

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

## Z obsahu:

Následky hypoacidit navozené inhibitory protonové pumpy – tipy pro praxi

Ěfekt a toxicita radioterapie ve vybraných paliativních indikacích

Nediferencovaný karcinóm pankreasu – kazuistika



# OPDIVO® dává šanci více pacientům

# OPDIVO® (nivolumab)



pacientům s pokročilým maligním melanomem včetně adjuvantní léčby<sup>1,2,3,4</sup>



předlčeným pacientům s pokročilým NSCLC<sup>4,5,6</sup>



předlčeným pacientům s pokročilým renálním karcinomem<sup>4,7</sup>



pacientům s recidivujícím nebo rezistentním Hodgkinovým lymfomem po předchozí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)<sup>4,8,9</sup>



pacientům s rekurentním nebo metastazujícím SCCN, kteří progredují při nebo po předchozí léčbě platinovými deriváty<sup>4,10</sup>



pacientům s pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po selhání léčby platinovými deriváty<sup>4,11</sup>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

### Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:** \* **Melanom:** v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postizním lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. **Renální karcinom (RCC):** monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých. **Klasický Hodgkinův lymfom (CHL):** monoterapie recidivujícího nebo rezistentního CHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN):** monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Dávkování:** \* **Monoterapie:** buď 240 mg i.v. infuzí (30 minut) každé 2 týdny (všechny indikace) nebo 480 mg i.v. infuzí (60 minut) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom); u adjuvantní léčby melanomu 3 mg/kg i.v. infuzí (60 minut) každé 2 týdny. **Kombinace s ipilimumabem:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max. 12 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **Způsob podání:** \* Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG  $\geq 2$ , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, a nepředpokládá se, že inhibuje nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilmním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** \* **Velmi časté:** neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykemie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcemie, hyperkalcemie, hypokalcemie, hypomagnezemie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem i hypotyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, bolest břicha, artralgie, horečka, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odklápacím uzávěrem; 24 ml koncentrátu ve 24 ml injekční lahvičce s uzávěrem a červeným odklápacím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers-Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** září 2018. Výděl léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii, pokročilý renální karcinom, nemalobuněčný karcinom plic a účinnosti od 1. 9. 2018 také v indikaci klasický Hodgkinův lymfom. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

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

1. Weber JS, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-84. 2. Robert C, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30. 3. Weber J, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-1835. 4. Opdivo® Souhrn údajů o přípravku, 2018. 5. Brahmer J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35. 6. Borghaei H, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39. 7. Motzer RJ, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813. 8. Anselmi SM, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2015;372(4):311-9. 9. Younes A, et al. Nivolumab for Classical Hodgkin's Lymphoma after Failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283-94. 10. Ferris RL, Blumenschein C Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *NEJM* 2016;375(19):1856-1867. 11. Sharma P, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.

# James P. Allison a Tasuku Honjo

## Press release

Prvního října tohoto roku proběhla médií krátká zpráva. Nobelův výbor rozhodl o udělení Nobelovy ceny za fyziologii nebo medicínu v roce 2018. Společně ji obdrželi James P. Allison a Tasuku Honjo za svůj objev protinádorové léčby pomocí inhibice negativní imunitní regulace.

Tato stručná zpráva však reprezentuje přibližně 30 let náročného výzkumné práce, jejímž výsledkem je několik protinádorových léků, které prodloužily nebo zachránily život mnoha onkologickým pacientům. Dva vědci objevili, jak zapojit imunitní systém organismu do boje proti rakovině. Jejich práce popírající dosud známé poučky o imunitním systému vydláždila cestu nové skupině protinádorových léků, které již dramaticky změnil osud řady nemocných. Není to poprvé, kdy byl vývoj léčby nádorů oceněn Nobelovou cenou. Předchozí ocenění zahrnují Charlese B. Hugginse v roce 1966 za objev hormonální léčby u karcinomu prostaty, Gertrude Eliona a George Hitchingse v roce 1988 za objevy nových chemoterapeutik a E. Donnalla Thomase v roce 1990 za objev transplantace kostní dřeně v léčbě leukemií. Pojdme se nyní podívat blíže na objevy obou letošních laureátů a na principy, na nichž je regulace checkpoint inhibitorů založena.

## Objevy

Nobelův výbor konstatoval, že Allison, profesor a přednosta imunologie na University of Texas MD Anderson Cancer Center, studoval známý protein, který funguje jako brzda imunitního systému. Uvědomil si potenciál uvolnění této brzdě a následně odpoutání imunitních buněk, které jim umožní atakovat nádorové buňky. Poté rozvinul tento koncept do zcela nového způsobu přístupu k léčbě pacientů. Paralelně Honjo, profesor na Kyoto University, objevil odlišný protein na buňkách imunitního systému a po pečlivém zkoumání jeho funkce zjistil, že také funguje jako brzda, ale s rozdílným mechanismem účinku.

Nebylo tomu ale vždy tak, že se vůbec uvažovalo o negativní regulaci imunitního systému. Na přelomu 19. a 20. století převažoval koncept, že právě aktivace imunitního systému může být vhodnou strategií pro atakování nádorových buněk. Byly např. činěny pokusy infikovat pacienty bakteriemi, které by aktivovaly obranu imunitním systémem. Mnozí však pochopili, že potřebujeme získat více vědomostí, a mnoho vědců se začalo věnovat základnímu výzkumu regulace imunitního systému. Byly rozpoznány mnohé základní mechanismy těchto procesů a také bylo prokázáno, jak imunitní systém identifikuje nádorové buňky. Přes velký vědecký pokrok se ale rozvoj nových léčebných strategií proti rakovině ukázal být obtížný.

Jak Allison sám dříve uvedl, zpočátku se lidé pokoušeli pouze zapnout imunitní systém, přidat plyn, přitlačit na pedál – aniž by věděli, jak to přesně pracuje. Zjistili jsme však, že jde o víc než o pouhé zapnutí systému. Je tady velmi komplexní systém vypínačů, brzd, které zabraňují tomu, aby vás to zabilo – neboť přesně to se stane, pokud systém odbrzdíme. Našli jsme cestu, jak tak učinit dočasně a uvolnit systém, aby atakoval nádorové buňky.

V roce 1990 v laboratoři University of California, Berkeley, Allison studoval protein CTLA-4 na T lymfocytech. Zjistil, že CTLA-4 funguje jako brzda na T buňkách. Ačkoliv ostatní týmy zkoumaly mechanismus jako cíl k léčbě autoimunitních chorob, Allison měl zcela jiný nápad. Vyvinul protilátku, která se vážala na CTLA-4 a blokovala jeho funkci. Nyní začal zkoumat, zda blokáda CTLA-4 může odblokovat brzdě na T buňkách a uvolnit imunitní systém k napadení nádorových buněk. Allison provedl první experimenty v roce 1994 a výsledky byly pozoruhodné. Myši s nádory byly vyléčeny pomocí protilátky, která inhibovala brzdě a odblokovala protinádorovou aktivitu T buněk. I přes malý zájem farmaceutického průmyslu Allison pokračoval

ve své práci a vyvinul strategii pro vlastní léčbu pacientů. Brzy poté se objevily slibné výsledky a klinická studie z roku 2010 již prokázala nečekanou efektivitu v léčbě pacientů s pokročilým melanomem. U několika pacientů příznaky nemoci zcela vymizely, což byl dosud nevidaný efekt u této skupiny nemocných.

V roce 1992 Honjo objevil molekulu PD-1, další protein na povrchu T buněk. Aby pochopil jeho roli, zkoumal jeho funkci v celé řadě experimentů prováděných po dobu mnoha let na Kyoto University. Výsledky ukázaly, že PD-1 rovněž funguje jako brzda T buněk, ale podléhá odlišným mechanismům. Rovněž v experimentech na zvířatech se blokáda PD-1 ukázala jako slibná strategie v léčbě nádorů, což otevřelo cestu k využití PD-1 jako cíle v léčbě pacientů. Následoval klinický vývoj a klíčová studie z roku 2012 prokázala jednoznačnou účinnost v léčbě pacientů s rozdílnými typy nádorů. Výsledky byly překvapující, u některých pacientů s metastatickým onemocněním vedly ke dlouhodobým remisím a možnému vyléčení, což bylo dříve u takto pokročilých onemocnění nemyslitelné.

## Principy funkce

Základní vlastností našeho imunitního systému je schopnost rozlišovat své („self“) a cizí („non-self“). Takto mohou být bakterie, viry a jiná vnější nebezpečí včas odhalena a eliminována. T lymfocyty zde představují hlavní nástroje sebeobran. T buňky mají receptory, které se vážou na struktury rozpoznané jako „non-self“ a zahajují imunitní odpověď. Nicméně jsou zde další proteiny, které odpověď akcelerují a jsou potřebné jako spouštěče plné imunitní odpovědi. Další proteiny naopak účinkují jako brzdě na T buňkách a inhibují imunitní odpověď. Tato křehká balance mezi stlačením plynového a brzdového pedálu je nezbytná pro přesnou kontrolu imunitní odpovědi. Zajišťuje, že imunitní systém je připraven atakovat cizorodé mikroorganismy, zatímco nebude aktivován tak, aby

vedl k autoimunitnímu sebepoškození zdravých buněk a tkání.

Imunitní systém normálně hledá a destrukuje mutované buňky, ale nádory znají sofistikované způsoby, jak se před ataky imunitního systému schovat. Jednou cestou je právě posílení brzdného mechanismu, který brání imunitním buňkám atakovat normální tkáň. Nádorové buňky mohou kolovat kolem tělesných strážců mnoha způsoby, ale jeden z nich je velmi rafinovaný – vyšlou signály regulátorům imunitního systému, aby na ně imunitní systém neútočil. Zkráceně, donutí strážce dívat se jinam. Strážce představují jednotlivé klony T buněk, jichž jsou milióny, každý patří do jiné rodiny receptorů T buněk (T-cell receptor – TCR) a mají vlastní specifitu vůči antigenům. Když Allison pracoval v Berkeley, University of California, v roce 1990 přišel na způsob, jak jeden takový vypínač známý jako CTLA-4 může být přepnut, aby umožnil útok T lymfocytů na nádorové buňky. Honjo paralelně pracoval na Kyoto University na jiném checkpoint inhibitoru, PD-1.

Molekula CTLA-4 se standardně vyskytuje na T lymfocytech. Hlavní interakce probíhá mezi T lymfocitem a antigen prezentující buňkou (antigen-presenting cell – APC). Zatímco APC prezentuje intracelulární (potenciálně tumor asociovaný) antigen spolu s hlavním histokompatibilním komplexem (major histocompatibility complex – MHC), T lymfocyt se na něj váže prostřednictvím TCR. Interakci pomáhá vazba mezi antigenem CD28 na T lymfocytu a antigeny CD80 a CD86 na APC. Pokud do interakce vstoupí molekula CTLA-4, aktivace T lymfocytu se zabrzdí. Klon příslušného T lymfocytu se nemůže replikovat, rozmnožit a posléze zanikne. Blokáda CTLA-4 tak umožňuje rozšířit spektrum TCR rodin T lymfocytů, z nichž

některé se následně uplatní v protinádorové obraně. Můžeme si tuto situaci zjednodušeně představit tak, že umožníme diverzifikovat TCR repertoire ještě dříve, než některý z klonů potřebujeme k vlastnímu boji proti nádoru.

Molekula PD-1 se standardně rovněž vyskytuje na T lymfocytech. Avšak T lymfocyty interagují prostřednictvím TCR nejen s komplexem MHC s peptidy. Součástí jsou opět kostimulační molekuly CD28, CD80 a CD86. Další významné interakce PD-1 receptorů se odehrávají nejen na APC s jejich ligandy, ale rovněž na nádorových buňkách s ligandy PD-L1 a PD-L2. Takto dochází k blokadě aktivace T lymfocytů a snižuje se počet klonů T lymfocytů z TCR repertoire schopných zasáhnout proti nádorové buňce. Naopak pokud PD-1 na T lymfocytech zablokujeme protilátkou, uplatní se dosud neaktivní T buněčné klony, replikují se a posílí cílenou odpověď T lymfocytů proti nádorovým buňkám. Systém tedy umožní vybrat z již diverzifikovaného TCR repertoire ty klony T lymfocytů, které se následně replikují a uplatní v protinádorové imunitě.

### Checkpoint inhibitory

Na základě předcházejících objevů bylo vyvinuto mnoho protinádorových látek cílených na CTLA-4, PD-1 a příbuzné molekuly ve stejné dráze. Léčba těmito léky vedla k bezprecedentnímu počtu léčebných odpovědí u určitých typů nádorů. První protilátkou byl ipilimumab, protilátka anti-CTLA-4. Uplatňuje se zejména v léčbě pokročilého a metastatického maligního melanomu. Protilátkami proti PD-1 jsou pembrolizumab, který má skvělé výsledky u maligního melanomu, a nivolumab, protilátka kromě melanomu uplatňovaná u pokročilého a metastatického karcinomu ledviny a u nemalobuněčného karcinomu plic. Protilátka anti-

-PD-L1, avelumab, se uplatňuje v léčbě vzácného karcinomu z Merkelových buněk. Protilátka anti-PD-L1, atezolizumab, se uplatňuje u pokročilého nádoru vývodného systému močového a nemalobuněčného karcinomu plic. Protilátka anti-PD-L1, durvalumab, našla svoji roli v léčbě pokročilých nebo metastatických nádorů vývodných cest močových. Lze očekávat, že v brzké době dojde Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ke schválení dalších molekul checkpoint inhibitorů s novými indikacemi.

### Je příliš brzy na závěry

Nové checkpoint inhibitory rozšiřují své hranice klinických indikací. Uplatňují se nyní i mimo své obvyklé indikace tam, kde prokážeme mikrosatelitovou instabilitu (MSI-high) v nádoru. Právě tyto typy nádorů napříč nádorovým spektrem mají dobrou predikci k léčbě checkpoint inhibitory oproti klasické chemoterapii.

Léčba těmito léky ale také přišla s novými, dosud nepopsanými nežádoucími účinky a závažnými komplikacemi vč. těch s infaustním průběhem. Objevují se nám autoimunitní onemocnění, a to velmi atypická a závažná. Seznamujeme se s tyreoiditidami, hypofyzitidami, pneumonitidami, autoimunními hepatitidami a nefritidami, ale také vzácně např. s autoimunní aplastickou anémií. Teprve budoucnost nám ukáže, které typy nádorů budou skutečně vhodné pro léčbu checkpoint inhibitory a jaké komplikace bude ještě možné zvládat. Nicméně nyní prosím vzdejme hold Jamesi P. Allisonovi a Tasuku Honjovi za jejich výjimečnou a inspirativní práci.

*prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.  
Onkologická klinika  
LF UP a FN Olomouc*

# Obsah | Contents

## Editorial

**James P. Allison a Tasuku Honjo** 397

## PŘEHLEDY | REVIEWS

**Long Non-Coding RNA Signature in Cervical Cancer** 403

Dlouhé nekódující molekuly RNA u cervikálních nádorů  
Taheri M., Ghafouri-Fard S.

**Následky hypoacidit navozené inhibitory protonové pumpy – tipy pro praxi** 409

Consequences of Hypoacidity Induced by Proton Pump Inhibitors – a Practical Approach  
Rychlíčková J.

**Vývodný močový systém a gynekologické malignity** 414

Urinary Tract and Gynecologic Malignancies  
Špaček J. jr., Petera J., Brodák M., Práznovec I., Špaček J.

## PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

**Infiltration of Prostate Cancer by CD204+ and CD3+ Cells Correlates with ERG Expression and *TMPRSS2-ERG* Gene Fusion** 421

Infiltrace karcinomů prostaty CD204+ a CD3+ buňkami koreluje s expresí ERG a fúzí genu *TMPRSS2-ERG*  
Burdova A., Rulisek P., Bouchal J., Kral M., Student V., Kolar Z.

**Down-regulation of *TSGA10*, *AURKC*, *OIP5* and *AKAP4* genes by *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus crispatus* SJ-3C-US supernatants in HeLa cell line** 429

Supernatanty *Lactobacillus rhamnosus* GG a *Lactobacillus crispatus* SJ-3C-US snižují expresi genů *TSGA10*, *AURKC*, *OIP5* a *AKAP4* v HeLa buňkách  
Nouri Z., Neyazi N., Modarressi MH., Karami F., Abedin-Do A., Taherian-Esfahani Z., Ghafouri-Fard S., Motevaseli E.

**Use of the Metal Deletion Technique for Radiotherapy Planning in Patients with Cardiac Implantable Devices** 434

Použití metody Metal Deletion Technique pro odstraňování artefaktů při plánování radioterapie u pacientů s implantovanými kardiostimulátory  
Odložilíková A., Kurzyukova A., Sepsi M., Pospisil D., Slampa P.

**Efekt a toxicita radioterapie ve vybraných paliativních indikacích** 439

Effect and Toxicity of Radiation Therapy in Selected Palliative Indications  
Pechačová Z., Zemanová M., Končerková J.

# XLIII. BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

XXXIII. KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

**10.–12. dubna 2019 | Veletrhy Brno**

**se v roce 2019 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  
Imuno-onkologie  
Personalizovaná medicína v onkologii  
Lokální aplikace protinádorových léčiv a vakcín  
Nežádoucí účinky protinádorové léčby  
Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba  
Nutriční podpora v onkologii  
Ošetrovatelská 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

## **Edukační bloky**

Karcinom plic, karcinom prsu, kolorektální karcinom, imuno-onkologie, paliativní péče v onkologii, hereditární nádorové syndromy, nádorově cílená radiofarmaka v diagnostice a léčbě, robotická operativa v onkologii, onkogynekologie, nádory pankreatu, konturace objemů v radioterapii, nádory krku.

**Podrobnější informace naleznete na [www.onkologickedny.cz](http://www.onkologickedny.cz).**

**Poznamenejte si!**

**Místo a datum konání: Veletrhy Brno, 10.–12. dubna 2019.**

**Zahájení on-line registrace: 1. ledna 2019.**

**Poslední termín k registraci aktivní účasti a zaslání abstrakt příspěvků je 22. února 2019.**

**Poslední termín k on-line registraci pasivní účasti je 22. března 2019.**

Dotazy: [bod@mou.cz](mailto:bod@mou.cz)

## KAZUISTIKY | CASE REPORTS

**Diagnostic Challenges and Extraordinary Treatment Response in Rare Malignant PEComa Tumor of the Kidney** 448

Zriedkavý malígny PECom obličky – diagnostická výzva a neobvyklá terapeutická odpoveď

Hulova S., Sycova-Mila Z., Macak D., Janega P., Chovanec M., Mardiak J., Mego M.

**Nediferencovaný karcinóm pankreasu – kazuistika** 453

Undifferentiated Carcinoma of the Pancreas – a Case Report

Kasperova B., Jurisova S., Macuch J., Bumberova M., Janega P., Dolinsky J., Mego M.

**Nemalobuněčný karcinom plic s expresí estrogenových receptorů a pozitivitou ALK** 457

Non-Small Cell Lung Cancer with Estrogen Receptors and ALK Positivity

Žarnayová L., Kolek V., Bouchal J., Ehrmann J.

## AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 461

## KRÁTKÉ SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

**Animal-Type Melanoma – a Mini-Review Concerning One of the Rarest Variants of Human Melanoma** 463

Melanom animálního typu – velmi vzácná varianta lidského melanomu

Roncati L., Piscioli F.

## DOPIS REDAKCI | LETTER TO THE EDITOR

**Influence of Gastrointestinal Flora in the Treatment of Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors** 465

Význam gastrointestinální flóry v léčbě nádorů pomocí checkpoint inhibitorů

Mendoza L.

## RŮZNÉ | VARIOUS

**Onkologie v obrazech** 469

Jaterní PECom (perivascular epitheloid cell tumor – nádor z perivaskulárních epiteloidních buněk)

v diagnostických zobrazovacích metodách – kazuistika

Jankech J., Krejčí E.

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Přejeme příjemné prožití vánočních svátků a v novém roce pevné zdraví, mnoho štěstí a spokojenosti. Děkujeme všem autorům a recenzentům za spolupráci v roce 2018 a těšíme se na další.

## PF 2019

# 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](http://www.linkos.cz)

Česká  
onkologická  
společnost ČLS JEP



# Long Non-Coding RNA Signature in Cervical Cancer

## Dlouhé nekódující molekuly RNA u cervikálních nádorů

Taheri M.<sup>1</sup>, Ghafouri-Fard S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Student Research Committee, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Medical Genetics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Summary

**Background:** Cervical cancer as a common urogenital cancer among women has caused significant health problems. Efforts have been made to identify its pathogenic process in order to find targeted therapies. Long non-coding ribonucleic acids (lncRNAs) have been shown to regulate several cancer-related pathways and genes that contribute to pathogenesis of human malignancies, including cervical cancer. In the present review, we searched PubMed, Google scholar, Web of Science and Scopus databases for key words "cervical cancer" or "cervical neoplasm" and "long non-coding RNA" or "lncRNA" (up to December 2017). **Aim:** To elaborate the role of lncRNAs in cervical cancer. **Conclusions:** lncRNAs affect cervical cancer pathogenesis through numerous mechanisms, such as making scaffolds for assembly of protein complexes, serving as directors to recruit proteins, functioning as transcriptional enhancers through chromatin remodeling, serving as decoys to free up proteins from chromatin, or reversing the effects of other regulatory non-coding RNAs, such as microRNAs. Pathway-based analysis showed that several lncRNAs modulate PI3K/Akt/mTOR, Wnt- $\beta$  catenin and Notch pathways in the process of cervical cancer pathogenesis. In addition, expression of a handful of lncRNAs has been associated with human papilloma virus infection. Identification of lncRNAs that alter cancer-related signaling pathways and subsequent expression analysis of these lncRNAs in patients' samples would help to design effective targeted therapies.

### Key words

lncRNA – cervical cancer – oncogene – tumor suppressor gene

### Souhrn

**Východiska:** Rakovina děložního čípku jako běžný urogenitální nádor způsobuje u žen značné zdravotní problémy. Byla vynaložena snaha o identifikaci patogeneze za účelem nalezení cílených terapií. Bylo prokázáno, že dlouhé nekódující ribonukleové kyseliny (lncRNA) regulují několik signálních drah a genů souvisejících s nádory, což přispívá k patogenezi lidských malignit vč. rakoviny děložního čípku. V rámci prezentovaného článku jsme do prosince 2017 vyhledávali klíčová slova „cervical cancer“ (rakovina děložního čípku) nebo „cervical neoplasm“ (cervikální novotvar) a „long non-coding RNA“ (dlouhá nekódující RNA) nebo „lncRNA“, publikovaná v databázi PubMed, Google scholar, Web of Science a Scopus. **Cíl:** Zjistit, jakou roli hrají lncRNA v rakovině děložního čípku. **Závěry:** lncRNA ovlivňují patogenezi rakoviny děložního čípku prostřednictvím četných mechanismů, jako je vytváření tzv. scaffolds pro sestavení proteinových komplexů, sloužící jako tzv. directors pro získávání proteinů, fungujících jako transkripční zesilovače pomocí remodelování chromatinu, sloužící jako tzv. návnady k uvolnění proteinů z chromatinu nebo zvrácení účinků jiné regulační nekódující RNA jako jsou mikroRNA. Analýza signálních drah ukázala, že v procesu patogeneze rakoviny děložního čípku několik lncRNA reguluje dráhy PI3K/Akt/mTOR, Wnt- $\beta$  catenin a Notch signální dráhy. Navíc exprese několika lncRNA byla spojena s infekcí virem lidského papilomu. Identifikace lncRNA, které mění signální dráhy související s nádory, a následná expresní analýza těchto lncRNA ve vzorcích pacientů by mohly pomoci získat efektivní cílené terapie.

### Klíčová slova

lncRNA – nádor děložního čípku – onkogen – tumor supresorový gen

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.



Soudeh Ghafouri-Fard, MD, PhD  
Department of Medical Genetics  
Shahid Beheshti University  
of Medical Sciences  
Bldg No. 2 SBUMS  
Arabi Ave, Daneshjoo Blvd, Velenjak  
Tehran, Iran  
e-mail: s.ghafourifard@sbmu.ac.ir

Submitted/Obdrženo: 25. 4. 2018

Accepted/Přijato: 1. 11. 2018

doi: 10.14735/amko2018403

## Introduction

In recent years, progress in genome analyses has led to recognition of an evolving class of non-coding ribonucleic acids (ncRNAs) that participate in the modulation of gene expression and epigenetic reprogramming [1]. A significant number of these ncRNAs are longer than 200 nucleotides and instead of being transcriptional “noise”, they use various routes to control gene expression [1]. These so-called long non-coding RNA (lncRNAs) have tissue specific expression pattern [2] but are less conserved than protein coding RNAs [3]. They are involved in almost every aspect of physiological processes, such as preservation of DNA integrity [4], telomere biology [5], immune cell homeostasis [6], regulation of hormone receptors [7] as well as differentiation and homeostasis of metabolic tissues [8]. The differential expression of lncRNAs in malignant tissues compared with normal tissues of the same origin has been demonstrated in several studies [3,9–14] what implies their role in pathogenesis of different cancers. Such speculation has been further supported by the presence of distinct single nucleotide polymorphisms within lncRNA coding genes which alter the risk of cancer development [15,16].

Cervical cancer as a common urogenital cancer among women is mostly associated with human papilloma virus (HPV) infection. However, as its incidence is much lower than the prevalence of HPV infection, other factors are thought to have synergic effects with HPV infection to induce cervical cancer [17]. Dysregulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling as well as PI3K/Akt/mTOR signaling pathway have also been implicated in the pathogenesis of cervical cancer [18]. Considering the role of lncRNAs in the regulation of these pathways, we searched the literature to identify lncRNAs that modulate cervical cancer risk especially through alteration of these pathways or through modulation of HPV infection process.

## Search strategy

We searched PubMed, Google scholar, Web of Science and Scopus databases

with the key words “cervical cancer” or “cervical neoplasm” AND “long non-coding RNA” or “lncRNA”. Original articles were chosen if they were written in English and had enough number of samples for expression analysis (at least 20 patients’ samples from exclusive clinical studies) and described the mechanism of lncRNA involvement in cervical cancer (for *in vitro* studies). Other types of papers were excluded from the study. Papers, which focused on analysis of lncRNAs at genomic level, were also excluded.

## lncRNA involvement in cervical cancer

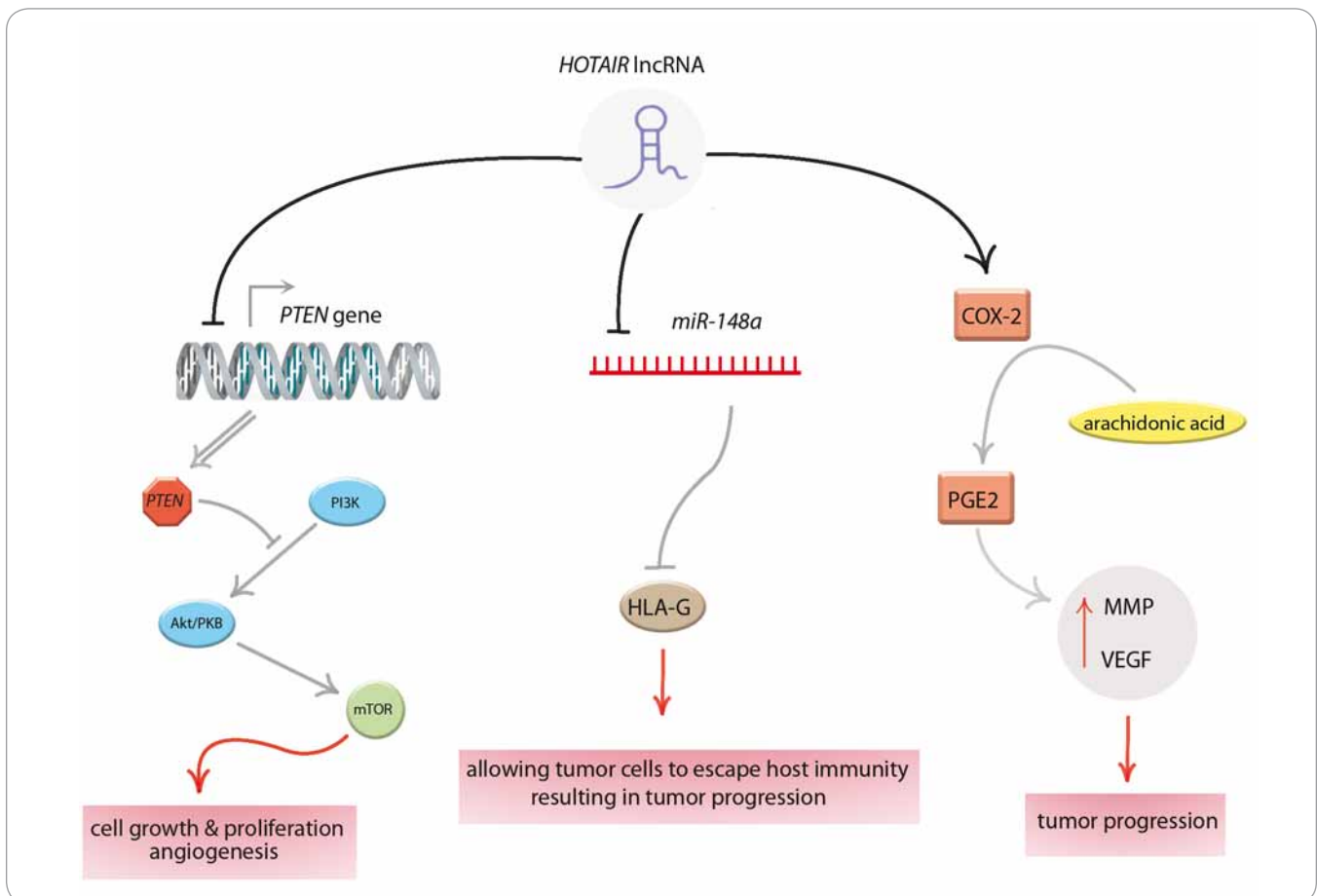
A recent study aimed at identification of expression profiles of lncRNAs, circular RNAs, microRNA (miRNA), and messenger RNA (mRNA) in HPV16 mediated cervical squamous cell carcinoma have found 19 lncRNAs that are frequently differentially expressed in cervical cancer samples compared to normal samples. Such differentially expressed lncRNAs have been shown to participate in cervical cancer pathogenesis as revealed by the co-expression network and function prediction [19]. In addition to this high throughput studies, several studies have assessed the significance of lncRNAs in cervical cancer pathogenesis. Based on the importance of HPV infection and dysregulation of signaling pathways in the pathogenesis of cervical cancer, we subsequently analyzed lncRNAs based on their involvement in one of these mechanisms.

## lncRNAs and HPV infection

HPVs as double-stranded circular DNA viruses encode several proteins, which participate in their DNA replication, gene transcription and cellular transformation. E6 and E7 proteins coded by high-risk HPV viruses participate in the pathogenesis of HPV-associated carcinomas [20]. Degradation of p53 and retinoblastoma protein (Rb) as two important tumor suppressor proteins is induced by the HPV oncogenic proteins E6 and E7, respectively. E6 also participates in carcinogenesis through induction of telomerase activation, while E7 alters the expression

of synthesis phase genes by directly disturbing pRb/E2F complex and enhances cell survival by inducing expression of interleukin-648 and antiapoptotic Mcl-126 and triggering the Akt/PKB pathway [20]. The cooperation of HPV oncogenes and lncRNAs in cervical cancer context has been first revealed for *metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1)*. This lncRNA has been over-expressed in cervical cancer cell lines compared with normal cervical squamous cell samples. However, its expression has been decreased following the E6/E7 knockdown in CaSki cells. Further assessment of clinical samples has confirmed exclusive expression of *MALAT1* in HPV-positive cervical squamous cells, but not in HPV-negative normal cervical squamous cells [21]. The positive association between *MALAT1* expression levels and HPV infection has also been documented in cervical epithelial tissues by microarray analysis [22].

*HOX transcript antisense RNA (HOTAIR)* participates in epigenetic regulation of gene expression through recruitment of chromatin remodeling polycomb repressive complex 2 (PRC2). This lncRNA has been recognized as a target of E7 in HPV16 related cervical cancers. *HOTAIR* expression has been shown to be progressively decreased in a linear manner from HPV negative controls to HPV16 positive non-malignant and cervical cancer samples. Such down-regulation was concomitant with up-regulation of *HOTAIR* target, *HOXD10*, and enhancement of cancer related pathways in most cervical cancer cases. Conversely, a minority of them had considerably higher *HOTAIR* expression, associated with high E7 expression and enhancement of metastatic pathways. The interaction between *HOTAIR* and E7 has further been supported by observation of a positive correlation between E7 expression and expressions of both *HOTAIR* and PRC2 complex members (EZH2 and SUZ12) in cervical cancer cases. In addition, both *in silico* analysis and RNA immunoprecipitation endorsed the functional inactivation of *HOTAIR* by direct interaction with E7. Consequently, *HOTAIR* has been



**Schema 1. Different roles of HOTAIR in cervical cancer tumorigenesis: HOTAIR has a negative regulatory role on PTEN tumor suppressor gene. HOTAIR role in EMT is due to its effect on COX-2 stabilization which leads to induction of MMPs and VEGF. HOTAIR also enhances HLA-G associated immune escape by competitively binding to miR-148a.**

lncRNA – long non-coding ribonucleic acid, EMT – epithelial-mesenchymal transition, MMP – matrix metalloproteinase, VEGF – vascular endothelial growth factor, HLA-G – human leukocyte antigen G, PGE2 – prostaglandin E2, COX – cyclooxygenase

identified as a downstream target of HPV16 E7 in the process of cervical cancer pathogenesis [23].

### LncRNAs and PI3K/Akt/mTOR pathway

*Maternally expressed 3 (MEG3)* as a tumor suppressor lncRNA has been implicated in cervical cancer. Its over-expression in cervical cancer cells resulted in down-regulation of PI3K, Akt, MMP-2, MMP-9 and Bcl-2 expression while up-regulating Bax and P21 expression. Consequently, lncRNA MEG3 inhibits cervical cancer by modification of PI3K/Akt/Bcl-2/Bax/P21 and PI3K/Akt/MMP-2/9 signaling pathway [24]. *GAS5* as another tumor suppressor has been shown to modulate cellular growth and drug resistance through the *PTEN*/PI3K/

Akt/mTOR pathway. The low level of *GAS5* leads to *PTEN* down-regulation by interacting with *miR-21* because *PTEN* is one of the genes in the PI3K/Akt/mTOR pathway whose expression is decreased by *GAS5*. Eventually, the low expression of *PTEN* triggers the PI3K/Akt pathway, therefore producing a circulation. Moreover, *GAS5* and *miR-21* modulate cisplatin resistance in cervical cancer cells via the PI3K/Akt pathway [25].

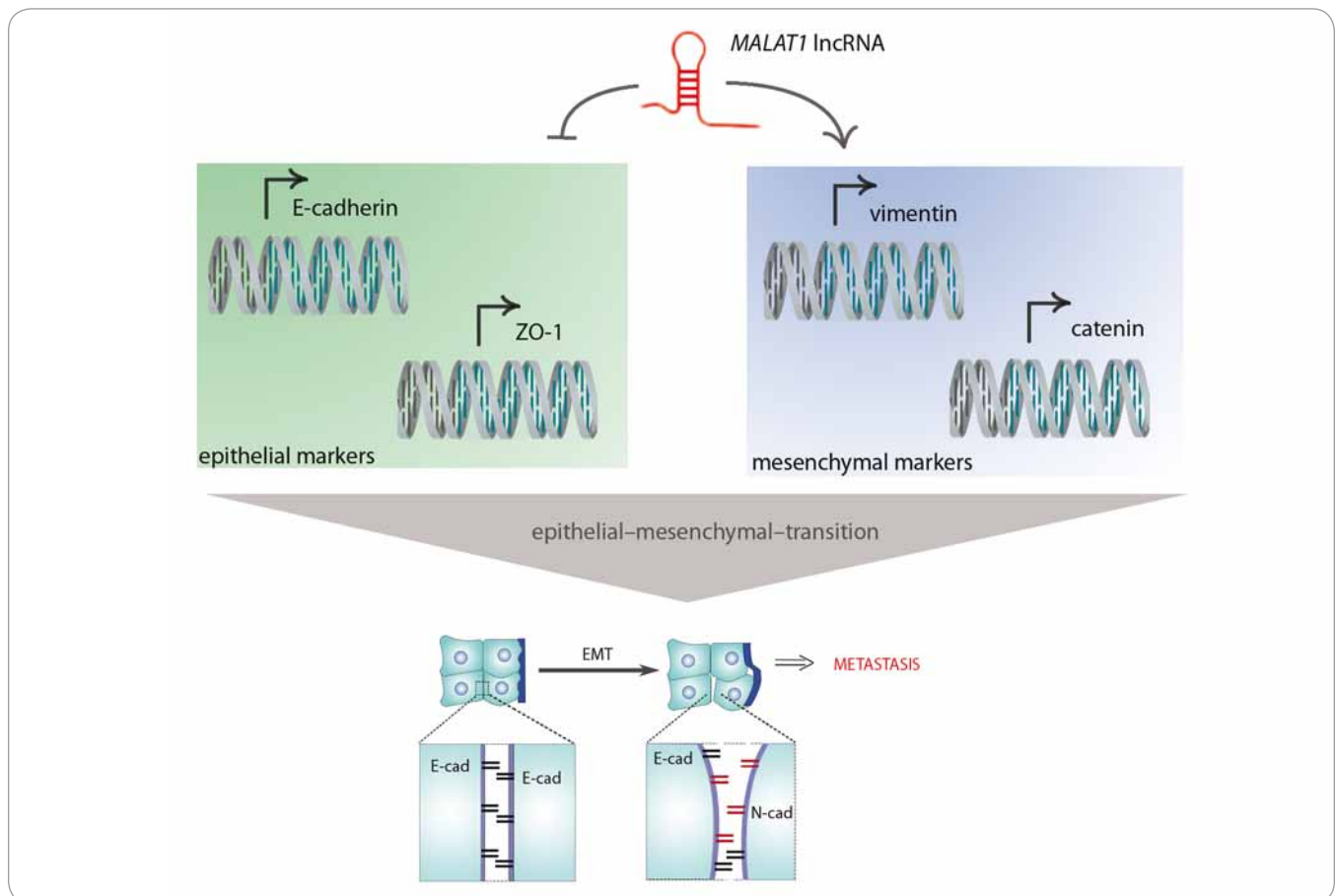
### Mitogen activated protein kinases (MAPK) pathway

TCONS\_00026907 as a newly identified lncRNA enhances expression of cyclin D1 and Bcl-2 *in vivo* and *in vitro*. Its knock-down inhibits growth of cervical tumors and modulates the expression of ELK1, p-ELK1, c-fos, cyclin D1 and Bcl-2 *in vivo*.

Considering the role of ELK1 as a nuclear target for the Ras-Raf-MAPK signaling cascade [26], the oncogenic effect of this lncRNA in cervical cancer might be due to its effect on MAPK pathway.

### LncRNAs and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway

The Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway is a quintessential survival pathway which modulates several cellular processes including proliferation, growth, survival and metabolism. *XIST* silencing in cervical cancer cells decreased the protein level of  $\beta$ -catenin and inhibited the protein expression of two Wnt/ $\beta$ -catenin downstream genes – cyclin D1 and *c-Myc* [27]. Besides, *CCAT-1* role in enhancement of proliferation and suppression of apoptosis of cervical cancer cells is also



**Schema 2. MALAT1 role in cervical cancer: MALAT1 inhibits epithelial markers E-cadherin and ZO-1, and simultaneously enhances expression of the mesenchymal markers  $\beta$ -catenin and vimentin as well as the Snail transcription factor.**

lncRNA – long non-coding ribonucleic acids, EMT – epithelial-mesenchymal transition, E-cad – E-cadherin

through induction of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [28].

### LncRNAs and Notch pathway

Evaluation of the essential signaling cascades regulated by Notch in *HOTAIR*-overexpressing cells has shown that *HOTAIR* overexpression in SiHa cells has led to increased NOTCH1, HES1 and p300 expression [29].

### LncRNA involvement in epithelial-mesenchymal transition (EMT) of cervical cancer cells

*HOTAIR* as an oncogenic lncRNA in cervical cancer has been shown to alter the expression of several genes participated in cell migration, invasion and EMT, such as vascular endothelial growth factor, MMP-9, E-cadherin,  $\beta$ -catenin, vimentin, Snail and Twist [30]. EMT-related levels have also been elevated in xenografts originated from

*HOTAIR*-overexpressing SiHa cells compared with the control tumors [29]. In addition, *HOTAIR* enhances migration and invasion of HeLa cervical cancer cells, at least partially, through the modulation of vimentin expression [31]. *HOTAIR* role in EMT might also due to its effect on COX-2 stabilization, which leads to induction of matrix metalloproteinases and vascular endothelial growth factor (Schema 1) [32].

*MALAT1* exerts its role in cervical cancer cell invasion and metastasis by enhancement of the EMT process through increasing the expression of Snail [33]. *MALAT1* silencing suppressed the invasion and metastasis of cervical cancer cells, increased expression of the epithelial markers E-cadherin and ZO-1, and simultaneously decreased expression of mesenchymal markers  $\beta$ -catenin and vimentin as well as the Snail transcription factor (Schema 2) [22].

The lncRNA *taurine-upregulated gene 1* (TUG1) was also shown to increase migration and invasion of cervical cancer cells by modulating EMT-related markers such as fibronectin, vimentin and cytokeratin [34].

*HOXA11-AS* has also been shown to participate in EMT. *HOXA11-AS* silencing has led to increase in E-cadherin expression while decreasing levels of  $\beta$ -catenin, vimentin and the EMT-mediating transcription factor Snail [35].

In addition, EZH2-binding lncRNA in cervical cancer (lncRNA-EBIC) has a role in migration and invasion of cervical cancer cells through modulation of E-cadherin [36].

### LncRNAs role in cervical cancer immune evasion

The human leukocyte antigen-G (HLA-G) as a member of the non-classical major histocompatibility complex family

is recruited by cancer cells to beat attentive immuno-surveillance of the host. *HOTAIR* has been shown to enhance HLA-G associated immune escape by competitively binding to *miR-148a* (Schema 1) [37].

## Discussion

Consistent with diverse mechanisms of lncRNAs participation in regulation of gene expression, lncRNAs can affect cervical cancer pathogenesis through various mechanisms. Overall, the regulatory function of lncRNAs can be exerted through making scaffolds for assembly of protein complexes, serving as guides to recruit proteins, functioning as transcriptional enhancers through chromatin remodeling, serving as decoys to free up proteins from chromatin, or reversing the effects of other regulatory ncRNAs, such as miRNAs [38]. Besides, the expression of HPV oncogenes as the most important causal factor in cervical cancer has been shown to be linked to expression levels of some lncRNAs. However, functional studies to reveal the exact mechanism of this association has been performed for only two lncRNAs, namely *MALAT1* and *HOTAIR*. Moreover, expression of several lncRNAs has been shown to be dysregulated in tumor tissues as well as plasma samples from cervical cancer patients. Higher expression of certain lncRNAs in the plasma of cervical cancer patients compared to healthy subjects provides an applicable tool for screening and follow-up of patients.

More importantly, methylation pattern of the *MEG3* lncRNA has been demonstrated to be a diagnostic and prognostic marker of cervical cancer with the capability to predict high-risk HPV infection and lymph node metastasis [39]. Considering the early onset of methylation alterations during carcinogenesis, identification of such marks is valuable in early detection of cancer.

Notable, several lncRNAs have been shown to affect cancer-related pathways. Alterations in these pathways modulate response to conventional chemotherapeutic approaches as revealed for cisplatin resistance in cervical can-

cer [25]. On the other hand, dysregulation of numerous signaling pathways, such as Notch and mTOR pathways, has been demonstrated in cervical cancers through transcriptome analysis. Considering the therapeutic potential of these signaling pathways in at least some types of cervical cancer, targeted inhibition of Notch and mTOR pathways has been suggested as therapeutic options for cervical cancer patients [40]. Consequently, identification of lncRNAs that alter these signaling pathways and subsequent expression analysis of these lncRNAs in patients' samples would help to better select patients for recruitment in these trials.

## References

1. Wan DC, Wang KC. Long noncoding RNA: significance and potential in skin biology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4(5): pii: a015404. doi: 10.1101/cshperspect.a015404.
2. Dianatpour A, Ghafouri-Fard S. Long non coding RNA expression intersecting cancer and spermatogenesis: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(10): 2601–2610. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.10.2601.
3. Soudyab M, Iranpour M, Ghafouri-Fard S. The role of long non-coding RNAs in breast cancer. *Arch Iran Med* 2016; 19(7): 508–517. doi: 0161907/AIM.0011.
4. Dianatpour A, Ghafouri-Fard S. The role of long non coding RNAs in the repair of DNA double strand breaks. *Int J Mol Cell Med* 2017; 6(1): 1–12.
5. Oliva-Rico D, Herrera LA. Regulated expression of the lncRNA TERRA and its impact on telomere biology. *Mech Ageing Dev* 2017; 167: 16–23. doi: 10.1016/j.mad.2017.09.001.
6. Mowel WK, Kotzin JJ, McCright SJ et al. Control of immune cell homeostasis and function by lncRNAs. *Trends Immunol* 2018; 39(1): 55–69. doi: 10.1016/j.it.2017.08.009.
7. Faramarzi S, Dianatpour A, Ghafouri-Fard S. Discovering the role of long non-coding RNAs in regulation of steroid receptors signaling in cancer. *J Biol and Today's World* 2017; 6(12): 248–258. doi: 10.15412/JJBTW.01061202.
8. Kornfeld JW, Brüning JC. Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs. *Front Genet* 2014; 5: 57. doi: 10.3389/fgene.2014.00057.
9. Iranpour M, Soudyab M, Geranpayeh L et al. Expression analysis of four long noncoding RNAs in breast cancer. *Tumour Biol* 2016; 37(3): 2933–2940. doi: 10.1007/s13277-015-4135-2.
10. Nikpayam E, Tasharofi B, Sarrafzadeh S et al. The role of long non-coding RNAs in ovarian cancer. *Iran Biomed J* 2017; 21(1): 3–15. doi: 10.6091/.21.1.24.
11. Nikpayam E, Soudyab M, Tasharofi B et al. Expression analysis of long non-coding ATB and its putative target in breast cancer. *Breast Dis* 2017; 37(1): 11–20. doi: 10.3233/BD-160264.
12. Taheri M, Omrani MD, Ghafouri-Fard S. Long non-coding RNAs expression in renal cell carcinoma. *J Biol Today's World* 2017; 6(12): 240–247. doi: 10.15412/JJBTW.01061201.
13. Tasharofi B, Soudyab M, Nikpayam E et al. Comparative expression analysis of hypoxia-inducible factor-1α and its natural occurring antisense in breast cancer tissues and adjacent noncancerous tissues. *Cell Biochem Funct* 2016; 34(8): 572–578. doi: 10.1002/cbf.3230.
14. Taheri M, Omrani MD, Ghafouri-Fard S. Long non-coding RNA expression in bladder cancer. *Biophys Rev* 2017; 10(4): 1205–1213. doi: 10.1007/s12551-017-0379-y.
15. Taheri M, Habibi M, Noroozi R et al. *HOTAIR* genetic variants are associated with prostate cancer and benign prostate hyperplasia in an Iranian population. *Gene* 2017; 613: 20–4. doi: 10.1016/j.gene.2017.02.031.
16. Taheri M, Pouresmaeili F, Omrani MD et al. Association of ANRIL gene polymorphisms with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in an Iranian population. *Biomark Med* 2017; 11(5): 413–422. doi: 10.2217/bmm-2016-0378.
17. Motevaseli E, Azam R, Akrami SM et al. The effect of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus rhamnosus* culture supernatants on expression of autophagy genes and HPV E6 and E7 oncogenes in the HeLa cell line. *Cell J* 2016; 17(4): 601–607.
18. Taherian-Esfahani Z, Abedin-Do A, Nouri Z et al. *Lactobacilli* differentially modulate mTOR and Wnt/β-catenin pathways in different cancer cell lines. *Iran J Cancer Prev* 2016; 9(3): e5369. doi: 10.17795/ijcp-5369.
19. Wang H, Zhao Y, Chen M et al. Identification of novel long non-coding and circular RNAs in human papillomavirus-mediated cervical cancer. *Front Microbiol* 2017; 8: 1720. doi: 10.3389/fmicb.2017.01720.
20. Goedert L, Praça JR, Nunes EM et al. Long noncoding RNAs in HPV-induced oncogenesis. *Adv Virol* 2016; 6: 1. doi: 10.4137/ATV.S29816.
21. Jiang Y, Li Y, Fang S et al. The role of MALAT1 correlates with HPV in cervical cancer. *Oncol Lett* 2014; 7(6): 2135–2141. doi: 10.3892/ol.2014.1996.
22. Sun R, Qin C, Jiang B et al. Down-regulation of MALAT1 inhibits cervical cancer cell invasion and metastasis by inhibition of epithelial-mesenchymal transition. *Mol Biosyst* 2016; 12(3): 952–962. doi: 10.1039/c5mb00685f.
23. Sharma S, Mandal P, Sadhukhan T et al. Bridging links between long noncoding RNA *HOTAIR* and HPV oncoprotein E7 in cervical cancer pathogenesis. *Sci Rep* 2015; 5: 11724. doi: 10.1038/srep11724.
24. Wang X, Wang Z, Wang J et al. lncRNA MEG3 has anti-activity effects of cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2017; 94: 636–643. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.056.
25. Wen Q, Liu Y, Lyu H et al. Long noncoding RNA GASS, which acts as a tumor suppressor via microRNA 21, regulates cisplatin resistance expression in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27(6): 1096–1108. doi: 10.1097/IGC.0000000000001028.
26. Jin XJ, Chen XJ, Hu Y et al. lncRNA-RCONS\_00026907 is involved in the progression and prognosis of cervical cancer through inhibiting miR-143-5p. *Cancer Med* 2017; 6(6): 1409–1423. doi: 10.1002/cam4.1084.
27. Sun G, Wang C, Zhang H. Long non-coding RNA XIST promotes cervical cancer cell epithelial-mesenchymal transition through the Wnt/β-catenin pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2017; 10(2): 2333–2339.
28. Zhang J, Gao Y. CCAT-1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of cervical cancer cells via the Wnt signaling pathway. *Oncotarget* 2017; 8(40): 68059–68070. doi: 10.18632/oncotarget.19155.
29. Lee M, Kim HJ, Kim SW et al. The long non-coding RNA *HOTAIR* increases tumour growth and invasion in cervical cancer by targeting the Notch pathway. *Oncotarget* 2016; 7(28): 44558–44571. doi: 10.18632/oncotarget.10065.
30. Kim HJ, Lee DW, Yim GW et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* is associated with human cervical cancer progression. *Int J Oncol* 2015; 46(2): 521–30. doi: 10.3892/ijo.2014.2758.
31. Zheng P, Xiong Q, Wu Y et al. Quantitative proteomics analysis reveals novel insights into mechanisms of action of long noncoding RNA hox transcript antisense intergenic RNA (*HOTAIR*) in HeLa Cells. *Mol Cell Proteomics* 2015; 14(6): 1447–1463. doi: 10.1074/mcp.M114.043984.
32. Zhang L, Qian H, Sha M et al. Downregulation of *HOTAIR* expression mediated anti-metastatic effect of arte-

sunate on cervical cancer by inhibiting COX-2 expression. PLoS One 2016; 11(10): e0164838. doi: 10.1371/journal.pone.

33. Peng L, Yuan X, Jiang B et al. LncRNAs: key players and novel insights into cervical cancer. Tumour Biol 2016; 37(3): 2779–2788. doi: 10.1007/s13277-015-4663-9.

34. Hu Y, Sun X, Mao C et al. Upregulation of long noncoding RNA TUG1 promotes cervical cancer cell proliferation and migration. Cancer Med 2017; 6(2): 471–482. doi: 10.1002/cam4.994.

35. Kim HJ, Eoh KJ, Kim LK et al. The long noncoding RNA HOXA11 antisense induces tumor progression

and stemness maintenance in cervical cancer. Oncotarget 2016; 7(50): 83001–83016. doi: 10.18632/oncotarget.12863.

36. Sun NX, Ye C, Zhao Q et al. Long noncoding RNA-EBIC promotes tumor cell invasion by binding to EZH2 and repressing E-cadherin in cervical cancer. PLoS One 2014; 9(7): e100340. doi: 10.1371/journal.pone.0100340.

37. Sun J, Chu H, Ji J et al. Long non-coding RNA HOTAIR modulates HLA-G expression by absorbing miR-148a in human cervical cancer. Int J Oncol 2016; 49(3): 943–952. doi: 10.3892/ijo.2016.3589.

38. Bolha L, Ravnik-Glavac M, Glavac D. Long noncoding RNAs as biomarkers in cancer. Dis Markers 2017; 2017: 7243968. doi: 10.1155/2017/7243968.

39. Zhang J, Yao T, Lin Z et al. Aberrant methylation of MEG3 functions as a potential plasma-based biomarker for cervical cancer. Sci Rep 2017; 7: 6271. doi: 10.1038/s41598-017-06502-7.

40. Campos-Parra AD, Padua-Bracho A, Pedroza-Torres A et al. Comprehensive transcriptome analysis identifies pathways with therapeutic potential in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 2016; 143(2): 406–413. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.327.

## Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 30. 10. 2018 ve FN Motol v Praze naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

# Následky hypoacidit navozené inhibitory protonové pumpy – tipy pro praxi

## Consequences of Hypoacidity Induced by Proton Pump Inhibitors – a Practical Approach

Rychlíčková J.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Farmakologický ústav, LF MU Brno

### Souhrn

**Východiska:** Inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors – PPIs) jsou velmi častou součástí medikačních režimů nejen onkologických pacientů. Jedná se o léčiva velmi silně tlumící sekreci kyseliny chlorovodíkové, jejich vlivem tedy dochází, především při chronickém podávání, k významné elevaci intragastrického pH. V důsledku tohoto posunu lze očekávat změny v absorpci jak léčiv, tak i vitamínů, minerálů apod. **Cíl:** PPIs jsou asociovány s celou řadou nežádoucích účinků, v běžné klinické praxi se na ně ale často zapomíná. Cílem tohoto sdělení je upozornit na některé z nich, a to z pohledu předpokládaného mechanismu, z pohledu délky terapie potřebné k manifestaci nežádoucího účinku a také z pohledu možností jejich řešení. Konkrétně se zaměříme na hypergastrinemii a rebound hyperaciditu spojenou především s dlouhodobou terapií vysokými dávkami, dále na osteoporózu a na hypomagnezemii, u nichž je jednou z teorií předpoklad změny ionizace a absorpce příslušných iontů. A právě na klinicky významné farmakokinetické interakce na úrovni absorpce zapříčiněné změnou žaludečního pH se zaměříme v druhé části příspěvku. Tyrozinkinázové inhibitory (TKI) představují léčiva, u nichž je limitujícím krokem jejich absorpce právě rozpustnost, která je závislá na pH. U celé řady TKI je tedy doporučena konkrétní vazba na příjem stravy (nalačno, s jídlem, v odstupu od jídla), aby byly zajištěny optimální podmínky pro vstřebání těchto léčiv s minimálními mezidenními rozdíly. Součástí textu jsou i přehledové tabulky vazby TKI na souběžný příjem stravy, event. v některých případech optimálního režimu podání PPIs.

### Klíčová slova

inhibitory protonové pumpy – nežádoucí účinky léčiv – lékové interakce – tyrozinkinázové inhibitory – hypochlorhydrie

### Summary

**Background:** Proton pump inhibitors (PPIs) are often a part of drug regimens for many patients, including cancer patients. These drugs are very effective suppressors of gastric acid secretion; a significant increase in the gastric pH is seen with chronic use. This affects absorption of drugs, vitamins, and minerals. **Purpose:** PPIs are associated with many adverse drug reactions; nevertheless, these adverse effects are often neglected in clinical practice. The main aim of this article is to emphasize some of the adverse effects and theoretical mechanisms underlying these adverse reactions, the expected length of therapy before their clinical manifestation, and potential ways of dealing with these adverse reactions. We will focus on hypergastrinemia and rebound hyperacidity, which occur in patients on long-term therapy with high dose PPIs. Next, we will focus on osteoporosis and hypomagnesemia, adverse effects for which the assumed mechanism is decreased absorption of particular ions from the gastrointestinal tract. Furthermore, clinically significant pharmacokinetic drug interactions at the level of absorption will be analyzed. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are drugs with limited solubility; this solubility is pH-dependent. Some recommendations seek to ensure optimal absorption with minimal inter-day variability. Tables summarizing the optimal relationship between food and TKIs, and (sometimes) the optimal regimen of concomitant PPIs, are included.

### Key words

proton pump inhibitors – drug-related side effects and adverse reactions– drug interactions – tyrosine kinase inhibitors – hypochlorhydria

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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



PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D.  
Masarykův onkologický ústav  
Ústavní lékárna  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: jitka.rychlickova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 24. 8. 2018

Přijato/Accepted: 17. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018409

## Úvod

Inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors – PPIs) představují nejsilnější supresory sekrece žaludeční kyseliny v běžné klinické praxi. Prvním předpokladem jejich účinnosti je jejich kumulace v sekrečních kanálicích, kde se pH pohybuje kolem 1 a disociační konstanta pKa1 PPIs je mezi 3,8 a 4,5. Druhým předpokladem je pak bioaktivace (druhá protonizace; aktivace tedy není závislá na enzymatické přeměně), aktivní metabolit je schopen kovalentně vázat H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-ázu (vodíko-draselnou pumpu) [1,2]. PPIs dokážou významně zvýšit hodnoty intragastrického pH, klinický význam nemá ani tak maximální dosažená hodnota pH, jako spíše doba nad určitým pH. Protonová pumpa je posledním článkem řetězce sekrece kyseliny chlorovodíkové, resp. vodíkových iontů nezávisle na způsobu aktivace [3]. Díky kovalentní vazbě přetrvává efekt PPIs delší dobu, než je jejich plazmatický poločas, uvádí se dokonce 3–4 dny.

Některé nežádoucí účinky (NÚ) PPIs lze odvodit z mechanismu účinku, jiné budou souviset se změnou absorpčních podmínek. Analogicky může docházet ke změnám absorpce konkomitantně podávaných léčiv. Cílem tohoto sdělení je sumarizovat NÚ této lékové skupiny spolu s předpokládanou délkou terapie do možné manifestace konkrétního NÚ a dále nastínit možná řešení těchto NÚ. Zaměříme se také na klinicky významné změny absorpce souběžně podávaných tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) jako další riziko PPIs.

## Hypergastrinemie, riziko maligního zvratu, rebound hyperacidita

Hypergastrinemie (plazmatické hladiny nad 100–150 pg/ml) může být důsledkem gastrinomu, obstrukce žaludečního odtoku apod. nebo hypo-/anacidit u pacientů s atrofickou gastritidou, infekcí *Helicobacter pylori*, event. lékově navozené hypo-/anacidit (sekrece gastrinu narůstá fyziologicky při neutrálním pH) [4,5]. Antisekreční terapie navozuje obvykle střední elevace gastrinemie (200–400 pg/ml) s vrcholem v prvních 4 měsících terapie a následnou plató fázi, zatímco při destrukci parietálních

buněk s achlorhydrií jsou hodnoty gastrinemie > 1 000 pg/ml [5]. Gastrin stimuluje sekreci kyseliny dvěma mechanismy: přímým působením na parietální buňky a nepřímou cestou enterochromafinních (enterochromaffin-cell-like – ECL) buněk a jimi uvolněného histaminu. Zvýšená stimulace parietálních buněk vyústí v hypertrofii a hyperplazii, dilatované žlázy mohou získat cystický charakter, event. až charakter polypu. Ovšem polypy jsou obvykle benigního charakteru, riziko maligního zvrhnutí při dlouhodobém podávání PPI se jeví jako minimální a po ukončení terapie typicky regredují [6]. Stejně jako u parietálních buněk dochází k hyperplazii i u ECL buněk, buněk duodenální sliznice a sliznice tlustého střeva. Prevalence žaludečních karcinoidů jako ECL tumorů asociovaných s PPIs (sekvence hyperplazie – dysplazie – neoplazie) se ale nejeví vyšší oproti éře před PPIs [5,6]. Na druhé straně Jianu et al uvádějí, že při obecně pomalé rychlosti růstu dobře diferencovaných neuroendokrinních tumorů je nutné opravdu dlouhodobé sledování pacientů (50 % průměrné délky života; řád desítek let u člověka) [4].

Jako prevenci NÚ navrhují Graham et al kontrolní stanovení gastrinemie v pravidelných intervalech (např. 5 let) [6]. Význam rutinního monitorování gastrinemie se jeví sporný s ohledem na nejasný klinický i ekonomický benefit při souběžné antisekreční terapii. Při jejím vysazení zase narůstá riziko hyperacidit [5].

Z výše uvedeného logicky vyplývá navýšení sekreční kapacity pro žaludeční kyselinu při déle trvající terapii PPIs. Po dobu trvání terapie PPIs k manifestaci nedojde, ovšem při náhlém ukončení/přerušeni déle trvající terapie (v rámci jednotek týdnů) lze očekávat rebound fenomén v podobě hyperacidit, a to opět v řádu jednotek týdnů s postupně klesající symptomatikou [7,8]. Jako možné terapeutické postupy ke snížení rebound hyperacidit se jeví použití H<sub>2</sub> blokátorů nebo postupné snižování denních dávek PPIs. Výhodou H<sub>2</sub> blokátorů je kratší a méně vyjádřený rebound fenomén (trvání v řádu dní), rizikem je zase neúčinnost v důsledku down-regulace H<sub>2</sub> receptorů při zvýšené stimu-

laci ECL buněk gastrinem. S postupnou detrací PPIs jsou omezené klinické zkušenosti. V prvním kroku lze redukovat počet denních dávek, dále jednotlivou dávku, ve chvíli, kdy není dostupná nižší jednotlivá dávka, přistoupit k prodloužení intervalu mezi dávkami, a to v intervalech 2–4 týdnů s velkou interindividuální variabilitou [9,10].

## Osteoporóza

Ačkoli je negativní vliv PPIs na kostní metabolismus a rizika fraktur do určité míry sporný, především díky velkému bias studií, nelze ho v kontextu cíle tohoto sdělení opomenout. Logickým předpokladem zvýšení frekvence fraktur kyčle, zápěstí a páteře u uživatelů PPIs je změna absorpce vápníku při zvýšení pH v gastrointestinálním traktu (GIT) (kyselé prostředí usnadňuje uvolnění ionizovaného vápníku z omezeně rozpustných kalciových solí) s následným navozením negativní bilance kalcia [11,12]. Byly ale vysloveny i další teorie – hyperparathyreóza následkem hypergastrinemie, přímý efekt na metabolismus kostí jak ovlivněním osteoklastů, tak osteoblastů. Jak už bylo řečeno výše, PPIs se díky svým fyzikálně-chemickým vlastnostem kumulují v oblastech velmi nízkého pH, tedy i ve vezikulech osteoklastů, kde snižují jejich schopnost přestavovat kostní tkáň [11]. Osteoporóza je ale multifaktoriální onemocnění s významným vlivem pohybové aktivity, kouření, komorbidit a souběžné medikace (kortikoidy, diuretika, glitazony, ...).

K manifestaci nedojde v řádu týdnů ani měsíců vzhledem k velmi nízkému fyziologickému obratu a úbytku kostní hmoty. Na rozdíl od hypergastrinemie se zde doba terapie do zvýšení rizika fraktur pohybuje v řádu let. Targownik et al udávají hranici 7 let pro všechny typy fraktur, 5 let konkrétně pro fraktury kyčle [13]. Co se týká substituce kalcia jako nástroje ke snížení rizika fraktur asociovaných s PPIs, chybí přesvědčivá data o účinnosti tohoto postupu. Na druhé straně víme, že substituce kalcia obecně přispívá ke zlepšení kvality kostní hmoty, resp. zpomaluje její odbourávání a snižuje riziko fraktur. I při vědomí možné změny absorpce vlivem lékové interakce se jeví možné benefity



Tab. 1. TKI v současné době obchodované v ČR (k 16. 8. 2018) (seřazeny dle vztahu k jídlu).

TKI	BCS	Vazba na jídlo (dle SPC jednotlivých přípravků)	Management PPI, H2 antg. (dle SPC jednotlivých přípravků)
afatinib	I/III	nalačno (-1 nebo +3)	
cabozantinib	II	nalačno (-1 nebo +2)	při PPI a H2 antg. není indikována úprava dávky cabozantinibu
dabrafenib	II	nalačno (-1 nebo +2)	
erlotinib	II	nalačno (-1 nebo +2)	erlotinib podat 2 hod před H2 antg. <b>nebo</b> erlotinib podat 10 hod po H2 antg. PPI neměly by se užívat
nilotinib	IV	nalačno (-1 nebo +2)	nilotinib podat 2 hod před H2 antg. <b>nebo</b> nilotinib podat 10 hod po H2 antg. v případě potřeby PPI lze současně
pazopanib	II	nalačno (-1 nebo +2)	pazopanib podat 2 hod před H2 antg. <b>nebo</b> pazopanib podat 10 hod po H2 antg. PPI lze současně, podat nalačno večer
trametinib	IV	nalačno (-1 nebo +2)	
sorafenib	II	bez jídla nebo s nízkotučným jídlem <b>nebo</b> nalačno (-1 nebo +2) při tučném jídle	
axitinib	II	s jídlem nebo bez jídla	
crizotinib	IV	s jídlem nebo bez jídla	při PPI, H2 antg. není indikována změna dávky crizotinibu
dasatinib	II	s jídlem nebo bez jídla	PPI, H2 antg. i antacida je třeba zvážit
gefitinib	II	s jídlem nebo bez jídla	
ibrutinib	II	bez specifikace vazby na jídlo s jídlem nebo bez jídla	PPI bez vlivu na klinický outcome
lenvatinib	II/IV	s jídlem nebo bez jídla	
osimertinib	III	s jídlem nebo bez jídla	omeprazol souběžně bez jakýchkoli omezení
ponatinib	II	s jídlem nebo bez jídla	
ruxotinib	I	s jídlem nebo bez jídla	
sunitinib	IV	s jídlem nebo bez jídla	
vandetanib	II	s jídlem nebo bez jídla	při omeprazolu nebo ranitidinu není indikována změna dávky vandetanibu
everolimus	II/IV	VŽDY s jídlem <b>nebo</b> VŽDY bez jídla	
lapatinib	-	VŽDY před jídlem (-1) <b>nebo</b> VŽDY po jídle (+1)	nemá být současně podáván s PPI, H2 antg., antacidy
bosutinib	III/IV	s jídlem	při PPI nutná opatrnost
ceritinib	IV	s jídlem	ceritinib podat 2 hod před H2 antg. <b>nebo</b> ceritinib podat 10 hod po H2 antg. při PPI se doporučuje opatrnost
imatinib	II	s jídlem	
nintedanib	II/IV	s jídlem, pokud možno	
regorafenib	II	po lehkém jídle	

TKI – tyrozinkinázové inhibitory, BCS – biofarmaceutický klasifikační systém, SPC – souhrn údajů o přípravku, PPI – inhibitory protonové pumpy, H2 antg. – antagonisté histaminových H2 receptorů, (-1) – 1 hod před jídlem, (+1)/(+2)/(+3) – 1/2/3 hod po jídle

kalciové substituce jako převažující nadriziky v podobě NÚ. U pacientů vyžadujících léčbu PPIs lze také očekávat změny ve skladbě stravy a snížení dietního pří-

jmu kalcia. Právě tyto pacienti více profitují ze suplementace kalcia [14]. Mezi absorpcí jednotlivých solí kalcia nejsou za běžných podmínek klinicky významné

rozdíly, v případě iatrogeně navozené hypo-/achlorhydrie by měl být preferován citrát či citrát-malát [15]. Dalším postupem snižujícím riziko tohoto NÚ

PPIs je přehodnocení indikace u rizikových skupin pacientů, ovšem např. při souběžné terapii kortikoidy je nezbytné pečlivě zhodnocení benefitů oproti rizikům, ač v tomto případě kumulativním.

### Hypomagnezemie

Od roku 2006 bylo reportováno několik případů život ohrožujících hypomagnezemií asociovaných s PPIs. Podobně jako u kalcia prvotním předpokladem bylo snížení gastrointestinální absorpce magnezia. Přibližně 90 % perorálně přijatého magnezia je absorbováno pasivně paracelulárním transportem, transcelulární aktivní transport pak zajišťují kationtové kanály přechodného receptorového potenciálu melastatinového typu (transient receptor potential melastatin – TRPM) – především TRPM6 a TRPM7. Variabilita na úrovni TRPM6/7 může být jedním z mechanismů PPIs navozené hypomagnezemie, další teorie pracují se změnou citlivosti kanálů při změně pH. Není jasné, zda se hypomagnezemie potenciálně týká všech uživatelů těchto léčiv, či zda jde o idiosynkrastické reakce [16]. S ohledem na kinetiku magnezia v těle by příčina hypomagnezemie mohla být i v renálních tubulech, to se ale zatím nepotvrdilo [17,18].

V publikovaných kazuistikách souběžná suplementace hořčiku (podávané dávky se pohybovaly v rozmezí 80–480 mg ionizovaného magnezia) neměla příliš významný efekt, po vysazení PPIs došlo k promptní normalizaci magnezemie s možností vysazení substitute [17–19]. Promptní v tomto případě znamená v řádu dní. Pro praxi je důležitá nejen znalost tohoto NÚ pro diferenciální diagnostiku, ale i znalost omezeného významu substitute. Monitoring magnezemie lze provést u rizikových pacientů – souběžná terapie diuretiky, laxativy, inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR), nefrotoxicými léčivy, která narušují tubulární procesy (cisplatin, aminoglykosidy, pentamidin).

### Lékové interakce na úrovni absorpce jako následek hypoacidit

Biologická dostupnost orálně podaného léčiva je výsledkem spolupůso-

bení fyziologických (anatomie a fyziologie GIT, tranzitní časy, pH jednotlivých částí GIT, množství žluči, složení bakteriální mikroflóry a funkce transporterů), fyzikálně-chemických (stupeň ionizace, molekulová hmotnost, lipofilita léčiva) a technologických faktorů (typ lékové formy, velikost částic, typ soli, vzájemné uspořádání molekul, komplexace léčiv) [20]. Každopádně to, co významně predikuje biologickou dostupnost léčiva, je rozpustnost (solubilita) a propustnost (permeabilita). Na základě těchto vlastností byl v 90. letech Amidonem et al definován tzv. biofarmaceutický klasifikační systém (Biopharmaceutical Classification System – BCS), který rozděluje léčiva do 4 tříd:

- třída I: vysoká permeabilita, vysoká solubilita;
- třída II: vysoká permeabilita, nízká solubilita;
- třída III: nízká permeabilita, vysoká solubilita;
- třída IV: nízká permeabilita, nízká solubilita [21].

V návaznosti na výše uvedený přehled faktorů ovlivňujících biologickou dostupnost a míru farmakodynamického efektu PPI je tedy zřejmé, že PPI navozené změny pH představují jeden z kritických faktorů ovlivňujících ionizaci léčiva, a následně tedy i míru a rychlost rozpustnosti a schopnost pasivního přechodu přes stěnu GIT. V rámci posuzování lékových interakcí je ale jednou z nejzásadnějších informací o její klinické významnosti, klinická významnost interakce stoupá se zužujícím se terapeutickým oknem souběžně podávaného léčiva. Typickým příkladem mohou být TKI. Zařazení TKI do jednotlivých BCS kategorií uvádí tab. 1. Na první pohled je zřejmé, že většina TKI spadá do II. třídy dle BCS, tedy skupiny s vysokou permeabilitou a nízkou solubilitou. V praxi to tedy znamená, že limitujícím faktorem absorpce je v tomto případě rozpustnost. TKI jsou obvykle slabě alkalické povahy, u celé řady těchto léčiv dochází k významným změnám rozpustnosti v pásmu pH, které jsme schopni ovlivnit PPI. A právě to je podstata lékové interakce PPI a TKI, jinými slovy při souběžném podání PPI, který dokáže vý-

znamně elevovat hodnoty intragastrického pH, a konkrétního TKI, jehož rozpustnost významně klesá se stoupajícím pH, dojde k posunu rovnováhy k neionizované formě, tedy formě se sníženou rozpustností, klesá frakce dostupná pro absorpci v GIT a výsledkem je snížená biologická dostupnost TKI.

Pro kvantitativní odhad je nutná znalost pKa, tedy hodnoty pH, při které je v rovnováze ionizovaná a neionizovaná frakce léčiva. Čím nižší pKa, tím větší negativní vliv PPI na absorpci, resp. při pKa nižší než 4–5 je vliv PPI výraznější, dochází k posunu TKI do neionizované, hůře rozpustné formy a snížení biologické dostupnosti a expozice. Praktickými příklady mohou být crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib a pazopanib [22]. Přestože u těchto léčiv je často zmínka o vlivu pH na jejich rozpustnost, jednotný postup v rámci managementu souběžné antisekreční terapie chybí a zcela jistě bude předmětem následného výzkumu, stejně jako ověření klinického dopadu interakce (vliv na celkové přežití a přežití bez progresu). Důležitým aspektem takové studie bude přesná informace o konkrétním užívání PPI (odlišnosti jednotlivých PPIs v inhibici izoenzymů CYP450, P-glykoproteinu), celkové denní dávce, počtu denních dávek (při vícedenních dávkách či kontinuálním přívodu je kolísání pH minimalizováno, negativní dopad lékové interakce bude tedy výraznější), ale také režimu podávání TKI ve vztahu k PPI (možnost podat současně, tedy v době minimální plazmatické koncentrace PPI s využitím zpožděného nástupu účinku PPI, druhým režimem je podání TKI 2–3 hodiny po PPI, tedy v době maximálního účinku PPI; obě strategie mají své výhody a nevýhody). Přestože hlavním zaměřením textu jsou PPI, do tab. 1 jsme pro úplnost zahrnuli i informaci o H<sub>2</sub> antagonistech (ranitidin, famotidin). Díky krátkému biologickému poločasu H<sub>2</sub> antagonistů je logické doporučení podávat TKI v době minimálního efektu, tedy před podáním H<sub>2</sub> blokátoru a s odstupem několika hod po jeho podání.

V tomto kontextu je jistě zajímavá farmakokinetická studie Leeuwena et al zaměřená na míru antagonizace PPI navozené hypoacidit Coca-Colou Clas-

sic, a to na konkrétním příkladu erlotinibu. Pacienti konzumovali 250 ml Coca-Coly Classic (pH cca 2,5), kontrolní skupina pila vodu. Oproti kontrolní skupině došlo ke statisticky signifikantnímu vzestupu maximální plazmatické koncentrace erlotinibu při souběžném podávání esomeprazolu 40 mg, zatímco u pacientů bez esomeprazolu je rozdíl minimální [23].

Drobná poznámka k managementu lékové interakce u pazopanibu. Jak je uvedeno v tab. 1, měl by být pazopanib užit s PPI ve večerních hodinách. Za jistý nedostatek tohoto užití ale považujeme elevace intragastrického pH v supinační poloze vlivem duodenogastrického refluxu. Díky významné závislosti rozpustnosti pazopanibu na pH může toto být zdrojem suboptimální absorpce a pacient by na tuto skutečnost měl být upozorněn.

Na absorpci TKI nelze nahlížet pouze pohledem vlivu žaludečního pH, významný je v určitých případech i obsah tuku ve stravě (lapatinib, sorafenib) a nelze zapomenout na lékové interakce na úrovni střevního cytochromu CYP-3A4, P-glykoproteinu, zároveň je toto ale nad rámec tohoto textu.

## Závěr

PPIs jsou velmi častou součástí medicací pacientů, o to víc pacientů onkologických. Naší snahou bylo upozornit na

klinicky významnou lékovou interakci s vybranými TKI a na některé vybrané NÚ, a to v kontextu lékově navozené hypoacidivity.

## Literatura

1. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10(6): 528–534.
2. Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ* 2006; 70(5): 101.
3. Fellenius E, Berglindh T, Sachs G et al. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)ATPase. *Nature* 1981; 290(5802): 159–161.
4. Jianu CS, Fossmark R, Viset T et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(7): 644–649. doi: 10.1111/apt.12012.
5. Dacha S, Razvi M, Massaad J et al. Hypergastrinemia. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3(3): 201–208. doi: 10.1093/gastro/gov004.
6. Graham DY, Genta RM. Long-term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10(6): 543–547.
7. Niklasson A, Lindström L, Simrén M et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(7): 1531–1537. doi: 10.1038/ajg.2010.81.
8. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137(1): 80–87. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.058.
9. Pandolfino J. Discontinuation of proton pump inhibitor therapy and the role of esophageal testing. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2013; 9(11): 747–764.
10. MacKenzie C, Nabila AS. Clinical indications for proton pump inhibitors and tapering information when indicated. [online]. Available from: <https://ahpnetwork.com/wp-content/uploads/2016/12/Clinician-PPI-Flyer>. Ahmed\_10.16.pdf.
11. Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S et al. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J* 2013; 280(20): 5052–5064. doi: 10.1111/febs.12478.
12. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12(6): 448–457. doi: 10.1007/s11894-010-0141-0.
13. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179(4): 319–326. doi: 10.1503/cmaj.071330.
14. Lamy O, Burckhardt P. Calcium revisited: part II calcium supplements and their effects. *Bonekey Rep* 2014; 3: 579. doi: 10.1038/bonekey.2014.74.
15. Reinwald S, Weaver CM, Kester JJ. The health benefits of calcium citrate malate: a review of the supporting science. *Adv Food Nutr Res* 2008; 54: 219–346. doi: 10.1016/S1043-4526(07)00006-X.
16. Florentin M, Elisaf MS. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: a new challenge. *World J Nephrol* 2012; 1(6): 151–154. doi: 10.5527/wjn.v1.i6.151.
17. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I et al. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ* 2008; 337: a425. doi: 10.1136/bmj.39505.738981.BE.
18. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006; 355(17): 1834–1836. doi: 10.1056/NEJMc066308.
19. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors – a review. *Neth J Med* 2009; 67(5): 169–172.
20. El-Kattan A, Varma M. Oral absorption, intestinal metabolism and human oral bioavailability. In: Paxton J (ed). *Topics on drug metabolism*. Rijeka: InTech Europe 2012. [online]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/topics-on-drug-metabolism/oral-absorption-intestinal-metabolism-and-human-oral-bioavailability>.
21. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995; 12(3): 413–420.
22. van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH et al. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): e315–e326. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70579-5.
23. van Leeuwen RW, Peric R, Hussaarts KG et al. Influence of the acidic beverage cola on the absorption of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(12): 1309–1314. doi: 10.1200/JCO.2015.65.2560.

# Vývodný močový systém a gynekologické malignity

## Urinary Tract and Gynecologic Malignancies

Špaček J. jr.<sup>1</sup>, Petera J.<sup>2</sup>, Brodák M.<sup>1</sup>, Práznovec I.<sup>3</sup>, Špaček J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup> Porodnická a gynekologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

### Souhrn

**Východiska:** Anatomická blízkost pohlavních orgánů a močového systému je v gynekologické onkologii významným a někdy také limitujícím faktorem. Nedílnou součástí onkogynekologické léčby je i snaha eliminovat vedlejší účinky (léčebnou toxicitu). Podstoupení radikální chirurgické, příp. onkologické léčby je pro pacientky s gynekologickými malignitami klíčovým krokem, který má vliv na celkovou dobu přežití, ale může také ovlivňovat kvalitu života. Samotný rozsah terapie by měl být veden s ohledem na okolní struktury a se snahou o zachování jejich funkce. Navzdory rozvoji minimálně invazivní chirurgie, pokrokům v radioterapii a v systémové léčbě komplikace protinádorové léčby nevymizely. Narůst prevalence pacientek, které byly léčeny pro gynekologické malignity, logicky klade důraz na otázky týkající se kvality života. **Cíl:** K současným možnostem léčby gynekologických malignit předkládáme v tomto článku přehled urologických komplikací. Znalost vedlejších účinků léčby a jejich prevence je zásadní pro udržení kvality života. **Závěr:** Léčba gynekologických malignit je v indikovaných případech otázkou multioborové spolupráce. Z hlediska potenciální urotoxicity může být velmi problematická např. kombinace radikální chirurgie a pooperační radioterapie. Elektivní spolupráce multioborového týmu onkogynekologa, onkologa, chirurga a urologa vč. spoluúčasti při indikacích a operačních výkonech je u vybraných případů velmi žádoucí. Z hlediska léčby komplikací je pro urologa zásadní znalost prognózy pacientky a plán případné další onkologické léčby.

### Klíčová slova

gynekologické nádory – komplikace – močový trakt – kvalita života

### Summary

**Background:** The close anatomical relationship of the urogenital system is a significant, and sometimes limiting, factor in oncogynecology. Reducing adverse effects (treatment-associated toxicity) is an integral part of cancer treatment. Radical surgery, as well as oncological therapy, which represent milestones in the treatment of such malignancies, may require tailoring the extension of the intervention in order to preserve other non-gynecological structures. Despite the progress in minimally invasive surgery, and evolution of radiotherapy and systemic therapy, treatment-related complications remain; indeed, their increasing prevalence in women raises questions about quality of life. **Aim:** Here, we highlight the modalities used to treat gynecological cancer and discuss the most common urological adverse effects related to these interventions. Knowledge of side effects, as well as methods of prevention, is fundamental if we are to preserve quality of life. **Conclusion:** Treatment of gynecological cancer is based on cooperation between members of the multidisciplinary team. From this point-of-view, combination of two radical modalities (mainly surgery and radiotherapy) remains problematic. However, the patient's prognosis, and plans for other possible oncological therapies, play an essential role in management of urological adverse effects related to cancer treatment.

### Key words

gynecologic neoplasms – complication – urinary tract – quality of life

Tato práce byla podpořena projektem PROGES Q40.

This work was supported by project PROGES Q40.

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. Jiří Špaček  
Urologická klinika  
LF UK a FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: jiri.spacek@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 9. 2018

Přijato/Accepted: 21. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018414

## Úvod

Gynekologické malignity zahrnují zhoubná onemocnění zevního genitálu a pochvy, dále nádory dělohy (děložní čípek, děložní tělo) a konečně nádory vycházející z adnex (vejcovod, vaječník, popřípadě primární karcinom peritonea). Po stanovení diagnózy onkologického onemocnění vytváříme léčebný plán (víceoborové konzilium) a následuje zahájení terapie. Základním momentem je až na výjimky (špatný celkový stav pacienta) snaha o odstranění nádorového ložiska vč. „zdravého okraje“. Cílem je nulový reziduální tumor a v řadě případů bývá součástí výkonu i chirurgický staging (regionální lymfadenektomie, event. dektekce sentinelové uzliny). Někdy se může jednat i o výkony s vyšším podílem radikality. Zatímco u nádorů vulvy, děložního těla, vejcovodů, vaječníků a primárního karcinomu peritonea platí koncept cytoreductivní chirurgie, tak naopak u karcinomu děložního čípku případy s postižením parametří, tedy stadia IIb a výše, se již neoperují, ale naopak primárně ozařují. Obdobná situace je i u nádorů pochvy, kde se operují zejména počáteční stadia onemocnění. Pooperační, adjuvantní léčba je indikována v případě potřeby (přítomnost negativních klinických a histopatologických prognostických faktorů). U gynekologických nádorů se jedná o radioterapii (vulva, pochva, děložní čípek, endometrium) nebo chemoterapii (endometrium, vejcovod, vaječník a primární karcinom peritonea). Zdaleka ne všechny případy jsou však vhodné k primární chirurgii a v případě pokročilejšího onemocnění je hlavní léčebnou modalitou nechirurgický způsob onkologické léčby. U nádorů pochvy a děložního čípku je to radioterapie (RT) a u nádorů vejcovodu, vaječníku a primárního karcinomu endometria chemoterapie (CHT). V poslední době přichází v úvahu v některých případech i využití biologické léčby.

Primární postižení urologického traktu při gynekologických malignitách souvisí zejména se stadiem onemocnění a v úvahu přicházejí i případy, které v rámci pokročilosti v době záchytu postihují současně i urologický trakt. Toto je možné u nádorů zevního genitálu: T2 – nádor jakékoliv velikosti s rozšířením do

přilehlých perineálních struktur (dolní třetina uretry, dolní třetina pochvy, anus); T3 – nádor jakékoliv velikosti se šířením do následujících struktur (horní 2/3 pochvy, sliznice močového měchýře, sliznice rekta; nebo je nádor fixován ke kosti); u nádorů pochvy: T4 – nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta; u nádorů čípku: T3b – nádor se šíří ke stěně pánevní, způsobuje obstrukční nefropatii; T4 – nádor postihuje sliznici močového měchýře či rekta nebo se šíří mimo malou pánev, přičemž bulózní edém sliznice močového měchýře nepostačuje ke klasifikaci nádoru jako T4 a toto by mělo být biopticky ověřeno.

Se vznikem onkogynekologických center (min. 100 nových záchytů a min. 60 radikálních operací/rok) a možností onkogynekologické subspecializace došlo v ČR přibližně v posledních 10–15 letech k zásadnímu kvalitativnímu vylepšení péče o pacientky s gynekologickými nádory. Snahou je zajistit a poskytnout péči, která je na nejvyšší úrovni. Tu by měli poskytovat specialisté, kteří mají náležité zkušenosti. Postupně se zvyšuje doba přežití a narůstající prevalence bude o to více klást důraz na otázky týkající se kvality života. S ohledem na intimní blízkost vývodných cest močových a vnitřních pohlavních orgánů bývá u těchto pacientek urologická kvalita života vnímána jako kruciólní.

Rozdělení nežádoucích účinků (NÚ) postihujících urologický trakt vyplývá z toho, ve které fázi léčebného procesu vzniknou. Logické je tedy tyto komplikace rozdělovat na ty, jež souvisí s operační nebo systémovou léčbou, případně s RT. Dolní močové cesty jsou navíc pod vlivem estrogenů a při výpadku jejich produkce dochází v této oblasti k nežádoucím projevům souvisejícím s jejich nedostatkem.

## Současná klasifikace urotoxicity

Urologické komplikace v onkogynekologii je možné rozdělit z více pohledů.

a) Rozdělení podle časového vztahu k ukončení léčby – akutní (do 90 dní) a pozdní komplikace (3 měsíce až desítky let po ukončení léčby);

b) rozdělení podle charakteru postižení – anatomické komplikace, poruchy funkce (dysfunkce dolních močových cest);

c) rozdělení podle typu použité primární léčby – chirurgické komplikace, komplikace po RT a komplikace související se systémovou léčbou (CHT, cílená léčba);

d) specifické komplikace protinádorové léčby – postradiační cystitida, striktura močovodu s rozvojem obstrukční nefropatie, patologické komunikace (píštěl), sekundární malignity.

## Chirurgická léčba a urologické komplikace – současný pohled

Primární chirurgická terapie je klíčovým krokem protinádorové léčby u většiny lokalizovaných gynekologických malignit. Kritickou oblastí z hlediska poranění močových cest je distální močovod a močový měchýř. U močovodu se jedná především o oblast jeho křížení s uterinní arterií a infundibulopelvickým ligamentem [1,2]. Pravděpodobnost poranění močových cest klesá se zvětšující se vzdáleností od místa nádorového postižení. Nicméně je třeba si uvědomit, že rozsah operačního zákroku dosahuje, v případě paraaortální lymfadenektomie, až k renálním cévám [2,3]. Gynekolog se tak dostává do míst, která byla donedávna vyhrazena urologovi. Laparoskopický a roboticky asistovaný přístup umožnil snížení operačního poranění, časnější rehabilitaci a pozitivně ovlivnil celkovou morbiditu [4,5]. Základní nevýhodou minimálně invazivní chirurgie je však nemožnost pohmatu, tedy absence taktilní zpětné vazby. Na straně druhé je možné využití barevného mapování klíčových anatomických struktur, jako jsou močovod a lymfatické uzliny, pomocí patentní modři nebo nově indocyaninovou zelení [6]. Primární účast urologa u těchto výkonů je však spíše výjimečná, urolog je volán ad hoc nejčastěji k peroperačnímu poranění močových cest. Těchto komplikací je více u onkogynekologických výkonů než u chirurgie benigních lézí [7]. Frekvence poranění distálního močovodu je nejvyšší u laparoskopické hysterektomie (0,2–6,0 %) a u močového měchýře při robotické radikální hysterektomii

Tab. 1. Rozdělení a terapeutické možnosti poranění horních a dolních močových cest.

Lokalita poranění	Možnosti léčby
močovod proximální střední distální	<b>endoskopické rekonstrukční operace</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zavedení stentu, dilatace balónkovým katetrem, endoureterotomie</li> </ul> <b>ostatní metody</b> (otevřená revize, laparoskopicky nebo roboticky asistovaný operační přístup) <ul style="list-style-type: none"> <li>• ureteroureterostomie (ureterografie)</li> <li>• transureteroureterostomie</li> <li>• ureterocystoneoanastomóza (UCNA)</li> <li>• psoas hitch, Boariho laloková plastika</li> <li>• revize močovodu s případnou deliberací podvazu</li> <li>• náhrada močovodu střevem (interpozice ilea nebo appendixu)</li> <li>• autotransplantace ledviny</li> </ul>
močový měchýř intraperitoneální extraperitoneální	<b>konzervativní léčba (většina extraperitoneálních perforací)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• derivace močového měchýře (močový katetr, punkční epicystostomie) 7–14 dní</li> </ul> <b>operační korekce perforace (intraperitoneální perforace)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primární sutura (v průběhu primárního chirurgického výkonu)</li> <li>• sekundární sutura (operační revize se suturou močového měchýře a drenáží abdominální dutiny)</li> </ul>
močová trubice	peroperační poranění uretry v průběhu onkochirurgického výkonu je u žen vzácné

(4,38–4,59 %) [7–9]. V časném pooperačním období se můžeme u pacientek setkat s dysfunkcí močových cest spočívající ve snížení senzitivity a poruchy vyprazdňování močového měchýře až retence moče. V naprosté většině případů se jedná o přechodné změny, které jsou důsledkem poškození pánevních plexů autonomního nervového systému, přímého postižení a reparačních změn perivazikální tkáně [1].

Sekundární chirurgie, tedy operační léčba recidiv, v sobě zahrnuje chirurgii solitární recidivy (možnost exenterace a chirurgii generalizované nemoci řešící lokální problém). Indikace k těmto výkonům vzniká v rámci víceoborového konzilia a elektivní přítomnost urologa bývá mnohem častější. Z našeho pracoviště pochází např. společná práce týkající se oblasti retroperitonea a recidiv sarkomů dělohy [10]. Příkladem plánované přítomnosti urologa při onkogynekologickém výkonu je přední exenterace, při níž urolog provádí cystektomii a zpravidla derivuje moč do exkludované kličky terminálního ilea a vytváří ortotopickou nebo heterotopickou derivaci moči [11,12]. Gynekolog v některých případech žádá o přechodnou derivaci horních močových cest zavedením ureterální cévky nebo stentu. Tento krok může

znamenat pro operátora výhodu ve smyslu snazší identifikace močovodu [13]. Nicméně je třeba si uvědomit, že takový zákrok nesnižuje počet poranění ureteru, ale zvyšuje pravděpodobnost jeho případného peroperačního rozpoznání a primárního ošetření [14,15]. Ukazuje se, že tento postup je z hlediska urologa prozíravý, protože větší část poranění močovodu je rozpoznána s časovým odstupem od operace, kdy může být okamžitá reparační významně složitější a často je odkládána [16,17]. Základní rozdělení poranění horních a dolních močových cest a možnosti léčby jsou zmíněny v tab. 1. Specifickou problematikou je vznik píštělí, striktur močovodu, dysfunkce dolních močových cest a uroinfekce. Vzhledem k faktu, že tyto komplikace mohou být důsledkem více druhů léčebných metod, jsou zmíněny samostatně v tab. 2.

### RT a urologické komplikace – současný pohled

Léčba zářením se u gynekologických malignit uplatňuje především u karcinomu děložního čípku a endometria. Také u vzácnějších nádorů vulvy a pochvy je RT velmi důležitou léčebnou modalitou. RT gynekologických malignit může vést ke vzniku komplikací na úrovni horních

i dolních močových cest. Tyto NÚ jsou podmíněné velikostí dávky a typem zvoleného ozáření [18]. NÚ RT na horní a dolní močové cesty se dělí na akutní a pozdní, přičemž časová hranice akutních NÚ je do 90 dní. Pro zhodnocení změn po ozáření se nejčastěji využívá skórování akutních a chronických změn po ozáření Mezinárodní společnosti pro radiační onkologii, biologii a fyziku (Radiation Therapy Oncology Group – RTOG) (tab. 3) [19]. Existují ale i jiné skórovací systémy, jako např. CTCA (Common Terminology Criteria for Adverse Events), jehož výhodou je přesnější specifikace sledované komplikace [20]. Za obecně akceptovatelnou je považována urotoxicita do stupně 2 dle klasifikace RTOG/EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), těžší obtíže jsou hodnoceny jako velmi závažné komplikace a měly by být řešeny po dohodě s příslušným specialistou. Časné NÚ RT se mohou projevit již během léčby a jsou důsledkem přímého působení záření na rychle se dělící tkáň sliznice močových cest a konečníku. Pozdní (chronické) nežádoucí změny jsou důsledkem porušení cév a vaziva. Následná fibrotická přestavba má za následek změnu základních vlastností močových cest [21]. V kontextu dalšího vlivu

Tab. 2. Základní přehled nejčastějších urologických komplikací souvisejících s léčbou gynekologických malignit.

Komplikace	Dělení komplikací dle doby vzniku od ukončení léčby	Možnosti léčby
postradiační cystitida a hematurie	akutní i pozdní	<b>konzervativní postup</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>klidový režim, hydratace, brusinkové preparáty</li> <li>spasmoanalgetická, aktivní terapie chemoterapeutiky nebo antibiotiky u sekundární močové infekce</li> <li>hemoterapie, hemostyptická léčba, korekce hyperkoagulace (nejčastěji hyperwarfarinizace)</li> </ul> <b>invazivní léčba</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>katetrizace a laváž močového měchýře</li> <li>cystoskopie a koagulace ložisek krvácení (elektro/laser koagulace)</li> <li>intravezikální instilační terapie (kyselina hyaluronová a aminokapronová, prostaglandiny, chondroitin sulfát, alum, ...)</li> <li>embolizace nebo podvaz vnitřních ilických arterií</li> <li>derivační operace, cystektomie</li> </ul> <b>hyperbarická oxygenoterapie</b>
striktura močovodu	zpravidla pozdní	<b>rekonstrukční operace</b> viz. poranění močovodů (tab.1) <b>wallstent, extra-anatomický stent</b> <b>kauzální řešení subrenální obstrukce</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>léčba striktury močovodu</li> <li>odstranění nebo redukce extramurální masy tumoru (chirurgie, systémová onkologická léčba)</li> </ul> <b>přechodná nebo trvalá derivace moče</b> (ureterální stent, punkční nefrostomie) <b>nefrektomie</b> (v případě afunkce nebo fokusu těžké uroinfekce/sepse)
hydronefróza (sekundární)	pozdní po radioterapii a spíše akutní po chirurgické léčbě	<b>korekce píštěle</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>snaha o zhojení při optimální derivaci moče (drobná píštěl)</li> <li>operační korekce (transvaginální, laparotomický, laparoskopicky nebo roboticky asistovaný přístup)</li> </ul> <b>derivace moče, cystektomie</b>
patologická komunikace (píštěl) • urogenitální • uroenterické • urovaskulární	pozdní	<b>derivace moče, cystektomie</b>
poranění horních, dolních močových cest	diagnóza zpravidla perioperačně nebo časně pooperačně	diskutováno samostatně, viz tab.1
hypokontraktilita detruzoru močového měchýře	akutní/pozdní (spontánní remise nejčastěji do 6–12 měsíců)	<b>kontrola postmikčního rezidua drenáž močového měchýře</b> (lépe punkční epicystostomií) nebo nácvik čisté intermitentní katetrizace
sekundární malignita močového měchýře	pozdní	diagnostika a léčba se neliší od možností terapie primárních tumorů močového měchýře

RT se zmiňuje vznik nebo akcelerace neuropatie autonomního nervového systému s přímým důsledkem na funkci dolních močových cest. Podobné spektrum NÚ řeší také onkolog a urolog v péči o pacienta po RT pro karcinom prostaty. U obou těchto diagnóz se vyskytují zmínované rizikové faktory, které souvisejí s mírou urotoxicity. Jedná se především o samotné parametry RT (kumulativní

radiační dávka, cílový objem a typ ozarování – zevní RT, brachyterapie nebo jejich kombinace) [18,22]. Specifickou problematikou je otázka vzniku sekundárních malignit. Chaturvedi et al prokázali v mezinárodní studii pacientek po RT pro karcinom čípku a těla děložního nárůst incidence pánevních malignit vč. močového měchýře o 12 % oproti skupině bez RT [23]. To je jistě fakt, který

musí zohlednit nejen urolog při péči o takového pacienta.

#### Primární RT

RT nebo konkomitantní chemoradio-terapie (CHRT) je indikovaná zejména u karcinomů čípku od stadia IIB včetně. Zde je relativně vyšší incidence (17–40 %) akutních komplikací nižšího stupně (stupeň 1 a 2) [18,24]. Často je též

Tab. 3. Hodnocení nežádoucích účinků po radioterapii dle RTOG/EORTC [19].

Hodnocení akutních změn urogenitálního systému po ozáření dle RTOG/EORTC					
stupeň 0	stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4	stupeň 5
beze změn	dvojnásobná frekvence mikce či nykturie, urgence nevyžadující medikaci	močení méně častěji než 1× za hodinu, urgence, spasmus močového měchýře vyžadující lokální anestetika	močení častěji než 1× za hodinu, dysurie, bolest v pánvi či spasmus močového měchýře vyžadující někdy narkotika, silná makrohématurie s nebo bez krevních koagul	hematurie vyžadující hemosubstituci, ulcerace či nekróza sliznice močového měchýře	není součástí klasifikace akutních změn dle RTOG/EORTC
Hodnocení chronických změn močového měchýře po ozáření dle RTOG/EORTC					
normální nález na sliznici močového měchýře	lehká atrofie epitelu, drobné teleangiectázie (mikroskopická hematurie)	středně časté močení, generalizované teleangiectázie, intermitentní makroskopická hematurie	velmi časté močení, generalizované teleangiectázie (často s petechiemi), recidivující hematurie, snížení kapacity močového měchýře (< 150 ml)	nekróza/kontrahovaný měchýř (< 100 ml), těžká hemoragická cystitida	smrt v souvislosti s pozdními následky radioterapie

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group, EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

používána jako primární léčba u nádorů pochvy. Radiotolerance proximální části pochvy je 140 Gy, dávka na celou vagínu by neměla přesáhnout 80 Gy. Zadní stěna pochvy je více radiovulnerabilní než přední a laterální stěny. Riziko komplikací je vyšší při použití brachyterapie než při zevním ozařování [25].

#### Adjuvantní RT

Zásadně bychom se měli snažit vyhnout kombinaci radikální chirurgie (zejména radikální přístup v oblasti retroperitonea) s následnou radikální RT, kdy hrozí vyšší pravděpodobnost rozvoje fibrotických změn s postižením ureterů a následným rozvojem hydronefrózy. Z hlediska vzniku závažných komplikací je nejméně žádoucí kombinovat 2 nebo 3 radikální léčebné metody a musíme mít stále na mysli, že úspěšnost naší léčby se odvíjí zejména od kvality života po ukončené léčbě. Ze strany pacientek jsou velmi úzkostlivě vnímány právě obtíže související se symptomy dolních močových cest. Studie PORTEC 2 (The Postoperative Radiation Therapy in Endo-

metrial Cancer) mimo jiné prokázala vyšší incidenci frekventního močení a urgencí u brachyterapie oproti zevní RT (vzestup o 6 vs. 1 % nad bazální úroveň) [26].

#### Konkomitantní CHRT

Potenciačního efektu CHT podávaného současně s RT se dosahuje vyšší úspěšnosti onkologické léčby. Její využití v onkogynekologii je zaměřeno především na vysoce rizikový karcinom čípku a endometria. Dle recentních výsledků studie PORTEC 3, která porovnávala mimo jiné také míru toxicity, byla zaznamenána vyšší míra akutní urotoxicity (stupeň 2) právě v rameni s CHRT oproti rameni se samotnou RT (7 vs. 3 %). Nicméně u vyššího stupně toxicity u akutních komplikací a pozdních komplikací bez ohledu na jejich závažnost byly obě tyto metody stran urologických komplikací rovnocenné [27].

#### Paliativní RT

Je indikována u nemocných ve špatném celkovém stavu, při diseminaci onemoc-

nění nebo při inoperabilní recidivě. Dle Nguyenga et al byl u pacientek s inoperabilním karcinomem endometria, které podstoupily brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem (high dose rate brachyterapie), nález komplikací vyššího stupně až 16 % [28].

#### Systémová léčba a urologické komplikace – současný pohled

Spolupráce onkologa a urologa spočívá mimo jiné v péči o ledvinné funkce pacientky. Jejich zachování je podmínkou prevence vzniku nebo zhoršení renální insuficience a stává se tak důležitým aspektem plánování a podání CHT, která je v onkogynekologii založená na využití platinových derivátů a taxanů. Samotný nefrotoxicitní efekt podané cisplatinu může renální insuficiencí značně prohloubit. Cisplatinu s cyklofosfamidem je považována za více nefrotoxicitou kombinaci než cisplatinu s paklitaxelem [29]. V některých případech obstrukční nefropatie s progresí azotemie je nezbytným krokem derivace



**Tab. 4. Možné projevy deficitu estrogenů v oblasti vývodného močového systému.**

snížení prokrvení uretrálního plexus
stenóza zevního meatu uretry, retrakce meatu směrem do pochvy
cystokéla, rektokéla
prolaps uretry, karunkula uretry
atrofie svalstva, snížení elasticity a množství podpůrné tkáně (stenóza močové trubice)
snížení množství periuretrálních alfa adrenergických receptorů

moči pomocí zavedení ureterálního stentu nebo punkční nefrostomie [30]. Tento postup sice vede ke zlepšení renálních parametrů, ale zhoršuje kvalitu života pacientky. Dalším a často opomíjeným aspektem je vyšší riziko vzniku nebo recidivy uroinfekce související se zavedeným cizím tělesem [31,32]. Důležitým faktorem je riziko imunoprese pacientky související se základním onkologickým onemocněním, protinádorovou léčbou a případnou malnutricí. Výskyt hemoragické cystitidy jako komplikace podání cyklofosfamidu a ifosfamidu zmiňujeme jen na okraj, protože se vyskytuje častěji u vysokodávkované CHT před transplantací hematopoetických buněk [33]. Biologická terapie přinesla významný pokrok pro pacientky s pokročilým nebo metastatickým karcinomem vaječníku a recidivou karcinomu děložního čípku. Urologické komplikace jsou spíše okrajové. Výzkum terapeutických, ale i možných NÚ nadále pokračuje.

### Vývodný močový systém a deficit estrogenů

Často opomíjeným prvkem bývá u léčby gynekologických malignit hypoestrogenismus, který ovlivňuje kvalitu života ženy na několika úrovních. Významný pokles plazmatické koncentrace estrogenů má za následek rozvoj somatických, funkčních a psychických změn. Část z nich je vyvolána jednoznačně nedostatkem estrogenů, u dalších je obtížné odlišit podíl stárnutí. Z hlediska rychlosti nástupu rozdělujeme tyto projevy na časné a pozdní. Chirurgická léčba, RT a CHT pánevních malignit se významně podílejí na vzniku a prohloubení hypoestrogenismu. Nově se kli-

nicky-patologické jednotky související s deficitem estrogenů v oblasti močopohlavního systému (atrofická vaginitida, urogenitální atrofie aj.) shrnují pod společné označení „urogenitální syndrom v menopauze/klimakteriu“ [34]. Vzhledem ke stejnému embryonálnímu původu močové trubice, trigona močového měchýře a pochvy se jako logická jeví úvaha o společné estrogenní dependenci této oblasti [35,36]. Zvýšení poševního pH v důsledku redukce laktobacilů vede k poševní dysmikrobii s vyšším rizikem vzniku a recidivy uroinfekce. Základní urologické znaky související s deficitem estrogenů jsou zmíněny v tab. 4.

### Shrnutí nejčastějších urologických komplikací

Výše uvedeným výčtem léčebných modalit onkogynekologie a jejím případným vztahem k močovým cestám se snažíme o přehled současné problematiky. Bližší specifikace jednotlivých patologií, vč. výčtu možností jejich terapie, je nad rámec tohoto sdělení. Z důvodu přehlednosti uvádíme nejčastější komplikace v tab. 2.

### Závěr

Vztah ženských pohlavních orgánů a vývodných cest močových je velmi těsný. Vše začíná již ve chvíli primárního zachytu onemocnění, kdy musíme myslet i na nejbližší okolí tumoru, vč. jeho vztahu k močové trubici, močovému měchýři a močovodům. Zejména déle trávající urologická symptomatologie může pacientku devastovat zásadním způsobem. V tomto ohledu je např. velmi problematická kombinace radikální chirurgie retroperitonea s preparací ureterů a posléze radikální pooperační RT. Elek-

tivní víceoborová spolupráce vč. spolupřítomnosti při indikacích a operačních výkonech je pro pacientky velmi žádoucí. Z hlediska řešení komplikací je zásadní otázka prognózy pacientky a případně další plánovaná léčba. V současné době chápeme spoluúčast urologa v managementu gynekologických malignit v rámci primární léčby spíše jako mimořádnou. O to více je však pravděpodobnější v rámci léčby recidiv a samozřejmě i při řešení komplikací, které mohou nastat i v dnešní době.

### Literatura

- Záleský M, Zachoval R, Vik V et al. Urologické konsekvence gynekologických operací. *Urol List* 2008; 6(1): 78–84.
- Feranec R, Mouková L, Chovanec J. Prekancerózy v gynekologii – endometrium. *Klin Onkol* 2013; 26(Suppl.): S52–S53.
- Ouldamer L, Fichet-Djavadian S, Marret H et al. Upper margin of para-aortic lymphadenectomy in cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(8): 893–900. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01443.x.
- Cibula D, Petruželka L et al. *Onkogynekologie*. Praha: Grada 2009.
- Fader AN, Weise RM, Sinno AK et al. Utilization of minimally invasive surgery in endometrial cancer care: a quality and cost disparity. *Obstet Gynecol* 2016; 127(1): 91–100. doi: 10.1097/AOG.0000000000001180.
- Casarin J, Multinu F, Ubl DS et al. Adoption of minimally invasive surgery and decrease in surgical morbidity for endometrial cancer treatment in the United States. *Obstet Gynecol* 2018; 131(2): 304–311. doi: 10.1097/AOG.0000000000002428.
- Mendivil AA, Abaid LN, Brown JV 3rd et al. The safety and feasibility of minimally invasive sentinel lymph node staging using indocyanine green in the management of endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 224: 29–32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.02.027.
- Wu HH, Yang PY, Yeh GP et al. The detection of ureteral injuries after hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13(5): 403–408. doi: 10.1016/j.jmig.2006.04.018.
- El Abd AS, El-Abd SA, El-Enen MA et al. Immediate and late management of iatrogenic ureteric injuries: 28 years of experience. *Arab J Urol* 2015; 13(4): 250–257. doi: 10.1016/j.aju.2015.07.004.
- Brodak M, Spacek J, Pacovsky J et al. Multidisciplinary approach as the optimum for surgical treatment of retroperitoneal sarcomas in women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; 34(3): 234–237.
- Jarabák J, Zachoval R, Visokai V et al. Výskyt a řešení urologických komplikací po totální pánevní exenteraci provedené pro pokročilé nádory malé pánve. *Ces Urol* 2016; 20(1): 39–47.
- Loran OB, Veliev EL, Seregin AV et al. Quality of life in women after anterior pelvic exenteration. *Urologia* 2016(2): 58–62.
- Speicher PJ, Goldsmith ZG, Nussbaum DP et al. Ureteral stenting in laparoscopic colorectal surgery. *J Surg Res* 2014; 190(1): 98–103. doi: 10.1016/j.jsr.2014.02.025.
- Brandes S, Coburn M, Armenakas N et al. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU Int* 2004; 94(3): 277–289. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04978.x.
- Chou MT, Wang CJ, Lien RC. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. *Int Urogynecol*

- col J Pelvic Floor Dysfunct 2009; 20(6): 689–693. doi: 10.1007/s00192-008-0788-3.
16. Parpala-Spårman T, Paananen I, Santala M et al. Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42(5): 422–427. doi: 10.1080/00365590802025857.
17. Visco AG, Taber KH, Weidner AC et al. Cost-effectiveness of universal cystoscopy to identify ureteral injury at hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5 Pt 1): 685–692.
18. Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR et al. Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecological malignancies. *Cancer* 2014; 120(24): 3870–3883. doi: 10.1002/cncr.28849.
19. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1341–1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
20. Cancer Therapy Evaluation Program. Bethesda: National Cancer Institute. [online]. Available from: <https://ctep.cancer.gov/>.
21. Čoupková I, Čoupek P, Krupa P. Komplikace spojené s radioterapií karcinomu prostaty, jejich prevence a léčba. *Urol praxi* 2011; 12(5): 292–294.
22. Kubeš J, Vítek P, Dědečková K et al. Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radiotherapeutických technik. *Klin Onkol* 2014; 27(3): 161–165. doi: 10.14735/amko2014161.
23. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(21): 1634–1643. doi: 10.1093/jnci/djm201.
24. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a radiation therapy oncology group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3): e353–e362. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
25. Šlampa P et al. Radiační onkologie v praxi. 3. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2011.
26. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer* 2012; 48(11): 1638–1648. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.014.
27. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(3): 295–309. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2.
28. Nguyen TV, Petereit DG. High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71(2): 196–203. doi: 10.1006/gyno.1998.5148.
29. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334(1): 1–6. doi: 10.1056/NEJM199601043340101.
30. Song Y, Fei X, Song Y. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stent in the management of gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(4): 697–702. doi: 10.1097/IGC.0b013e318243b475.
31. Heyns CF. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. *World J Urol* 2012; 30(1): 77–83. doi: 10.1007/s00345-011-0725-9.
32. Emmert C, Rassler J, Köhler U. Survival and quality of life after percutaneous nephrostomy for malignant ureteric obstruction in patients with terminal cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1997; 259(3): 147–151.
33. İlhan O, Koç H, Akan H et al. Hemorrhagic cystitis as a complication of bone marrow transplantation. *J Chemother* 1997; 9(1): 56–61. doi: 10.1179/joc.1997.9.1.56.
34. Gandhi J, Chen A, Dagur G et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(6): 704–711. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.045.
35. Donát J. Klinické aspekty klimaktéria a postmenopauzy. Praha: Avicenum 1987.
36. Goldstein I, Alexander JL. Practical aspects in the management of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *J Sex Med* 2005; 2 (Suppl. 3): 154–165. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.00131.x.

# Infiltration of Prostate Cancer by CD204+ and CD3+ Cells Correlates with ERG Expression and *TMPRSS2-ERG* Gene Fusion

Infiltrace karcinomů prostaty CD204+ a CD3+ buňkami koreluje s expresí ERG a fúzí genu *TMPRSS2-ERG*

Burdova A.<sup>1,2</sup>, Rulisek P.<sup>1</sup>, Bouchal J.<sup>1</sup>, Kral M.<sup>1</sup>, Student V.<sup>1</sup>, Kolar Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical and Molecular Pathology and Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine, Palacky University and University Hospital, Olomouc

<sup>2</sup> Department of Medical Genetics, AGEL Laboratories, Nový Jičín

## Summary

**Background:** The aim of the study was to detect CD204+ and CD3+ cells in the infiltrate of benign prostatic hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic cancer in prostate specimens after radical prostatectomy. Another goal was to determine correlation of the intensity of the infiltration with ERG oncoprotein expression as well as with the presence of activating translocation *TMPRSS2-ERG*. **Materials and Methods:** To confirm the translocation, we used fluorescence *in situ* hybridization. Immunohistochemistry was used to detect the presence of ERG oncoprotein and for assessment of the number of CD204+ and CD3+ infiltrating cells. We determined the capability to infiltrate malignant structures according to differences in infiltration of benign and malignant prostate structures. **Results:** Biometric analysis confirmed that the number of CD204+ macrophages in the malignant structure was significantly higher than in the benign prostatic hyperplasia regardless of the fusion pattern. Increased infiltration by CD3+ cells was only detected in malignant structures of the prostate in a group with normal signal pattern and in a group with *TMPRSS2-ERG* fusion. Expression of ERG positively correlated with CD204+ and CD3+ cells infiltration of malignant structures only in cases where the *TMPRSS2-ERG* fusion was found. In the group with a break in the *TMPRSS2* gene, a positive correlation was only found between ERG expression and CD204+ macrophages infiltration. In cases with a normal signal pattern, no correlation was found. In the group with *TMPRSS2-ERG* fusion we observed significantly more cases with a good capability of CD204+ cells to infiltrate malignant structures, unlike the group with a normal signal pattern, where there were more cases with the weak reactivity of CD204+ cells to infiltrate the malignant structures. The same was observed for CD3+ cells. CD204+ macrophages and CD3+ T-lymphocytes in the group with *TMPRSS2-ERG* gene fusion, infiltrated the malignant prostate structures more intensely, but their effect on malignant transformation may be different. **Conclusions:** The association between the presence of the *TMPRSS2-ERG* fusion and the different capability of inflammatory cells to infiltrate malignant structures has not been reported so far. The results confirm the important role of the activated *ERG* gene, due to *TMPRSS2-ERG* fusion, in the development of inflammation of the prostate as well as the effect of inflammatory cells on the course of neoplastic process. This leads to considerations about introducing immunomodulatory modalities into prostate cancer therapeutic protocols.

## Key words

prostate cancer – *TMPRSS2-ERG* gene fusion – ERG – immune response – CD204+ macrophages – CD3+ T-lymphocytes

This work was supported in part by grant LF\_2018\_001 and grants NPS I LO1304 and DRO (UP, 61989592) from the Czech Ministry of Education.

Tato práce byla podpořena grantem LF\_2018\_001 a grantem NPS I LO1304 a DRO (UP, 61989592) Ministerstva školství České republiky.

The authors would like to thank dr. Kateřina Langova for statistical evaluation and Ing. Ivo Uberall for photographic documentation.

Autoři děkují MUDr. Kateřině Langové za statistické vyhodnocení a Ing. Ivu Uberallovi za fotografickou dokumentaci.

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.



prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc.  
Department of Clinical  
and Molecular Pathology  
Faculty of Medicine  
Palacky University in Olomouc  
Hnevotinska 3  
775 15 Olomouc  
e-mail: zdenek.kolar@upol.cz

Submitted/Obdrženo: 5. 8. 2018  
Accepted/Přijato: 25. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018421

## Souhrn

**Východiska:** Cílem studie byla detekce CD204+ a CD3+ buněk v infiltrátu struktur benigní prostatické hyperplazie, prostatické intraepitelové neoplazie a prostatického karcinomu ve vzorcích prostaty po radikální prostatektomii a korelace intenzity této infiltrace s expresí onkoproteinu ERG i výskytem ERG aktivující translokace *TMPRSS2-ERG*. **Materiál a metody:** Detekce translokace byla provedena pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace, detekce onkoproteinu ERG a fenotypu infiltrujících buněk byly provedeny imunohistochemicky. Případy byly dále rozděleny do podsouborů podle stupně infiltrace a rozdílů v infiltraci benigních a maligních struktur prostaty. **Výsledky:** Biometrická analýza potvrdila, že množství CD204+ makrofágů v infiltrátu maligních struktur se významně zvyšuje, a to bez ohledu na fúzní stav. Infiltrace CD3+ buňkami se v maligních strukturách zvyšovala pouze u případů s normálním stavem i u případů s prokázanou genovou fúzí. Expres ERG pozitivně korelovala s infiltrací nádorového stromatu CD204+ makrofágy i CD3+ lymfocyty jen u případů s prokázaným fúzním genem. U případů s prokázanou přestavbou *TMPRSS2* genu bez existence fúzního genu byla pozitivní korelace prokázána jen mezi expresí ERG a infiltrací CD204+ makrofágy. U negativních případů žádná korelace prokázána nebyla. Dále se ukázalo, že ve skupině s prokázaným fúzním genem je významně více případů s dobrou reaktivitou CD204+ buněk a ve skupině negativní naopak více případů se slabou reaktivitou CD204+ buněk. Stejný korelační vztah byl pozorován i v případě CD3+ T lymfocytů. CD204+ makrofágy i CD3+ T lymfocyty u případů s prokázaným fúzním genem tak infiltrovaly maligní struktury prostaty intenzivněji. Jejich funkce při malignizaci však je pravděpodobně rozdílná. **Závěr:** Tato asociace mezi přítomností fúzního genu *TMPRSS2-ERG* a rozdílnou schopností některých zánětlivých buněk infiltrovat maligní struktury v prostatě nebyla dosud popsána. Výsledky potvrzují důležitou úlohu aktivovaného genu *ERG* při rozvoji zánětu v prostatě, stejně jako vliv zánětlivých buněk na rozvoj neoplastického procesu. Současně nabízejí možnost úvah o zařazení imunomodulačních postupů do terapeutického portfolia karcinomů prostaty.

## Klíčová slova

karcinom prostaty – fúzní gen *TMPRSS2-ERG* – ERG – imunitní odpověď – CD204+ makrofágy – CD3+ T lymfocyty

## Introduction

Chronic inflammation is an important cause of tumorigenesis in various types of malignancy, including prostate cancer (CaP) [1,2]. Inflammation may influence the pathogenesis of CaP by modifying the tumor microenvironment, remodelling the extracellular matrix and initiating epithelial-mesenchymal transition [3]. Inflammatory stress causes repeated genomic damage leading to transformation, vascularization, apoptosis and DNA mutations. Inflammatory cells secrete a number of cytokines that activate other stromal elements, promote tumor growth and initiate formation of metastasis. Inflammation correlates with an increased risk of developing proliferative inflammatory atrophy, and can mask prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) or incipient carcinoma in benign prostatic hyperplasia (BPH), which may lead to misinterpretation of the examined biopsy [4,5].

An important component of the tumor microenvironment are tumor-associated macrophages (TAMs) and tumor infiltrating dendritic cells that can induce immunosuppression and thus promote, in co-operation with infiltrating lymphocytes, tumor progression [6]. Macrophages are a major component of tumour infiltrating immune cells, which can promote cancer initiation, progression and metastasis.

TAMs infiltration has been shown to correlate with poor prognosis in cancers of breast, cervix, and bladder. However, it correlates probably with better prognosis for non-small cell lung cancer and colorectal cancer, which suggests distinct mechanisms in different tumor types and/or different tissue environments. Many studies have been carried out to look into macrophage associated markers in CaP samples using various cohort sizes and end points. However, the results remain controversial [7].

The ERG oncoprotein is known to be able to induce PIN, and in CaP cells, where it is expressed at 20–100× higher concentrations than in benign tissues, it stimulates prostaglandin mediated signalling. Androgen dependent induction of the ERG expression results from *TMPRSS2-ERG* gene fusion [8–10]. There is a possible link between the ability of the fusion gene to affect prostaglandin levels or generally, inflammation and the function of the pathway affected by cyclooxygenase-2, an enzyme that controls prostaglandin synthesis. Overexpression of ERG is also inversely proportional to the expression of 15-hydroxyl-prostaglandin dehydrogenase, an enzyme involved in prostaglandin degradation. The ability of prostaglandins to induce CaP growth, regulate expression of the urokinase-

type plasminogen activator and contribute to tumor cell invasiveness has been demonstrated [8,9].

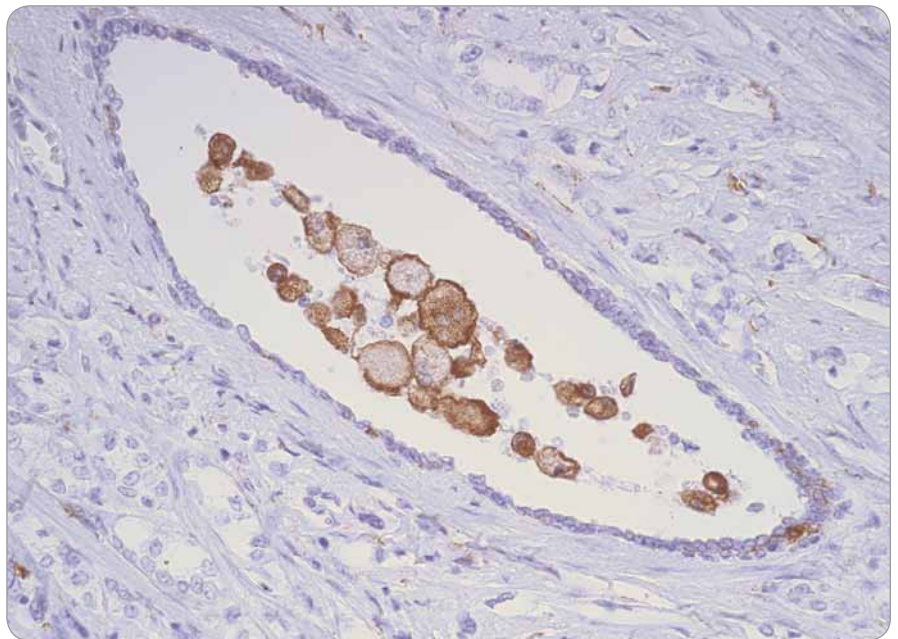
In this study, we focused on determination a correlation between CD204+ macrophages and CD3+ T-lymphocytes infiltration in malignant, pre-malignant and benign prostate structures, expression of the ERG oncoprotein and the occurrence of the *TMPRSS2-ERG* gene fusion, respectively. A correlation could suggest the immunomodulatory role of ERG in CaP.

## Materials and methods

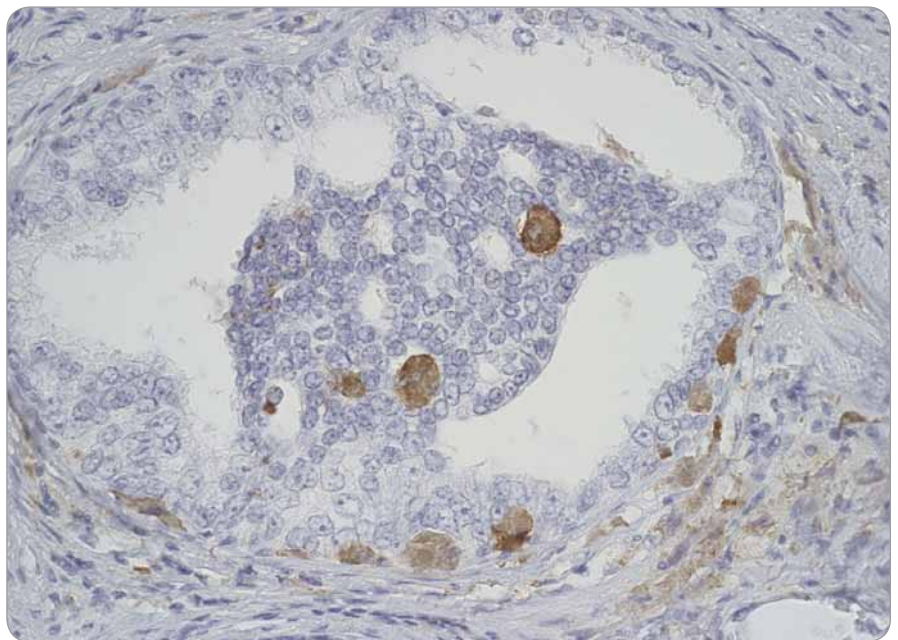
Analysed cases were randomly selected from the tissue bank of the Department of Clinical and Molecular Pathology, Palacky University and University Hospital, Olomouc. They included archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue samples from 100 patients who had undergone radical prostatectomy between 2004–2011 for prostate adenocarcinoma in grades T1–T4, N0–N1, M0. Patients had not received hormonal or radiation therapy before the radical prostatectomy or adjuvant therapy before recurrence. The study was approved by the institutional ethics committee board. The morphological criteria for “normal”, “BPH”, “PIN” and “malignant prostatic epithelium” conformed to previously published definitions [11]. Sample sections were

used for fluorescence *in situ* hybridization (FISH) analysis and for immunohistochemical detection of CD3, CD204 and ERG. ERG expression was evaluated using a commercial rabbit anti-ERG monoclonal antibody (clone EPR3864, Epitomics, Burlingame, California, USA), CD3 expression using a rabbit anti-CD3 polyclonal antibody (cat. no. AO452, Dako, Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA) and CD204 expression using rabbit anti-CD-204 polyclonal antibody (cat. no. HPA000272-100VL, Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA). The protocol for immunohistochemistry was as follows – slides were deparaffinized, exposed to heat-induced antigen retrieval in autoclave for 5 min at 121 °C and pH 7.8 (ERG) and blocked with preantibody solution (10 min). The antibody against ERG was applied in a dilution 1 : 400 for 60 min at room temperature. Primary antibodies were visualized using the DAKO EnVision Kit (Dako, Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA) according to producer recommendations and 3.3'-diaminobenzidine (20 min, Sigma Fast 3.3'-diaminobenzidine tablets). Sections were then counterstained with hematoxylin, dehydrated, cleared, mounted, and covered. Only nuclear staining of ERG was scored using the H-score system obtained by multiplying the intensity of the stain (0 – no staining; 1 – weak staining; 2 – moderate staining; 3 – intense staining) by the percentage (0–100) of cells showing that staining intensity (H-score range, 0–300). For negative controls, the primary antibodies were omitted. As positive control for CD3 and CD204 expression, the positivities of tissue lymphocytes and macrophages were used.

We had previously performed FISH for determination of the *TMPRSS2-ERG* gene fusion in this cohort of patients [12]. According to observed signal patterns, individual cases were divided into 3 groups, see below. The assessment was performed as follows – FISH analysis was carried out using Poseidon *TMPRSS2-ERG* (21q22) Del, Break, TC Probe (Kreatech Diagnostics, Amsterdam, The Netherlands), which is optimised to detect deletion between *TMPRSS2* and



**Fig. 1. CD204+ macrophages inside ductus crossing structures of prostate cancer.**



**Fig. 2. CD204+ macrophages infiltrating structures of prostatic intraepithelial neoplasia.**

*ERG* associated with the *TMPRSS2-ERG* fusion in a triple-color deletion assay. It also detects translocations involving the *TMPRSS2* region. Formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections were used for interphase FISH. Deparaffinized tissue was treated with 0.2 M HCl (hydrochloric acid) for 20 min, NaSCN (sodium sulphocyanide) for 30 min at 80 °C and digested with pepsin (Sigma-Aldrich, USA) for 70 min. The tissues

and FISH probe were co-denatured for 5 min at 80 °C and hybridized overnight at 37 °C in a humid chamber (StatSpin ThermoBrite, IRIS, Massachusetts, USA). FISH interpretation was carried out by a molecular cytogeneticist and a pathologist, both experienced in analysing interphase FISH experiments. Hematoxylin and eosin sections were available for side-by-side comparison with the FISH image to localise tumor

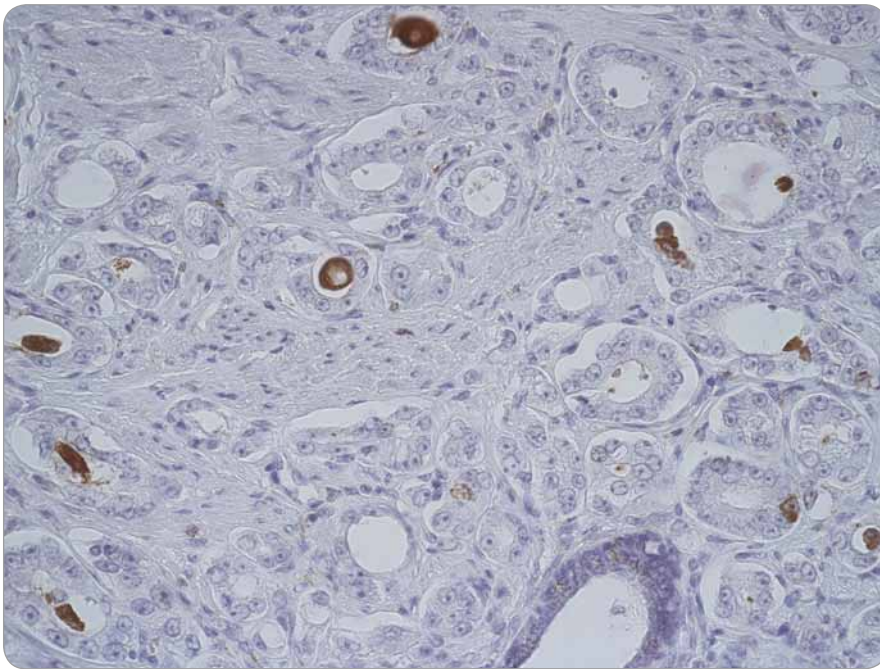


Fig. 3. CD204+ macrophages inside prostate cancer structures.

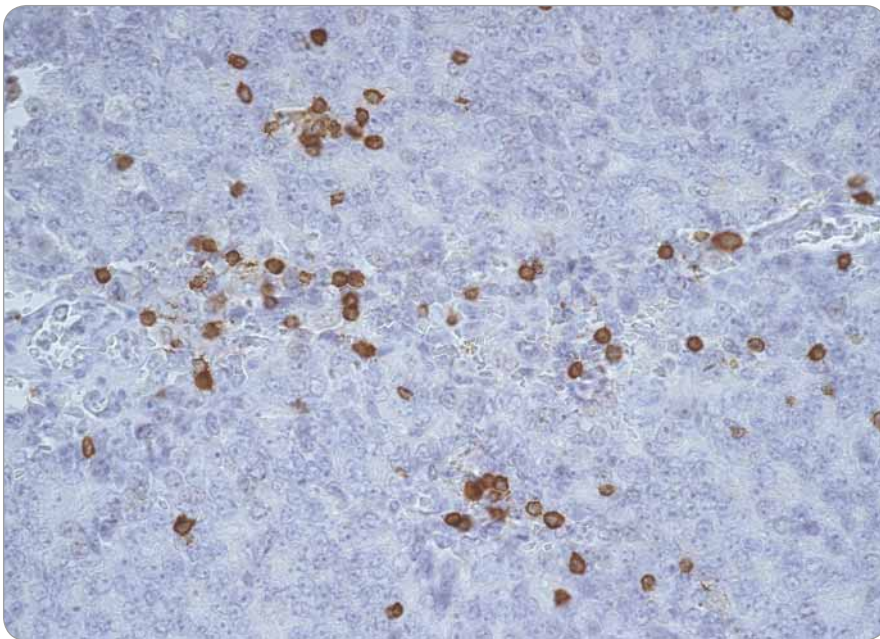


Fig. 4. CD3+ lymphocytes infiltrating prostate cancer structures.

cells. Paired benign prostatic epithelium was also evaluated as a negative control. Expected signal patterns according to instructions of the *TMPRSS2-ERG* probe manual – a nucleus with the *TMPRSS2-ERG* fusion (group 1 – *TMPRSS2-ERG* fusion) demonstrates loss of green signal leaving a red/blue signal at 21q22. A nucleus with a split of the probe in case a translocation at 21q22 (group 2 –

break in *TMPRSS2*) resulted in a break of the fusion signal, observed as a single red and green/blue signal pattern at the derivative chromosomes, and a nucleus without *TMPRSS2-ERG* rearrangement (group 3 – normal signal pattern) demonstrated 2 pairs of juxtaposed green, red and blue signals. The samples were analysed under a 100x oil immersion objective using an Olympus

BX-51 fluorescence microscope (Olympus, Center Valley, Pennsylvania) equipped with appropriate filters, a CCD (charge-coupled device) camera and captured by ISIS software (MetaSystems, Altlußheim, Germany).

Evaluation of the number of CD3+ and CD204+ cells was performed by the method of determining their average number in the field of view at the greatest magnification (high power magnification). Characteristic immunohistochemical staining patterns are shown in Fig. 1–4.

We divided the patients into subgroups according to the degree of infiltration of their CD204+ macrophages and CD3+ lymphocytes and according to difference of infiltration in benign, premalignant and malignant prostate structures. We interpreted this difference as the capability of immunocompetent cells to reflect the cancer development. Based on the capability of CD204+ and CD3+ cells to infiltrate the tumor structures, cells was divided as follows:

- **CD204+ infiltration:** W – weak without significant changes in the number of positive cells (in comparison with BPH have CaP or PIN increase max. of 5 or decrease – weak reactivity), G – good (increase in CaP or PIN by more than 5 – good reactivity);
- **CD3+ infiltration:** W – weak without substantial increase in positive cell count (in comparison with BPH have CaP or PIN increase by a max. of 5 – weak reactivity), G – good (increase in CaP or PIN by more than 5 – good reactivity).

In addition, we performed an evaluation of the intensity of inflammation by the method evaluating the number of „hot spots“ [13].

#### Statistical analysis

The data were analyzed using SPSS 15.0 software package (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), and a two-tailed P value of less than 0.05 was considered statistically significant. In the case that the Shapiro-Wilk test of normality revealed non-normal distribution, the nonparametric Kruskal-Wallis and Mann-

-Whitney U tests with Bonferroni correction were used. The relation of age to other tested parameters was performed by ANOVA. The multiple correlations were assessed using the Spearman coefficient of determination, and categorical data were tested using the  $X^2$  test and/or in the case of low numbers, the Fisher exact test.

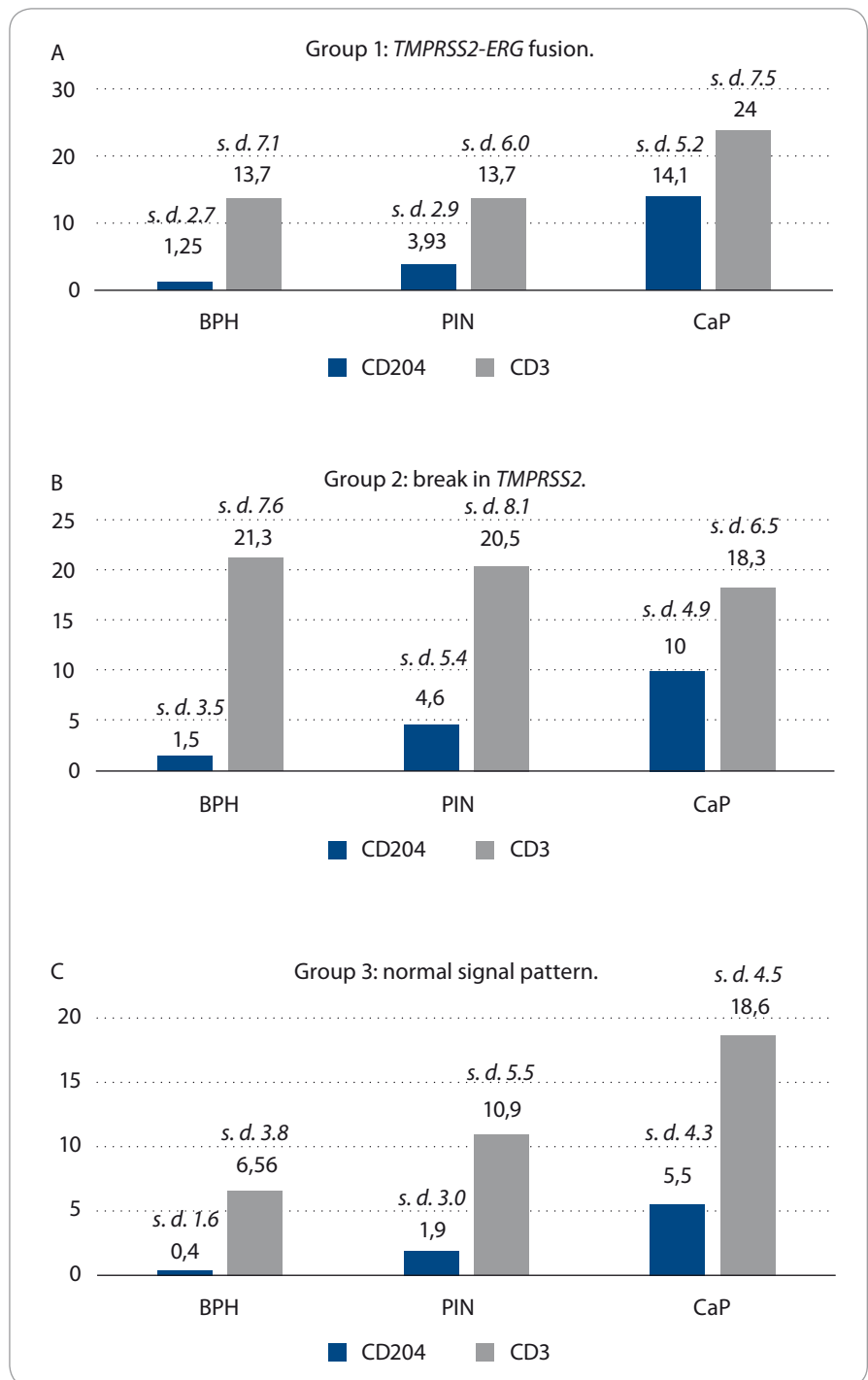
## Results

### Infiltration of prostate lesions by CD204+ macrophages

The number of CD204 + macrophage infiltration is increasing in direction from BPH through PIN to CaP, regardless of fusion status (group 1 – *TMPRSS2-ERG* fusion; group 2 – break in *TMPRSS2*; group 3 – normal signal pattern). The number of CD204+ inflammatory cells was highest in group 1 and gradually declined downward in group 2 and the lowest number was observed in group 3. A gradual decrease in the level of CD204+ cells infiltration in direction from group 1 to group 3 is evident primarily in CaP (14.1 – 10.0 – 5.5). Significant decrease is also visible in PIN lesions, however, there is no observed gradual decline (e.g. PIN 3.93 – 4.6 – 1.9). This decrease is not observed in BPH (Graph 1A–C). The Kruskal-Wallis test showed that groups 1 and 3 significantly differed in the number of infiltrating CD204+ cells in PIN ( $p = 0.005$ ) and in CaP ( $p = 0.0002$ ). Groups 1 and 2 in CaP had a significantly higher CD204+ macrophages infiltration than group 3 with the P values,  $p \leq 0.001$  and  $p \leq 0.015$ , respectively (Graph 2).

### Infiltration of prostate lesions by CD3+ T-lymphocytes

The increasing number of CD3+ T-lymphocytes in a direction from BPH through PIN to CaP, is only visible in group 3 (normal signal pattern) and less clearly for group 1. The opposite trend was observed in group 2 (BPH 21.3; PIN 20.5; CaP 18.3). Also the absolute values of the number of CD3+ cells in the CaP structures, are not significantly different (Graph 1a, 1b, 1c). The Kruskal-Wallis test showed that groups 1 and 3 significantly differ in the number of infiltrated CD3+ cells in BPH ( $p < 0.0001$ ).



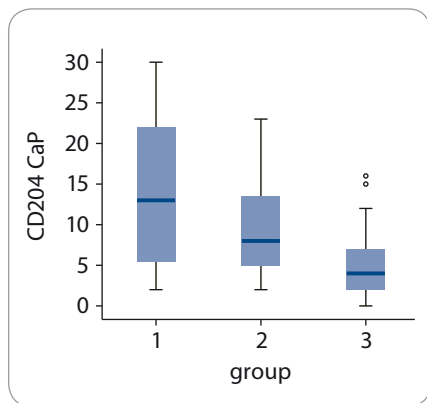
**Graph 1A–C.** Kruskal-Wallis tests have shown that groups 1 and 3 differ in parameters CD204 PIN ( $p = 0.005$ ), CD204 CaP ( $p = 0.0002$ ) and CD3 BPH ( $p < 0.0001$ ).

BPH – benign prostatic hyperplasia, PIN – prostatic intraepithelial neoplasia, CaP – prostate cancer

### Association between capability of CD204+ and CD3+ cells to reflect malignant transformation of prostate and gene rearrangement

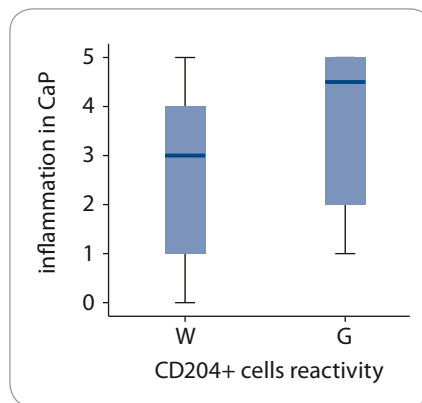
We found that groups 1, 2 and 3 statistically significantly differed in the

distribution of cases with CD204+ cells reactivity (Fisher exact test  $p < 0.0001$ ). Post hoc tests with Bonferroni correction show that groups 1 and 3 significantly differ ( $p < 0.0001$ ). There were significantly more cases with good



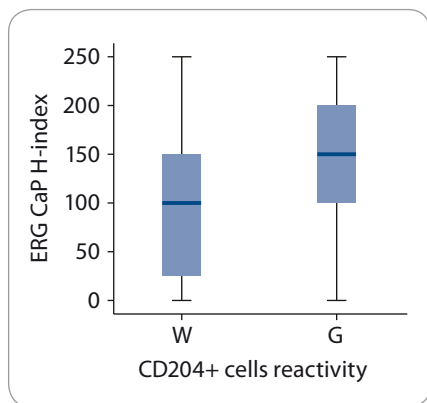
**Graph 2.** Group 1 had, in CaP, a significantly higher CD204+ macrophages infiltration than group 3 ( $p \leq 0.001$ ) and the group 2 had also significantly higher infiltration than group 3 ( $p \leq 0.015$ ).

CaP – prostate cancer



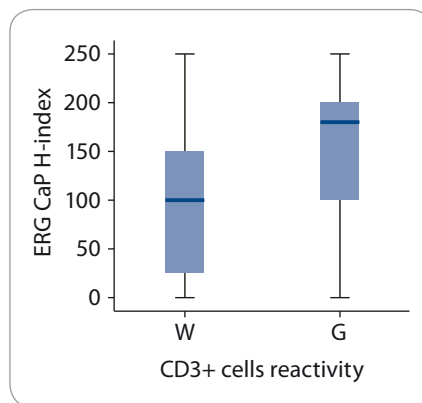
**Graph 3.** Cases with good reactivity of CD204+ cells (G) have in prostate cancer a significantly higher number of inflammatory hot spots than cases with weak reactivity of CD204+ cells (W) ( $p = 0.017$ ).

CaP – prostate cancer



**Graph 4.** Using the Mann-Whitney U test, a higher ERG protein expression was shown in the cases with good reactivity of CD204+ cells (G) than in the cases with weak reactivity of CD204+ cells (W) ( $p = 0.047$ ).

CaP – prostate cancer, H-index – histoscore



**Graph 5.** Using the Mann-Whitney U test, a higher ERG protein expression was shown in the cases with good reactivity of CD3+ cells (G) than in the cases with weak reactivity of CD3+ cells (W) ( $p = 0.003$ ).

CaP – prostate cancer, H-index – histoscore

reactivity of CD204+ cells in group 1 (*TMPRSS2-ERG* fusion) compared to group 3 (normal signal pattern) where a weak reactivity of CD204+ cells predominated. Groups 1, 2 and 3 also differed statistically significantly in the distribution of CD3+ cells reactivity (Fisher exact test  $p < 0.0001$ ). Post hoc tests with Bonferroni correction showed that groups 1 and 3 ( $p = 0.004$ ) and groups 2 and 3 ( $p < 0.0001$ ) were significantly different. There was no significant difference between groups 1 and 2 ( $p = 0.748$ ). There were significantly more cases with good reactivity of CD3+ cells in group 1 and significantly

more cases with weak reactivity of CD3+ cells in group 3.

**Relationship between infiltration of CD204+ and CD3+ cells, their capability to reflect malignant transformation, inflammation and ERG expression**

Positive correlations between higher expression of ERG and higher infiltration of CD204+ macrophages ( $p = 0.0001$ ) and CD3+ T-lymphocytes ( $p = 0.007$ ) in the tumor microenvironment was observed only in cases with detected *TMPRSS2-ERG* gene fusion (group 1). In cases with rearrangement in *TMPRSS2* gene,

a positive correlation was found only between ERG expression and CD204+ macrophage infiltration ( $p = 0.002$ ). No correlation was found in group 3 (normal signal pattern). There was a significantly higher number of inflammatory hot spots in cases with good reactivity of CD204+ cells compared with cases with weak reactivity of CD204+ cells ( $p = 0.017$ ) in the CaP (Graph 3).

Cases with good reactivity of CD204+ cells as well as CD3+ cells had significantly higher ERG expression in CaP than cases with weak reactivity of CD204+ cells or CD3+ cells ( $p = 0.047$ ,  $p = 0.003$ ) (Graph 4, 5).

**Discussion**

Epidemiological studies of CaP show significant associations between inflammation and cancer. Cellular stress induced by inflammation causes repeated genomic damage leading to cellular transformation, vascularization and DNA mutation. Bacterial infection results in prostatic tissue infiltration with neutrophilic granulocytes, macrophages and lymphocytes. This results in the production of reactive oxygen, nitrogen radicals and various cytokines that change the tissue microenvironment, cause irreversible DNA damage and malignant transformation [10]. Inflammatory cells also produce and release a variety of enzymes, cytokines and chemokines that promote the growth and spread of tumor cells. On the other hand, inflammatory cells also participate in the immune response and some types of cells are associated with significant tumor suppression and anti-tumorigenesis. It is not yet clear, what type of the cells have carcinogenic or anti-tumor impact. Fujii et al. evaluated the significance of inflammatory infiltrates, which contain cells expressing CD3, CD4, CD8, CD20, CD79alpha, CD68 CD204 CD163 antigens and represent a broad spectrum of T-lymphocytes, B-lymphocytes and macrophages in prostate carcinogenesis [2]. They found that in general, the number of inflammatory cells in the infiltrate was highest in BPH and gradually decreased in PIN and CaP. Their findings were supported by Engelhardt et al [1]. Theyer



et al. indicated that T-lymphocytes (70%) prevail in prostate infiltrate, followed by B-lymphocytes (15%) and macrophages (15%) [14]. However, Fujii et al. found a significantly higher proportion of B-lymphocytes (59%) in benign prostate structures, which significantly decreased in PIN and CaP (29–31%) [2]. They found no significant differences in the presence of CD3+, CD4+ and CD8+ (T-lymphocytes) cells for BPH, PIN and CaP. In this respect, our results concerning CD3+ T-lymphocytes are consistent with these findings, because differences, which we found between these structures, were not significant. A certain propensity to increased infiltration in malignant structures was observed only in the group with a normal signal pattern. The highest number of infiltrating CD3+ cells was detected in CaP and gradually declined in PIN and was the lowest in BPH. It is unclear whether these results were affected by the “bug of small numbers” or whether they indicate that the capability of CD3+ T-lymphocytes to infiltrate malignantly transformed lesions occurs through a mechanism independent of the presence of the fusion gene. CD3+ marker is expressed in all mature T-cells, which include different subtypes of lymphocytes with different functions. Therefore, it is not possible to determine what qualitative changes in the composition of T-cell lymphocyte subpopulations occur in the tumor or whether these changes have a supportive or inhibitory effect on the tumor.

Some papers highlighted the importance of macrophages producing chemotactic protein-1 (MCP-1) and emphasized that tumor infiltration by these TAMs correlates with a poor prognosis for some types of human malignancies. These macrophages express an antigen known as CD204. Wang et al. described an increase in the number of CD204+ macrophages in premalignant and especially malignant regions of analyzed tissue samples compared to BPH [15]. The authors concluded that CD204+ macrophages play a role in tumor development. However, it is not clear whether they are involved in promotion or inhibition of tumor progression. Macrophages

can be classified according to their function as tumor-suppressive (M1 macrophages) and/or tumor-supportive (M2 macrophages). M2 macrophages are characterized by high production of IL-4 and IL-10 and low production of IL-12. They play important roles in tumorigenesis, angiogenesis, matrix remodelling, and metastasing. M2 macrophages express a “macrophage scavenger receptor A” (MSR1, also known as CD204, SR-A – marker of alternatively activated macrophages) or a protein CD163, a member of the “scavenger receptor cysteine-rich domain” family [2,7].

Fujii et al. also reported that CD204+ cells were more abundant in PIN and adenocarcinoma than in benign glands [2]. In contrast, infiltration of CD68+ macrophages was high in BPH but reduced in PIN and adenocarcinoma. This discordance could be explained by the fact that not all M2 macrophages have to be positive for the CD68+ marker. From these results, the authors suggested that the presence of CD204+ macrophages is an indicator of tumor progression. Recent studies have also reported the presence of CD68+ or CD204+ macrophages in borderline and malignant tumors, including CaP, glioma and pancreatic cancer [16,17]. Our results relating to CD204+ macrophages in CaP strongly support their tumor-supportive role. In the present study, we confirm an increased count of CD204+ macrophages in malignant structures. The number of infiltrating CD204+ macrophages increased from BPH, via PIN to CaP, regardless of the *TMPRSS2-ERG* gene fusion status. However, the grade of infiltrating CD204+ macrophages differed between groups with different fusion status (group 1 – *TMPRSS2-ERG* fusion; group 2 – break in *TMPRSS2*; group 3 – normal signal pattern). In structures of CaP we found the most significant difference between *TMPRSS2-ERG* gene fusion status and grade of infiltration. The largest number of CD204+ infiltrating cells was detected in CaP with the *TMPRSS2-ERG* gene fusion, and the lowest number of these infiltrating cells was found in the CaP without this gene rearrangement (group

3 – normal signal pattern). It is known that ERG protein in CaP cells affects signalling mediated by prostaglandin positively and thus contributes to tumor progression. It appears that the existence of *TMPRSS2-ERG* fusion gene, or any other chromosome rearrangement in the *TMPRSS2* gene, may stimulate the capability of CD204+ macrophages to infiltrate tumors. Our results confirm the important role of the ERG oncoprotein, which is overexpressed in the prostate due to the *TMPRSS2-ERG* fusion gene leads to modulation of inflammation in the prostate.

We report not only an association between the grade of CD204+ and CD3+ cells infiltration in tumor structures with the presence of the *TMPRSS2-ERG* gene fusion, but also with the expression of the ERG protein. The association between the *TMPRSS2-ERG* gene fusion and the different ability of inflammatory cells to infiltrate malignant structures has not been reported to date. This higher responsiveness of inflammatory cells for infiltrating malignant structures may not be a feature of an antitumor-based process that is associated with a better prognosis, but on the contrary, it may be an expression of inhibition of the immune system and induction of the immune tolerance. Nevertheless, a more accurate insight into the role of these infiltrating cells in prostate carcinogenesis and cancer progression is needed.

## References

- Engelhardt PF, Brustmann H, Seklehner S et al. Chronic asymptomatic inflammation of the prostate type IV and carcinoma of the prostate: is there a correlation? *Scand J Urol* 2013; 47(3): 230–235. doi: 10.3109/00365599.2012.733961.
- Fujii T, Shimada K, Asai O et al. Immunohistochemical analysis of inflammatory cells in benign and pre-cancerous lesions and carcinoma of the prostate. *Pathobiology* 2013; 80(3):119–126. doi: 10.1159/000342396.
- Stark T, Livas L, Kyprianou N. Inflammation in prostate cancer progression and therapeutic targeting. *Trans Androl Urol* 2015; 4(4): 455–463. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.04.12.
- Nakai Y, Nonomura N. Inflammation and prostate carcinogenesis. *Int J Urol* 2013; 20(2): 150–160. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03101.x.
- Ørsted DD, Bojesen SE. The link between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2013; 10(1): 49–54. doi: 10.1038/nrurol.2012.192.
- Hanada T, Nakagawa M, Emoto A et al. Prognostic value of tumor-associated macrophage count in

- human bladder cancer. *Int J Urol* 2000; 7(7): 263–269. doi: 10.1046/j.1442-2042.2000.00190.x.
7. Cao J, Liu J, Xu R et al. Prognostic role of tumour-associated macrophages and macrophage scavenger receptor 1 in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(47): 83261–83269. doi: 10.18632/oncotarget.18743.
8. Martin SK, Kyprianou N. Gene fusions find an ERG-way to tumor inflammation. *Cancer Biol Ther* 2011; 11(4): 418–420. doi: 10.4161/cbt.11.4.14499.
9. Mohamed AA, Tan SH, Sun C et al. ERG oncogene modulates prostaglandin signaling in prostate cancer cells. *Cancer Biol Therap* 2011; 11(4): 410–417. doi: 10.4161/cbt.11.4.14180.
10. Bartek J, Hamerlik P, Lukas J. On the origin of prostate fusion oncogenes. *Nat Genet* 2010; 42(8): 647–648. doi: 10.1038/ng0810-647.
11. Bostwick DG, Cheng L (eds.). *Urologic surgical pathology*. 2nd ed. Mosby Elsevier 2008.
12. Kolar Z, Burdova A, Jamsapishvili T et al. Relation of ETS transcription factor family member ERG, androgen receptor and topoisomerase 2 $\beta$  expression to TMPRSS2-ERG fusion status in prostate cancer. *Neoplasma* 2014; 61(1): 9–16. doi: 10.4149/neo\_2014\_004.
13. Irani J, Levillain P, Goujon JM et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997; 157(4): 1301–1303. doi: 10.1016/S0022-5347(01)64957-7.
14. Theyer G, Kramer G, Assmann I et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest* 1992; 66(1): 96–107.
15. Wang XY, Facciponte J, Chen X et al. Scavenger receptor – A negatively regulates antitumor immunity. *Cancer Res* 2007; 67(10): 4996–5002. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3138.
16. Komohara Y, Ohnishi K, Kuratsu J et al. Possible involvement of the M2 anti-inflammatory macrophage phenotype in growth of human gliomas. *J Pathol* 2008; 216(1): 15–24. doi: 10.1002/path.2370.
17. Kurahara H, Shinchi H, Mataka Y et al. Significance of M2-polarized tumor-associated macrophage in pancreatic cancer. *J Surg Res* 2011; 167(2): e211–e219. doi: 10.1016/j.jss.2009.05.026.

# Down-regulation of *TSGA10*, *AURKC*, *OIP5* and *AKAP4* genes by *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus crispatus* SJ-3C-US supernatants in HeLa cell line

Supernatanty *Lactobacillus rhamnosus* GG a *Lactobacillus crispatus* SJ-3C-US snižují expresi genů *TSGA10*, *AURKC*, *OIP5* a *AKAP4* v HeLa buňkách

Nouri Z.<sup>1</sup>, Neyazi N.<sup>1</sup>, Modarressi MH.<sup>2</sup>, Karami F.<sup>3</sup>, Abedin-Do A.<sup>4</sup>, Taherian-Esfahani Z.<sup>4</sup>, Ghafouri-Fard S.<sup>4</sup>, Motevaseli E.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Biotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Department of Medical Genetics, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Department of Medical Genetics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Department of Molecular Medicine, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Summary

**Background:** Cancer testis antigens (CTAs) are considered cancer biomarkers due to their highly specific expression pattern in human malignancies and near absence from normal somatic tissues. Their specific expression has made them potential targets for early diagnosis, assessment of patients' prognosis and treatment of cancer in recent years. *Lactobacilli* are a group of probiotics with anti-cancer, immunomodulatory and other beneficial features. These bacteria have been shown to alter expression of several cancer-related genes. **Aim:** We investigated the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant (LRS) and *Lactobacillus crispatus* SJ-3C-US supernatant (LCS) on expression of four CTAs (*TSGA10*, *AURKC*, *OIP5* and *AKAP4*) in HeLa cell line after synchronization using MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay and quantitative real-time polymerase chain reaction. **Results:** LRS and LCS inhibited HeLa cell growth after 24 h as demonstrated by MTT assay. Expressions of all CTAs were down-regulated after treatment with both supernatants. **Conclusion:** This study showed the role of *Lactobacilli* in down-regulation of CTAs genes. Such expression change might be involved in the anticancer effects of these *Lactobacilli*. The underlying mechanisms of these observations are not clear but epigenetic modulatory mechanisms may participate in this process. Future studies are needed to assess functional roles of *Lactobacilli* in modulation of other cancer-related genes.

## Key words

probiotic – cancer testis antigen – biomarker – HeLa cell line

This study was financially supported by Research Deputy of Tehran University of Medical Sciences. The authors are thankful of Genetic and Biotechnology lab staffs for their cooperation in this research.

Tato studie byla podpořena Teheránskou univerzitou lékařských věd. Autoři děkují členům Genetické a biotechnologické laboratoře za pomoc při výzkumu.

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.



Soudeh Ghafouri-Fard, MD, PhD  
Department of Medical Genetics  
Shahid Beheshti University  
of Medical Sciences  
Bldg No. 2 SBUMS  
Arabi Ave, Daneshjoo Blvd, Velenjak  
Tehran, Iran  
e-mail: s.ghafourifard@sbmu.ac.ir



Elahe Motevaseli, MD, PhD  
Department of Molecular Medicine  
School of Advanced Technologies in  
Medicine  
Tehran University of Medical  
Sciences  
Keshavarz Blv. Vali-e Asr Ave.  
Tehran, Iran  
e-mail: e\_motevaseli@tums.ac.ir

Submitted/Obdrženo: 19. 8. 2018  
Accepted/Přijato: 30. 9. 2018

doi: 10.14735/amko2018429

## Souhrn

**Východiska:** Nádorové antigeny testis (CTA) jsou považovány za nádorové biomarkery z důvodu jejich vysoce specifické exprese u lidských malignit a jelikož se téměř nevyskytují v normálních somatických tkáních. Díky své specifické expresi umožňují v posledních letech lépe stanovit včasnou diagnózu, prognózu pacientů a léčbu rakoviny. Lactobacily jsou skupina probiotik s protinádorovými, imunomodulačními a dalšími prospěšnými vlastnostmi. Bylo prokázáno, že tyto bakterie mění expresi několika genů souvisejících s nádory. **Cíl:** Po synchronizaci buněk HeLa pomocí MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid] jsme pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakci v reálném čase zkoumali vliv supernatantu *Lactobacillus rhamnosus* GG (LRS) a supernatantu *Lactobacillus crispatus* SJ-3C-US (LCS) na expresi čtyř CTA (*TSGA10*, *AURKC*, *OIP5* a *AKAP4*). **Výsledky:** LRS a LCS inhibovaly růst buněk HeLa po 24 hod, což bylo prokázáno pomocí MTT testu. Expresie všech CTA byly po léčbě oběma supernatanty nižší. **Závěr:** Tato studie prokázala úlohu laktobacilů při snížení exprese genů CTA. Taková změna exprese může být zapojena do protinádorových účinků těchto laktobacilů. Základní mechanismy těchto pozorování nejsou jasné, ale v tomto procesu se mohou účastnit epigenetické modulační mechanismy. K posouzení funkčních rolí laktobacilů v modulaci jiných genů souvisejících s nádory je třeba dalších studií.

## Klíčová slova

probiotika – nádorové antigeny testis – biomarker – HeLa buněčná linie

## Background

Cancer testis antigens (CTAs) are broadly expressed in various cancer tissues and cancer cell lines, but not in normal tissues except for germ cells. This highly specific expression suggests CTAs play a role in carcinogenesis [1,2]. As they trigger immune response, they are considered targeted immunotherapy options for many cancers, including cervical and ovarian cancers [3,4]. Moreover, their cancer-specific pattern has made them diagnostic, prognostic and therapeutic biomarkers [5,6]. CTAs expression appears to be regulated through epigenetic mechanisms, such as deoxyribonucleic acid (DNA) methylation. Demethylation of promoter CpG islands in their coding genes has been associated with their expression in a range of solid tumors [7]. *Lactobacilli* are a group of probiotics whose sufficient administration has beneficial effects on host health [8]. They are also normal flora of vagina which protect genitourinary tract from microbial infections [9]. In addition to anti-tumoral effects, they modulate immunogenic responses, regulate cytokines production and alter expression of tumor biomarkers [10–12]. *Lactobacillus rhamnosus* GG (*L. rhamnosus* GG) and *Lactobacillus crispatus* SJ-3C-US (*L. crispatus* SJ-3C-US) are two most predominant species of vagina and cervix which adhere to cervicovaginal cells [13,14]. Our previous study demonstrated the effect of *Lactobacilli* on modulation of CTAs expression in breast cancer cell line [15]. In the current

study, we aimed at assessment of their effect on expression of four CTAs (Testis specific 10 (*TSGA10*), Aurora kinase C (*AURKC*), Opa interacting protein 5 (*OIP5*) and A-Kinase anchoring protein 4 (*AKAP4*)) in HeLa cervical cancer cell line.

*TSGA10* has been primarily identified as CTAs by differential messenger ribonucleic acid (mRNA) display. Over-expression of *TSGA10* was observed in many cancer cell lines compared to normal tissue. *TSGA10* has been suggested as a target for immunotherapy in malignancies [16,17]. *AURKC* is a member of Aurora kinase family, which regulates different processes during cell division. *AURKC* is over-expressed in cervical and colorectal cancers and also in a wide range of cancer cell lines. Over-expression of *AURKC* can cause higher cell proliferation and migration through kinase activity [18]. *OIP5* is another CTAs gene, which is over-expressed in many types of cancer. *OIP5* is a putative binding partner of lamina-associated polypeptide 2α (LAP2α) which participates in cell cycle regulation and chromatin organization. *OIP5* knockdown has inhibited cell growth [19,20]. *AKAP4* transcription has been only detected during spermatogenesis. Moreover, most proteins in fibrous sheath of sperm flagellum are encoded by this gene. In fact, it is a scaffold protein which is needed for effective sperm motility [21]. It has been recognized as a CTA in a variety of cancers, including breast, colorectal and cervical cancers [22–24].

## Materials and Methods

### Cell culture

Human cervical cancer (HeLa) cell line was purchased from National Cell Bank of Iran, Pasteur Institute of Iran. Cells were maintained in Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 medium with 10% fetal bovine serum (FBS) (Invitrogen, Carlsbad, California, USA) and 1% penicillin/streptomycin (Invitrogen, Carlsbad, California, USA). Cells were kept under condition of 37 °C in humidified atmosphere of 5% CO<sub>2</sub> to allow adherence.

### Cell synchronization

HeLa cells were cultured in RPMI medium containing 10% FBS, and 1% penicillin/streptomycin for 24 h. Next, cells were counted and sub-cultured with equal numbers in four 25 ccm flasks and synchronized.

### Bacterial supernatant preparation

*L. rhamnosus* and *L. crispatus* bacteria were inoculated in de Man, Rogosa and Sharpe (MRS) broth (Merck; pH 6.5) and incubated for 24 h in 37 °C. Overnight culture of these two *Lactobacilli* contained 108 CFU (colony-forming unit)/mL. These cultures were centrifuged at 7,000 rpm for 7 min, and supernatant was isolated. *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant (LRS) and *Lactobacillus crispatus* SJ-3C-US supernatant (LCS) were filtered using 0.2 μm to remove any possible bacteria or debris. The pH of the LRS and LCS were reduced from 6.5 (MRS broth pH) to 4.3. A lactic acid control of MRS

with similar pH of both *Lactobacillus* supernatants (LS) was used to clarify whether cytotoxic effects are related to acidic pH or compounds existing in the supernatant. The following conditions were tested – LCS, pH 4.3; LRS, pH 4.3; MRS, pH 6.5; MRS adjusted with lactate (MRL, pH 4.3).

#### MTT assay

MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay (Sigma, St. Louis, Missouri) was performed to assess the inhibitory effects of LRS and LCS on HeLa cells. In total, 104 cells were seeded in 96-well plate and after 24 h incubation cells were treated with different concentrations (5, 10, 15, 20, 25%) of LS in triplicates. Cells were incubated for 24 h under condition of 37 °C and 5% CO<sub>2</sub>. Medium was aspirated out, 0.5 mg/mL MTT reagent was added and plates were kept in dark condition for 4 h. When MTT formazan crystals were produced, 100 µl of dimethyl sulfoxide was added and cell viability was measured by Elisa Plate Reader using the following formula:

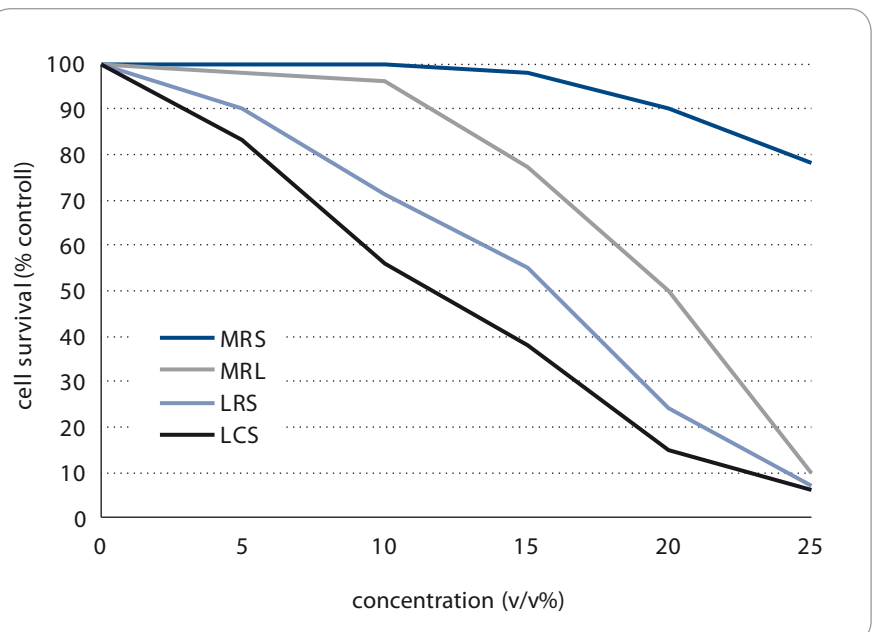
$$\text{Viability (percentage of control)} = \frac{[(\text{absorbance sample} - \text{absorbance blank}) / (\text{absorbance control} - \text{absorbance blank})] \times 100}{100}$$

#### RNA extraction, cDNA synthesis and qRT-PCR

Total ribonucleic acid (RNA) was isolated from cultured cells (treated and untreated cells) using TriPure Reagent kit (Roche Applied Science, Germany). RNA quality and quantity were assessed using Nanodrop 2000c spectrophotometer (Thermo Scientific). Complementary DNA (cDNA) was synthesized using PrimeScript RT reagent kit (Takara Bio, Ohtsu, Japan). Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to analyze mRNA expression of target genes. Alteration in gene expression patterns of four CTAs (*TSGA10*, *AURKC*, *OIP5* and *AKAP4*) was assessed by rotor gene 3,000 corbette detection system. PCR was done in final volume of 10 µl containing 0.5 µl cDNA, 0.5 µl of forward and reverse primers (10 pmol), 5 µl 2× master mix (Takara Bio, Ohtsu, Japan), and 3.5 µl nuclease free water.

Tab. 1. The nucleotide sequences of primers.

Genes	Primer sequences	Product size (bp)	References
<i>TSGA10</i>	F: CAACGGCACATGCTATTCTCC R: CCACAGTGCTTATGGTTTCCTTC	252	15
<i>AURKC</i>	F: CGCCTCACAGTCGATGACTTT R: GCAGGATATTGGGGTGTGTAG	205	1
<i>OIP5</i>	F: GCCCTTCCTAGTTGGCATTGA R: GCAGCATGGGTAGAATACAGATG	111	1
<i>AKAP4</i>	F: GGCAGTCAAGGCTGTAGGAG R: GCTGTCCTTCTGGGTTGTAGAG	221	15
<i>PGM1</i>	F: AGCATTCCGTATTTCCAGCAG R: GCCAGTTGGGGTCTCATACAAA	120	12
<i>HPRT1</i>	F: CCTGGCGTCGTGATTAGTGAT R: AGACGTTACAGTCTGTCCATAA	131	1

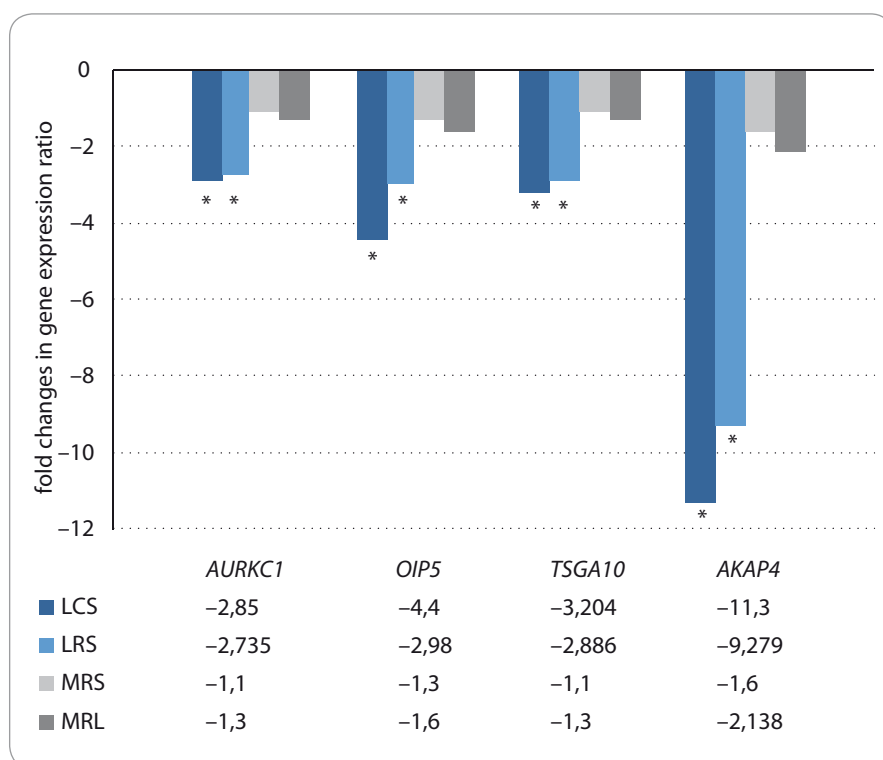


Graph 1. Cytotoxic effects of different concentrations of LCS, LRS, MRL and MRS with on HeLa cell line as measured by MTT assay. The mean values of 3 separate experiments are shown in each point.

LCS – *Lactobacillus crispatus* SJ-3C-US supernatant, LRS – *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant, MRS – Man, Rogosa and Sharpe, HeLa – human cervical cancer cell line, MRL – MRS adjusted with lactate, MTT – [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide], v/v – volume/volume

Primer sequences were obtained from previous studies [1,12,15] and verified using online Primer 3 software and The National Center for Biotechnology Information (NCBI) and The Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). The thermal cycling condition was initiated with DNA denaturation at 95 °C for

10 s, following 50 cycles of 2 step denaturation at 95 °C for 10 s and annealing/extension at 65 °C for 30 s. For each condition, experiment was done in duplicate. Phosphoglucosyltransferase 1 (PGM1) and hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1 (HPRT1) genes were used as reference genes. Melting curve



**Graph 2. Expression levels of all CTAs were significantly decreased following treatment of HeLa cells with LCS and LRS. Asterisks show significance.**

CTAs – cancer testis antigens, HeLa – human cervical cancer cell line, LCS – *Lactobacillus crispatus* SJ-3C-US supernatant, LRS – *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant, MRS – Man, Rogosa and Sharpe, MRL – MRS adjusted with lactate

analysis was performed to confirm specificity of products. The nucleotide sequences of primers and amplicon sizes are shown in Tab. 1.

#### Statistical analysis

The half maximal inhibitory concentrations (IC50) of treatment strategies were compared using the Mann-Whitney test. Data were described as a mean  $\pm$  SE of 3 distinct experiments. Expression of CTAs were compared between treated and control cells expression using relative expression software tool (REST).

#### Results

##### The effects of LRS and LCS on HeLa cells

The results of cell growth inhibition based on MTT assay have shown that LRS and LCS have IC50 of 16% and 12% (v/v), respectively. Cytotoxic effects of both LRS on HeLa cells were meaningfully greater than MRS and MRL. The results of MTT assay are shown in Graph 1.

#### Down-regulation of CTAs by LCS and LRS

Expressions of CTAs were evaluated in HeLa cells after synchronization and treatment with supernatant of *Lactobacilli*. Supernatant of these two *Lactobacilli* significantly down-regulated transcripts of all CTA genes in HeLa cell line (Graph 2).

#### Discussion

CTA genes characteristics such as cancer-restricted expression profile, immunogenicity, association with tumor progression and induction of their expression by hypomethylation and/or histone acetylation have suggested their potential as cancer biomarker and therapeutic targets [25]. On the other hand, probiotics possess many anti-tumoral effects, such as anti-proliferative properties, mutagens eliminating effects, moderating side effects of chemotherapy, promoting survival and delaying tumor onset [26]. They also

inhibit tumor growth by stimulation of host anti-tumor immune responses [27].

Immunotherapeutic response of *L. rhamnosus* GG (live or lyophilized) has been observed in female C57BL/6 mice implanted with MB49 bladder cancer cells. Such effects have been mainly exerted through recruitment of neutrophils and macrophages in the tumor site [28]. The effects of *Lactobacilli* depend on preparation method and the administered dose. For example, *L. rhamnosus* GG (lived and heat-killed) can reduce production of TNF $\alpha$ -induced interleukin-8 (IL-8) through the NF $\kappa$ B/I $\kappa$ B pathway. While high dose ( $10^{10}$  CFU/L) of live *L. rhamnosus* GG increases IL-8 production, heat-killed *Lactobacilli* does not. Moreover, doses between  $10^8$  and  $10^6$  CFU/L of both preparations diminished TNF $\alpha$ -induced IL-8 production [29].

*L. rhamnosus* has anti-proliferative effects on ME-180 cell line (a human cervical epithelial-like adenocarcinoma cell line) via moderating cell cycle progression. Treatment with this *Lactobacilli* resulted in accumulation of host cells in G1 phase through enhancement of expression and nuclear accumulation of p21 [30]. Anti-proliferative effect of *L. crispatus* SJ-3C-US has been reported in MDA-MB-231 cell line, which has been accompanied by down-regulation of *ODF4*, *PIWIL2*, *RHOXF2*, and *TSGA10* [15]. In our previous study, we showed that *L. crispatus* and *L. rhamnosus* exist in cervix of healthy women and have cytotoxic effects on cervical cancer cells [9]. In this study, we reported the effect of these strains on expression of four CTAs gene. *TSGA10* expression has been previously detected in testes and malignant tissues. This gene encodes a protein of fibrous sheath that is a major constituent of sperm tail in mouse mature spermatozoa [17,31]. We previously reported down-regulation of *TSGA10* by *Lactobacillus acidophilus* and *L. crispatus* culture supernatants in MDA-MB-231 cells [15]. We hypothesize that its down-regulation by *Lactobacilli* might affect tumor cell mobility in HeLa or MDA-MB-231 cells. Future studies are needed to assess such effects in cancer cells.

*AURKC* is a regulatory serine/threonine kinase, which is involved in mitotic cell division, cytokinesis and meiosis. Abnormal cell division has been seen as a result of *AURKC* over-expression *in vitro* [32]. Down-regulation of *AURKC* can enhance the chemotherapeutic effects of some drugs [33]. Thus, observed down-regulation of *AURKC* by *Lactobacilli* might have clinical implications. Future studies are needed to assess whether *AURKC* suppression by *Lactobacilli* influences mitotic cell division in cancer cells.

*OIP5* accumulation occurs at telophase-G1 centromere and is necessary for formation and structure of centromeres/kinetochores. Knockdown of *OIP5* expression in gastric and colorectal cell line increased cell apoptosis [18]. *OIP5* also modulates growth and metastasis of hepatocellular malignant cells through AKT/mTORC1 and  $\beta$ -catenin signaling pathways. MiR-15b-5p inhibits these pathways in hepatocellular carcinoma by targeting *OIP5* [34]. The observed down-regulation of *OIP5* following treatment with *Lactobacilli* might affect cell growth and apoptosis which should be assessed in future studies.

*AKAP4* gene and protein expressions have been detected in 86% of cervical cancer cell lines where its silencing has led to inhibition of cell proliferation, migration, invasion and colony-forming capacity [24]. Its expression in different malignant tumors potentiated it as a target for cancer immunotherapy [35–37]. The present study demonstrated the negative effects of LRS and LCS on transcriptional activity of *AKAP4* in HeLa cells. Future investigations are needed to elaborate the detailed mechanism of probiotics action on invasive and proliferative characteristics of cervical cancer.

Herein, it was demonstrated that LRS and LCS treatment led to down-regulation of four CTAs in HeLa cells. The underlying mechanisms of these observations are not clear but epigenetic modulatory mechanisms may participate in this process.

## References

1. Yazarloo F, Shirkoobi R, Mobasheri MB et al. Expression analysis of four testis-specific genes *AURKC*, *OIP5*,

*PIWIL2* and *TAF7L* in acute myeloid leukemia: a gender-dependent expression pattern. *Med Oncol* 2013; 30(1): 368. doi: 10.1007/s12032-012-0368-8.

2. Por E, Byun HJ, Lee EJ et al. The cancer/testis antigen CAGE with oncogenic potential stimulates cell proliferation by up-regulating cyclins D1 and E in an AP-1 and E2F-dependent manner. *J Biol Chem* 2010; 285(19): 14475–14485. doi: 10.1074/jbc.M109.084400.

3. Ghafouri-Fard S, Modarressi MH. Cancer-testis antigens: potential targets for cancer immunotherapy. *Arch Iran Med* 2009; 12(4): 395–404.

4. Cheng YH, Wong EW, Cheng CY. Cancer/testis (CT) antigens, carcinogenesis and spermatogenesis. *Spermatogenesis* 2011; 1(3): 209–220. doi: 10.4161/spmg.1.3.17990.

5. Sammut SJ, Feichtinger J, Stuart N et al. A novel cohort of cancer-testis biomarker genes revealed through meta-analysis of clinical data sets. *Oncoscience* 2014; 1(5): 349–359.

6. Kulkarni P, Uversky VN. Cancer/testis antigens: "smart" biomarkers for diagnosis and prognosis of prostate and other cancers. *Int J Mol Sci* 2017; 18(4): e740. doi: 10.3390/ijms18040740.

7. Linnekamp JF, Butter R, Spijker R et al. Clinical and biological effects of demethylating agents on solid tumours – a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017; 54: 10–23. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.004.

8. Begum PS, Madhavi G, Rajagopal S et al. Probiotics as functional foods: potential effects on human health and its impact on neurological diseases. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis* 2017; 7(2): 23–33.

9. Motevaseli E, Shirzad M, Raoofian R et al. Differences in vaginal *Lactobacilli* composition of Iranian healthy and bacterial vaginosis infected women: a comparative analysis of their cytotoxic effects with commercial vaginal probiotics. *Iranian Red Crescent Med J* 2013; 15(3): 199–206. doi: 10.5812/ircmj.3533.

10. Abedin-Do A, Taherian-Esfahani Z, Ghafouri-Fard S et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus* strains: emphasis on their effects on cancer cells. *Immunotherapy* 2015; 7(12): 1307–1329. doi: 10.2217/imt.15.92.

11. Eslami S, Hadjati J, Motevaseli E et al. *Lactobacillus crispatus* strain SJ-3C-US induces human dendritic cells (DCs) maturation and confers an anti-inflammatory phenotype to DCs. *APMIS* 2016; 124(8): 697–710. doi: 10.1111/apm.12556.

12. Nouri Z, Karami F, Neyazi N et al. Dual anti-metastatic and anti-proliferative activity assessment of two probiotics on HeLa and HT-29 cell lines. *Cell J* 2016; 18(2): 127–134.

13. Motevaseli E, Shirzad M, Akrami SM et al. Normal and tumour cervical cells respond differently to vaginal *Lactobacilli*, independent of pH and lactate. *J Med Microbiol* 2013; 62(Pt7): 1065–1072. doi: 10.1099/jmm.0.057521-0.

14. Kwok L, Stapleton AE, Stamm WE et al. Adherence of *Lactobacillus crispatus* to vaginal epithelial cells from women with or without a history of recurrent urinary tract infection. *J Urol* 2006; 176(5): 2050–2054. doi: 10.1016/j.juro.2006.07.014.

15. Azam R, Ghafouri-Fard S, Tabrizi M et al. *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus crispatus* culture supernatants downregulate expression of cancer-testis genes in the MDA-MB-231 cell line. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(10): 4255–4259.

16. Modarressi MH, Cameron J et al. Identification and characterisation of a novel gene, *TSGA10*, expressed in testis. *Gene* 2001; 262(1–2): 249–255.

17. Tanaka R, Ono T, Sato S et al. Over-expression of the testis-specific gene *TSGA10* in cancers and its immunogenicity. *Microbiol Immunol* 2004; 48(4): 339–345.

18. Tsou JH, Chang KC, Chang-Liao PY et al. Aberrantly expressed *AURKC* enhances the transformation and tumorigenicity of epithelial cells. *J Pathol* 2011; 225(2): 243–254. doi: 10.1002/path.2934.

19. Chun HK, Chung KS, Kim HC et al. *OIP5* is a highly expressed potential therapeutic target for colorectal and gastric cancers. *BMB Rep* 2010; 43(5): 349–354.

20. Koinuma J, Akiyama H, Fujita M et al. Characterization of an Opa interacting protein 5 involved in lung and esophageal carcinogenesis. *Cancer Sci* 2012; 103(3): 577–586. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02167.x.

21. Inaba K. Sperm flagella: comparative and phylogenetic perspectives of protein components. *Mol Hum Reprod* 2011; 17(8): 524–538. doi: 10.1093/molehr/gar034.

22. Saini S, Jagadish N, Gupta A et al. A novel cancer testis antigen, A-kinase anchor protein 4 (*AKAP4*) is a potential biomarker for breast cancer. *PLoS One* 2013; 8(2): e57095. doi: 10.1371/journal.pone.0057095.

23. Jagadish N, Parashar D, Gupta N et al. A-kinase anchor protein 4 (*AKAP4*) a promising therapeutic target of colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 142. doi: 10.1186/s13046-015-0258-y.

24. Saini S, Agarwal S, Sinha A et al. Gene silencing of A-kinase anchor protein 4 inhibits cervical cancer growth *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Gene Ther* 2013 Jul; 20(7): 413–420. doi: 10.1038/cgt.2013.32.

25. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA et al. Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy. *Immunol Rev* 2002 Oct; 188: 22–32.

26. Patel S, Goyal A. Evolving roles of probiotics in cancer prophylaxis and therapy. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2013; 5(1): 59–67. doi: 10.1007/s12602-012-9124-9.

27. Hu J, Wang C, Ye L et al. Anti-tumour immune effect of oral administration of *Lactobacillus plantarum* to CT26 tumour-bearing mice. *J Biosci* 2015; 40(2): 269–279.

28. Seow SW, Cai S, Rahmat JN et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG induces tumor regression in mice bearing orthotopic bladder tumors. *Cancer Sci* 2010; 101(3): 751–758. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01426.x.

29. Zhang L, Li N, Caicedo R et al. Live and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced interleukin-8 production in cocaco-2 cells. *J Nutr* 2005; 135(7): 1752–1756. doi: 10.1093/jn/135.7.1752.

30. Vielfort K, Weyler L, Söderholm N et al. *Lactobacillus* decelerates cervical epithelial cell cycle progression. *PLoS One* 2013; 8(5): e63592. doi: 10.1371/journal.pone.0063592.

31. Dianatpour M, Mehdipour P, Nayernia K et al. Expression of testis specific genes *TSGA10*, *TEX101* and *ODF3* in breast cancer. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14(11): 722–726. doi: 10.5812/ircmj.3611.

32. Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK et al. Homozygous mutation of *AURKC* yields large-headed polyloid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet* 2007; 39(5): 661–665. doi: 10.1038/ng2007.

33. Tang A, Gao K, Chu L et al. Aurora kinases: novel therapy targets in cancers. *Oncotarget* 2017; 8(14): 23937–23954. doi: 10.18632/oncotarget.14893.

34. Li H, Zhang J, Lee MJ et al. *OIP5*, a target of miR-15b-5p, regulates hepatocellular carcinoma growth and metastasis through the AKT/mTORC1 and b-catenin signaling pathways. *Oncotarget* 2017; 8(11): 18129–18144. doi: 10.18632/oncotarget.15185.

35. Kumar V, Jagadish N, Suri A. Role of A-Kinase anchor protein (*AKAP4*) in growth and survival of ovarian cancer cells. *Oncotarget* 2017; 8(32): 53124–53136. doi: 10.18632/oncotarget.18163.

36. Han J, Gao W, Su D et al. Silencing of A-Kinase anchor protein 4 (*AKAP4*) inhibits proliferation and progression of thyroid cancer. *Oncol Res* 2017; 25(6): 873–878. doi: 10.3727/096504016X14783701102564.

37. Mesic A, Rogar M, Hudler P et al. Association of the *AURKA* and *AURKC* gene polymorphisms with an increased risk of gastric cancer. *IUBMB Life* 2016; 68(8): 634–644. doi: 10.1002/iub.1521.

# Use of the Metal Deletion Technique for Radiotherapy Planning in Patients with Cardiac Implantable Devices

Použití metody Metal Deletion Technique pro odstraňování artefaktů při plánování radioterapie u pacientů s implantovanými kardiostimulátory

Odložilíkova A.<sup>1,2</sup>, Kurzyukova A.<sup>3</sup>, Sepsi M.<sup>4</sup>, Pospisil D.<sup>4</sup>, Slampa P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

<sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno

<sup>3</sup>Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital Brno

## Summary

**Background:** The number of cancer patients with cardiac implantable electronic devices receiving radiotherapy is increasing. Irradiation of such patients can cause malfunctions in pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators. In this respect, it is necessary to make a proper irradiation plan for such cancer patients to minimize the dose received by both cardiac devices and pacing leads. However, planning computed tomography (CT) scans have metal artifacts that degrade the image quality and make it difficult to create a qualitative radiation plan. In fact, there is a problem of correct contouring not only of critical organs and planning target volume, but also of cardiac devices and pacing leads during the planning of CT scan operations.

**Patients and methods:** To analyze this issue, we tested the Metal Deletion Technique (MDT) on nine cancer patients with different tumor localizations near cardiac implantable electronic devices and device types who were treated at the Masaryk Memorial Cancer Institute. We conducted a radiotherapy planning in Eclipse™ Treatment Planning System, version 11.0 (Varian, Palo Alto, Canada) (employing three-dimensional conformal radiation therapy, intensity-modulated radiation therapy, volumetric-modulated arc therapy and stereotactic body radiation therapy irradiation techniques). We analyzed the influence of MDT on plan parameters and compared CT scans without and with application of the MDT method. **Results:** The results confirm the need to use the MDT method for reduction the likelihood of malfunctions in devices. The greatest error in determining the dose received by implantable devices and pacing leads is more than 3% of the total dose. It can significantly change the patient's treatment plan. **Conclusion:** The data obtained in this experiment are crucial for physicists when selecting radiation techniques and suitable methods for planning the irradiation of patients with implantable electronic devices.

## Key words

radiation therapy – cardiac devices – Metal Deletion Technique – artifacts – quality improvement

The work was supported by grant MH CZ-DRO (MMCI, 00209805).

Tato práce byla podpořena grantem MH CZ-DRO (MMCI, 00209805).

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.



Ing. Anna Odložilíková, Ph.D.  
Department of Radiation Oncology  
Masaryk Memorial Cancer Institute  
Zlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: odlozilikova@mou.cz

Submitted/Obdrženo: 4. 9. 2018

Accepted/Přijato: 21. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018434



## Souhrn

**Východiska:** Počet onkologických pacientů s implantovanými kardiostimulátory indikovaných k radioterapii se stále zvyšuje. Ozařování těchto pacientů může způsobit selhání některých funkcí kardiostimulátorů a kardioverter-defibrilátorů. Proto je nutné vypracovat pro tyto pacienty ozařovací plány s minimalizací dávky na implantované kardiovaskulární elektronické zařízení a stimulační elektrody. Bohužel kvalita plánovacích CT řezů je zhoršená vlivem artefaktů způsobených metalickými částmi samotného implantátu a toto ztěžuje vypracování kvalitního ozařovacího plánu. Hlavním problémem pro radioterapeuta a plánujícího radiologického fyzika je správné zakonturování kritických orgánů, plánovacího cílového objemu a samotného kardiostimulátoru se stimulačními elektrodami. **Soubor pacientů a metody:** Na Klinice radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu byla provedena analýza vlivu techniky Metal Deletion Technique (MDT) na odstranění artefaktu u devíti pacientů s různou lokalizací tumoru v těsné blízkosti implantovaného kardiostimulátoru (mamma, jícen, plíce, hlava/krk). Ozařovací plány byly vypracovány v plánovacím systému Eclipse™, verze 11.0 (Varian, Palo Alto, Canada) s využitím technik three-dimensional conformal radiation therapy, intensity-modulated radiation therapy, volumetric-modulated arc therapy a stereotactic body radiation therapy. Byly porovnány parametry plánů vypracovaných s použitím MDT techniky i bez ní. **Výsledky:** Výsledky studie potvrzují vhodnost použití této metody pro odstraňování artefaktů u pacientů s implantovanými kardiostimulátory. Největší chyba ve výpočtu dávky obdržené kardiostimulátorem a elektrodou bez použití MDT metody překročila 3 % z celkové dávky. Tyto údaje mohou značně ovlivnit ozařovací plán. **Závěr:** Data získaná z tohoto experimentu jsou významná pro radiologické fyziky při výběru vhodné techniky ozařování pacientů s implantovaným elektronickým zařízením.

## Klíčová slova

radioterapie – kardiovaskulární elektronické zařízení – Metal Deletion Technique – artefakty – zvyšování kvality

## Introduction

The rapid development of radiation therapy technologies enhances the quality of irradiation for cancer patients. Nowadays, a large number of cancer patients have cardiac implantable electronic devices (CIEDs), such as pacemakers (PMs) and implantable cardioverter-defibrillators (ICDs), which consist of a metal case, microchip and battery, and can stimulate the cardiac muscle [1,2]. ICDs incorporate both PM functions and its ability to produce a high-voltage shock to terminate potentially lethal cardiac arrhythmia. Although most medical treatments pose a little danger to CIEDs, radiotherapy is capable of altering their functions, and can lead to a complete loss of their capacity [3]. It is impossible to predict the exact operation of CIEDs when they are used during radiotherapy or right after the treatment [4,5]. Due to new technological elements, modern devices are more resistant to ionizing radiation. However, this stability differs for various types of electronic devices and their manufacturers. Moreover, not all manufacturers indicate the maximum dose of acceptable radiation for their devices. Nevertheless, in any case, radiological physicists should attempt to reduce the dose received by PMs/ICDs and leads.

In this respect, it is necessary to make a proper irradiation plan for such cancer patients to minimize the dose value. However, the plan may be hindered since

planning computed tomography (CT) scans have metal artifacts that degrade the image quality. Thus, there is a need for methods reducing these artifacts, among which the Metal Deletion Technique (MDT) is tested in this survey.

In fact, there is a problem of correct contouring not only of critical organs and planning target volume (PTV), but also of cardiac devices and pacing leads during the planning of CT scan operations. The thing is that metal implants can cause gray streaks (artifacts) apart from regular white fields seen on a CT scan and corresponding to metals on the Hounsfield scale (about 1,000 Hounsfield units). Apparently, it hinders the identification of vital organs and tumor areas. Moreover, artifacts make it harder to calculate the right dose received by CIEDs.

## Patients and methods

Artifacts are mostly caused by the fact that filtered back projection used in CT image reconstruction suggests each of X-ray detector measurements is equally accurate. In fact, X-rays passed through or next to metal implants are severely attenuated and inaccurate. The MDT method eliminates these inaccuracies and restores non-metallic parts of a CT image in high quality [6]. Then, metal-concerned data are processed. As a result, the image of a higher quality is produced. In the study, the MDT was used as a software available in Masaryk Memorial Cancer Institute.

We tested the MDT on 9 of 15 cancer patients at the Masaryk Memorial Cancer Institute who were implanted with cardiac electronic devices (54% with PMs and 46% with ICDs), and diagnosed with tumor localized in breast, prostate, esophagus, head/neck and lungs. In most cases, the location of cancer (except for prostate) was close to CIEDs, which makes irradiation dangerous without a carefully calculated dose received by devices and leads. Thus, we selected only nine patients (excluding patients with prostate cancer) to compare the results obtained with and without the MDT method. In case of prostate cancer, induced activity could play a role, but CT scans of these patients did not have CIEDs, and it was impossible to test the method.

We conducted a radiotherapy planning in Eclipse™ Treatment Planning System, version 11.0 (Varian, Palo Alto, Canada), also applying three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT), intensity-modulated radiation therapy (IMRT), volumetric-modulated arc therapy (VMAT) and stereotactic body radiation therapy (SBRT) irradiation techniques. We used photon radiotherapy on different linear accelerators: Clinac 600C®, Clinac 2100CD®, Clinac iX®, TrueBeam® (all produced by Varian) and Elekta Synergy®. In this experiment, we analyzed the influence of the MDT method on plan parameters.

Before radiotherapy planning, it is important to check the warranty period of

devices provided in their documentation. Most manufacturers guarantee the working lifespan of 5 years. With regard to this information, we divided all implantable devices into several groups during our experiment: 90% of devices had been working for 5 years or less, and only 10% had been implanted for more than 5 years. During a warranty period, all devices should work in a proper way without any random errors, which is true for most devices used in the experiment. All parameters of our irradiation plans are presented in Tab. 1.

At the first stage of our study, we made an irradiation plan for nine cancer patients with PMs and ICDs without applying the MDT method. After contouring PTV, critical organs and devices, we selected energy and irradiation techniques. As a result, we calculated the doses received by CIEDs and leads. At the second stage, we used the same CT scans but also applied the MDT method. We recontoured CIEDs and pacing leads in a new manner, and recalculated the same plan in a new CT-MDT. As a result, we calculated the new doses received by PMs/ICDs and pacing leads. We noticed that contouring became much easier due to the high quality of CT scans. Finally, the data obtained with and without the MDT method were compared and analyzed.

**Results and Discussion**

The doses received by CIEDs and pacing leads are presented in Tab. 2 and 3, respectively, where *D*without is the dose before MDT application and *D*with is the dose after use of MDT. Additionally, using the formula, we calculated the inaccuracy associated with metal artifacts and their influence on the dose in the CIEDs and pacing leads, where total dose (*D*total) is a total dose received by the PTV and (*D*without – *D*with) is a difference between doses received by devices without and with the deletion method.

$$\text{Inaccuracy, \%} = \frac{(\text{Dwithout} - \text{Dwith})}{\text{Dtotal}} \times 100\%$$

The largest malfunction in determining the maximum dose received by CIEDs was observed in 3D-CRT plan for

**Tab. 1. Irradiation plan parameters for individual patients.**

Patient's number	Tumor localization	Irradiation technique	Linear accelerator	Dose in PTV (Dtotal), Gy
Nº 1	breast and lymph nodes	3D-CRT	Clinac600C®	50
Nº 2	esophaguse	3D-CRT	Clinac2100CD®	35
Nº 3	esophaguse	IMRT	Clinac2100CD®	45
Nº 4	head and neck	IMRT, VMAT	Clinac2100CD® Clinac iX®	70
Nº 5	head and neck	3D-CRT	Synergy®	46
Nº 6	breast	3D-CRT	Clinac iX®	40
Nº 7	lungs	VMAT (SBRT)	TrueBeam®	35
Nº 8	lungs	VMAT	TrueBeam®	20
Nº 9	breast	3D-CRT	Clinac iX®	50

3D-CRT – three-dimensional conformal radiation therapy, IMRT – intensity-modulated radiation therapy, VMAT – volumetric-modulated arc therapy, SBRT – stereotactic body radiation therapy, PTV – planning target volume, Dtotal – total dose, Gy – Gray

**Tab. 2. The doses received by CIEDs without and with MDT application and the related inaccuracies.**

Patient's number	Dtotal, Gy	Dwithout, Gy	Dwith, Gy	Inaccuracy, %
Nº 1	50	0.79	2.38	3.18
Nº 2	35	0.92	0.95	0.09
Nº 3	45	0.10	0.36	0.58
Nº 4	70	5.56	4.42	1.63
Nº 5	46	0.86	1.02	0.35
Nº 6	40	2.06	2.38	0.80
Nº 7	35	0.14	0.15	0.03
Nº 8	20	1.32	1.35	0.15
Nº 9	50	0.44	0.11	0.66

CIEDs – cardiac implantable electronic devices, MDT – Metal Deletion Technique, Dtotal – total dose, Dwithout – dose before MDT application, Dwith – dose after MDT application, Gy – Gray

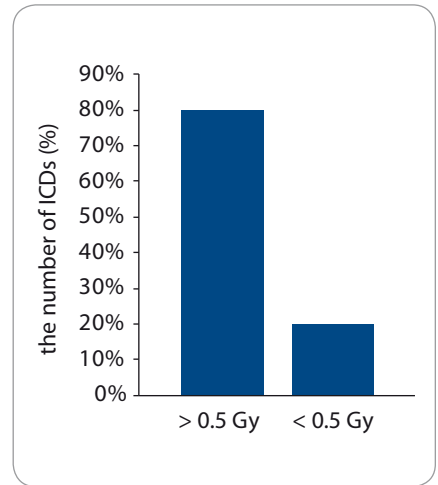
breast and lymph node irradiation and constituted approximately 3.18%. The problem is that breast and lymph nodes are located too close to CIEDs, and both pacing leads and incorrect contouring can result in serious miscalculation of doses. It is obvious though that an underestimated dose is much more dangerous than an overestimated one.

Analyzing the doses received by leads the main uncertainty introduced in the definition of medium dose and reach 3.70% of the total dose during esophagus irradiation. The wires leading from the device to the heart are located very close to the esophagus, so this type of cancer requires more care and attention for these patients. Great amounts of

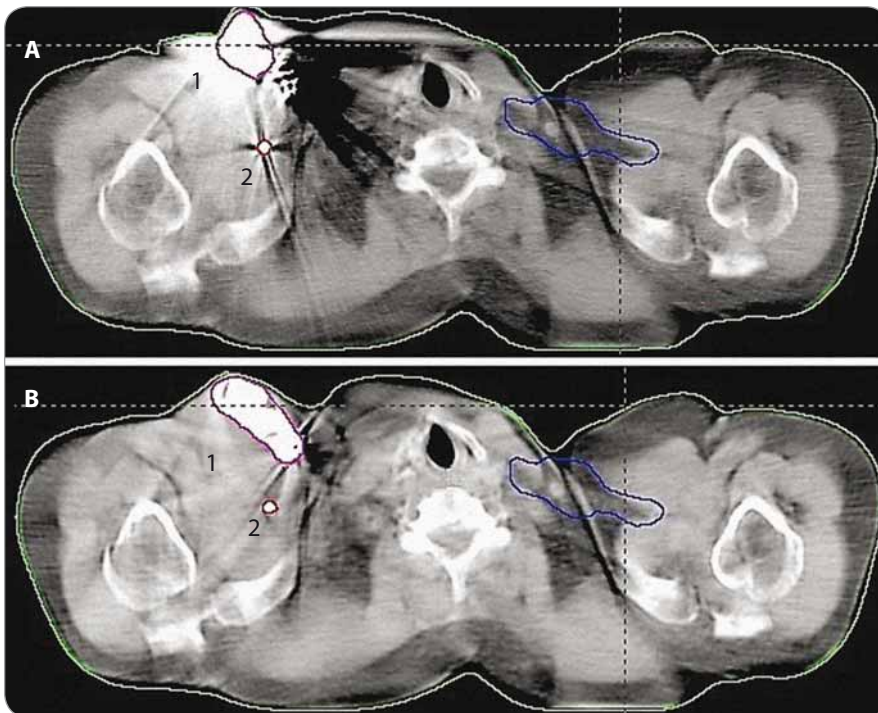
**Tab. 3. The doses received by pacing leads without and with MDT application and the related inaccuracies.**

Patient's number	Dtotal, Gy	Dwithout, Gy	Dwith, Gy	Inaccuracy, %
Nº 1	50	1.02	0.42	1.20
Nº 2	35	4.91	3.61	3.70
Nº 3	45	6.09	6.17	0.20
Nº 4	70	18.48	20.91	3.50
Nº 5	46	0.73	0.23	1.10
Nº 6	40	1.36	1.25	0.30
Nº 7	35	1.10	0.99	0.30
Nº 8	20	1.54	1.69	0.70
Nº 9	50	0.51	0.46	0.10

MDT – Metal Deletion Technique, Dtotal – total dose, Dwithout – dose before MDT application, Dwith – dose after MDT application, Gy – Gray



**Graph 1. The number of ICDs received more or less than 0.5 Gy during radiotherapy.**  
ICDs – implantable cardioverter-defibrillators, Gy – Gray



**Fig.1. CT scans with (a) and without (b) metal artifacts, where 1 and 2 correspond to the cardiac device and leads respectively.**

ionizing radiation reaching the leads can cause interferences, which distort the signals transmitted from the ICDs/PMs to the heart. It can be dangerous for pacing-dependent patients. There are also no data concerning the influence of radiotherapy on pacing leads during the procedure. Thus, such a study

can be of some interest for future researches.

It is well known that modern CIEDs rely on complementary metal oxide semiconductors used for integrated circuits. If a large dose of radiation reaches the devices within a single layer of CT scan, it can affect semiconductor

device components. Therefore, it is necessary to take into account maximum doses. In case of pacing leads, there are no such components, and even a mean dose can distort data signals.

According to the CT scans without and with application of the MDT method (Fig. 1) a precise contouring of CIEDs and leads is not possible without application of this method. Moreover, such artifacts can interfere with the PTV, which can cause a lack of tumor irradiation.

The study proved that in case of breast and lymph nodes (patient Nº1), the dose received by PMs without the MDT method was less than 2 Gy, whereas with the MDT method it was more than 2 Gy. According to European guidelines [5,7,8], patients who received a dose more than 2 Gy fall into a medium risk group. Nowadays, 2 Gy is considered to be a boundary value for planning made by a physicist. It is evident that oncological patients depend on the management of radiation. In such cases, it is necessary to apply the MDT method.

Considering PMs and ICDs on an individual basis, we must note that a dose for PMs has become 1.15% more accurate, whereas a dose for ICDs has become only 0.58% better after applying the MDT method. However, PMs are implanted more often and the dose underestimation is more likely to

happen. Thus, it is necessary to apply the MDT method while providing therapy for patients with implantable PMs to avoid possible malfunctions. As for ICDs, they are more sophisticated and can automatically defibrillate the heart by monitoring the patient's heart rate and deliver appropriate electrical therapy. There is a recommendation of a lower radiotherapy tolerance dose. According to some sources, the estimated cumulative radiotherapy dose to ICD should not exceed 0.5 Gy [7]. Based on these data, we divided all the implantable devices in our experiment (Graph 1). It was found that 80% of cardioverter-defibrillators were irradiated with a dose exceeding 0.5 Gy. The MDT method allows taking into account this fact and more accurately controls the dose received by the ICDs. However, a tolerant dose of 0.5 Gy is not

currently used in practice in the Czech Republic.

### Conclusion

The results obtained in this experiment confirm the need to use MDT method for removal of artifacts in CT images. Such an approach to the planning of radiation therapy can improve its quality and reduce the likelihood of malfunctions in devices.

The greatest error in determining the dose received by CIEDs and pacing leads is more than 3% of the total dose. It can significantly change the patient's treatment plan and influence the safe management of patients with a CIED receiving radiotherapy.

### References

1. Grant JD, Jensen GL, Tang C et al. Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices: clinical incidence and predictors.

JAMA Oncol 2015; 1(5): 624–632. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1787.

2. Zweng A, Schuster R, Hawlicek R et al. Life-threatening pacemaker dysfunction associated with therapeutic radiation: a case report. *Angiology* 2009; 60(4): 509–512. doi: 10.1177/0003319708315305.

3. Rodriguez F, Filimonov A, Henning A et al. Radiation-induced effects in multiprogrammable pacemakers and implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14(12): 2143–2153.

4. Zaremba T, Jakobsen AR, Thøgersen AM et al. The effect of radiotherapy beam energy on modern cardiac devices: an in vitro study. *Europace* 2014; 16(4): 612–616. doi: 10.1093/europace/eut249.

5. Gauter-Fleckenstein B, Israel CW, Dorenkamp M et al. DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol* 2015; 191(5): 393–404. doi: 10.1007/s00066-015-0817-3.

6. Boas FE, Fleischmann D. CT artifacts: causes and reduction techniques. *Imaging Med* 2012; 4(2): 229–240.

7. Beardmore C. Management of cancer patients receiving radiotherapy with a cardiac implanted electronic device: a clinical guideline. London: The Society of Radiographers 2015: 1–17.

8. Hurkmans CW, Kneegjens JL, Oei BS et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NvRO). *Radiat Oncol* 2012; 7: 198. doi: 10.1186/1748-717X-7-198.

# Efekt a toxicita radioterapie ve vybraných paliativních indikacích

## Effect and Toxicity of Radiation Therapy in Selected Palliative Indications

Pechačová Z.<sup>1</sup>, Zemanová M.<sup>1</sup>, Končerková J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Oddělení radiační ochrany, VFN v Praze

### Souhrn

**Východiska:** Radioterapie (RT) patří mezi základní modalities onkologické léčby v kurativních a paliativních indikacích. V oblasti paliativní a podpůrné péče je RT indikována za účelem ovlivnění lokální kontroly onemocnění a v léčbě symptomů – zejména bolesti, útlaku okolních struktur nebo krvácení. Cílem této práce je vyhodnocení efektu a toxicity RT pacientů ozařovaných na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze v období duben 2015 až duben 2018 s paliativním záměrem. **Soubor pacientů a metody:** V uvedeném období byla na našem pracovišti provedena paliativní RT ve 338 případech, což představuje přibližně jednu třetinu indikací této léčebné modalities. Vyhodnocení bylo provedeno u tří podskupin cílových objemů – oblast primárního tumoru u pacientů s pokročilým bronchogenním karcinomem a na oblast metastáz skeletu nebo měkkých tkání u pacientů s různými onkologickými diagnózami. Pacienti byli ozařeni technikou radioterapie s modulovanou intenzitou záření přístrojem TomoTherapy HD (Accuray, USA). **Výsledky:** Paliativní RT na oblast primárního plicního nádoru byla realizována u 29 pacientů, efekt úlevy od symptomů byl zaznamenán u 22 pacientů (76 %), regrese nebo stabilizace onemocnění dle zobrazovacích metod byla potvrzena u 19 pacientů (66 %), toxicita RT byla akceptovatelná. Na oblast kostních metastáz bylo ozařeno 104 pacientů, dobrý analgetický efekt byl pozorován ve více než 75 % případů. Na oblast metastáz měkkých tkání bylo ozařeno 71 pacientů, ke klinickému efektu došlo v 60 % případů. Toxicita RT v našem souboru pacientů byla nižší, než jsou běžně uváděné literární údaje, což ukazuje na přínos pro kvalitu života pacientů ozařovaných s užitím moderních radioterapeutických technologií. **Závěr:** Paliativní RT v našem souboru poskytla výbornou kontrolu symptomů u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, toxicita léčby byla minimální. RT je efektivní metoda, jež má široké uplatnění v řadě paliativních indikací.

### Klíčová slova

paliativní péče – radioterapie – karcinom plic – metastázy – kostní metastázy – léčba bolesti

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. Zdeňka Pechačová**  
Onkologická klinika  
1. LF UK a VFN v Praze  
U Nemocnice 2  
128 08 Praha 2  
e-mail: zdenka.pechacova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 8. 2018

Přijato/Accepted: 29. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018439

## Summary

**Background:** Radiotherapy (RT) is a mainstay of oncology treatment in both curative and palliative situations. With respect to palliative and supportive care, RT improves local control of disease and relieves symptoms, particularly pain, compression of surrounding structures, and/or bleeding. The aim here was to evaluate the effects and toxicity of palliative RT in our department from April 2015 to April 2018. **Patients and Methods:** During this period, 338 cases received palliative RT, representing approximately one third of indications for this treatment method. We evaluated selected subgroups of patients: those with advanced lung cancer, bone metastases, or soft tissue metastases. Patients were irradiated by the IMRT (intensity modulated radiation therapy) technique using the TomoTherapy HD (Accuray, USA) platform. **Results:** Palliative RT for primary lung cancer was performed for 29 patients. Of these, symptoms were relieved in 22 patients (76%) and local control (confirmed by imaging) was achieved in 19 patients (66%). Treatment-related toxicity was acceptable. Overall, 104 patients received irradiation for bone metastases; pain relief was achieved in more than 75% of cases. Another 71 patients were irradiated to treat soft tissue metastases; symptoms were relieved in 60% of cases. Treatment-related toxicity in our patients was lower than reported previously, suggesting improved quality of life for patients irradiated using modern RT technologies. **Conclusion:** Palliative RT provided excellent symptom control in our patients, with minimal toxicity. Thus, RT is an effective and easy-to-use method for many palliative indications.

## Key words

palliative care – radiotherapy – lung neoplasms – neoplasm metastasis – bone metastases – pain management

## Úvod

Radioterapie (RT) patří mezi základní modalitě onkologické léčby a uplatňuje se dle léčebných protokolů v kurativních, neoadjuvantních, adjuvantních a paliativních indikacích. V oblasti paliativní a podpůrné péče je RT indikována za účelem ovlivnění lokální kontroly onemocnění a v léčbě symptomů – zejména bolesti, útlaku okolních struktur nebo krvácení [1–3]. Pro rozhodování o způsobu provedení léčby je rozhodující primární lokalizace nádoru a jeho morfoloický typ, klasifikace TNM (tumor – lymph nodes – metastasis), celkový stav pacienta (performance status – PS) a jeho symptomatologie, průběh dosavadní onkologické léčby vč. již provedené RT i motivace pacienta k léčbě [1]. Strategie onkologické léčby je výsledkem rozhodnutí multidisciplinárních týmů. Rozšířené možnosti systémové léčby vedou v současné době k delšímu přežití (overall survival – OS) pacientů, vybraná metastazující onkologická onemocnění mohou být na podkladě klinicko-biologických charakteristik a léčebných možností označena za chronicky léčitelná [4,5] a ve hře jsou též otázky kurativního potenciálu u oligometastatického onemocnění [6]. Prognóza vývoje onemocnění a očekávaná délka života pacienta hrají důležitou roli při indikaci léčebných modalit a v případě RT tyto odhady ovlivňují způsob provedení léčby – tedy volbu frakcionačního režimu i ozařovací techniky. Paliativní RT s dlouhodobým záměrem (při delší očekávané délce života řádově

v letech) je prováděna za účelem dosažení stabilizace nádorového postižení a prodloužení OS pacienta. Cílový objem a frakcionační režim je podobný jako při radikální léčbě. Paliativní RT s krátkodobým záměrem (při krátké očekávané délce života řádově v měsících) je prováděna za účelem kontroly symptomů nádorového onemocnění – provádí se zkrácenými frakcionačními schémata na malý cílový objem se záměrem rychlé úlevy od obtíží s minimem nežádoucích účinků (NÚ). Profylaktická paliativní RT je prováděna u asymptomatických nemocných, u nichž lze předpokládat vznik obtíží v důsledku progresu nádorového ložiska v blízké době, většinou se jedná o profylaxi vzniku patologické fraktury nebo krvácení [1,2].

Nejčastějšími orgány a tkáněmi, pro jejichž nádorovou infiltraci a klinické projevy je paliativní RT indikována, jsou skelet, plíce, mozek, malá pánev, uzlinové oblasti, kůže a podkoží [1].

### Paliativní RT karcinomu plic

Karcinomy plic (lung cancer – LC) patří mezi nejčastější příčiny úmrtí na nádorová onemocnění v ČR i ve světě, přibližně polovina pacientů má v době diagnózy pokročilé onemocnění a není možné je léčit s radikálním záměrem – u těchto nemocných je přínosné uplatnění všech možností moderní paliativní léčby [7]. LC způsobují řadu hrudních symptomů (dušnost, bolest, kašel, hemoptýza, dysfagie), které mohou být účinně zmírněny ozařováním.

Pro paliativní RT na oblast LC byla publikována doporučení postupů Americké společnosti pro radiační onkologii (American Society for Radiation Oncology – ASTRO) v roce 2011 [8]. Přínos RT u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), kteří nemohou podstoupit kurativní léčbu, je podpořen daty z mnoha randomizovaných klinických studií [8–12,13]. Ze zařazení RT do léčebného schématu profituje více než 75 % pacientů s LC [12]. Pravidla pro indikaci paliativní RT jsou podobná pro malobuněčný LC i NSCLC, pro dosažení optimálního léčebného efektu je důležité vhodné načasování RT a systémové léčby dle multidisciplinárního týmu za účasti klinického onkologa, radiačního onkologa a pneumologa [12]. Dle ASTRO doporučení pro paliativní RT pacienti profitují z vyšší dávky na frakci (2,5–3,0 Gy na frakci, nejčastěji 30–39 Gy v 10–13 frakcích, 40 Gy v 16 frakcích apod.), tyto režimy jsou spojeny s dobrou kontrolou symptomů a s mírným zlepšením OS, toxicita je přijatelná [8,9]. Výsledky randomizovaných studií vyzněly mírně ve prospěch odkladu RT až do doby vzniku symptomů onemocnění – časné zařazení RT u asymptomatických nemocných s pokročilým LC neprokázalo benefit v kontrole symptomů, kvalitě života nebo OS [12,14], ale tato otázka zůstává nadále kontroverzní [9]. Přínos endobronchiální brachyterapie (endobronchial brachytherapy – EBB) v sa-

mostatné indikaci není podpořen daty, ale v kombinaci se zevní radioterapií (external-beam radiotherapy – EBRT) může EBB přinést benefit u pacientů s centrálními tumory způsobujícími kolaps plic [8]. EBB také zůstává metodou volby u pacientů s endobronchiální obstrukcí nebo hemoptýzou, kteří již dříve podstoupili EBRT [8]. Kombinace chemoterapie (CHT) a RT v sekvenčním podávání je důležitá pro optimální kontrolu pokročilého LC. Byl prokázán přínos v OS i hodnocení kvality života u pacientů s inoperabilním LC, kteří byli indikováni k paliativní chemoradioterapii (CHRT), ve srovnání s CHT samotnou, i při mírně vyšším množství komplikací během léčby [13]. Role konkomitantní CHRT v paliativní indikaci na oblast LC je nadále předmětem výzkumu – ve srovnání se sekvenčním podáním prokázala mírně zvýšenou odpověď, ale za cenu vyšší toxicity a bez benefitu pro OS, přežití bez progresu nebo pro symptomovou kontrolu [8]. V roce 2018 zveřejněná aktualizace doporučení ASTRO pro paliativní RT na oblast plic na podkladě metaanalýzy dostupných dat potvrdila benefit konkomitantní CHT u definované skupiny pacientů s NSCLC stadia III, kteří nejsou kandidáty pro kurativní léčbu (PS 0–2, očekávaná doba OS více než 3 měsíce, únosnost CHT). U pacientů ve stadiu IV nadále platí, že konkomitantní CHT není dle dostupných dat přínosná a její podání mimo klinické studie není doporučeno [10].

### RT kostních metastáz

Metastázy do skeletu jsou častým projevem diseminovaného nádorového onemocnění – typické jsou zejména u karcinomu prsu (breast cancer – BC), LC a karcinomu prostaty (prostate cancer – PC) i u dalších malignit. Projevují se řadou obtěžujících symptomů – zejména bolestí, mohou způsobit frakturu kosti nebo kompresi míchy a dalších okolních struktur, mohou vést k hyperkalcemii. RT představuje jednu z velmi účinných, efektivních a poměrně nenáročných léčebných procedur k ovlivnění bolesti i dalších symptomů způsobených kostními metastázami, analgetický účinek obvykle nastupuje za 2–4 týdny [9]. Efekt RT je v této indikaci dán útlumem

růstu nádorových buněk a potlačením populace osteoklastů, které způsobují resorpci kostní tkáně, současně ale ionizující záření osteoblasty a osteocyty zodpovědné za budování kostní hmoty. Těmito mechanismy je vysvětlováno hojení osteolytických metastáz, remineralizace a zpevnění kostí po RT na oblast metastatického poškození skeletu [15].

Pro paliativní RT na oblast kostních metastáz byla v roce 2011 publikována doporučení ASTRO [16], která byla následně v roce 2017 aktualizována [17]. Role zevní paliativní RT kostních metastáz v kontrole symptomů je podpořena daty z řady prospektivních randomizovaných klinických studií fáze III [16,17]. Při srovnání různých frakcionačních režimů byla potvrzena ekvivalence analgetického efektu různých frakcionačních schémat užívaných v této indikaci, přičemž delší schémata (10 frakcí) s sebou nesou výhodu déletrvajícího efektu a nižší potřeby reiradiací. Jednorázové ozáření poskytuje větší komfort pro pacienta a pečující osoby, ale kratší trvání analgetického efektu [16,18]. Stereotaktická RT může mít přínos u definovaných skupin pacientů – zejména u nově zjištěných i recidivujících metastáz páteře [16,17]. Podávání bisfosfonátů souběžně s RT přináší benefit v úlevě od bolesti a urychlení reosifikace poškozené kosti, bezpečnost podávání souběžně s EBRT je podpořena daty [16].

Cílem této práce je vyhodnocení efektu a toxicity RT v souboru pacientů ozařovaných na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze s paliativním záměrem v období duben 2015 až duben 2018 se zaměřením na hlavní podskupiny cílových objemů – oblast primárního tumoru u pacientů s pokročilým bronchogenním karcinomem a na oblast metastáz skeletu nebo měkkých tkání u pacientů s různými onkologickými diagnózami.

### Soubor pacientů a metody

Na našem pracovišti byla během 3 let v období duben 2015 až duben 2018 provedena RT s paliativním záměrem ve 338 případech, což představuje necelou jednu třetinu všech indikací této léčebné modality. RT je indikována na podkladě rozhodnutí multidisciplinárního týmu

**Tab. 1. Přehled lokalizace cílových objemů pro paliativní radioterapii (N = 338).**

Oblast cílového objemu – n (%)		
metastázy skeletu	104	(30,8 %)
metastázy měkkých tkání	71	(21,0 %)
mozkové metastázy	41	(12,1 %)
pánevní tumory	34	(10,1 %)
bronchogenní karcinom	29	(8,6 %)
hematologické malignity	24	(7,1 %)
nádory hlavy a krku	10	(2,9 %)
břišní dutina	8	(2,4 %)
karcinom jícnu	7	(2,1 %)
jiné	10	(2,9 %)

a je prováděna dle standardů pracoviště zpracovaných a aktualizovaných dle doporučených postupů ASTRO, Evropské společnosti pro radioterapii a onkologii (European Society for Radiotherapy and Oncology – ESTRO), Mezinárodní komise pro radiační jednotky a měření (International Commission on Radiation Units and Measurements – ICRU), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), Národních radiologických standardů a dalších zdrojů. Toxicita léčby je vyhodnocována dle RTOG kritérií [19]. Přehled lokalizace cílových objemů pro paliativní RT v našem souboru pacientů shrnuje tab. 1, hodnocení efektu a toxicity léčby bylo provedeno u tří podskupin – bronchogenní karcinom, metastázy skeletu a měkkých tkání.

Pracoviště disponuje ozařovačem TomoTherapy HD (Accuray, USA) vybaveným lineárním urychlovačem o maximální energii 6 MeV. Všichni pacienti byli ozáření na tomto přístroji technikou radioterapie s modulovanou intenzitou záření (intensity modulated radiation therapy – IMRT) v režimu TomoDirect nebo TomoHelical s užitím technologie obrazem řízené radioterapie (image guided radiotherapy – IGRT) [20,21]. Při realizaci paliativních plánů postupujeme

**Tab. 2. Bronchogenní karcinom – efekt a toxicita paliativní radioterapie (N = 29).** Efekt je stanoven dle kritérií RECIST. Toxicita je hodnocena dle kritérií RTOG, stupeň G0–4.

Efekt dle zobrazovacích metod – n (%)	
PR/SD	19 (65,6 %)
PD	7 (24,1 %)
nehodnoceno	3 (10,3 %)
Klinický efekt – n (%)	
zlepšení/stabilizace symptomů	22 (75,9 %)
zhoršení	6 (20,7 %)
nehodnoceno	1 (3,4 %)
Časná toxicita – n (%)	
G1–2	14 (48,3 %)
G3–4	3 (10,3 %)
Pozdní toxicita – n (%)	
G1–2	3 (10,3 %)
G3–4	0 (0,0 %)

RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RTOG – Radiation Therapy Oncology Group, PD – progres nemoci, SD – stabilizace nemoci, PR – parciální odpověď

velmi podobně jako u plánů s kurativním záměrem – je vyhotoveno plánovací vyšetření, dále jsou připraveny kontury cílových objemů a rizikových orgánů, následuje plánování standardními postupy pro TomoTherapy. Pro hodnocení plánů máme stejné požadavky jako na kurativní plány a technicky realizujeme kurativní i paliativní plány se stejnou mírou přesnosti. Rozdílný může být přístup onkologa hodnotícího a schvalujícího parametry plánů – u paliativních programů jsou akceptovatelné větší kompromisy v dávkovém pokrytí s ohledem na léčebný záměr. Denní nastavení pacienta probíhá vč. verifikačních CT snímků z megavoltážního zobrazovacího svazku (mega-voltage computed tomography – MVCT), aby bylo dosaženo co největší přesnosti doručení dávky.

**Tab. 3. Kostní metastázy – efekt a toxicita paliativní radioterapie (N = 91).** Efekt je stanoven na podkladě klinického vyšetření a hodnocení bolesti dle vizuální analogové škály WHO. Toxicita je hodnocena dle kritérií RTOG, stupeň G0–4.

Klinický efekt	Celkem n = 91	Dle frakcionačního režimu	
		5–10 frakcí n = 73	1 frakce n = 18
zmírnění bolesti	72 (79,2 %)	64 (87,7 %)	8 (44,5 %)
bez efektu	10 (11,0 %)	6 (8,2 %)	4 (22,2 %)
nehodnoceno	9 (9,8 %)	3 (4,1 %)	6 (33,3 %)
Časná toxicita – n (%)			
G1–2	17 (18,7 %)	16 (21,9 %)	1 (5,6 %)
G3–4	4 (4,4 %)	4 (5,5 %)	0 (0,0 %)
Pozdní toxicita – n (%)			
G1–2	2 (2,2 %)	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)
G3–4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

WHO – World Health Organisation, RTOG – Radiation Therapy Oncology Group.

## Výsledky

Na oblast primárního LC bylo v uvedeném období s paliativním záměrem ozářeno 29 pacientů, medián doby sledování po léčbě byly 4 měsíce (1–22 měsíců). Ozařovací schéma je voleno individuálně dle klinického stavu a stadia onemocnění, nejčastější byly režimy 30 Gy v 10 frakcích po 3 Gy a 40 Gy v 16 frakcích po 2,5 Gy. Po RT byla zaznamenána úleva od obtíží u 22 pacientů (75,9 %), odpověď dle kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – parciální odpověď (PR) nebo stabilizace nemoci (SD) – byla zobrazovacími metodami potvrzena u 19 pacientů (65,6 %) (tab. 2). K rozvoji mírné akutní toxicity G1–2 došlo u 14 pacientů (48,3 %), jednalo se o změny v krevním obrazu nebo o slizniční reakce G1–2 (ezofagidita, přechodné zhoršení kašle). U 3 pacientů (10,3 %) byla pozorována akutní toxicita G3–4, ve dvou případech se jednalo o pokles krevního obrazu, v jednom případě o kardiální dekompenzaci. Pozdní toxicita G1–2 byla zaznamenána u 3 pacientů (10,3 %) ve formě mírného stupně pneumonitidy v období 3–6 měsíců po léčbě, pozdní NÚ G3–4 nebyly pozorovány.

Celkem bylo na našem pracovišti v uvedeném období ozářeno 104 pacientů na oblast kostních metastáz, z nichž 91 pacientů bylo k RT indikováno z důvodu bolestivosti metastázy (tab. 3), medián doby sledování po léčbě byl 6 měsíců (1–36 měsíců). Jednalo se o pacienty s různými primárními diagnózami – BC, LC, PC, maligní melanom a další. Pacientů ozářených profylakticky bylo 13, byla použita frakcionace 30 Gy v 10 frakcích a během následujícího sledování nedošlo k rozvoji symptomů u žádného z nich. Pacientů ozářených pro bolestivé kostní metastázy bylo 91, nejčastěji byla u nich použita ozařovací schémata 30 Gy v 10 frakcích po 3 Gy nebo 20 Gy v 5 frakcích po 4 Gy (celkem 73 pacientů), u pacientů v celkově zhoršeném stavu byla indikována jednorázová RT v dávce 8 Gy (18 pacientů). Dobrý analgetický efekt (alespoň o 2 stupně vizuální analogové škály WHO pro hodnocení bolesti) byl zaznamenán v 72 případech (79,2 %). V této podskupině pozorovalo 47 pacientů (65,3 %) zmírnění bolesti již při ukončení RT, u ostatních nastoupil efekt nejpozději do měsíce po ukončení léčby. K úplnému vymizení bolesti došlo u 42 pacientů (58,3 %), zbý-



vajících 30 pacientů (41,7 %) udávalo subjektivně podstatné zmírnění bolesti. Ve skupině pacientů s delším ozařovacím schématem (5 nebo 10 frakcí) došlo k úlevě od bolesti v 87,7 % případů, pacienti indikovaní k jednorázové RT uvedli zmírnění bolesti jen ve 44,5 % případů (tab. 3). Během léčby došlo k rozvoji vedlejších obtíží stupně G1–2 u 17 pacientů (18,7 %) (kožní nebo slizniční reakce, odchylky v krevním obrazu, nevolnost). K rozvoji toxicity stupně G3–4 došlo u 4 pacientů (4,4 %) – ve dvou případech se jednalo o slizniční reakce v oblasti horního gastrointestinálního traktu, u 1 pacienta došlo ke kardiální dekompenzaci při ozařování na oblast hrudní páteře a u 1 pacienta došlo k dekompenzaci chronických vertebrogenních obtíží s nutností infuzní myorelaxační a antiedematózní léčby. Dlouhodobější následky stupně G1–2 byly zaznamenány u 2 pacientů (2,2 %) – u obou se jednalo o mírnou dysfagii, pozdní toxicita G3–4 nebyla pozorována.

Na oblast metastáz měkkých tkání – kůže, podkoží, uzlinových oblastí a dalších měkkých tkání kromě centrálního nervového systému – bylo v uvedeném období indikováno k RT 71 pacientů. Jednalo se o metastázy různých primárních diagnóz, medián doby sledování po léčbě byl 5 měsíců (1–29 měsíců). Ozařovací schéma bylo voleno individuálně dle lokalizace metastázy, klinického stavu pacienta a stadia onemocnění, nejčastější byly režimy 10 × 3 Gy, 5 × 4 Gy, 16 × 2,5 Gy nebo 1 × 8 Gy. Ke zmírnění symptomů došlo u 43 pacientů (60,6 %), klinicky nebo zobrazovacími metodami byl efekt potvrzen u 42 pacientů (59,2 %) (tab. 4). Projevy akutní toxicity G1–2 během RT byly pozorovány u 31 pacientů (43,7 %) (kožní nebo slizniční reakce, odchylky v krevním obrazu, nevolnost). K projevům vážné akutní toxicity G3–4 došlo v jednom případě – u pacientky s BC předléčené více liniemi CHT došlo k rozvoji ezofagidity G3 po RT na uzlinovou metastázu lokalizovanou v mediastinu v blízkosti jícnu. Pozdní následky G1–2 byly pozorovány ve formě pneumonitidy u jednoho pacienta, vážnější pozdní obtíže byly zaznamenány v jednom případě u již zmí-

něné pacientky – protrahovaná ezofagitida G3 se stenózou jícnu.

### Diskuze

Paliativní péče je komplexní, aktivní a na kvalitu života orientovaná péče poskytovaná pacientovi, který trpí nevyléčitelnou chorobou v pokročilém nebo konečném stadiu. Cílem paliativní péče je zmírnit bolest a další tělesná a duševní strádání, zachovat pacientovu důstojnost a poskytnout podporu jeho blízkým [22]. Přínos časného zahájení komplexní paliativní péče souběžně s paliativní onkologickou terapií byl prokázán více randomizovanými studiemi [23–26]. Jedná se nejen o benefit pro kvalitu života nemocných, ale bylo zaznamenáno i mírné prodloužení OS pacientů ve srovnání s pacienty ve standardní péči [26]. Hranice mezi paliativní a podpůrnou léčbou není v onkologii ostrá, při kontrole symptomů se oba okruhy často překrývají [27]. Podpůrná léčba je nedílnou součástí onkologické léčby, měla by doprovázet kurativní i paliativní onkologickou léčbu – u pacientů je vhodné potřebu paliativní péče aktivně zjišťovat a poskytovat ji současně s protinádorovou léčbou [23,27,28]. Dobrá kontrola symptomů od počátku onemocnění zlepšuje PS nemocného, zvyšuje toleranci onkologické léčby, a má tak přímý vliv na OS pacienta [29]. Rovnováha protinádorové, podpůrné a paliativní léčby se v průběhu onemocnění mění podle odpovědi na onkologickou léčbu a klinického stavu pacienta (schéma 1). Paliativní specialista by měl být ideálně konzultován po vstupním vyšetření u všech pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním [23]. Po vypracování plánu komplexní onkologické paliativní péče by byl pacient veden ošetřujícím onkologem ve spolupráci s paliatrem, přičemž pro překonání bariér bránících časnou integraci paliativní péče je nutné nastavení funkčního modelu spolupráce a vzdělávání v paliativní péči [23]. Dle doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii (American Society of Clinical Oncology – ASCO) z roku 2018 je u pacientů s nově diagnostikovaným pokročilým nádorovým onemocněním doporučeno časně zahájení paliativní péče, ideálně do

**Tab. 4. Metastázy měkkých tkání – efekt a toxicita paliativní radioterapie (N = 71).** Efekt je stanoven dle kritérií RECIST. Toxicita je hodnocena dle kritérií RTOG, stupeň G0–4.

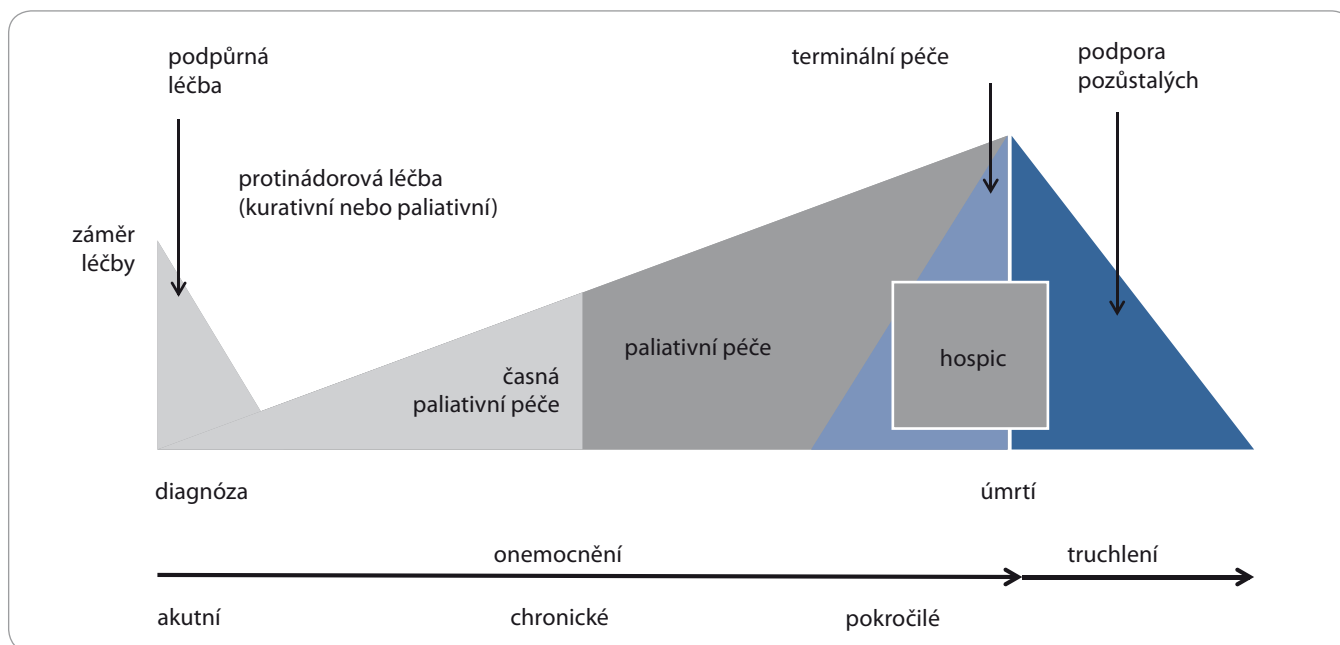
Efekt dle zobrazovacích metod – n (%)	
PR/SD	42 (59,2 %)
PD	28 (39,4 %)
nehodnoceno	1 (1,4 %)
Klinický efekt – n (%)	
zlepšení/stabilizace symptomů	43 (60,6 %)
zhoršení symptomů	27 (38,0 %)
nehodnoceno	1 (1,4 %)
Časná toxicita – n (%)	
G1–2	31 (43,7 %)
G3–4	1 (1,4 %)
Pozdní toxicita – n (%)	
G1–2	1 (1,4 %)
G3–4	1 (1,4 %)

RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RTOG – Radiation Therapy Oncology Group, PD – progresse nemoci, SD – stabilizace nemoci, PR – parciální odpověď

8 týdnů od diagnózy [30], doporučení České onkologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně zatím není pro tuto problematiku stanoveno.

Kombinace léčebných modalit i záměr léčby jsou výsledkem rozhodnutí multidisciplinárních týmů v onkologii i paliativní péči [1–3,22,26]. Při indikaci léčebných metod s paliativním záměrem hraje roli celá řada faktorů – aktuální stav pacienta, jeho motivace k léčbě, schopnost spolupráce, prognóza vývoje onemocnění, očekávaná délka života pacienta a další. Vzhledem k tomu, že je RT účinná, efektivní a relativně snadno proveditelná metoda, je významnou součástí paliativní péče v onkologii.

Na základě radiobiologických principů i empirických zkušeností je známo, že vyšší jednotlivá dávka může obecně přinést



**Schéma 1. Integrace podpůrné a paliativní péče do komplexní onkologické léčby.** Význam protinádorové, podpůrné a paliativní léčby se v průběhu onemocnění mění podle odpovědi na onkologickou léčbu a klinického stavu pacienta [29].

rychlejší efekt, ale zároveň vyšší pravděpodobnost pozdních NÚ. Nicméně podle lineárního kvadratického modelu má jednorázová RT v dávce 8 Gy nižší riziko pozdní toxicity než režim 30 Gy v 10 frakcích (ekvivalentní dávka v Gy vztažená k normofrakcionaci o jednotlivé dávce 2 Gy EQD<sub>2</sub> (equivalent dose in 2 Gy fraction) se pro pozdní toxicitu rovná 20 Gy pro jednorázové ozáření a 37,5 Gy pro protražovaný režim), přičemž s jednorázovou RT je spojena také nižší akutní toxicita ve srovnání s režimem 30 Gy v 10 frakcích (EQD<sub>2</sub> pro akutní toxicitu odpovídá 12,0 Gy pro jednorázové ozáření vs. 32,5 Gy pro protražované schéma) [1,6,31,32]. Podle lokalizace metastatického postižení s ohledem na vztah k rizikovým orgánům volíme tedy ozařovací schéma tak, aby přineslo rychlý efekt při nízké akutní toxicitě a akceptovatelném riziku pozdních NÚ s přihlédnutím k očekávané délce života pacienta.

Při užití nových technologií v RT lze ozařování lépe cílit a dosáhnout tak lepšího efektu a menší toxicity díky nižší zátěži rizikových orgánů [30,33]. Tuto skutečnost potvrzují i data našeho souboru pacientů ozařovaných pokročilou radiotherapeutickou technologií, kde je zastoupení akutní i pozdní toxicity spíše nižší než v literárních údajích. Pro palia-

tivní RT plic jsou data pro toxicitu v literatuře poměrně rozdílná, zastoupení toxicity G3–4 bývá uváděno ve 4–22 % [8], v našem souboru pacientů se toxicita G3–4 rozvinula v 10 % případů. Při RT na oblast metastáz ve skeletu byla v hlavních pracích akutní toxicita reportována v rozmezí 5–37 % pacientů, pozdní toxicita v 1–11 % případů [16]. V našem souboru pacientů ozařovaných na oblast metastáz ve skeletu došlo k rozvoji akutní toxicity G1–2 v necelých 19 % případů, G3–4 ve 4 % případů, pozdní toxicita G1–2 byla zaznamenána ve 2 % případů, vážnější pozdní toxicita G3–4 se v souboru nevyskytla. Tato data ukazují na významný přínos pro kvalitu života pacientů při užití moderních technologií pro RT s paliativním záměrem.

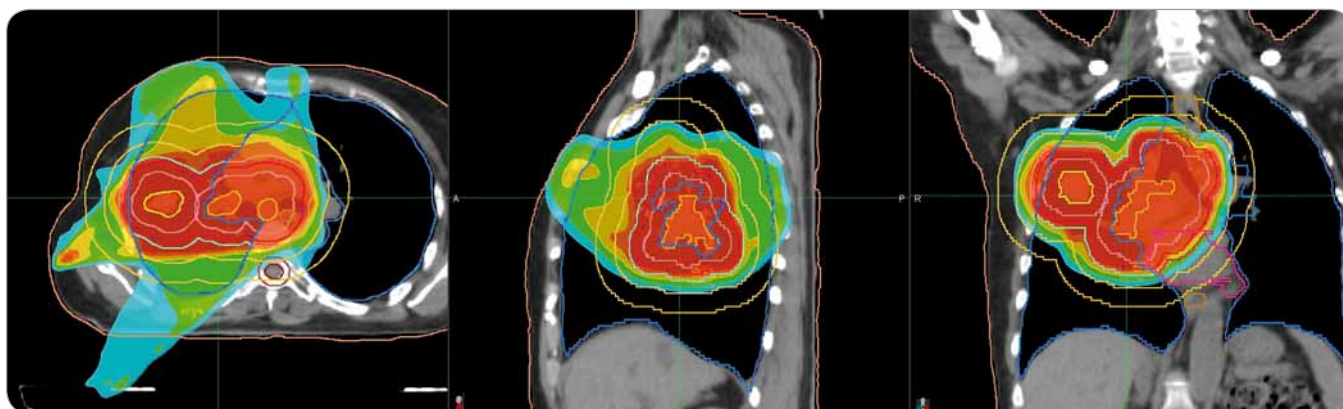
U pacientů předlčených systémovou léčbou se mohou objevit výrazné NÚ RT i po nízkých dávkách záření v důsledku vyčerpaných rezerv kostní dřene, sliznic a dalších tkání, což potvrzují i naše zkušenosti. K zajištění dobré kvality života pacienta je nutná včasná a dostatečně intenzivní léčba akutní toxicity RT [3,34].

Klinické studie potvrdily efektivitu paliativní RT i u pacientů s velmi limitovanou očekávanou délkou života, v těchto indikacích je doporučováno

jednorázové ozáření s cílem minimalizace nepohodlí a zachování pravděpodobnosti benefitu [35–37]. Vzhledem k prokázané efektivitě RT pro zmírnění symptomů pokročilého onemocnění není rozpor v indikaci této léčebné metody ani u pacientů v hospicové péči, ale provedení RT zde bývá často spojeno s organizačními i finančními překážkami [36,38].

#### Karcinom plic

RT přináší benefit pacientům s LC – na podkladě mezinárodních doporučení podložených daty z léčby ozařováním profitují více než tři čtvrtiny pacientů s touto diagnózou. V ČR je však indikováno k RT průměrně pouze 25 % (dle krajů 15–40 %) pacientů s LC, což je dáno více důvody – důrazem na systémovou léčbu, horší dostupností RT v některých regionech apod. [39]. Role RT je velmi významná zejména u pacientů s pokročilým postižením vč. metastazujícího onemocnění [1,2,7,12,13,15]. V našem souboru pacientů s LC, kteří byli indikováni k RT s paliativním záměrem na oblast primárního tumoru, přinesla RT velmi dobrý efekt v ovlivnění hrudních symptomů u 76 % pacientů, ačkoli zobrazovací odpověď byla potvrzena u 66 %



**Obr. 1. Plán radioterapie na oblast plic v kazuistice č. 1.** Předepsaná dávka 40 Gy/16 frakcí. Ozařovací mód TomoDirect, šířka pole 2,5 cm. Kontury: okrová – obrys těla, tmavě růžová – srdce, modrá – plíce, béžová – jícen, hnědá – mícha, světle hnědá – mícha s lemem 5 mm, žlutá – gross target volume, lososová – clinical target volume, červená – planning target volume. Izodózy: červená – 100–107 % předepsané dávky, oranžová – 95 % předepsané dávky, tyrkysová – 50 % dávky.

pacientů, příčiny této diskrepance jsou zřejmě komplexní. Akutní i pozdní toxicita byla akceptovatelná a dobře zvládnutelná. Příložená kazuistika dokumentuje dobrý přínos v lokální kontrole i léčbě symptomů u pacientky s pokročilým onemocněním.

#### **Kazuistika č. 1 – žena narozená 1949**

U pacientky s četnými interními komorbiditami (ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, stav po infarktu myokardu s následnou angioplastikou, ischemická choroba dolních končetin po angioplastice, chronická obstrukční plicní nemoc), ale celkově ve velmi dobrém klinickém stavu, byl v dubnu 2016 (ve věku 67 let) zjištěn adenokarcinom pravé plíce s postižením mediastinálních uzlin v rozsahu od nadklíčku po paraezofageální podbrániční uzlinu (T2N3M1). Pacientka zahájila paliativní CHT karboplatina (CBDCA) + paclitaxel, absolvovala čtyři cykly do srpna 2016, poté v říjnu 2016 následovala paliativní RT na oblast plicního tumoru vpravo a objemných postižených lymfatických uzlin v dávce 40 Gy v 16 frakcích po 2,5 Gy (obr. 1). Během léčby se cítila více unavená, jiné obtíže neměla, po RT došlo k vymizení obtěžujícího kašle. Nadále byla sledována, nedošlo k rozvoji akutní ani pozdní toxicity RT. V září 2017 (11 měsíců po léčbě) se na kontrolním CT vyšetření zobrazil relaps onemocnění vícečetně v pravé plíci, pacientka zahájila CHT pemetrexed s výbornou tolerancí. Dle kontrolních CT vyšetření v lednu a dubnu 2018 pokračo-

vala regrese ložisek, pacientka zůstávala nadále asymptomatická, PS 0, pokračovala v CHT.

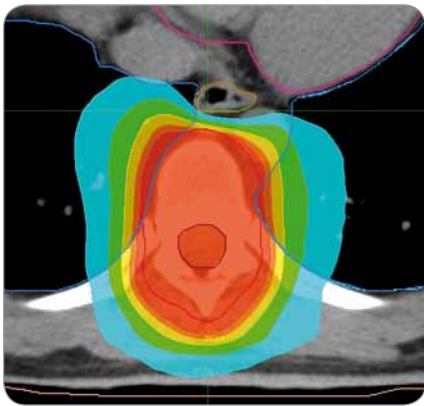
#### **Kostní metastázy**

Problematika RT na oblast metastáz ve skeletu je prověřena více než 100 lety zkušeností s aplikací této léčebné modalit, opodstatněnost užití RT je v současné době podpořena i celou řadou dat [16,17]. Často je diskutována otázka vhodného frakcionačního schématu v této indikaci – metaanalýzy klinických studií potvrzují ekvivalenci různých frakcionačních schémat [16–18]. Jednorázové ozáření poskytuje sice kratší trvání analgetického efektu, ale zároveň větší komfort pro pacienta a pečující osoby, což je výhodné zejména u pacientů v celkově zhoršeném stavu a s kratší očekávanou délkou života [16,18]. Delší schémata (10 frakcí) i přes mírně náročnější průběh samotné léčby vč. možné vyšší akutní toxicity [6] přinášejí výhodu dlouhodobějšího efektu a nižší potřeby reiradiací [17,33]. V našem souboru pacientů s delšími ozařovacími schématy (30 Gy v 10 frakcích nebo 20 Gy v 5 frakcích) došlo k úlevě od bolestí v 87,7 % případů, pacienti indikovaní k jednorázové RT udali zmírnění bolestí jen ve 44,5 % případů (tab. 3). Tento výrazný rozdíl je zřejmě dán malou velikostí souboru i skutečností, že ve skupině indikované k jednorázové RT byli pacienti v celkově výrazně zhoršeném stavu s pokročilým, rychle progredujícím nádorovým onemocněním a krátkou dél-

kou života po RT – většinou méně než 2 měsíce. Zastoupení léčebné odpovědi v našem souboru je srovnatelné s literárními údaji [16,17]. Péče o pacienty s kostními metastázami má být mezioborová z důvodu zajištění optimální péče – dle symptomů nebo rizika jejich rozvoje je zapojen klinický onkolog, radiační onkolog, algeziolog, paliatr, klinický farmakolog, radiolog, chirurg a další specializace [2,16,22,23,27]. Příložená kazuistika dokumentuje dlouhodobě uspokojivý management symptomů u pacienta s mnohočetným postižením skeletu díky zapojení mezioborového týmu.

#### **Kazuistika č. 2 – muž narozený 1968**

V roce 2011 (ve věku 43 let) byl u pacienta zjištěn maligní melanom kůže trupu, byla provedena excize (Breslow 1,2 mm) a mapování sentinelové uzliny, nadále byl pacient sledován. V srpnu 2016 (48 let) bylo diagnostikováno metastatické postižení jater, pacient zahájil systémovou imunoterapii. V únoru 2017 bylo nově zjištěno metastatické postižení skeletu, pro objemnou metastázu destruuující horní krční úsek páteře byl nemocný indikován k provedení stabilizačního neurochirurgického výkonu. V průběhu dalších měsíců byl pacient opakovaně indikován k RT na oblast symptomatických metastáz skeletu – během 6 měsíců byl ozářen celkem na 5 lokalit v oblasti páteře (vč. stabilizovaného krčního úseku), pánve a končetin. RT přinášela opakovaně výborný efekt – do týdne po léčbě bolesti vymí-



**Obr. 2. Plán radioterapie na oblast hrudního obratle s možností nižší dávkové zátěže jícnu.** Předepsaná dávka 30 Gy/10 frakcí. Ozařovací mód TomoHelical, šířka pole 2,5 cm. Kontury: růžová – srdce, modrá – plíce, béžová – jícen, hnědá – mícha, červená – planning target volume. Izodózy: červená – 95 % předepsané dávky, tyrkysová – 50 % předepsané dávky.

zely, analgetickou medikací pacient nepotřeboval, jeho celkový stav byl velmi dobrý, PS 0, bez neurologického deficitu. Kontrolní vyšetření v září 2017 zobrazilo rozsáhlou progresi metastatického postižení jater a skeletu, onkologická terapie byla ukončena. Klinický stav se postupně zhoršoval – docházelo k progresi nádorové kachexie, bolestí skeletu vícečetně, zhoršovala se hybnost zejména pro bolesti kyčelního kloubu na podkladě rozsáhlé metastázy v oblasti acetabula a mírně se horšila hybnost levé ruky při zjištěné objemné metastáze v oblasti přechodu krční a hrudní páteře. V říjnu 2017 bylo proto provedeno jednorázové ozáření ložiska cerviko-thorakálního přechodu, následně došlo ke zlepšení hybnosti levé ruky, pacient byl schopen vykonávat běžné činnosti. Byl konzultován algeziolog, který provedl opakovaně instilaci kortikoidů do kyčelního kloubu s efektem. I přes další postupné zhoršování stavu hodnotil pacient kvalitu svého života celkem dobře, pobýval v domácím prostředí.

#### Metastázy měkkých tkání

RT na oblast metastáz měkkých tkání představuje oproti metastázám ve skeletu více heterogenní skupinu, nicméně ozařováním zde lze dosáhnout velmi dobré lokální kontroly i ovlivnění symp-

tomů s minimem NÚ, což jsme si ověřili i na našem souboru pacientů. Přiložená kazuistika dokumentuje dobrý efekt RT na metastázu v nepříznivé lokalizaci u pacientky s metastazujícím BC, kdy došlo po RT k rozvoji výrazné poradiační ezofagitidy zřejmě z důvodu rozsahu a lokalizace ložiska při předléčenosti systémovou terapií. I přes recidivující obtíže v důsledku poradiačních změn jícnu bylo díky intenzivní a komplexní podpůrné léčbě dosaženo dlouhodobě dobrého klinického stavu a uspokojivé kvality života pacientky. U pacientů ozařovaných na objem v této lokalizaci s paliativním záměrem se snažíme o snížení radiační zátěže jícnu, pokud je to možné (obr. 2).

#### Kazuistika č. 3 – žena narozená 1971

V roce 2004 (ve věku 33 let) byla u pacientky zjištěna BC T2N0M0, podstoupila kurativní léčbu – neoadjuvantní CHT, parciální resekční výkon, adjuvantní RT, adnexektomií a hormonální terapií. V roce 2014 (43 let) byl zjištěn metastatický proces v plicích, mediastinálních uzlinách a skeletu, pacientka zahájila paliativní systémovou terapií. V červnu 2015 zůstávala většina ložisek nadále stabilizovaná, ale došlo k progresi mediastinálního postižení – ložisko pod bifurkací trachey s útlakem bronchů a plicních žil. V srpnu 2015 pacientka podstoupila paliativní ozáření ložiska v mediastinu – 30 Gy v 10 frakcích. Několik dnů po ukončení RT došlo k rozvoji dysfagie, gastroscopické (GSK) vyšetření potvrdilo mykotickou ezofagitidu v úseku po RT. Pacientka podstoupila několikaletou léčbu antimitotiky a antibiotiky, přechodně byla na plné parenterální výživě, ale v odstavu měsíce po RT již přijímala tekutiny a měkkou stravu bez omezení. Kontrolní GSK 3,5 měsíce po RT potvrdila zhojení jícnu, dle CT vyšetření 6 měsíců po RT došlo ke zmenšení ozářeného ložiska, ostatní nález byl stabilní, stav pacientky byl nadále velmi dobrý, PS 0–1. V srpnu 2016 (12 měsíců po RT) došlo k recidivě dysfagie, GSK vyšetřením byla zjištěna stenóza jícnu, byla provedena dilatace, ale polykání zůstávalo obtížné, proto byl do jícnu zaveden stent, následně došlo ke zlepšení. Dle zobrazovací CT kontroly v září 2016 byla

potvrzena stabilizace dříve ozařovaného ložiska, ale progresie v jiných částech mediastina a v plicích. V říjnu 2016 došlo k další recidivě dysfagie, GSK vyšetřením byla zjištěna dislokace stentu a stenóza nad stentem, provedena dilatace s dobrým efektem. Celková kondice pacientky zůstávala dobrá, PS 1.

#### Závěr

Paliativní RT přináší benefit pacientům s pokročilým nebo metastatickým nádorovým onemocněním a má své pevné místo v rámci komplexní paliativní péče. V našem souboru poskytla tato metoda výbornou kontrolu symptomů u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, toxicita léčby byla minimální a dobře zvládnutelná. Pro dosažení optimálního managementu symptomů pokročilého onemocnění je vhodné rozhodování v rámci mezioborového týmu za účasti klinického onkologa, radiačního onkologa, paliatra, algeziologa, klinického farmakologa, radiologa, chirurga a dalších specializací. Do budoucna je výzvou hledání prognostických modelů pro odhad očekávané délky života a jejich začlenění do klinické praxe tak, aby indikace léčebných modalit u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním a také v závěru života probíhala na podkladě principů „evidence-based“ medicíny.

#### Literatura

1. Šlampa P, Petera J et al. Radiační onkologie. Praha: Galén – Karolinum 2007: 377–389.
2. Vorlíček J, Adam Z, Pospišilová Y et al. Paliativní medicína. Praha: Grada 2004.
3. Sláma O, Kabelka L, Vorlíček J et al. Paliativní medicína pro praxi. Praha: Galén 2011.
4. Petruželka L. Pokročilý metastazující karcinom prostaty jako chronicky léčitelné onemocnění. Praha: AT Mediprint 2014.
5. Petruželka L et al. Léčba pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prsu: Chemoterapie, hormonální léčba nebo bioterapie? Abstr. 020. Onkologie v gynekologii a mammologii. Praha, 2007.
6. Lutz S, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. J Clin Oncol 2014; 32(26): 2913–2919. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1143.
7. Skříčková J, Vorlíček J et al. Některé možnosti paliativní léčby u nemocných s rakovinou plic. Klin Onkol 2001; 14(Zvláštní číslo): 1–5.
8. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: an American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol 2011; 1(2): 60–71. doi: 10.1016/j.prro.2011.01.005.
9. Petruželka L et al. Nematobuněčný karcinom plic. Praha: Farmakon Press 2016: 56–60.

10. Moeller B, Balagamwala EH, Chen A et al. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018; 8(4): 245–250. doi: 10.1016/j.prro.2018.02.009.
11. Stevens R, Macbeth F, Toy E et al. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD002143. doi: 10.1002/14651858.CD002143.pub4.
12. Zemanová M. Místo radioterapie v léčbě karcinomu plic. *Onkologie* 2009; 3(5): 281–284.
13. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH et al. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2013; 109(6): 1467–1475. doi: 10.1038/bjc.2013.466.
14. Falk SJ, Girling DJ, White RJ et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7362): 465.
15. Čoupek P, Čoupková H. Paliativní radioterapie plicních nádorů. *Klin Onkol* 2001; 14(Zvláštní číslo): 10–12.
16. Lutz S, Berk L, Chang E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(4): 965–976. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026.
17. Lutz S, Balboni T, Jones J et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(1): 4–12. doi: 10.1016/j.prro.2016.08.001.
18. Franco P, Migliaccio F, Angelini V et al. Palliative radiotherapy for painful bone metastases from solid tumors delivered with static ports of tomotherapy (Tomotherapy): feasibility and clinical results. *Cancer Invest* 2014; 32(9): 458–463. doi: 10.3109/07357907.2014.958495.
19. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1341–1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
20. Pechačová Z, Zemanová M, Končeková J et al. Tomoterapie – zkušenosti prvního roku klinického provozu ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. In: *Radiační onkologie 2016, sborník příspěvků*. 12. Konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Hradec Králové, 23.–25. června 2016: 56–63.
21. Končeková J, Jelénková K, Pejchal O et al. Fyzikální a technické aspekty tomoterapeutického ozařovače a systém zajištění jakosti. In: *Radiační onkologie 2016, sborník příspěvků*. 12. Konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Hradec Králové, 23.–25. června 2016: 50–55.
22. Sláma O, Špinková M, Kabelka L. Standardy paliativní péče 2013. Brno: Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP 2013.
23. Sochor M, Sláma O, Loučka M. Časná integrace paliativní péče do standardní onkologické péče – benefit, limity, bariéry a druhy paliativní péče. *Klin Onkol* 2015; 28(3): 171–176. doi: 10.14735/amko2015171.
24. Haun MW et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD011129. doi: 10.1002/14651858.CD011129.pub2.
25. Kain DA, Eisenhauer EA. Early integration of palliative care into standard oncology care: evidence and overcoming barriers to implementation. *Curr Oncol* 2016; 23(6): 374–377. doi: 10.3747/co.23.3404.
26. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 733–742. doi: 10.1056/NEJMoa1000678.
27. Vorlíček J, Skříčková J. Paliativní léčba u onkologických nemocných. *Klin Onkol* 1993; 6(4): 119–122.
28. Sláma O, Sochor M. Paliativní péče jako součást komplexní onkologické péče. *Postgradual Med: odborný časopis pro lékaře* 2014; 16(3): 335–337.
29. Von Roenn JH, Temel J. The integration of palliative care and oncology: the evidence. *Oncology (Williston Park)* 2011; 25(13): 1258–1260, 1262, 1264–1265.
30. Osman H, Shrestha S, Temin S et al. Palliative care in the global setting: ASCO resource-stratified practice guideline summary. *J Oncol Pract* 2018; 14(7): 431–436. doi: 10.1200/JOP.18.00087.
31. Joiner MC, van der Kogel A. *Basic clinical radiobiology*. Abingdon, Oxon: CRC Press 2009: 102–148.
32. Feltl D, Cvek J. *Klinická radiobiologie*. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2008: 60–64.
33. Pospíšil P, Kazda T, Procházka T. Příznivý efekt paliativní radioterapie u maligního melanomu vlasaté části hlavy. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 452.
34. Spencer K, Parrish R, Barton R et al. Palliative radiotherapy. *BMJ* 2018; 360: k821. doi: 10.1136/bmj.k821.
35. Meeuse JJ, van der Linden YM, van Tienhoven G et al. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. *Cancer* 2010; 116: 2716–2725. doi: 10.1002/cncr.25062.
36. Jones JA, Lutz ST, Chow E et al. Palliative radiotherapy at the end of life: a critical review. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(5): 296–310. doi: 10.3322/caac.21242.
37. Navrátilová P, Hynková L, Šlampa P. Role paliativní radioterapie při krvácení lokálně pokročilých nádorů gastrointestinálního traktu. *Klin Onkol* 2017; 30(6): 433–436. doi: 10.14735/amko2017433.
38. Lutz S, Spence C, Chow E et al. Survey on use of palliative radiotherapy in hospice care. *J Clin Oncol* 2004; 22(17): 3581–3586. doi: 10.1200/JCO.2004.11.151.
39. Novotvary 2015. *Cancer incidence in the Czech Republic*. Praha: ÚZIS ČR 2015.

# Diagnostic Challenges and Extraordinary Treatment Response in Rare Malignant PEComa Tumor of the Kidney

Zriedkavý malígny PECom obličky – diagnostická výzva a neobvyklá terapeutická odpoveď

Hulova S.<sup>1,3</sup>, Sycova-Mila Z.<sup>1</sup>, Macak D.<sup>2</sup>, Janega P.<sup>4</sup>, Chovanec M.<sup>1</sup>, Mardiak J.<sup>1</sup>, Mego M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2<sup>nd</sup> Department of Oncology, Faculty of Medicine, Comenius University, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

<sup>2</sup>Department of Pathology, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

<sup>3</sup>1<sup>st</sup> Department of Surgery, Pavol Jozef Šafárik University in Košice, Slovak Republic

<sup>4</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, Comenius University, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

## Summary

**Background:** Epithelioid angiomyolipoma (EAML) of the kidney, in contrast to classic benign renal angiomyolipoma, is a rare mesenchymal neoplasm with malignant potential. Representing a member of the perivascular epithelioid cells (PEComa) tumor family arising from the perivascular epithelioid cells, its accurate diagnosis and therapeutic approach remains challenging.

**Methods:** We report a case of a patient with malignant EAML, initially treated as renal cell carcinoma (RCC) at our institution. In this paper, we briefly summarize current status of clinical and histopathological knowledge of renal PEComas with metastatic potential and reconsider the diagnostic and therapeutic approach in this particular case to highlight the risk of misdiagnosis, malignant potential of renal PEComas and to demonstrate an unexpected treatment response.

**Results:** The patient in our case was diagnosed with chromophobe RCC with sarcomatoid features. She underwent a radical nephrectomy and epinephrectomy with a satisfactory postoperative history. Local recurrence urged chemotherapy commencement with sunitinib in the first line, and shortly afterwards, the patient was enrolled in a clinical trial with everolimus, with an extraordinary favorable treatment response for 30 months. Following the extirpation of single abdominal nodularity after 36 months of treatment with mTOR inhibitor, and proceeding the everolimus administration, the disease slowly progressed to the right liver lobe, resulting in right hemihepatectomy in another 24 months. The immunoprofile of liver metastases with positive staining of melanoma markers and smooth muscle markers induced the reevaluation of the primary tumor and abdominal nodularity specimen to an invasive EAML of the kidney. Further disease progression was unavoidable despite several chemotherapy regimens, and the patient died 104 months after primary diagnosis. **Conclusions:** Renal tumors with adverse radiographic and histopathological features should become candidates for immunohistochemical staining as its omission frequently leads to a misdiagnosis, as showed in our case report. Atypical treatment response might suggest a possibility of a diagnostic mistake and should lead to reevaluation of the diagnostic and treatment process in the particular patient.

## Key words

renal PEComa – epithelioid angiomyolipoma – diagnosis – everolimus

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. Soňa Hulová**  
2nd Department of Oncology  
Faculty of Medicine  
Comenius University  
National Cancer Institute  
Klenová 1  
833 10 Bratislava  
Slovak Republic  
e-mail: sonahulova@gmail.com

Submitted/Obdržané: 12. 09. 2018

Accepted/Prijaté: 17. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018448

## Súhrn

**Východiska:** Epitelioidný angiomyolipóm (EAML) obličky na rozdiel od benígneho renálneho angiomyolipómu predstavuje zriedkavý nádor mesenchymálneho pôvodu, ktorý disponuje malígnym potenciálom. Patrí do skupiny PEComov – tumorov vyvstávajúcich z perivaskulárnych epithelioidných buniek. Jeho diagnostika a terapeutický prístup zostávajú výzvou. **Metódy:** Autori prezentujú pacienta s malígnym EAML, ktorý bol iniciálne liečený ako renal cell karcinóm (RCC). Až neobvyklá terapeutická odpoveď vyústila k prehodnoteniu primárnej diagnózy. V príspevku je stručne sumarizovaný súčasný stav klinických a histopatologických poznatkov o renálnych PEComoch s dôrazom na ich metastatický potenciál a riziko diagnostického pochybenia. **Prípad:** Pacient s pôvodnou diagnózou chromofóbného RCC so sarkomatoidnými črtami podstúpil radikálnu nefrektómiu a epinefektómiu. Lokálna rekurencia ochorenia podnietila zahájenie prvej línie liečby sunitinibom a následné zaradenie pacienta do klinického skúšania s mTOR inhibítorom s neobvykle priaznivou odpoveďou v trvaní 30 mesiacov. Pomalá progresia ochorenia si vyžiadala extirpáciu solitárneho abdominálneho ložiska 36 mesiacov po zahájení liečby everolimom a napokon i pravostrannú hemihepatektómiu o ďalších 24 mesiacov. Imunoprofil pečenečných metastáz s pozitívnou melanómových a hladkosvalových markerov vyústil v requalifikáciu primárneho nálezu a metastatických ložísk na invazívny EAML obličky. Ďalšia progresia ochorenia bola napriek viacerým líniam systémovej liečby neodvratná a pacient 104 mesiacov po úvodnom stanovení diagnózy chorobe podľahol. **Záver:** Berúc do úvahy zriedkavosť a malígnu potenciál PEComov obličiek, renálne nádory s nepriaznivými radiografickými a histopatologickými črtami sa stávajú kandidátom na imunohistochemické vyšetrenie. Neobvyklá odpoveď na liečbu upozorňuje na riziko diagnostického omylu a mala by viesť k prehodnoteniu diagnosticko-liečebného procesu u konkrétneho pacienta.

## Kľúčové slová

PECom obličky – epithelioidný angiomyolipóm – diagnostika – everolimus

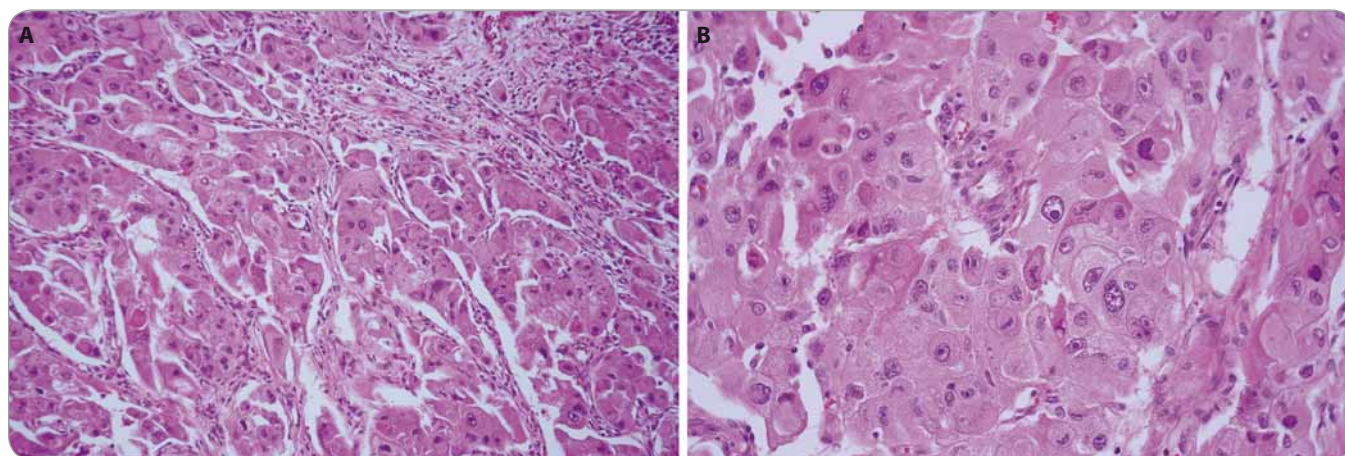
## Introduction

Epithelioid angiomyolipoma (EAML) of the kidney is a rarely diagnosed mesenchymal neoplasm with malignant potential, and it occurs sporadically or in association with tuberous sclerosis complex syndrome [1]. Renal angiomyolipomas (RAML) are considered a part of perivascular epithelioid cells (PEComa) tumor family, originating from perivascular epithelioid cells (which have no recognized non-malignant counterpart) [2]. These infrequent tumours are diagnosed predominantly in females and arise from gastrointestinal, urinary tract, retroperitoneum, female reproductive organs, abdomino-pelvic sites and skin. RAML and

pulmonary lymphangioliomyomatosis represent 2 major findings within the PEComa group [3].

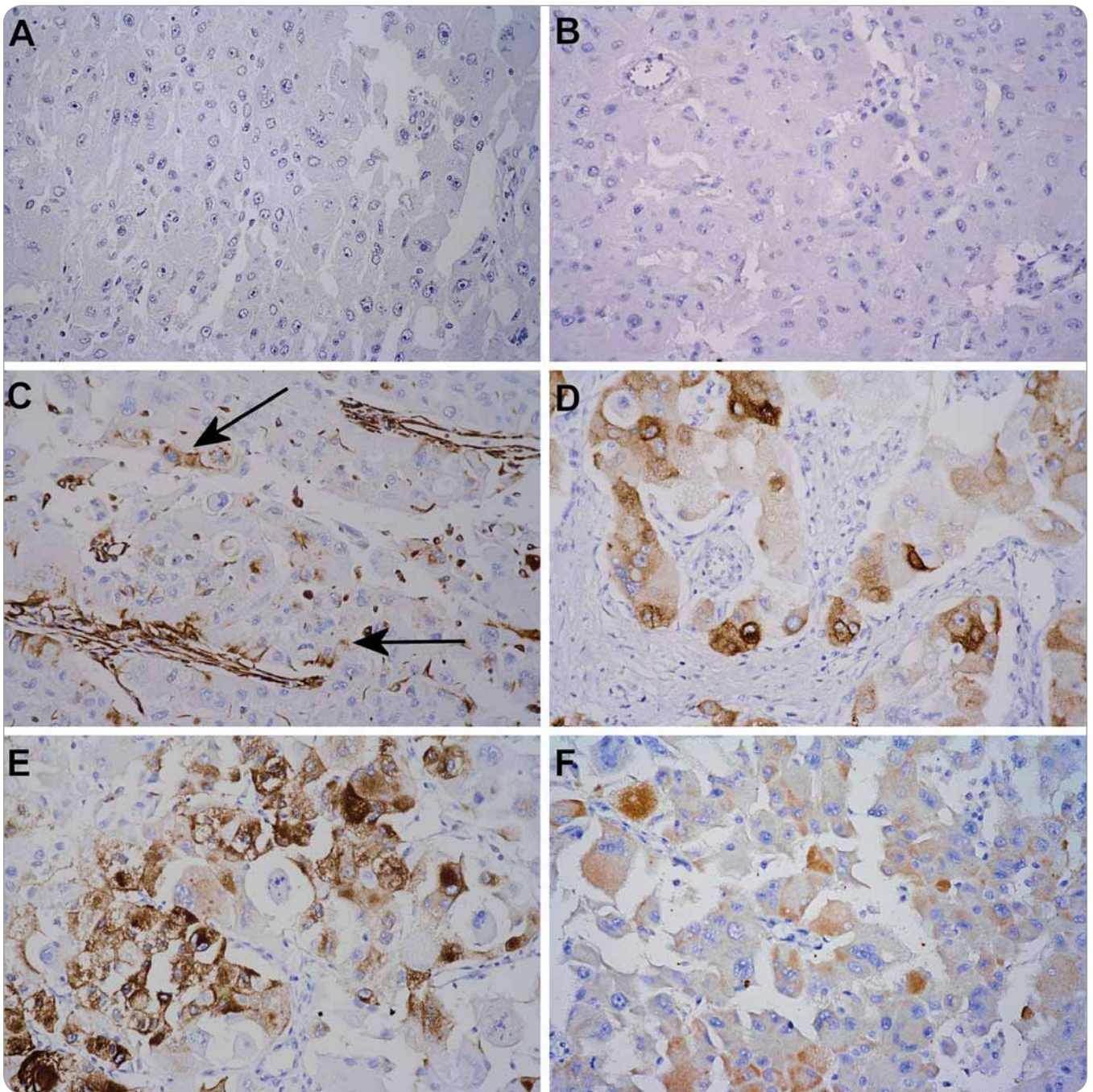
Diagnosis of the epithelioid RAML remains challenging based upon its radiographic appearance and clinical presentation. Renal EAML may easily be misdiagnosed as renal cell carcinoma (RCC), renal sarcoma or medullary carcinoma. There is a strong evidence, supporting the key role of immunohistochemical evaluation in accurate diagnosis – PEComas typically stain for melanocyte (HMB45, Melan-A, MITF) and muscle cells markers (smooth muscle actin, myosin, calponin) and are negative for cytokeratins [4,5,6]. While most of the

angiomyolipoma PEComas have benign nature, according to the literature, approximately 30% of all cases potentially develop into invasive renal EAMLs, characterized by aggressive growth and high risk of metastatic spread, resulting in poor prognosis. Current treatment approach for invasive EAML includes radical surgical procedure and mTOR signaling pathway targeted systemic therapy; however, optimal treatment strategy has not been established yet [7]. Herein, we present a case of patient with EAML of the kidney, initially diagnosed as RCC until dissemination, and treated with everolimus with unexpected positive response.



**Fig. 1. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney.**

The histological image was characterized by epithelioid morphology of tumor cells, with enlarged atypical nuclei and prominent nucleoli. HE, 200× (A), 400× (B).



**Fig. 2. Immunohistochemical profile of the tumor.**

Tumor cells were negative for cytokeratins AE1/3 (A) and CD10 (B), focally positive for vimentin (C), and showed typical cytoplasmic positivity for Melan A (D) and HMB45 (E). The cells showed also cytoplasmic MyoD1 (F) positivity reported in these tumors [15]. IHC-Px-DAB, 400x.

**Clinical case details**

We present a case of 28-year-old Caucasian female with recently diagnosed ulcerative colitis. The suspicion for an expansive process of the right abdomen was expressed by the gastroenterologist as an external oppression of ascending colon and D3 (horizontal portion) duodenum was observed during the

endoscopic examinations. CT and MRI scans revealed a multilocular capsulated tumor mass 11 × 15 × 14 cm (anterior-posterior dimension – AP × laterolateral dimension – LL × craniocaudal dimension – CC), encircling the right kidney, richly vascularized, with necrotic parts and intratumoral hemorrhages. The tumor was in close contact with segment

6 of the liver, with no signs of infiltration, no lymph nodes or distant sites were affected. The patient underwent a right radical nephrectomy and epinephrectomy, and the pathological examination revealed chromophobe RCC with sarcomatous features, nuclear grade 4. Following surgery, the patient had been closely monitored and disease-free for



15 months. Based on a CT-evidenced intra-abdominal recurrence, initial 6-month-period of treatment with sunitinib (50 mg/day, 4 weeks on, 2 weeks off) had been commenced. Because of an early disease progression, she was enrolled into a clinical trial with everolimus for advanced RCC. The disease was stable for 36 months. Subsequently, she required a surgical extirpation of a single progressing omental metastasis. She continued everolimus therapy for another 24 months, when the disease gradually spread to the right liver lobe, segment 6 and 7, and resulted in right hemihepatectomy. The tissue was microscopically evaluated as malignant melanoma, and the cells were immunohistochemically characterized – CD10-, CK20-, RCC-, Hepatocyte-, TTF1-, S100+, Vimentin+, HMB45+, Melan A+, Ki67 30%. Regarding the unusual clinical behavior, treatment response to mTOR inhibitor and inconsistent histopathologic results, biopsies from primary tumor, abdominal nodule and liver metastases were redefined to metastasizing epithelioid RAML (Fig. 1, 2). The patient proceeded in treatment with everolimus for another 3 months; however, she experienced a severe disease dissemination to the lungs with pleural effusion as well as to the liver and intraabdominally. Subsequently, several lines of systemic therapy (5-fluorouracil/calcium leucovorine, gemcitabine, paclitaxel + carboplatin, vinorelbine) were administered without treatment response and the patient died 104 months after diagnosis.

## Discussion

Perivascular epithelioid cell line was firstly described by Apitz in 1943, and it was designated as an abnormal myoblast in RAML [8]. In 2010, the World Health Organization introduced the definition of the PEComas as mesenchymal tumors composed of histologically and immunohistochemically distinctive perivascular epithelioid cells [9].

Two major findings of the PEComa family are RAML and pulmonary lymph-angiomyomatosis. The first mentioned represents a rare soft tissue tumor and may demonstrate malignant poten-

tial. It occurs sporadically (50–70% of all cases) or it is associated with genetic alterations of tuberous sclerosis complex, an autosomal dominant congenital disease caused by the loss of heterozygosity in the *TSC1* region (9q34) or *TSC2* region (16p) [1,10,11]. It has been recognized that tuberous sclerosis complex genes are involved in mTOR signaling pathway [10]. During the last 2 decades, more than 160 cases of angiomyolipoma PEComas have been published worldwide [6], identifying 3 major challenges of their management: diagnostic accuracy, necessity of risk stratification and determination of treatment strategies. Diagnostic process of EAML PEComa remains challenging. Given the histological evaluation, it may easily be confounded with RCC, renal sarcoma or melanoma [2,4]. The crucial role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of renal EAML has been proven by numerous sources, including our clinical case, and should be considered especially in the presence of adverse features. Based on evidenced data, malignant PEComas should be considered in the differential diagnosis of large, well-circumscribed renal tumors with intratumoral hemorrhages and necrotic areas, predominantly if coagulative tumor necrosis, nuclear atypia and atypical mitosis are seen histologically [12,13]. The positivity of smooth muscle markers and melanoma markers are typical in most of renal PEComas. Moreover, current relevant data illustrate the need of EAMLs malignant potential assessment. EAMLs are extremely rare and account for approximately 5% of surgically removed angiomyolipomas [7]. The metastatic spread is observed among 20–30% of patients, and most frequently affected sites are liver, lungs and peritoneum [11,14]. The criteria for malignant potential of EAML have not been established yet. Therapeutic approach includes radical surgical procedure; regarding systemic treatment, mTOR inhibitors administration has shown promising results. Despite of primarily inaccurate diagnosis, the patient in this report benefited from mTOR inhibitor treatment and exhibited an extraordinary favorable response.

## Conclusion

The tumors belonging to the PEComa family are not seen frequently, and their diagnostic and therapeutic management could be challenging. By reporting our clinical case, we point at increasing awareness about the possibility of PEComa occurrence and misdiagnosis, and emphasize the role of immunohistochemical examination in EAML. Secondly and equally important, we encourage the specialists to keep close attention to the clinical course of the disease, and in case of extraordinary treatment response, reconsider the primary finding and approach. Clinical evidence regarding renal EAML is emerging. Nevertheless, further investigation is needed to proceed in optimization of the medical care standards for patients with rare PEComas of the kidney.

## References

1. Kuroda N, Pan CC. Renal angiomyolipomas: clinical and histological spectrum. *Urol Sci* 2011; 22(1): 40–42.
2. Esheba Gel S, Esheba Nel S. Angiomyolipoma of the kidney: clinicopathological and immunohistochemical study. *J Egypt Natl Canc Inst* 2013; 25(3): 125–134. doi: 10.1016/j.jnci.2013.05.002.
3. Hwang HC, Hwang JI, Hung SW et al. Epithelioid angiomyolipoma: an overview of five cases with the concept of PEComa. *Chin J Radiol* 2008; 33: 253–260.
4. Grant C, Lacy JM, Strup SE. A 22-year-old female with invasive epithelioid angiomyolipoma and tumor thrombus into the inferior vena cava: case report and literature review. *Case Rep Urol* 2013; 2013: 730369. doi: 10.1155/2013/730369.
5. Cao QH, Liu F, Xiao P et al. Coexistence of renal epithelioid angiomyolipoma and clear cell carcinoma in patients without tuberous sclerosis. *Int J Surg Pathol* 2015; 20(2): 196–200. doi: 10.1177/106689691413576.
6. Singer E, Yau S, Johnson M. Retroperitoneal PEComa: case report and review of literature. *Urol Case Rep* 2018; 19: 9–10. doi: 10.1016/j.eucr.2018.03.012
7. He W, Chevillat JC, Sadow PM et al. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: pathological features and clinical outcome in a series of consecutively resected tumours. *Mod Pathol* 2013; 26(10): 1355–1364. doi: 10.1038/modpathol.2013.72.
8. Apitz K. Die geschwulste und Gewebsmissbildungen Nierenrinde. II. Mitteilug Die mesenchymalen Neubildungen. *Virchows Arch* 1943; 31: 306–327.
9. Wildgruber M, Becker K, Feith M et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) mimicking retroperitoneal liposarcoma. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 3. doi: 10.1186/1477-7819-12-3.
10. Pan CC, Chung MY, Ng KF et al. Constant allelic alteration on chromosome 16p (*TSC2* gene) in perivascular epithelioid cell tumour (PEComa): genetic evidence for the relationship of PEComa with angiomyolipoma. *J Pathol* 2008; 214(3): 387–393. doi: 10.1002/path.2289.
11. Jayaprakash PG, Mathews S, Azariah MB et al. Pure epithelioid perivascular cell tumour (epithelioid angiomyolipoma) of kidney: case report and literature review.

J Cancer Res Ther 2014; 10(2): 404–406. doi: 10.4103/0973-1482.136672.

12. Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK et al. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. Hum Pathol 2007; 38(9): 1361–1371. doi: 10.1016/j.humpath.2007.01.028.

13. Tirumani SH, Shinagare AB, Hargreaves J et al. Imaging features of primary and metastatic malignant epithelioid cell tumors. AJR Am J Roentgenol 2014; 202(2): 252–258. doi: 10.2214/AJR.13.10909.

14. Chuang CK, Lin HC, Tasi HY et al. Clinical presentations and molecular studies of invasive renal epithelioid angio-

myolipoma. Int Urol Nephrol 2017; 49(9): 1527–1536. doi: 10.1007/s11255-017-1629-4.

15. Panizo-Santos A, Sola I, de Alava E et al. Angiomyolipoma and PEComa are immunoreactive for MyoD1 in cell cytoplasmic staining pattern. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2003; 11(2): 156–160.

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

# KLINICKÁ ONKOLOGIE



## Výzva k zasílání publikací

Přijímáme originální a přehledové práce, kazuistiky, stručná sdělení a další.

## Proč publikovat u nás?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 světových bibliografických databázích včetně MEDLINE/PubMed.

Vaše práce budou čteny! Tištěná Klinická onkologie patří k nejčtenějším časopisům mezi klinickými onkology a radioterapeuty. Její internetové stránky byly v období roce 2017 navštíveny více než 50 000x a proběhlo 8 300 stažení článku v pdf formátu.

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

Podrobnosti na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) nebo [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz),  
e-mail: [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz)

Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495 X. ISSN I802-5307 on-line přístup  
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,  
SCOPUS, Bibliographia medica chechoslovaca, Index Copernicus



# Nediferencovaný karcinóm pankreasu – kazuistika

## Undifferentiated Carcinoma of the Pancreas – a Case Report

Kašperová B.<sup>1</sup>, Jurišová S.<sup>1</sup>, Macúch J.<sup>2</sup>, Bumberová M.<sup>3</sup>, Janega P.<sup>4,5</sup>, Dolinský J.<sup>1</sup>, Mego M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> II. onkologická klinika LF UK a Národný onkologický ústav, Bratislava

<sup>2</sup> Oddelenie patologickej anatómie, Národný onkologický ústav, Bratislava

<sup>3</sup> Oddelenie radiodiagnostiky, Národný onkologický ústav, Bratislava

<sup>4</sup> Ústav patologickej anatómie LF UK a UN Bratislava

<sup>5</sup> Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

### Súhrn

**Východiská:** Nediferencovaný karcinóm pankreasu (pancreatic cancer – PC) je zriedkavo sa vyskytujúci podtyp malígneho PC, v minulosti pre svoj morfológický vzhľad považovaný za sarkóm pankreasu. Zahŕňa tri histomorfologické varianty: anaplastický, sarkomatoidný, karcinosarkóm a samostatnú skupinu nediferencovaného karcinómu s osteoklastom podobnými obrovskými bunkami. Od duktálneho adenokarcinómu pankreasu sa odlišuje agresívnejším správaním, odlišnou predilekčnou lokalizáciou nádorového procesu a metastatického šírenia, väčšími rozmermi a rozdielnou primárnou symptomatológiou. **Prípady:** Tento článok prezentuje kazuistiku pacientky liečenej na Národnom onkologickom ústave v Bratislave s diagnózou nediferencovaného PC s opisom klinických, rádiologických a histomorfologických charakteristík ochorenia ako aj diagnostického a liečebného postupu. Podáva tiež stručný prehľad doteraz opísaných údajov o tomto ochorení v literatúre. **Výsledky:** Nediferencovaný PC u nami prezentovaného prípadu pacientky bol zachytený v lokálne pokročilom inoperabilnom štádiu ochorenia. Aj napriek podávanej chemoterapeutickej liečbe: gemcitabin, cisplatina v 1. línii a FOLFIRINOX v 2. línii, nedošlo k dosiahnutiu odpovede, naopak pozorujeme progredujúce ochorenie s postupným zhoršovaním klinického stavu. Celkové prežívanie bolo u pacientky 4,5 mesiaca od stanovenia diagnózy. **Záver:** Jediná adekvátna liečba tohto vysokomaligného podtypu PC je pravdepodobne chirurgické odstránenie „en bloc“ resekciiou, podmienené včasným záchyтом ochorenia. Doposiaľ nie sú známe možnosti liečby chemoterapiou a rádioterapiou. Z opísaných prípadov v literatúre dominuje agresívne správanie, zlá prognóza a chemorefrakternosť tohto podtypu karcinómu.

### Kľúčové slová

karcinóm pankreasu – prognóza – chemoterapia

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. Michal Mego, DrSc.

II. onkologická klinika LF UK

Univerzita Komenského

Národný onkologický ústav

Klenova 1

883 10 Bratislava, Slovensko

e-mail: misomego@gmail.com

Obdržané/Submitted: 4. 6. 2018

Prijaté/Accepted: 25. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018453

## Summary

**Background:** Undifferentiated carcinoma of pancreas (pancreatic cancer – PC) is a rare subtype of malignant PC. It was thought to be a sarcoma of the pancreas due to its typical morphological pattern. There are three histomorphological variants: anaplastic, sarcomatoid, and carcinosarcoma. There is also a separate category: undifferentiated pancreatic carcinoma with osteoclast-like giant cells. In contrast to ductal adenocarcinoma of the pancreas, undifferentiated carcinoma of pancreas is characterized by more aggressive behavior, other predilection localization of tumor and different predilection for localization of tumor and metastasis, a larger primary tumor, and different symptomatology at the time of diagnosis. **Case:** We present the case of a patient who was diagnosed with undifferentiated PC and was treated at the National Cancer Institute in Bratislava. We provide information about the clinical, radiological, and histomorphological characteristics of the disease, along with the diagnostic and therapeutic approach and a brief review of the literature. **Results:** The patient was diagnosed with inoperable locally advanced disease and was treated with first line chemotherapy comprising gemcitabine and cisplatin, followed by second line treatment with FOLFIRINOX. No response was achieved; on the contrary, we observed progression of the disease and deterioration in the patient's condition. Overall survival was 4.5 months from the time of diagnosis. **Conclusion:** The only appropriate therapeutic approach to this highly malignant disease is most likely "en-bloc" resection, which is possible only at the early stage of the disease. At present, no curative chemotherapy or radiotherapy regimen exists. The dominant features of undifferentiated PC described in the literature are aggressive behavior, an unfavorable prognosis, and chemo-refractoriness.

## Key words

pancreatic cancer – prognosis – chemotherapy

## Úvod

V celosvetovom rebríčku výskytu karcinómu pankreasu (pancreatic cancer – PC) zastáva Slovensko 8. miesto [1]. Menej častý je nediferencovaný PC (8020/3). Podľa klasifikácie WHO z roku 2010 ide o širšiu skupinu nádorov, ktorá zahŕňa tri histomorfologické varianty: anaplastický, sarkomatoidný a carcinosarkóm. WHO samostatne v rámci tejto skupiny odlišuje aj nediferencovaný obrovskobunkový karcinóm, nazývaný aj nediferencovaný karcinóm s osteoklastom podobnými obrovskými bunkami (8053/3) [2]. Tieto podskupiny sa odlišujú cytologickými, endoskopickými a klinickými vlastnosťami, z ktorých má agresívnejšie správanie nediferencovaný karcinóm bez prítomnosti obrovských buniek [3]. V tejto kazuistike referujeme typický priebeh ochorenia u pacienta s nediferencovaným PC.

## Kazuistika

Pacientka vo veku 53 rokov so 6-ročnou anamnézou ulceróznej kolitídy a s 2-mesačnou anamnézou zhoršovania stavu v zmysle slabosti a chudnutia bola vyšetrená cestou gastroenterológa vo februári 2017. Pacientka udávala tupé bolesti v krížovej oblasti vyskytujúce sa najmä v noci, dyspepsiou bez iných pasážových ťažkostí. Objektívne bola zistená bolestivá rezistencia v pravom epigastriu, v laboratórnych vyšetreniach prítomné hranične elevované amylázy, lipázy a vysoká hladina onkomarkera Ca19-9 (84,5 U/ml). V rodinnej anamnéze udávala úmrtie matky na PC.

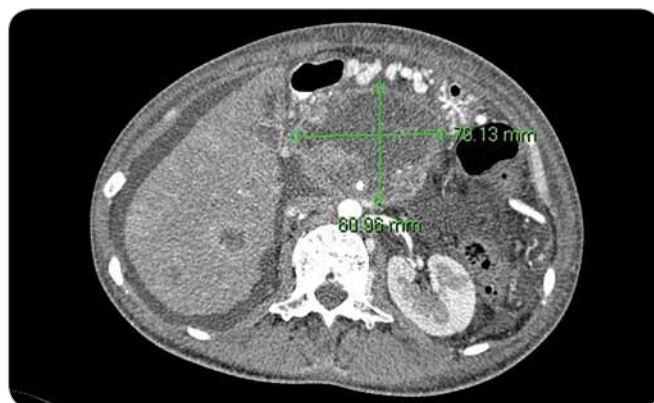
## Diagnostika

Primárne vyšetrenie u gastroenterológa vzbudilo podozrenie na onkologické

ochorenie a spustilo rýchly diagnostický proces. Gastrofibroskopické vyšetrenie nepreukázalo patologický nález, avšak na ultrasonografii brucha bol zachytený PC, preto bola pacientka odoslaná na vyšetrenie výpočetní tomografiou (computed tomography – CT), kde už rozsah ochorenia nasvedčoval pokročilému onkologickému procesu. Okrem tumoru tela pankreasu s centrálnou nekrózou o veľkosti 46 × 62 mm bola prítomná aj infiltrácia okolia truncus coeliacus a arteria mesenterialis superior, dilatácia ductus pancreaticus a bočných vývodov bez prítomnosti vzdialených metastáz a postihnutia lymfatických uzlín (obr. 1B). Ďalší diagnostický a liečebný postup bol prehodnotený multidisciplinárne, kde vzhľadom na rozsiahlu infiltráciu cievnych štruktúr bol stav uzatvorený ako inoperabilný. Pacientka preto absolvovala his-



Obr. 1A. Vstupné CT vyšetrenie zobrazujúce lokálne pokročilý tumor tela pankreasu (46,1 mm × 61,6 mm).  
(Obr. 1A bol prepožičaný z pracoviska Alfamedia s.r.o., Trenčín.)

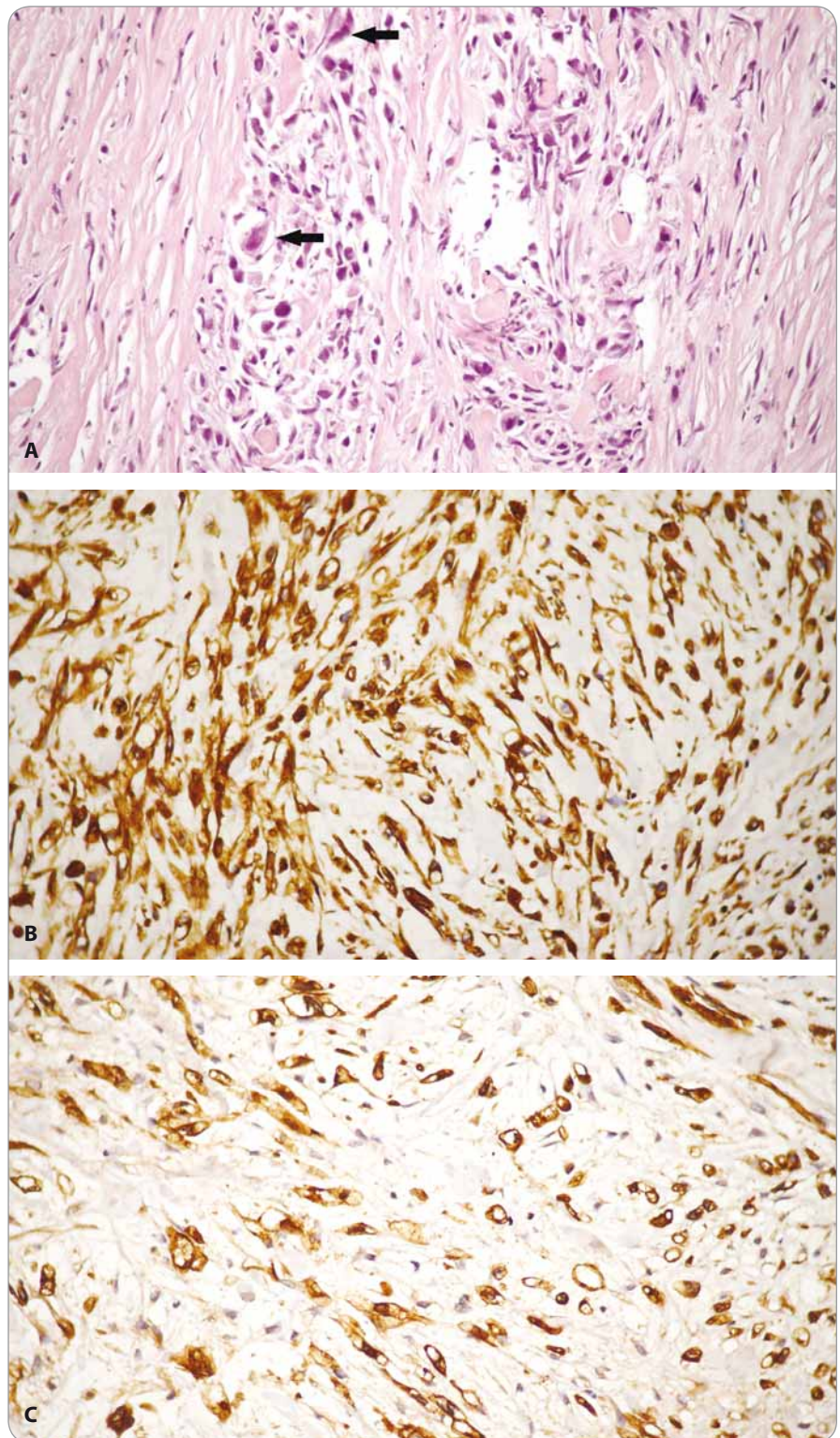


Obr. 1B. Kontrolné CT vyšetrenie po treťom cykle liečby 1. línie s nálezom progredujúceho ochorenia (60,96 mm × 79,13 mm).

tologizáciu cestou core cut biopsie pod ultrasonografickou kontrolou. Mikroskopicky boli v biopstickej vzorke prítomné fragmenty tukového tkaniva s nekrózou a infiltráty pleomorfného charakteru až so sarkomatoidnými črtami. Imunoprofil AE1/3+, CK7+, CK20 fokálne ľahko +, VIM+, CEA-, CK19+ so záverom infiltrácie tkaniva nediferencovaným karcinómom z oblasti pankreasu (obr. 2). Definitívna diagnóza bola určená ako nediferencovaný karcinóm tela pankreasu sarkomatoidný, štádium T4N0M0.

### Terapia

U pacientky bola v marci 2017 zahájená liečba 1. línie gemcitabin v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> D1, 8, 15 a cisplatina v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> D1, 15, podávané každých 28 dní, v redukcii chemoterapeutík v úvode liečby pre znížený celkový stav pacienta (performance status – PS) s Karnofského skóre 70 %, kde bol zohľadnený najmä znížený nutričný stav pacientky, hepatopatia cholestatického typu. Pacientka dostala celkovo tri cykly do júna 2017 komplikované hematologickou toxicitou (anémia stredne ťažkého stupňa a trombocytopenia ľahkého stupňa). Preto bola nutná ďalšia redukcia gemcitabínu a vyskytla sa aj gastrointestinálna toxicita (nauzea a nechutenstvo stupne 2). Spomínaná toxicita bola liečená substitúciou erymasami v celkovom počte 4x a potencovaním antiemetickej liečby s dobrým efektom. Relatívna dávková intenzita gemcitabínu počas troch cyklov bola 52,4 %, cisplatiny 71,4 % a celková relatívna dávková intenzita chemoterapie 62 %. Od zahájenia chemoterapie progredoval abdominálny algický syndróm s maximom v epigastriu, s pásovým šírením pod rebrové oblúky a do chrbta. Preto bolo potrebné navyšovanie analgetickej liečby postupne na slabé opiáty. Po troch cykloch bolo realizované kontrolné CT vyšetrenie, ktoré preukázalo progresiu ochorenia s metastázovaním do iných orgánov (obr. 1B). PC sa zväčšil na 61 × 79 mm, pribudli mnohopočetné ložiská charakteru metastáz v pečeni, cystická formácia v ľavom ovárii suspektne pri základnom ochorení, pribudol ascites a karcinomatóza. Pacientka bola následne hospitalizovaná za účelom podania 2. línie liečby a pokus o zvrá-

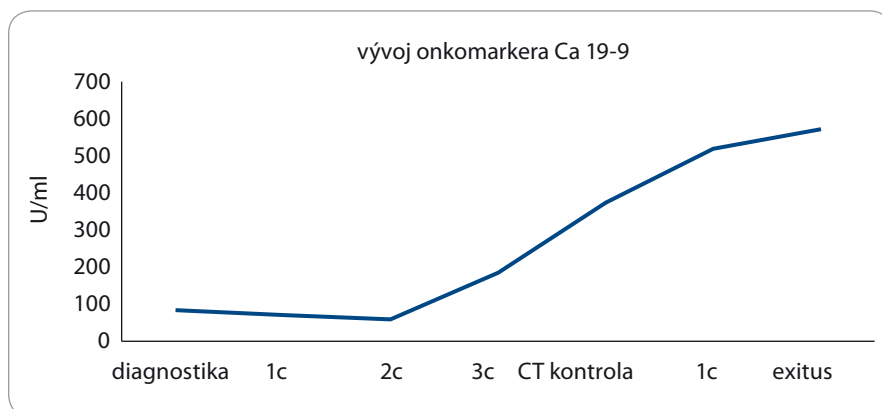


**Obr. 2. Histologický obraz nediferencovaného karcinómu pankreasu u pacientky.** Pozorujeme pleomorfné bunky s atypickými črtami, hyperchrómnymi jadrami (šípka) s prítomnosťou bizarných obrovských buniek s eozinofilnou cytoplazmou, s vretenobunkovými až sarkomatoidnými črtami.

**Obr. 2A. Farbenie hematoxylínom – eozínom.**

**Obr. 2B. Pozitivita vimentínu v nádorových bunkách imunohistochemicky.**

**Obr. 2C. Pozitivita zmesi cytokeratínov AE1/AE3 v nádorových bunkách imunohistochemicky, 200x.**



**Graf 1. Vývoj onkomarkera Ca 19-9 v období od diagnostiky ochorenia až po úmrtie pre progresiu ochorenia.**

Počas prvých troch cyklov 1. línie liečby (gemcitabin, cisplatina) vidíme prechodný pokles onkomarkera, pred CT kontrolou však opätovný vzostup, ktorý koreluje s CT nálezom progredujúceho ochorenia. Po podaní prvého cyklu FOLFIRI (folinic acid, fluorouracil, irinotecan) v liečbe 2. línie sme nezaznamenali žiadnu laboratórnu odpoveď.

tenie progredujúceho ochorenia. Podaný bol prvý cyklus podľa schémy FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> D1, levofolic 200 mg/m<sup>2</sup> D1, 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> bolusová dávka D1, 5-fluorouracil 1 200 mg/m<sup>2</sup> kontinuálne D1,2) v redukcii cytostatík na 50 % s ohľadom na celkový zhoršený PS s Karnofského skóre 40 %. Dominantnými ťažkosťami boli slabosť, nechutenstvo, progredujúce bolesti brucha, opuchy dolných končatín, laboratórna progresia hepatopatie a anémie. Pacientka absolvovala liečbu bez známok akútnej toxicity, avšak v termíne druhého cyklu došlo k fulminantnému zhoršeniu PS – prehĺbeniu slabosti, nutnosti opakovanej punkcie ascitu, rozvoju opuchového stavu a hepatálnemu zlyhávaniu. Progresii ochorenia nasvedčoval aj vzostup onkomarkera Ca19-9 (graf 1). U pacientky sa stav nepodarilo zvrátiť a dňa 14. 7. 2017 bol konštatovaný exitus letalis pri medicínsky neovplyvniteľnom refraktérnom ochorení s celkovým preživaním 4,5 mesiaca od stanovenia diagnózy.

### Diskusia

Nediferencovaný PC (bez osteoklast-like buniek) bol prvýkrát vymedzený ako histopatologická jednotka doktormi Meissnerom a Sommersom v roku 1954 [4]. Vtedy bol často nazývaný ako sarkóm pankreasu či pleomorfný PC, pravdepodobne pre typický sarkómu podobný mikroskopický nález a rýchly rast. Nádor je charakterizovaný zmieša-

nou rôznorodou bunkovou populáciou. Tvoria ho rôznotvaré bunky s anaplastickými črtami – hyperchrómnymi nepravidelnými jadrami s prominujúcimi jadierkami, hojnou eozinofilnou cytoplazmou a niekedy aj inklúziami v cytoplazme (obr. 2). Histogenéza jednotlivých podtypov nediferencovaného karcinómu je kontroverzná, v minulosti sa niektorí autori prikláňali tak k mezenchymálnemu [5], ako aj k epiteliálnemu pôvodu [6]. V súčasnosti sa predpokladá, že pleomorfné nádorové bunky predstavujú vlastnú nádorovú populáciu epitelového pôvodu, kým osteoklastom podobné bunky sú reakciou organizmu na nádorovú proliferáciu [7,8]. Typická vlastnosť nediferencovaného PC je horšia prognóza ochorenia a jeho invázivnejší potenciál oproti iným podtypom PC, pravdepodobne pre vyšší výskyt proliferatívnych markerov, vyšší stupeň aneuploidných a diploidných populácií [9].

Incidencia je najvyššia u starších ľudí v 6. a 7. dekáde života, s mediánom 65–67 rokov so 4–6× častejším výskytom u mužov. Na rozdiel od bežného adenokarcinómu pankreasu, ktorý je väčšinou lokalizovaný v hlave pankreasu, nájdeme nediferencovaný karcinóm častejšie v tele a chvoste a tumor dosahuje väčšie rozmery (v priemere 9–10 cm). Typický je hematogénny rozsev metastáz v porovnaní s bežným adenokarcinómom pankreasu so šírením najmä do pečene, pľúc, obličiek, nadobličiek, kosti, peritonea

a priame prerastanie do žalúdka, čreva. Vyskytuje sa tiež postihnutie peripankreatických a mezenterických, dokonca u 2/3 pacientov aj supradiaphragmatických uzlín. Najčastejšie opisované symptómy v literatúre sú bolesti epigastria a chrbta, chudnutie, dyspeptické ťažkosti, čo možno pripísať výskytu tumoru väčších rozmerov v tele a chvoste pankreasu. Žltacka nie je typický prvý príznak ochorenia. Medián prežívania od začiatku symptómov je 3 mesiace [10,11].

### Záver

Nami prezentovaný prípad pacientky poukazuje na agresívne správanie a chemorefrakteritu tohto raritného podtypu PC, čo je súhlasné aj s doposiaľ opísanými kazuistikami v literatúre [3,10,11]. Typický je rozvoj symptómov až pri pokročilom ochorení, kde často aj napriek promptnej diagnostike nie je možná kauzálna chirurgická liečba; ďalej refraktérnosť ochorenia na štandardne podávané chemoterapeutiká a jeho vysoký metastatický potenciál.

### Literatúra

1. Svod.cz. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita, 2005. [online]. Dostupné z: www.svod.cz.
2. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. WHO classification of tumours of the digestive system. In: Fukushima N, Hruban RH, Kato Y et al (eds.). Ductal adenocarcinoma variants and mixed neoplasm of the pancreas. WHO 2010: 292–295.
3. Singhal A, Shrago SS, Li SF et al. Giant cell tumor of the pancreas: a pathological diagnosis with poor prognosis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2010; 9(4): 433–437.
4. Sommers SC, Meissner WA. Unusual carcinomas of the pancreas. AMA Arch Pathol 1954; 58(2): 101–111.
5. Lewandrowski KB, Weston L, Dickersin GR et al. Giant cell tumor of the pancreas of mixed osteoclastic and pleomorphic cell type: evidence for a histogenetic relationship and mesenchymal differentiation. Hum Pathol 1990; 21(11): 1184–1187.
6. Trepeta RW, Mathur B, Lagin S et al. Giant cell tumor („osteoclastoma“) of the pancreas: a tumor of epithelial origin. Cancer 1981; 48(9): 2022–2028.
7. Sakai Y, Kupelioglu AA, Yanagisawa A et al. Origin of giant cells in osteoclast-like giant cell tumors of the pancreas. Hum Pathol 2000; 31(10): 1223–1229. doi: 10.1053/hupa.2000.18491.
8. Sakhi R, Hamza A, Khurram MS et al. Undifferentiated carcinoma of the pancreas with osteoclast-like giant cells reported in an asymptomatic patient: a rare case and literature review. Autops Case Rep 2017; 7(4): 51. doi: 10.4322/acr.2017.042.
9. Loya AC, Ratnakar KS, Shastry RA et al. Combined osteoclastic giant cell and pleomorphic giant cell tumor of the pancreas: a rarity. An immunohistochemical analysis and review of the literature. JOP 2004; 5(4): 220–224.
10. Gullian RA, McMahon J. Pleomorphic adenocarcinoma of the pancreas. Am J Gastroenterol 1973; 60(4): 379–386.
11. Tschang TP, Garza-Garza R, Kissane JM. Pleomorphic carcinoma of the pancreas, an analysis of 15 cases. Cancer 1977; 39(5): 2114–2126.

# Nemalobuněčný karcinom plic s expresí estrogenových receptorů a pozitivitou *ALK*

## Non-Small Cell Lung Cancer with Estrogen Receptors and *ALK* Positivity

Žarnayová L.<sup>1</sup>, Kolek V.<sup>1</sup>, Bouchal J.<sup>2</sup>, Ehrmann J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup> Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci

<sup>3</sup> Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

### Souhrn

**Východiska:** Estrogeny jsou steroidní hormony, které za normálních okolností ovlivňují řadu fyziologických funkcí v buňkách, známá je jejich nezastupitelná úloha v reprodukčním systému. Jejich účinek je dán vazbou na estrogenové receptory (ER). U ER jsou rozeznávány dva hlavní subtypy – ER $\alpha$  a ER $\beta$ . Expres ER jsou exprimovány nejen v buňkách orgánů reprodukčních systémů. Známa je jejich exprese i v buňkách kostí, mozku, ve střevě, v endotelu, v ledvinách, v plicích a dalších tkáních. Přítomnost ER v buňkách karcinomu plic (lung cancer – LC) byla poprvé popsána počátkem 80. let 20. století. V odborné literatuře jsou popsány také koinkidence exprese ER $\beta$  s aktivační mutací epidermálního růstového faktoru, zvažován je i aditivní anti-proliferativní efekt antiestrogenů a inhibitorů tyrozinkináz v léčbě adenokarcinomu plic. Koinkidence exprese ER a translokace *ALK* v dostupné literatuře doposud popsána nebyla. Čtyřleté přežití u generalizovaného nemalobuněčného karcinomu plic ukazuje na literárně diskutovanou možnost, že oba molekulární znaky (expres ER a *ALK* pozitivita) mohou být příznivým prognostickým biomarkerem u tohoto nádoru. **Případ:** Je popsán případ 69leté nemocné s generalizovaným adenokarcinomem plic, u něhož byla prokázána pozitivita ER a fúzního genu *ALK-EML4*. Nádor byl zjištěn ve stadiu IV a dodatečným vyšetřením bylo spolehlivě vyloučeno maligní onemocnění gynekologické oblasti. Nemocná byla léčena chemoterapií a tyrozinkinázovým inhibitorem *ALK*. **Závěr:** Úloha jednotlivých podtypů ER v kancerogenezi LC a v možnostech jejího léčebného ovlivnění není jednoznačně stanovena. Jedná se o první popsany případ koinkidence *ALK-EML4* a ER $\beta$  u LC.

### Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – estrogenové receptory – *ALK* translokace – prognóza – léčba

Tato práce byla podpořena grantem AZV 16-32318A od Ministerstva zdravotnictví ČR a grantem NPU I LO1304 od Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR.

This work was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant AZV 16-32318A, and by Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic, grant NPU I LO1304.

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. Lýdia Žarnayová**  
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy  
LF UP a FN Olomouc  
I. P. Pavlova 185/6  
779 00 Olomouc  
e-mail: lydia.zarnayova@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 9. 2018

Přijato/Accepted: 25. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018457

## Summary

**Background:** Estrogens are steroid hormones that affect a number of physiological functions in cells; these compounds play an irreplaceable role in the reproductive system. Their effects are mediated by the estrogen receptor (ER), of which there are two subtypes – ER $\alpha$  and ER $\beta$ . ERs are expressed in regions outside the reproductive system, including bone, brain, intestine, endothelium, kidney, and lung. Expression of ER by lung cancer (LC) cells was first described in the early 1980s. The experimental literature also describes co-expression of ER $\beta$  and an epidermal growth factor activating mutation, and the additive antiproliferative effects of anti-estrogens plus tyrosine kinase inhibitors during treatment of lung adenocarcinoma. However, coincident expression of ER and ALK translocation were not described. The 4-year survival for generalized non-small cell lung cancer indicates the possibility that both molecular features (ER and ALK positivity) may be a favorable prognostic biomarker for this tumor. **Case:** A 69-year-old patient presented with generalized lung adenocarcinoma that was positive for ER $\beta$  and the ALK-EML4 fusion gene. The tumor was stage IV. Additional examinations excluded malignancy of the gynecological area. The patient was treated with chemotherapy and a tyrosine kinase ALK inhibitor. **Conclusion:** The role of individual ER subtypes in LC carcinogenesis, and the possible therapeutic effects, is unclear. This is the first documented case of co-occurrence of ALK-EML4 and ER $\beta$  in LC.

## Key words

non-small cell lung cancer – estrogen receptors – ALK translocation – prognosis – treatment

## Úvod

Nemalobuněčný karcinom plic (non small cell lung cancer – NSCLC) zůstává nádorem s velmi špatnou prognózou, nicméně se vyčleňují jeho podtypy s biologickými charakteristikami, které mohou směřovat k úspěšné cílené léčbě. Estrogeny jsou steroidní hormony, které za normálních okolností ovlivňují řadu fyziologických funkcí v buňkách reprodukčního sys-

tému, ale mohou ovlivnit i kancerogenezi. Jejich účinek je dán vazbou na estrogenové receptory (ER), u nichž jsou rozeznávány 2 hlavní subtypy – ER $\alpha$  a ER $\beta$ . Expresie ER byla nalezena i v buňkách kostí, mozku, střeva, ledvin, v endotelu a dalších tkáních. Expresie ER v plicích byla poprvé popsána v roce 1982 [1]. V roce 1985 bylo poukázáno na expresi ER ve zdravé i nádorové tkáni a byla vyslovena hypotéza, že karcinom plic (lung cancer – LC) je hormon-dependentní tumor, což vedlo k úvaze o možnosti jeho terapeutického ovlivnění antiestrogeny [2]. Fúzní gen ALK-EML4 byl poprvé popsán u anaplastického lymfomu a jeho výskyt u NSCLC byl poprvé zjištěn v roce 2007 a vyskytuje se asi u 3–5 % těchto nádorů [3]. Tato mutace má prokazatelně onkogenní potenciál a stala se vhodnou strukturou pro reálnou cílenou léčbu. Popisujeme kazuistiku nemocné s generalizovaným plicním adenokarcinomem a současným výskytem ER exprese a ALK transformace v nádoru.

## Kazuistika

Prezentujeme případ 69leté pacientky, která byla vyšetřována pro generalizovaný tumor nejasného origa. V listopadu 2013 byl za pomoci video-asistované torakoskopie (VATS) z biopsie metastatického ložiska pleury diagnostikován generalizovaný plicní adenokarcinom TXN1M1a, stadium IV. Další vyšetření ukázalo nepřítomnost mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor

– EGFR) a pozitivitu EML4/ALK translokace, imunohistochemicky byla potvrzena také pozitivita ER $\alpha$ . Pro detekci ER byly použity zaječí monoklonální protilátky, klon SP1. Jednalo se o nekuřačku, s plicemi v minulosti neléčenou. Nemocné bylo ve spádovém zařízení podáno v 1. linii léčby šest cyklů chemoterapie ve složení cisplatina a vinorelbin a následně byla dispenzarizována. Kontrolní vyšetření pozitronovou emisní tomografií/výpočetní tomografií (PET/CT) v únoru 2015 ve srovnání se vstupním vyšetřením prokázalo stabilizaci onemocnění. V listopadu 2016 CT plic a břicha prokázala progresi onemocnění. Generalizace byla přítomna v lymfatických uzlinách mediastina a peritonea, levém plicním hilu, plicích a játrech. V levé plíci byla vícečetná ložiska velikosti 15–20 mm, metastatické ložisko v játrech v segmentu S8 mělo velikost 27 mm. Před odesláním na naši kliniku k dalšímu vyšetření a terapii bylo realizováno ještě ve spádu v lednu 2017 PET/CT vyšetření (obr. 1), kde byla popsána také mnohočetná generalizace do žaludku, pankreatu a skeletu. Pro dyspeptické potíže bylo doplněno gastroscopické vyšetření s nálezem přisedlého polypu, histologicky se jednalo o metastatický adenokarcinom (CK7+, TTF-1+ a napsin A+, EML4/ALK+). Mamografie byla negativní, hysteroskopie popsala sliznici normálního vzhledu bez vizuálních známek malignity, histologicky negativní. Na naší klinice bylo doplněno bronchoskopické vyšetření s obrazem vyklenutí zadní



Obr. 1. PET/CT zobrazení mnohočetného postižení žaludku, pankreatu a skeletu.





Obr. 2. Skiagram hrudníku, vlevo únor 2017, vpravo duben 2017.

stěny levého hlavního bronchu s nerovnou infiltrovanou sliznicí a stenóza levého dolního bronchu. Z biopsie histologicky ověřen adenokarcinom středně diferencovaný (CK7+, TTF1+, napsin A+, CD56-, *EML4/ALK+* ve 100 %), opět prokázána pozitivita ER. Pro vertigo a trvající dyspepsie s nauzeou a vomitem provedeno CT mozku s kontrastem, které bylo bez průkazu metastáz.

Vzhledem k pozitivitě ALK translokace bylo rozhodnuto o zahájení 2. linie léčby krizotinibem. Kontrolní skiagram hrudníku v březnu 2017 ukázal parciální regresi zastínění v oblasti levého plicního hilu ve srovnání se vstupním skiagramem. Pro podezření na nežádoucí účinky krizotinibu (zhoršení vertiga, hypacusis) musela být dávka snížena na 250 mg/den (od 31. března 2017). Byla doplněna ještě magnetická rezonance mozku, která neprokázala přítomnost nádoru. Poslední kontrola v naší pneumoonkologické ambulanci proběhla 11. dubna 2017.

Na skiagramu hrudníku byla zjištěna další regrese onemocnění (obr. 2). Na plánovanou ambulantní kontrolu se pacientka nedostavila a 16. května 2017 zemřela během krátké hospitalizace na plicním oddělení spádové nemocnice. Zde byla hospitalizována pro celkové zhoršení stavu s dominující neurologickou symptomatologií, která nebyla blíže vyšetřena. Čtyřleté přežití (overall survi-

val – OS) nemocné s generalizovaným adenokarcinomem plic je přesto možno považovat za terapeutický úspěch. Příčinou dyspeptických potíží mohla být poměrně vzácná generalizace do stěny žaludku, neurologické potíže nebyly vysvětleny.

### Diskuze

Vztah mezi expresí ER, koncentrací estradiolu v nádorové tkáni, pohlavím, velikostí tumoru, odpovědí na protinádorovou terapii a délkou OS je předmětem klinického výzkumu [4]. Úloha estrogenů v etiologii LC není zcela jasná a existuje řada studií s nejednoznačnými výsledky. Přesto se zdá, že může být exprese ER, resp. ER $\beta$  prognostickým ukazatelem. Schwartz et al popsal na souboru 280 pacientů expresi ER $\beta$  ve zdravé plicní tkáni (u 20 % vyšetřených) a jeho zvýšenou expresi v nádorové tkáni (u 61 % NSCLC, z toho u 70,3 % mužů a 58,3 % žen, u 77,7 % adenokarcinomů) [5]. Přítomnost ER $\alpha$  nebyla prokázána, exprese ER byla kvantitativně řádově nižší než u karcinomu prsu. U mužů s nádorem a pozitivitou ER bylo popsáno statisticky významně delší OS. Rovněž Atmaca et al popsal přítomnost vyšší exprese ER spojenou s delším mediánem OS metastatického NSCLC, a to 10,9 měsíce ve srovnání s pacienty s nízkou expresí ER, kde byl medián OS 5,0 měsíce ( $p = 0,03$ ), dalším příznivým faktorem bylo mužské po-

hlaví a věk < 75 let [6]. Naopak studie Skjevstada z roku 2016, provedená na souboru 335 pacientů, popsala zvýšenou koncentraci ER $\beta$  jako signifikantně negativní prognostický faktor [7]. Dalším faktorem byla zvýšená produkce aromatázy jako klíčového enzymu biosyntézy steroidních hormonů. Metaanalýza 11 studií však žádný vliv zvýšené exprese ER $\beta$  na prognózu NSCLC nepotvrdila, což mohlo být důsledkem odlišných metod použitých v jednotlivých studiích [8]. U novějších studií se blíže diferencují typy ER exprese a také různé podtypy NSCLC. U adenokarcinomu byla popsána silná cytoplazmatická i nukleární exprese ER (ve 49,4, resp. 48,5 %). Vyšší nukleární exprese ER byla asociována s výskytem mutací *EGFR* [9]. Tato exprese korelovala s delším časem do progresu (disease-free survival – DFS) u nemocných s *EGFR* mutacemi, zatímco u *EGFR* nemutovaných nádorů žádný prognostický vliv zjištěn nebyl [9,10]. Největší prospektivní studie z roku 2018 analyzovala soubor 981 pacientů s časnými stadii NSCLC po stránce exprese ER a exprese receptoru pro epidermální růstový faktor 2 (HER-2) [4]. U skvamózního LC byla zjištěna vyšší exprese ER $\alpha$  v cytoplazmě buněk ve srovnání s adenokarcinomem, zatímco adenokarcinom měl vyšší expresi receptoru HER-2. Nukleární exprese ER $\alpha$  byla zjištěna vyšší u žen, nekuřáček a adenokarcinomu. Příležitostné

kuřačky, pacientky po menopauze a pacientky s anamnestickým údajem užívání hormonální antikoncepce měly nižší expresi jaderných ER $\beta$  a celkově nižší expresi jaderných i cytoplazmatických progesteronových receptorů. Expresie cytoplazmatických ER $\alpha$  a jaderných ER $\beta$  byla u žen nižší než u mužů. Kuřáci měli expresi obou ER vyšší než nekuřáci, ale nižší celkovou expresi progesteronových receptorů než nekuřáci. Vyšší cytoplazmatická a jaderná expresie ER byla spojená s horším OS. Nižší expresie jaderného ER $\beta$  u žen po menopauze a žen anamnesticky užívajících hormonální antikoncepci podporuje estrogenovou hypotézu u LC [4]. Jiné studie ukazují, že cytoplazmatická a jaderná expresie ER je spojená s horším OS pouze při současné expresi aromatáz [11,12].

Otázkou je, jaké má zvýšená expresie ER u LC terapeutické konsekvence. Tuto možnost podporuje studie o působení inhibitoru aromatáz či antiestrogenů, které navodily *in vitro* redukci růstu buněk LC [13]. Některé práce uvádějí, že estrogen a ER mohou aktivovat kaskádu nerekceptorových tyrozinkináz a ovlivnit tak růst, proliferaci a apoptózu nádorové buňky *in vitro* i *in vivo* [14]. Bylo napsáno několik prací o funkčních vazbách mezi ER a EGFR, které vesměs ukazují vzájemnou stimulaci signalizace [14,15]. Kombinace antagonistů ER (tamoxifen) a tyrozinkinázového inhibitoru EGFR (gefitinib) snížila proliferaci buněk a růstu nádoru *in vitro* i *in vivo* a lze spekulovat, že by tato kombinace mohla potencovat účinek biologické léčby u adenokarcinomu plic s prokázanou expresí ER a mutací EGFR [14]. Je zřejmé, že hormonální rovnováhu ovlivňuje řada faktorů, jako je kouření, pohlaví, věk nebo typ nádoru, ale komplexní vztahy ER v plicích jsou určitě složitější. Například byly popsány ER spojené s G-proteiny, jejichž význam u LC je zatím zcela neznámý [16,17].

Značné rozdíly v jednotlivých závěrech studií s prokázanou expresí ER vedly k vzniku publikace Anderssona et al, zveřejněné v červenci 2017, která popsala detailní validaci 13 protilátek proti ER $\beta$ . Na nejednoznačných závěrech dosud publikovaných studií se podepsaly falešně pozitivní výsledky imunohistochemického vyšetření. Za specifickou protilátkou je považován pouze klon PPZ0506 [18].

ALK translokace se nachází v naprosté většině pouze u plicního adenokarcinomu. Nemocní jsou častěji nekuřáci mladšího věku, rasově není výskyt ovlivněn, častěji dochází k metastazování do mozku. Léčebně lze kromě krizotinibu využít řadu tyrozinkinázových inhibitorů ALK [19,20]. O interakcích ER a fúze ALK-EML4 nebo bodových mutací ALK zatím literatura chybí. Koincidence exprese ER a translokace ALK uvedená v naší kazuistice v dostupné literatuře doposud popsána nebyla.

## Závěr

Byl popsán případ dlouhého OS nemocné s generalizovaným NSCLC, u kterého byla potvrzena expresie ER a ALK translokace. ER jsou u LC zapojeny do komplexní sítě signálních drah a buněčných interakcí. K jejich specifickému uplatnění v léčbě budou potřebné další informace.

## Literatura

1. Chaudhuri PK, Thoms PA, Walker MJ et al. Steroid receptors in human lung cancer cytosols. *Cancer Lett* 1982; 16(3): 327–332.
2. Beattie CW, Hansen NW, Thomas PA. Steroid receptors in human lung cancer. *Cancer Res* 1985; 45(9): 4206–4214.
3. 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.
4. Cheng TD, Darke AK, Redman MW et al. Smoking, sex, and non-small cell lung cancer in steroid hormone receptors in tumor tissue (S0424). *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(7): 734–742. doi: 10.1093/jnci/djx260.
5. Schwartz AG, Prysak GM, Murphy V et al. Nuclear estrogen receptor beta in lung cancer: expression and sur-

val differences by sex. *Clin Cancer Res* 2005; 11(20): 7280–7287. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0498.

6. Atmaca A, Al-Batran SE, Wirtz RM et al. The validation of estrogen receptor 1 mRNA expression as a predictor of outcome in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2014; 134(10): 2314–2321. doi: 10.1002/ijc.28571.
7. Skjervstad K, Grindstad T, Rakae Khanekhenari M et al. Prognostic relevance of estrogen receptor  $\alpha$ ,  $\beta$  and aromatase expression in non-small cell lung cancer. *Steroids* 2016; 113: 5–13. doi: 10.1016/j.steroids.2017.11.010.
8. Ma L, Zhan P, Liu Y et al. Prognostic value of the expression of estrogen receptor  $\beta$  in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(2): 202–207. doi: 10.21037/tlcr.2016.04.04.
9. Nose N, Sugio K, Oyama T et al. Association between estrogen receptor-beta expression and epidermal growth factor receptor mutation in the postoperative prognosis of adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2009; 27(3): 411–417. doi: 10.1200/JCO.2008.18.3251.
10. Raso MG, Behrens C, Herynk MH et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors identifies a subset of NSCLC and correlates with EGFR mutation. *Clin Cancer Res* 2009; 15(17): 5359–5368. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0033.
11. Mah V, Marquez D, Alavi M et al. Expression levels of estrogen receptor beta in conjunction with aromatase predict survival in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 74(2): 318–325. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.03.009.
12. Márquez-Garbán DC, Chen HW, Goodglick L et al. Targeting aromatase and estrogen signaling in human non-small cell lung cancer. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1155: 194–205. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04116.x.
13. Márquez-Garbán DC, Mah V, Alavi M et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids* 2011; 76(9): 910–920. doi: 10.1016/j.steroids.2011.04.015.
14. Hsu LH, Liu KJ, Tsai MF et al. Estrogen adversely affects the prognosis of patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2015; 106(1): 51–59. doi: 10.1111/cas.12558.
15. Pietras RJ, Márquez-Garbán DC. Membrane-associated estrogen receptor signaling pathways in human cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13(16): 4672–4676. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1373.
16. Kolkova Z, Noskova V, Ehinger A et al. G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER, GPR 30) in normal human endometrium and early pregnancy decidua. *Mol Hum Reprod* 2010; 16(10): 743–751. doi: 10.1093/molehr/gaq043.
17. Jala VR, Radde BN, Harihabu B et al. Enhanced expression of G-protein coupled estrogen receptor (GPER/GPR30) in lung cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 624. doi: 10.1186/1471-2407-12-624.
18. Andersson S, Sundberg M, Pristovsek N et al. Insufficient antibody validation challenges oestrogen receptor beta research. *Nature Commun* 2017; 8: 15840. doi: 10.1038/ncomms15840.
19. Cappuzzo F, Moro-Sibilot D, Gautschi O et al. Management of crizotinib therapy for ALK-rearranged non-small cell lung carcinoma: an expert consensus. *Lung Cancer* 2015; 87(2): 89–95. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.010.
20. Wu J, Savooji J, Liu D. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 19. doi: 10.1186/s13045-016-0251-8.

# Aktuality z odborného tisku

## Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial

**Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D et al.**

*J Clin Oncol* 2018; *JCO*2017762591. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2591.



Souběžná chemoradioterapie (CHRT) a radioterapie s cetuximabem (cetux-RT) je aktuálně možností léčby lokálně pokročilého skvamózního karcinomu hlavy a krku. Dosud nebylo jasné, zda by přidání indukční chemoterapie před kombinaci cetux-RT mohlo zlepšit výsledky ve srovnání s konkomitantní CHRT. V této studii byli hodnoceni nemocní s pokročilým nemetastatickým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku s postižením lymfatických uzlin N2b, N2c nebo N3, pro které byla vhodná chemoterapie docetaxel, cisplatinou, fluorouracil (TPF). Pacienti byli náhodně zařazeni do ramene s aplikací tří cyklů TPF, po kterých následovala terapie cetux-RT vs. souběžná léčba karboplatinou/fluorouracilem a RT. V období let 2009–2013 bylo do studie zařazeno 370 pacientů. V indukčním rameni bylo zaznamenáno více případů neutropenie stupně 3 a 4 a současně bylo spojeno s úmrtím 6,6 % v souvislosti s terapií. Při mediánu sledování 2,8 let nebylo mezi oběma rameny zaznamenáno rozdílné přežití bez progresu v průběhu 2 let (CHRT 0,38 vs. TPF + cetux-RT 0,36; HR 0,93; 95% CI 0,73–1,20; p = 0,58). HR bylo pro lokoregionální kontrolu 0,98 (95% CI 0,74–1,3; p = 0,90) pro celkové přežití 1,12 (95% CI 0,86–1,46; p = 0,39). Výskyt vzdálených metastáz byl nižší v rameni TPF (HR 0,54; 95% CI 0,30–0,99; p = 0,05). Závěrem autoři uvádí, že indukční podání chemoterapie TPF a následně konkomitantní aplikace cetux-RT nezlepšily výsledky v porovnání s CHRT u populace pacientů s pokročilou cervikální lymfadenopatií při spinocelulárním karcinomem hlavy a krku.

## Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

**Manson JE, Cook NR, Lee IM et al.**

*N Engl J Med* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.



Nejsou zatím jednoznačná data, zda suplementace vitamínem D snižuje riziko malignity nebo kardiovaskulárních onemocnění. V této randomizované placebo kontrolované studii autoři provedli komparaci, v níž podávali cholekalciferol (vitamín D3) v dávce 2 000 IU/den a omega-3 mastné kyseliny v dávce 1 g/den mužům ve věku  $\geq 50$  let a ženám ve věku  $\geq 55$  let. Celkově bylo hodnoceno 25 871 účastníků, vč. 5 106 černé rasy. Během mediánu sledování 5,3 roku byla malignita diagnostikována u 1 617 účastníků (793 ve skupině s vitamínem D a 824 ve skupině s placebem; HR 0,96; 95% CI 0,88–1,06; p = 0,47). Kardiovaskulární příhoda se objevila u 805 účastníků (396 ve skupině s vitamínem D a 409 ve skupině s placebem; HR 0,97; 95% CI 0,85–1,12; p = 0,69). Při analýze sekundárních cílů výzkumu byl poměr rizik následující – u obecného úmrtí na malignitu (341 úmrtí) 0,83 (95% CI 0,67–1,02); úmrtí pro karcinom prsu 1,02 (95% CI 0,79–1,31); pro karcinom prostaty 0,88 (95% CI 0,72–1,07); pro kolorektální karcinom 1,09 (95% CI 0,73–1,62); pro kardiovaskulární příhody a koronární revaskularizaci 0,96 (95% CI 0,86–1,08); pro infarkt myokardu 0,96 (95% CI 0,78–1,19); pro cévní mozkovou příhodu 0,95 (95% CI 0,76–1,20); a pro úmrtí z kardiovaskulárních příčin 1,11 (95% CI 0,88–1,40). Při analýze úmrtí z jakékoli příčiny (978 úmrtí) byl poměr rizik 0,99 (95% CI 0,87–1,12). Nebylo zjištěno žádné zvýšené riziko hyperkalcemie nebo jiných nežádoucích účinků. Suplementace vitamínem D tak dle této studie nevedla k nižší incidenci invazivního karcinomu nebo kardiovaskulárních příhod než placebo.

## Atezolizumab and Nab-Paklitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer

**Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.**

*N Engl J Med* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.



Lokálně pokročilý nebo metastatický triple-negativní karcinom prsu je agresivní onemocnění se špatnou prognózou. V předchozích studiích bylo zjištěno, že nanopartikulární (nab)-paklitaxel vázaný na albumin může zvýšit protinádorovou aktivitu atezolizumabu. V této studii fáze III byly pacientky randomizovány v poměru 1 : 1 do ramene atezolizumab + nab-paklitaxel nebo do ramene placebo + nab-paklitaxel, léčba byla podávána do nepřijatelné toxicity nebo progresu onemocnění. Stratifikačním faktorem byla předchozí terapie taxanem, přítomnost jaterních metastáz a exprese PD-L1 na počátku onemocnění. Dvěma primárními

cílovými body bylo přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS). Každá skupina zahrnovala 451 pacientů (medián sledování 12,9 měsíce). Medián PFS onemocnění byl ve skupině atezolizumab + nab-paklitaxel 7,2 měsíce vs. 5,5 měsíce ve skupině léčené placebem + nab-paklitaxelem (HR pro progresi nebo úmrtí 0,80; 95% CI 0,69–0,92;  $p = 0,002$ ); u pacientů s PD-L1-pozitivním nádorem byl medián PFS 7,5 měsíce vs. 5,0 měsíce (HR 0,62; 95% CI 0,49–0,78;  $p < 0,001$ ). Medián OS byl 21,3 měsíce pro atezolizumab + nab-paklitaxel vs. 17,6 měsíce pro placebo + nab-paklitaxel (HR pro úmrtí 0,84; 95% CI 0,69–1,02;  $p = 0,08$ ); u pacientek s PD-L1-pozitivním nádorem byl medián OS 25,0 měsíce vs. 15,5 měsíce (HR 0,62; 95% CI 0,45–0,86). Nežádoucí účinky, které vedly k přerušení léčby, se vyskytly u 15,9 % pacientek, které dostávaly atezolizumab + nab-paklitaxel, a 8,2 % pacientek z druhé sledované skupiny. Dle závěru autorů kombinace atezolizumab + nab-paklitaxel prodloužila PFS u pacientek s lokálně pokročilým nebo metastatickým triple-negativním karcinomem prsu.

### Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504): A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial

Kayama T, Sato S, Sakurada K et al.

*J Clin Oncol* 2018; *JCO*2018786186. doi: 10.1200/JCO.2018.78.6186.



Celomozkové ozáření (whole brain radiotherapy – WBRT) je standardní léčbou vícečetných mozkových metastáz (brain metastases – BM), stereotaktická radiochirurgie (stereotactic radiosurgery – SRS) je však stále více preferována jako prevence kognitivní dysfunkce. Dosud však nebylo jednoznačné, zda je léčba SRS stejně efektivní jako WBRT. Do této analýzy byly zařazeni pacienti ve věku 20–79 let s výkonnostním skóre 0–2 a 3, pokud bylo způsobeno pouze neurologickým deficitem, a současně se  $\leq 4$  chirurgicky resekovanými BM s pouze jednou lézí velikosti  $> 3$  cm v průměru. Nemocní byli randomizováni do skupiny léčené WBRT nebo do ramene s aplikací SRS do 21 dnů po operaci. V období leden 2006 – květen 2014 bylo do ramene s aplikací WBRT zařazeno 137 a do druhého ramene 134 pacientů. Medián celkového přežití byl v obou skupinách 15,6 měsíce (HR 1,05; 90% CI 0,83–1,33;  $p$  (pro noninferioritu) = 0,027). Medián intrakraniálního PFS v rameni WBRT (10,4 měsíce) byl delší než u pacientů v rameni se SRS (4,0 měsíce). Poměr pacientů, u nichž se během následujících 12 měsíců nezhoršilo Mini-Mental score a stav výkonnosti, byl v obou skupinách stejný; nicméně 16,4 % pacientů v rameni WBRT zaznamenalo klinickou mentální dysfunkci stupně 2–4 po 91 dnech od zařazení do studie, zatímco u druhého ramene to bylo pouze 7,7 % pacientů ( $p = 0,048$ ). Efektivita SRS je noninferiorní WBRT a mohla by být standardní terapií u pacientů s max. 4 BM.

### Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer

Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al.

*N Engl J Med.* 2018; 379(20): 1926–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527.



Inhibitor cyklin-dependentní kinázy 4 a 6 (CDK4/6) palbociclib v kombinaci s fulvestrantem prodlužuje přežití bez progresu u pacientek s hormonálně pozitivním *HER-2* negativním pokročilým karcinomem prsu. V této studii byl hodnocen efekt kombinace palbociclib + fulvestrant u pacientek po předchozí endokrinní terapii. Celkem bylo randomizováno 521 nemocných, které dostávaly kombinaci fulvestrant + palbociclib nebo fulvestrant + placebo. Medián celkového přežití (overall survival – OS) 34,9 měsíce (95% CI 28,8–40,0) ve skupině palbociclib + fulvestrant a 28,0 měsíce (95% CI 23,6–34,6) ve skupině placebo + fulvestrant (HR 0,81; 95% CI 0,64–1,03;  $p = 0,09$ ; absolutní rozdíl 6,9 měsíce). U 410 pacientek s citlivostí po předchozí endokrinní terapii byl medián OS 39,7 měsíce (95% CI 34,8–45,7) ve skupině palbociclib + fulvestrant a 29,7 měsíce (95% CI 23,8–37,9) ve skupině placebo + fulvestrant (HR 0,72; 95% CI 0,55–0,94, absolutní rozdíl 10,0 měsíce). Medián trvání následné léčby byl u obou skupin podobný a medián do podání chemoterapie byl 17,6 měsíce ve skupině palbociclib + fulvestrant v porovnání s 8,8 měsíce ve skupině placebo + fulvestrant (HR 0,58; 95 % CI 0,47–0,73;  $p < 0,001$ ). U pacientek s hormonálně pozitivním *HER-2* negativním karcinomem prsu, které měly citlivost na předchozí endokrinní terapii, vedla léčba kombinací palbociclib + fulvestrant k delšímu OS než léčba kombinací placebo + fulvestrant.

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

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

# Animal-Type Melanoma – a Mini-Review Concerning One of the Rarest Variants of Human Melanoma

## Melanom animálního typu – velmi vzácná varianta lidského melanomu

Roncati L.<sup>1</sup>, Pisciole F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical and Surgical Sciences, Institute of Pathology, University Hospital of Modena, Italy

<sup>2</sup> Provincial Health Care Services, Institute of Pathology, Santa Maria del Carmine Hospital, Rovereto, Italy

Described for centuries in the equines, especially gray horses, as “equine melanotic disease”, it was later recognized in non-equine animal models and in humans, particularly on non UV-exposed skin. Animal-type melanoma, also known as pigmented epithelioid melanocytoma (PEM), is characterized by nodules and fascicles of epithelioid transformed melanocytes with pleomorphic nuclei and striking pigmentation, dendritic cells, numerous melanophages and, sometimes, lymphocytic infiltrate [1,2]. Up-to-date, only small series have been reported in humans and, therefore, its biological behavior remains unclear [3]. In 2010, Ludgate et al. examined the clinical behavior of 8 cases of equivocal and 14 cases of unequivocal PEM, concluding that it shows a propensity for regional nodal metastases [4]. By systematic review and meta-analysis of the English literature, in 2015, Vyas et al. have identified 190 cases of PEM. The median Breslow depth was 3.8mm, loco-regional recurrence was found in 15 cases, recurrence with distant metastases in 6 cases and death occurred in 5 patients [5]. Recently, Bax et al. have suggested that the tumor follows an indolent clinical course, with very low risk of spread beyond regional lymph nodes [6]. Given the complexity of the matter, Elder and Murphy proposed a histological categorization

of PEM and PEM-like lesions, with distinctive clinicopathological and biologic attitudes [7]. In this review, we briefly highlight the current information about this rare disease.

### Epithelioid blue nevus resembling PEM

It is a hyperpigmented, poorly circumscribed, dermal lesion, which shows heavily pigmented globular melanocytes, intermingled with hypopigmented spindle melanocytes. Commonly misinterpreted as classical blue nevus, in which markedly pigmented, bipolar, spindled cells are associated with a host-derived fibroblastic reaction, or as cellular blue nevus, a dermal-hypodermic benign neoplasm characterized by an alveolar or fascicular pattern of growth sometimes with neuronevoid aspects, or as PEM (see later); its exact identification is important because it is strongly associated with the Carney complex [8]. Conservative excision is generally recommended; moreover, affected patients (and their relatives) should be considered at risk for other diseases of the Carney complex, especially cardiac myxoma [8].

### PEM

Not associated with the Carney complex, it is quite similar to epithelioid blue nevus at scanning magnification,

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

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

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

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



**Dr. Luca Roncati, MD, PhD**  
Department of Medical and Surgical Sciences  
Institute of Pathology  
University Hospital of Modena  
Policlinico  
via del Pozzo, 71  
I-41124 Modena, Italy  
e-mail: emailmedical@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 17. 6. 2017

Accepted/Přijato: 1. 11. 2018

doi: 10.14735/amko2018463

but cytological atypia and sparse low mitogenicity are encountered by a careful histological inspection, exactly as observable in melanocytic tumors of uncertain malignant potential (MELTUMP) [9–11]. When epidermal pagetoid diffusion and overtly anaplastic nuclei are present, a diagnosis of

malignant melanoma with prominent pigment synthesis can be also proposed [2]. Although the tumor can be lethal given the depth of invasion according to Magro et al., it seems to be less aggressive than other usual or unusual vertical growth phase melanomas [1,2]. Local lymph nodes are often involved by metastases – lymph node sentinel biopsy is recommended and a wide re-excision (1–2 cm margins) must be performed. Follow-up, as in any case of invasive malignant melanoma, should be conducted [2].

### Tumoral melanosis mimicking PEM

It is a nodular cluster of melanophages, and it may represent a complete regression of a vertical growth phase melanoma or of a pigmented basal cell carcinoma [7]. In the radial and vertical growth phases, regression has negative impact on prognosis [12–16]; therefore, the follow-up should be very accurate since the lesion could be the result of a preceding, completely regressed melanoma [17–21].

A proper diagnostic framing is crucial in these controversial cases and a good histology in the hands of an expert dermatopathologist remains the most reliable diagnostic starting point. Moreover, a loss of expression of cAMP-dependent protein kinase type I-alpha regulatory subunit, an enzyme encoded

by the tumor-suppressor gene *PRKAR1A*, has been found in PEM, but not in common melanoma or other melanocytic lesions [22]. Therefore, it appears to have a great diagnostic value in helping to distinguish PEM from PEM-like lesions, which mimic the former histologically.

### References

- Zembowicz A, Carney JA, Mihm MC. Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(1): 31–40.
- Magro CM, Crowson AN, Mihm MC. Unusual variants of malignant melanoma. *Mod Pathol* 2006; 19(Suppl 2): 41–70. doi: 10.1038/modpathol.3800516.
- Mandal RV, Murali R, Lundquist KF et al. Pigmented epithelioid melanocytoma: favorable outcome after 5-year follow-up. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(12): 1778–1782. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181b94f3c.
- Ludgate MW, Fullen DR, Lee J et al. Animal-type melanoma: a clinical and histopathological study of 22 cases from a single institution. *Br J Dermatol* 2010; 162(1): 129–136. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09271.x.
- Vyas R, Keller JJ, Honda K et al. A systematic review and meta-analysis of animal-type melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(6): 1031–1039. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.016.
- Bax MJ, Brown MD, Rothberg PG et al. Pigmented epithelioid melanocytoma (animal type melanoma): an institutional experience. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(2): 328–332. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.029.
- Elder DE, Murphy GF. Melanocytic tumors of the skin. AFIP atlas of tumor pathology. 4th ed. Washington, DC: American Registry of Pathology 2010.
- Carney JA, Ferreiro JA. The epithelioid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(3): 259–272.
- Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Diagnostic approach to melanocytic lesion of unknown malignant potential. *Melanoma Res* 2016; 26(1): 91–92. doi: 10.1097/CMR.0000000000000215.
- Roncati L, Piscioli F, Pusioli T. SAMPUS, MELTUMP and THIMUMP – diagnostic categories characterized by uncertain biological behavior. *Klin Onkol* 2017; 30(3): 221–223. doi: 10.14735/amko2017221.
- Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Diagnostic disputes regarding atypical melanocytic lesions can be solved by using the term MELTUMP. *Turk Patoloji Derg* 2016; 32(1): 63–64. doi: 10.5146/tjpath.2015.01330.
- Roncati L, Piscioli F, Pusioli T. The significance of regression in thin melanoma of the skin. *Ir J Med Sci* 2018; 187(1): 95–96. doi: 10.1007/s11845-017-1612-1.
- Roncati L, Piscioli F, Pusioli T. Sentinel lymph node in thin and thick melanoma. *Klin Onkol* 2016; 29(5): 393–394.
- Roncati L, Piscioli F, Pusioli T. Current controversies on sentinel node biopsy in thin and thick cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(2): 506–507. doi: 10.1016/j.ejso.2016.09.014.
- Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Wisely choosing thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(1): e25. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.069.
- Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Higher predictive value of sentinel lymph node biopsy in patients with histological subcategorization of thin melanoma. *Int J Dermatol* 2017; 56(5): e93–e94. doi: 10.1111/ijd.13548.
- Roncati L, Piscioli F, Pusioli T. Surgical outcomes reflect the histological types of cutaneous malignant melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 31(6): e279–e280. doi: 10.1111/jdv.14023.
- Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Critical points of T1 stage in primary melanoma. *Melanoma Res* 2017; 27(4): 399. doi: 10.1097/CMR.0000000000000357.
- Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Nowadays a histological sub-typing of thin melanoma is demanded for a proper patient management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016; 69(11): 1563–1564. doi: 10.1016/j.bjps.2016.08.026.
- Roncati L, Pusioli T, Piscioli F. Thin melanoma: a generic term including four histological subtypes of cutaneous melanoma. *Acta Dermatovenereol Croat* 2016; 24(4): 169–174.
- Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Thin melanoma subtyping fits well with the American Joint Committee on Cancer staging system. *Melanoma Res* 2016; 26(6): 636. doi: 10.1097/CMR.0000000000000301.
- Zembowicz A, Knoepp SM, Bei T et al. Loss of expression of protein kinase a regulatory subunit 1alpha in pigmented epithelioid melanocytoma but not in melanoma or other melanocytic lesions. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(11): 1764–1775. doi: 10.1097/PAS.0b013e318057faa7.

# Influence of Gastrointestinal Flora in the Treatment of Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors

## Význam gastrointestinální flóry v léčbě nádorů pomocí checkpoint inhibitorů

Mendoza L.

IQVIA Solutions a.s., Praha

Gastrointestinal (GI) flora contains an immense number of bacteria (10<sup>14</sup>), what is considered ten times more than eukaryotic cells in the entire body, and represents a complex, dynamic and diverse collection of approximately 1 000–1 500 different microbial species [1]. The GI bacteria play an essential role in nutrition and food digestion and in the modulation of antitumor immunity [2,3]. Interestingly, some of the GI bacteria, such as *Bifidobacterium spp*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium spp*, *Salmonella ssp*, *Shigella flexeneri*, *Vibrio cholerae*, and *Escherichia coli* have shown preferential accumulation in tumors compared to normal organs [4]. The use of probiotics, living bacteria or other microorganisms, has been recognized for their health-promoting effects for more than a century due to their role in preventing and treating various diseases including some types of cancers [5]. The maintenance of epithelial integrity, alleviation of lactose intolerance, enhancement of production of vitamins, stimulation of cell-mediated immunity, IgA production, and detoxification of carcinogens are among the properties of the probiotics; their beneficial effects are often bacterial strain-specific [6,7].

Monoclonal antibodies targeting inhibitory immune checkpoint inhibitors (ICIs) (i.e. anti-PD-L1/PD-1 and anti-CTLA-4) have demonstrated clinical activity in several malignances, including

malignant melanoma (MM), renal cell carcinoma (RCC), non-small cell lung cancer (NSCLC), bladder cancer, head and neck squamous cell carcinoma, microsatellite instability-high colorectal carcinoma, Merkel cell carcinoma, and Hodgkin lymphoma; these antibodies have changed the practice of medical oncology in the last decade [8–10]. In MM and NSCLC for instance, up to 33% of unselected, previously treated patients and up to 45% of patients with PD-L1-positive tumors in the frontline setting achieve objective responses with the anti-PD-1 therapy [11,12]. However, there is still a significant number of patients who do not respond to such therapy and/or relapse after the response. Therefore, understanding the immune escape is crucial for applying the emerging treatment approaches that could enhance the efficacy of ICIs. There are several factors that may participate in the resistance to ICIs, both of immune origin, such as poor presentation and recognition of tumor antigens, recruitment of regulatory T-cells, unresponsiveness of T-cells, and non-immune origin, such as generation of neoantigens, derangement of the T-cell metabolism, genetic and epigenetic tumor changes, and angiogenesis. Into non-immune origin of resistance, we can also include the GI flora [13].

It has emerged from several recent human and animal studies that GI flora

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá 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.



Luis Mendoza, MD, PhD.  
IQVIA RDS Czech Republic s.r.o.  
Pernerova 691/42,  
186 00 Praha 8  
e-mail: luis.mendoza@iqvia.com

Submitted/Obdrženo: 4. 10. 2018

Accepted/Přijato: 14. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018465

dictates the efficacy of ICIs in cancer immunotherapy. The first observations reported that the use of antibiotics during the course of transplantation was associated with increased frequency of the graft versus host disease (GvHD). The type of used antibiotics seems to have a predictor role in GvHD-related mortality. In animal studies, investigators found that imipenem-cilastin treatment of mice with GvHD reproducibly resulted in shortened survival compared with mice treated with aztreonam [14].

Studies of patients with hematological malignancies who underwent allogeneic bone marrow transplantation suggested that the diversity of the fecal microbiome at baseline plays a role in relapse/progression, indicating the potential use of the GI flora as a biomarker [15].

Two recent papers published in Science further point out the importance of GI flora for the efficacy of PD-1-based immunotherapy. In one of these papers, French investigators found that antibiotic consumption inhibited the clinical benefit of PD-1 blockade in a mouse model and in patients with advanced RCC and NSCLC. The non-responding patients showed low levels of bacterium *Akkermansia muciniphila*. After fecal flora transplantation from cancer patients who responded to ICIs into germ-free (GF) or antibiotic-treated mice, the efficacy of antitumor effects of PD-1 was recovered [16]. In the second paper, American investigators reported that differential composition of the GI flora influences the therapeutic response to anti-PD-1 therapy in preclinical models. In experiments with MM patients on anti-PD-1 therapy, they demonstrated that patients with high abundance of favorable GI flora i.e., *Rumonococcaceae* and *Faecalibacterium* had a higher density of immune cells and markers of antigen processing and presentation compared to those with *Bacteroidales*, suggesting that the GI flora may modulate the antitumor response mediated by antigen presentation and improve the effector T-cell function in the periphery and in the tumor microenvironment [17]. The same French group conducted a retrospective analysis of RCC and NSCLC patients treated in prospective trials with anti-PD1/PD-L1 inhibitors alone or in combination with antibiotics. In RCC patients, antibiotic treatment was associated with a significantly increased rate of primary progressive disease (PD) compared with patients who did not receive the antibiotics (73 vs. 22%). Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were also significantly shorter in these patients (median PFS, 1.9 months vs. 7.4 months and median OS 17.3 vs. 30.6 months). In

NSCLC patients, antibiotic treatment was not associated with an increase in PD, but they had a significantly shorter median PFS (1.9 vs. 3.8 months) and median OS (7.9 vs. 24.6 months) compared to the non-antibiotic-treated patients. Similar results were obtained in patients treated with antibiotics within 60 days of starting therapy, suggesting that the results would be seen with an extended timeline [18]. Another retrospective study reported 80 metastatic RCC patients treated in prospective trials with PD1/PD-L1 inhibitors alone or in combination with antibiotics. The antibiotic-treated patients were defined as patients who received them up to 1 month prior to the first dose of ICIs. In the antibiotic-treated patients, PFS was significantly decreased compared to the patients who did not receive the antibiotics, 2.3 vs. 8.1 months. The OS also showed a negative trend in the antibiotic-treated patients, but the data was too immature to make conclusions [19]. Altogether, these results confirm that antibiotics might be deleterious to patients treated with ICIs.

Other interesting results have shown that the immune defect of CTLA-4 efficacy was overcome by gavage with *Bacteroides fragilis*, by immunization with *B. fragilis* polysaccharides, or by adoptive transfer of *B. fragilis*-specific T-cells. Moreover, fecal microbial transplantation from humans to mice confirmed that anti-CTLA-4 treatment of MM patients favored the outgrowth of *B. fragilis* with anticancer properties. This study revealed the immunostimulatory role of *Bacteroidales* in the CTLA-4 blockade [20]. Another prospective study enrolled 26 MM patients treated with ipilimumab. The GI flora composition was assessed using 16S ribosomal RNA gene sequencing at baseline and before each ipilimumab infusion. The results showed that the baseline GI flora predicted the clinical response in metastatic MM patients treated with ipilimumab, and patients whose baseline microbiota was enriched with *Faecalibacterium* genus and other Firmicutes had longer PFS and OS [21]. In animals previously treated with antibiotics and further recolonized

GI flora, the anti-CTLA-4 antibiotic-mediated anticancer responses were restored. This protection was associated with the capacity of *B. fragilis* to promote proliferation of ICOS+ regulatory T cells in the lamina propria, possibly via mobilizing plasmacytoid dendritic cells seen to accumulate and mature in mesenteric lymph nodes after *B. fragilis* monocolonization of GF mice treated with anti-CTLA4 antibody [22]. In agreement with such results and even more intriguing, another study in animals showed an unexpected role for commensal *Bifidobacterium* in enhancing antitumor activity, and its oral administration improved tumor control to the same degree as PD-L1-specific antibody therapy, with combination treatment nearly abolishing tumor outgrowth [23].

Based on these preliminary observations, it may be recapitulated that GI flora has a strong influence on the response to ICIs, although many questions about this relationship remain. Are certain antibiotics potentially more immunosuppressive than others? What is the mechanism whereby the GI flora communicates with the tumor microenvironment? What is the microbe or group of bacteria acting as immunostimulants, and would supplements with probiotics promote the antitumor immunity and the efficacy of ICIs? What is efficacy of ICIs in relation to different antibiotics and other antiviral and anti-fungal agents? Does GI flora have an impact in different tumors and in the use of ICIs as monotherapy or combined treatment? To answer all these questions, more preclinical studies and prospective clinical trials are strongly warranted.

## References

1. Qin L, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59–65. doi: 10.1038/nature08821.
2. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15(13): 1546–1558.
3. Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292(5519): 1115–1158.
4. Viaud S, Saccheri F, Mignot G et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013; 342(6161): 971–976. doi: 10.1126/science.1240537.
5. Yu AQ, Li L. The potential role of probiotics in cancer prevention and treatment. *Nutr Cancer* 2016; 68(4): 535–544. doi: 10.1080/01635581.2016.1158300.



6. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S et al. Health benefits of probiotics: a review. *Nutr* 2013; 2013: 481651. doi: 10.5402/2013/481651.
7. Bron PA, Tomita S, Mercenies A et al. Cell surface-associated compounds of probiotic lactobacilli sustain the strain-specific dogma. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16(3): 262–269. doi: 10.1016/j.mib.2013.06.001.
8. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(4): 252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
9. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27(4): 450–461. doi: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
10. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell* 2017; 168(4): 707–723. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
11. Ribas A, Hamid O, Daud A et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 2016; 315(15): 1600–1609. doi: 10.1001/jama.2016.4059.
12. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018–2028. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
13. Syn NL, Teng MW, Mok TS et al. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol* 2017; 18(12): e731–e741. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30607-1.
14. Shono Y, Docampo MD, Peled JU et al. Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Sci Transl Med* 2016; 8(339): 339ra71. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf2311.
15. Peled JU, Devlin SM, Staffas A et al. Intestinal microbiota and relapse after hematopoietic-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2017; 35(15): 1650–1659. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3348.
16. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359(6371): 91–97. doi: 10.1126/science.aan3706.
17. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359(6371): 97–103. doi: 10.1126/science.aan4236.
18. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018; 29(6): 1437–1444. doi: 10.1093/annonc/mdy103.
19. Derosa L, Routy B, Enot D et al. Impact of antibiotics on outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl): abstr. 462.
20. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350(6264): 1079–1084. doi: 10.1126/science.aad1329.
21. Chaput N, Lepage P, Coutzac C et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28(6): 1368–1379. doi: 10.1093/annonc/mdx108.
22. Pitt JM, Vétizou M, Gomperts Boneca I et al. Enhancing the clinical coverage and anticancer efficacy of immune checkpoint blockade through manipulation of the gut microbiota. *Oncoimmunology* 2016; 6(1): e1132137. doi: 10.1080/2162402X.2015.1132137.
23. Sivan A, Corrales L, Hubert N et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350(6264): 1084–1089. doi: 10.1126/science.aac4255.



## BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumab) je PRVNÍ A JEDINOU schválenou imunoterapií pro pacienty s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk (mMCC)<sup>1,2</sup>

V preklinických modelech ovlivňuje BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumab) vrozený i adaptivní imunitní systém<sup>4-6</sup>

Míra objektivní odpovědi na léčbu

62 % u dosud neléčených pacientů<sup>2</sup>

• (n=29; 95% CI: 42 – 79)

33 % u předléčených pacientů<sup>3</sup>

• (n=88; 95% CI: 23 – 44)

Dlouhodobá odpověď na léčbu

74 % předléčených pacientů pokračuje v léčbě přípravkem BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumab) déle než rok<sup>3</sup>

• (n=88; 95% CI: 53 – 87)

Zařazování pacientů do studie (kohorty s léčbou v 1. linii) stále pokračuje<sup>7</sup>

### Zkrácená informace o přípravku BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumabum)

**Název přípravku a složení:** BAVENCIO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Jeden ml koncentrátu obsahuje avelumabum 20 mg a další pomocné látky. Jedna injekční lahvička s 10 ml roztoku obsahuje avelumabum 200 mg a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek BAVENCIO je indikován v monoterapii pro léčbu dospělých pacientů s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk (MCC). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku BAVENCIO je 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny. Přípravek BAVENCIO by se měl podávat podle doporučeného plánu až do progresse onemocnění nebo nepříjatelné toxicity. Pacienti musí být před prvními 4 infuzemi přípravku BAVENCIO premedikováni pomocí antihistaminika a paracetamolu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  byly anemie (6,0 %), dyspnoe (3,9 %) a bolest břicha (3,0 %). Žávanými nežádoucími účinky byly nežádoucí reakce související s imunitou a reakce spojené s infuzí. Více informací v úplné verzi SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Pečlivě sledovat reakce spojené s infuzí a nežádoucí účinky související s imunitou. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacientky ve fertilním věku musí během užívání přípravku BAVENCIO a jeden měsíc po poslední dávce avelumabu používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Podávání avelumabu v těhotenství se nedoporučuje, pokud klinický stav ženy léčbu avelumabem nevyžaduje. Kojícím ženám by mělo být doporučeno, aby nekojily během léčby a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce v důsledku možných závažných nežádoucích účinků na kojené novorozence. **Interakce:** Nejsou očekávány. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Velikost balení:** 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo třídy I) s halobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odnímatelným plastovým víčkem. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku. **Registrační číslo:** EU/1/17/1214/001. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 08/2018. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

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

Před předepsáním léčivého přípravku, se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, které obdržíte na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

**REFERENCE:** 1. European Medicines Agency [Internet]. Public summary of opinion on orphan designation. EU/3/16/1781. What treatments are available? aktualizováno 14. prosince 2016; citováno 1. listopadu 2017. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2016/12/human\\_orphan\\_001884.jsp&mid=WC06b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2016/12/human_orphan_001884.jsp&mid=WC06b01ac058001d12b). 2. BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumab) SPC. Datum revize textu: 08/2018. 3. Kaufman HL et al. Durable responses to Avelumab (anti-PD-L1) in patients with Merkel cell carcinoma progressed after chemotherapy: 1-year efficacy update. Oral presentation at AACR, April 2017, Washington, D.C. Abstract No CT079. 4. Heery CR et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 587–98. 5. Hamilton G et al. Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. *Expert Opin Biol Ther.* 2017; 17(4): 515–523. 6. Boyerinas B et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody Avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(10): 1148–1157. 7. Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). Aktualizováno: listopad 2017 společnosti EMD Serono. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02155647>.

# Onkologie v obrazech

## Jaterní PECom (perivascular epitheloid cell tumor – nádor z perivaskulárních epiteloidních buněk) v diagnostických zobrazovacích metodách – kazuistika

Jankech J.<sup>1</sup>, Krejčí E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup>Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Dvaapadesátiletá pacientka s bohatou onkologickou rodinnou anamnézou, v dispenzární péči Masarykova onkologického ústavu pro mastopatii a syndrom dysplastických névů, po opakovaných excizích kůže s histologickým záchytem maligního melanomu. V rámci restagingu bylo provedeno ultrazvukové vyšetření břicha, které ukázalo vícečetný ložiskový proces jater. Bylo doplněno vyšetření výpočetní tomografií (computed tomography – CT) s kontrastní látkou detekující několik lézí v jaterním parenchymu. Největší léze v pravém laloku v segmentu VI velikosti asi 45 mm byla v arteriální (obr. 1A) i portovenózní (obr. 1B) fázi hypervaskularizovaná. Vzhledem k nejednoznačnému výsledku (dle syčení ložisek bylo zřejmé, že se nejedná o jaterní hemangiomy) pacientka podstoupila vyšetření magnetické

rezonancí (magnetic resonance imaging – MRI). Dle MRI jater vykazovalo již zmíněné ložisko v segmentu VI v různých sekvencích jiné vlastnosti než další menší ložiska, postkontrastně se výrazně nehomogenně sytilo od arteriální fáze (obr. 2A), s vymýváním kontrastu z centra, bez sytící se kapsuly, v hepatospecifické fázi (obr. 2B) bez známek akumulace kontrastní látky. Výsledek MRI mohl představovat různé nozologické jednotky v rámci diferenciální diagnostiky jako hepatocelulární karcinom, hypervaskularizovanou metastázu, zánětlivý pseudotumor či adenom. Proto byla doporučena histologická verifikace ložiska punkční biopsií pod ultrazvukovou kontrolou (obr. 3). Vzhledem k výsledku – hepatocelulární karcinom vyššího grade – byla indikována extraanatomická resekce jaterního ložiska segmentu VI



MUDr. Jakub Jankech

Oddělení radiologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: jakub.jankech@mou.cz

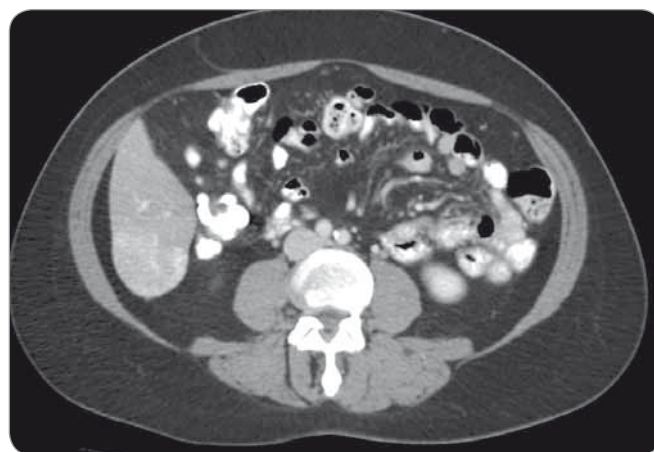
Obdrženo/Submitted: 15. 10. 2018

s resekci satelitů. Definitivní histopatologický závěr stanovil diagnózu – jaterní PECom (perivascular epitheloid cell tumor) čili nádor z perivaskulárních epiteloidních buněk, ostatní menší léze představovaly fokální nodulární hyperplazie.

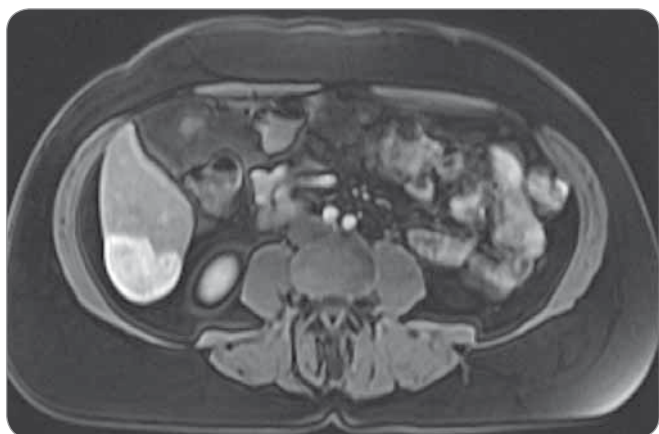
PEComy jsou relativně mladou diagnostickou jednotkou, patří do sku-



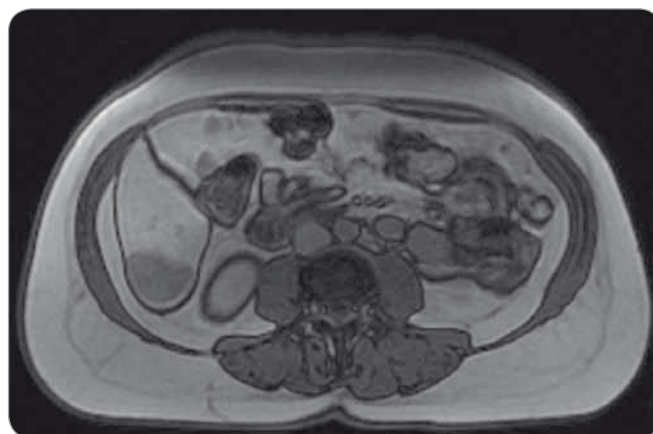
Obr. 1A. CT arteriální fáze.



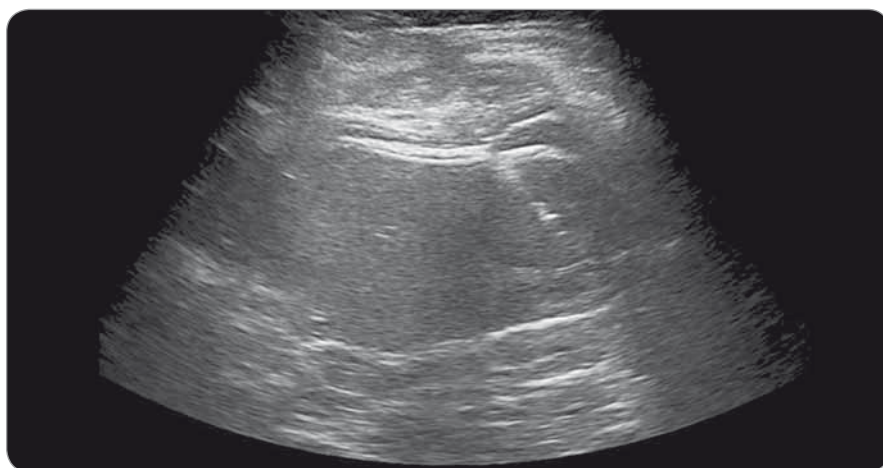
Obr. 1B. CT portovenózní fáze.



Obr. 2A. MRI T1 postkontrast.



Obr. 2B. MRI T2 postkontrast.



Obr. 3. Ultrasonografie biopsie.

piny vzácných mezenchymálních nádorů se společným morfolo­gickým podkladem. Mají obvykle benigní charakter, jsou však známé i případy ag-

resivního chování s tvorbou vzdálených metastáz. Příznivými prognostickými faktory jsou velikost nádoru (< 5–8 cm), nepřítomnost buněčných atypií, event.

atypických mitóz a nekrotéz. PEComy se vyskytují v různých anatomických lokalitách, predominantně u žen (4 : 1), objevují se v jakémkoliv věku, nejčastěji v 5. dekádě života. Některé jsou asocio­vány s tzv. komplexem tuberózní sklerózy.

Kazuistika poukazuje na úskalí diagnostiky jaterního PEComu. Ačkoliv je diagnóza stanovena imunohisto­patologicky, je tendence k determinaci diagnostických kritérií vycházejících z výsledku vyšetření zobrazovacích metod. Dosavadní výsledky vykazují široké spektrum radiologických nálezů. Proto je potřeba při hodnocení jaterních lézí diferenc­iálně diagnosticky pomýšlet i na tuto raritní skupinu tumorů. Správné hodnocení může zásadním způsobem změnit management následné péče o pacienta.

# RIXATHON®

## rituximab



## PŘÍSPĚJTE K DLOUHODOBÉ UDRŽITELNOSTI BIOLOGICKÉ LÉČBY

### Zkrácená informace o přípravku Rixathon

**Název přípravku:** Rixathon 100 mg; Rixathon 500 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje rituximabum 100 mg. Jedna 50 ml injekční lahvička obsahuje rituximabum 500 mg. **Indikace:** Nehodgkinské lymfomy. Chronická lymfocytární leukemie. Revmatoidní artritida. Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida. **Dávkování a způsob podání:** Přípravkem má být podáván pod pečlivým dohledem zkušeného zdravotnického pracovníka a v prostředí, kde je okamžitě dostupné úplné vybavení pro resuscitaci. Před každým podáním přípravku Rixathon je vždy třeba podat premedikaci, kterou tvoří antipyretikum a antihistaminikum. Pacienti by měli být pečlivě monitorováni s ohledem na možnost rozvoje syndromu z uvolnění cytokinů. U revmatoidní artritidy je doporučená dávka 1000 mg přípravku podaná intravenózní infuzí a následována druhou intravenózní infuzí 1000 mg o dva týdny později. U ostatních indikací je dávka 375 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu. Pro podrobný rozpis léčby u jednotlivých indikací - cyklů a forem léčby, rychlosti infuze, stejně jako pro specifické skupiny pacientů a další úplné informace k dávkování čtěte plnou verzi SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na myší bílkoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Aktivní, závažné infekce. Závažný útlum imunitního systému. Těžké selhání srdce nebo léčbou neupravené onemocnění srdce. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Upozornění se týkají těchto situací: Progresivní multifokální leukoencefalopatie. Reakce související s infuzí (syndrom z uvolnění cytokinů, syndrom nádorového rozpadu a anafylaktické či hypersenzitivní reakce). Srdeční poruchy. Hematologická toxicita. Infekce. Očkování. Infekce. Reaktivace hepatitidy B. Maligní onemocnění. Obsah sodíku. Pro úplné informace viz plná verze SPC. **Interakce:** Nemocní s protilátkami proti myším bílkovinám (HAMA) nebo proti chimérickým protilátkám (HACA) mohou mít hypersenzitivní nebo alergické reakce při podání jiných diagnostických nebo léčebných monoklonálních protilátek. K dispozici jsou pouze omezené údaje o možných interakcích s rituximabem. **Těhotenství a kojení:** Přípravek nemá být podáván těhotným ženám s výjimkou situace, kdy možný prospěch převáží potenciální riziko. Během léčby rituximabem by ženy neměly kojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Mohou se vyskytnout závratě po podání přípravku. **Nežádoucí účinky:** Bakteriální a virové infekce: sepse, pneumonie, febrilní infekce, herpes zoster, respirační infekce, plísnivé infekce, infekce neznámého původu, akutní bronchitida, sinusitida, hepatitida B1; neutropenie; febrilní neutropenie; anemie; trombocytopenie; pancytopenie; granulocytopenie; hypersenzitivita; angioedém; hyperglykémie; pokles hmotnosti; periferní edém; otok obličeje; vzestup LDH; hypokalcémie; přetěžie; hypetěžie; agitovanost; nespavost; vasodilatace; závratě; úzkost; poruchy slzení a konjunktivitida; tinitus; bolest uší; infarkt myokardu; arytmie; tachykardie; fibrilace síní; hypertenze; bronchospasmus; nauzea; zvracení; průjem; svědění; vyrážka; alopecie; horečka; zimnice; slabost; únava; bolest; pokles hladin IgG. **Druh obalu a velikost balení:** Injekční lahvička z čírého skla typu I, s pryžovou zátkou, obsahující 100 mg rituximabu v 10 ml nebo 500 mg rituximabu v 50 ml. Balení obsahuje 1 nebo 2 nebo 2 nebo 3 injekční lahvičky. 50 ml injekční lahvička: Injekční lahvička z čírého skla typu I, s pryžovou zátkou, obsahující 500 mg rituximabu v 50 ml. Balení obsahuje 1 nebo 2 injekční lahvičky. **Doba použitelnosti:** Neotevřená lahvička 3 roky. Chemická a fyzikální stabilita přípravku naředěného v 0,9% roztoku chloridu sodného po dobu 30 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a následně pak po dobu 12 hodin při pokojové teplotě (≤25 °C). Po naředění v 5% roztoku glukózy po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně pak po dobu 12 hodin při pokojové teplotě (≤25 °C). **Připravený roztok by měl být po naředění použit okamžitě.** Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím v zodpovědnosti uživatele a za normálních okolností by doba neměla překročit 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud nebyl roztok naředěn za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C), vnitřní obal v krabičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH; Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/17/1185/001, EU/1/17/1185/002, U/1/17/1185/003, EU/1/17/1185/004. **Datum registrace:** 16.6.2017. **Datum poslední revize textu:** 06.2017.

**Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Před předepsáním léku se, prosím, seznáme s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.**

Dovolujeme si Vás upozornit, že na základě rozhodnutí společnosti Sandoz s.r.o. je přípravek RIXATHON uváděn na trh v České republice a hrazen ze zdravotního pojištění výlučně pro použití k léčbě pacientů v indikacích Chronická lymfocytární leukemie (CLL) a Revmatoidní artritida (RA).

Sandoz, s.r.o., Gemini, budova B  
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4  
tel.: +420 225 775 111, fax.: +420 225 775 222  
web: [www.sandoz.cz](http://www.sandoz.cz), e-mail: [office.cz@sandoz.com](mailto:office.cz@sandoz.com)

**SANDOZ** A Novartis  
Division

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

## REDAKČNÍ RADA

### Výkonná redakční rada (Brno)

#### vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek  
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.  
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

#### Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno  
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice  
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava  
MUDr. Otakar Bednařík, Brno  
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha  
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha  
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc  
doc. MUDr. Luboš 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

#### Čestní členové redakční rady

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

#### výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

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

prof. MUDr. Jan Klusterský, Brusel  
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha  
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno  
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

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

doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville  
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha  
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha  
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové  
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno  
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň  
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava  
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno  
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno  
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., Brno  
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno  
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava  
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](http://www.linkos.cz) nebo [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

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

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

Odpovědná redaktorka: Mgr. Barbora Ševčíková, e-mail: [barbora.sevcikova@ambitmedia.cz](mailto:barbora.sevcikova@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 2018 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném a objednávky předplatitelů: [www.centram.cz](http://www.centram.cz)

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Pavel Doležal, e-mail: [pavel.dolezal@ambitmedia.cz](mailto: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](mailto:klinickaonkologie@mou.cz)  
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz).

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

Toto číslo vychází 13. 12. 2018

## POMÁHÁME TAM, KDE JE POTŘEBA

Lokalizace nádoru  
u mCRC\* je důležitá  
při volbě antiEGFR terapie.<sup>1,2</sup>

Erbitux® + FOLFOX nebo FOLFIRI je jedinou terapií v 1. linii léčby mCRC RAS wt\*, která v klinických studiích fáze III konzistentně prokazuje signifikantní benefit v parametru celkového přežití u pacientů s levostranným primárním nádorem oproti chemoterapii s bevacizumabem.<sup>#1-5</sup>

ALWAYS CURIOUS

**IMAGINE**  
THE NEXT 350 YEARS

### ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok

#### Zkrácená informace o přípravku

**Léčivá látka:** cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m<sup>2</sup>, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžitě a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychium). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8°C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** MerckKGaA, Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

Studie FIRE-3 nesplnila primární cíl zlepšení míry celkové odpovědi na léčbu (ORR) založené na hodnocení investigátorů u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem vykazujícím expresi onkogenu KRAS divokého typu (na exonu 2).<sup>6</sup> Studie CALGB/SWOG 80405 nesplnila primární cíl signifikantního zlepšení celkového přežití (OS) ve studijním rameni cetuximab + chemoterapie u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem vykazujícím expresi onkogenu KRAS divokého typu (na exonu 2).<sup>7</sup> Erbitux® je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR; Epidermal Growth Factor Receptor) a vykazujícím geny RAS divokého typu: a) v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, b) v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, c) jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a kteří nesnáší irinotekan.<sup>8</sup>

\*mCRC RAS wt: metastazující kolorektální karcinom vykazující expresi nemutovaného onkogenu RAS; FOLFIRI<sup>3,4</sup> nebo FOLFOX<sup>6</sup>

**Reference:** 1. Holch JW et al. Eur J Can 2017;70:87-98. 2. Arnold D et al. Ann Oncol 2017; epub 12 Apr 2017. 3. Tejpar S et al. JAMA Oncol 2016; epub 10 Oct 2016. 4. Venook AP et al. Oral presentation at ESMO 2016. 5. Qin S et al. ASCO GI 2017 (Abstract No. 683). 6. Heinemann V et al. Lancet Oncol 2014; 15:1065-1075. 7. Venook AP et al. JAMA 2017; 317:2392-2401. 8. Erbitux SPC, datum poslední revize textu: 06/2014.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4

Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307, www.merck.cz, www.merck.com

**MERCK**

# BOJUJEME S NÁDOROVÝMI ONEMOCNĚNÍMI

Pacienti jsou v centru  
všeho, co děláme.  
Inspirují nás.  
Motivují nás.



Bristol-Myers Squibb je globální biofarmaceutická společnost zaměřující se na vývoj inovativních způsobů léčby a podporu biofarmaceutického výzkumu.

**Naším posláním je objevovat, vyvíjet a dodávat moderní léky, které pomáhají pacientům zvítězit nad nádorovými onemocněními.**

Náš závazek vyvíjet inovativní léky je tak silný jako vůle pacientů bojovat proti závažným onemocněním. Naši vědci se snaží objevit další generaci léků, které dávají pacientům naději. Nakonec bude náš úspěch měřen jedinou věcí: jak dokážeme změnit životy pacientů.