triple-negative Breast Cancer

Stover DG, Parsons HA, Ha G et al.
J Clin Oncol 2018: JCO2017760033. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0033.

Volná cirkulující DNA (circulating free DNA – cfDNA) nabízí potenciál pro minimálně invazivní hodnocení genomových nádorových profilů bez nutnosti provedení tkáňové biopsie a mohla by být využita ke stanovení prognózy pacienta. Triple-negativní karcinom prsu (triple negative breast cancer – TNBC) je charakterizován méně mutacemi, ale rozsáhlými změnami počtu somatických kopií (somatic copy number alterations – SCNAs). V rámci této analýzy se autoři snažili vyhodnotit SCNAs v metastatickém TNBC výhradně pomocí cfDNA a zjistit, zda je frakce cfDNA nádoru spojena s celkovým přežíváním v metastatickém stádiu TNBC. Jednalo se o retrospektivní kohortovou studii 164 pacientek s biopticky prokázaným metastatickým TNBC, které byly léčeny předchozí chemoterapií v (neo)adjuvantní nebo metastatické indikaci. Bez předchozích znalostí mutací nádorů byla určena nádorová frakce cfDNA u 96,3 % pacientů a SCNAs u 63,9 % pacientů. Některé SCNAs byly častější v metastatických TNBC v porovnání k primárním TNBC. Předem určená prahová hodnota frakce cfDNA ≥ 10 % byla spojena se signifikantně horším přežitím (medián, 6,4 vs. 15,9 měsíce) a zůstala signifikantně nezávislá na klinicko-patologických faktorech (HR 2,14; 95% CI 1,4–3,8; p < 0,001). Tato studie představuje největší genomovou charakterizaci metastatického TNBC výhradně v podobě cfDNA. Hodnocení nádorové frakce cfDNA bylo proveditelné u téměř všech pacientů a nádorová frakce ≥ 10 % byla spojena se signifikantně horším přežíváním u této skupiny pacientek s metastatickým triple-negativním karcinomem prsu.

Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients with Locally Advanced or Metastatic BRAFV600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer

Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al.
J Clin Oncol 2018; 36(1): 7–13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.

V této studii byl sledován efekt kombinace dabrafenib/trametinib u BRAF V600E mutovaného anaplastického karcinomu štítné žlázy, který je sice vzácným, nicméně velmi agresivním onemocněním se špatnou prognózou a prakticky neefektivní systémovou terapií. Ve studii bylo zařazeno 16 pacientů s anaplastickým karcinomem štítné žlázy s BRAF V600E mutací, kteří byli léčeni

dabrafenibem 150 mg 2× denně a trametinibem 2 mg 1× denně až do nepřijatelné toxicity, progrese onemocnění nebo úmrtí. Medián sledování byl 47 týdnů (4–120 týdnů). Všichni pacienti byli v předchozím ozářeni a/nebo absolvovali operační zákrok a šest z nich bylo léčeno systémovou terapií. Celková odpověď byla 69 % (11 z 16, 95% CI 41–89%). Medián délky trvání léčebné odpovědi, přežití bez progrese (progression-free survival – PFS) a celkového přežití (overall survival – OS) nebyl dosažen, byly však odhadnuty ve 12 měsících na 90, 79 a 80 % resp. Častými nežádoucími účinky byly únava (38 %), teplota (37 %) a nevolnost (35 %). Dabrafenib plus trametinib je dle autorů první režim, u něhož bylo prokázáno, že má silnou klinickou aktivitu u anaplastického karcinomu štítné žlázy s BRAF V600E mutací a současně je dobře tolerován.

The Commensal Microbiome is Associated with Anti-PD-1 Efficacy in Metastatic Melanoma Patients

Matson V, Fessler J, Bao R et al.
Science 2018; 359(6371): 104–108. doi: 10.1126/science.aao3290.

Imunoterapie založená na anti-PD-1 protilátkách prokázala významný efekt u pacientů s maligním melanomem, zdá se ale, že z ní benefituje pouze určitá skupina nemocných. Mezi proměnné, které by mohly přispět k interferenční heterogenitě, patří rozdílné složení mikrobiomu nemocných, u kterého bylo prokázáno, že ovlivňuje protinádorovou imunitu a imunoterapii u preklinických myších modelů. V rámci této studie byly analyzovány vzorky stolice u pacientů s metastazujícím melanomem před imunoterapeutickou léčbou, prostřednictvím sekvenování 16S ribozomální RNA, metagenomického sekvenování (shotgun – brokovnice) a kvantitativní polymerázové řetězové reakce, pro vybrané bakterie. Byla pozorována významná souvislost mezi komensálním mikrobiálním složením a klinickou odpovědí. Mezi bakteriální druhy, které byly nejvíce zastoupeny u pacientů s odpovědí na léčbu, patřily *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* a *Enterococcus faecium*. Rekonstituce myší fekálním materiálem od pacientů, kteří reagují na léčbu, může vést ke zlepšení kontroly nádorů, ke zvýšení odpovědi T buněk a k větší účinnosti léčby anti-PD1. Tyto výsledky naznačují, že komensální mikrobiom může mít dopad na protinádorovou imunitu u pacientů se zhoubnými nádory.

Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial

Escudier B, Powles T, Motzer RJ et al.
J Clin Oncol 2018; JCO2017747352. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7352.

Cabozantinib, tyrozinkinázový inhibitor VEGFR, MET, AXL a dalších tyrozinkináz, které mají vztah k nádorovému růstu, prodloužil, ve studii fáze III nazvané METEOR, přežití bez progrese onemocnění (progression-free survival – PFS), celkové přežití (overal survival – OS) a míru objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny (renal cell carcinoma – RCC) po předchozí terapii cílené na receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor. Vzhledem k tomu, že kostní metastázy jsou spojeny se zvýšenou morbiditou u těchto nemocných, byly v rámci této studie analyzovány výsledky podskupiny pacientů s metastatickým postižením skeletu. Celkem 658 pacientů bylo náhodně rozděleno v poměru 1 : 1 k léčbě cabozantinibem v dávce 60 mg nebo everolimem v dávce 10 mg denně. U pacientů s kostními metastázami (cabozatinib n = 77, everolimus n = 65) představovaly průměrné hodnoty PFS 7,4 měsíce u cabozatinibu v porovnání s 2,7 měsíce u everolimu (HR 0,33; 95% CI 0,21–0,51). Medián OS byl také prodloužen v rameni s cabozantinibem (20,1 vs. 12,1 měsíce, HR 0,54; 95% CI 0,34–0,84) a ORR byla i zde vyšší (17 vs. 0 %). Množství výskytu skeletálních příhod bylo 23 % v rameni s cabozantinibem a 29 % v rameni s everolimem. Změny kostních biomarkerů byly u cabozantinibu vyšší než v rameni s everolimem. Celkové bezpečnostní profily cabozantinibu a everolimu u pacientů s kostními metastázami byly shodné s bezpečnostními profily pozorovanými u pacientů bez kostních metastáz. Léčba cabozantinibem představuje u pacientů s pokročilým RCC a kostními metastázami tedy dobrou volbu.

Detection and Localization of Surgically Resectable Cancers with a Multi-analyte Blood Test

Cohen JD, Li L, Wang Y et al.
Science 2018; pii: eaar3247. doi: 10.1126/science.aar3247.

Dřívější detekce zhoubných nádorů se zdá být klíčovou k redukci úmrtí na zhoubná nádorová onemocnění. V časopise Science byl aktuálně publikován text, který dle autorů dokáže detekovat osm běžných typů malignit pomocí posouzení hladin cirkulujících proteinů a mutací volné DNA. Tento test, nazvaný CancerSEEK, byl zkoušen u 1 005 pacientů s nemetastatickými, klinicky dia-

gnostikovanými karcinomy vaječníků, jater, žaludku, pankreatu, jícnu, kolorekta, plic, prsu a u 812 zdravých dobrovolníků. Pozitivita testu byla v průměru u 70 % z osmi typů malignit. Citlivost se pohybovala v rozmezí 69–98 % pro detekci pěti typů karcinomů (ovarií, jater, žaludku, pankreatu a jícnu), pro které neexistují žádné screeningové testy pro osoby s průměrným rizikem. Principem této nové metody je kombinace detekce různých mutací volné DNA v 16 genech spolu s analýzou hladin osmi proteinových biomarkerů, a to CA 125, CEA, CA 19-9, prolaktin, růstový faktor pro hepatocyty (hepatocyte growth factor receptor – HGF), osteopontin, myeloperoxidáza a tkáňový inhibitor metalloproteinázy 1. Medián senzitivity metody CancerSEEK byl 73 % pro stadium II, 78 % pro stadium III a 43 % pro stadium I. Pro stadium I byla nejvyšší senzitivita pro nádory jater (100 %) a nejnižší pro nádory jícnu (20 %). Specificita testu byla > 99 %, pouze 7 z 812 zdravých kontrol bylo pozitivních. Dle autorů by náklady na tento test neměly být vyšší než 500 $.

Články vybrala a komentovala
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

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 2018.
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 1/2019.

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

MSD

prof. MUDr. Juraj Švec, DrSc. (16. 1. 1938–17. 2. 2017)

K nedožitým 80. narodeninám emeritného prednostu Onkologickej kliniky LF UK v Bratislave

Ondruš D.

V týchto dňoch si pripomíname výročie narodenia významného slovenského vysokoškolského pedagóga, lekára, vedca, politika a vzácneho človeka prof. MUDr. Juraja Šveca, DrSc., ktorý by sa dožil 80 rokov.

Juraj Švec sa narodil 16. januára 1938 v Bratislave v rodine vysokoškolského profesora, lekára a vedca, niekdajšieho dekana Lekárskej fakulty UK (LF UK) prof. MUDr. Františka Šveca, DrSc. (1906–1976), popredného československého farmakológa a zakladateľa samostatného farmaceutického štúdia na Slovensku, ako najstarší z jeho troch synov. Po absolvovaní stredoškolského štúdia, ktoré ukončil maturitou v roku 1955 na 11ročnej strednej škole v Bratislave, študoval Juraj medicínu na LF UK v Bratislave, kde v roku 1961 promoval s vyznamenaním.

Už pred skončením vysokoškolského štúdia podpísal umiestenku do Sobraniec na východnom Slovensku, kde pôsobil ako sekundárny lekár. V rokoch 1961–1962 pracoval ako sekundárny lekár v Liečebni TBC vo Vyšných Hágoch.

V lete roku 1962 prijal miesto odborného asistenta na Inštitúte pre ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov (ILF) v Bratislave. Tu, v rámci svojho pracovného zadelenia na Rádiologickom oddelení a oddelení nukleárnej medicíny Ústavu klinickej onkológie, absolvoval klinickú prax a po predatestačnej príprave získal v roku 1966 špecializáciu I. stupňa z vnútorného lekárstva. Pôsobil aj ako sekundárny lekár na oddelení chemoterapie nádorov pod vedením významného onkológa doc. MUDr. Alojza Winklera, DrSc. (1919–1981). V roku 1969 obhájil kandidátsku dizertačnú prácu a získal vedeckú hodnosť kandidáta lekárskych vied z odboru onkológia.

V roku 1970 prijal ponuku akademika Slovenskej akadémie vied (SAV) a Československé akademie věd (ČSAV) prof. MUDr. Viliama Thurzu, DrSc. (1912–1984) a nastúpil na miesto asistenta a neskôr odborného asistenta na vtedajšiu Katedru onkológie a rádiológie LF UK.

V roku 1980 získal nadstavbovú špecializáciu z klinickej onkológie a zároveň po obhajobe habilitačnej práce aj vedecko-pedagogickú hodnosť docenta pre odbor onkológia. V roku 1983 obhájil doktorskú dizertačnú prácu a získal vedeckú hodnosť doktora lekárskych vied. V roku 1987 bol vymenovaný za profesora pre odbor onkológia.

V roku 1980 sa Juraj Švec stal vedúcim Katedry onkológie a rádiológie, neskôr aj nukleárnej medicíny LF UK. V rokoch 1985–1988 bol externým vedúcim Laboratória molekulárnej biológie nádorov Ústavu experimentálnej onkológie (ÚEO) SAV. V rokoch 1992–1996 bol riaditeľom ÚEO SAV a zároveň v rokoch 1990–1997 aj prednostom Onkologického ústavu LF UK, neskôr v rokoch 1998–2003 prednostom Onkologickej kliniky LF UK. Od roku 2004 pôsobil Juraj Švec vo funkcii zástupcu prednostu I. onkologickej kliniky LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety (OÚSA), kde zotrval a významne pomáhal až do úplného konca svojej životnej púte.

V rokoch 1991–1997 pôsobil vo funkcii rektora Univerzity Komenského v Bratislave a v rokoch 2003–2010 bol dve funkčné obdobia prorektorom pre medzinárodné vzťahy Slovenskej zdravotníckej univerzity (SZU).

Juraj vstúpil do politiky v roku 1994 ako nezávislý kandidát Demokratickej únie. V rokoch 1993–2002 bol poslancom Národnej rady Slovenskej republiky a členom jej zahraničného výboru. V roku 1999 kandidoval na funkciu prezidenta Slovenskej republiky.

Vo svojej vedecko-výskumnej činnosti sa zaoberal problematikou klinickej a experimentálnej onkológie, študoval problematiku onkovirológie, rozvíjal problematiku molekulárnej biológie onkogenézy, imunológie nádorovej choroby, predovšetkým karcinómu prsníka. Bol zodpovedným riešiteľom viacerých vedecko-výskumných projektov v rámci programu rozvoja vedy a techniky. Od začiatku 80. rokov minulého storočia koordinoval československý onkologický výskum v rámci Štátneho plánu technického rozvoja (ŠPTR), bol hlavným riešiteľom úlohy „Komplexné mechanizmy mammárnej karcinogenézy", ktorá sa riešila aj v rámci Komplexného programu onkologického výskumu členských štátov vtedajšej Rady vzájomnej hospodárskej pomoci (RVHP) v spolupráci s pracoviskami v niekdajšom Sovietskom zväze, v Holandsku a Veľkej Británii. Už koncom 80. rokov minulého storočia bol prof. Švec považovaný za vedca, ktorý vyoral hlbokú brázdu v onkológii a zapísal sa nielen do slovenských, ale i svetových análov.

Ako vysokoškolský pedagóg prednášal onkologickú problematiku slovenským i zahraničným poslucháčom LF UK, Prírodovedeckej a Farmaceutickej fakulty UK, SZU i Vysokej školy zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety. Dlhé roky viedol kurzy Študentskej vedeckej a odbornej činnosti (ŠVOČ), z ktorých viacerí účastníci získali popredné umiestnenia na celoštátnych i medzinárodných konferenciách.

Počas svojho odborného a vedeckého rastu absolvoval niekoľko medzinárodných štipendií, študijných a pracovných pobytov na významných onkologických pracoviskách a univerzitách nielen v Európe, ale aj v Spojených štátoch. Ako vysokoškolský pedagóg a vedec vychoval početnú vedeckú školu a pod jeho vedením vyrástli desiatky pedagogických a vedeckých pracovníkov (kandidátov vied, doktorandov, docentov i profesorov onkológie).

Počas pôsobenia v akademických funkciách zapájal Univerzitu Komenského i SZU do medzinárodného akademického a vedeckého prostredia. Tieto vysoké školy aj jeho pričinením prechádzali procesom internacionalizácie. Usiloval o spoluprácu s kvalitnými zahraničnými vysokými školami a vedeckými inštitúciami aj formou štipendijných výmenných pobytov pre študentov, absolventov slovenských vysokých škôl, vedeckých pracovníkov a pedagógov.

V rámci mnohých akademických a politických funkcií bol napr. prezidentom Slovenskej rektorskej konferencie, predsedom Klubu rektorov českých a slovenských vysokých škôl, členom Klubu európskych rektorov, Európskej rektorskej konferencie i Konferencie rektorov Podunajskej nížiny, členom Stálej komisie Rady Európy pre vysoké školstvo a vedu, Stálej komisie Rady Európy pre legislatívnu reformu vysokého školstva v Európe, zástupcom Slovenskej republiky v Európskej komisii pri Rade Európy pre humanizmus a toleranciu, zástupcom Slovenskej republiky v Edukačnej komisii Organizácie pre hospodársku spoluprácu a rozvoj (Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD) v Paríži apod. Ako člen Výkonného výboru Rady Európy pre legislatívnu reformu vysokých škôl bol spoluautorom monografie Rady Európy „Demokracia a riadenie vo vysokom školstve".

Juraj Švec bol aj členom viacerých medzinárodných onkologických spoločností, napr. European Association for Cancer Research (EACR), Union Internationale Contre le Cancer (UICC), bol členom výkonného výboru Organization of European Cancer Institutes (OECI), výkonného výboru International Agency for Research on Cancer (IARC), bol zakladajúcim členom a členom predsedníctva International Association for Breast Cancer Research, členom komisie pre postgraduálnu výučbu onkológie International Agency Against Cancer (IAAC), Európskej asociácie pre výskum rakoviny, Európskej onkologickej spoločnosti, Komisie vlády Slovenskej republiky pre boj proti rakovine, Slovenskej lekárskej spoločnosti, Slovenskej onkologickej spoločnosti, Slovenskej rádiologickej spoločnosti i členom Komisie expertov RVHP pre problém Zhubné novotvary.

V rámci zabezpečovania postgraduálneho vzdelávania bol členom Komisie pre obhajoby kandidátskych a doktorských dizertačných prác z rádiológie, Komisie ČR pre obhajoby kandidátskych dizertačných prác z odboru onkológia, členom komisií Slovenskej republiky pre obhajoby kandidátskych, doktorandských a doktorských dizertačných prác z odboru onkológia.

Juraj Švec bol držiteľom viacerých domácich i zahraničných, najmä akademických vyznamenaní, ale aj napr. Zlatej medaily Rady Európy, Ceny Ministerstva školstva SSR za rok 1987, Pamätnej medaily pápeža Jána Pavla II. z príležitosti audiencie vo Vatikáne, Zlatej medaily pápeža Jána Pavla II. za rozvoj teologických štúdií v Slovenskej republike i Pamätnej zlatej medaily UK.

Okrem svojej bohatej pedagogickej, vedecko-výskumnej, politickej, organizátorskej aktivity sa venoval aj športu, pretekársky hrával volejbal, bol reprezentantom Slovenska v lyžovaní. Takmer 70-ročný absolvoval potápačský kurz s medzinárodnou licenciou. Športové aktivity i práce na chalupe na strednom Slovensku a jeho rodina ho udržiavali v kondícii do posledných chvíľ. Je ironiou osudu, že zomrel na onkologické ochorenie, ktorému sa ako lekár venoval celý svoj život.

Pre slovenskú akademickú obec ostal prof. MUDr. Juraj Švec, DrSc., človekom vysokých odborných, morálnych ľudských kvalít, symbolom vedy a výskumu v onkológii, ich medicínskej významnosti a potrebnosti.

prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.
prednosta I. onkologickej kliniky LF UK
a OÚSA v Bratislave

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 2018.
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®

POZOR! ZMĚNA MÍSTA KONÁNÍ

XXVII. JARNÍ SETKÁNÍ LOKET 2018 NA ZÁMKU ZBIROH
13. POSTGRADUÁLNÍ KURZ SPOLEČNOSTI PRO GASTROINTESTINÁLNÍ ONKOLOGII

12. 4. 2018, ZÁMEK ZBIROH
ONKOCHIRURGIE VE ZMĚNÁCH PRAVIDEL A PŘÍLEŽITOSTÍ

SGO

ÚVN ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE Vojenská fakultní nemocnice Praha

Česká onkologická společnost ČLS JEP

Mediální partner
Gastroenterologie a hepatologie

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.

výkonný redaktor
doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, 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, PhD., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
doc. 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, PhD., 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 Mladosievičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, PhD., 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 Skřičková, 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, Budapešť
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. Jan Klasterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef 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 2018

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. Veronika Hrabalová, e-mail: veronika.hrabalova@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).

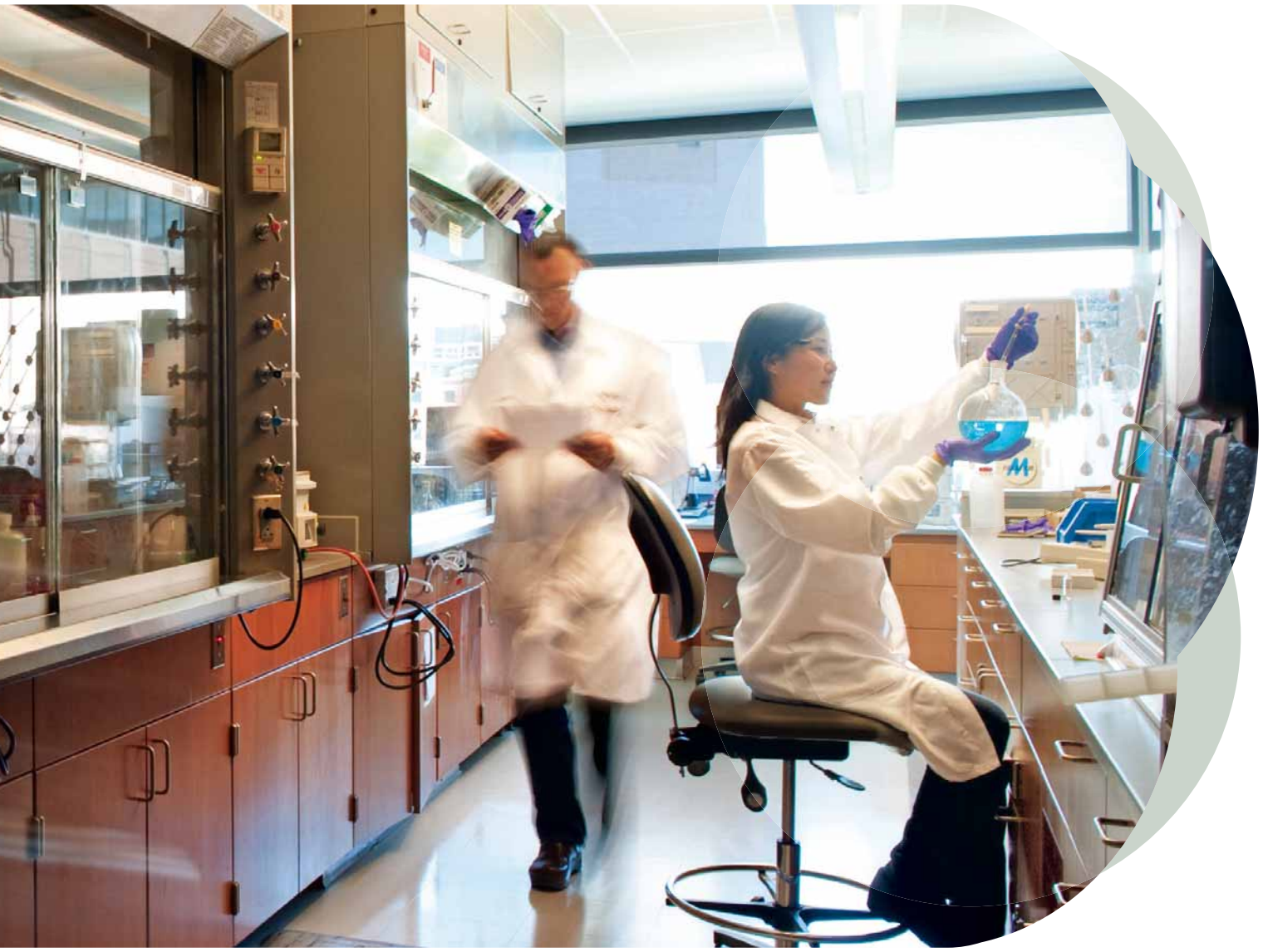
Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: predplatne@ambitmedia.cz, www.eshop.centram.cz

Informace o podmínkách inzerce 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 14. 2. 2018.



PŘEVRATNÉ OBJEVY NOVÝCH LÉKŮ VZNIKAJÍ 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. Stejné 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

MSD
Be well

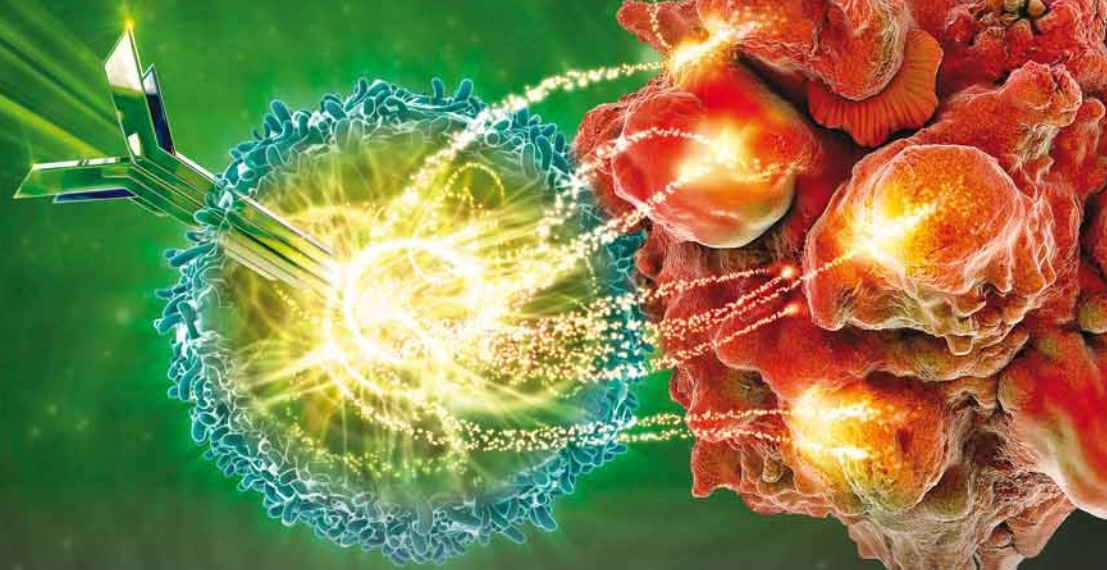
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, www.msd.cz, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com
02-2019-CORP-1209415-0000

KEYTRUDA®
(pembrolizumabum)

KEYTRUDA

je v monoterapii u dospělých pacientů indikována k léčbě:[1]

- **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]**
- **klasického Hodgkinova lymfomu**
- **uroteliálního karcinomu**



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 relabujícím 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. 5. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu 6. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující platinu vhodná. * **Dávkování a způsob podání:** KEYTRUDA se podává intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Doporučená dávka je 200 mg při NSCLC, jež dosud nebyl léčen chemoterapií, nebo při cHL nebo při uroteliálním karcinomu; u pacientů s předléčeným NSCLC a melanomem pak 2 mg/kg. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progrese nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progrese nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progrese 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. * Pokud se s léčbou související toxicita do 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nezlepší na stupeň 0 až 1 nebo pokud během 12 týdnů nelze dávkování kortikosteroidu snížit na ≤10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den, je nutno přípravek KEYTRUDA trvale vysadit, než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 - 1. Bezpečnost opětovného zahájení léčby pembrolizumabem u pacientů, u nichž se objevila imunitně zprostředkovaná myokarditida, není známá. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v SmPC uvedeno jinak. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. * Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. **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 (≥ 1/10): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, únava. Časté (≥ 1/100 až 1/10): anemie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrať, 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 °C - 8 °C). *Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě, nesmí být zmrazen a fyzikální a chemická stabilita po otevření byla prokázána při teplotě 2 – 8 °C maximálně po dobu 24 hodin od naředění. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě (≤ 25 °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:** 08.12.2017. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

Reference: 1. SPC LP Keytruda 2017.
* nemalobuněčný karcinom plic
**pacienti předléčení chemoterapií a příslušným tyrozinkinázovým inhibitorem u nádorových mutací EGFR nebo ALK

▽ 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., Na Valentince 3336/4, Smíchov, 150 00 Praha 5
Tel.: +420 233 010 111, E-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

ONCO-1243294-0000

MSD Oncology