

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Zhubné nádory penisu – diagnostika a liečba

Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem v léčbě časných stadií karcinomu penisu

Vliv velikosti nádorové masy a stavu p16 na léčebné výsledky – dosažení kompletní remise u prospektivně sledovaných pacientů s nádory orofaryngu



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



DŮVOD 10

GIOTRIF®

## v 1. linii léčby významně zvýšil PFS, TTF a ORR

ve srovnání s TKI 1. generace gefitinibem<sup>6</sup>

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

#### Reference:

1. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:830-838. 2. Yang JCH et al. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2103-2110. 3. Hirsch V et al. Poster č. 369 prezentovaný na výroční konferenci American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, IL, USA; 3. - 7.6.2016. 4. Sequist LV et al. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-3334. 5. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 6. Park K et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589. 7. Soria JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):897-907. 8. Schuler M et al. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):380-390. 9. Yang JC et al. *Clin Oncol.* 2013;31(27):3342-3350. 10. Wu et al. Poster prezentovaný na kongresu ESMO; Madrid, Španělsko; 26. - 30.9.2014. 11. Paz-Ares L et al. *Annals of Oncology.* 2017; doi:10.1093/annonc/mdw611. 12. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-151. 13. Wu SG et al. *Oncotarget.* 2016; 7(11):12404-12413. 14. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 15. Fuokua M et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:2866-2874. 16. Khazin S et al. *Oncologist.* 2014;19(7):774-779. 17. Solca F et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;343(2):342-350. 18. Souhrn údajů o přípravku Giotrif® (afatinib), 28/06/2018. 19. Souhrn údajů o přípravku IRESSA® (gefitinib), 2014. 20. Souhrn údajů o přípravku TARCEVA® (erlotinib), 2014.

#### Zkrácená informace o přípravku Giotrif:

**Název přípravku:** Giotrif 20 mg potahované tablety, Giotrif 30 mg potahované tablety, Giotrif 40 mg potahované tablety, Giotrif 50 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibu dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů • dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI; • s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se skvamózní histologií progredujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez jídla. Jídlo nesmí být konzumováno nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresse onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je expozice afatinibu zvýšena. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a v případě netolerance upravte dávku. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiaroiik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiaroiika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroiika musí mít pacienti pohotové k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjmovité stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených Giotrifem byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažná bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči Giotrifu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevenými příznaky intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevyvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současné užívání silných inductorů P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, neflínarivu, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné inductorů P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo těžceky tečované a dalších) mohou snížit expozici Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody se vztahem ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a spartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, svalové spazmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7% pacientů léčených afatinibem. U pacientů užívajících Giotrif 40 mg byly pozorovány převážně přechodné abnormality jaterních testů (včetně zvýšení ALT a AST), která nevedla k vysazení léčby. Zvláštní opatření pro uchovávání: Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. Datum poslední revize textu: 28/06/2018. Držitel rozhodnutí o registraci: Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. Registrační č.: Giotrif 20 mg U/11/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/11/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/11/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/11/13/879/012. Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

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

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

# 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  
Imunoonkologie  
Personalizovaná medicína v onkologii  
Lokální aplikace protinádorových léčiv a vakcín  
Nežádoucí účinky protinádorové léčby  
Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba  
Nutriční podpora v onkologii  
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, imunoonkologie, 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)



# Pro pacienty s R/R CLL od 1. 8. 2018 hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění.<sup>2</sup>

IMBRUVICA je v monoterapii indikována k léčbě dospělých pacientů s:

- relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk (MCL),
- chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří dosud nebyli léčeni, v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem u pacientů, kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii,
- Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemo-imunoterapie.<sup>1</sup>

**imbruvica™** ▼  
(ibrutinib) tvrdé tobolky

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMBRUVICA 140 mg

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. ÚČINNÁ LÁTKA: ibrutinib. **LÉKOVÁ FORMA:** tvrdá tobolka. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** léčba v monoterapii dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk (MCL); léčba v monoterapii dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL); léčba v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) dospělých pacientů s CLL, kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii; léčba v monoterapii dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemoimunoterapie. **DAVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pro léčbu MCL je 560 mg (4 tobolky) 1x denně. Doporučená dávka pro léčbu CLL buď v monoterapii nebo v kombinaci je 420 mg (3 tobolky) 1x denně. Doporučená dávka pro léčbu WM je 420 mg (tři tobolky) jednou denně. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Dávku je nutné omezit na 280 mg 1x denně (2 tobolky) v případě, že je přípravek užíván společně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, krizotinib, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron, dronedaron). Dávku přípravku je nutné omezit na 140 mg 1x denně (1 tobolka) nebo vysadit až na 7 dní v případě, že je užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, indinavir, neflavin, ritonavir, sakvinavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol, nefa-zodon, kobicicistat, vorikonazol a posakonazol). Nesmí se užívat s grapefruitovou šťávou nebo plody pomerančovníku hořkého (inhibice CYP3A4). Léčbu přerušit při každém novém výskytu nebo zhoršení nehematologické toxicity na stupeň  $\geq 3$ , neutropenie s infekcí nebo horečkou na stupeň 3 nebo vyšší nebo hematologických toxicit stupně 4. Jakmile projevy toxicity ustoupí na 1. stupeň nebo k výchozímu stavu (uzdravení), může být léčba přípravkem obnovena v počáteční dávce. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE: Porucha funkce ledvin:** Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) lze podávat přípravek pouze tehdy, pokud přínos léčby převáží její rizika, a u pacientů jsou pečlivě sledovány známky toxicity. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 280 mg denně (2 tobolky). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 140 mg denně (1 tobolka). Podávání přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) se nedoporučuje. **KONTRAIKADIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Použití přípravku s obsahem třezalky tečkované (Hypericum perforatum). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ: Příhody související s krvácením:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny hemoragické příhody s trombotyopenií i bez ní. Mezi tyto příhody patří drobné krvácivé příhody (kontuze, epistaxe, petechie); a velké krvácivé příhody (včetně gastrointestinálního krvácení, intrakraniálního krvácení a hematurie). Warfarin a další antagonisté vitamínu K se nemají podávat současně s přípravkem IMBRUVICA. Je třeba vyhnout se některým

doplňkům stravy, jako jsou rybí olej a přípravky obsahující vitamin E. Podávání přípravku je třeba přerušit na dobu alespoň 3 - 7 dnů před operací a po operaci v závislosti na druhu chirurgického zákroku a riziku krvácení. **Leukostáza:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy leukostázy. Vysoký počet cirkulujících lymfocytů ( $>400\,000/\mu\text{l}$ ) může vést ke zvýšení rizika. Zvažte dočasné přerušení léčby přípravkem. Pacienty je třeba pečlivě sledovat. Zajistěte podpurnou péči, včetně hydratace a/nebo cytoredukce, pokud je indikována. **Infekce:** U pacientů má být sledován výskyt horečky, neutropenie a infekce, a dle indikace má být zahájena odpovídající protinfekční terapie. U pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí zvažte profylaxi podle standardů péče. Lékaři by měli uvažovat o progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) při diferenciální diagnóze u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky. **Cytopenie:** U pacientů léčených přípravkem byly hlášeny cytopenie stupně 3 nebo 4 vzniklé při léčbě (neutropenie, trombocytopenie a anemie); 1x měsíčně kontrolujte krevní obraz. **Srdceční arytmie:** U pacientů léčených přípravkem byly hlášeny případy fibrilace síní, flutteru síní, a to zejména u pacientů s kardiálními rizikovými faktory, hypertenzí, akutní infekcí a fibrilací síní v anamnéze. Pacienty je třeba pravidelně klinicky sledovat kvůli přítomnosti srdeční arytmie. U pacientů s fibrilací síní v anamnéze, kteří vyžadují anti-koagulační léčbu, je nutné zvážit možnost alternativní léčby k přípravku IMBRUVICA. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji fibrilace síní na základě léčby přípravkem IMBRUVICA, je třeba provést pečlivé zhodnocení rizika tromboembolického onemocnění. U pacientů s vysokým rizikem, a u nichž není možné použít alternativní léčbu, je nutné zvážit přísně kontrolovanou léčbu antikoagulanty. U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ventrikulární tachyarytmie. Podávání přípravku IMBRUVICA musí být dočasně přerušeno a před možným novým zahájením terapie musí být provedeno důkladné zhodnocení poměru rizik a přínosů. **Syndrom nádorového rozpadu:** V souvislosti s léčbou přípravkem IMBRUVICA byl hlášen syndrom nádorového rozpadu. Riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu se vyskytuje u pacientů, kteří mají velkou masu nádoru před léčbou. Pacienty je třeba pečlivě sledovat a přijmout náležitá preventivní opatření. **Nemelanomový karcinom kůže:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly častěji hlášeny nemelanomové karcinomy kůže ve srovnání s srovnávacím způsobem léčby ILD. Virová reaktivace: U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ILD. U pacientů je třeba sledovat rozvoj plicních příznaků svědčících o ILD. Pokud se příznaky rozvinou, je třeba přerušit léčbu přípravkem IMBRUVICA a odpovídajícím způsobem léčit ILD. **Virová reaktivace:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy reaktive hepatitidy B. Stav viru hepatitidy B (HBV) musí být zjištěn před zahájením terapie přípravkem IMBRUVICA. U pacientů s pozitivním výsledkem testů na infekci HBV je doporučena konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou HBV. Jestliže mají pacienti pozitivní serologii hepatitidy B, musí být před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA konzultován hepatolog a pacient musí být sledován

a léčen v souladu s místními léčebnými postupy pro prevenci reaktive hepatitidy B. **INTERAKCE: Lékové interakce:** je třeba vyhnout se současnému užívání přípravku IMBRUVICA se silnými inhibitory CYP3A4 a silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné podání lze zvážit pouze v případě, že prospěch z léčby zcela převáží možná rizika. V případě, že je nezbytné použít středně silný nebo silný induktor CYP3A, je nutné pacienty pečlivě sledovat na příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA. Jestliže je nutné použít induktor CYP3A4, je třeba pacienty pečlivě sledovat na příznaky nedostatečné účinnosti. Pro zamezení potenciálních interakcí v GI traktu je třeba užívat substráty P-gp s úzkým terapeutickým rozmezím, jako například digoxin, nejméně 6 hodin před podáním nebo 6 hodin po podání přípravku IMBRUVICA. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku proto musí během léčby přípravkem a další 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. Přípravek se nemá používat během těhotenství. Kojení má být během léčby přípravkem přerušeno. Nejsou dostupné žádné údaje o účinnosti ibrutinibu na fertilitu u člověka. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ( $\geq 20\%$ ) byly průjem, neutropenie, krvácení, muskuloskeletální bolest, nauzea, vyrážka a pyrexie. Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ( $\geq 5\%$ ) byly neutropenie, pneumonie, trombocytopenie a febrilní neutropenie. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **PŘEDAVKOVÁNÍ:** Neexistuje žádné specifické antidoto. Pacienty, kteří užijí větší množství přípravku, než je doporučená dávka, je třeba pečlivě sledovat a poskytovat jim vhodnou podpurnou léčbu. **BALENÍ:** Každá krabička obsahuje jednu lahvičku obsahující buď 90 nebo 120 tvrdých tobolek. **SKLADOVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/14/945/001 (90 tvrdých tobolek), EU/1/14/945/002 (120 tvrdých tobolek). **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 23/08/2018. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v monoterapii u léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, o uhradě v dalších indikacích dosud nebylo rozhodnuto. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: Janssen-Cilag s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinoňovice, Česká republika. Tel: +420 227 012 227; www.janssen.cz

\*Prosím, všimněte si změny v zkrácené informaci o přípravku.

Hlásit nežádoucí účinky a závady v jakosti léčivého přípravku je důležité. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby je hlásili prostřednictvím kontaktu společnosti uvedených v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference:  
1. Souhrn údajů o přípravku IMBRUVICA. Revize textu: 23/08/2018  
Datum přípravy: 09/2018  
2. Imbruvica, Rozhodnutí SUKL543768\_2017

Přípravek IMBRUVICA byl vyvinut ve spolupráci se společností Pharmacyclics. Společnost Janssen-Cilag s.r.o., zástupce držitele rozhodnutí o registraci (Janssen-Cilag International NV, Belgie) v České republice, je zodpovědná za obsah tohoto materiálu.

**pharmacyclics**  
An AbbVie Company

© Pharmacyclics 2015

**janssen**

© Janssen Pharmaceutica NV 2015

PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson

## Karcinom penisu – podceňovaná diagnóza?

Karcinom penisu patří ve vyspělých zemích mezi vzácné diagnózy s incidencí kolem 1/100 000 obyvatel. Vyšší incidence je v méně rozvinutých oblastech v Africe, Asii a Jižní Americe, kde může dosahovat až 10 % ze všech malignit. Incidence v ČR se v průběhu posledních 20 let podstatně nemění. V roce 2016 bylo zaznamenáno 100 nových případů, z toho 71 bylo ve stadiu I a II, 19 ve stadiu III a IV a u 10 pacientů nebylo stadium určeno. Co je však alarmující, 43 pacientů ve stejném roce na karcinom penisu zemřelo, takže poměr mortalita/incidence dosahuje 43 % [1]. Pětileté přežití je v ČR pod evropským průměrem [2]. Je to jeden z důvodů, proč by se měla tomuto onemocnění věnovat větší pozornost.

Rozsáhlý přehledový článek autorů Mriňáková et al *Zhubné nádory penisu – diagnostika a léčba se komplexně zabývá problematikou karcinomu penisu od epidemiologie, etiologie, patologie, klinického obrazu a diagnostiky po celou škálu léčebných možností. Výběr léčby závisí na velikosti tumoru, histologii, stadiu a gradingu, lokalizaci a preferenci pacienta. Závažným prognostickým faktorem je zejména přítomnost a rozsah postižení regionálních uzlin a chirurgický staging je vyžadován i u malých nádorů se střední nebo špatnou diferenciací. Dalším významným tématem je*

orgán zachovávající léčba u časných stadií, protože i parciální amputace penisu má negativní dopad na kvalitu života pacientů. Karcinom penisu má vrchol výskytu ve věku kolem 70 let, ale celá řada pacientů je v mladších věkových kategoriích a zachování plnohodnotného sexuálního života je pro ně velmi důležité. V penis zachovávající léčbě se uplatňuje celá řada metod, většina je však vhodná pouze pro velmi malé superficiální léze. Nejširší možnosti poskytuje radioterapie, především intersticiální brachyterapie, kterou se zabývá článek *Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem v léčbě časných stadií karcinomu penisu z našeho pracoviště v Hradci Králové. Ale i zevní radioterapie se uplatňuje jak v léčbě primárního tumoru, tak především u chirurgicky neřešitelné tříselné nebo pánevní lymfadenektomie. Chemoterapie má roli především v paliativní léčbě, event. jako potenciace zevní radioterapie. Léčba karcinomu penisu se řídí mezinárodními doporučeními – National Comprehensive Cancer Network, European Society of Medical Oncology nebo European Association for Urology. Ale ke správné volbě adekvátní léčby šité na míru individuálnímu pacientovi je nezbytná jeho prezentace na multidisciplinárním semináři, už proto, že se jedná o vzácnou diagnózu.*

Historie brachyterapie u nás je nerozlučně spjata s osobností prim. MUDr. Hany Stankušové, CSc. V důsledku jejího působení jsme začali s brachyterapií s nízkým dávkovým příkonem karcinomu penisu a manuálním afterloadingem s iridiovými zářiči na Ústavu radiční onkologie v Praze v 90. letech minulého století. Zkušenosti jsme využili při přechodu na brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem na Klinice onkologie a radioterapie v Hradci Králové, byť bylo nutné řešit nové otázky spojené s novou technologií a naše technika se vyvíjela podle principu „learning curve“.

Optimální léčba karcinomu penisu není triviální téma a podmínkou jejího úspěchu ve smyslu kontroly nádoru a kvality života pacientů je těsná multidisciplinární spolupráce s využitím všech dostupných diagnostických i léčebných postupů.

*prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.  
Klinika onkologie a radioterapie  
LF UK a FN Hradec Králové*

### Literatura

1. Novotvary 2016, ÚZIS ČR, Praha. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman M et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EU-ROCCARE-5-a population based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 23–34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.



Vyhlášení výsledků soutěže

# O NEJLEPŠÍ PRÁCI V ROCE 2018

publikovanou v časopise **Klinická onkologie**

Soutěž uspořádala redakční rada časopisu Klinická onkologie, oficiálního časopisu České onkologické společnosti ČLS JEP a Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS, spolu s nakladatelem, společností Ambit Media, a. s.

Vítězi soutěže se stali

**v kategorii Původní práce**

**Ondrus D., Ondrusova M., Suchansky M.**

za práci

Recent Trends in Survival of Testicular Cancer Patients –  
Nation-wide Population Based Study

Klin Onkol 2018; 31(2): 137–142

**v kategorii Přehled**

**Petera J.**

za práci

Kontroverze protonové terapie u nádorů centrálního  
nervového systému

Klin Onkol 2018; 31(1): 24–27

**a v kategorii Kazuistika**

**Šimůnek R., Adámková-Krákorová D., Šefr R., Fait V.**

za práci

Resekce sarkomu dutiny břišní, pánve a retroperitonea

Klin Onkol 2018; 31(3): 230–234

Redakce bude kontaktovat první autory.

Ceny budou předány na slavnostním večeru, který se bude konat při příležitosti pořádání XLIII. Brněnských onkologických dnů a XXXIII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky dne 11. 4. 2019.

**Vítězům blahopřejeme!**

# Obsah | Contents

## Editorial

<b>Karcinom penisu – podceňovaná diagnóza?</b>	<b>5</b>
--	----------

## PŘEHLEDY | REVIEWS

<b>Extrakraniální stereotaktická radioterapie – přehled současných indikací</b>	<b>10</b>
---	-----------

Stereotactic Body Radiotherapy – Current Indications

Burkoň P., Slávik M., Kazda T., Pospíšil P., Procházka T., Vrzal M., Šlampa P.

<b>Mají subtypy HER2 pozitivního karcinomu prsu význam pro klinickou praxi?</b>	<b>25</b>
---	-----------

Is There a Benefit of HER2-Positive Breast Cancer Subtype Determination in Clinical Practice?

Kolářová I., Vaňásek J., Odrážka K., Dušek L., Šinkorová Z., Hlávka A., Štuk J., Stejskal J., Dvořáková D., Sákra L., Mergancová J., Vilasová Z.

<b>Zhubné nádory penisu – diagnostika a léčba</b>	<b>31</b>
---	-----------

Malignant Tumors of the Penis – Diagnostics and Therapy

Mriňáková B., Ondrušová M., Švantnerová M., Ondruš D.

<b>Plazmocelulární leukemie – zapomenutá nemoc</b>	<b>40</b>
--	-----------

Plasma Cell Leukemia – the Forgotten Disease

Žárská M., Vrábek D., Bezděková R., Štokr M., Jarošová M., Adam Z., Krejčí M., Pour L., Ševčíková S.

## PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

<b>Epidemiology of Plasma Cell Leukemia in the Czech Republic</b>	<b>47</b>
---	-----------

Epidemiologie plazmocelulární leukemie v České republice

Zapletalova M., Krejci D., Jarkovsky J., Muzik J., Dusek L., Pour L.

<b>Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem v léčbě časných stadií karcinomu penisu</b>	<b>52</b>
--	-----------

High-Dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Early Stages of Penile Carcinoma

Pohanková D., Sirák I., Kašáková L., Grepl J., Paluska P., Louda M., Holub L., Špaček J., Prošvic P., Petera J.

<b>Vliv velikosti nádorové masy a stavu p16 na léčebné výsledky – dosažení kompletní remise u prospektivně sledovaných pacientů s nádory orofaryngu</b>	<b>58</b>
---	-----------

Effect of Tumor Size and p16 Status on Treatment Outcomes – Achievement of Complete Remission in Prospectively Followed Patients with Oropharyngeal Tumors

Slávik M., Kazda T., Selingerová I., Šána J., Ahmad P., Gurín D., Hermanová M., Novotný T., Červená R., Dymáčková R., Burkoň P., Slabý O., Šlampa P.

## KAZUISTIKY | CASE REPORTS

### Rozvoj rezistentní GvHD u pacientky léčené nivolumabem pro relaps Hodgkinova lymfomu po alogenní nepřibuzenské transplantaci 66

Development of Resistant GvHD in a Patient Treated with Nivolumab for Hodgkin's Lymphoma Relapse after Allogeneic Unrelated Transplantation  
Steinerová K., Jindra P., Lysák D., Karas M.

### Účinná imunoterapie glioblastomu u adolescenta se syndromem konstitučního deficitu v mismatch repair opravném systému 70

Effective Immunotherapy of Glioblastoma in an Adolescent with Constitutional Mismatch Repair-Deficiency Syndrome  
Pavelka Z., Zitterbart K., Nosková H., Bajčiová V., Slabý O., Štěřba J.

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

## RŮZNÉ | VARIOUS

### Onkologie v obrazech 79

Efekt radioterapie u inoperabilního karcinomu kůže  
Čoupková I.

# ONKOLOGICKÁ AMBULANCE KARLOVY VARY NABÍZÍ MÍSTO ONKOLOGA



- práce v příjemném prostředí soukromé ambulance Asklepion Holding, a.s.
- možnost odborného růstu díky výzkumným projektům
- spolupráce se sesterskou Nemocnicí Na Pleši
- příležitost podílet se na výzkumu Fotodynamické terapie v rámci grantu MPO
- časová dotace dle domluvy

V PŘÍPADĚ ZÁJMU KONTAKTUJTE,  
PROŠÍM, PERSONALISTKU  
ASKLEPION HOLDING, A.S.  
**ING. JAROSLAVA HOLASOVÁ, MBA,**  
**HOLASOVA@ASKLEPION.CZ,**  
**TEL.: 234 716 510**

ONKOLOGICKÁ AMBULANCE, LIBUŠINA 994/24, KARLOVY VARY | ASKLEPION HOLDING, A.S., LONDÝNSKÁ 39, PRAHA 2



NOVĚ  
od 1. září 2018  
hrazena  
v udržovací  
léčbě ovariálního  
karcinomu\*

Lynparza™  
olaparib  
capsules 50 mg

Mám rakovinu vaječníku.

OTESTUJTE MĚ

na BRCAm.

ZAČNĚTE MĚ LÉČIT

přípravkem Lynparza (olaparib).

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

Otestujte každou svou pacientku s karcinomem vaječníku<sup>A</sup> na přítomnost mutace BRCA a najděte tu, která bude mít užitek z léčby přípravkem Lynparza.

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU LYNPARZA® 50 mg tvrdé tobolky

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s recidivujícím high-grade serózním epitelálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomem s mutací BRCA (germinální a/nebo somatickou) citlivým k platině, u nichž došlo k recidivě a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. **Dávkování a způsob podání:** Přítomnost mutace genu (buď zárodečná nebo v nádoru) náchylnosti k rakovině prsu (BRCA) musí být u pacientky potvrzena před zahájením léčby přípravkem Lynparza. Doporučená dávka přípravku Lynparza je 400 mg (osm tobolek) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 800 mg. Léčba pacientek přípravkem Lynparza má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platinu. V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávku na 200 mg 2× denně. Pokud je potřeba výsledné dávkování ještě snížit, může být zváženo snížení na 100 mg 2× denně. Souběžné podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A se nedoporučuje a má se uvažovat o alternativních látkách. Pokud musí být silné a středně silné inhibitory CYP3A podávány souběžně, doporučená snížená dávka olaparibu je 150 mg dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 300 mg) se silným inhibitorem CYP3A nebo 200 mg dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 400 mg) se středně silným inhibitorem CYP3A. Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lynparza 300 mg dvakrát denně (to odpovídá celkové denní dávce 600 mg). Použití přípravku Lynparza se nedoporučuje u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu  $\leq 30$  ml/min), protože nejsou k dispozici údaje o těchto pacientkách. Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class A) bez úpravy dávkování. Přípravek Lynparza se nedoporučuje používat u pacientek se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, protože bezpečnost a účinnost nebyla u těchto pacientek studována. Populační analýza dostupných dat neodhalila žádné údaje, že by hmotnost pacientky ovlivňovala plazmatické koncentrace olaparibu, a neprokázala vztah mezi plazmatickými koncentracemi olaparibu a věkem pacientky. Přípravek Lynparza je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení v průběhu léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky. **Zvláštní upozornění:** **Hematologická toxicita:** Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. **Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML):** Pokud je v průběhu léčby přípravkem Lynparza potvrzen rozvoj MDS a/nebo AML, pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. Léčba přípravkem Lynparza má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek Lynparza se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. **Pneumonitida:** Pokud se u pacientek objeví nově nebo se zhorší stávající respirační příznaky, jako například dušnost, kašel a horečka, nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka by měla být okamžitě vyšetřena. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. **Embryofetální toxicita:** Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP) může olaparib podáván těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Souběžné podávání olaparibu se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje. Pokud se silné nebo středně silné inhibitory CYP3A musí podávat souběžně, dávka olaparibu se má snížit. Souběžné podávání olaparibu se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje. V případě, že pacientka užívající olaparib má být léčena silným induktorem CYP3A, předepisující lékař si má být vědom, že účinnost olaparibu může být zásadně snížena. V případě, že pacientka, která užívá olaparib, má být léčena inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky olaparibu a doporučuje se korigovat tyto nežádoucí účinky snížením dávky. Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunosupresivou nebyla studována. Pokud se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s olaparibem, je třeba opatrnosti a pacientky mají být pečlivě sledovány. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Lynparza se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci v průběhu léčby a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit snížení expozice substrátům pro CYP3A olaparibem cestou enzymové indukce, může být účinnost hormonální antikoncepce snížena při souběžném užívání olaparibu. Proto je třeba zvážit dodatečnou nehormonální metodu antikoncepce a pravidelné provádění těhotenských testů v průběhu léčby. Přípravek Lynparza je kontraindikován v průběhu kojení a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Monoterapie olaparibem byla provázena nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti, které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. K velmi častým nežádoucím účinkům patří anémie, snížená chuť k jídlu, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, kašel, zvracení, průjem, nauzea, dyspepsie a únava (včetně astenie). K častým nežádoucím účinkům patří neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, stomatitida, bolest horní části břicha a zvýšený kreatinin v krvi. Jako méně časté byly zaznamenány lymfopenie, hypersenzitivita a dermatitida. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Veškeré tobolky, které zmrzly, musí být zlikvidovány. Přípravek Lynparza tobolky lze uchovávat až 3 měsíce při teplotě do 30 °C. Po této době musí být tobolky zlikvidovány. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Balení přípravku:** Plastová HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 112 tvrdých tobolek. Balení obsahuje 448 tobolek (4 lahvičky po 112 tobolekách). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/001. **Datum revize textu SPC:** 26. 7. 2018. **Referenční číslo dokumentu:** 26072018API.

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

Registovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2018

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

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

AstraZeneca

# Extrakraniální stereotaktická radioterapie – přehled současných indikací

## Stereotactic Body Radiotherapy – Current Indications

Burkoň P.<sup>1,2</sup>, Slávik M.<sup>1,2</sup>, Kazda T.<sup>1-3</sup>, Pospíšil P.<sup>1,2</sup>, Procházka T.<sup>1,2</sup>, Vrzal M.<sup>1</sup>, Šlampa P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Klinika radiační onkologie, LF MU, Brno

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

### Souhrn

**Východiska:** Extrakraniální stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiotherapy – SBRT) je způsob léčby lokalizovaných nádorových lézí aplikací vysokých dávek ionizujícího záření v malém počtu frakcí pomocí speciálně vybavených lineárních urychlovačů a s využitím moderních imobilizačních pomůcek a zobrazovacích metod. Jde o speciální techniky moderní radioterapie. SBRT je velmi dobře tolerovaná, neinvazivní, krátkodobá léčba, která nevyžaduje hospitalizaci ani žádnou složitou speciální přípravu. Oproti standardním radioterapeutickým technikám umožňuje díky své přesnosti aplikovat výrazně vyšší dávky záření. Dodržením dávkových limitů klesá riziko poškození zdravých tkání a orgánů v okolí ozářeného objemu na minimum. Principem SBRT je aplikace ablativní dávky záření, která způsobí nekrózu ozářeného ložiska. Jako ablativní metoda nabízí neinvazivní alternativu k chirurgické resekci či radiofrekvenční ablacii. **Cíl:** Cílem tohoto přehledového článku je přinést čtenáři základní přehled indikací SBRT, používaných dávek záření a možných nežádoucích účinků, nikoli detailní popis přípravy ozařovacích plánů či samotného provedení léčby (jako je např. diskuze o možnostech fixace pacientů, o managementu dýchacích pohybů nebo o strategii řízení léčby obrazem). Součástí přehledového článku je také diskuze o vzácnějších indikacích SBRT, jako jsou karcinomy slinivky břišní nebo hepatocelulární karcinom. **Závěr:** Pokroky v obrazové navigaci, plánování a aplikaci dávky záření vedly k úspěšnému zavedení SBRT do léčebných schémat řady primárních nádorů i oligometastatického onemocnění. Tam, kde není resekce možná, popř. ji pacient odmítne, je vždy vhodné o SBRT uvažovat. V léčbě primárních nádorů plic či prostaty má SBRT kurativní potenciál. Vysokodávkované ozáření oligometastáz různých primárních nádorů může vést k dlouhodobému přežití bez příznaků nemoci (disease free survival – DFS), popř. může pomoci oddálit nasazení toxické systémové léčby, a tím podstatně zlepšit kvalitu života onkologických pacientů.

### Klíčová slova

radioterapie – extrakraniální stereotaktická radioterapie – přehled – ablativní radioterapie – nádory plic – nádory prostaty – oligometastatické onemocnění

Tato práce byla částečně podpořena Ministerstvem zdravotnictví ČR – Koncepční rozvoj výzkumné organizace (MMCI 00209805). Výsledky tohoto výzkumu byly získány v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601) s finančním příspěvkem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci zvláštní podpory z prostředků Národního programu pro udržitelnost II.

This work was supported in part by the Ministry of Health, Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (MMCI 00209805). The results of this research have been acquired within CEITEC 2020 (LQ1601) project with the financial contribution made by the Ministry of Education, Youths and Sports of the Czech Republic within special support paid from the National Programme for Sustainability II funds.

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



**MUDr. Petr Burkoň, Ph.D.**  
Klinika radiační onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: burkon@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 10. 2018

Přijato/Accepted: 4. 11. 2018

doi: 10.14735/amko201910

## Summary

**Background:** Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is used to treat localized tumor lesions and consists of applying high doses of radiation to a small number of fractions using specially equipped linear accelerators, modern immobilization devices, and imaging methods, which are considered special, advanced techniques in modern day radiotherapy. SBRT is a very well tolerated, non-invasive, short-term treatment that does not require hospitalization or any complicated preparation. Compared to standard radiotherapy techniques, SBRT allows, due to its precision, significantly higher doses to be applied to the target with less damage to surrounding healthy tissues. If dose constraints are not exceeded, the risk of damage to tissues and organs around the irradiated volume is reduced to minimum. The principle of SBRT is the application of ablative doses of radiation that cause necrosis of the irradiated tissue. **Purpose:** The aim of this review is to provide a basic overview of SBRT indications, radiation doses used, and potential side effects. It is not intended to be a detailed description of treatment itself (such as discussion of patient fixation systems, management of respiratory movements, or image guided strategies of treatment). This review also discusses rarer indications for SBRT, such as pancreatic carcinoma or hepatocellular carcinoma. **Conclusion:** Advances in image navigation, radiation planning, and dose application have enabled successful introduction of SBRT as a treatment regimen for many primary tumors and oligometastatic disease. If surgery is not possible or the patient refuses surgery, it is always reasonable to consider SBRT. SBRT has curative potential for the treatment of primary lung or prostate tumors. High-dose irradiation of oligometastases of various primary tumors can lead to long-term survival without disease symptoms, delay administration of toxic systemic therapies, and improve the quality of life of oncological patients.

## Key words

radiotherapy – stereotactic body radiotherapy – review – ablative radiotherapy – lung cancer – prostate cancer – oligometastatic disease

## Úvod

Extrakraniální stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiotherapy – SBRT / stereotaktická ablativní radioterapie – SABR) je způsob léčby lokalizovaných nádorových lézí aplikací vysokých dávek ionizujícího záření v malém počtu frakcí pomocí speciálně vybavených lineárních urychlovačů a s využitím moderních imobilizačních pomůcek a zobrazovacích metod. Jde o speciální techniky moderní radioterapie (RT).

Pro pacienty je důležité, že se jedná o velmi dobře tolerovanou, neinvazivní, krátkodobou léčbu, která nevyžaduje hospitalizaci ani žádnou složitou speciální přípravu. Oproti standardním RT technikám umožňuje SBRT díky své přesnosti aplikovat výrazně vyšší dávky za menšího poškození okolních zdravých tkání. Principem SBRT je aplikace ablativní dávky záření, která způsobí nekrózu ozářeného ložiska. Stereotaktické systémy mohou mít různou podobu, ale tento princip je vždy stejný.

Vynikající lokální kontrola (local control – LC), zlepšení parametru celkového přežití (overall survival – OS) a minimální vedlejší účinky zařadily SBRT mezi standardní metody léčby lokalizovaných nemalobuněčných karcinomů plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) a oligometastatického postižení různých lokalizací a různých primárních nádorů [1–4]. SBRT jako ablativní metoda nabízí neinvazivní alternativu k chirur-

gické resekci či radiofrekvenční ablací (RFA).

Cílem tohoto přehledového článku je přinést čtenáři základní přehled indikací, používaných dávek záření a možných nežádoucích účinků, nikoli detailní popis praktických aspektů přípravy ozařovacích plánů či popis samotného provedení této léčby (jako je např. diskuze o možnostech fixace pacientů, o managementu dýchacích pohybů nebo o strategii řízení léčby obrazem).

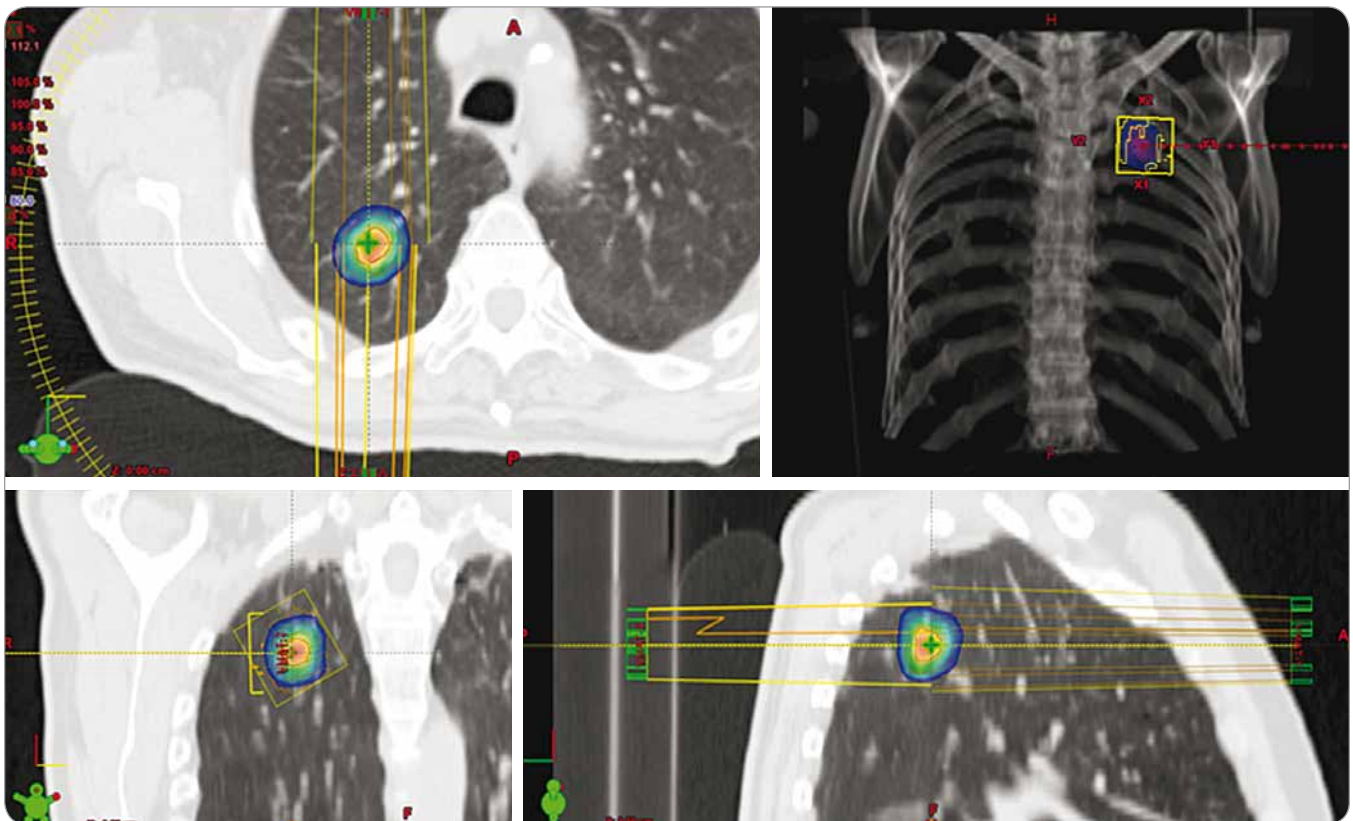
### SBRT u nemalobuněčného karcinomu plic

Plicní karcinom je nejčastějším solidním nádorem s největší mírou úmrtnosti na celém světě [5]. V případě I. klinického stadia, není-li léčeno, je medián OS pouhých 9 měsíců a jen 7 % pacientů se dožije 5 let. Za standardní metodu léčby časných stadií NSCLC je považována lobektomie s 5letým OS mezi 60–70 % [6]. Efektivita konvenční RT je v této indikaci poměrně nízká. Tři roky od léčby je LC jen mezi 40–60 % a OS pacientů mezi 20–35 % [7]. Ve studiích využívajících SBRT jsou výsledky výrazně lepší, zejména pokud biologický ekvivalent aplikované dávky přesáhne  $BED_{10} \geq 100$  Gy. V těchto případech je popisována 3 roky po léčbě LC mezi 85–95 % a OS mezi 60–80 % [8–12]. Biologicky efektivní dávka je hypotetická dávka, která vede ke stejnému efektu, jako by se posuzované schéma záření podalo kontinuál-

ním ozařováním s nízkým dávkovým příkonem. BED umožňuje srovnávat účinnost různých frakcionačních schémat pro daný typ tkáně.

Podle doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (verze 6/2018) je SBRT doporučena pacientům I. klinického stadia NSCLC, kteří jsou medicínsky inoperabilní nebo kteří operaci odmítají [13–15]. Nerandomizované a populační studie u neoperabilních a starších pacientů prokázaly srovnatelnou lokální kontrolu i celkové přežití SBRT ve srovnání s lobektomií. SBRT je také vhodnou metodou pro pacienty s vysokým operačním rizikem, schopné tolerovat pouze parciální, klínovitou resekci, nikoli však lobektomii (věk  $\geq 75$  let, špatné funkce plic). Kombinovaná analýza dvou randomizovaných studií srovnávajících SBRT oproti lobektomii u operabilních pacientů poukázala na obdobné výsledky a lepší profil toxicity ve prospěch stereotaktického ozáření [16]. Z důvodu nedostatečného nábory pacientů v obou studiích však tato analýza nemá dostatečnou váhu ke změně standardní péče o pacienty schopné operačního výkonu, nicméně výrazně posiluje indikaci SBRT u pacientů s relativními kontraindikacemi operace nebo u těch, kteří operaci odmítají. Chirurgii jako metodu první volby potvrzují rovněž práce, které prokázaly vyšší výskyt lokoregionálních (uzlinových) recidiv po SBRT než po chi-





**Obr. 1.** Izodózní plán SBRT spinocelulárního karcinomu pravé plíce u 70letého pacienta, T1a, medicínsky inoperabilní pro četné vážné komorbidity, dávka  $3 \times 18$  Gy, předpis dávky na 80% izodózu. PTV 20 ccm, D min. 50,1 Gy, D max. 75,7 Gy. SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, PTV – plánovací cílový objem, D – dávka záření, Gy – Gray

urgické léčbě [17]. V současné době probíhají randomizované studie, které by měly rozdíly mezi chirurgií a SBRT definitivně zhodnotit [18–20].

Základními indikačními kritérii SBRT u plicních karcinomů jsou N0 pacienti s dobře lokalizovanými periferními tumory o velikosti  $< 5$  cm (obr. 1). Rozšířená kritéria zahrnují velikost  $< 7$  cm, centrální lokalizaci, více synchronních lézí, popř. invazi hrudní stěny. V těchto případech se s výhodou uplatňuje frakcionovaná SBRT, popř. je nutná redukce dávky (tab. 1) [21–30].

SBRT se rovněž začíná uplatňovat v indikaci boost ozáření po ukončení kurativní RT či kombinované chemoradioterapie pokročilých NSCLC, popř. při léčbě recidiv plicních karcinomů. V takových případech je indikace i samotné provedení SBRT přísně individuální.

Principem SBRT je aplikace „ablativní“ dávky záření, která způsobí nekrózu ozářeného ložiska. Podle provedených studií je dávka odpovídající

$BED_{10} = 100$  Gy a vyšší signifikantně účinnější než dávky nižší [9]. Jednoznačně byla výhoda intenzifikovaných režimů ( $BED_{10} \geq 100$  Gy) prokázána u periferně lokalizovaných NSCLC. V případě těchto nádorů se běžně používá dávkování  $1 \times 25$ – $34$  Gy,  $3 \times 18$  Gy,  $4 \times 12$  Gy a  $5 \times 11$  Gy (obr. 2). V posledních letech se autoři zaměřují na hodnocení efektivity a toxicity SBRT v léčbě centrálně uložených nádorů (do 2 cm od bronchiálního stromu), popř. nádorů větších rozměrů ( $> 5$  cm,  $> 100$  ccm). V takových případech je doporučeno frakcionovat (rozdělit celkovou dávku do více menších frakcí) – nejčastěji je indikováno  $5 \times 10$  Gy, popř.  $8 \times 7,5$  Gy s event. redukcí s ohledem na rizikové struktury v okolí [31–35].

Jednotlivé rizikové struktury musí být při plánování RT konturovány tak, aby bylo možné vyhodnotit dávku pomocí dávkově-objemových histogramů. Dávkové limity jsou uvedeny v příslušných tabulkách vycházejících ze zkušeností

řady center či údajů renomovaných časopisů [36].

Spád dávky záření do okolí cílového objemu lze posoudit např. podle poměru objemu izodózy, na kterou je předepisována dávka, a objemu PTV (planning target volume), poměru objemu 50% izodózy a objemu PTV a maximální dávky ve vzdálenosti 2 cm od PTV ve všech směrech [37].

Při dodržení všech dávkových tolerančních limitů je výskyt nežádoucích účinků velmi nízký. Přesto se lze setkat jak s akutní, tak pozdní toxicitou. Mezi časné ( $< 6$  týdnů) vedlejší projevy SBRT plicních nádorů patří únava, suchý kašel rozvíjející se na podkladě postradiačního zánětu, bolesti na hrudi spojené s lokalizovanou pleuritidou, ezofagitida u centrálně uložených lézí a pneumonitida, která souvisí s velikostí ozářeného objemu plic, kouřením, užíváním kortikoidů a komorbiditami. Postradiační dermatitida je při moderních technikách RT vzácností.



Tab. 1. Vybrané studie stereotaktické radioterapie při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic [21–30].

Studie, rok	Počet pacientů	Dávka záření	Efekt	Toxicita
Grills et al, 2012 [21]	482 T1–3 NSCLC, (87 % neoper.)	20–64 Gy v 1–5 fr., medián 54 Gy ve 3 fr.	2letá LC/OS ... 94 % / 60 % LC 96 % při BED ≥ 105 Gy vs. 85 % při BED < 105 Gy	7 % ≥ st. 2 pneumonitis, 3 % fraktur žeber
Palma et al, 2012 [22]	176 NSCLC stadia I (těžká CHOPN)	60 Gy v 3–5 fr.	3letá LC/OS ... 89 % / 47 %	3 % st. 3
Chang et al, 2012 [23]	130 NSCLC stadia I	50 Gy ve 4 fr.	2letá LC/OS ... 98 % / 78 %	12 % st. 2–3 pneumonitis
Taremi et al, 2012 [24]	108 NSCLC stadia I, neoper., (24 % bez histologie)	periferní: 48 Gy ve 4 fr. nebo 54–60 Gy ve 3 fr. centrální: 50–60 Gy v 8–10 fr.	4letá LC/OS ... 92 % / 30 % 4letá doba do vzdálené diseminace (distant DFS) ... 83 %	11 % st. 3
Onishi et al, 2013 [25]	2 226 NSCLC stadia I	32–70 Gy v 3–12 fr., medián BED 107 Gy	3letá LC/OS ... 85 % / 72 % 3leté OS 75 % při BED ≥ 100 Gy vs. 63 % při BED < 100 Gy	2,9 % ≥ st. 3
Shibamoto et al, 2013 [26]	180 NSCLC stadia I (120 neoper., 60 oper.)	44 Gy ve 4 fr. < 1,5 cm 48 Gy v 4 fr. 1,5–3 cm 52 Gy ve 4 fr. > 3 cm	3letá LC/OS ... 83 % / 69 %, OS 74 % oper. vs. 59 % neoper. LC 86 % ≤ 3 cm vs. 73 % > 3 cm 5letá LC/OS ... 82 % / 68 %	13 % ≥ st. 2 pneumonitis
Modh et al, 2013 [27]	107 (83 primum, 10 recidiva, 14 meta)	45–50 Gy v 4–5 fr.	2letá LC/OS ... 72 % / 56 %	12 % ≥ st. 3
Griffieon et al, 2013 [28]	62 vícečetný NSCLC	54–60 Gy v 3–8 fr.	2letá LC/OS ... 84 % / 56 %	4,8 % st. 3
Brooks et al, 2017 [29]	772 T1–3 NSCLC	50 Gy ve 4 fr. 70 Gy v 10 fr.	3letá OS 58 % (> 75 let) / 68 % (< 75 let) 5letá OS 40 % (> 75 let) / 52 % (< 75 let)	0 st. 4
Singh et al, 2017 [30]	94 NSCLC stadia I	34 Gy v 1 frakci 48 Gy ve 4 fr.	1letá LC 97 % (1 fr.) / 93 % (4 fr.) 2letá OS 61 % (1 fr.) / 78 % (4 fr.)	7,9 % / 15,8 % st. 3

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, st. – stupeň, Gy – Gray, fr. – frakce, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, BED – biologický ekvivalent dávky, LC – lokální kontrola, OS – celkové přežití, neoper. – neoperabilní, oper. – operabilní, meta – metastáza, DFS – přežití bez nemoci

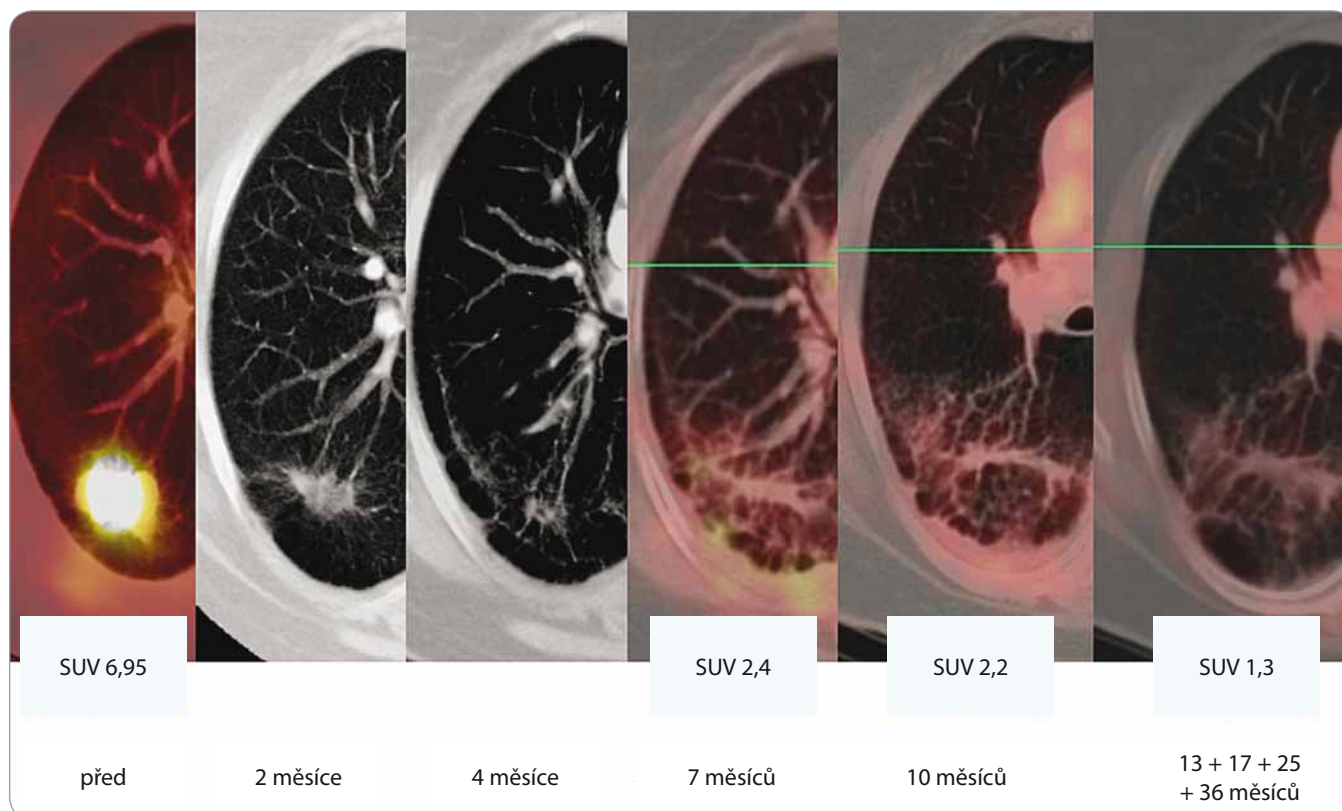
Pozdní toxicita je velmi často ovlivněna komorbiditami, chronickou obstrukční plicní nemocí či intersticiálními záněty. Obecně platí, že pacienti indikovaní k SBRT jsou rizikováni, mají četné vedlejší choroby a většinou snížené plicní funkce. To zvyšuje i riziko pozdních změn. Po > 6 týdnech od ozáření se může objevit radiační pneumonitida, která je kombinována s kašlem, dušností a horečkou. Brachiální plexopatie

vzniká při ozařování plicního hrotu, projevuje se neuropatickou bolestí, Lhermitovým příznakem (bolest při předklonu hlavy, která je pociťována jako „šlehnutí“ elektrickým proudem propagující se až do dolních končetin) či motoricko-senzorickými změnami na horních končetinách. U pacientů po léčbě periferních ložisek se lze setkat s bolestmi hrudní stěny na podkladě iritace mezižeberních nervů či zlome-

nin žeber. Striktura jícnu a tracheoefageální píštěl je vzácná komplikace při léčbě centrálních lézí. Při dodržení dávkových limitů nevzniká, riziko vzrůstá při reiradiaci.

### SBRT u karcinomu slinivky břišní

Smyslem RT u pokročilého, inoperabilního a nemetastatického karcinomu pankreatu je prevence či zpomalení lo-



**Obr. 2.** Efekt SBRT u adenokarcinomu dolního laloku levé plicе u 64leté pacientky, T2, medicínsky inoperabilního, ozářeného dávkou 5 × 11 Gy (PTV 61,5 ccm, D min. 45 Gy, D max. 59,9 Gy). Patrná je postupná regrese tumoru, rozvoj a konsolidace postradiační fibrózy (asymptomatické, bez nutnosti podání kortikoidů). Poslední obrázek v řadě ilustruje stacionární nález v 13., 17., 25. a 36. měsíci sledování.

SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, PTV – plánovací cílový objem, D – dávka záření, Gy – Gray

kální progrese, která může mít za následek bolest a/nebo obstrukční symptomy. Oproti konvenční RT má SBRT lepší LC, trvá krátce a je velmi dobře tolerována. V recentních studiích bylo prokázáno i signifikantní prodloužení přežití v její prospěch. Zhong et al popsali rozdíl v mediánu přežití 13,9 vs. 11,6 měsíce a OS ve 2 letech od léčby 21,7 vs. 16,5 % ve prospěch SBRT [38–41].

Aktuální doporučení NCCN (verze 2/2018) u pokročilého, inoperabilního a nemetastatického karcinomu pankreatu uvádí SBRT jako jednu z možností léčby po indukční chemoterapii (doporučení kategorie 2A) a jako rovnocennou metodu k chemoradioterapii. Pokud nejsou pacienti schopni absolvovat chemoterapii, lze SBRT použít i jako samostatnou modalitu [42]. Indikace SBRT musí být založena na posouzení lokálního nálezu radiačním onkologem s ohledem na celkovou velikost a vztah k okolním radiosenzitivním

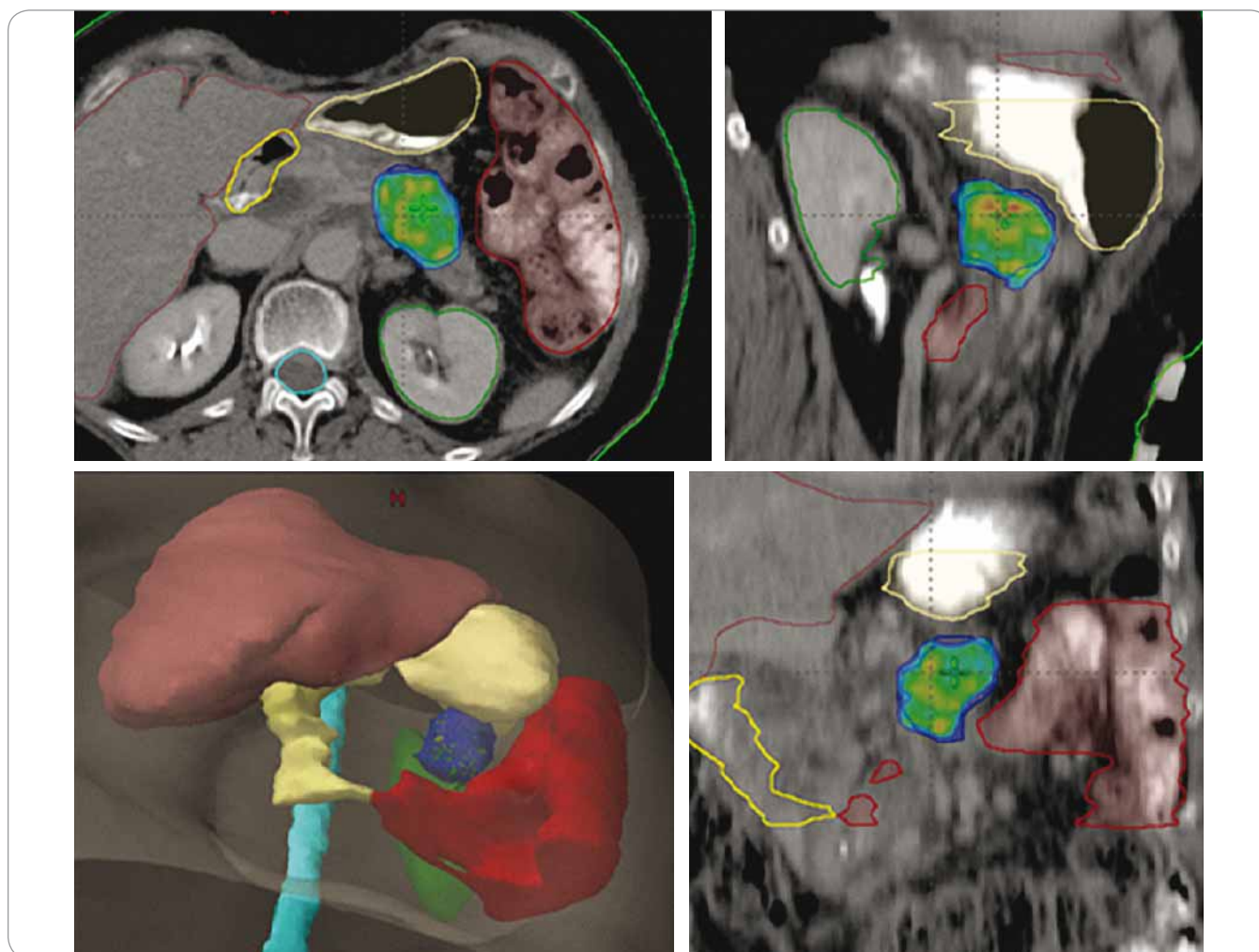
strukturám (obr. 3). SBRT by neměla být indikována v případech přímé invaze tumoru do střeva či žaludku prokázané na počítačové tomografii / magnetické rezonanci (CT/MRI) nebo endoskopicky. Nádorové léze pankreatu se ozařují nejčastěji dávkou 30–33 Gy v 5 frakcích. Jsou očekávány výsledky studie fáze III kombinující u lokálně pokročilých karcinomů pankreatu chemoterapii FOLFIRINOX +/- SBRT [43].

### SBRT u hepatocelulárního karcinomu

U hepatocelulárního karcinomu se lokální metody léčby (ablace či embolizace) uplatňují u inoperabilních nálezů nebo v případech, kdy není operace možná (komorbidita, odmítnutí operace ze strany pacienta). Řadíme sem RFA, kryoablaci, perkutánní alkoholizaci, mikrovláknovou terapii, transarteriální embolizaci, chemoembolizaci či radioembolizaci.

Podle doporučení NCCN (verze 3/2018) je jednou z možností lokální léčby také SBRT. Tato je indikována jako alternativa ke všem výše uvedeným ablačním metodám v případech jejich nedostatečného efektu či kontraindikací [44]. Význam SBRT v léčbě hepatocelulárního karcinomu je potvrzen řadou recentních studií [45,46]. Nejčastěji je SBRT indikována u pacientů s dobrými jaterními funkcemi (Child-Pugh A a B), s dostatečným objemem zdravého jaterního parenchymu a při dodržení všech dávkových limitů v rizikových orgánech [47]. Prozatím nejsou dostatečná data k použití RT u pacientů s horšími jaterními funkcemi (Child-Pugh C) [48,49].

Dávkování SBRT u jaterních ložisek se řídí jejich umístěním, velikostí a funkční kapacitou jater. Periferní léze jsou ozářovány 23–30 Gy jednorázově nebo 27,5–60 Gy v 3–6 frakcích. Centrální léze pak dávkou 40 Gy v 5 frakcích (obr. 4).



**Obr. 3. SBRT adenokarcinomu na pomezí těla a kaudy pankreatu u 67leté pacientky po neoadjuvantní chemoterapii. Technika SIB – dávková eskalace v části ozářeného objemu, 25/33/36 Gy v 5 frakcích. Nález v hlavě pankreatu je dlouhodobě sledovaná cysta. SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, SIB – simultánní integrovaný boost, Gy – Gray**

Mezi akutní nežádoucí účinky SBRT v této oblasti patří únava, nevolnost a zvracení, které velmi dobře reagují na podání setronů. Poškození sliznic GIT traktu, jejich atrofie či fibrotizace mohou vést k poruchám výživy a malabsorbci a v delším časovém horizontu ke krvácení, píštělím a perforacím. Při ozáření slinivky může dojít ke snížení tvorby enzymů a poruchám výživy. U periferních jaterních lézí se můžeme setkat s bolestmi na hrudi či zlomeninami žeber. Tyto fraktury jsou často asymptomatické.

Radiačně indukované poškození jater je při dodržení všech limitů vzácné. Vzniká během 3 měsíců od ozáření a může vést k jaternímu selhání. Klasická forma je spojena s anikterickou hepatomegalií, ascitem a zvýšením alkalické

fosfatázy v důsledku okluze a zničení centrálních žil se sekundární nekrotizací jaterních buněk. Atypická forma nemá klasické příznaky, je spojena s elevací transamináz nad pětinašobek horní hranice nebo se zhoršením skóre Child-Pugh o  $\geq 2$ .

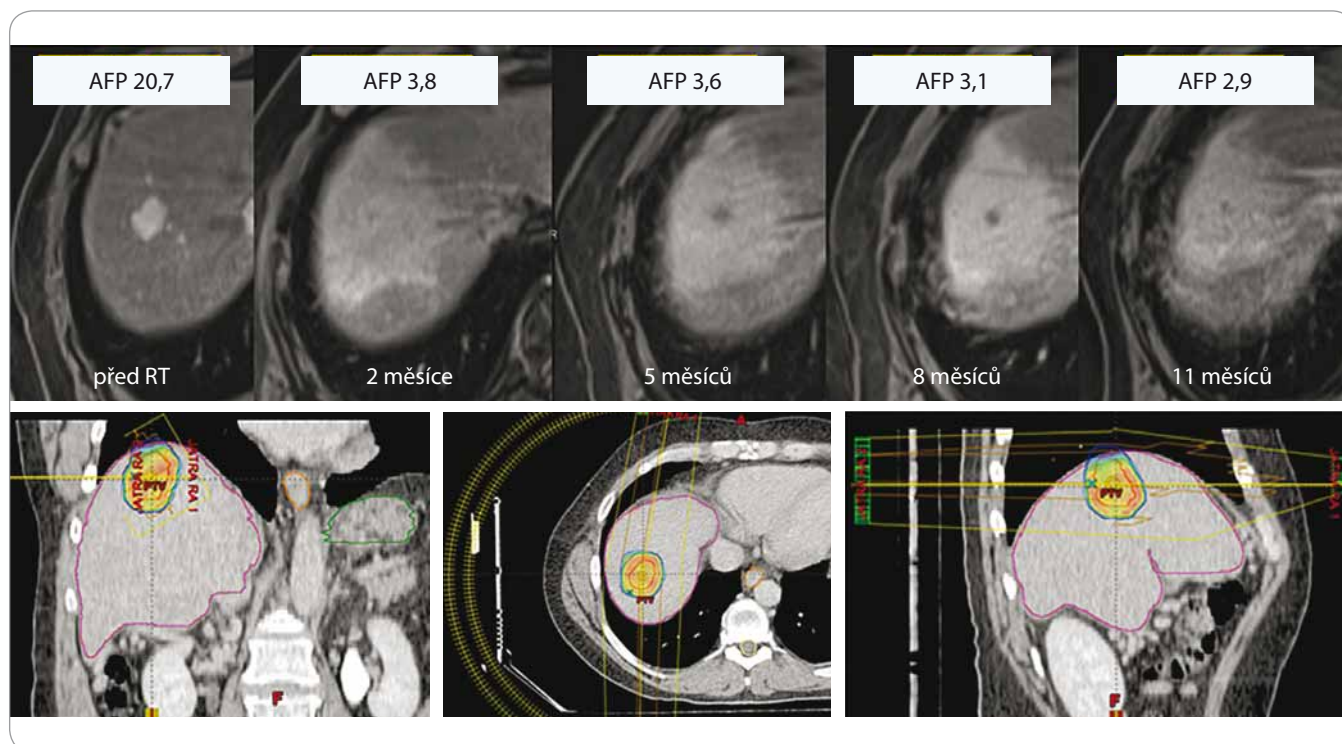
#### **SBRT u karcinomu prostaty**

Vysoce akcelerované režimy RT ( $\geq 6,5$  Gy na frakci) jsou moderní kurativní léčebnou metodou časných stadií karcinomu prostaty. Relativně nízká míra proliferace buněk karcinomu prostaty se odráží v nízkém poměru  $\alpha/\beta$ , který je u nádorů prostaty nejčastěji udáván v rozmezí hodnot 1 a 4 [50]. Poměr  $\alpha/\beta$  je jedním z nejdůležitějších radiobiologických parametrů, popisujících vlastní senzitivitu

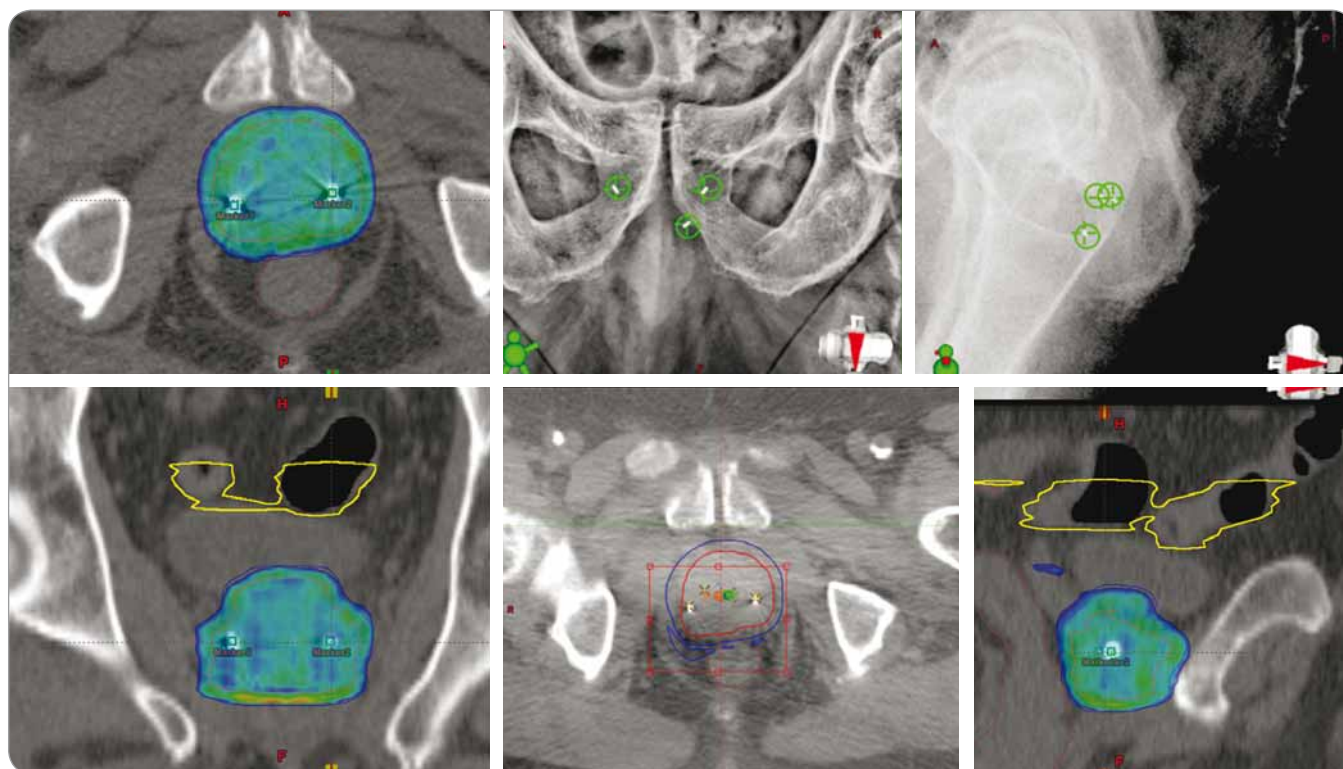
buněk k ionizujícímu záření. Vzhledem k tomu, že poměr  $\alpha/\beta$  buněk karcinomu prostaty je podobný nebo nižší než poměr v okolních rizikových tkáních (rektum, močový měchýř), nemělo by při použití akcelerovaných režimů docházet při srovnatelné účinnosti ke zvýšení rizika pozdní toxicity [51].

V současnosti jsou k dispozici výsledky řady klinických studií srovnávajících stereotaktickou a konvenčně frakcionovanou RT (ozařování s denní dávkou 2 Gy). Provedené studie s mediánem sledování až 6 let poukazují na výbornou biochemickou kontrolu onemocnění a podobnou toxicitu (močový měchýř, rektum a kvalita života) SBRT ve srovnání se standardními technikami záření [52–57]. V analýze dvou studií fáze II





Obr. 4. Hepatocelulární karcinom u 61letého pacienta po SBRT, dávka  $3 \times 18$  Gy, předpis na 80% izodózu, efekt léčby (regrese, pokles AFP, asymptomatická postradiační reakce v okolním jaterním parenchymu).  
SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, AFP – alpha-fetoprotein, Gy – Gray



Obr. 5. SBRT adenokarcinomu prostaty nízkého rizika rekurence u 73letého pacienta, dávka  $5 \times 7,25$  Gy obden. Izodózní plán a lokalizace pomocí zlatých zrn. Vstupní PSA 5,1 (listopad 2016), v průběhu sledování PSA postupně klesá: 3,9 (listopad 2016); 1,1 (únor 2017); 0,8 (červen 2017); 0,7 (leden 2018); 0,4 (září 2018).  
SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, PSA – prostatický specifický antigen, Gy – Gray



Tab. 2. Vybrané studie stereotaktické radioterapie při léčbě oligometastáz plic a jater [70–81].

Studie, rok	Počet pacientů	Ozářená oblast	Dávka, frakcionace	Lokální kontrola	Celkové přežití	Toxicita
Chang et al, 2011 [70]	65	játra	medián 41,7 Gy / 6 fr.	67 % (1 rok) 55 % (2 roky)	72 % (1 rok) 38 % (2 roky)	3 % akutní st. 3 6 % pozdní st. 3
Rule et al, 2011 [71]	27	játra	30 Gy / 3 fr. 50–60 Gy / 5fr.	56/89/100 % při 30/50/60 Gy	56/67/50 % při 30/50/60 Gy (2 roky)	4 % st. 3
Ricardi et al, 2012 [72]	61	plíce	26 Gy / 1 fr. 45 Gy / 3 fr. 36 Gy / 4 fr.	89 % (2 roky) 83 % (3 roky)	66 % (2 roky) 52 % (3 roky)	2 % st. 3 pneumonitis
Baschnagel et al, 2013 [73]	32	plíce	48–60 Gy / 4–5 fr.	92 % (2 roky)	76 % (2 roky)	16 % st. 3, 0 % st. 4
Sole et al, 2013 [74]	42	plíce játra	medián 39 Gy / 3 fr.	92 % (1 rok) 86 % (2 roky)	84 % (1 rok) 63 % (2 roky)	14 % st. 2 a vyšší
Scorsetti et al, 2013 [75]	61	játra	52,5–75 Gy / 3 fr.	94 % (1 rok)	84 % (1 rok) 65 % (1,5 let)	0 % ≥ st. 3
Navarria et al, 2014 [76]	76	plíce	48 Gy / 4 fr. 60 Gy / 3–8 fr.	89 % (2 a 3 roky)	73 % (2 a 3 roky)	0 % st. 3
Singh et al, 2014 [77]	34	plíce	40–60 Gy / 5 fr.	88 % (2 roky)	44 % (2 roky)	0 % ≥ st. 2
Johnson et al, 2014 [78]	90	plíce	50 Gy / 5 fr.	82 % (2 roky)	32 % (2 roky)	4 % ≥ st. 3
Ricco et al, 2017 [79]	304	plíce	48–54 Gy / 3–5 fr.	80 % (1 rok) 59 % (3 roky)	74 % (1 rok) 33 % (3 roky)	–
Burkoň et al, 2018 [80]	66 44	plíce játra	48–60 Gy / 3–8 fr.	92 % (2 roky) 68 % (2 roky)	88 % (2 roky) 69 % (2 roky)	0 % st. 3
Mahadevan et al, 2018 [81]	427	játra	12–60 Gy / 1–5 fr.	84 % (1 rok) 72 % (2 roky)	74 % (1 rok) 49 % (2 roky)	–

Gy – Gray, fr. – frakce, st. – stupeň

bylo 5leté přežití bez biochemického relapsu u pacientů s nízkým, středním a vysokým rizikem návratu choroby 95, 84, resp. 81 % [58].

Při cíleném ozáření pánevních lézí se lze setkat s gastrointestinální a urogenitální toxicitou. Proktitida či průjem se objevuje u cca 30 % pacientů, častější močení či urgencyie až u 50 % případů. Erektální dysfunkce je popisována u 20–25 % pacientů. Velmi vzácně jsou popisovány uretrální striktury či rektální vředy. Transuretrální resekce prostaty v anamnéze je kontraindikací SBRT, protože zvyšuje riziko striktury močové trubice.

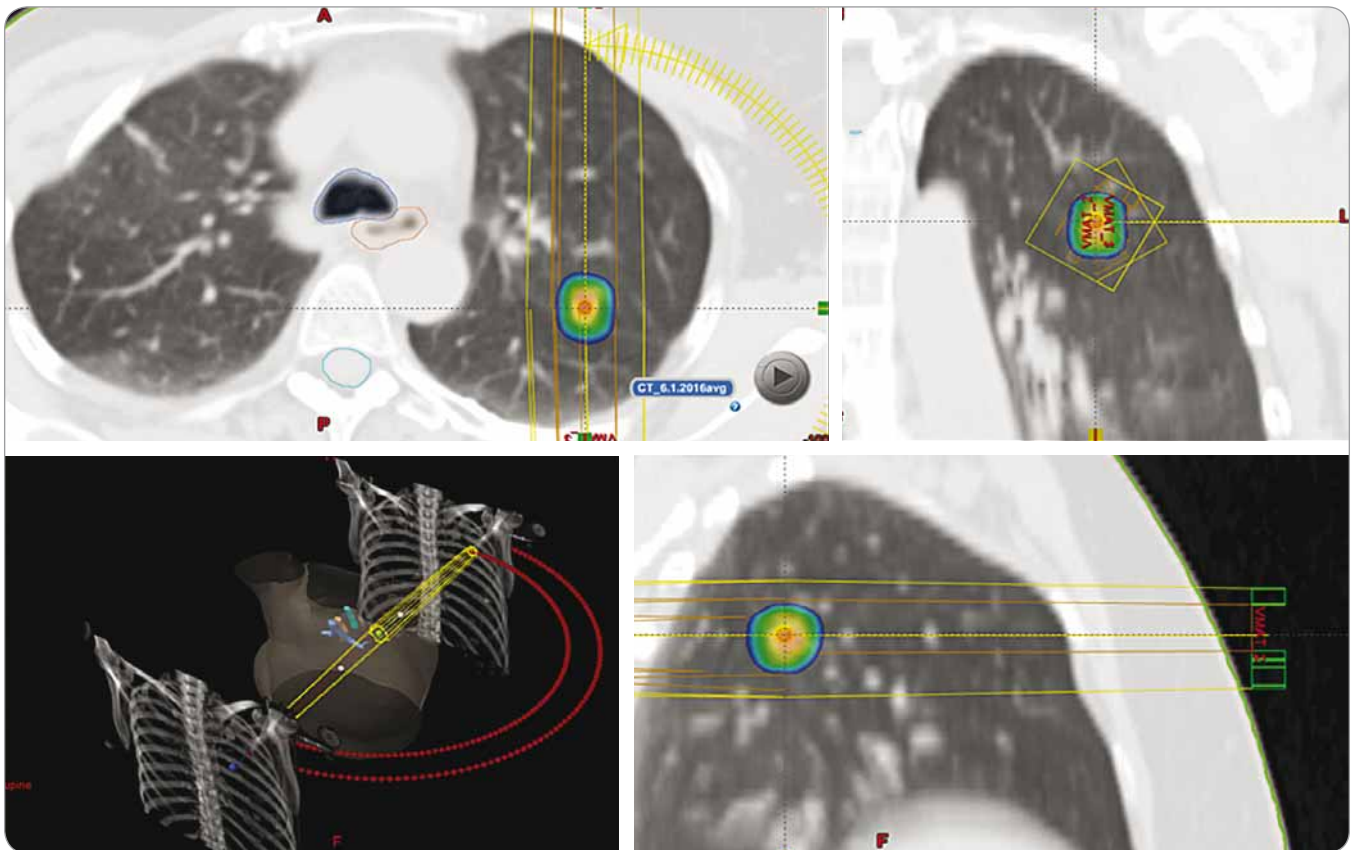
Riziko pozdní toxicity může být při SBRT vyšší. Jedna retrospektivní studie poukázala na vyšší genitourinární toxici-

citu po 24 měsících po SBRT než po klasické RT (44 vs. 36 %). Další upozornila na vyšší toxicitu při aplikaci dávek > 47,5 Gy v 5 frakcích [59,60].

Ozáření je prováděno za obrazové kontroly správného nastavení pacienta, resp. správné polohy prostaty v průběhu samotného ozáření. Robotický systém CyberKnife využívá RTG zobrazení zavedených zrn v reálném čase pomocí kV rentgenové skiaskopie, která je schopna zachytit odchylky v lokalizaci zrn v průběhu frakce záření. Lineární urychlovače disponují CT s konickým svazkem, které umožňuje zhodnocení prostaty a okolních struktur trojdimenzionálně. Moderní urychlovače mohou kombinovat obě metody dohromady – 3D obraz s kV snímky zobrazujícími zavedená lo-

kalizační zrna, popř. s detekcí speciálních transpondérů, které vysílají vlastní signál (bez přídavné radiační zátěže) – příkladem je Calypso systém. Pokud se během léčby dostane jejich poloha mimo nastavené limity, je svazek záření automaticky zastaven. Ke snížení rizika rektální toxicity je také možné s výhodou použít transperineálně aplikovaný gel, který dočasně oddálí stěnu konečníku od prostaty [61].

Nejběžnější dávkové schéma při kurativní stereotaktické radioterapii prostaty je tzv. stanfordská frakcionace, tedy 36,25 Gy v 5 frakcích (tj. 5 × 7,25 Gy), další možností je 38 Gy ve 4 frakcích (tj. 4 × 9,5 Gy). Ozáření je vhodné provádět obden [62]. V případě viditelné léze na MRI je možné technikou simultán-



Obr. 6. Dávková distribuce při SBRT solitární metastázy pravé plicí invazivního ductálního karcinomu pravého prsu, dávka  $3 \times 18$  Gy, předpis dávky na 80% izodózu. PTV 5,9 ccm, D min. 51 Gy, D max. 70,7 Gy.

SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, PTV – plánovací cílový objem, D – dávka záření, Gy – Gray

ního integrovaného boostu ložiskově dávku navýšit (v průběhu frakce je navyšována dávka záření do přesně lokalizovaného podobjemu tkáně).

Podle doporučení NCCN (verze 4/2018) může být SBRT považována za alternativu ke konvenčním režimům na pracovištích s vhodným technologickým zázemím a dostatečnými klinickými zkušenostmi [63]. Bez přesné obrazové navigace – stejně jako v jiných lokalitách – není možné léčbu vysokými jednotlivými dávkami bezpečně použít (obr. 5). K jednoznačnému vyhodnocení pozdních nežádoucích účinků léčby bude nicméně nutné vyčkat dlouhodobých výsledků randomizovaných multicentrických studií.

### SBRT u oligometastatického onemocnění

Při terapii diseminovaného nádorového onemocnění, u kterého jsou metastázy omezeny početně i rozsahem postižených orgánů, mohou být úspěšné lo-

kální léčebné metody – resekce, RFA, kryoablace nebo RT. Ablace metastáz může v řadě případů vést k dlouhodobému DFS, popř. k vyléčení. Rovněž možnost oddálení podání potenciálně toxické systémové terapie výrazně ovlivní kvalitu života onkologických pacientů.

Oligometastázy lze definovat jako 5 nebo méně ložisek lokalizovaných v omezeném počtu orgánů [64,65]. Incidence oligometastatického postižení není známa, ale zvýšené využití pozitronové emisní tomografie (PET)/CT a dalších pokročilých diagnostických metod umožňuje častěji diagnostikovat a včas zahájit léčbu asymptomatických ložisek.

V posledních letech byla publikována řada studií, které potvrzují výborný efekt a minimální vedlejší účinky SBRT při léčbě oligometastáz. Tento efekt byl potvrzen také u těch typů nádorů, které jsou obecně považovány za radiorezistentní. V provedených studiích byla 2letá LC přibližně 80 %, 2–3leté DFS nemoci přibližně 20 % a 2–3leté OS mezi

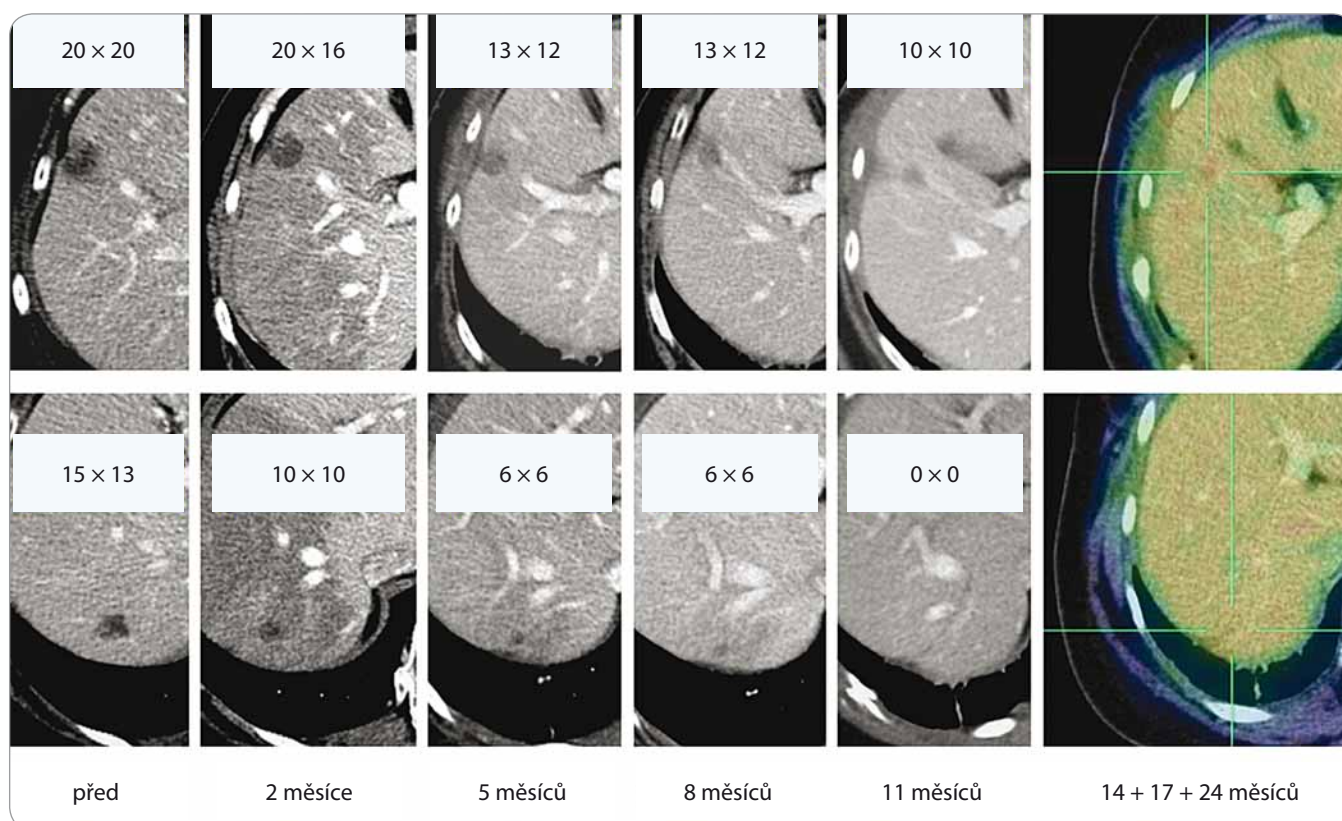
25–40 %. Přestože u řady pacientů dojde po ablaci oligometastáz k progresi základního onemocnění, SBRT může tuto progresi oddálit, popř. odložit nasazení náročné systémové terapie [66–68].

Výsledky SBRT oligometastatického onemocnění mohou být ovlivněny [69]:

- počtem ložisek – pacienti s 1–3 ložisky mají lepší dobu do progresse onemocnění než pacienti s 4–5 metastázami;
- velikostí ložisek – lepší LC u lézí < 3 cm;
- dávkou záření – v případě, že biologický ekvivalent dávky BED je > 100 Gy (při poměru  $\alpha/\beta = 10$ ), je léčba spojena s lepší LC;
- dobou bez příznaků nemoci – lepší OS bylo pozorováno v případech, kdy je DFS > 12 měsíců.

### Oligometastázy plic a jater

Metastazektomie zůstává zlatým standardem resekabilního onemocnění. Jak ukázaly chirurgické studie, přibližně čtvrtina pacientů po resekci plicních či



**Obr. 7.** Efekt ozáření dvou jaterních metastáz lobulárního karcinomu levého prsu, dávka  $3 \times 18$  Gy, předpis do mediánu dávky v PTV (PTV 51,7 ccm, D min. 48,7 Gy, D max. 56,6 Gy). Patrná postupná regrese obou ložisek, vznik a ústup postradiační reakce v jaterním parenchymu. Poslední obrázek v řadě ilustruje stacionární nález ve 14., 17. a 24. měsíci sledování.

PTV – plánovací cílový objem, D – dávka záření, Gy – Gray

jaterních oligometastáz přežívá dlouhodobě. Řada pacientů však operaci podstoupit nemůže nebo nechce. Proto se v posledních letech objevuje stále více prací týkajících se účinku SBRT při léčbě metastatického postižení plic a jater (tab. 2) [70–81]. Sice není k dispozici přímé srovnání RT s chirurgií, ale vynikající výsledky, neinvazivní přístup a minimální toxicita řadí už nyní SBRT k základním léčebným metodám takového onemocnění. Principy plánování a dávkování jsou obdobné jako při SBRT léčbě primárních nádorů těchto lokalizací (obr. 6, 7).

#### Oligometastázy obratlů

Velmi příkrý spád dávky při SBRT obratlových metastáz umožňuje aplikovat výrazně vyšší dávky záření než při konvenční RT. Ozáření v jedné či několika málo frakcích také zvyšuje kvalitu pacientova života, neboť jej nenutí trávit spoustu času v nemocnici či dojížděním za léčbou. Vyšší dávky jsou spo-

jeny s nižším rizikem recidivy i lepším analgetickým efektem [82,83]. Nejčastěji je indikováno  $3 \times 9$  Gy či  $5 \times 6$ –7 Gy podle lokalizace a velikosti ložisek. Řada pracovišť používá jednorázové ozáření 18–24 Gy. Limitující je samozřejmě dávka v oblasti míchy či kaudy equiny. Z dlouhodobého hlediska může též dojít ke zvýšení rizika kompresivních fraktur obratlových těl či k ezofageální toxicitě [84–86]. Při dodržení dávkových limitů je toxicita minimální (obr. 8).

#### Oligometastázy nadledvin

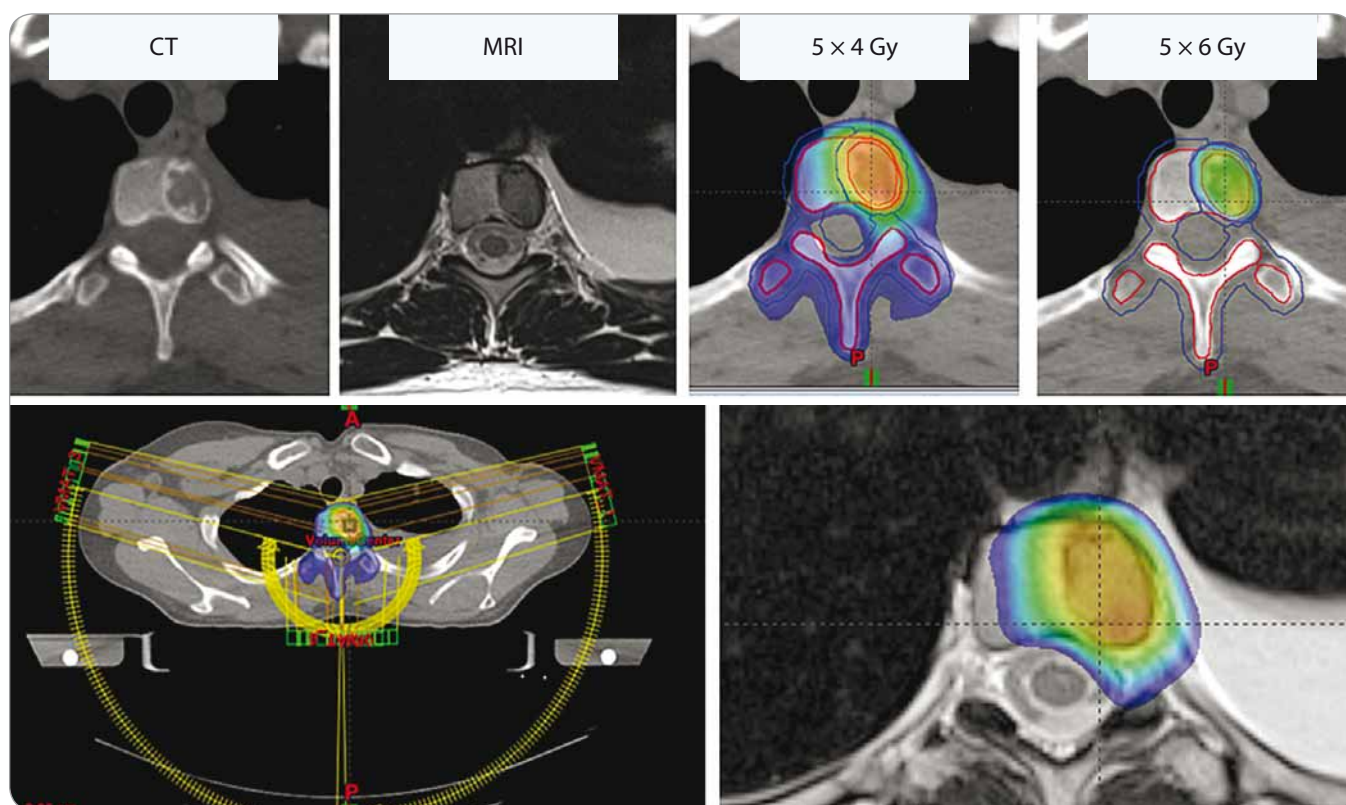
S metastatickým postižením nadledvin, nezdědká oligometastatickým, je možné se setkat při diseminaci plicních karcinomů. Není-li indikována operace, je SBRT smysluplnou alternativou [87–89]. Aplikujeme 30 Gy ve 3 frakcích nebo 30–40 Gy v 5 frakcích. Při těchto dávkách a při dodržení limitů na tenké střevo, žaludek, duodenum či ledviny jsou vedlejší účinky minimální.

#### Oligometastatické postižení lymfatických uzlin

V průběhu různých nádorových onemocnění hrudníku, břicha i pánve lze diagnostikovat solitární postižení lymfatických uzlin. Takové oligometastatické onemocnění má lepší prognózu než systémová diseminace. V těchto případech může být indikována SBRT [90–92]. Dávkování a frakcionace bude významně ovlivněno lokalizací patologické uzliny (obr. 9). Dávky budou v důsledku lokalizace nutně nižší než při SBRT v játrech či plicích, nicméně i pouhý odklad podání systémové léčby díky ve prospěch netoxické RT může pozitivně ovlivnit kvalitu života pacientů. Navíc je možné při SBRT technice dosáhnout mnohem větší LC v porovnání s běžně frakcionovanou radioterapií (např. v klasickém režimu  $10 \times 3$  Gy) (tab. 3).

Hodnocení efektivity SBRT ložisek v jednotlivých orgánech je důležité pro studium speciálních technik RT. Pro hodnocení efektivity SBRT oligometastáz vy-





Obr. 8. Solitární metastáza v obratli Th6 u 44leté pacientky s lobulárním karcinomem levého prsu. Dávka 5 × 4 Gy na celý obratel, technikou SIB navýšena dávka do oblasti metastázy na 5 × 6 Gy.

SIB – simultánní integrovaný boost, Gy – Gray, CT – počítačová tomografie, MRI – magnetická rezonance

Tab. 3. Vybrané studie stereotaktické radioterapie při léčbě oligometastáz nadledvin a lymfatických uzlin [87–92].

Studie, rok	Počet pacientů	Ozářená oblast	Dávka, frakcionace	Lokální kontrola	Celkové přežití	Toxicita
Casamassima et al, 2012 [87]	48	nadledviny	36 Gy / 3 fr.	90 % (2 roky)	40 % (1 rok) 15 % (2 roky)	0 % st. 3
Scorsetti et al, 2012 [88]	34	nadledviny	medián 32 Gy / 4 fr.	66 % (1 rok) 32 % (2 roky)	65 % (1 rok) 53 % (2 roky)	0 % st. 3
Franzese et al, 2017 [89]	46	nadledviny	40 Gy / 3–5 fr.	66 % (1 rok) 41 % (2 roky)	88 % (1 rok) 88 % (2 roky)	0 % st. 3
Jerczek-Fossa et al, 2014 [90,91]	69	lymfatické uzliny	medián 24 Gy / 3 fr.	81 % (1 rok) 64 % (3 roky)	50 % (3 roky)	3 % akutní st. 3 1 % pozdní st. 4
Yeung et al, 2017 [92]	18	lymfatické uzliny	31–60 Gy / 4–10 fr.	94 % (1 rok) 47 % (2 roky)	89 % (1 rok) 74 % (3 roky)	0 % st. 3

Gy – Gray, fr. – frakce, st. – stupeň

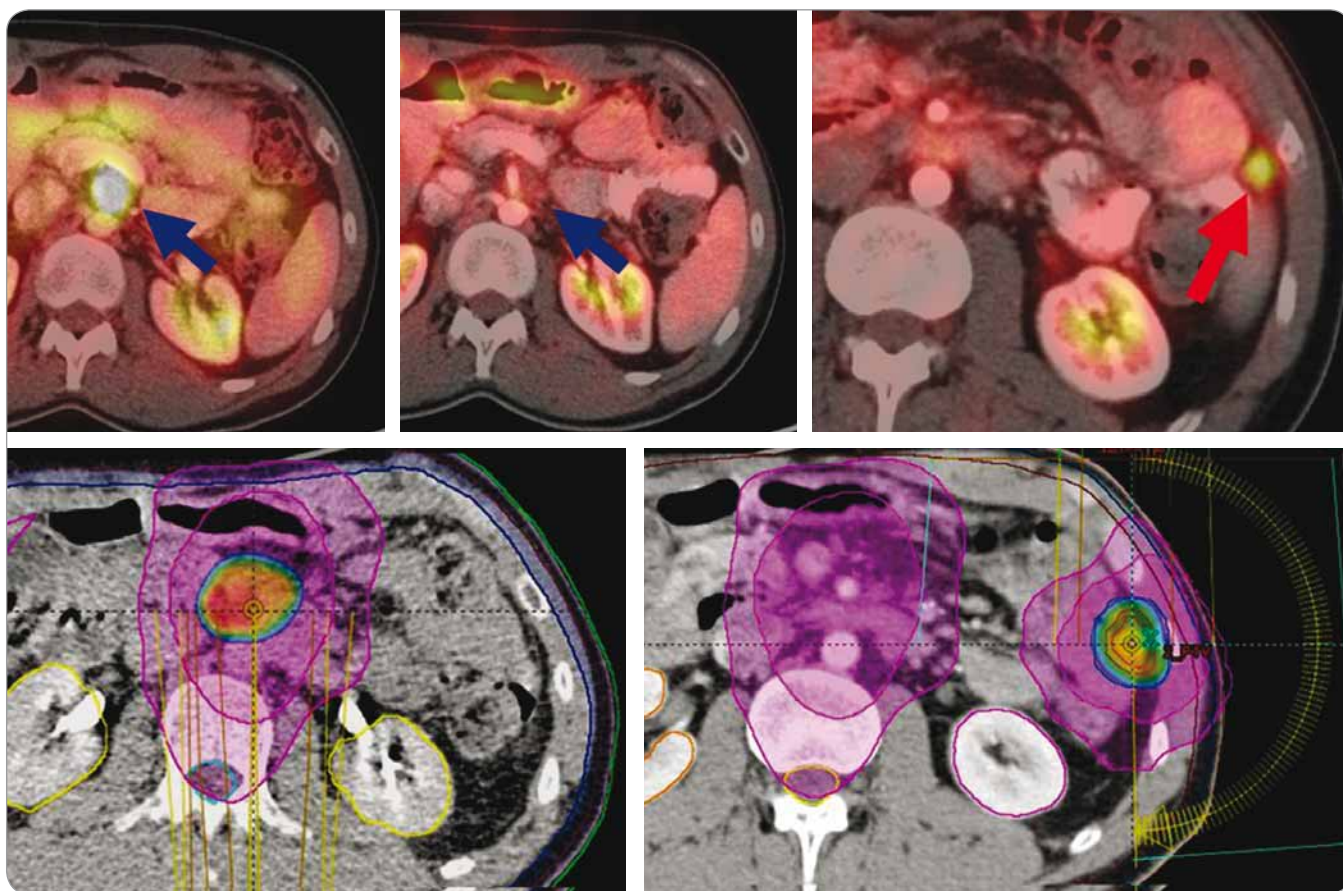
cházejících z různých primárních nádorů jsou však takové skupiny pacientů příliš heterogenní. Při rozdělení pacientů podle histopatologie jejich onemocnění budou výsledky léčby klinicky mnohem lépe použitelné. Dnes jsou již

k dispozici výsledky SBRT oligometastáz NSCLC, kolorektálního karcinomu, rakoviny prsu, ledvin, melanomu a sarkomů (tab. 4) [79,81,93–97].

Lokální léčba oligometastatického onemocnění je v současnosti jednou

z oblastí, ve které je pozorováno prodloužení přežití a zlepšení kvality života onkologických pacientů. V kombinaci se systémovou léčbou může hrát velmi významnou roli také u vícečetně disseminovaných pacientů. Studie by měly





**Obr. 9. Uzlínové metastázy v břišní dutině u 35letého pacienta s adenokarcinomem duodena. Dávka  $5 \times 7$  Gy, předpis do mediánu dávky v PTV.**

PTV – plánovací cílový objem, Gy – Gray

být koncipovány tak, aby mohly prokázat nejen význam systémově podávaných preparátů, ale také přínos lokální léčby. Právě vysokodávková cílená RT je velmi účinným a bezpečným lokálním přístupem při léčbě oligometastatického onemocnění.

### Méně časté indikace SBRT

#### Nádory hlavy & krku

Cílenou vysokodávkovou SBRT je možné indikovat u drobných, dobře lokalizovaných a inoperabilních recidiv spinocelulárních karcinomů hlavy/krku po primární kombinované léčbě [98]. Protože riziko toxicity je zde vysoké, je nutné co nejvíce omezit ozáření okolních struktur. Obecně se nedoporučuje překročit v rizikových strukturách (organ at risk – OAR) jednotlivou dávku 2,5 Gy; jednotlivá dávka nad 4 Gy by v OAR měla být určitě minimalizována. Vzhledem k významnému riziku krvácení se nedoporu-

čuje používat SBRT v případech, kdy recidiva prorůstá do kůže či obrůstá některou z velkých cév [99]. SBRT je možné rovněž použít jako boost ozáření lokálně pokročilých nazofaryngeálních karcinomů po ukončení standardní léčby [100].

#### Karcinom ledviny

Cílené ozáření nádorů ledvin je možné indikovat u medicínsky inoperabilních pacientů, u recidiv v lůžku po nefrektomii či při kontralaterální lézi v neresekované ledvině. V těchto případech je používáno dávkování podle tolerance ledvin, tj. 30–40 Gy v 3–5 frakcích. Studie fáze I/II prokázaly proveditelnost a bezpečnost SBRT při léčbě primárních nádorů ledviny [101]. V současné době jsou očekávány výsledky studií fáze II.

#### Gynekologické nádory

SBRT lze použít v případech, kdy není možné u lokálně pokročilých karci-

nomů děložního čípku k zevní RT přidat brachyterapii, např. z důvodu kontraindikace anestezie či neprůchodnosti cervixu pro brachyterapeutické aplikátory [102]. SBRT se rovněž uplatňuje v léčbě inoperabilních recidiv.

#### Recidivy nádorů kolorekta

Podobně jako u recidiv gynekologických nádorů je možné SBRT použít u rekurencí tumorů kolorektálních. V takových případech lze bezpečně dosáhnout velmi dobré LC aplikací 25 Gy v 5 frakcích; důležitý je také časový odstup od první RT.

#### Závěr

Pokroky v obrazové navigaci, plánování a aplikaci dávky záření vedly k úspěšnému zavedení SBRT (nebo radiochirurgie) do léčebných schémat řady primárních nádorů i metastatického onemocnění. Tam, kde není resekce

Tab. 4. Výsledky SBRT oligometastáz podle primárního nádoru [79,81,93–97].

Studie, rok	Počet pacientů	Primární nádor	Dávka, frakcionace	Lokální kontrola	Celkové přežití	Toxicita
Bae et al, 2012 [93]	41	CRC	medián 48 Gy / 3 fr.	64 % (3 roky) 57 % (5 let)	60 % (3 roky) 38 % (5 let)	0 % / 7 % akutní/pozdní st. 3
Salama et al, 2012 [94]	61	plicce, prsy, ledviny, H&N, sarkomy, CRC	24–48 Gy / 3 fr.	67 % (2 roky)	81 % (1 rok) 57 % (2 roky)	3 % / 10 % akutní/pozdní st. 3
Milano et al, 2012 [95]	121	prsy vs. ostatní histologie	medián 50 Gy / 10fr.	prs/ostatní 87 % / 74 % (2 roky) 87 % / 65 % (6 let)	prs/ostatní 74 % / 39 % (2 roky) 47 % / 9 % (6 let)	1 % st. 3
Jereczek-Fossa et al, 2013 [96]	95	prsy, plicce, H&N, GIT	medián 24 Gy / 3 fr.	67 % (3 roky)	31 % (3 roky)	–
Comito et al, 2014 [97]	82	CRC	48–75 Gy / 3–4 fr.	80 % (2 roky) 75 % (3 roky)	65 % (2 roky) 43 % (3 roky)	0 % st. 3
Ricco et al, 2017 [79]	304	CRC, plicce, prsy, H&N, ledviny, kůže	48–54 Gy / 3–5 fr.	histologie bez vlivu na LC	H&N 52 % prsy 48 % CRC 36 % plicce 31 % (3 roky)	–
Mahadevan et al, 2018 [81]	427	CRC, plicce, prsy, H&N, gynekologie, ostatní GIT, slinivka	12–60 Gy / 1–5 fr.	histologie bez vlivu na LC	CRC 76 % gynek. 81 % prsy 66 % plicce 50 % pankreas 18 % (1 rok)	–

Gy – Gray, fr. – frakce, CRC – kolorektální karcinom, H&N – hlava a krk, GIT – zažívací trakt, gynek. – gynekologické nádory, LC – lokální kontrola

možná, popř. ji pacient odmítne, je vždy vhodné o SBRT uvažovat. Nespornými výhodami této metody jsou její lokální efektivita, neinvazivita a minimální toxicita. Dodržením dávkových limitů klesá riziko poškození zdravých tkání a orgánů v okolí ozářeného objemu na minimum. V léčbě primárních nádorů plic či prostaty má SBRT kurativní potenciál. Vysokodávkované ozáření oligometastáz různých primárních nádorů může vést k dlouhodobému DFS, popř. může pomoci oddálit nasazení toxické systémové léčby, a tím podstatně zlepšit kvalitu života onkologických pacientů.

## Literatura

1. Lo SS, Teh BS, Lu JJ et al (eds). Stereotactic body radiation therapy, medical radiology. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin 2012.

2. Burkoň P. Extrakraniální stereotaktická radioterapie. In: Šlampa P et al. Radiační onkologie v praxi. 4. vyd. Brno: MOÚ 2016.

3. Čoupek P, Burkoň P, Dymáčková R et al. Postavení radioterapie v léčbě bronchogenního karcinomu. Klin Onkol 2016; 29 (Suppl 2): S297–S298.

4. Burkoň P, Kazda T, Slávik M. Efekt akcelerované radioterapie u plicního adenokarcinomu. Klin Onkol 2015; 28(1): 64–65.

5. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. Adv Exp Med Biol 2016; 893: 1–19. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1\_1.

6. Howington JA, Blum MG, Chang AC et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143 (Suppl 5): e278S–313S. doi: 10.1378/chest.12-2359.

7. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA 2010; 303(11): 1070–1076. doi: 10.1001/jama.2010.261.

8. Baumann P, Nyman J, Hoyer M et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. J Clin Oncol 2009; 27(20): 3290–3296. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5681.

9. Onishi H, Shirato H, Nagata Y et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81(5): 1352–1358. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751.

10. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Radiother Oncol 2010; 95(1): 32–40. doi: 10.1016/j.radonc.2009.08.003.

11. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. J Clin Oncol 2010; 28(35): 5153–5159. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0731.

12. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84(5): 1060–1070. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2354.

13. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL et al. NCCN Guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5.2018. J Natl Compr Canc Netw 2018; 16(7): 807–821. doi: 10.6004/jnccn.2018.0062.

14. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO

- Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): 1–21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
15. Videtic GM, Donington J, Giuliani M et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(5): 295–301. doi: 10.1016/j.ppro.2017.04.014.
16. Chang JY, Senan S, Paul MA et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 630–637. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
17. van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJ et al. Patterns of recurrence and survival after surgery or stereotactic radiotherapy for early stage NSCLC. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5): 826–831. doi: 10.1097/JTO.0000000000000483.
18. ClinicalTrials.gov. Radical resection vs. ablative stereotactic radiotherapy in patients with operable stage I NSCLC (POSTILV). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01753414>.
19. ClinicalTrials.gov. A study to determine the feasibility and acceptability of conducting a phase III randomized controlled trial comparing stereotactic ablative radiotherapy with surgery in patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer considered higher risk of complications from surgical resection (SABR-TOOTHv1). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02629458>.
20. ClinicalTrials.gov. JoLT-Ca sublobar resection (SR) versus stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer (STABLE-MATES). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02468024>.
21. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily on-line cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012; 7(9): 1382–1393. doi: 10.1097/JTO.0b013e318260e00d.
22. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G et al. Curative treatment of stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(3): 1149–1156. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.005.
23. Chang JY, Liu H, Balter P et al. Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2012; 7: 152. doi: 10.1186/1748-717X-7-152.
24. Taremi M, Hope A, Dahele M et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): 967–973. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.039.
25. Onishi H, Yoshiyuki S, Yasuo M et al. Japanese multi-institutional study of stereotactic body radiation therapy for more than 2000 patients with stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87 (Suppl 2): S9–S10. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.031.
26. Shibamoto Y, Baba F, Hashizume C et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I nonsmall cell lung cancer: 5-year mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87 (Suppl 2): S34–S35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.092.
27. Modh A, Rimmer A, Shah M et al. Survival and toxicity after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87 (Suppl 2): S33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.089.
28. Griffeon GH, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ et al. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiation Oncol* 2013; 107(3): 403–408. doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.026.
29. Brooks ED, Sun B, Zhao L et al. Stereotactic ablative radiation therapy is highly safe and effective for elderly patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(4): 900–907. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.022.
30. Singh AK, Suescun JA, Stephans KL et al. A Phase 2 randomized study of 2 stereotactic body radiation therapy regimens for medically inoperable patients with node-negative, peripheral non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(1): 221–222. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.040.
31. Chang JY, Balter PA, Dong L et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 967–971. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.001.
32. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(12): 2036–2043. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822e71d8.
33. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer* 2015; 89(1): 50–56. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.04.014.
34. Li Q, Swanick CW, Allen PK et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) using 70 Gy in 10 fractions for non-small cell lung cancer: Exploration of clinical indications. *Radiation Oncol* 2014; 112(2): 256–261. doi: 10.1016/j.radonc.2014.07.010.
35. Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M et al. Outcomes of hypofractionated high-dose radiotherapy in poor-risk patients with “ultracentral” non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(7): 1081–1089. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.008.
36. Benedict SH, Yenice KM, Followill D et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37(8): 4078–4101.
37. Xiao Y, Papiez L, Paulus R et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(4): 1235–1242. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.019.
38. Tozzi A, Comito T, Alongi F et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiat Oncol* 2013; 8(1): 148. doi: 10.1186/1748-717X-8-148.
39. Rwigigama JC, Parikh SD, Heron DE et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 63–69. doi: 10.1097/COC.0b013e3181d270b4.
40. Gurka MK, Collins SP, Slack R et al. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. *Radiat Oncol* 2013; 8: 44. doi: 10.1186/1748-717X-8-44.
41. Zhong J, Patel K, Switchenko J et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer* 2017; 123(18): 3486–3493. doi: 10.1002/cncr.30706.
42. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M et al. Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018.
43. ClinicalTrials.gov. Pancreatic Cancer Radiotherapy Study Group (Stanford): Phase III trial of FOLFIRINOX +/- SBRT in locally advanced pancreatic cancer patients. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926197>.
44. Benson AB, D’Angelica MI, Abbott DE et al. Hepatobiliary cancers. Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018.
45. Hoffs SE, Finkelstein SE, Russell MS et al. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control* 2010; 17(2): 100–110. doi: 10.1177/107327481001700205.
46. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34(5): 452–459. doi: 10.1200/JCO.2015.61.4925.
47. Cardenas HR, Price TR, Perkins SM et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010; 12(3): 218–225. doi: 10.1007/s12094-010-0492-x.
48. Bujold A, Massey CA, Kim JJ et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(13): 1631–1639. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1659.
49. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): e447–e453. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.011.
50. Dasu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19(5): 289–301. doi: 10.1016/j.clon.2007.02.007.
51. Krupa P, Ticha H, Kazda T et al. Early toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160(3): 435–441. doi: 10.5507/bp.2016.008.
52. Buyyounouski MK, Price RA jr, Harris EE et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(5): 1297–1304. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.078.
53. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol* 2011; 6: 3. doi: 10.1186/1748-717X-6-3.
54. Kang JK, Cho CK, Choi CW et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. *Tumori* 2011; 97(1): 43–48.
55. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(4): 1099–1105. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.050.
56. Chen LN, Suy S, Uhm S et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiat Oncol* 2013; 8: 58. doi: 10.1186/1748-717X-8-58.
57. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013; 8: 118. doi: 10.1186/1748-717X-8-118.
58. King CR, Freeman D, Kaplan I et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiation Oncol* 2013; 109(2): 217–221. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.030.
59. Yu JB, Cramer LD, Herrin J et al. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. *J Clin Oncol* 2014; 32(12): 1195–1201. doi: 10.1200/JCO.2013.53.8652.
60. Hannan R, Tumati V, Xie XJ et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer – results from a multi-institutional clinical trial. *Eur J Cancer* 2016; 59: 142–151. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.014.
61. Padmanabhan R, Pinkawa M, Song DY et al. Hydrogel spacers in prostate radiotherapy: a promising approach to decrease rectal toxicity. *Future Oncol* 2017; 13(29): 2697–2708. doi: 10.2217/fon-2017-0073.
62. King CR, Brooks JD, Gill H et al. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): 877–882. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.054.



63. Mohler JL, Lee RJ, Antonarakis ES et al. Prostate cancer. Version 4.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018.
64. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13(1): 8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
65. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(6): 378–382. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.44.
66. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013; 14(1): e28–e37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70510-7.
67. Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(11): 1384–1390. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9651.
68. Palma DA, Olson RA, Harrow S et al. Stereotactic ablative radiation therapy for the comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102(3): S3–S4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.105.
69. Chang JS, Sethi RA, Barani IJ. Extracranial oligometastases. In: Sethi RA et al (eds). *Handbook of evidence-based stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy*. Springer International Publishing Switzerland 2016.
70. Chang DT, Swaminath A, Kozak M et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011; 117(17): 4060–4069. doi: 10.1002/cncr.25997.
71. Rule W, Timmerman R, Tong LY et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(4): 1081–1087. doi: 10.1245/s10434-010-1405-5.
72. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 2012; 75(1): 77–81. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.04.021.
73. Baschnagel AM, Mangona VS, Robertson JM et al. Lung metastases treated with image-guided stereotactic body radiation therapy. *Clin Oncol* 2013; 25(4): 236–241. doi: 10.1016/j.clon.2012.12.005.
74. Sole CV, Lopez Guerra JL, Matute R et al. Stereotactic ablative radiotherapy delivered by image-guided helical tomotherapy for extracranial oligometastases. *Clin Transl Oncol* 2013; 15(6): 484–491. doi: 10.1007/s12094-012-0956-2.
75. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(2): 336–342. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.021.
76. Navarria P, Ascolese AM, Tomatis S et al. Stereotactic body radiotherapy (sbrt) in lung oligometastatic patients: role of local treatments. *Radiat Oncol* 2014; 9(1): 91. doi: 10.1186/1748-717X-9-91.
77. Singh D, Chen Y, Hare MZ et al. Local control rates with five-fraction stereotactic body radiotherapy for oligometastatic cancer to lung. *J Thorac Dis* 2014; 6(4): 369–374. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.03.
78. Johnson J, Braunstein S, Descovich M et al. SBRT treatment of central chest lesions: experience at the University of California. San Francisco: University of California 2014.
79. Ricco A, Davis J, Rate W et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSearch® patient Registry's experience. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 35. doi: 10.1186/s13014-017-0773-4.
80. Burkon P, Kazda T, Pospisil P et al. Ablative dose stereotactic body radiation therapy for oligometastatic disease: a prospective single institution study. *Neoplasma* 2018; pii: 180731N558. doi: 10.4149/neo\_2018\_180731N558.
81. Mahadevan A, Blanco O, Lanciano R et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver metastasis – clinical outcomes from the international multi-institutional RSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 26. doi: 10.1186/s13014-018-0969-2.
82. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(4): 395–402. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70384-9.
83. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine* 2007; 32(2): 193–199. doi: 10.1097/01.brs.0000251863.76595.a2.
84. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S et al. Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3426–3431. doi: 10.1200/JCO.2013.50.1411.
85. Sahgal A, Weinberg V, Ma L et al. Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(2): 341–347. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.007.
86. Cox BW, Jackson A, Hunt M et al. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(5): e661–e667. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.080.
87. Casamassima F, Livi L, Masciullo S et al. Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: university of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): 919–923. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.060.
88. Scorsetti M, Alongi F, Filippi AR et al. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. *Acta Oncol* 2012; 51(5): 618–623. doi: 10.3109/0284186X.2011.652738.
89. Franzese C, Franceschini D, Cozzi L et al. Minimally invasive stereotactic radio-ablation of adrenal metastases as an alternative to surgery. *Cancer Res Treat* 2017; 49(4): 20–28. doi: 10.4143/crt.2016.057.
90. Jereczek-Fossa BA, Ronchi S, Orecchia R. Is stereotactic body radiotherapy (SBRT) in lymph node oligometastatic patients feasible and effective? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015; 20(6): 472–483. doi: 10.1016/j.rpor.2014.10.004.
91. Jereczek-Fossa BA, Piperno G, Ronchi S et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37(3): 227–233. doi: 10.1097/COC.0b013e3182610878.
92. Yeung R, Hamm J, Liu M et al. Institutional analysis of stereotactic body radiotherapy using three fractions for oligometastatic lymph node metastases. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 105. doi: 10.1186/s13014-017-0820-1.
93. Bae SH, Kim MS, Cho CK et al. High dose stereotactic body radiotherapy using three fractions for colorectal oligometastases. *J Surg Oncol* 2012; 106(2): 138–143. doi: 10.1002/so.23058.
94. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2012; 118(11): 2962–2970. doi: 10.1002/cncr.26611.
95. Milano MT, Katz AW, Zhang H et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3): 878–886. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.036.
96. Jereczek-Fossa BA, Bossi-Zanetti I, Mauro R et al. CyberKnife robotic image-guided stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prospective evaluation of 95 patients/118 lesions. *Strahlenther Onkol* 2013; 189(6): 448–455. doi: 10.1007/s00066-013-0345-y.
97. Comito T, Cozzi L, Clerici E et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach. *BMC Cancer* 2014; 14: 619. doi: 10.1186/1471-2407-14-619.
98. Heron DE, Ferris RL, Karamouzis M et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(5): 1493–1500. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.075.
99. Cengiz M, Özyiğit G, Yazıcı G et al. Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(1): 104–109. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.027.
100. Hara W, Loo JR, Goffinet DR et al. Excellent local control with stereotactic radiotherapy boost after external beam radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 393–400. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.027.
101. Kaplan ID, Redrosa I, Martin C et al. Results of a phase I dose escalation study of stereotactic radiosurgery for primary renal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(3): S191. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.464.
102. Kemmerer E, Hernandez E, Ferriss JS et al. Use of image-guided stereotactic body radiation therapy in lieu of intracavitary brachytherapy for the treatment of inoperable endometrial neoplasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(1): 129–135. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.058.



# Mají subtypy HER2 pozitivního karcinomu prsu význam pro klinickou praxi?

## Is There a Benefit of HER2-Positive Breast Cancer Subtype Determination in Clinical Practice?

Kolářová I.<sup>1-3</sup>, Vaňásek J.<sup>1-4</sup>, Odrážka K.<sup>1-7</sup>, Dušek L.<sup>8</sup>, Šinkorová Z.<sup>4</sup>, Hlávka A.<sup>1,3</sup>, Štuk J.<sup>1,3</sup>, Stejskal J.<sup>1,3</sup>, Dvořáková D.<sup>1</sup>, Sákra L.<sup>9</sup>, Mergancová J.<sup>9</sup>, Vilasová Z.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Multiscan, s.r.o.

<sup>2</sup> Fakulta zdravotnických studií Pardubice, Univerzita Pardubice

<sup>3</sup> Oddělení klinické a radiační onkologie, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

<sup>4</sup> Katedra radiobiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Brno

<sup>5</sup> 1. LF UK Praha

<sup>6</sup> 3. LF UK Praha

<sup>7</sup> Katedra radiační onkologie, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

<sup>8</sup> Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

<sup>9</sup> Chirurgická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

### Souhrn

**Východiska:** Karcinom prsu (breast cancer – BC) se zvýšenou expresí receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor s tyrozinázovou aktivitou (HER2+) je klinicky a biologicky heterogenní onemocnění. Z hlediska genové exprese se rozlišují čtyři hlavní molekulární subtypy – luminal A, luminal B, HER2 enriched (HER2-E), basal-like. Nejčastějším subtypem je HER2-E (50–60 %). U hormonálně dependentních (HR+) HER2 pozitivních nádorů představuje podskupina HER2-E 40–50 %, ostatní jsou luminalní A a B podtypy. **Cíl:** Cílem přehledového článku je pohled na využití rozdělení HER2 pozitivních nádorů na subtypy, které představují prediktivní parametr a mohou být vodítkem pro léčebný postup. Např. HER2-E subtyp je charakteristický vyšší pravděpodobností dosažení kompletní patologické remise pomocí chemoterapie kombinované s antiHER2 terapií a uvažuje se, že by jej bylo možné léčit pouze duální HER2 blokádou bez chemoterapie. V současnosti je stále častěji předmětem intenzivního zájmu specifická skupina BC charakterizovaná pozitivitou HER2+ a současně HR+, tzv. triple pozitivní nádory, jejichž unikátní biologické vlastnosti jsou způsobeny komplexní interakcí signalizace HER2 a estrogen receptoru (ER). Tyto interakce způsobují snížení efektivity hormonální léčby ve srovnání s HR+ a HER2 negativními pacientkami a současně i pozitivita ER u HER2+ tumorů může vést ke vzniku rezistence na antiHER2 léčbu. Tento typ BC představuje nehomogenní skupinu onemocnění, kde se s různou silou uplatňuje působení HER2 pozitivity na maligní chování tumoru a současně i aktivita signální cesty řízené působením estrogenů. Řada studií v současnosti testuje samostatnou léčbu duální HER2 blokádou či zařazení imunoterapie. Je také předmětem výzkumu kombinace antiHER2 cílené léčby s fulvestrantem, inhibitory aromatázy, inhibitory cyklinindependentní kinázy 4/6 a s inhibitory dráhy PI3K (fosfatidylinositol-3-kináza). **Závěr:** Rozdělení HER2+ BC na jednotlivé subtypy přináší informace, které mohou přispět k přesnějším rozhodováním o vhodné terapii a k testování nových léčebných postupů.

### Klíčová slova

karcinom prsu – subtyp – HER2 – trastuzumab – HER2 pozitivní – triple pozitivní – HER2 enriched

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. Iveta Kolářová, Ph.D.  
Komplexní onkologické centrum  
Pardubického kraje  
Multiscan, s.r.o.  
Kyjevská 44  
532 03 Pardubice  
e-mail: iveta.kolarova@nempk.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 9. 2018

Přijato/Accepted: 26. 11. 2018

doi: 10.14735/amko201925

## Summary

**Background:** Breast cancer (BC) with increased expression of human epidermal growth factor receptor 2 with tyrosine kinase activity (HER2+) is a clinically and biologically heterogeneous disease. In terms of gene expression, there are four major molecular subtypes – Luminal A, Luminal B, HER2-enriched (HER2-E), and Basal-like. The most common subtype is HER2-E (50–60%). In hormone-dependent (HR+) HER2-positive tumors, the subgroup HER2-E represents 40–50% of cases; others are luminal A and B subtypes. **Purpose:** The aim of this review is to provide information on the significance of the distribution of HER2-positive tumors according to subtype, which is considered a predictive parameter for guiding treatment decisions. For example, HER2-E subtype is characterized by a higher probability of achieving complete pathological remission when treated with chemotherapy and antiHER2 therapy, and it is thought that it could be treated using a dual HER2 blockade without chemotherapy. Currently, triple-positive tumors, a specific subtype of breast cancer characterized by HER2+ and HR+, are more often subjects of interest. Their unique biological properties are due to complex interactions between HER2 and estrogen receptor (ER) signalling, which result in lower effectiveness of endocrine therapy in these patients than in HR+ and HER2-negative patients and, at the same time, the ER positivity in HER2+ tumors can result in resistance to antiHER2 therapy. This type of BC is a non-homogeneous group where the impacts of HER2 positivity on tumor malignant behavior and activity of the estrogen-driven signaling pathway are inconsistent. Current studies focus on testing new treatments such as dual HER2 blocking or immunotherapy, in combination with antiHER2 targeted therapy with fulvestrant, aromatase inhibitors, cyclin dependent kinase 4/6 inhibitors, or inhibitors of the PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) pathway. **Conclusion:** The distribution of HER2+ BC according to individual subtype provides information that can contribute to achieving more accurate decisions about the most appropriate therapy.

## Key words

breast cancer – subtype – HER2 – trastuzumab – HER2 positive – triple positive – HER2 enriched

## Úvod

Karcinom prsu (breast cancer – BC) představuje příklad nádorového onemocnění, jehož biologické charakteristiky zásadním způsobem ovlivňují jeho vlastnosti i terapii. Z pohledu klinika hraje zásadní roli přítomnost nebo nepřítomnost hormonálních receptorů (HR) a přítomnost zvýšené exprese receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor s tyrozinkinázoovou aktivitou (HER2+).

HER2 receptor byl objeven jako lidský protoonkogen v roce 1985, v roce 1987 Slamon et al publikovali sdělení, ve kterém upozornil na negativní prognostický význam jeho zvýšené exprese [1].

Pozitivní nález HR mají přibližně tři čtvrtiny nemocných s BC [2] a amplifikace genu *HER2* je přítomna asi u 15–20 % případů. Současná pozitivita HR a HER2 amplifikace se vyskytuje asi u poloviny HER2 pozitivních pacientek [3,4].

HER2 je členem rodiny, kterou tvoří několik transmembránových receptorů tyrozinkinázy (EGFR/HER1, c-ErbB2/HER2, HER3, HER4). HER2 představuje univerzální koreceptor pro ostatní členy rodiny HER, a když je zvýšeně exprimován nebo amplifikován, stimuluje nádorový růst, invazivitu a přežití nádorových buněk cestou aktivace řady signálních drah, především MAPK (mitogenem aktivovaná proteinkináza) a PI3k/akt (fosfatidylinositol-3-kináza/proteinkináza B) [5–7].

HER-EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru) dimery indukují pro-

liferaci a zvyšují invazivitu nádorových buněk, HER2 homodimery mění buněčnou polaritu a HER2-HER3 dimery zvyšují metabolismus nádorových buněk, prodlužují buněčné přežití, indukují proliferaci a zvyšují invazivitu [2–4].

Prvním lékem zaměřeným na HER2+ buňky byl trastuzumab, jehož pozitivní efekty vedly k vývoji dalších léků zahrnujících nové protilátky (pertuzumab), kinázové inhibitory (lapatinib, neratinib) a konjugáty protilátek s cytostatikem, např. trastuzumab emtansin (T-DM1). Současná medikamentózní léčba HER2 pozitivního BC kombinuje preparáty zaměřené na HER2 pozitivní buňky s cytotoxickými a hormonálními léčebnými postupy. V léčbě pacientek s HER2+ BC jsou v současnosti k dispozici jedny z neúčinnějších léčebných metod v onkologii.

## Heterogenita HER2 pozitivních tumorů

HER2 pozitivní BC je klinicky a biologicky heterogenní onemocnění. Z hlediska genové exprese se rozlišují čtyři hlavní molekulární subtypy – luminal A, luminal B, HER2-E, basal-like. Nejčastějším typem je HER2-E (50–60 %). Z hlediska molekulární analýzy jsou HER2-E tumory charakterizovány vysokou expresí genu *ErbB2* a dalších genů 17q amplikonu, jako je *GRB7*, a nízkou až střední expresí luminálních genů, jako jsou *ESR1* a *PGR*. I když je většina HER2-E tumorů HR ne-

gativní, asi 30 % z nich je současně i hormonálně dependentních (HR+).

Preklinické i klinické údaje ukazují u estrogen receptor pozitivních (ER+) luminálních tumorů výskyt intenzivních vzájemných vazeb mezi signálními cestami stimulovanými estrogeny a HER2 amplifikací [8].

## HER2-E subtype

Jednotlivé subtypy u HER2 pozitivních tumorů mohou představovat prediktivní parametr. Např. retrospektivní analýzy čtyř prospektivních neoadjuvantních studií (NeoALTTO, CALGB40601, NOAH, CHERLOB) ukázaly, že HER2-E subtype je asociován oproti ostatním subtypům s vyšší pravděpodobností dosažení kompletní patologické remise (pathological complete response – pCR) [9–12].

U pacientek léčených paclitaxelem v kombinaci s trastuzumabem, lapatinibem nebo duální HER2 blokadou trastuzumab + lapatinib bylo u podskupiny HER2-E dosaženo přibližně 70% pCR. Duální inhibice v celém souboru nebyla signifikantně účinnější než monoterapie trastuzumabem nebo lapatinibem, avšak signifikantní vzestup pCR duální terapií byl dosažen u HR nemocných ( $p = 0,01$ ) [10]. Tato data ukazují, že HER2-E tumory jsou vysoce citlivé na kombinaci chemoterapie (CHT) a antiHER2 léčby.

Jednou z nových potenciálních možností je identifikace pacientek, které by mohly být léčeny pouze duální HER2 blo-

kádou bez CHT. Tuto hypotézu podporují výsledky dvou neoadjuvantních studií (TBCRC006 [13] a NEOSPHERE [14]).

Studie fáze II PAMELA si vzala za cíl testovat tuto hypotézu. V této studii bylo léčeno 151 nemocných ve stadiu I–III s HER2+ onemocněním neoadjuvantní kombinací trastuzumab + lapatinib po dobu 18 týdnů. Nemocné s HR+ měly současně endokrinní terapii. Studie ukázala, že nemocné s HER2-E subtypem měly 41% pCR, avšak nemocné non HER2-E pouze 10% [8].

Z těchto dat vyplývá, že HER2-E subtyp je prediktorem citlivosti na antiHER2 terapii a mohl by v budoucnu sloužit pro identifikaci nemocných s HER2+ onemocněním, které by mohly být léčeny antiHER2 terapií bez CHT.

V letošním roce byla publikována kombinovaná analýza studií TBCRC006/023, do kterých byly zařazovány nemocné s HER2+ časným BC. Nemocné byly léčeny neoadjuvantně lapatinibem a trastuzumabem, pacientky HR+ dostávaly dále i letrozol nebo tamoxifen. Autoři retrospektivně vyhodnotili HER2-E subtyp a *ErbB2* messenger RNA (mRNA) expresi jako prediktory pCR. Expres *ErbB2* byla rozdělena jako nízká (nejnižší třetina) a vysoká (nejvyšší třetina). Celkem 65,7 % nádorů bylo klasifikováno jako HER2-E. PCR se častěji vyskytla u HER2-E podtypů (35,1 vs. 9,9%; OR 4,92; 95% CI 2,31–10,50;  $p < 0,001$ ) nebo u podskupiny s vysokou expresí *ErbB2* mRNA (36,1 vs. 8,2 %; OR 6,51; 95% CI 2,96–14,31;  $p < 0,001$ ).

HER2-E podtyp reprezentoval 84,0 % nádorů s vysokou expresí *ErbB2* mRNA a 46,0 % s expresí nízkou. U skupiny HER2-E / vysoká exprese *ErbB2* byl počet pCR 45,3 %; u skupiny nonHER2-E / vysoká exprese *ErbB2* byl počet pCR 16,1 %; u skupiny HER2-E / nízká exprese *ErbB2* byl počet pCR 10,8 % a u skupiny nonHER2-E / nízká exprese *ErbB2* byl počet pCR 6,7 %. Podskupina HER2-E / vysoká exprese *ErbB2* byla nezávislým prediktorem dosažení pCR a identifikovala přibližně 50 % nemocných s pCR dosaženou duální blokádou, což může po další validaci vést k zařazení duální blokády bez cytostatické terapie do klinické praxe [15].

#### Luminal a basal-like subtypy

AntiHER2 terapie je efektivní i u tumorů, které mají nižší HER2 signální ak-

tivitu než podskupina HER2-E. Ukazuje se však, že aktivita ER dráhy je jedním z mechanismů vzniku rezistence na antiHER2 terapii a že ER+/HER2+ tumory, z hlediska genomického, jsou často luminalního typu a mají nízký počet tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) a také sníženou expresi PD-L1 (ligand specificky se vážající na protein programované buněčné smrti) [8,16].

Hodnocení subtypů dle dvou velkých adjuvantních studií (NSABP B31 a N9831) prokázala zlepšení přežití v důsledku podání trastuzumabu i u obou luminalních subtypů. Pokud jde o basal-like subtyp, pak studie NSABP B31 ukázala při podání trastuzumabu benefit přežití, studie N9831 jej však neprokázala [17,18].

#### Triple pozitivní karcinom

Jako specifická skupina BC se stále častěji uvádějí tzv. triple pozitivní (HER2+/HR+) nádory (triple positive breast cancer – TPBC) [19–21], jejichž unikátní biologické vlastnosti jsou způsobeny komplexní interakcí HER2 a ER signalizace [22–26].

V léčbě těchto nemocných se kombinuje použití preparátů zaměřených proti HER2 pozitivním buňkám, cytostatická a endokrinní léčba [27,28]. Je třeba říci, že HER2+ tumory byly dosud obvykle vylučovány ze studií hodnotících endokrinní léčbu a studie zaměřené proti HER2+ tumorům často nerozlišovaly ER+ a ER– tumory.

Přítomnost současné HR pozitivnosti a HER2 amplifikace má negativní vliv na výsledek léčby. Je známo, že pacientky s vysokým stupněm HER2 pozitivnosti mají statisticky významně nižší úroveň HR pozitivnosti než nemocné s nízkým stupněm HER2 pozitivnosti [4]. Výsledkem je redukováná efektivita hormonální léčby ve srovnání s HR+/HER2- nemocnými [4,29,30]. Pozitivita estrogenových receptorů u HER2+ tumorů může vést ke vzniku rezistence na antiHER2 léčbu. Víme, že u TPBC je prognostický význam dosažení pCR méně spolehlivý, což vychází z odlišné nádorové biologie HER2+ nádorů s a bez hormonální dependence [31]. Optimální management TPBC představuje hraniční oblast mezi endokrinní a HER2 cílenou léčbou [4].

V adjuvantní terapii u TPBC se uplatňuje použití kombinované léčby používající standardní antiHER2 léčbu, hormonální terapii a s výjimkou nádorů < 0,5 cm i léčbu cytostatickou. Hormonální léčba se standardně aplikuje po ukončení CHT současně s udržovací léčbou trastuzumabem [27].

Pouze omezený počet studií byl zaměřen na pokročilé TPBC nemocné. Jde o studie TANDEM, EGF30008 a eLECTRA, které ukázaly, že přidání antiHER2 terapie k endokrinní léčbě významně prodlužuje přežití bez progresu (progression free survival – PFS), avšak zlepšení celkového přežití u nich nedosáhlo statistické signifikance [32–35].

Dosud nebyla provedena randomizovaná studie, která by zkoumala přidání hormonální léčby k antiHER2 terapii. Existují retrospektivní analýzy, které naznačují, že tato kombinace může zlepšit výsledky léčby [36]. To vedlo k současné praxi, ve které se podle American Society of Clinical Oncology (ASCO) a European Society for Medical Oncology (ESMO) doporučení považuje za oprávněné přidání endokrinních preparátů jako udržovací terapii u TPBC nemocných v metastatické indikaci [28,37]. Doporučení zdůrazňují, že přidání hormonální léčby není založeno na jednoznačné evidenci a také neuvádějí žádný důvod, proč by hormonální léčba měla být započata až po ukončení cytotoxické terapie.

ER pozitivní tumory mohou mít často horší odpověď na cytotoxickou léčbu [38,39]. Výhodou endokrinní léčby je její nízká toxicita a také skutečnost, že je k dispozici celá řada preparátů s různým mechanismem účinku. V současné době publikované výsledky studie PERTAIN prezentují efekt duální HER2 blokády a inhibitoru aromatázy (IA) u pacientek s metastatickým TPBC [40]. Kontrolní rameno zahrnovalo trastuzumab + IA a v experimentálním rameni byl k této kombinaci přidán pertuzumab. Před zařazením IA byla povolena indukční CHT s taxany dle rozhodnutí investigátora. Tato analýza ukázala signifikantní prodloužení PFS při přidání pertuzumabu. Šlo o první kontrolovanou studii, která uváděla výsledky kombinace antiHER2 léčby podávané současně s hormonální terapií. Efekt ta-



kové kombinace v obou větvích studie PERTAIN byl neobvykle příznivý v kontextu metastatického tumoru a medián PFS v experimentální větví dosáhl 27,1 měsíce. Medián PFS v kontrolní větví byl 15,1 měsíce, což bylo srovnatelné s PFS uváděnému v experimentálních větvích studií MARIANNE a CLEOPATRA (14,1 a 18,5 měsíce), a to přesto, že ve studii PERTAIN dostala taxany jen polovina nemocných.

Druhou recentně publikovanou studií pro léčbu metastatického TPBC je studie ALTERNATIVE [41]. Tato studie zahrnovala pacientky, které progredovaly při neoadjuvantní nebo adjuvantní léčbě trastuzumabem a CHT. Nemocné byly rozděleny do 3 ramen – trastuzumab vs. lapatinib vs. trastuzumab + lapatinib. Všechny nemocné byly léčeny současně IA. Duální blokáda trastuzumab + lapatinib dosáhla lepšího PFS ve srovnání s lapatinibem či trastuzumabem samostatně. Výsledky PFS byly 11 měsíců pro kombinaci trastuzumab + lapatinib + IA, 8,3 měsíce pro lapatinib + IA a 5,7 měsíce pro trastuzumab + IA. Je třeba si uvědomit, že PFS s mediánem 11 měsíců je srovnatelný s výsledky duální inhibice v kombinaci s taxany ve studii EMILIA (9,6 měsíce PFS pro T-DM1) nebo PHEREXA (11,1 měsíce pro duální blokádu + taxany) [42,43]. Otázkou je, zda takto příznivé výsledky PFS odpovídají účinnosti použité terapie anebo reflektují biologickou charakteristiku TPBC [44].

#### **Význam síly hormonální dependence u TPBC**

Význam vlivu velikosti hormonální dependence na chování TPBC ukazují výsledky retrospektivní analýzy zaměřené na nemocné léčené buď adjuvantní CHT samotnou, nebo v kombinaci s trastuzumabem. Bylo hodnoceno přežití bez relapsu (relaps-free survival – RFS) a nádorově specifické přežití (breast cancer specific survival – BCCS). Trastuzumab zlepšil RFS i BCCS ve všech skupinách, ale ve skupině s > 30 % hormonálně dependentních buněk (HR > 30 %), resp. ještě výrazněji ve skupině s expresí u > 50 % buněk (HR > 50 %), byly rozdíly v přežití nesignifikantní. Charakter relapsů se ve skupině HR > 50 % výrazně lišil a ukazoval nízké riziko relapsu v prvních 5 le-

tech, avšak pozdní vzestup v dalším období a jen malý efekt trastuzumabu. Multivariátní analýza RFS potvrdila významnou interakci mezi expresí ER a efektivitou trastuzumabu, přičemž jeho benefit byl omezen na tumory s expresí ER ≤ 50 % buněk. Tato data naznačují, že charakter vzniku relapsů u TPBC s vysokou četností HR pozitivních buněk je blízký skupině lumenálních HER2 negativních tumorů, a je zde tedy otázkou benefit trastuzumabu v adjuvantní terapii [26].

#### **Perspektivní možnosti léčby HER2+ nádorů prsu Přítomnost tumor infiltrujících lymfocytů**

U HER2+ nemocných je přítomnost TIL asociována s lepšími výsledky přežití jak u časného [45–47], tak i metastatického postižení [48]. Přítomnost TIL je dále spojena s vyšším počtem pCR po anti-HER2 léčbě nezávisle na dalších klinických a patologických parametrech. Přítomnost TIL u HER2+ tumorů může také predikovat účinnost imunoterapie namířené proti receptoru PD-1 (membránový protein programované buněčné smrti), jak naznačují výsledky studie fáze Ib/II PANACEA [49]. V této studii kombinace pembrolizumabu a trastuzumabu dosáhla celkové četnosti odpovědí (overall response rate – ORR) 15,2 % u neselektované populace nemocných s trastuzumab rezistentním HER2+ BC. U nemocných s TIL hladinou ≥ 5 % byl ORR 39 % ve srovnání s 5 % u nemocných s hladinou TIL < 5 %.

U HER2+ onemocnění mají neluminální subtypy vyšší hladiny TIL ve srovnání s lumenálními (CHERLOB [12] a PAMELA [50]), což ukazuje, že tyto subtypy jsou více imunogenní. V obou studiích byly vyšší hladiny TIL významně spojeny s počtem pCR po antiHER2 léčbě. Budoucí klinické studie hodnotící imunoterapii u HER2+ nádorů by měly brát v úvahu subtyp tohoto onemocnění.

#### **CDK4/6 inhibitory**

V současnosti byl prokázán benefit inhibitorů cyklindependentní kinázy 4/6 (CDK4/6) v léčbě metastatického ER+/HER2 negativního BC. Kombinace hormonální léčby s CDK4/6 inhibitory se již

stala standardem [51]. Tyto výsledky vedly k zahájení studií testujících, zda tento přístup lze uplatnit v léčbě TPBC. Studie fáze II PATRICIA a studie monarchER hodnotí kombinaci CDK4/6 inhibitorů s trastuzumabem, a to jak spolu s hormonální léčbou, tak i bez ní. Tyto studie jsou zaměřeny na nemocné v progresi po předchozí léčbě zahrnující trastuzumab. Recentní předběžná analýza studie PATRICIA (SOLTI 13-03) ukázala statisticky významný rozdíl v PFS mezi lumenálními a non-lumenálními podskupinami onemocnění (medián PFS 10,5 vs. 3,5 měsíce; HR 0,54) [52].

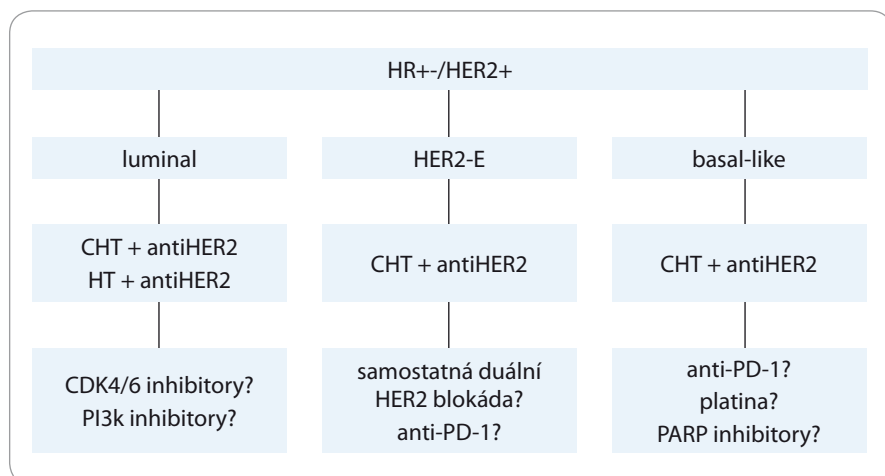
Ačkoliv rozdíly v přežití mohou být způsobeny jinými faktory, uvedená data podporují hypotézu o malé účinnosti CDK4/6 inhibice u non-lumenálních tumorů.

Probíhající studie fáze III PATINA hodnotí přidání CDK4/6 inhibitorů k léčbě HER2 pozitivních tumorů v 1. linii metastatického onemocnění, a to jak s, tak i bez hormonální léčby. V současnosti probíhají další studie porovnávající endokrinní a cytotoxickou terapii v kombinaci s HER2 léčbou u metastatického TPBC (DETECT-V a SYSUCC-002) a jejich výsledky lze očekávat v období mezi lety 2018 a 2024 [44].

#### **PI3K a mTOR inhibitory**

PI3K a mTOR (mammalian target of rapamycin) představují významné signální cesty u HER2 pozitivního BC. Everolimus jako mTOR inhibitor byl schválen v léčbě ER pozitivního HER2 negativního BC na základě výsledků studie BOLERO-2 [53].

Studie zaměřené na HER2 pozitivní BC (BOLERO-1 a BOLERO-3) však docílily pouze málo uspokojivých výsledků. Tyto studie byly analyzovány s cílem zjistit přítomnost biomarkerů, které by určily nemocné, jež by mohly mít prospěch z podání everolimu. Ukázalo se, že mutace v dráze PI3K predikují pozitivní odpověď na everolimus [54]. Řada nových inhibitorů PI3K dráhy, které byly použity ve studiích u ER pozitivních HER2 negativních BC, je v současnosti testována u HER2 pozitivních tumorů. Žádný z těchto preparátů [55,56] však zatím není doporučen pro HER2 pozitivní pacientky mimo klinické studie.



**Schéma 1. Současné a perspektivní léčebné strategie u HER2+ karcinomu prsu.**

HR+ – hormonálně dependentní, HER2+ – receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor s tyrozinkinázovou aktivitou, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, CDK4/6 – cyklinindependentní kináza 4,6; PI3k – fosfatidylinositol-3-kináza, PD-1 – membránový protein programované buněčné smrti, PARP – poly-ADP-riboza polymeráza

Shrnutí s ohledem na současné i perspektivní léčebné strategie je uvedeno ve schématu 1.

## Závěr

Rozdělení HER2+ BC na jednotlivé subtypy přináší nové prognostické a prediktivní informace, které mohou přispět k přesnějšímu rozhodování o vhodné terapii a k testování nových léčebných postupů. HER2-E karcinomy jsou typické vysokou pravděpodobností dosažení pCR pomocí CHT kombinované s anti-HER2 terapií. Vysoká účinnost duální blokády naznačuje možnost léčit tyto nemocné pouze duální HER2 blokádou.

V poslední době je předmětem intenzivního zájmu skupina HER2+/HR+ BC, jejíž unikátní biologické vlastnosti jsou způsobeny komplexní interakcí HER2 a ER signalizace. Bylo zjištěno, že TPBC (ER+/HER2+) jsou mnohem častěji lumenálního typu, mají nízký počet TIL a také sníženou expresi PD-L1 a zároveň že aktivita ER dráhy se podílí na vzniku rezistence na antiHER2 terapii. Současné léčebné postupy neuvádějí rozdíl léčebné strategie pro nemocné s ER+ a ER–/HER2+ BC. Hormonální pozitivita se v léčbě uplatňuje především u pacientek, které netolerují CHT. Novější studie však obnovily zájem o různé strategie zařazení hormonální léčby u HER2+/HR+ nemocných. V 1. linii léčby

metastatického onemocnění je podání udržovací hormonální léčby bezpečné a dobře tolerované. Ačkoliv žádná randomizovaná studie neprokázala její přínos oproti samotné duální HER2 blokáde, představuje validní postup u ER+ pacientek po indukční CHT. Navíc ER+ pacientky bez jasné indikace pro CHT mohou mít dobré výsledky s hormonální léčbou v kombinaci s duální blokádou bez cytostatické terapie.

Řada studií v současnosti testuje kombinaci antiHER2 cílené léčby s fulvestrantem, IA nebo CDK4/6 inhibitory. Lze shrnout, že u nemocných s TPBC je přítomna v důsledku vzájemné interakce HER2 positivity a hormonální dependence řada nejasností a optimální management léčby se teprve hledá.

## Literatura

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785): 177–182.
- Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 2011; 62: 233–247. doi: 10.1146/annurev-med-070909-182917.
- Lai P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(4): 541–546. doi: 10.1309/YMJ3-A83T-B39M-RUT9.
- Konecny G, Pauletti G, Pegram M et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(2): 142–153.
- Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5838–5847. doi: 10.1200/JCO.2009.22.1507.
- Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM et al. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J* 1997; 16(7): 1647–1655. doi: 10.1093/emboj/16.7.1647.
- Moasser MM. The oncogene HER2; its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007; 26(45): 6469–6487. doi: 10.1038/sj.onc.1210477.
- Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(4): 545–554. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30021-9.
- Fumagalli D, Venet D, Ignatiadis M et al. RNA sequencing to predict response to neoadjuvant anti-HER2 therapy: a secondary analysis of the NeoALTTO randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(2): 227–234.
- Carey LA, Berry DA, Cirincione CT et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol* 2016; 34(6): 542–549. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1268.
- Prat A, Bianchini G, Thomas M et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res* 2014; 20(2): 511–521. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0239.
- Dieci MV, Prat A, Tagliafico E et al. Integrated evaluation of PAM50 subtypes and immune modulation of pCR in HER2-positive breast cancer patients treated with chemotherapy and HER2-targeted agents in the CherLOB trial. *Ann Oncol* 2016; 27(10): 1867–1873. doi: 10.1093/annonc/mdw262.
- Rimawi MF, Mayer IA, Forero A et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol* 2013; 31(14): 1726–1731. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8027.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 25–32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
- Prat A, De Angelis C, Pascual TS et al. HER2-enriched subtype and ERBB2 mRNA as predictors of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer: a combined analysis of TBCRC006/023 and PAMELA trials. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl 15): 509.
- Tolaney SM, Barry W, Guo H et al. Immune profile of small HER2+ tumors in the APT trial. *Cancer Res* 2018; 78 (Suppl 4): PD3-01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-PD3-01.
- Pogue-Geile KL, Song N, Jeong JH et al. Intrinsic subtypes, PIK3CA mutation, and the degree of benefit from adjuvant trastuzumab in the NSABP B-31 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(12): 1340–1347. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2439.
- Perez EA, Ballman KV, Mashadi-Hosseini A et al. Intrinsic subtype and therapeutic response among HER2-positive breast tumors from the NCCCTG (Alliance) N9831 trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(2): djw207. doi: 10.1093/jnci/djw207.
- Wu VS, Kanaya N, Lo C et al. From bench to bedside: what do we know about hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-pos-

dermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5838–5847. doi: 10.1200/JCO.2009.22.1507.

6. Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM et al. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J* 1997; 16(7): 1647–1655. doi: 10.1093/emboj/16.7.1647.

7. Moasser MM. The oncogene HER2; its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007; 26(45): 6469–6487. doi: 10.1038/sj.onc.1210477.

8. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(4): 545–554. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30021-9.

9. Fumagalli D, Venet D, Ignatiadis M et al. RNA sequencing to predict response to neoadjuvant anti-HER2 therapy: a secondary analysis of the NeoALTTO randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(2): 227–234.

10. Carey LA, Berry DA, Cirincione CT et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol* 2016; 34(6): 542–549. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1268.

11. Prat A, Bianchini G, Thomas M et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res* 2014; 20(2): 511–521. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0239.

12. Dieci MV, Prat A, Tagliafico E et al. Integrated evaluation of PAM50 subtypes and immune modulation of pCR in HER2-positive breast cancer patients treated with chemotherapy and HER2-targeted agents in the CherLOB trial. *Ann Oncol* 2016; 27(10): 1867–1873. doi: 10.1093/annonc/mdw262.

13. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol* 2013; 31(14): 1726–1731. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8027.

14. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 25–32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.

15. Prat A, De Angelis C, Pascual TS et al. HER2-enriched subtype and ERBB2 mRNA as predictors of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer: a combined analysis of TBCRC006/023 and PAMELA trials. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl 15): 509.

16. Tolaney SM, Barry W, Guo H et al. Immune profile of small HER2+ tumors in the APT trial. *Cancer Res* 2018; 78 (Suppl 4): PD3-01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-PD3-01.

17. Pogue-Geile KL, Song N, Jeong JH et al. Intrinsic subtypes, PIK3CA mutation, and the degree of benefit from adjuvant trastuzumab in the NSABP B-31 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(12): 1340–1347. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2439.

18. Perez EA, Ballman KV, Mashadi-Hosseini A et al. Intrinsic subtype and therapeutic response among HER2-positive breast tumors from the NCCCTG (Alliance) N9831 trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(2): djw207. doi: 10.1093/jnci/djw207.

19. Wu VS, Kanaya N, Lo C et al. From bench to bedside: what do we know about hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-pos-

- itive breast cancer? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 153: 45–53. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.05.005.
20. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(9): 531–542. doi: 10.1038/nponc1179.
21. Lousberg L, Collignon J, Jerusalem G. Resistance to therapy in estrogen receptor positive and human epidermal growth factor 2 positive breast cancers: progress with latest therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8(6): 429–449. doi: 10.1177/1758834016665077.
22. Collins D, Jacob W, Cejalvo JM et al. Direct estrogen receptor (ER)/HER family crosstalk mediating sensitivity to lumretuzumab and pertuzumab in ER+ breast cancer. *PLoS One* 2017; 12(5): e0177331. doi: 10.1371/journal.pone.0177331.
23. Wang YC, Morrison G, Gillihan R et al. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER2-positive breast cancers – role of estrogen receptor and HER2 reactivation. *Breast Cancer Res* 2011; 13(6): R121. doi: 10.1186/bcr3067.
24. Giuliano M, Hu H, Wang YC et al. Upregulation of ER signaling as an adaptive mechanism of cell survival in HER2-positive breast tumors treated with anti-HER2 therapy. *Clin Cancer Res* 2015; 21(17): 3995–4003. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2728.
25. Giuliano M, Trivedi MV, Schiff R. Bidirectional crosstalk between the estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 signaling pathways in breast cancer: molecular basis and clinical implications. *Breast Care* 2013; 8(4): 256–262. doi: 10.1159/000354253.
26. Vici P, Pizzuti L, Sperduti I et al. “Triple positive” early breast cancer: an observational multicenter retrospective analysis of outcome. *Oncotarget* 2016; 7(14): 17932–17944. doi: 10.18632/oncotarget.7480.
27. NCCN. *Breast Cancer Guidelines, Ver. 1.2018.* (2018). [online] Available from: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
28. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(19): 2078–2099. doi: 10.1200/JCO.2013.54.0948.
29. Colleoni M, Bagnardi V, Rotmensz N et al. Increasing steroid hormone receptors expression defines breast cancer subtypes non responsive to preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(2): 359–369. doi: 10.1007/s10549-008-0223-y.
30. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2817–2826. doi: 10.1056/NEJMoa041588.
31. Bieličková Z, Petruželka L, Chloupková R. Trastuzumab v neoadjuvantní léčbě HER2-positivního karcinomu prsu: 5leté zkušenosti z onkologické kliniky VFN a 1. LF UK. *Klin Onkol* 2018; 31(3): 191–199. doi: 10.14735/amko2018191.
32. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5529–5537. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6847.
33. Johnston S, Pippet J Jr, Pivot X et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5538–5546. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3734.
34. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2010; 15(2): 122–129. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0240.
35. Huober J, Fasching PA, Barsoum M et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLECTRA trial. *Breast* 2012; 21(1): 27–33. doi: 10.1016/j.breast.2011.07.006.
36. Hayashi N, Niihara N, Yamauchi H et al. Adding hormonal therapy to chemotherapy and trastuzumab improves prognosis in patients with hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(2): 523–531. doi: 10.1007/s10549-012-2336-6.
37. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28(1): 16–33. doi: 10.1093/annonc/mdw544.
38. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687–1717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
39. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295(14): 1658–1667. doi: 10.1001/jama.295.14.1658.
40. Arpino G, Ferrero JM, De la Haba-Rodríguez J et al. Primary analysis of PERTAIN: a randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2017; 77 (Suppl 4): abstr. S3-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-S3-04.
41. Gradishar WJ, Hegg R, Im S et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTER-NATIVE. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl): abstr 1004.
42. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19): 1783–1791. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.
43. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA et al. Randomized phase III trial of trastuzumab plus capecitabine with or without pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who experienced disease progression during or after trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(26): 3030–3038. doi: 10.1200/JCO.2016.70.6267.
44. Larionov AA. Current Therapies for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer patients. *Front Oncol* 2018; 8: 89. doi: 10.3389/fonc.2018.00089.
45. Salgado R, Denkert C, Campbell C et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTO trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(4): 448–454. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0830.
46. Bianchini G, Pusztai L, Pienkowski T et al. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial. *Ann Oncol* 2015; 26(12): 2429–2436. doi: 10.1093/annonc/mdv395.
47. Solinas C, Ceppi M, Lambertini M et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2017; 57: 8–15. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.04.005.
48. Luen SJ, Salgado R, Fox S et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncol* 2017; 18(1): 52–62. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30631-3.
49. Loi S, Giobbe-Hurder A, Gombos A et al. Phase Ib/II study evaluating safety and efficacy of pembrolizumab and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant HER2-positive metastatic breast cancer: Results from the PANACEA (IBCSG 45–13/BIG 4–13/KEYNOTE-014) study. *Cancer Res* 2018; 78 (Suppl 4): abstr. GS2-06. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-GS2-06.
50. Nuciforo P, Pascual T, Cortés J et al. A predictive model of pathological response based on tumor cellularity and tumor-infiltrating lymphocytes (CellIL) in HER2-positive breast cancer treated with chemofree dual HER2 blockade. *Ann Oncol* 2018; 29(1): 170-177. doi: 10.1093/annonc/mdx647.
51. Pernas S, Tolaney SM, Winer EP et al. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1–15. doi: 10.1177/1758835918786451.
52. Ciruelos E, Villagrana P, Paré L et al. PAM50 intrinsic subtype predicts survival outcome in HER2-positive/hormone receptor-positive metastatic breast cancer treated with palbociclib and trastuzumab: a correlative analysis of the PATRICIA (SOLTI 13–03) trial. *Cancer Res* 2018; 78 (Suppl 4): P5–20-19. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-P5-20-19.
53. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(6): 520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
54. André F, Hurvitz S, Fasolo A et al. Molecular alterations and everolimus efficacy in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancers: combined exploratory biomarker analysis from BOLERO-1 and BOLERO-3. *J Clin Oncol* 2016; 34(18): 2115–2124. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9161.
55. Sirohi B, Rastogi S, Dawood S. Buparlisib in breast cancer. *Future Oncol* 2015; 11(10): 1463–1470. doi: 10.2217/fon.15.56.
56. Jain S, Nye L, Santa-Maria C et al. Phase I study of alpelisib and T-DM1 in trastuzumab-refractory HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2016; 76 (Suppl 4): P6-13-11. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS15-P6-13-11.



# Zhubné nádory penisu – diagnostika a liečba

## Malignant Tumors of the Penis – Diagnostics and Therapy

Mriňáková B.<sup>1</sup>, Ondrušová M.<sup>2</sup>, Švantnerová M.<sup>3</sup>, Ondruš D.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Pharm-In, spol. s r. o., Bratislava

<sup>3</sup>Klinika radiačnej onkológie SZU a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

### Souhrn

**Východiská:** Zhubné nádory penisu patria medzi malignity s relatívne zriedkavým výskytom. V globálnom meradle tvoria v priemere 0,5–1 % všetkých nádorov u mužov, vyskytujú sa prevažne v staršom veku (> 65 rokov). Známa je rozdielna geografická distribúcia zhubných nádorov penisu. Vyšší výskyt sa pozoruje v menej vyspelých častiach sveta, najmä v južnej Amerike, v juhovýchodnej Ázii a niektorých oblastiach Afriky (> 2,0/100 000). Na Slovensku dochádza v poslednom období k vzostupu incidencie (1,1/100 000 v roku 2011). Mortalita je v posledných rokoch stabilizovaná na úrovni 0,3/100 000. Medzi dôležité rizikové faktory zhubných nádorov penisu patria sociálne a kultúrne zvyklosti, hygienické a náboženské praktiky. Významným rizikovým faktorom podieľajúcim sa na vzniku tejto malignity je nedostatočná hygiena predkožkového vaku, fimóza, infekcia ľudskými papillomavírusmi, sexuálna promiskuita, fajčenie, genitálne infekcie a nízka úroveň socioekonomického a vzdelanostného statusu. **Cieľ:** Predkladaný článok poskytuje prehľad patológie, symptomatológie, diagnostických prístupov, klasifikácie rozsahu ochorenia a liečebných postupov. Možnosti chirurgickej liečby primárneho nádoru závisia od rozsahu ochorenia (topická liečba, fotodynamická liečba, kryodeštrukcia, laserová fotokoagulácia, konzervatívna chirurgická liečba, najmä cirkumcizia až napokon radikálna liečba – amputácia penisu s perineálnou uretrotómiou). Významnou súčasťou manažmentu tejto malignity je chirurgická liečba metastáz v inguinálnych lymfatických uzlinách. Článok venuje väčšiu pozornosť nechirurgickým liečebným modalitám, najmä rádioterapii (externej i brachyterapii) a systémovej liečbe (chemoterapii i biologickej liečbe), ponúka prehľad indikácií a režimov v adjuvantnom, neoadjuvantnom i paliatívnom prístupe a konkomitantnej chemorádioterapii, s uvedením nežiadúcich účinkov liečby. **Záver:** Odporúča sa, aby sa pacienti so zhubnými nádormi penisu sústreďovali do centier, ktoré majú s diagnostikou a liečbou tohto ochorenia bohaté skúsenosti.

### Kľúčové slová

karcinóm penisu – chirurgická liečba – rádioterapia – chemoterapia – biologická liečba

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



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

Obdržané/Submitted: 12. 11. 2018

Prijaté/Accepted: 12. 12. 2018

doi: 10.14735/amko201931

## Summary

**Background:** Penile cancer belongs to group of relatively rare malignancies. It represents, on average, 0.5–1% of all tumours in males globally and occurs predominantly in older individuals (> 65 years). The geographical distribution of malignant cancer of the penis is reported. A higher incidence is observed in less developed parts of the world, particularly in South America, Southeast Asia, and some areas of Africa (> 2.0/100,000). In Slovakia, there has been a recent increase in incidence (1.1/100,000 in 2011). Mortality has stabilized at 0.3/100,000 in recent years. Significant risk factors for malignant cancers include social and cultural habits and hygienic and religious practices. Important risk factors are inadequate hygiene of the foreskin sac, phimosis, human papillomavirus infection, sexual promiscuity, smoking, genital infections, and a low socio-economic and educational status. **Purpose:** The present paper provides an overview of pathology, symptomatology, diagnostic approaches, and classification of the extent of the disease. Treatment of the primary tumour depends on the extent of the disease and includes topical treatment, photodynamic treatment, cryoablation, laser photocoagulation, conservative surgical treatment, especially circumcision, and even radical treatment – penile amputation with perineal urethrostomy. An important part of the management of this malignancy is surgical treatment of metastases in inguinal lymph nodes. The article devotes more attention to non-surgical treatment modalities, in particular radiotherapy (external and brachytherapy) and systemic therapy (chemotherapy and biologic therapy), offering an overview of the indications and regimens in the adjuvant, neoadjuvant and palliative approaches, with and without concomitant chemoradiotherapy, and describes possible adverse effects of the treatments. **Conclusion:** Patients with penile cancer should be concentrated in centres that have abundant experience in the diagnosis and treatment of this disease.

## Key words

penile cancer – surgical treatment – radiotherapy – chemotherapy – biologic therapy

## Epidemiológia

Zhubné nádory (ZN) penisu patria medzi malignity s relatívne zriedkavým výskytom. V globálnom meradle tvoria v priemere 0,5–1 % všetkých nádorov u mužov (približne 3 % zo všetkých nádorov urogenitálneho traktu) a vyskytujú sa prevažne v staršom veku (> 65 rokov). Známa je rozdielna geografická distribúcia ZN penisu. V Európe a Severnej Amerike väčšinou incidencia ZN penisu nepresahuje 1,0/100 000 mužov a v mnohých krajinách má incidencia tohto ochorenia klesajúci charakter, najmä pre lepšie hygienické návyky [1]. V USA je výskyt tejto malignity ovplyvnený rasou a etnikom, vyšší je u bielych Hispáncov (> 1,01/100 000) v porovnaní so severoamerickými Eskimákmi a Indiánmi (0,7/100 000) a Afroameričanmi (0,51/100 000), resp. bielymi ne-Hispáncami (0,51/100 000). Naproti tomu menej vyspelé časti sveta, ako Južná Amerika (napr. Brazília), Juhovýchodná Ázia (India) a niektoré oblasti Afriky (Malawi, Uganda), majú oveľa vyššiu incidencia ZN penisu (> 2,0/100 000) [2,3].

Najlepšie 5-ročné najlepšie prežívania (overall survival – OS) ZN penisu sa podľa štúdie EURO CARE-5 [4] zaznamenáva v škandinávskych krajinách, najmä v Nórsku (82,9 %) a Dánsku (82,3 %). Pod európskym priemerom (68,42 %) sú napr. pobaltské krajiny (Estónsko 63,98 %, Litva 60,62 % a Lotyšsko 55,63 %), ale aj Rakúsko (66,47 %),

Nemecko (65,58 %), ČR (64,6 %) a Poľsko (63,1 %). Najhoršie 5-ročné OS bolo v rokoch 1999–2007 zaznamenané v Slovenskej republike (50,26 %). OS v európskom priemere klesá so stúpajúcim vekom, z 80,67 % vo vekovej skupine < 44 rokov (najhoršie v SR – 50,45 %) na 62 % vo vekovej skupine > 75 rokov (najhoršie v SR – 32,76 %).

V SR sa v poslednom štatisticky spracovanom a publikovanom roku 2011 [5] registrovalo 43 novodiagnostikovaných prípadov ZN penisu, čo predstavovalo hrubú incidencia (crude rates – CR) 1,6/100 000 a štandardizovanú (priamou metódou na svetovú štandardnú populáciu age standardized rates – world – ASR-W) 1,1/100 000. V danom roku tak ZN penisu predstavoval 0,3 % zo všetkých zhubných nádorov u mužov. Výskyt tohto nádoru je v SR posledných 20 rokov stabilizovaný, najviac ochorenie sa manifestuje vo vekovej kategórii 65–69-ročných mužov, pričom vo veku < 45 rokov sa vyskytuje zriedkavo.

V predikciách incidence ZN penisu na rok 2018 sa SR (CR 1,7/100 000; ASR-W 1,0/100 000) spolu s ČR (CR 2,4/100 000; ASR-W 1,2/100 000) zaraďuje medzi krajiny so strednými hodnotami incidence karcinómu penisu [6], aj keď v regióne strednej a východnej Európy ide skôr o vyšší výskyt.

V roku 2011 zomrelo v SR 13 mužov so ZN penisu, čo predstavuje CR mortalitu 0,5/100 000 a ASR-W morta-

litu 0,3/100 000. Celkovo sa ZN penisu v danom roku podieľal 0,2 % na všetkých úmrtiach na ZN u mužov [5].

V roku 2011 sa 46,5 % prípadov ZN penisu (n = 20) diagnostikovalo v I. klinickom štádiu, 30,2 % (n = 13) v II. klinickom štádiu, 14,0 % (n = 6) v III. klinickom štádiu a 4,65 % (n = 2) pacientov vo IV. klinickom štádiu. Podiel nezatriedených klinických štádií predstavoval 4,65 % (n = 2) [5].

V poslednom štatisticky uzatvorenom a publikovanom roku 2017 (oficiálna štatistika príčin smrti) zomrelo v SR so ZN penisu 12 mužov (CR mortalita 0,5/100 000, ASR-W 0,3/100 000) [7].

## Etiológia a rizikové faktory

Medzi dôležité rizikové faktory ZN penisu patria sociálne a kultúrne zvyklosti, hygienické a náboženské praktiky. Významným faktorom pri vzniku ZN penisu je nedostatočná hygiena predkožkového vaku. Pod predkožkou sa hromadí belavá hmota (smegma), ktorá vzniká ako vedľajší produkt pôsobenia baktérií na odlúčené bunky sliznice. Pri nedostatočnej osobnej hygiene sa smegma z predkožkového vaku pravidelne neodstraňuje, čo spôsobuje iritáciu žaluďa a predkožky. V uzatvorenom prostredí prepuciálneho vaku dochádza potom k chronickému zápalu (balanopostitída), čo môže viesť k rozvoju nádoru glansu penisu alebo predkožky [8,9]. Muži so zúženou predkožkou (fimózou),

ktorú nemožno pretiahnuť cez žalud, a tak ho obnažiť a umožniť jeho umytie, majú zvýšené riziko ZN penisu. Karcinóm penisu je zriedkavý v komunitách s obriezku novorodencov alebo pred pubertou (židia, moslimovia). Včasná circumcizia znižuje výrazne riziko vzniku karcinómu penisu. Obriezka realizovaná v neskoršom veku už nemá proktívny vplyv voči vzniku karcinómu penisu.

Na vzniku karcinómu penisu sa môže podieľať aj infekcia ľudským papillomavírusom (human papilloma virus – HPV), najčastejšie kmeňom HPV-16 a HPV-18. Vírus HPV je extrémne rozšírený v modernej civilizácii a prenáša sa predovšetkým pohlavným stykom. Výskyt tejto infekcie v populácii je priamo úmerný počtu sexuálnych partnerov jednotlivcov. Preto sexuálna promiskuita zvyšuje riziko vzniku nielen karcinómu penisu u mužov, ale aj karcinómu cervixu u ich partneriek. Väčšina infekcií HPV je asymptomatická. To či dôjde ku klinickej manifestácii, závisí od imunitného systému človeka. S pribúdajúcim vekom klesá eliminačná schopnosť imunitného systému, a tým sa zvyšuje riziko manifestácie vírusovej infekcie.

Medzi časté infekcie v genitálnej oblasti, najmä v miestach so zvýšenou vlhkosťou, v oblasti predkožky, sulcus coronarius glansu, patria exofytické lézie – condylomata accuminata. Tie môžu spontánne ustúpiť, ale aj mať tendenciu k deštruktívnemu rastu a k malígnemu zvratu. Prekancerózy označované jako Queyratova erytroplázia, Bowenova choroba, Pagetova choroba, giant condylomata (Buschke-Lowenstein), balanitis xerotica obliterans (lichen sclerosus) sa asi v jednej tretine zvrhnú v invazívny spinocelulárny karcinóm [10]. Za rizikový faktor ZN penisu sa považuje aj fajčenie a nízka úroveň socioekonomického a vzdelanostného statusu [2,11].

### Patológia

Väčšinu ZN penisu predstavujú podľa WHO klasifikácie [12] epitelové tumory a z nich sú najčastejšie skvamocelulárne karcinómy (squamous cell carcinoma – SCC). Tieto sú ďalej rozdelené podľa klinicko-patologických odlišností a vzťahu k infekcii HPV. K podtypom SCC

bez vzťahu k HPV infekcii patrí najmä bežný typ SCC a z ostatných sú to pseudohyperplastický, pseudoglandulárny, verukózný, carcinoma cuniculatum, papilárny, adenoskvamózny a sarkomatoidný SCC.

V skupine SCC so vzťahom k HPV patria najmä bazaloidný a bradavčitý (kondylomatózný) SCC. Zriedkavejšími podtypmi sú zmiešané bradavčito-bazaloidné, papilárno-bazaloidné, ako aj SCC podobný lymfoepiteliómu a medulárny SCC [12,13].

Najvýznamnejšou prekursorovou léziou je penilná intraepitelová neoplázia (PeIN), ktorá predstavuje dysplastické zmeny epitelu pri intaktnej bazálnej membráne. Ak PeIN nie je spojená s HPV infekciou, tak je označovaná ako diferencovaná PeIN, ak ide o dyspláziu navodenú HPV infekciou, tak ide o bradavčitú alebo bazaloidnú, resp. zmiešanú formu PeIN [12,13].

### Klinický obraz

Ochorenie sa zvyčajne začína začervenaním na vnútornom liste predkožky alebo na glanse penisu alebo objavením sa tuhých bledých lézií. Stratou povrchového krytu sa slizničná lézia mení na vredovitú, secerujúcu léziu. Lézia spočiatku rastie exofyticky do rôznych foriem karfiolovitých novotvarov tmavočervenej farby. Povrchové časti podliehajú neskôr nekrotickým zmenám a bakteriálnej superinfekcii, ktorá spôsobuje často odpudzujúci zápach. Spočiatku sú fascia Bucki a tunica albuginea prirodzenou bariérou infiltratívneho rastu nádoru, ale neskôr dochádza k prekonaniu tejto prekážky a nádor infiltruje do corpora cavernosa. ZN penisu metastázujú predovšetkým lymfatickou cestou do oblasti povrchových inguinálnych lymfatických uzlín (LU). Tu býva najprv postihnutá sentinelová Cabanasova LU. Ďalej môžu byť postihnuté hlboké inguinálne LU a panvové LU, ktoré patria už k extraregionálnym LU. Metastázy hematologickou cestou sú veľmi vzácne. Vyskytujú sa najmä v pečeni, pľúcach a zriedkavo v mozgu [2,11].

### Diagnostika

Diagnostika karcinómu penisu spravidla nerobí ťažkosti. V prípadoch, keď fimóza

maskuje pravý charakter ochorenia, treba urobiť incíziu predkožky a podozrívý nález dostať pod kontrolu zraku. Základom je fyzikálne vyšetrenie – palpácia, ktorá umožňuje určiť lokálny rozsah primárneho nádoru. Pred vlastnou liečbou treba získať informácie o jeho ohraničení. Ultrasonografické vyšetrenie poskytuje informáciu o infiltrácii corpora cavernosa, podobne vyšetrenie magnetickou rezonanciou s arteficiálnou erekciou, resp. kavernozografia [2,11]. Súčasťou fyzikálneho vyšetrenia je dôkladná palpácia inguinálnych LU.

Ak sú inguinálne LU nepalpovateľné, benefit neprináša žiadna zobrazovacia metóda, treba sa riadiť patologickými rizikovými faktormi – lymfovaskulárna invázia, vyššie pT štádium primárneho nádoru a vyšší grade. Prítomnosť týchto faktorov supponuje prítomnosť metastáz v LU. Nádory v štádiu pTa/pTis s nízkym grade majú nízke riziko lymfatického šírenia, naopak nádory v štádiu pT1G3 sú vysokorizikové pre mikroskopické metastázy v regionálnych LU.

U pacientov s klinicky normálnymi inguinálnymi LU možno odporučiť tri postupy – surveillance (prísny dohľad), tzv. invazívny uzlinový staging alebo radikálnu inguinálnu lymfadenektómiu. Invazívny nodálny staging pozostáva buď z dynamickej biopsie sentinelovej LU alebo z modifikovanej lymfadenektómie [2].

Palpačne zväčšené inguinálne LU sú vysoko suspektné pre metastázy. Zobrazovacie metódy výpočtová tomografia (computed tomography – CT) a pozitronová emisná tomografia (PET)/CT majú takmer 100% senzitivitu a špecificitu pre prítomnosť metastáz v LU.

Vyšetrovanie za účelom diagnostiky vzdialených metastáz sa odporúča u pacientov s pozitívnymi LU. Odporúča sa najmä CT brucha a panvy. CT hrudníka je senzitivnejšie ako klasická röntgenová (RTG) snímka pľúc. Možné je tiež použiť celotelové PET/CT s fluor-2-deoxy-L-glukózou (FDG) na identifikáciu metastáz v panvových LU a vzdialených metastáz [2,11].

### Klasifikácia

Predpokladom optimálnej liečby ZN penisu je exaktné určenie rozsahu ochorenia.



renia (staging). Významným klasifikačným systémom, ktorý prekonal niekoľko novelizácií je TNM (tumor, node, metastasis) systém [14] a klinická klasifikácia. TNM klasifikácia sa používa pre karcinómy penisu. Ochorenie by malo byť histologicky potvrdené. Rozdelenie do štádií je založené na určení anatomického rozsahu ochorenia. Anatomické sublokálne sú predkožka (preputium) (C60.0), žalud' (glans penis) (C60.1) a telo penisu (corpus penis) (C60.2).

## Liečba

### Topická liečba

Topická liečba malých a povrchových karcinómov penisu spočíva aj v použití masti 5-fluorouracil (5-FU) 5% alebo dermálneho krému imiquimod 5% [15].

### Fotodynamická liečba

Metóda spočíva v topickej aplikácii senzibilizátora s následnou expozíciou červenému svetlu. Na léziu sa aplikuje topická fotosenzibilizujúca látka – kyselina aminolevulová 20% alebo metyl levulinát 16% krém. Následne sa lézia pokryje adhezívnym okluzívnym obvazom na 3 hod. Potom sa po lokálnej anestézii aplikuje na léziu penisu červené svetlo (spektrum 57–730 nm) pomocou PDT (fotodynamická terapia) lampy [2,11,15–17].

### Kryodeštrukcia, elektrokauterizácia, laserová fotokoagulácia

Tieto metódy sú založené na tepelnej deštrukcii lézie. Zásadnou výhodou je zachovanie glansu penisu. Nevýhodou je, že sa nedá predikovať hĺbka ošetrenia, hojenie je prolongované. K liečbe možno použiť aj plynový CO<sub>2</sub> laser, výkon sa robí za peniskopickej kontroly (mikroskopické zväčšenie 10–16×). V prvej fáze sa tumor laserom exciduje do hĺbky 2–2,5 mm a vzorka sa histologicky vyšetrí, nasleduje ošetrovanie okrajov. Pri štádiu Tis a T1 sa po aplikácii CO<sub>2</sub> laseru popisuje recidíva v priebehu 10 rokov u 17,5 % pacientov. Pri použití Nd:YAG laseru sa popisuje lokálna recidíva u 42 % pacientov. Na liečbu plošných lézií je možné použiť aj Er:YAG laser, ktorý vedie k termálnemu poškodeniu len v úrovni epidermis a v hornej vrstve dermis s následnou rýchlou reepitelizáciou [2,11,16].

### Konzervatívna chirurgická liečba

Konzervatívna chirurgická liečba je indikovaná pri povrchových penilných léziách. Základom chirurgickej liečby je obriezka (circumcizia), pri ktorej sa odstraňuje predkožka s nádorom. Bezpečnostný chirurgický okraj má byť široký  $\geq 2$  cm. Voľba rozsahu operácie záleží na lokálnom rozsahu nádoru a vlastnej veľkosti penisu. V súčasnosti je najčastejším typom chirurgickej liečby primárneho invazívneho karcinomu penisu parciálna amputácia penisu, resp. glansektómia s 2-cm bezpečnostným okrajom. Vo väčšine prípadov má táto operácia výborné výsledky v zmysle dosiahnutia kompletnej remisie. Po operáciách môžu pacienti močiť postojacky a zachováva sa aj možnosť pohlavného styku [2,11,15,16].

### Radikálna chirurgická liečba

Pri pokročilejších klinických štádiách (T3–4), keď veľkosť a lokalizácia nádoru nedovoľuje zachovanie dostatočne dlhého pahýľa penisu umožňujúceho močenie postojacky, sa vyžaduje radikálna amputácia penisu s perineálnou uretrotómiou (vyústenie uretry na hrádzi), event. s tzv. emaskulinizáciou (totálna amputácia penisu s obojstrannou orchiektómiou a resekcíou kože skróta s perineálnou uretrotómiou [2,11,15,18].

Chirurgická liečba metastáz v inguinálnych LU spočíva v modifikovanej alebo radikálnej inguinálnej, event. panvovej lymfadenektómii [2,11,15]. Inguinálna lymfadenektómia môže nasledovať podľa liečebnej odpovede po kombinovanej neoadjuvantnej rádiochemoterapii (RT-CHT) pre fixovaný paket LU [17].

### Rádioterapia

Rádioterapia (RT) v liečbe ZN penisu patrí v súčasnosti k štandardným liečebným metódam. Dostupné usmernenia pre liečbu ZN penisu RT boli získané zo sérií inštitucionálnych skúseností a retrospektívnych poznatkov, ako i z klinickej praxe a dôkazov liečby SCC ostatných orgánových lokalít. Nateraz nie sú dostupné výsledky prospektívnych štúdií, ktoré by preukázali nadradenosť jednej z liečebných modalít. Výber vhodnej liečebnej stratégie sa riadi dostupnými možnosťami a v neposlednom rade

i preferenciou pacienta. Použitie nových radiačných techník a optimalizácia frakcionácie prispeli k dosiahnutiu výbornej lokálnej kontroly vo včasných štádiách tohto ochorenia, výsledky sú porovnateľné s chirurgickou liečebnou modalitou. Zásadnou výhodou RT je schopnosť zachovať funkčný orgán až v 70 % prípadov [19] a dosiahnuť lepšiu kvalitu života a dobrý psychosexuálny status pacienta. Lokálne recidívy po externej RT (EXRT) sú častejšie (20–25 %) ako po amputačných výkonoch na penise či brachyterapii (BRT). Riešením prípadného lokálneho zlyhania po RT bez nepriaznivého efektu na OS a chorobu zostáva záchranná (salvage) chirurgická resekcija s možnou novou lokálnou kontrolou až v 85 % prípadov [20]. Pri karcinóme penisu sa metastatické šírenie choroby uskutočňuje postupne prostredníctvom lymfatického systému a predchádza progresii systémovej. Najdôležitejším prognostickým ukazovateľom dlhodobého prežívania je prítomnosť a rozsah postihnutia regionálnych LU, najmä inguinálnych [21]. Súčasné smernice stratifikujú pacientov podľa rizika postihnutia LU na základe prediktívnych faktorov – vysokého gradingu, lymfovaskulárnej propagácie a hĺbky invázie [21,22]. Na rozdiel od iných lokalít SCC profylaktické ožiarenie klinicky negatívnych LU pri karcinóme penisu nie je široko zaužívané. Argumenty proti hovoria o vzniku postradiačnej fibrózy a zmien s následným sťažným a nespolahlivým sledovaním tejto oblasti. Niektoré práce dokumentujú prínos profylaktickej RT na oblasť LU v dosiahnutí regionálnej kontroly, avšak lymfadenektómia zostáva stále kľúčovým aspektom liečby u vysokého rizika [2]. RT možno aplikovať na primárny tumor a regionálne LU – inguinálne a pelvické. Pre lokalizované nádory s vysokým rizikom postihnutia LU možno zvážiť kombináciu RT na primárny tumor s chirurgickým staginom choroby v oblasti LU. U lokoregionálne pokročilých tumorov hranične operabilných po konzultácii s chirurgom možno indikovať neoadjuvantne kombinovanú RT a chemoterapiu (CHT) s cieľom dosiahnutia downstagingu a resekability uzlinových metastáz. U inoperabilných nálezov kombinácia RT-CHT

predstavuje definitívnu liečebnú stratégiu [17]. Indikácie pre postoperačnú RT sú identické ako u SCC iných lokalít – tesný alebo pozitívny resekcčný okraj, viacpočetné postihnutie LU a údaj o extrakapsulárnom šírení.

Na ožiarenie primárneho tumoru možno využiť EXRT alebo BRT, kedy sa rádioaktívny zdroj pomocou aplikátora zavádza priamo do nádoru alebo jeho tesnej blízkosti. BRT je určená skôr pre včasné lokalizované ochorenia v oblasti penisu, EXRT pre pokročilejšie štádiá a uzlinovú chorobu. V určitých prípadoch je vhodná kombinácia oboch modalít. Pred zahájením RT (EXRT i BRT) je nutné s časovým predstihom vykonať cirkumcízium, ktorá prináša niekoľko benefitov – odstráni sa časť nádorového tkaniva v prípade lokalizácie tumoru v oblasti predkožky, z technického hľadiska zjednodušuje následnú RT a eliminuje riziko vzniku možných akútnych a chronických komplikácií liečby žiarením (edém, fibróza, nekróza, sekundárne infekcie).

#### Externá rádioterapia

RT možno využiť i v liečbe tumorov štádia Tis (Queyratova erytroplázia, Bowenova choroba), neinvazívny verukózný karcinóm (Ta). Najčastejšie sa používa nízkovoltážna kontaktná RTG terapia. Frakcionácia a dávkovanie sa riadi obdobnými pravidlami ako liečba SCC kože (15 × 3,0 Gy, 12 × 4,0 Gy).

EXRT ako orgán šetriaca modalita je indikovaná pre invazívny lokalizovaný karcinóm štádia T1–2N0, totálna dávka (total dose – TD) aplikovaná na tumor sa pohybuje v rozmedzí TD 65–70,0 Gy a je dodaná konvenčnou frakcionáciou na primárnu léziu s 2-cm lemom. Technické výzvy EXRT sa týkajú najmä zabezpečenia reprodukovateľnosti polohy penisu pri ožiarení. Veľmi malé nádory v oblasti žaluďa a predkožky (ktoré nie sú vhodné pre BRT) sa liečia ako kožné tumory. Na ožiarenie sa používa priame elektrónové pole s výrezom. Energia je volená tak, aby zabezpečila dávkové pokrytie v hĺbke pomocou 90% izodózy a 100% na povrchu kože. Pri tumoroch štádia T1–2N0 > 4 cm EXRT využívame megavoltové zdroje fotónového žiarenia o energii 4–6 MV (v minulosti zdroje

Co60). Penis sa vkladá alebo obaľuje do tkanivovo-ekvivalentného materiálu (bolusu), ktorý slúži k homogénemu ožiareniu objemu penisu a oddeľuje ho od suprapubickej oblasti a skróta. V minulosti používané bolusy z parafínu sa nahradili transparentnými materiálmi, ktoré umožňujú dennú vizuálnu kontrolu pozície penisu v boluse. Alternatívou je ožiarenie v pronačnej polohe s penisom suspendovaným vo vodnom kúpeli. V závislosti od rozsahu a objemu lézie sa ožaruje časť penisu alebo celý penis technikou dvoch protifalých polí do TD 65–70 Gy. Možno zvážiť i ožiarenie oblasti ingvinálnych a panvových LU do TD 45–50,4 Gy s pridaním CHT. Pri plánovaní liečby nádorový objem (gross tumor volume – GTV) predstavuje rozsah primárneho nádoru, klinický cieľový objem (clinical target volume – CTV) zahŕňa celú hrúbku penisu a je vymedzený prídavným 1-cm lemom proximálne a distálne za hranicu nádoru. Plánovací cieľový objem (planning target volume – PTV) tvorí CTV a ďalší 1-cm lem na pokrytie nepresností denného nastavenia.

Pacienti so ZN penisu štádia T3–4 alebo N+ (chirurgicky neresekovateľné) sa majú podľa súčasných odporúčaní liečiť kombinovanou RT-CHT v prvom objeme do TD 45–50,4 Gy na oblasť celého penisu, panvových a bilaterálnych ingvinálnych LU s následným boostom na primárny tumor a oblasť masívnej lymfadenopatie s 2-cm lemom do TD 60–70,0 Gy. Preferovaný režim CHT pre konkomitanciu je cisplatinový. Používa sa samostatne alebo v kombinácii s 5-FU. Zatiaľ čo dôkazy s priamou úrovňou I sa vyvíjajú, skúsenosti získané z iných anogenitálnych malignít podporujú použitie kombinovanej liečby. U kuratívnej RT sa používa 3-dimenzionálne (3D) plánovanie a 3D-konformné techniky zvyčajne z niekoľkých izocentrických polí s ohľadom na dávkovú distribúciu a limity na kritické orgány. Nové radiačné techniky s použitím modulovanej RT prinášajú nižšiu toxicitu na centrálné panvové orgány (močový mechúr a rektum) a preto sa odporúčajú v prípade neoadjuvantného prístupu a snahy o downstaging uzlinovej choroby N+ (chirurgicky hranične resekovateľné).

Pooperačná (adjuvantná) EXRT je indikovaná po penektómii na oblasť reziduálnej choroby a jazvy pri R1 resekcii (mikroskopické rezíduum) v TD 45–60,0 Gy, pri R2 resekcii (makroskopické rezíduum) sa indikácia RT riadi ako pri neresekovateľnej chorobe T3–4 alebo N+. Pooperačná EXRT na oblasť ingvinálnych a/alebo panvových LU sa odporúča pri pN2–3 chorobe v dávke TD 45–50,4 Gy. Na oblasť LU a arey s extrakapsulárnym šírením možno dávky navyšit prostredníctvom boost do TD 65–70,0 Gy. Panvové LU by sa mali zavazť do ožiareného objemu vždy, pokiaľ nie je známy ich patologický staging. Adjuvantná RT na oblasť bilaterálnych ingvinálnych a pelvických LU je vhodná i v prípade neadekvátnej lymfadenektómie.

#### Brachyterapia

BRT ako vysoko konformná radiačná technika bola zavedená do liečby karcinómu penisu v 80. rokoch minulého storočia. Prvé skúsenosti sa týkali BRT s nízkym dávkovým príkonom (low-dose rate – LDR) 0,4–2,0 Gy/hod a manuálnym afterloadingom s irídiovými drôtkami (Ir-192). Celková dávka 65,0 Gy sa aplikovala kontinuálne v 6–7 dňoch. Renesanciu prinieslo zavádzanie neaktívnych aplikátorov do nádorového ložiska, vypracovanie nových dozimetrických pravidiel (Parížsky systém) a neskôr automatický afterloading. V súčasnosti sa preferuje vývoj smerom k vysokému dávkovému príkonu (high dose rate – HDR) BRT s Ir192 s HDR > 12 Gy/hod. Okrem vyššieho stupňa radiačnej bezpečnosti, kratšieho ožarovacieho času umožňuje táto technika lepšiu optimalizáciu dávky. Nevýhodou je zúženie terapeutického intervalu, rozdielu medzi kuratívnu dávkou a dávkou vyvolávajúcou radiačné komplikácie [23]. Vzhľadom na nový trend literárne dáta o HDR BRT karcinómu penisu nie sú dostatočné, známe sú publikované výsledky len z niekoľkých pracovísk s malým súborom pacientov. BRT podľa odporúčaní ESTRO 2013 (European Society for Radiotherapy and Oncology) [24] by sa mala ponúknuť pacientom s tumorom štádia T1,T2 a u vybraných T3 pri splnení nasledujúcich kritérií – tumor lokalizovaný v oblasti glans penis nepresahujúci sul-

cus coronarius, veľkosti < 4 cm, s predpokladanou hĺbkou invázie < 1 cm. Grading tumoru nie je vylučujúcim faktorom pre BRT [25].

Podľa lokalizácie a hĺbkou invázie nádoru sa BRT aplikuje ako muláž – vhodná je pre povrchové a dobre ohraničené tumory s inváziou do hĺbkou ≤ 0,5cm; intersticiálna BRT – pri nej sa v celkovej anestézii zavádzajú tenké kovové alebo plastické duté ihly/katétre priamo do objemu nádoru a tela penisu.

Cieľový objem pre BRT predstavuje samotný tumor – GTV s lemom 0,5–1 cm. Muláž sa vykonáva buď pomocou individuálnej muláže s plastickými katétami umiestnenými podľa nádorovej topografie alebo pomocou dvoch cylindrov, kedy vnútorný je navlečený na penis a vo vonkajšom sú umiestnené zdroje Ir 192. Významným ukazovateľom dodržania dávkovej homogenity pri plánovaní BRT je V125 (percento cieľového objemu, ktoré obdrží 125 % predpísanej dávky), hodnota by mala byť < 40 % a V150 < 20 %. Dávkovo objemové constraints pre uretru so snahou zníženia rizika striktúry uretry sú V115 ≤ 10 % a V90 < 95 % objemu [24]. BRT s vysokým dávkovým príkonom je aplikovaná hyperfrakcionovane – 2× denne s odstupom > 6 hod medzi jednotlivými frakciami (čas potrebný na reparáciu zdravých tkanív). Odporúča sa podať > 10 frakcií (14–15) počas 9–10 dní s jednotlivou dávkou na frakciu 3,0 Gy. Celková aplikovaná dávka žiarenia BRT musí byť ekvivalentná dávke 60,0–70,0 Gy štandardnej frakcionácie. Riziko vzniku komplikácií koreluje s dávkou, liečeným objemom a dávkovým príkonom [26]. Metaanalýza Hasana et al [27] porovnávala liečebné výsledky dosiahnuté penektómiou (1 505 pacientov) a BRT (673 pacientov). BRT sa u 74 % pacientov dosiahlo zachovanie orgánu, 5-ročné OS pacientov bolo porovnateľné (80 % po chirurgii a 79 % po BRT) a dosiahnutá lokálna kontrola 86 vs. 84 %. Z publikovaných dát [20] je miera zachovania penisu po BRT vyššia ako po EXRT, no kandidáti pre BRT sú selektovanejšie citlivejšie.

Existuje veľmi málo dát dokumentujúcich kvalitu života pacientov po RT. Informácie sú získavané retrospektívne od liečených pacientov na základe dotazní-

kových odpovedí. V niekoľkých publikovaných prácach autori hodnotili dva aspekty sexuálnej funkcie po aplikovanej BRT – erektilnú dysfunkciu a samotný mužský genitál (jeho vzhľad a veľkosť). V posudzovaní kvality života sa sústredili na prítomnosť bolesti a nepohodlia pri močení, intenzitu prúdu moču a nutnosť samokatetrizácie. Závěry dokumentovali minimálny alebo žiadny vplyv BRT na zachovanie sexuálnych schopností [28,29]. Limitáciou zistení je chýbanie východiskových dát a nezávislých kohort.

#### **Paliatívna rádioterapia**

Paliatívna RT sa individuálne zvažuje u inkurabilných lokálne pokročilých ZN penisu a v štádiu s vzdialenými metastázami (kostnými, mozgovými). Paliatívnu RT možno indikovať aj v prípade metastatického postihnutia penisu iným solídny tumorom (karcinóm prostaty, konečníka), ktoré sa obyčajne prejavuje bolestivým priapizmom. Pri správnej indikácii paliatívna RT môže významne redukovať symptómy choroby a metastáz. Používajú sa jednoduché techniky, dávka a frakcionácia sú modifikované podľa klinického stavu pacienta. Uprednostňujú sa kratšie hypofrakcionované režimy (10 × 3,0 Gy, 5 × 4,0 Gy), nezriedka i jednorazové ožiarenie (1 × 8,0 Gy).

#### **Nežiaduce účinky rádioterapie**

K najčastejším akútnym komplikáciám po RT patria kožné a slizničné reakcie, najmä erytém a vlhká deskvamácia, ktoré vedú k dočasnému diskomfortu pacienta. Pri ožiarení regionálnych LU sa môže vyskytnúť radiačná cystitída a proktitída. Edém a fibróza podkožia v inguinálnej oblasti, fibróza veľkých ciev môžu následne spôsobiť lymfedém dolných končatín. K chronickým nezávažným ireverzibilným účinkom možno zaradiť teleangiektázie, atrofii a depigmentáciu kože penisu. Komplikácie po intersticiálnej BRT sa vyskytujú u 20–30 % pacientov. Vlhká deskvamácia môže byť komplikovaná infekciou močových ciest. Úplné odoznenie možno očakávať do 2–3 mesiacov po liečbe, ale u pacientov s pridruženou komorbiditou (diabetes, vaskulárne ochorenia) je hojenie dlhšie. K neskorým komplikáciám po

BRT patria striktúra uretry, nehojace sa ulcerácie a nekróza mäkkých tkanív penisu. Striktúra uretry je dokumentovaná u 9–45 % pacientov a vzniká do 3 rokov po liečbe [30,31]. V > 90 % prípadov sa úspešne rieši dilatáciou, plastika alebo chirurgická rekonštrukcia uretry je potrebná zriedkavo.

Riziko vzniku nehojajúcich sa ulcerácií je spojené s použitím dávok > 65 Gy, väčším liečeným objemom > 22 cm<sup>3</sup> a s dávkovým príkonom > 0,6 Gy/h [14]. Nehojace sa ulcerácie, po zlyhaní konzervatívnej terapie, možno ovplyvniť hyperbarickou oxygenoterapiou. Výskyt nekrózy penisu sa udáva 10–20 %.

#### **Systémová liečba**

Karcinóm penisu s masívnym metastázovaním do LU alebo systémovým metastatickým rozsevom je prakticky inkurabilné ochorenie. Úspešná liečba uzlinových metastáz je radikálna chirurgická resekcia doplnená u niektorých pacientov o RT a CHT. Vzhľadom na nízku incidenciu tohto ochorenia nie sú k dispozícii údaje o použití CHT z randomizovaných prospektívnych klinických štúdií. Dostupné údaje sú z retrospektívnych hodnotení malých súborov pacientov. Odpoveď na monoterapiu cisplatinou (cis-diammedichloroplatinum –cDDP), bleomycinom (BLM) či metotrexátom (MTX) je v súboroch s malým počtom pacientov (4–15 pacientov) variabilná [32].

V posledných dekádach sú preferované skôr kombinované režimy s vyššou efektivitou, či už na báze spomínaných cytostatík, prípadne 5-FU, vinkristinu a z novších napr. taxánov a ifosfamid (IFO). Z pohľadu liečebnej stratégie sa CHT najviac využíva v neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe. U neresekovateľných pacientov v IV. štádiu ochorenia bez prítomnosti vzdialených metastáz je iba veľmi zriedkavo možné dosiahnuť pomocou CHT kompletnú remisiu ochorenia [33]. Rovnako ako za prítomnosti vzdialených metastáz má liečba paliatívny charakter a je ňou možné dosiahnuť časovo obmedzené parciálne remisie ochorenia.

#### **Neoadjuvantná chemoterapia**

Neoadjuvantná CHT sa podáva s cieľom downtagingu najmä u pacientov s roz-



siahlym postihnutím LU pred definitívnu liečbou, ktorou je chirurgický zákrok alebo RT. Aktuálne nie sú jednoznačne stanovené kritériá výberu pacientov a indikácia neoadjuvantnej liečby je individuálna, na základe posúdenia rizikosti operačného riešenia a očakávaní pacienta. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a The European Association of Urology (EAU) odporúčajú podanie neoadjuvantnej liečby u pacientov s cN3 bulky postihnutím LU. Potvrdenie metastatického postihnutia LU sa vykonáva tenkoihlovou biopsiou, prípadne diagnostickou exstirpáciou LU.

Jednou z najväčších publikovaných štúdií bola štúdia fázy II s použitím paclitaxelu 175 mg/m<sup>2</sup> deň 1 a IFO 1200 mg/m<sup>2</sup> deň 1 a 2 a cDDP 25 mg/m<sup>2</sup> deň 1–3 (TIP) každé 3 týždne, celkovo štyri cykly. V klinickej štúdií fázy II s 30 pacientmi s N2 alebo N3M0 sa dosiahla objektívna liečebná odpoveď u 50 % pacientov [34]. V štúdií sa dosiahli 3 kompletne a 12 parciálnych remisii (z 30 pacientov), čiže 50 % objektívnych odpovedí a ďalej 30 % stabilizácií. Chirurgické odstránenie metastáz podstúpilo 22 pacientov (73,3 %). Celkom 30 % pacientov dosiahlo dlhotrvajúcu remisiu s mediánom sledovania 36 mesiacov (14–59 mesiacov).

Ďalšou možnosťou v neoadjuvantnom podaní je kombinácia paclitaxelu 120 mg/m<sup>2</sup> deň 1, cDDP 50 mg/m<sup>2</sup> deň 1 a 2 s 5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup> deň 2–5. Odpoveď sa pozorovala u 5 zo 6 pacientov, pričom vedľajšie účinky neprekročili grade 2 [35].

Medzi ďalšie skúšané režimy patria TPF (kombinácia s docetaxelom), prípadne PF režim, ktoré nedosiahli výsledky predošlých a trojkombinácia BLM, MTX a cDDP.

Zatiaľ nie sú definované klinické ani histopatologické markery schopné predikovať odpoveď na neoadjuvantnú CHT. Pacienti, ktorí dosiahnu kompletnú patologickú remisiu ochorenia po neoadjuvantnej liečbe nasledovanej operáciou majú najlepšiu prognózu. Pri hodnotení efektu neoadjuvantnej CHT sa ukazuje vhodné aj využitie PET s FDG [36].

#### Adjuvantná chemoterapia

Cieľom adjuvantnej CHT je znížiť riziko relapsu, najmä v prípade nálezu infiltra-

cie spádových LU, jej aplikácia sa zvažuje individuálne. Na základe odporúčaní EAU [35] sa adjuvantná CHT indikuje u pacientov s N2 postihnutím po kompletnom lokálnom odstránení nádoru a LU. Podkladom odporúčania bolo sledovanie pacientov s adjuvantnou liečbou (vinkristín, MTX, BLM) po inguinálnej lymfadenektómii, ktorí dosiahli signifikantne lepšie výsledky 5-ročného OS v porovnaní s historickou kontrolou (82 vs. 37 %). Výsledky naznačujú, že by CHT mohla byť vhodná aj u pacientov s N1 postihnutím, keďže sa v skupine s adjuvantnou liečbou nevyskytla ani jedna recidíva ochorenia [37]. Zatiaľ nie je definovaný preferovaný režim v adjuvantnom podaní. Kombinácia BLM, MTX a cDDP (režim BMP) nesie so sebou riziko značnej toxicity a nemáme k dispozícii údaje o priamom porovnaní efektivity režimov.

#### Paliatívna chemoterapia

Pacienti s diseminovaným ochorením majú krátke OS na úrovni približne 5 mesiacov. Výsledky CHT v paliatívnej liečbe nie sú uspokojivé a neprinášajú výraznejšie zlepšenie OS pacientov. Údaje o odporúčaných režimoch sú väčšinou z 90. rokov 20. storočia, chýba ucelenejšie hodnotenie efektivity jednotlivých kombinovaných režimov, ktoré nevieme spoľahlivo porovnať pri veľmi nízkom počte liečených pacientov. V nemeckej analýze sa uvádza až 18 rôznych chemoterapeutických režimov [38], pričom zjednodušene sú odpovede nízke a liečbu sprevádza značná toxicita.

Prvé údaje o efektivite CHT pochádzajú zo 70. rokov 20. storočia. V monoterapii sa využívala najmä cDDP, MTX a BLM. Pri variabilnej miere objektívnych odpovedí (0–27 %) sa popisovala pomerne výrazná toxicita, najmä pľúcna pri použití BLM. Jedinú kompletnú remisiu pri liečbe karcinómu penisu monoterapiou publikovali Garnick et al [39] pri liečbe vysokodávkovaným MTX.

V snahe o zvýšenie efektivity liečby sa od 90. rokov 20. storočia začali využívať kombinované režimy, hlavne dvoj- a trojkombinácie na báze platiny (najmä cDDP). Kombináciou 5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup> s cDDP 100 mg/m<sup>2</sup> v trojtýždňových interva-

loch sa podarilo dosiahnuť parciálnu remisiu u 2 z 8 pacientov. Ako najvýznamnejšia toxicita sa pozorovala sepsa, zhoršenie renálnych funkcií, nauzea a vracanie [40].

V roku 1991 sa publikovali údaje o odpovedi 10 zo 14 pacientov pri schéme cDDP 20 mg/m<sup>2</sup> deň 2–6, MTX 200 mg/m<sup>2</sup> deň 1 a 15 a BLM 10 mg/m<sup>2</sup> deň 2–6, ktorá bola ďalej známa ako Deixeusov režim [41]. Spomínaný režim sa na dlhé obdobie stal štandardom liečby karcinómu penisu, uvedené výsledky sa však nepodarilo opätovne dosiahnuť. V klinickej praxi mala CHT na rozdiel od opísaných výsledkov závažnú toxicitu, vrátane úmrtí [32], preto sa ďalej nevnímala ako štandard a prípadné podanie treba starostlivo zvážiť.

Ďalším tripletovým režimom bola kombinácia vinkristínu 1 mg/m<sup>2</sup>, BLM 15 mg/m<sup>2</sup> a MTX 30 mg/m<sup>2</sup> v týždňových intervaloch, napriek popisovanej efektivite režimu a dosiahnutí parciálnych remisii sa režim širšie nevyužíva pre značnú toxicitu [36,37].

Medzi skúšanými dvojkombináciami bol irinotecan 60 mg/m<sup>2</sup> s cDDP 80 mg/m<sup>2</sup> (EORTC protokol), liečba dosiahla sa odpoveď na úrovni 30,8 %, pričom dvaja pacienti dosiahli kompletnú remisiu ochorenia. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami stupňa 3 a 4 boli hnačky a neutropénia [42].

Kattan et al [43] liečili za 12 rokov celkovo 14 pacientov rôznymi kombináciami na báze cDDP, s 5-FU (4 pacienti), s MTX (3 pacienti), s MTX a BLM (4 pacienti), s adriamycinom (1 pacient), s BLM a vinblastinom (1 pacient) a s BLM a epirubicinom (1 pacient). Objektívna odpoveď sa pozorovala u 2 pacientov (15 %).

Po etablovaní taxánov v liečbe SCC rôznych lokalít sa v rokoch 2000–2010 publikovali viaceré práce o najmä efektivite kombinácií paclitaxelu s karboplatinou (CBDCA). Pri režime paclitaxel 75 mg/m<sup>2</sup> a CBDCA 3AUC sa podarilo dosiahnuť parciálne remisie ochorenia, výhodou bolo dobré znášanie režimu s priaznivým profilom nežiadúcich účinkov [44]. Pizzocaro et al [35] kombinovali paclitaxel 120 mg/m<sup>2</sup> deň 1 s 5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup> deň 2–5 a cDDP 50 mg/m<sup>2</sup> deň 1 a 2, s pozoruhodnými

výsledkami, kedy na liečbu odpovedalo až 5 zo 6 pacientov. Toxicita liečby nepresiahla grade 2. Medzi ďalšie skúšané kombinácie patrí triplet paclitaxel, cDDP a IFO [45].

Skúmané bolo aj intraarteriálne podanie (cDDP, MTX, BLM, mitomycin C) s cieľom dosiahnuť vysokú koncentráciu v mieste nádoru. Prínosom by mohla byť v liečbe lokálne pokročilého ochorenia a lokálnych relapsov [46,47].

O druhej línii paliatívnej liečby pri inefektívite prvej línie máme k dispozícii ešte menej údajov, ako maximálny efekt možno očakávať parciálnu remisiu s krátkym trvaním. Odporúča sa prihladať na zloženie predchádzajúcej CHT, reziduálnu toxicitu a prípadné kumulatívne dávky cytostatík. Ako vhodná sa javí napr. monoterapia paclitaxelom 175 mg/m<sup>2</sup>, s dosiahnutím mediánu prežívania bez progresie 11 týždňov a OS 23 týždňov [48]. V prípade dostupnosti je vhodné zvážiť liečbu biologikami, ktorá dokázala byť efektívna u pacientov predliečených CHT.

### Biologická liečba

Pri obmedzenej efektívite systémovej liečby pri diagnóze karcinómu penisu sa skúšajú nové lieky. Overexpresia receptora pre epidermálny rastový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) sa pozorovala takmer univerzálne a koreluje s histopatologickým grade ochorenia, pričom mutácie *KRAS* a *ERCC1* sú vzácne [49]. V posledných rokoch sa realizovali prospektívne klinické štúdie s anti-EGFR cieľovou liečbou. Napríklad liečba cetuximabom u pacientov predliečených CHT dokázala predĺžiť OS na 29,6 týždňov (v porovnaní s historickým štandardom cDDP+BLM+MTX 28 mesiacov). Cetuximab sa skúšal v monoterapii alebo v kombinácii s cDDP, docetaxelom alebo s režimom TIP [49]. Kombinované režimy cetuximabu s CHT sa všeobecne dobre tolerujú, s výskytom akneiformného rashu na úrovni okolo 70 % pacientov a dosahujú vyšší počet objektívnych odpovedí (50 %), ako aj kompletných remisíí (10 %) [50]. Najmä kombinácia s TIP režimom sa javí ako veľmi perspektívna pri neoadjuvantnej liečbe [34]. Z podania cetuximabu (prípadne erlotinibu a gefitinibu) by mohli mať prospech aj

pacienti bez viscerálnych a kostných metastáz [50]. Známe sú aj odpovede na liečbu panitumumabom [51].

Angiogenéza je ďalším sľubným cieľom. V retrospektívnej štúdii so 6 pacientmi, ktorí progredovali na minimálne dvoch líniiach CHT, sa po podaní sorafenibu a sunitinibu dosiahla u 1 pacienta parciálna remisia a u 4 pacientov stabilizácia ochorenia, pričom bola potvrdená redukcia hustoty mikrokapilár a pokles indexu Ki67 [52].

Aktuálne prebiehajú klinické štúdie s imunoterapiou (napr. štúdia NCT 02834013 pre vzácne malignity), v ktorých sa skúša podanie nivolumabu a ipilimumabu [53]. Primárnym cieľom štúdií je dosiahnutie liečebných odpovedí. V ďalších aktuálnych štúdiách sa skúša liečba dacomitinibom [54]. Keďže prognóza pacientov s metastatickým ochorením je pri štandardnej liečbe infaustná a ide o zriedkavú diagnózu, pacientom je vhodné odporučiť zaradenie do klinických štúdií, ktoré by mohli priniesť novú nádej v liečbe ochorenia.

### Sledovanie

Sledovanie (follow-up) pacientov prebieha v spolupráci radiačný onkológ, klinický onkológ, urológ. Sledovanie umožňuje včasné odhalenie lokálnej alebo regionálnej recidívy ochorenia. Prvá kontrola by sa mala realizovať jeden mesiac od ukončenia RT. V časovom odstupe 18–24 mesiacov sa hodnotia chronické postradiačné nežiaduce účinky. Tradičnými vyšetrovacími metódami sú aspekcia, palpácia a zobrazovacie diagnostické metódy, najmä ultrasonografické vyšetrenie a PET/CT vyšetrenie. Nakoľko sa takmer 75 % recidív objavuje počas prvých 2 rokov od diagnózy, indikuje sa v tomto období intenzívne sledovanie. Kontroly sa počas prvých 2 rokov odporúčajú v 3–6-mesačných intervaloch a potom v 6–12-mesačných intervaloch až do 5 rokov od stanovenia diagnózy. Potom sa sledovanie môže u dobre informovaných a motivovaných pacientov ukončiť, ale mali by ďalej pokračovať v samovyšetovaní [11].

### Literatúra

1. Trabulsi EJ, Gomella LG. Cancer of the urethra and penis. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). *DeVita*,

Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins 2015: 981–987.

2. Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol* 2015; 67(1): 142–150. doi: 10.1016/j.euro.2014.10.017.

3. Bray F, Colombet M, Mery L et al (eds). Cancer incidence in five continents, Vol. XI. Lyon: IARC Scientific Publ 2017.

4. Trama A, Foschi R, Larrañaga N et al. Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999–2007: results from EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51(15): 2206–2216. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.027.

5. Hlodáková V, Safaei-Diba C. (eds). Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. Bratislava: NCZI 2018.

6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

7. Štatistický úrad SR. Obyvateľstvo a migrácia, príčiny smrti: nádory. Úmrtnostné tabuľky SR. [online]. Dostupné z: <http://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/>.

8. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 205 (Suppl): 189–193.

9. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity, and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(1): 19–24.

10. Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol* 2009; 27(2): 141–150. doi: 10.1007/s00345-008-0302-z.

11. Nagy V. Karcinóm penisu. In: Breza J et al (eds). *Princípy chirurgie IV*. Bratislava: Slovak Academic Press 2016: 269–282.

12. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM et al. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon: IARC 2016.

13. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016; 70(1): 93–105. doi: 10.1016/j.euro.2016.02.029.

14. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons 2017.

15. Van Poppel H, Watkin NS, Osanto S et al. Penile cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi115–vi124. doi: 10.1093/annonc/mdt286.

16. Hora M, Trávníček I, Kalusová K et al. Penis šetřící metody léčby nižších kategorií karcinomu penisu. *Ces Urol* 2014; 18(3): 199–202.

17. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology – penile cancer, version 2.2018. [online]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/penile.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf).

18. Pešl M. Diagnostika a léčba karcinomu penisu. *Urol praxi* 2018; 19(4): 176–180.

19. Korezniowski MA, Crook JM. Contemporary role of radiotherapy in the management of penile cancer. *Transl Androl Urol* 2017; 6(5): 855–867. doi: 10.21037/tau.2017.07.02.

20. Stankušová H. Onkologická léčba karcinomu penisu z pohľadu radiačného onkologa. *Ces Urol* 2015; 19(1): 19–32.

21. Leone A, Diorio GJ, Pettaway C et al. Contemporary management of patients with penile cancer and lymph node metastasis. *Nat Rev Urol* 2017; 14(6): 335–347. doi: 10.1038/nrurol.2017.47.

22. Šlampa P et al. *Radiační onkologie v praxi*. 4. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2014.

23. Doležel M, Petera J, Odrážka K. Brachytherapie v léčbě karcinomu penisu. *Urol List* 2005; 3(4): 22–25.
24. Crook JM, Heie-Meder C, Demanes DJ et al. American Brachytherapy Society-Groupe Européen de Curie-thérapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2013; 12(3): 191–198. doi: 10.1016/j.brachy.2013.01.167.
25. Crook J. The role of radiotherapy in the management of penile cancer. *Curr Probl Cancer* 2015; 39(3): 158–165. doi: 10.1016/j.cupr.2015.03.007.
26. Pimenta A, Gutierrez C, Mosquera D et al. Penile brachytherapy – retrospective review of a single institution. *Brachytherapy* 2015; 14(4): 525–530. doi: 10.1016/j.brachy.2015.01.005.
27. Hasan S, Francis A, Hagenauer A et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: a meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy* 2015; 14(4): 517–524. doi: 10.1016/j.brachy.2015.03.008.
28. Gambachidze D, Lebacle C, Maroun P et al. Long-term evaluation of urinary, sexual, and quality of life outcomes after brachytherapy for penile carcinoma. *Brachytherapy* 2018; 17(1): 221–226. doi: 10.1016/j.brachy.2017.09.006.
29. Delaunay B, Soh PN, Delannes M et al. Brachytherapy for penile cancer: efficacy and impact on sexual function. *Brachytherapy* 2014; 13(4): 380–387. doi: 10.1016/j.brachy.2013.06.001.
30. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 2009; 27(2): 189–196. doi: 10.1007/s00345-008-0309-5.
31. Crook J. Contemporary role of radiotherapy in the management of primary penile tumors and metastatic disease. *Urol Clin North Am* 2016; 43(4): 435–448. doi: 10.1016/j.ucl.2016.06.005.
32. Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int* 2006; 98(6): 1225–1227. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06496.x.
33. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999; 161(6): 1823–1825.
34. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28(24): 3851–3857. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5477.
35. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S et al. EAU penile cancer guidelines 2009. *Eur Urol* 2010; 57(6): 1002–1012. doi: 10.1016/j.eururo.2010.01.039.
36. Leijte JA, Kerst JM, Bais E et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007; 52(2): 488–494. doi: 10.1016/j.eururo.2007.02.006.
37. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 1988; 27(6b): 823–824.
38. Protzel C, Ruppig S, Milerski S et al. The current state of the art of chemotherapy of penile cancer: results of a nationwide survey of German clinics. *Urologe A* 2009; 48(12): 1495–1498. doi: 10.1007/s00120-009-2108-z.
39. Garnick MB, Skarin AT, Steele GD Jr. Metastatic carcinoma of the penis: complete remission after high dose methotrexate chemotherapy. *J Urol* 1979; 122(2): 265–266.
40. Shamma FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 1992; 147(3): 630–632.
41. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 1991; 146(5): 1284–1287.
42. Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). *Ann Oncol* 2008; 19(7): 1304–1307. doi: 10.1093/annonc/mdn149.
43. Kattan J, Culine S, Droz JP et al. Penile cancer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave-Roussy. *Urology* 1993; 42(5): 559–562.
44. Joerger M, Warzinek T, Klaeser B et al. Major tumor regression after paclitaxel and carboplatin polychemotherapy in a patient with advanced penile cancer. *Urology* 2004; 63(4): 778–780. doi: 10.1016/j.urology.2003.12.026.
45. Hakenberg OW, Protzel C. Chemotherapy in penile cancer. *Ther Adv Urol* 2012; 4(3): 133–138. doi: 10.1177/1756287212441235.
46. Huang XY, Kubota Y, Nakada T et al. Intra-arterial infusion chemotherapy for penile carcinoma with deep inguinal lymph node metastasis. *Urol Int* 1999; 62(4): 245–248. doi: 10.1159/000030406.
47. Chiang PH, Chen CH, Shen YC. Intraarterial chemotherapy as the first-line therapy in penile cancer. *Br J Cancer* 2014; 111(6): 1089–1094. doi: 10.1038/bjc.2014.394.
48. Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011; 60(6): 1280–1284. doi: 10.1016/j.eururo.2011.08.028.
49. Sonpavde G, Pagliaro LC, Buonerba C et al. Penile cancer: current therapy and future directions. *Ann Oncol* 2013; 24(5): 1179–1189. doi: 10.1093/annonc/mds635.
50. Carthon BC, Pettaway CA, Pagliaro LC et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2014; 113(6): 871–877. doi: 10.1111/bju.12450.
51. Necchi A, Nicolai N, Coecchia M et al. Proof of activity of anti-epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2011; 29(22): e650–e652. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8367.
52. Zhu Y, Li H, Yao XD et al. Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. *Urol Int* 2010; 85(3): 334–340. doi: 10.1159/000315432.
53. ClinicalTrials.gov. Nivolumab and ipilimumab in treating patients with rare tumors. U.S. National Library of Medicine. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02834013>.
54. ClinicalTrials.gov. Dacomitinib (PF-0029 9804) in advanced/metastatic squamous cell carcinoma of the penis (HER-Uro01). U.S. National Library of Medicine. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01728233>.

# Plazmocelulární leukemie – zapomenutá nemoc

## Plasma Cell Leukemia – the Forgotten Disease

Žárská M.<sup>1</sup>, Vrábek D.<sup>1</sup>, Bezděková R.<sup>2</sup>, Štork M.<sup>3</sup>, Jarošová M.<sup>3</sup>, Adam Z.<sup>3</sup>, Krejčí M.<sup>3</sup>, Pour L.<sup>3</sup>, Ševčíková S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

<sup>2</sup> Oddělení klinické hematologie, FN Brno

<sup>3</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

### Souhrn

**Východiska:** I když celkově patří mezi vzácná onemocnění, plazmocelulární leukemie (PCL) je pravděpodobně nejagresivnější formou monoklonálních gamapatií. Z klinického pohledu je PCL možné rozdělit do dvou forem – primární PCL, bez předchozího stadia mnohočetného myelomu, nebo sekundární PCL, která se vyvíjí z diagnostikovaného mnohočetného myelomu. Pro obě formy je společným znakem velmi agresivní klinický průběh, nicméně při bližším srovnání se jedná o formy vzájemně se odlišující cytogenetickým a molekulárním profilem. Standardně se k léčbě využívá kombinace různých léčebných přístupů zahrnujících autologní transplantaci kostní dřeně a v současnosti také intenzivně využívané proteazomové inhibitory a imunomodulační léky. Nicméně stávající diagnostická kritéria, která byla do klinické praxe zavedena již v 70. letech 20. století, mohou incidenci PCL podhodnocovat, a proto se prospektivně uvažuje o jejich změně. **Cíl:** Cílem přehledového článku je shrnutí dostupných informací o PCL s důrazem na diagnostiku, léčbu a vlastnosti cirkulujících plazmatických buněk. **Závěr:** Přestože se PCL vyskytuje vzácně, jedná se o velice těžké onemocnění. Aktuální léčba PCL za využití nejnovějších léčiv prodloužila přežívání pacientů. Nicméně vzhledem k nízké incidenci nemoci je množství informací značně omezeno a pochází z malých, převážně retrospektivních studií. Z tohoto důvodu je žádoucí další studium PCL, které by přineslo nejen výrazné prodloužení života pacientů, ale i pochopení patogeneze této nemoci.

### Klíčová slova

plazmocelulární leukemie – mnohočetný myelom – plazmatické buňky – cytogenetika – léčba

### Summary

**Background:** Plasma cell leukemia (PCL) is a rare disease and possibly the most aggressive form of monoclonal gammopathy. It is classified into two forms – primary PCL that occurs without a previously identifiable multiple myeloma stage, and secondary PCL that develops from previously diagnosed multiple myeloma. These two forms have different cytogenetic and molecular profiles, but both forms have an aggressive clinical course. Combinations of different therapeutic approaches including autologous stem cell transplantation and currently proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs are used to treat PCL. Current diagnostic criteria, developed in the 1970s, may underestimate PCL prevalence; thus, prospective re-evaluation is being considered. **Purpose:** The aim of this study is to review all available information about PCL with an emphasis on diagnostics, treatment, and circulating plasma cells features. **Conclusion:** Although PCL is rare, it is quite a severe disease. Current treatments using the latest therapeutics have prolonged patient survival. However, due to the low incidence of PCL, information about the disease is very limited and comes mostly from small retrospective studies. Further studies of PCL are needed, because new information could increase in patient survival and our understanding of its pathogenesis.

### Key words

plasma cell leukemia – multiple myeloma – plasma cells – cytogenetics – treatment

Tato práce byla podpořena grantem Agentury pro zdravotnický výzkum NV18-03-00203.

This work was supported by grant NV18-03-00203.

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.

Interní hematologická  
a onkologická klinika

Fakultní nemocnice Brno

Jihlavská 20

625 00, Brno

e-mail: pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 11. 2018

Přijato/Accepted: 18. 11. 2018

doi: 10.14735/amko201940



## Úvod

Plazmocelulární leukemie (PCL) se řadí mezi monoklonální gamapatie (MG), což je heterogenní skupina onemocnění, která je charakterizovaná proliferací většinou plazmatických buněk (plasmatic cells – PC) produkujících monoklonální protein (imunoglobulin) nebo jeho fragmenty. Kromě PCL se mezi MG řadí monoklonální gamapatie nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS), mnohočetný myelom (MM), solitární plazmocytom, Waldenströмова makroglobulinemie a primární

amyloidóza [1,2]. MGUS je nejčastější a jeho incidence je okolo 3 % v populaci starší 50 let [3]. Je to prekancerózní stadium s nízkým rizikem vývoje v hematologickou malignitu, nejčastěji MM [4]. MM je již maligní formou onemocnění a po non-Hodgkinově lymfomu se jedná o druhou nejčastější hematologickou malignitu [5]. Diagnostická kritéria MGUS a MM jsou shrnuta v tab. 1.

V důsledku ztráty závislosti monoklonálních PC na mikroprostředí kostní dřeni (KD) vzniká PCL, přičemž dochází k vyplavování PC do periferní krve. PCL se tedy může vyvinout sekundárně leu-

kemickou transformací MM do tzv. sekundární PCL (sPCL), nebo vzniká *de novo* bez předchozí existence MM – primární PCL (pPCL) [6]. Kritéria pro diagnostiku PCL byla publikována v roce 1974 a jsou založena na výskytu cirkulujících PC (cPC) v periferní krvi [7] (tab. 2).

PCL je velmi vzácné onemocnění a incidencí v ČR popisuje doprovodný článek z IBA od Zapletalové et al *Epidemiology of Plasma Cell Leukemia in the Czech Republic* [8].

Ačkoliv se PC obvykle v periferní krvi nevyskytují, v případě ostatních MG mohou v nižším množství expandovat z KD do periferie jako cPC [9,10]. Přítomnost těchto klonálních cPC byla dokumentována u zhruba 70–84 % nově diagnostikovaných pacientů s MM a u > 90 % pacientů v relapsu onemocnění [10–14]. Počet cPC je nezávislým prognostickým znakem asociovaným s kratším přežíváním pacientů a brzkým relapsem po proběhlé léčbě [10,15,16].

## Historie PCL

Autorem prvního klinického popisu PCL je prof. W. A. Gluzinski, který společně s M. Reichensteinem uveřejnil v roce 1906 studii v klinickém časopise Wiener klinische Wochenschrift pod názvem Myeloma und leucaemia lymphatica plasmocellularis [17]. Autoři popsali případ 47letého vlakového průvodčího s klinickými symptomy v podobě bolesti kostí, hmatatelným tumorem v oblasti žeber, frakturami žeber, anémií a splenomegalií. V moči pacienta byly detekovány

Tab. 1. Diagnostická kritéria monoklonálních gamapatií.

Onemocnění	Diagnostická kritéria
MGUS	všechna tři kritéria musí být splněna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoklonální protein v séru &lt; 30 g/l</li> <li>• klonální plazmatické buňky v kostní dřeni &lt; 10 %</li> <li>• absence orgánových poškození jako hyperkalcemie, ledvinná nedostatečnost, anémie, kostní léze (CRAB) nebo amyloidóza, které jsou přisuzovány poruše proliferace plazmatických buněk</li> </ul>
MM	obě kritéria musí být splněna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• klonální plazmatické buňky v kostní dřeni ≥ 10 % nebo biopsií prokázaný kostní nebo mimodřeňový plazmocytom</li> <li>• jakákoliv jedna nebo více následujících myelom-definujících událostí               <ul style="list-style-type: none"> <li>• důkaz orgánového poškození, které je spojeno se základní poruchou proliferace plazmatických buněk, konkrétně:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• hyperkalcemie: kalcium v séru o 0,25 mmol/l (&gt; 1 mg/dl) vyšší, než je horní limit normálu nebo &gt; 2,75 mmol/l (&gt; 11 mg/dl)</li> <li>• ledvinná nedostatečnost: clearance kreatininu &lt; 40 ml/min nebo kreatinin v séru &gt; 177 μmol/l (&gt; 2 mg/dl)</li> <li>• anémie: množství hemoglobinu o &gt; 20 g/l nižší než spodní hranice normálu nebo množství hemoglobinu &lt; 100 g/l</li> <li>• kostní léze: jedna nebo více osteolytických lézí na kostním rentgenu, počítačové tomografii nebo pozitronové emisní tomografii</li> </ul> </li> <li>• jakýkoliv jeden nebo více následujících biomarkerů malignity                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• procento klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni ≥ 60 %</li> <li>• poměr FLC v séru ≥ 100 (hladina FLC musí být ≥ 100 mg/l)</li> <li>• &gt; 1 fokálních lézí zobrazených na magnetické rezonanci (minimálně 5 mm velká)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
PCL	obě kritéria musí být splněna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• počet cPC v periferní krvi &gt; 20 %</li> <li>• absolutní počet cPC v periferní krvi &gt; 2 × 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu, CRAB – hyperkalcemie, renální insuficience, anémie a kostní léze; MM – mnohočetný myelom, FLC – volné lehké řetězce, PCL – plazmocelulární leukemie, cPC – cirkulující plazmatické buňky

Tab. 2. Původní a nově navrhovaná diagnostická kritéria PCL [6,7].

PCL dle Kyle et al (1974)	> 20 % cPC v periferní krvi a jejich absolutní počet > 2 × 10 <sup>9</sup> /l v periferní krvi
PCL dle Fernandez de Larrea et al (2013)	> 5 % cPC v periferní krvi a/nebo jejich absolutní počet > 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l v periferní krvi

PCL – plazmocelulární leukemie, cPC – cirkulující plazmatické buňky

proteinové struktury. V nátěru periferní krve se vyskytovaly erytroblasty a nezralé PC, které obsahovaly až tři jádra. V průběhu nemoci se množství PC v periferní krvi signifikantně zvyšovalo a týden před pacientovou smrtí bylo stanoveno množství leukocytů na  $39,4 \times 10^9/l$ , z toho činily PC 91 %. Léčba organoarzenickými sloučeninami způsobila dočasné snížení bolesti a zmenšení tumoru žebra, nicméně pacient zemřel [18].

Zajímavé je, že i když byla PCL zdokumentována již na počátku 20. století, první diagnostická kritéria byla stanovena až v roce 1974 Dr. R. A. Kylem [7], následně doplněna v roce 1987 [19]. Tato kritéria jsou do dnešního dne používána.

### Definice a klinický obraz

Ve srovnání s ostatními MG, u kterých je množství PC v periferní krvi nízké, detekovatelné jen speciálními metodami, PCL se vyznačuje vysokým množstvím cPC. Odlišná exprese adhezních molekul a chemokinových receptorů společně s různými chromozomálními aberacemi v PC způsobují ztrátu jejich závislosti na mikroprostředí KD, a buňky se tak vyplavují do periferní krve [20]. Diagnostická kritéria z roku 1974 představují základní rámec diagnostiky PCL i dnes. Vyžadují splnění dvou podmínek – více než 20 % cPC v diferenciálním rozpočtu leukocytů a jejich absolutní počet v periferní krvi vyšší než  $2 \times 10^9/l$  [7]. Tato kritéria mohou podhodnocovat frekvenci výskytu PCL. Z tohoto důvodu se v dnešní době uvažuje o jejich přehodnocení ve smyslu snížení obou hodnot, a to na více než 5 % cPC v periferní krvi a/nebo jejich absolutní počet větší než  $0,5 \times 10^9/l$  [6].

V porovnání se symptomatickými MM se PCL často vyznačuje závažnějšími klinickými projevy. Časový úsek mezi počátkem nemoci a prvními symptomy je obvykle krátký. Vzhledem k rozsáhlé infiltraci KD patří mezi nejčastější příznaky cytopenie a z toho plynoucí dušnost a bledost zapříčiněná anémií a náchyllost ke krvácení, která je důsledkem trombocytopenie [21].

Na rozdíl od klasického MM jsou často infiltrovány i ostatní orgány – játra, slezina a lymfatické uzliny. Dále se objevují plicní nálezy spojené s maligním pleurálním výpotkem, neurologický de-

ficit při infiltraci centrální nervové soustavy a extramedulární plazmocyty v měkkých tkáních. U pPCL nejsou v porovnání s klasickým MM tak časté kostní léze, což může být způsobeno vysokou agresivitou nemoci nebo jinou patogenezí [21–24].

Pacienti se sPCL v porovnání s pacienty s pPCL častěji vykazují pokročilé onemocnění kostí. Naopak je u nich nižší výskyt mimodřeňových poruch [24]. Vysoká prevalence renální nedostatečnosti u obou druhů PCL je spojená především s typem onemocnění, u něhož PC produkují pouze imunoglobulinové volné lehké řetězce [25]. Zasažení sleziny a uzlin se zdá být u sPCL vzácné [26]. Při vyšetření KD je u PCL často prokázáno vysoké množství maligních PC s anaplastickou nebo plazmablastickou morfologií [6]. Ve srovnání s MM mají pacienti s pPCL leukocytózu a typická je i zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH) a  $\beta$ 2-mikroglobulinu v séru [21].

Typ monoklonálního proteinu produkovaného PC je u PCL spojen s genetickými abnormalitami, které se vyskytují u maligních PC [24]. Nejčastějším typem produkovaného proteinu je IgG subtyp (33 %), následuje IgA (20 %), IgD (3 %) a IgE (1 %). Přibližně u jedné třetiny pacientů (36 %) klonální PC produkují pouze lehké řetězce, což je 2× více než u pacientů s MM. U 10 % případů PC neprodukují žádný typ monoklonálního proteinu [22–24].

### Diagnóza

Při diagnostice je důležité odlišit PCL od dalších onemocnění, u kterých se vyskytuje zvýšené množství cPC – infekční, autoimunitní či jiná nádorová onemocnění. Rozeznat PCL lze morfologickým vyšetřením periferní krve. Konfirmace se provádí průtokovou cytometrií a imunohistochemií. U pacientů s podezřením na PCL se společně s anamnézou a fyzickým vyšetřením provádí rozsáhlé laboratorní vyšetření krve. To zahrnuje kompletní diferenciální krevní obraz, vyšetření elektrolytů, kreatininu, jaterních enzymů, bilirubinu, alkalické fosfatázy, LDH, kyseliny močové,  $\beta$ 2-mikroglobulinu a albuminu, provedení proteinové elektroforézy séra s imunofixací a analýzy volných

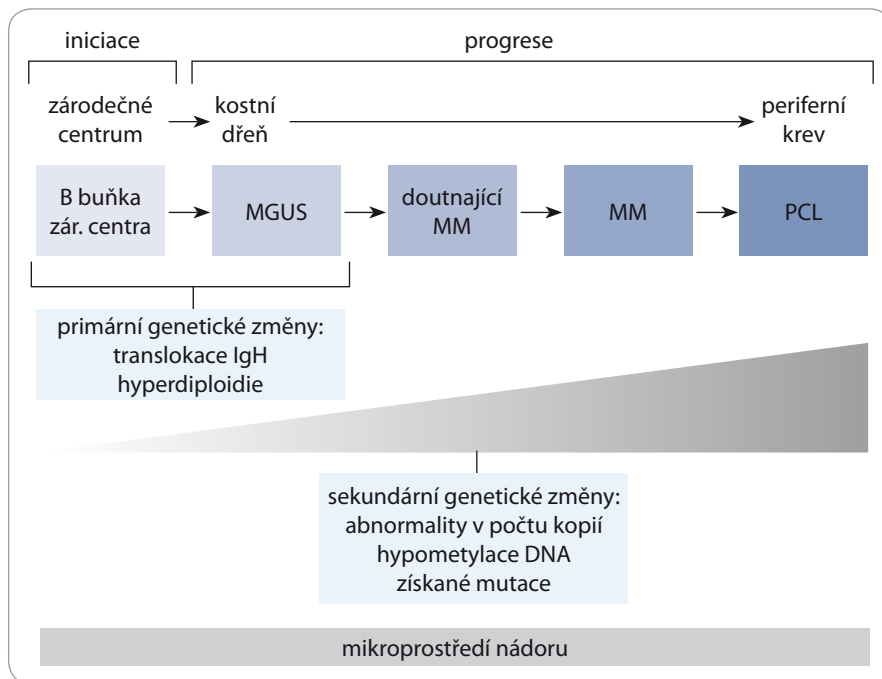
lehkých řetězců v séru. Nutné je také potvrzení klonality PC v periferní krvi pomocí multiparametrické průtokové cytometrie [25].

Od MM se PCL liší hlavně vysokým množstvím PC v periferní krvi, které pro naplnění diagnostických kritérií překračují více než 20 % buněk periferní krve a jejich absolutní počet je vyšší než  $2 \times 10^9/l$  [27]. V praxi se u pacientů s MM a podezřením na transformaci v sPCL kromě anamnézy a vyšetření provádí další laboratorní vyšetření, které mimo jiné zahrnuje i prokázání klonality PC v periferní krvi pomocí multiparametrické průtokové cytometrie [25].

Základní zobrazovací metodou při diagnostice PCL je celotělový rentgen. V současnosti je však v senzitivitě k orgánovému poškození překonán celotělovou výpočetní tomografií (computed tomography – CT) v protokolu s nízkou dávkou záření (low-dose computed tomography – LDCT) či celotělovou magnetickou rezonancí (whole body magnetic resonance imaging – WBMRI). Vhodnou a vysoce citlivou metodou je též pozitronová emisní tomografie (PET), případně její kombinace s LDCT či WBMRI. Dále je doporučen 24hod sběr moči pro elektroforézu s imunofixací. Pro stanovení míry infiltrace kostní dřeně maligními plazmocyty a zjištění jejich morfologie se obvykle přistupuje ke sternální punkci či trepanobiopsii, tak jako u MM [25].

### Cirkulující plazmocyty

Z důvodu nízké prevalence a incidence PCL pochází většina klinických dat pouze z izolovaných případů nebo retrospektivních studií s nízkým počtem pacientů. Nemožnost vypracování rozsáhlejší studie se zrcadlí ve výsledcích, které se navzájem liší. PC jsou běžně identifikovány pomocí znaků CD38 a CD138, i přesto, že byla prokázána korelace snižování exprese CD38 s rozvojem nemoci od normálních PC přes klonální PC u MGUS, MM a PCL [28]. Patologické PC jsou jasně odlišitelné koexpresí CD38, CD138 a sníženou expresí znaku CD45 či jeho absencí [12,29,30]. Kromě toho mezi nejvýznamnější znaky používané pro odlišení normálních a abnormálních PC patří CD19, CD27, CD56 [31].



**Schéma 1. Vývoj monoklonálních gamapatií.**

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu, MM – mnohočetný myelom, IgH – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu, PCL – plazmocelulární leukemie

Příčina uvolnění PC do periferie u PCL stále není plně objasněna. Jedním z možných mechanismů, jak už bylo zmíněno výše, je ztráta adhezivních molekul [15,16]. Příkladem může být adhezivní molekula CD56 (neural cell adhesive molecule – NCAM), která se podílí na mezibuněčných interakcích i na interakcích mezi buňkami a extracelulární matrix [32–34].

V porovnání s PC v KD mají cPC vysoký klonogenní potenciál. Tento fakt může vysvětlovat jejich schopnost disseminovat do rozličných míst v KD a také naznačuje, že cPC reprezentují unikátní subpopulaci vycházející z klonálních PC v KD [29]. Přestože je fenotypový profil cPC velmi podobný plazmocytům v KD, bylo prokázáno, že se cPC vyznačují sníženou expresí integrinů, adhezivních molekul, a naopak zvýšenou expresí markerů CD44 a CD97 [12,29,35].

Pro plazmocyty obou typů PCL je typická přítomnost znaku CD38, CD138 a obvykle chybí molekula CD19 [36–38]. Absence či snížená exprese znaku CD56 je běžný nález u pPCL v porovnání s MM [36,38]. PCL také vykazuje vysokou expresi CD54, CD49d, CD29, CD126 a CD44 [37]. Dále bylo

zjištěno, že je zvýšená exprese antigenu CD27 u pPCL spojena s aktivací dráhy NF- $\kappa$ B vedoucí ke zvýšení antipoptotické aktivity [39]. Nicméně pozdější práce z roku 2006 naopak popisuje u pPCL snížení exprese této molekuly [40]. PPCL také vykazuje vyšší expresi CD20, CD23 a nižší expresi molekul CD9, CD56, HLA-DR a CD117 v porovnání s PC u MM [36,41,42]. Ačkoliv je fenotypový profil pPCL a sPCL velice podobný, lze zřejmě k jejich rozlišení s úspěchem využít molekulu CD28, jež koreluje s progresí onemocnění a proliferativní aktivitou PC [38,41].

### Genetické aberace u PCL

Patologické PC u PCL sdílejí řadu genetických aberací s buňkami MM, lze však pozorovat i takové, které jsou u pacientů s PCL častější. Postupná akumulace genetických abnormalit způsobuje deregulaci PC, což se podílí na vzniku a vývoji MGUS do MM a u části pacientů do sPCL (schéma 1). U pPCL jsou genetické aberace přítomny již při diagnóze [21]. Ve srovnání s MM se u pacientů s PCL genetické aberace vyskytují častěji. Hypodiploidní ( $\leq 44$  chromozomů) anebo diploidní PC, jež jsou u MM spojeny

s nepříznivou prognózou, se vyskytují až u 80 % pacientů s PCL [6]. Vzhledem k malému počtu pacientů zahrnutých v jednotlivých studiích je přesné určení frekvence jednotlivých aberací u PCL komplikované [43]. Přesto výsledky standardních cytogenetických vyšetření potvrzují chromozomální změny u většiny pacientů obou typů PCL. K nejčastějším strukturálním chromozomovým aberacím patří translokace zahrnující gen pro těžký řetězec imunoglobulinu (*IgH*). Dalšími častými změnami jsou změny v počtu chromozomů (aneuploidie) a strukturální změny chromozomů 1, 8, 13, 17.

### Translokace a aneuploidie

Chromozomové translokace zahrnující lokus genu *IgH* (14q32) jsou přítomny s vysokou prevalencí u obou typů PCL (pPCL 87 %, sPCL 82 %). Typickou translokací u pPCL je t(11;14) (q13;q32), které se účastní lokus pro cyklin D1 (*CCND1*) nacházející se na chromozomu 11q13. U sPCL je pozorována jak translokace t(11;14), tak i translokace t(4;14) s lokusem 4p16.3 (*FGFR3/MMSET*) a t(14;16) s lokusem 16q23 (*MAF*) [24]. Frekvence translokací zahrnující lokus 14q32 u PCL jsou ve většině studií velmi podobné, liší se jen v zastoupení partnerských chromozomů, což může být zapříčiněno heterogenitou vyšetřovaných sérií nebo geografickými faktory [44]. Tiedmann et al z Mayo Clinic popsali u vzorků s translokací *IgH* nejčastěji translokaci t(11;14), a to u 75 % vzorků pPCL a 60 % sPCL. Dalších 20 % sPCL vykazovalo translokaci t(4;14) a 20 % translokaci t(14;16). U zbylých 25 % pacientů s pPCL nebyl partnerský lokus určen [24]. Rovněž francouzská retrospektivní analýza z roku 2012 hodnotila translokace u PC z periferní krve a KD pPCL pacientů. Při využití interfázní FISH (iFISH) byla nejčastěji pozorována také translokace t(11;14) (25 %), ale ve výrazném počtu se vyskytovaly i translokace t(4;14) (21 %) a t(14;16) (17 %) [45]. Zatímco translokace t(11;14) vede k deregulaci cyklinu D1 (*CCND1*), translokace t(4;14), t(14;16) nebo t(14;20) jsou spojeny s deregulací cyklinu D2 (*CCND2*). Deregulace cyklinu D3 (*CCND3*) byla v nízké hladině pozorována u všech translokací [44].

Změny v počtu chromozomů neboli aneuploidie jsou u PCL rovněž časté. Hypodiploidie, která se u MM vyskytuje u 35 % nemocných [46] a je spojena s nepříznivou prognózou, se u PCL vyskytuje častěji, s mírně vyšší frekvencí u pPCL v porovnání se sPCL. Studie publikovaná v roce 2008 uvádí hypodiploidii u pPCL až v 60 % případů, zatímco u sPCL je toto procento nižší (42 %). Pseudo/diploidie (45–46 chromozomů) tvoří 42 % případů sPCL a 40 % pPCL [24].

Naopak hyperdiploidie ( $\geq 47$  a  $< 75$  chromozomů) vyskytující se u nově diagnostikovaných pacientů s MM přibližně v 50 % případů [18] a související s lepší prognózou [46] byla ve výše uvedené studii zaznamenána jen u dvou případů sPCL (17 %) a u pPCL se nevyskytla vůbec [24]. U jiné studie z téhož roku již byla u pPCL pacientů hyperdiploidie přítomná, i když v nízkém počtu [22].

Mezi nejčastější chromozomové aberace se u pacientů s PCL také řadí delece a monozomie chromozomu 13 [6]. Tiedemann et al zaznamenali del(13q) u 67 % pacientů se sPCL, což se významně neliší od výskytu u MM (54 %). Pacienti s pPCL však byli pozitivní pro tuto delecí až v 85 %. Nicméně stejně jako inaktivace *TP53*, tak ani tato delece přežití pacientů s PCL významně neovlivnila [24]. I v genomové analýze pPCL z roku 2013 byla delece 13q nejčastější strukturální aberací a nacházela se u 77 % pacientů. Většina případů vykazovala ztrátu celého dlouhého ramene 13. chromozomu [44].

Dalším typem chromozomové aberace se zvýšenou frekvencí u PC PCL ve srovnání s MM je delece 17p13.1 způsobující alelickou ztrátu *TP53*. Delece 17p, stejně jako mutace *TP53*, jsou u MM vzácné a jsou pozorovány až v pozdní fázi nemoci [47]. Naopak ve studii z roku 2011 se u pacientů s pPCL vyskytovala až v 50 % a u sPCL dokonce v 75 % případů. U 24 % testovaných vzorků byla delece *TP53* pozorována společně s *TP53* kódující mutací a přispěla k její alelické inaktivaci u 56 % pPCL a 83 % sPCL případů. Celkem u 11 % pPCL a 33 % sPCL tumorů došlo k bíaleické inaktivaci *TP53* způsobené současnou delecí a mutací. Avšak monoalelická či bíaleická inaktivace *TP53* u sPCL významně pře-

žití neovlivnila, na rozdíl od MM, kde je delece 17p13.1 spojena s nepříznivou prognózou [27].

Změny chromozomu 1 jsou u PCL zastoupeny delecí oblasti 1p anebo amplifikací oblasti 1q a u pPCL jsou detekovány až v 71 % případů [44]. Již v roce 2010 byla publikována práce, která mimo jiné zkoumala přítomnost del(1p21) u pacientů s MM. V této studii bylo také zahrnuto 41 pacientů s PCL a 16 pacientů s MGUS. Pomocí metody FISH detekující cytoplazmatický imunoglobulin (clg-FISH) byla zjištěna hemizygotní 1p21 delece v 18 % případů MM. U PCL bylo procento přibližně dvakrát vyšší (34 %) a naopak nebyla detekována u žádného pacienta s MGUS. Tato delece byla spojena s amplifikací 1q21 (*CKS1B*) a s delecí 17p (*TP53*). Pacienti se vyznačovali o polovinu kratším přežitím bez progresu (progression-free survival – PFS) i celkovým přežitím (overall survival – OS) [48].

Rozsáhlé delece krátkého ramene chromozomu 8 byly u pPCL zaznamenány ve 41 % případů [44]. Změny na chromozomu 8 postihují i oblast dlouhého ramene, především lokus 8q24 (*MYC*). U MM je tato změna spojena s progresí nemoci a nachází se převážně v pozdní fázi onemocnění [49]. Chiecchio et al publikovali studii, ve které byl pomocí komparativní genomové hybridizace na čípech (aCGH) v kombinaci s iFISH definován genomický profil 12 případů PCL a srovnán s výsledky velké kohorty nově diagnostikovaných pacientů s MM. Většina PCL pacientů vykazovala abnormality chromozomu 8. Dalším zajímavým výsledkem byla detekce velkého množství abnormalit oblasti 8q24, mezi které patřily translokace, amplifikace, malé delece a duplikace, z nichž některé zahrnovaly přímo lokus *MYC*. Deregulace *MYC* je jedním z hlavních molekulárních defektů v onkogenezi PCL [50] a přestavby 8q24 jsou asociovány se sníženým OS pPCL pacientů [27].

Komplexní karyotyp je definován jako nález  $\geq 3$  chromozomových aberací [51]. Podmínkou pro určení komplexních karyotypů je úspěšné cytogenetické vyšetření, které je doplněné metodou mnohobarevné FISH (mFISH) a aCGH. Z výsledků cytogenetických analýz PCL, publiko-

vaných v letech 1999–2011, byla určena frekvence komplexních karyotypů u PCL 34,2–66,7 % [6]. Studie využívající jak klasickou cytogenetiku, tak aCGH potvrdily, že některé případy PCL jsou extrémně komplexní, zatímco jiné vykazují relativně jednoduché změny [50]. Výskyt komplexních karyotypů je u PCL spojen s nepříznivou prognózou [52].

## Léčba

PCL je velmi vzácné a zároveň velmi agresivní onemocnění. Informace o léčbě PCL pocházejí především z retrospektivních a malého počtu prospektivních studií. Data z velkých randomizovaných studií nejsou dostupná. Nicméně léčba PCL v podstatě kopíruje léčbu MM, jen s obvykle výrazně horšími výsledky. Data z malých retrospektivních studií ukazují, že v porovnání s pacienty diagnostikovanými v letech 1973–2005 byl u pacientů diagnostikovaných po roce 2005 zaznamenán posun OS z 5 na 12 měsíců, a to po uvedení nových léčiv – imunomodulačních léků (IMiD) a proteazomových inhibitorů (PI) [53]. Špatné výsledky OS u pPCL jsou způsobené dvěma faktory – agresivním průběhem nemoci a neschopností dosáhnout trvalé remise, což vede k závažným komplikacím a brzké smrti [6]. Hlavním cílem terapie je dosažení co nejlepší léčebné odpovědi během iniciační léčby [25].

Před zavedením PI a IMiD byla hlavní léčebnou modalitou u PCL konvenční chemoterapie. Ta spočívá v kombinaci alkylačních činidel, hlavně melfalanu, s glukokortikoidy. Prognóza pPCL pacientů léčených touto cestou bez nových léků byla špatná s mediánem OS pouhých 7 měsíců. Přídavek jiných konvenčních cytostatik jako vinkristinu či doxorubicinu odpověď na léčbu (overall response rate – ORR) i OS vylepšilo jen lehce [6,18]. Použití nových léčebných modalit zejména v kombinaci s autologní transplantací kostní dřeně (autologous stem cell transplantation – ASCT) zlepšuje OS nemocných a představuje tak současně nejúčinnější terapii PCL.

Dosud publikované studie popsaly nejlepší výsledky při použití bortezomibu jako iniciační terapie v kombinaci s dalšími léky [54–56]. Jimenez-Zepeda et al popsali 9 pacientů léčených



kombinovanou léčbou bortezomib-le-nalidomid-dexametazon s ORR 44 % a mediánem OS pouze 5,1 měsíce [57]. V roce 2012 skupina D'Arena et al zveřejnila studii 29 pacientů s pPCL, ve které kombinace bortezomibu s chemoterapeutiky, kortikosteroidy a thalidomidem dosáhla ORR 79 %, kompletní remise (complete response – CR) 28 % a ve 24. měsíci bylo 40 % pacientů bez progresu a 55 % stále naživu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo u pacientů, kteří po této indukční terapii podstoupili transplantaci KD [54].

Před dvěma lety byla publikovaná prospektivní studie, ve které bylo zahrnuto 39 pacientů s pPCL léčených pomocí kombinace PI, IMiD a následně transplantací KD. Indukční terapie byla založená na bortezomibu a dexametazonu se střídavými dávkami doxorubicinu nebo cyklofosfamidu v celkem čtyřech cyklech. Následovala ASCT, poté pro mladší pacienty allogenní transplantace KD (alloSCT) a pro zbytek pacientů druhá ASCT. Pacienti zahrnutí do tandemové ASCT podstoupili roční konsolidační léčbu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem střídající se s terapií pomocí lenalidomidu. ORR na indukční terapii byla 69 %. Medián PFS byl 15,1 měsíce a OS 36,3 měsíce. PFS i OS byly významně vyšší u pacientů léčených dvěma ASCT ve srovnání s pacienty, kteří podstoupili ASCT a následně alloSCT. U těchto pacientů (ASCT-alloSCT) byl medián PFS 11,3 měsíce a medián OS 28,6 měsíce od druhé transplantace oproti nedosaženému mediánu OS u pacientů s tandemovou ASCT [58]. Tato studie potvrzuje, že léčebný režim založený na bortezomibu v kombinaci s tandemovou ASCT následovanou konsolidací a udržovací léčbou je vysoce efektivní u pacientů s pPCL, kteří jsou schopni ji podstoupit. Stejně tak potvrzuje, že alloSCT u mladších pacientů i za předpokladu použití přípravných režimů s redukcí intenzitou a HLA shodného dárce nepřekonává efekt tandemové ASCT, konsolidace a udržovací léčby jak v PFS, tak v OS [53,58].

## Závěr

Onemocnění PCL je v populaci vzácné, má těžký průběh a krátkou dobu přeží-

vání pacientů, což jen zdůrazňuje důležitost studia tohoto onemocnění. Nízká incidence a prevalence PCL neumožňuje rozsáhlejší prospektivní studie a z toho důvodu je většina poznatků získaná pouze z izolovaných případů anebo retrospektivních studií s malým počtem pacientů. V současnosti používaná standardní diagnostická kritéria pocházejí ze 70. let a jejich nevýhodou je, že mohou výskyt PCL podhodnocovat. Současné studie naznačují, že i nižší hladiny PC v periferní krvi mají prognostický význam a mohou být považovány za diagnostické kritérium [59].

Hlavním diagnostickým vyšetřením pacientů s podezřením na PCL je pořád standardní morfologické vyšetření periferní krve. Pro v minulosti problematické potvrzení klonality PC se v současnosti navíc využívá multiparametrická průtoková cytometrie [25].

Současná léčba PCL se zaměřuje na dosažení co možná nejlepší odpovědi během indukční léčby [25]. Zavedením nových léčebných přístupů, jako jsou IMiDs a PI, se podařilo prodloužit OS pacientů o více než 100 %, nicméně většina pacientů se dožívá v průměru pouze 12 měsíců [53]. Studium PCL a získem nových poznatků primárně v prospektivních studiích bude možné lépe zacílit léčbu a prodloužit život postižených touto nemocí.

## Literatura

1. Glavey SV, Leung N. Monoclonal gammopathy: the good, the bad and the ugly. *Blood Rev* 2016; 30(3): 223–231. doi: 10.1016/j.blre.2015.12.001.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(4): 689–707. doi: 10.1016/j.beha.2005.01.025.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354(13): 1362–1369. doi: 10.1056/NEJMoa054494.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 564–569. doi: 10.1056/NEJMoa01133202.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
6. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013; 27(4): 780–791. doi: 10.1038/leu.2012.336.
7. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974; 133(5): 813–818.

8. Zapletalova M, Krejci D, Jarkovsky J et al. Epidemiology of plasma cell leukemia in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2019; 32(1): 47–51.
9. Billadeau D, Van Ness B, Kimlinger T et al. Clonal circulating cells are common in plasma cell proliferative disorders: a comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and active myeloma. *Blood* 1996; 88(1): 289–296.
10. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(7): 2276–2279. doi: 10.1182/blood-2005-05-1858.
11. Paiva B, Perez-Andres M, Vidrales MB et al. Competition between clonal plasma cells and normal cells for potentially overlapping bone marrow niches is associated with a progressively altered cellular distribution in MGUS vs myeloma. *Leukemia* 2011; 25(4): 697–706. doi: 10.1038/leu.2010.320.
12. Rawstron AC, Owen RG, Davies FE et al. Circulating plasma cells in multiple myeloma: characterization and correlation with disease stage. *Br J Haematol* 1997; 97(1): 46–55.
13. Vagnoni D, Travaglini F, Pezzoni V et al. Circulating plasma cells in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma as a possible prognostic marker for patients with standard-risk cytogenetics. *Br J Haematol* 2015; 170(4): 523–531. doi: 10.1111/bjh.13484.
14. Witzig TE, Gertz MA, Lust JA et al. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 1996; 88(5): 1780–1787.
15. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A et al. Flow cytometric detection of circulating myeloma cells before transplantation in patients with multiple myeloma: a simple risk stratification system. *Blood* 2006; 107(8): 3384–3388. doi: 10.1182/blood-2005-08-3398.
16. Kumar S, Witzig TE, Greipp PR et al. Bone marrow angiogenesis and circulating plasma cells in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 122(2): 272–274.
17. Gluzinski A, Reichenstein M. Myeloma und leucemia lymphatica plasmocellularis. *Wien Klin Wochenschr*. 1906; 19: 336.
18. van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Anderson KC et al. How I treat plasma cell leukemia. *Blood* 2012; 120(12): 2376–2389. doi: 10.1182/blood-2012-05-408682.
19. Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med* 1987; 83(6): 1062–1068.
20. Usmani SZ, Nair B, Qu P et al. Primary plasma cell leukemia: clinical and laboratory presentation, gene-expression profiling and clinical outcome with Total Therapy protocols. *Leukemia* 2012; 26(11): 2398–2405. doi: 10.1038/leu.2012.107.
21. Jelinek T, Kryukov F, Rihova L et al. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *Eur J Haematol* 2015; 95(1): 16–26. doi: 10.1111/ejh.12533.
22. Colovic M, Jankovic G, Suvajdzic N et al. Thirty patients with primary plasma cell leukemia: a single center experience. *Med Oncol* 2008; 25(2): 154–160. doi: 10.1007/s12032-007-9011-5.
23. Peijing Q, Yan X, Yafei W et al. A retrospective analysis of thirty-one cases of plasma cell leukemia from a single center in China. *Acta Haematol* 2009; 121(1): 47–51. doi: 10.1159/000210555.
24. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008; 22(5): 1044–1052. doi: 10.1038/leu.2008.4.
25. Gonsalves WL. Primary plasma cell leukemia: a practical approach to diagnosis and clinical management. *Am J Haematol* 2017; 13(3): 21–25.
26. Sher T, Miller KC, Deeb G et al. Plasma cell leukemia and other aggressive plasma cell malignancies. *Br J Haematol* 2010; 150(4): 418–427. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08157.x.

27. Albarracín F, Fonseca R. Plasma cell leukemia. *Blood Rev* 2011; 25(3): 107–112. doi: 10.1016/j.bre.2011.01.005.
28. Perez-Andres M, Almeida J, Martín-Ayuso M et al. Clonal plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and plasma cell leukemia show different expression profiles of molecules involved in the interaction with the immunological bone marrow microenvironment. *Leukemia* 2005; 19(3): 449–455. doi: 10.1038/sj.leu.2403647.
29. Paiva B, Paino T, Sayagues JM et al. Detailed characterization of multiple myeloma circulating tumor cells shows unique phenotypic, cytogenetic, functional, and circadian distribution profile. *Blood* 2013; 122(22): 3591–3598. doi: 10.1182/blood-2013-06-510453.
30. Schneider U, van Lessen A, Huhn D et al. Two subsets of peripheral blood plasma cells defined by differential expression of CD45 antigen. *Br J Haematol* 1997; 97(1): 56–64.
31. Rihova L, Vsianska P, Bezdekova R et al. Minimal residual disease assessment in multiple myeloma by multiparametric flow cytometry. *Klin Onkol* 2017; 30 (Suppl 2): 21–28. doi: 10.14735/amko20172521.
32. Pellat-Deceunynck C, Barille S, Puthier D et al. Adhesion molecules on human myeloma cells: significant changes in expression related to malignancy, tumor spreading, and immortalization. *Cancer Res* 1995; 55(16): 3647–3653.
33. van Camp B, Durie BG, Spier C et al. Plasma cells in multiple myeloma express a natural killer cell-associated antigen: CD56 (NKH-1; Leu-19). *Blood* 1990; 76(2): 377–382.
34. Walsh FS, Doherty P. Neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily: role in axon growth and guidance. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997; 13: 425–456. doi: 10.1146/annurev.cellbio.13.1.425.
35. Sevcikova T, Kryukov F, Brozova L et al. Gene expression profile of circulating myeloma cells reveals CD44 and CD97 (ADGRE5) overexpression. *Blood* 2016; 128(22): 5639.
36. Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; 93(3): 1032–1037.
37. Kraj M, Kopec-Szlezak J, Poglod R et al. Flow cytometric immunophenotypic characteristics of plasma cell leukemia. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49(1): 168–182.
38. Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jego G et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia* 1998; 12(12): 1977–1982.
39. Guikema JEJ, Hovenga S, Vellenga E et al. CD27 is heterogeneously expressed in multiple myeloma: low CD27 expression in patients with high-risk disease. *Br J Haematol* 2003; 121(1): 36–43.
40. Morgan TK, Zhao S, Chang KL et al. Low CD27 expression in plasma cell dyscrasias correlates with high-risk disease: an immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol* 2006; 126(4): 545–551. doi: 10.1309/ELGMGX-81C2UTP55R.
41. Robillard N, Jego G, Pellat-Deceunynck C et al. CD28, a marker associated with tumoral expansion in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 1998; 4(6): 1521–1526.
42. Walters M, Olteanu H, Van Tuinen P et al. CD23 expression in plasma cell myeloma is specific for abnormalities of chromosome 11, and is associated with primary plasma cell leukaemia in this cytogenetic sub-group. *Br J Haematol* 2010; 149(2): 292–293. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08042.x.
43. Mina R, D'Agostino M, Cerrato C et al. Plasma cell leukemia: update on biology and therapy. *Leuk Lymphoma* 2017; 58(7): 1538–1547. doi: 10.1080/10428194.2016.1250263.
44. Mosca L, Musto P, Todoerti K et al. Genome-wide analysis of primary plasma cell leukemia identifies recurrent imbalances associated with changes in transcriptional profiles. *Am J Hematol* 2013; 88(1): 16–23. doi: 10.1002/ajh.23339.
45. Avet-Loiseau H, Roussel M, Campion L et al. Cytogenetic and therapeutic characterization of primary plasma cell leukemia: the IFM experience. *Leukemia* 2012; 26(1): 158–159. doi: 10.1038/leu.2011.176.
46. Nadiminti K. Cytogenetics and chromosomal abnormalities in multiple myeloma – a review. *Cloning Transgenes* 2013; 02(03): 1–10.
47. Chin M, Sive JI, Allen C et al. Prevalence and timing of TP53 mutations in del(17p) myeloma and effect on survival. *Blood Cancer J* 2017; 7(9): e610. doi: 10.1038/bcj.2017.76.
48. Chang H, Qi X, Jiang A et al. 1p21 deletions are strongly associated with 1q21 gains and are an independent adverse prognostic factor for the outcome of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(1): 117–121. doi: 10.1038/bmt.2009.107.
49. Lionetti M, Musto P, Di Martino MT et al. Biological and clinical relevance of miRNA expression signatures in primary plasma cell leukemia. *Clin Cancer Res* 2013; 19(12): 3130–3142. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2043.
50. Chiecchio L, Dagrada GP, White HE et al. Frequent up-regulation of MYC in plasma cell leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48(7): 624–636. doi: 10.1002/gcc.20670.
51. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J* 2015; 5: e365. doi: 10.1038/bcj.2015.92.
52. Pagano L, Valentini CG, De Stefano V et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol* 2011; 22(7): 1628–1635. doi: 10.1093/annonc/mdq646.
53. Musto P. Progress in the treatment of primary plasma cell leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34(18): 2082–2084. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6115.
54. D'Arena G, Valentini CG, Pietrantonio G et al. Front-line chemotherapy with bortezomib-containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party. *Ann Oncol* 2012; 23(6): 1499–1502. doi: 10.1093/annonc/mdr480.
55. Katodritou E, Terpos E, Kelaidi C et al. Treatment with bortezomib-based regimens improves overall response and predicts for survival in patients with primary or secondary plasma cell leukemia: analysis of the Greek myeloma study group. *Am J Hematol* 2014; 89(2): 145–150. doi: 10.1002/ajh.23600.
56. Reece DE, Phillips M, Chen CI et al. Induction therapy with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone (CyBORd) for primary plasma cell leukemia (pPCL). *Blood* 2013; 122(21): 5378.
57. Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, Trudel S et al. Lenalidomide (Revlimid), bortezomib (Velcade) and dexamethasone for the treatment of secondary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(1): 232–235. doi: 10.3109/10428194.2014.893304.
58. Royer B, Minville S, Diouf M et al. Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a prospective phase II study of the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol* 2016; 34(18): 2125–2132. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1929.
59. Granell M, Calvo X, Garcia-Guinon A et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica* 2017; 102(6): 1099–1104. doi: 10.3324/haematol.2016.158303.

# Epidemiology of Plasma Cell Leukemia in the Czech Republic

## Epidemiologie plazmocelulární leukemie v České republice

Zapletalova M.<sup>2</sup>, Krejci D.<sup>1,2</sup>, Jarkovský J.<sup>1,2</sup>, Muzik J.<sup>1,2</sup>, Dusek L.<sup>1,2</sup>, Pour L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

<sup>2</sup>Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, Prague

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno

### Summary

**Background:** Plasma cell leukemia (PCL) is a rare but most aggressive form of monoclonal gammopathies. PCL is characterized by the presence of clonal plasma cells in peripheral blood. There are two forms of PCL – primary which presents *de novo* in patients with no evidence of previous multiple myeloma and secondary which is a leukemic transformation of relapsed or refractory disease in patients with previously recognized multiple myeloma. **Materials and methods:** This is the first study to provide information on PCL epidemiology in the Czech population using The Czech National Cancer Registry (CNCR) as the basic source of data for the population-based evaluation of PCL epidemiology. **Results:** According to CNCR data, there were on average six newly diagnosed cases of PCL and four deaths caused by PCL each year in the Czech Republic in the period 2000–2015. PCL incidence in the Czech Republic was reported at 0.57 per million in 2000–2015. We suppose that most reported cases of PCL are primary PCL because secondary PCL is a relapse of a previously reported myeloma and, in most cases, is not coded as an independent diagnosis in the CNCR. **Conclusion:** Data from registries such as the CNCR can provide useful information on epidemiology of various diseases. These data, however, have several limitations, such as diagnostic criteria and proper coding of not only the disease itself, but also its various forms. These limitations have to be taken into account during the process of results interpretation.

### Key words

plasma cell leukemia – epidemiology – Czech National Cancer Registry (CNCR) – Czech Republic

### Souhrn

**Východiska:** Plazmocelulární leukemie (PCL) je vzácná, ale velmi agresivní forma monoklonální gamapatie. PCL je charakterizována přítomností klonálních plazmatických buněk v periferní krvi. PCL existuje ve dvou formách, přičemž primární PCL vzniká *de novo* u pacientů bez jakéhokoliv záznamu o předchozím mnohočetném myelomu, zatímco sekundární PCL vzniká leukemickou transformací při relapsu nebo refrakterním onemocnění u pacientů s dříve diagnostikovaným mnohočetným myelomem. **Materiál a metody:** Prezentovaná publikace je první studií poskytující informace o epidemiologii PCL v české populaci využívající Národní onkologický registr (NOR) jako základní zdroj populačního hodnocení epidemiologie PCL. **Výsledky:** Dle dat NOR je v období 2000–2015 každoročně průměrně diagnostikováno šest nových případů PCL a z důvodu PCL dochází ke čtyřem úmrtím ročně. Incidence PCL v České republice je v tomto období 0,57 případu na milion obyvatel. U většiny zaznamenaných případů PCL jde pravděpodobně o primární PCL, protože sekundární PCL, která je relapsem dříve zaznamenaného myelomu, není obvykle v datech NOR kódována jako samostatná diagnóza. **Závěr:** Data z populačních registrů jako je NOR mohou poskytovat užitečné informace o epidemiologii různých onemocnění. Tento typ dat má nicméně určité limity, jako jsou např. problémy vyplývající z diagnostických kritérií onemocnění, jejich změn v čase a korektního kódování nejenom vlastních onemocnění, ale i jejich různých forem. Tyto limity musí být vzaty do úvahy během interpretace výsledků epidemiologických analýz.

### Klíčová slova

plazmocelulární leukemie – epidemiologie – Národní onkologický registr (NOR) – Česká republika

The publication was supported by the ESF project CZ.03.4.74/0.0/0.0/15\_019/0002748 Development of NZIS technological platform.

Tato práce byla podpořena projektem ESF CZ.03.4.74/0.0/0.0/15\_019/0002748 Rozvoj technologické platformy NZIS.

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 zaslané do biomedicínských časopisů.



RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.  
Institute of Biostatistics and Analyses  
Faculty of Medicine  
Masaryk University  
Kamenice 126/3  
625 00 Brno

Submitted/Obdrženo: 3. 1. 2019

Accepted/Přijato: 22. 1. 2019

doi: 10.14735/amko201947

**Introduction**

The importance of cancer epidemiology has been growing steadily, partly due to the growing cancer burden worldwide. The Czech Republic is no exception in this regard; in fact, it is one of the countries with the highest burden of several cancer types. Tens of thousands of cancer patients are newly diagnosed in the Czech Republic each year, and hundreds of thousands of them are followed up due to a history of cancer in the past [1]. This work aims to describe the epidemiological situation as well as epidemiological trends of plasma cell leukemia (PCL), which is a rare but the most aggressive form of monoclonal gammopathies. PCL is defined by the presence of more than 20% of plasma cells in the peripheral blood or the absolute plasma cell count  $> 2 \times 10^9/L$  [2]. PCL is classified as primary (pPCL) when it presents *de novo* in patients with no evidence of previous multiple myeloma (MM) and as secondary (sPCL) when it is observed as a leukemic transformation of relapsed or refractory disease in patients with previously recognized MM [3]. About 60–70% of PCL are pPCL, whereas the remaining 30–40% are sPCL [4].

**Materials and Methods**

High-quality data play a key role in the evaluation of cancer epidemiology;

in particular, the following two data sources [5] are used for this purpose in the Czech Republic.

First, data on demographic structure of the population of the Czech Republic are processed by the Czech Statistical Office (CZSO) as part of its monitoring activities. These data cover demographic characteristics of the population, such as the total population size, age structure, life expectancy etc. [6,7]. Population-based data on cancer mortality are stored in a database of causes of death, which is also processed by the CZSO in accordance with international methodology and based on data from death certificates (ICD-10 classification).

Second, the Czech National Cancer Registry (CNCR) is the main source of data on cancer epidemiology. Nowadays, the CNCR is an integral part of comprehensive cancer care, covering 100% of the Czech population and containing more than 2.3 million cancer cases recorded between 1977 and 2015. According to CNCR data, the lifetime risk of developing cancer is approximately 1/3 in the Czech population. However, PCL is a very rare disease that only accounts for 0.02% of these records. In general, the registration of malignant tumors is enshrined in the Czech legislation and is obligatory. The CNCR is also the source of data for the assess-

ment of basic performance indicators of cancer care, particularly for the assessment of patient survival. The Czech Society for Oncology has used CNCR data to develop an information system that predicts not only the population burden of cancer, but also treatment burden for future periods. Predictions of the population burden of cancer are based on modelling of the development of demographic structure and cancer incidence in the population. On the other hand, predictions of prevalence of cancer patients to be treated in the near future are based on survival models. The methodology and applied prediction scenarios are described in Dusek et al. [1].

**Results**

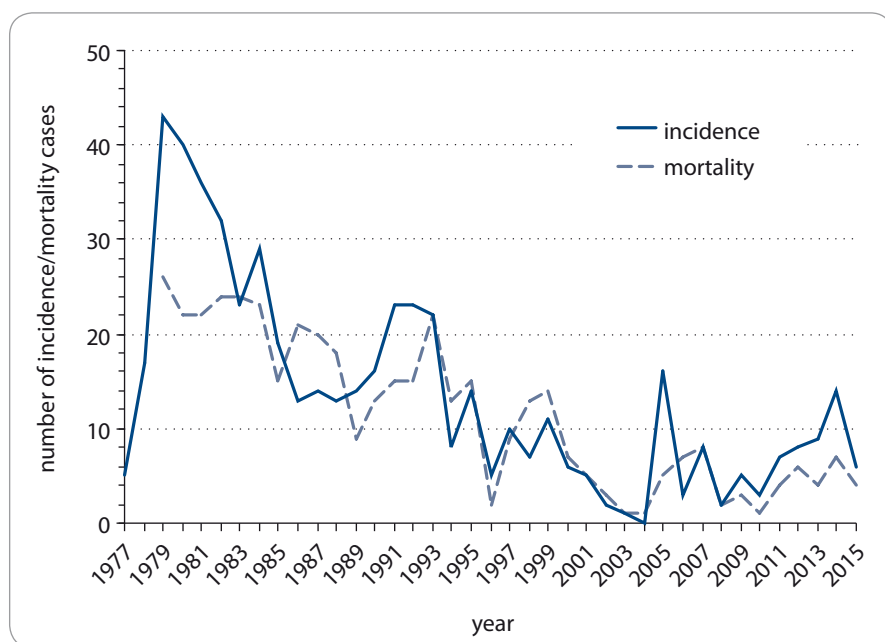
**International comparison of PCL epidemiology**

Due to relatively low incidence and prevalence rates of PCL, international epidemiological data are not available in commonly used databases, such as the GLOBOCAN database (<http://gco.iarc.fr/>). Epidemiological estimates are therefore based on isolated studies. PCL is usually diagnosed in 2–4% of MM patients [8,3–10]; this is consistent with our results from the CNCR (1977–2015), where the ratio of PCL to MM patients is 3 : 100.

**Epidemiology of MM in the Czech Republic**

For the purpose of analysis of CNCR data, neoplasms with diagnosis C90.1 (according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision, ICD-10) and neoplasms with morphology code 9733/3 (according to the International Classification of Diseases for Oncology – 3rd Edition, ICD-O-3) were included in the group of PCL. Nevertheless, available data do not distinguish between pPCL and sPCL; most cases of sPCL are therefore probably included under MM in CNCR data and cannot be distinguished as an independent diagnosis.

Trends in PCL incidence and mortality in the Czech Republic over more than three decades are shown in Graph 1. Both incidence and mortality rates decreased until approximately the year



Graph 1. Trends in plasma cell leukemia incidence and mortality – absolute numbers [7].



2000 and have stabilized since then. The average annual incidence was 19 patients in the period 1997–1999, and 6 patients in the period 2000–2015. This downward trend can be probably attributed to diagnostics and coding issues of this rare diagnosis. In absolute numbers, the incidence in 2015 was 6 persons (0.57 per million population), namely 5 men and 1 woman. In terms of mortality, 4 persons (0.38 per million population) died from PCL in 2015, all of them were men. The overall epidemiological situation regarding PCL in the Czech Republic is summarized in Tab. 1. Data from the CNCR have shown that 4.5% of PCL cases (14.7% in the period 2000–2015) were preceded by another cancer in the same patient.

The proportion of men and women with PCL was approximately the same. We have confirmed that PCL is mostly diagnosed in older people – the median age was 66 years in men and 70 years in women, which is consistent with the median age of MM patients. Incidence rates were highest between the ages of 70 and 74 years in men and between the ages of 70 and 79 years in women (Graph 2). At the time of diagnosis, around 2% of all PCL patients were under the age of 45, and approximately 25% of all MM patients were under the age of 60. Age-specific incidence rates rise sharply from around the age of 45 (Graph 2) and thus demonstrate the growing risk of developing PCL in older age.

Graph 3 shows the comparison of PCL incidence in regions of the Czech Republic in the period 1977–2015. Prague (capitol of the Czech Republic) reported the highest incidence of PCL (2.09 cases per million per year), whereas the Olomouc Region and the South Moravian Region had the lowest incidence (both regions reported 0.52 cases per 1 million per year).

## Discussion

The epidemiology of rare diseases from CNCR data should be interpreted carefully, with awareness of data limitations. The quality of coding of rare diagnoses is closely related to diagnostics of the disease and the overall awareness of the disease. In general, there are two

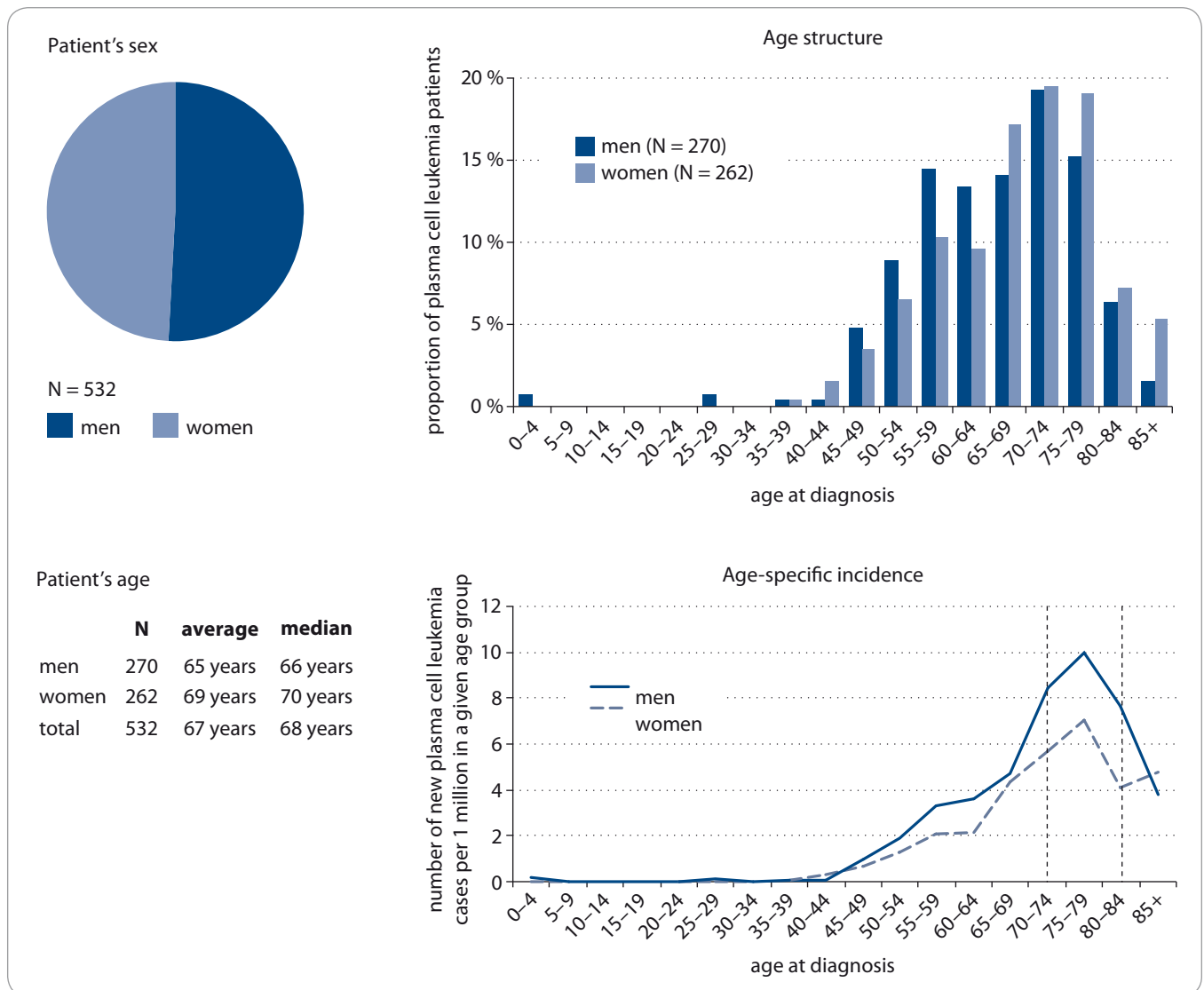
**Tab. 1. Basic epidemiological characteristics of plasma cell leukemia in the Czech Republic [7].**

	Men	Women	Total
<b>Incidence</b>			
absolute number of newly diagnosed cases			
1977–2015	270	262	532
2000–2015	49	46	95
2015	5	1	6
number of new cases per 1 million population			
2000–2015	0.60	0.54	0.57
2015	0.97	0.19	0.57
trend in 2000–2015	+61%	–26%	+18%
typical age (median; 25–75 <sup>th</sup> percentile; 1977–2015)	66; 58–74	70; 60–76	68; 59–75
men : women (1977–2015)	–	–	1.1 : 1
<b>Mortality</b>			
absolute number of deaths			
1977–2015	210	213	423
2000–2015	32	36	68
2015	4	0	4
number of deaths per 1 million population			
2000–2015	0.39	0.42	0.41
2015	0.77	0.00	0.38
trend in 2000–2015	–60%	–51%	–57%
proportion of mortality/incidence (2000–2015)	0.65	0.78	0.72
Plasma cell leukemia definition – neoplasms with diagnosis C90.1 or neoplasms with morphology code 9733/3.			

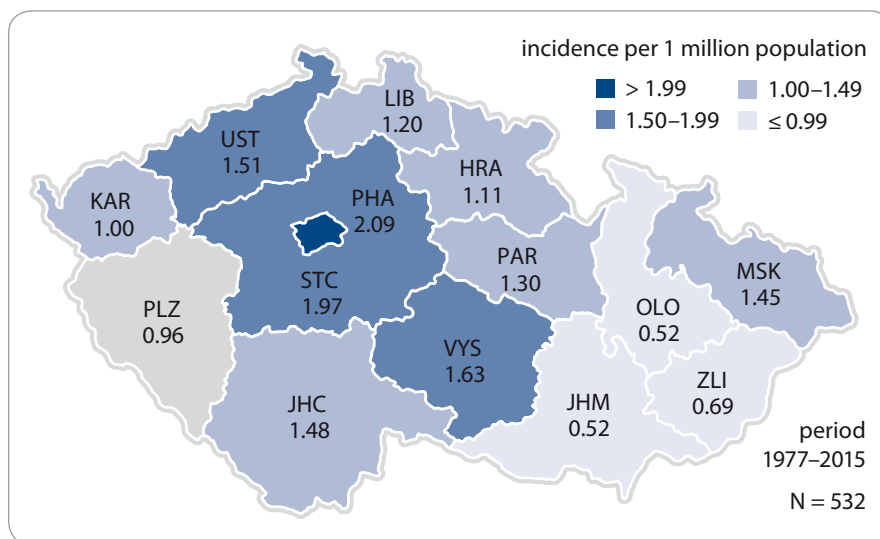
problems with PCL coding in a population-based registry, such as the CNCR. First, the disease is classified into two forms – pPCL, which occurs without previously identified MM stage, and sPCL, which develops from previously diagnosed and treated MM [11]. We suppose that most reported cases of PCL are pPCL because sPCL is a relapse of a previously reported myeloma and, in most cases, is not coded as an independent diagnosis in the CNCR. More recent data suggest that the incidence of sPCL has increased, now accounting for about 50% of the cases [12]; this might also influence the results. Second, the development of diagnostic criteria and laboratory techniques can influence the

classification of PCL patients and therefore also the recorded epidemiology of the disease. The first diagnostic criteria were defined in 1974 [13] and amended in 1987 [14]. The current diagnostic criteria, which originated in the 1970s, might underestimate the prevalence of PCL, and their re-evaluation is therefore being considered [2].

Data from registries, such as the CNCR, can provide useful information on epidemiology of various diseases. These data, however, have several limitations, such as diagnostic criteria and proper coding of not only the disease itself, but also its various forms. These limitations have to be taken into account during the process of results interpretation.



Graph 2. Age and sex of plasma cell leukemia patients in the period 1977–2015.



Graph 3. Regional incidence of plasma cell leukemia.

**Conclusion**

The aim of this work was to describe the epidemiological situation as well as epidemiological trends of plasma cell leukemia. In the Czech Republic, an average of 6 people were newly diagnosed with PCL and about 4 people died from it between 2000 and 2015 each year. The ratio of PCL to MM patients is 3 : 100, which is a result comparable to international data.

**References**

1. Dušek L (ed). Czech cancer care in numbers 2008–2009. Praha: Grada Publishing 2009.
2. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013; 27(4): 780–791. doi: 10.1038/leu.2012.336.

3. García-Sanz R, Orfão A, González M et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; 93(3): 1032–1037.
4. Bladé J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13(6): 1259–1272.
5. Dušek L, Žaloudík J, Indrák K. Informační zázemí pro využití onkologických populačních dat v ČR. *Klin Onkol* 2007; 20 (Suppl 1): 52–196.
6. Český statistický úřad. Demografická příručka 2016. [online]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/demograficka-prirucka-2016>.
7. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní zdravotnický informační systém (NZIS), Národní onkologický registr (NOR). [online]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
8. Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB et al. Primary plasma cell leukaemia. *Br J Haematol* 1994; 88(4):754–759.
9. Ramsingh G, Mehan P, Luo J et al. Primary plasma cell leukemia: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis between 1973 and 2004. *Cancer* 2009; 115(24): 5734–5739. doi: 10.1002/cncr.24700.
10. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008; 22(5): 1044–1052. doi: 10.1038/leu.2008.4.
11. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121(5): 749–757.
12. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008; 22(5): 1044–1052. doi: 10.1038/leu.2008.4.
13. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974; 133(5): 813–818.
14. Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med* 1987; 83(6): 1062–1068.

NOVÝ POŘAD  
AMBIT MEDIA  
NA PRAHA TV

# ŽIVOT S DIAGNÓZOU

**Život s diagnózou**

## CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE

**Nahlédneme do osudu konkrétního pacienta s hematoonkologickým onemocněním.**

**Poslechneme si, o čem hovoří se svým lékařem – a o čem by si hovořit přál, ale netroufá si.**

**A poodhalíme i hloubku osobního vztahu, který se mezi nemocným a jeho lékařem za léta společného boje s nemocí dokáže vytvořit...**

 **Premiéra každý měsíc na PRAHA TV** (celostátně v síti O2TV a UPC anebo v Praze a Středočeském kraji na kanále 46 v rámci regionálního multiplexu bezplatného pozemního digitálního vysílání)

 **Reprízy každý den v různých časech anebo kdykoli na internetu [prahatv.eu](http://prahatv.eu)**

**PRAHA TV**  
vaše metropolitní televize

**TERAPIE tv**

# Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem v léčbě časných stadií karcinomu penisu

## High-Dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Early Stages of Penile Carcinoma

Pohanková D.<sup>1</sup>, Sirák I.<sup>1</sup>, Kašaová L.<sup>1</sup>, Grepl J.<sup>1</sup>, Paluska P.<sup>1</sup>, Louda M.<sup>2</sup>, Holub L.<sup>2</sup>, Špaček J.<sup>2</sup>, Prošvic P.<sup>3</sup>, Petera J.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup> Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Náchod

### Souhrn

**Východiska:** Intersticiální brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem je ověřená orgán šetřící léčba T1–T2 karcinomu penisu. Zkušenosti s brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem jsou v této indikaci limitované. **Materiál a metody:** V období 2002–2018 bylo na Klinice onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové léčeno 26 pacientů s časným stadiem karcinomu penisu brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem dávkou  $18 \times 3$  Gy aplikovanou 2× denně. Mammární intersticiální můstek byl použit k fixaci a precizní geometrii brachyterapeutických aplikačních jehel. **Výsledky:** Medián doby sledování byl 85 měsíců (7 vs. 200 měsíců). Akutní toxicita obvykle spočívala v mukozitidě stupně 2, která zpravidla odezněla do 8 týdnů po léčbě. Lokální recidiva se vyskytla u 6 pacientů, u 5 z nich byla úspěšně léčena parciální amputací. Jeden pacient měl uzlinový relaps úspěšně řešený lymfadenektomií. U jednoho pacienta vznikla postradiační nekróza glandu vyžadující parciální amputaci. V současné době žije 24 pacientů bez známek onemocnění. Jeden pacient zemřel na kardiální komorbiditu, jeden na duplicitní karcinom plic. Celkem 19 pacientů má zachovaný penis (73 %), z toho 18 sexuálně aktivních před léčbou udává plnohodnotný pohlavní styk. **Závěr:** Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem s dávkou  $18 \times 3$  Gy aplikovaných 2× denně je slibná metoda orgán zachovávající léčby u vybraných pacientů s karcinomem penisu a zaslouží si zhodnocení ve větší prospektivní studii.

### Klíčová slova

novotvary penisu – konzervativní léčba – brachyterapie

### Summary

**Background:** Interstitial low dose rate brachytherapy is established organ sparing treatment of T1–T2 penile carcinoma. Experience with high-dose rate brachytherapy is limited in this indication. **Materials and methods:** Twenty-six patients with early penile carcinoma were treated by high-dose rate brachytherapy at dose  $18 \times 3$  Gy per fraction twice daily between 2002–2018 at the Department of Oncology and Radiotherapy, University Hospital in Hradec Kralove. Breast interstitial brachytherapy template was used for fixation and precise geometry reconstruction of stainless hollow needles. **Results:** Median follow up was 85 months (range 7–200 months). Acute reaction usually consisted of grade 2 mucositis that dissolved during 8 weeks after the treatment. Local recurrence occurred in 6 patients, 5 of them were successfully treated with partial amputation. One patient had a nodal recurrence successfully salvaged by lymphadenectomy. One patient developed necrosis of the glans requiring partial amputation. Currently, there are 24 patients alive without signs of disease. One patient died of cardiac comorbidity, one died of duplicate lung cancer. Nineteen patients have a preserved penis (73%), 18 of them sexually active before treatment report satisfactory intercourse. **Conclusion:** Hyperfractionated interstitial high-dose rate brachytherapy with  $18 \times 3$  Gy per fraction twice daily is a promising method in selected patients with penile carcinoma and deserves further evaluation in a larger prospective study.

### Key words

penile neoplasms – conservative treatment – brachytherapy

Práce byla realizována za podpory programu Progres Q40.

This work was supported by programm Progres 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. Igor Sirák, Ph.D.  
Klinika onkologie a radioterapie  
LF UK a FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: igor.sirak@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 1. 2019

Přijato/Accepted: 15. 1. 2019

doi: 10.14735/amko201952



## Úvod

Karcinom penisu je ve vyspělých zemích vzácné onemocnění s incidencí 1/100 000 obyvatel [1]. V kontrastu s tím je incidence tohoto onemocnění v rozvojových oblastech, kde může dosahovat až 10 % ze všech malignit [2]. Různá incidence může být spojená s rozdílností rizikových faktorů zahrnujících užívání tabákových výrobků, kulturní požadavky na cirkumcizi, sexuální praktiky, hygienu [1,3]. Devadesát pět procent případů tvoří skvamózní karcinom [1]. Incidence karcinomu penisu v ČR v roce 2016 byla dle údajů z Národního onkologického registru 100 nových případů, tj. 1,02 případu na 100 000 obyvatel [4].

Karcinom penisu se objevuje převážně v oblasti glandu a preputia, častější je výskyt u mužů bez předchozí obřízky, na druhé straně i u mužů, jimž byla provedena obřízka, může vzniknout karcinom penisu, většinou v souvislosti s infekcí lidským papilomavirem [5].

Dle recentních doporučení European Association of Urology [6] má být pacientům s lokalizovaným malým (carcinoma *in situ*, T1–T2) karcinomem nabídnuta přednostně orgán zachovávající léčba – lokální chemoterapie, glans resurfacing, laser u carcinoma *in situ* a u velmi malých a superficiálních invazivních karcinomů a konečně radioterapie (RT) u ostatních T1–T2 tumorů. Chirurgická léčba spočívá v lokální excizi, parciální glansektomii nebo totální glansektomii. Výběr léčby závisí na velikosti tumoru, histologii, stadiu a gradingu, lokalizaci a preferenci pacienta. V několika málo porovnáních chirurgické léčby a RT jsou výsledky chirurgie mírně lepší. V metaanalýze porovnávající chirurgický zákrok a RT bylo 5leté celkové přežití (overall survival – OS) a lokální kontrola (local control – LC) 76 a 84 % pro chirurgickou léčbu a 73 a 79 % pro RT [7]. RT byla spojena se zachováním orgánu v 74 % a nebyl statisticky signifikantní rozdíl v přežití. Lokální recidivy po RT jsou úspěšně řešeny záchranným chirurgickým výkonem [8].

Karcinom penisu se lymfogenně šíří do uzlin inguinálních a poté pánevních. V případě pTis/pTa nádorů a u pacientů s pT1G1 nádory je riziko uzlinových metastáz nízké a je možné je pouze sledo-

vat. Pacienti s pT1G2 nádory mají střední riziko a pacienti s pT1G3 a většími nádory s cN0 mají riziko lymfogenní diseminace vysoké a je doporučen chirurgický staging uzlin. U pacientů s hmatnými tříselnými uzlinami je indikováno jejich chirurgické odstranění a v případě positivity lymfadenektomie [6].

V RT karcinomu penisu lze využít zevní ozařování nebo brachyterapii (BT) technikou muláže nebo intersticiální aplikace, tj. zavedení zdrojů záření do nádorového ložiska. Preferovaná je intersticiální BT, protože umožňuje dosažení vysokých dávek záření limitovaných přímo na oblast tumoru. Kontraindikací jsou karcinomy > 4 cm a invaze do uretry, protože v těchto případech se neúměrně zvyšuje riziko recidivy a post-radiační nekrózy. Publikované práce prokazují excelentní LC se zachováním orgánu a jeho funkce [9–12]. Převážná většina zkušeností je založena na brachyterapii s nízkým dávkovým příkonem (low dose rate brachytherapy – LDR BT), tj. s dávkovým příkonem 0,45–0,5 Gy/h a celkovými dávkami 60–70 Gy aplikovaných kontinuálně během 6–7 dnů. LDR BT byla v poslední době vytlačena pulse-dose rate brachyterapií a brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem (high-dose rate brachytherapy – HDR BT) s ohledem na pohodlí pacienta, náklady, a především vyšší radiační bezpečnost. V ČR je jedinou současně dostupnou formou HDR BT, která využívá dálkově ovládané afterloadingové přístroje s dávkovým příkonem > 12 Gy/hod. Důležitou výhodou HDR BT je možnost zlepšení dávkové distribuce v cílovém objemu pomocí počítačové optimalizace pozic radioaktivního zdroje a času, po který v nich setrvává. HDR BT prokázala srovnatelné nebo lepší výsledky v porovnání s LDR BT v řadě situací (intrakavitární BT nádorů hrdla děložního, intraluminární BT nádorových stenóz bronchů či žlučových cest, intersticiální BT nádorů prostaty). Nicméně obecně je přechod od LDR na HDR BT spojen s vyšším rizikem vedlejších účinků, především u intersticiálních aplikací. Zatímco LDR BT se aplikuje v jedné frakci a v jejím průběhu dochází k reparaci zdravých tkání z radiačního poškození, HDR BT se aplikuje frakcionovaně a k reparaci dochází mezi

jednotlivými frakcemi. Stanovení počtu frakcí HDR BT a její celkové dávky jsou zásadní podmínkou dosažení srovnatelného efektu na tumor a normální tkáně v porovnání s LDR BT.

Pionýrem využití intersticiální HDR BT u časných karcinomů penisu bylo naše pracoviště, které publikovalo výsledky pilotní studie v roce 2011 [13] na souboru 10 pacientů. Cílem našeho recentního sdělení je aktualizace výsledků s delší dobou sledování a vyšším počtem pacientů.

## Materiál a metody

V letech 2002–2018 bylo na Klinice onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové léčeno intersticiální HDR BT 26 pacientů s histologicky prokázaným spinocelulárním karcinomem penisu. U 9 pacientů byla HDR BT indikována pro recidivu po předchozí léčbě excizí + laseroterapií. Cirkumcize před BT byla provedena u 25 pacientů. Všichni pacienti podstoupili stagingový ultrazvuk pánve a tříselných uzlin nebo vyšetření počítačovou tomografií (computed tomography – CT). Pacienti a charakteristiky nádorů jsou prezentovány v tab. 1.

Jeden pacient s cT1cN0M0 a G2 nádorem podstoupil adjuvantní zevní RT tříselných uzlin. U dvou pacientů byla provedena tříselná lymfadenektomie, u jednoho v čase biopsie a cirkumcize před HDR BT, u druhého s cT1cN1M0 a G1 nádorem po ukončení BT.

Po ukončení léčby byli všichni pacienti sledováni urologem a radiačním onkologem v tříměsíčních intervalech. Součástí každé kontroly byla anamnéza vč. cílených dotazů na urologické a sexuální funkce, klinické vyšetření a ultrazvuk pánve a tříselných uzlin. Závažnost komplikací byla hodnocena dle Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s léčbou.

## Brachyterapie

Aplikace byla prováděna v celkové anestezii. Cílový objem zahrnoval tumor s bezpečnostním okrajem 0,5–1 cm. Po zavedení permanentního močového katetru byly aplikovány duté ocelové jehly o průměru 1,6 mm. Jehly byly za-

**Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů (n = 26).**

Věk (roky)	medián 55 (rozpětí 36–72)
Lokalizace tumoru	glans 25 corpus 1
TNM	TisN0M0 5* T1N0M0 20 T1N1M0 1
Největší rozměr (mm)	průměr 10,5 (rozpětí 5–30)
Hloubka invaze u T1 (mm)	medián 2 (rozpětí 0,2–6)
Grade tumoru	grade 1 17 grade 2 8 grade 3 1
Doba sledování (měsíce)	medián 85 (rozpětí 7–200)

\* Důvodem brachyterapie byla recidiva (4x) nebo pozitivní okraje (1x).  
TNM – klasifikace tumor–nodes–metastases

**Tab. 2. Fyzikální charakteristiky brachyterapie.**

Počet kateterů	medián 4 (rozpětí 2–12)
Počet rovin	medián 2 (rozpětí 1–3)
V100 (cm <sup>3</sup> )	průměr 7 (rozpětí 2,1–11)
V150 (cm <sup>3</sup> )	průměr 2,1 (rozpětí 0,9–5,0)
V200 (cm <sup>3</sup> )	průměr 1,2 (rozpětí 0,1–3,0)
DHI	průměr 0,62 (rozpětí 0,46–0,87)

V100 = objem ozářený 100 % předepsané dávky  
V150 = objem ozářený 150 % předepsané dávky  
V200 = objem ozářený 200 % předepsané dávky

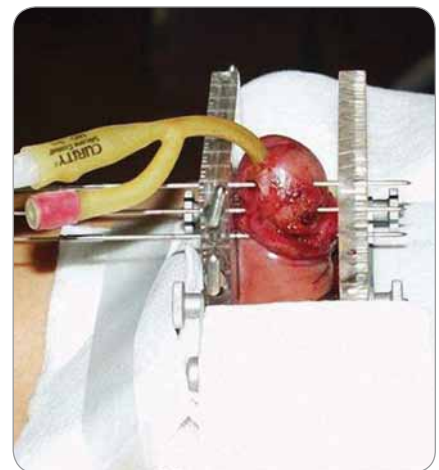
$$DHI = \frac{V100 - V150}{V100}$$

DHI – index dávkové homogenity

vedeny tak, aby jejich minimální vzdálenost od uretry byla 5 mm a aby se celý cílový objem nacházel uvnitř implantátu. U 7 pacientů byla použita jednorovinná, u 12 pacientů dvourovinná a u 7 pacientů trojrovinná aplikace se čtvercovou geometrií a separací 10 mm mezi jehlami. K zajištění přesné fixace jehel a geometrie implantátu jsme použili mammární intersticiální brachyterapeutický můstek. Pro dosažení stabilní pozice penisu během léčby sloužil močový katetr (obr. 1). Celá procedura

trvala přibližně 20–30 min. K zabránění vzniku pooperačního otoku byly aplikovány kortikoidy intravenózně.

Dávková distribuce byla u prvních 2 pacientů kalkulována v plánovacím systému Abacus GammaMed (GammaMed, Německo), u ostatních v plánovacím systému Brachyvision (Varian, USA). Protože užití CT pro plánování bylo limitováno artefakty ocelových aplikačních jehel, byla měřena vzdálenost mezi destičkami fixačního můstku, mezi špičkou jehel a můstkem, špičkou jehel a je-

**Obr. 1. Aplikace brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem karcinomu penisu.**

jich výstupem ze sliznice a špičkou jehel a vstupem do sliznice. Délka jehel byla 11 cm a tloušťka fixačních destiček 1 cm. Data byla zadána do plánovacího systému, do programu pro čtvercovou geometrii aplikace se separací radioaktivních linií 1 cm. Referenční bod byl specifikován 5 mm od roviny jehel a na povrchu mukózy. Při výpočtu byla použita geometrická optimalizace a bodové excesivní dávky byly korigovány nástrojem dose shaper.

Předepsaná dávka pro cílový objem byla 18 × 3 Gy 2× denně v 9 dnech s intervalem min. 6 hod mezi frakcemi. Ozáření bylo provedeno HDR automatickým afterloadingovým přístrojem GammaMed (GammaMed, Německo). Vzdálenost jednotlivých kroků iridiového zdroje (dwelling position) byla 3 mm. Detaily BT jsou prezentovány v tab. 2. Brachyterapeutické jehly a močový katetr byly odstraněny bezprostředně po poslední frakci BT.

### Výsledky

Intersticiální implantát byl dobře tolerován; všichni pacienti zvládli celou dobu trvání BT bez přerušení. Analgetika byla zapotřebí pouze první den po aplikaci. Všichni pacienti byli schopni po odstranění jehel a močového katetru na konci léčby močit spontánně.

S mediánem sledování 85 měsíců (rozpětí 7–200 měsíců) se u 6 pacientů vyskytla recidiva na glans penis (23 %), z toho v jednom případě mimo ozařo-



Obr. 2. Akutní mukozitida krátce po ukončení brachyterapie.



Obr. 3. Definitivní nález s odstupem času od brachyterapie.

vanou oblast na opačné straně glandu. Medián doby do recidivy byl 32 měsíců (rozpětí 7–98 měsíců). Pětiletá pravděpodobnost dosažení LC je 83 % (95% CI 67–98 %) dle Kaplan-Meierova modelu. U pěti pacientů se jednalo o izolovanou lokální recidivu, která byla řešena parciální amputací penisu. Všichni tito pacienti jsou naživu bez známek onemocnění. U jednoho z šesti pacientů byla lokální recidiva spojena s relapsem v tříselných uzlinách. Tento pacient měl

T1N0M0 nízce diferencovaný tumor. Pacient podstoupil záchranou parciální amputaci penisu, lymfadenektomii a pooperační zevní ozáření. Krátce poté zemřel na duplicitní karcinom plic ověřený bioticky. U jednoho pacienta došlo k uzlinovému relapsu bez lokální recidivy. Podstoupil lymfadenektomii a pooperační RT a je naživu bez známek onemocnění po 7 letech od relapsu. Z 26 léčených pacientů je 24 naživu bez známek onemocnění, dva zemřeli, jeden

na kardiální komorbiditu a jeden na duplicitní plicní karcinom.

Akutní radiační reakce spočívala obvykle v mukozitidě stupně 2 (obr. 2), která se zhojila do 8 týdnů po léčbě (obr. 3). Pozdní toxicita se vyvinula u sedmi pacientů v podobě postradiačních angiektázií stupně 1 na glandu, uretrální stenózy stupně 1 u dvou pacientů a postradiačního vředu, který musel být řešen parciální amputací glandu, u jednoho pacienta.

Celkem 19 pacientů žije se zachovaným penisem bez známek tumoru (73 %), což odpovídá 5leté pravděpodobnosti zachování penisu v 85 % případů dle Kaplan-Meierovy analýzy. Z toho 18 pacientů sexuálně aktivních před léčbou hodnotilo kvalitu erekce, frekvenci pohlavního styku a sexuální satisfakci jako stejné ve srovnání se stavem před BT.

#### Diskuze

LDR BT karcinomu penisu je klinickými studii ověřená úspěšná orgán zachovávající metoda v léčbě časných stadií karcinomu penisu s LC 70–80 %. Hlavní komplikace zahrnují lokální postradiační nekrózu (kolem 20 %) a uretrální stenózu (4–45 %) [14–17]. Na řadě pracovišť

Tab. 3. Klinické výsledky studií s brachyterapií s nízkým dávkovým příkonem pro karcinom penisu.

Reference	Počet pacientů	Dávka (Gy)	Průměrná doba sledování (měsíce)	5letá lokální kontrola v %	5leté specifické přežití v %	Komplikace	% zachování penisu / roky
Chaudhary et al [11]	23	50	21 (4–117)	70	–	0 % nekróza a 9 % stenóza	70/8
de Crevoisier et al [9]	144	65	68 (6–348)	80	92	26 % nekróza a 29 % stenóza	72/10
Crook et al [10]	67	60	48 (6–194)	87	83,6	12 % nekróza a 9 % stenóza	88/5
Delannes et al [14]	51	50–65	65 (12–144)	86	85	23 % nekróza a 45 % stenóza	75
Kiltie et al [15]	31	63,5	61,5	81	85,4	8 % nekróza a 44 % stenóza	75
Mazeron et al [23]	50	60–70	36–96+	78		6 % nekróza a 19 % stenóza	74
Rozan et al [16]	184	63	139	86	88	21 % nekróza a 45 % stenóza	78
Soria et al [17]	102	61–70	111	77	72	neurčeno	72/6

byla LDR BT nahrazena HDR automatickými afterloadingovými přístroji vzhledem k vyšší radiační bezpečnosti a praktickým výhodám umožňujícím léčit větší objem pacientů. Avšak HDR BT je pro intersticiální BT využívána stále s velkou opatrností vzhledem k teoretickému vyššímu riziku komplikací. V poslední době bylo publikováno několik studií s nadějnými výsledky u nádorů ORL, karcinomu prsu a karcinomu prostaty [18–20]. Nicméně zkušenosti s intersticiální HDR BT u karcinomu penisu jsou minimální.

Kontinuální LDR BT umožňuje reparaci zdravých tkání v průběhu ozařování a dosažení příznivého terapeutického poměru mezi pravděpodobností kontroly nádoru a rizikem komplikací. S HDR BT reparace DNA probíhá mezi jednotlivými frakcemi, a proto je mezi nimi nutný dostatečný interval, min. 6 hod. HDR BT má vyšší biologický efekt v porovnání s LDR BT, který je více vyjádřen pro pozdně reagující zdravé tkáně než pro tumor. Výsledkem je horší terapeutický poměr. Proto je nezbytné HDR BT frakcionovat a aplikovat vyšší počet frakcí s nízkou jednotlivou dávkou, aby bylo dosaženo biologické ekvivalence s LDR BT. Na základě našich předchozích zkušeností s HDR BT u nádorů jazyka a sarkomů měkkých tkání jsme se rozhodli použít v léčbě karcinomu penisu jednotlivé dávky o velikosti 3 Gy [21,22]. K dosažení celkové délky BT srovnatelné s LDR a k zabránění replifikace nádorových buněk v průběhu ozařování jsme využili hyperfrakcionovaný režim 2 frakce denně s intervalem 6 hod. Podle lineárně kvadratického modelu je  $18 \times 3$  Gy ve 14 dnech biologicky ekvivalentních s dávkou 66,77 Gy na tumor při LDR 0,5 Gy/hod v 7 dnech, s mírně vyšší biologickou dávkou na pozdně reagující tkáně (114 vs. 108 Gy). Tato dávka na nádor je v horní části dávkového rozmezí používaného při LDR BT pro karcinom penisu. Medián dávky použití ve studii de Crevoisiera et al [9] byl 65 Gy, dávky publikované Mazonem et al [23] byly 60–70 Gy a Delannes et al [14] užili dávky 50–65 Gy. Parametry, které jsme použili v lineárně kvadratickém modelu, byly  $\alpha/\beta = 10$  Gy pro tumor a 3 Gy pro pozdně reagující tkáně; parametr repulace 0,3/den pro tumor a 0,01/den

pro pozdně reagující tkáně. Automatický HDR afterloadingový přístroj GammaMed s možností naprogramování pozic miniaturního iridiového zdroje s milimetrovou přesností a využití počítačového plánovacího systému představují fyzikální výhody HDR BT.

Technika intersticiální HDR BT s použitím mammárního intersticiálního můstku pro zabezpečení rigidní fixace brachyterapeutických jehel je jednoduchá a dobře tolerovaná. Protože většina pacientů v našem souboru měla malé nádory s mediánem velikosti 1 cm, byl medián velikosti cílového objemu (V100) pouze 7 cm<sup>3</sup> (2,1 vs. 11 cm<sup>3</sup>). Pro porovnání, medián V100 v de Crevoisierově studii byl 22 cm<sup>3</sup> a ve studii Escande et al [24] byl medián V100 27,7 cm<sup>3</sup>. Index dávkové homogenity (dose homogeneity index – DHI) je důležitým faktorem pro riziko postradiační nekrózy [25]. DHI 0,46 byl v našem souboru spojen se vznikem postradiačního vředu, který bylo nutné řešit amputací. V současné době neakceptujeme DHI < 0,60.

LC onemocnění 83 % v pěti letech v našem souboru je akceptovatelná, podobně jako pětiletá pravděpodobnost zachování penisu u 83 % pacientů, a jsou v souladu s LDR BT studii (tab. 3). Recentně publikovaná největší studie LDR BT karcinomu penisu na souboru 201 pacientů [24] uvádí 5letou LC 82 %, 5leté OS 79 % a 5letou pravděpodobnost zachování penisu 85 %.

Naše studie zahrnovala 5 pacientů s TisN0M0 nádorem, ve všech případech se jednalo o recidivující či perzistující karcinom po předchozí léčbě a indikace byla v souladu s mezinárodními doporučeními [25]. V jednom případě byla v lokální léčbě použita BT i při N1 onemocnění, po lymfadenektomii je pacient 14,6 roku bez relapsu nádoru.

Akutní toxicita stupně 2 byla přítomna u všech pacientů, je však dobře tolerována a zhojí se do 8 týdnů od BT. Výskyt pozdních komplikací byl příznivý v porovnání s výsledky publikovaných LDR studií, byť je nutné vzít v úvahu nízký počet našich pacientů. Stenóza uretry se objevila jen u 2 pacientů (7,7 %) a byla jen mírného stupně. Postradiační nekrózou byl postižen jen jeden pacient a příčinou byl nízký DHI provedené aplikace.

Řešením je použití dostatečného počtu radioaktivních linií k pokrytí cílového objemu.

Naše pracoviště jako první publikovalo časně výsledky HDR BT karcinomu penisu v roce 2011 na pilotním souboru 10 pacientů. Od té doby byly publikovány pouze 2 další práce na toto téma. Sharma et al [26] použili techniku plastických trubiček a CT plánování u 14 pacientů s T1–T2 nádory a dávkou 42–51 Gy v 14–17 frakcích 2× denně. S mediánem sledování 22 měsíců 2 pacienti recidivovali. Všichni pacienti měli akutní toxicitu stupně 3, která se zhojila do 6–8 týdnů, u žádného se nevyvinula stenóza uretry ani nekróza měkkých tkání. Rouscuff et al [27] léčili 12 pacientů HDR BT s dávkou 39 Gy v 9 frakcích během 5 dní. S mediánem follow up 27 měsíců byla pravděpodobnost pětiletého OS bez známek choroby 83 %. Pouze u jednoho pacienta se objevila pozdní toxicita stupně 3 úspěšně léčená hyperbarickou komorou a jeden případ stenózy uretry, která vyžadovala meatotomii.

Porovnání BT a chirurgické léčby bylo předmětem metaanalýzy Hasana et al [7]. Metaanalýza zahrnovala 2 178 pacientů, z nichž 1 505 bylo léčeno chirurgicky, 676 BT. Pětileté OS bylo 76 % ve skupině léčení operací vs. 73 % ve skupině léčené BT, bez statisticky signifikantního rozdílu. Chirurgický výkon byl spojen s vyšší 5letou LC v porovnání s BT (84 vs. 79 %;  $p = 0,009$ ). Zachování orgánu bylo dosaženo u 74 % pacientů léčených BT. U chirurgicky řešených pacientů ve stadiu I/II bylo 5leté OS a LC 80 % a 86 %. U pacientů léčených pro totéž stadium BT bylo 5leté OS a LC 79 % a 84 %. Chi-kvadrát test nedemonstroval žádný rozdíl jak pro OS, tak pro LC.

BT nezhoršuje OS u časných stadií karcinomu penisu v porovnání s chirurgickou léčbou a umožňuje zachování plně funkčního orgánu u 70–80 % pacientů. Lokální recidiva je řešitelná zachráněním chirurgickým výkonem stejného rozsahu jako v případě primární chirurgické léčby spojené s mutilací penisu. Bohužel většina urologů u nás provádí amputační výkon, aniž by pacientům nabídla možnost orgán šetřící BT. To je hlavní důvod malého počtu pacientů



v našem souboru. Naše dosavadní limitované zkušenosti podporují hypotézu, že hyperfrakcionovaná HDR BT s dávkou  $18 \times 3$  Gy aplikovanou 2× denně je bezpečná a efektivní metoda u selektovaných pacientů s časným stadiem karcinomu penisu a výsledky jsou srovnatelné s LDR BT. Domníváme se, že metoda si zaslouží další výzkum v prospektivní studii s větším počtem pacientů vč. hodnocení kvality života [28].

### Závěr

Hyperfrakcionovaná HDR BT s dávkou  $18 \times 3$  Gy aplikovanou 2× denně je slibná metoda léčby u selektovaných pacientů s karcinomem penisu a zaslouží si další zhodnocení ve větší prospektivní studii.

### Literatura

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
2. Korzeniowski MA, Crook JM. Contemporary role of radiotherapy in the management of penile cancer. *Transl Androl Urol* 2017; 6(5): 855–867. doi: 10.21037/tau.2017.07.02.
3. Morrison BF. Risk factors and prevalence of penile cancer. *West Indian Med J* 2014; 63(6): 559–560. doi: 10.7727/wimj.2015.381.
4. Novotvary 2016. Cancer Incidence in the Czech Republic. Praha: ÚZIS ČR 2016.
5. Schoen EJ. The relationship between circumcision and cancer of penis. *CA Cancer J Clin* 1991; 41(5): 306–309.
6. Uroweb.org. Penile cancer. European Association of Urology. [online]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>.
7. Hasan S, Francis A, Hagenauer A et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: a meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy* 2015; 14(4): 517–524. doi: 10.1016/j.brachy.2015.03.008.
8. Azrif M, Logue JP, Swindell R et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18(4): 320–325.
9. De Crevosier R, Slimane K, Sanfilippo N et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of penile confined to the glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(4): 1150–1156. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.054.
10. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 2009; 27(2): 189–196. doi: 10.1007/s00345-008-0309-5.
11. Chaudhary AJ, Ghosh S, Bhalavat RL et al. Interstitial brachytherapy in carcinoma of the penis. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(1): 17–20.
12. Gerbaulet A, Lambin P, Haie-Meder C. Brachytherapy in cancer of the penis. *Ann Urol (Paris)* 1994; 28(6–7): 206–311.
13. Petera J, Sirák I, Kašavová L et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of penile carcinoma – first experience. *Brachytherapy* 2011; 10(2): 136–140. doi: 10.1016/j.brachy.2010.05.007.
14. Delannes M, Malavaud B, Douchez J et al. Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(3): 479–483.
15. Kiltie AE, Elwell C, Close HJ et al. Iridium-192 implantation for node-negative carcinoma of the penis: the Cookridge Hospital experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12(1): 25–31.
16. Rozan R, Albuisson E, Giraud B et al. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). *Radiother Oncol* 1995; 36(2): 83–93.
17. Soria JC, Fizazi K, Piron D et al. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. *Ann Oncol* 1997; 8(11): 1089–1098.
18. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K et al. Brachytherapy for early tongue cancer: low dose rate to high dose rate. *J Radiat Res* 2003; 44(1): 37–40.
19. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al. 5-year result of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387(10015): 229–238. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00471-7.
20. Scopus-com. Soumarova R, Homola L, Perkova H et al. Interstitial HDR boost in the treatment of localized prostate carcinoma – our results. [online]. Available from: <https://www.scopus-com.ezproxy.is.cuni.cz/record/display.uri>.
21. Petera J, Dolezel M, Jirousek Z et al. High dose rate brachytherapy in the treatment of oral cancer – the preliminary one institution experience. *Neoplasma* 2006; 53(3): 232–236.
22. Petera J, Soumarova R, Ruzickova J et al. Perioperative hyperfractionated high-dose rate brachytherapy for the treatment of soft tissue sarcomas: multicentric experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(1): 206–210. doi: 10.1245/s10434-009-0684-1.
23. Mazon JJ, Langois D, Lobo PA et al. Interstitial radiation therapy for carcinoma of the penis using iridium 192 wires: the Hanri Mondor experience (1970–1979). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10(10): 1891–1895.
24. Escande A, Haie-Meder C, Mazon R et al. Brachytherapy for conservative treatment of invasive penile carcinoma: prognostic factors and long-term analysis of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 99(3): 563–570. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.090.
25. Crook JM, Haie-Meder C, Desmanes DJ et al. American Brachytherapy Society-Groupe Européen de Curiethérapie-Europan Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy* 2013; 12(3): 191–198. doi: 10.1016/j.brachy.2013.01.167.
26. Sharma DN, Joshi NP, Gandhi AK et al. High dose rate interstitial brachytherapy for T1–T2 stage penile carcinoma: short-term results. *Brachytherapy* 2014; 13(5): 481–487. doi: 10.1016/j.brachy.2014.06.003.
27. Roussoff Y, Falk AT, Durand M et al. High-dose rate brachytherapy in localized penile cancer: short-term clinical outcome analysis. *Radiat Oncol* 2014; 9: 142. doi: 10.1186/1748-717X-9-142.
28. Doležalová H, Blechová N, Petera J. Kvalita života pacientů s časnými nádory dutiny ústní léčených pooperační brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem pro těsné nebo pozitivní okraje. *Klin Onkol* 2018; 31(2): 125–129. doi: 10.14735/amko2018125.

# Vliv velikosti nádorové masy a stavu p16 na léčebné výsledky – dosažení kompletní remise u prospektivně sledovaných pacientů s nádory orofaryngu

## Effect of Tumor Size and p16 Status on Treatment Outcomes – Achievement of Complete Remission in Prospectively Followed Patients with Oropharyngeal Tumors

Slávik M.<sup>1</sup>, Kazda T.<sup>1</sup>, Selingerová I.<sup>2</sup>, Šána J.<sup>3</sup>, Ahmad P.<sup>3</sup>, Gurín D.<sup>4</sup>, Hermanová M.<sup>4</sup>, Novotný T.<sup>1</sup>, Červená R.<sup>1</sup>, Dymáčková R.<sup>1</sup>, Burkoň P.<sup>1</sup>, Slabý O.<sup>3</sup>, Šlampa P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> RECAMO – Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

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

<sup>4</sup> I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

### Souhrn

**Východiska:** Orofaryngeální spinocelulární karcinomy asociované s infekcí lidským papilomavirem (p16 pozitivní tumory) jsou navzdory často pokročilejšímu stadiu onemocnění spojeny s lepší prognózou. Objem nádorové masy (gross tumor volume – tumor + nodes – GTVt+n) je důležitým faktorem ovlivňujícím výsledky léčby ionizujícím zářením. Cílem této prospektivní nerandomizované studie je zhodnotit vliv velikosti nádorové masy na léčebnou odpověď ve skupině pacientů s p16 negativními a p16 pozitivními nádory orofaryngu. **Soubor pacientů:** Pacienti s nově diagnostikovanými karcinomy orofaryngu stadia III a IV. Hlavními vylučujícími kritérii byl paliativní záměr léčby nebo podání neoadjuvantní chemoterapie či terapie cetuximabem. Objem primárního tumoru (gross tumor volume – tumor – GTVt) a postižených uzlin (gross tumor volume – nodes – GTVn) byl odečten v plánovacím systému pro radioterapii pro následné statistické testování rozdílů velikosti nádorové masy s posouzením dosažení kompletní remise (complete remission – CR) onemocnění v obou skupinách (dle p16). **Výsledky:** Celkem 49 pacientů (84 % muži, medián věku 60,5 roku, 25 (51 %) pacientů p16 pozitivních). Medián GTVt v celém souboru je 40,2 cm<sup>3</sup>, GTVn 11,78 cm<sup>3</sup> a medián GTVt+n 70,21 cm<sup>3</sup>. Objem GTVn byl větší u p16 pozitivní skupiny pacientů (p = 0,041). Medián doby do dosažení CR od konce radioterapie byl v celém souboru 91 dní. Ve skupině p16 negativních pacientů dosáhlo CR 14 (61 %) z celkem 23 pacientů, v p16 pozitivní skupině 20 (80 %) z 25 pacientů (p = 0,111). P16 negativní pacienti měli delší dobu do dosažení CR (p = 0,196; HR = 1,58; 95% CI 0,79–3,18). U p16 pozitivní kohorty neměl na dosažení CR vliv ani jeden ze samostatně hodnocených objemových parametrů tumoru, tedy GTVt, GTVn ani GTVt+n, zatímco u p16 negativní kohorty byl celkový GTVt+n významným faktorem na dosažení CR (medián 58,1 cm<sup>3</sup> u pacientů s CR vs. 101,9 cm<sup>3</sup>; p = 0,018). **Závěr:** Popsali jsme menší závislost GTVt+n u p16 pozitivních tumorů na dosažení CR než u p16 negativních tumorů. U p16 pozitivních nádorů orofaryngu nelze automaticky na základě pouhého GTVt+n ustoupit od kurativního záměru léčby.

### Klíčová slova

nádory orofaryngu – p16 status – léčebné výsledky – velikost tumoru – kompletní remise

Práce byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 15-31627A. Tato práce byla částečně podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky – Koncepční rozvoj výzkumné organizace (MMCI 00209805).

This work was supported by grant of the Ministry of Health of the Czech Republic AZV 15-31627A and by grant of the Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual development of a research organization (MMCI 00209805).

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

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

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

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



**MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.**  
Klinika radiační onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: tomas.kazda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 11. 2018

Přijato/Accepted: 11. 11. 2018

doi: 10.14735/amko201958

## Summary

**Background:** Oropharyngeal squamous cell tumors associated with human papillomavirus infection (p16 positive tumors) have better prognosis than p16 negative tumors regardless of the more advanced stage of the disease. Tumor volume (GTVt+n) is generally an important factor affecting treatment results of ionizing radiation. The aim of this prospective non-randomized study is to evaluate the effect of tumor volume on the (chemo)radiation treatment results in a group of patients with p16 negative and p16 positive oropharyngeal tumors. **Patients and Methods:** Patients with confirmed squamous cell tumor of the oropharynx of stages III and IV, according to the 7<sup>th</sup> version of the TNM (tumor–nodes–metastases) classification, were eligible for this study. The main exclusion criteria were palliative treatment, neoadjuvant chemotherapy or planned concomitant therapy with cetuximab. Patients were treated according to standardized protocols with curative intent. Primary tumor volume (GTVt) and involved nodes volume (GTVn) were obtained from radiotherapy planning system for further statistical analysis. The differences in tumor volumes between the groups according to p16 expression were assessed with subsequent testing of probability to achieve complete remission (CR) of the disease in both groups. **Results:** In total, 49 patients – 84% men, median age 60.5 years, 25 (51%) patients p16 positive, 40 (82%) underwent concomitant chemoradiotherapy. Median of GTVt in the whole patients group is 40.2 ccm, GTVn 11.78 ccm and median volume of the whole tumor burden (GTVt+n) 70.21 ccm (range 11.05–249). Median of GTVn was greater in the p16 positive cohort ( $p = 0.041$ ). In the entire group, the median time to reach CR was 91 days (95% CI 86–107 days) from the end of radiotherapy. In the group of p16 negative patients, 14 achieved CR (61%) out of 23 patients, in p16 positive group 20 (80%) out of 25 patients ( $p = 0.111$ ). P16 negative patients had a longer time to CR ( $p = 0.196$ , HR 1.58, 95% CI 0.79–3.18). None of the independently assessed volumetric parameters of the tumor (GTVt, GTVn, GTVt+n) affected CR in the p16 positive patients group, while there was a significant impact of the whole tumor burden (GTVt+n) in the p16 negative cohort (median 58.1 ccm in CR patients vs. 101.9 ccm,  $p = 0.018$ ). **Conclusion:** We have showed less GTVt+n dependence to achieve CR in p16 positive tumors in comparison with p16 negative tumors. Thus, p16 positive oropharyngeal squamous cell cancers should not be withdrawn from the curative treatment intent based on the greater GTVt+n.

## Key words

oropharyngeal neoplasms – p16 status – treatment outcome – tumor burden – complete remission

## Úvod

Nádory orofaryngu jsou v řadě případů i přes pokročilý lokální nález léčeny s kurativním záměrem. V poslední době významně stoupá incidence orofaryngeálních spinocelulárních karcinomů asociovaných s infekcí lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) [1]. Oproti „klasickému“ typu s prokázanou etiologií spojenou s konzumací alkoholu a kouřením cigaret jsou tyto nádory typické pro mladší, relativně zdravé lidi a jejich vyšší incidence nejspíše souvisí se změnou sexuálního chování [1,2].

HPV infekce je pozorována u přibližně 20 % všech nádorů hlavy a krku a u více než 60 % nádorů orofaryngu [2]. Její incidence celosvětově roste přibližně o 5 % každým rokem a je zároveň nezávislým příznivým prognostickým a prediktivním faktorem [3–6], čemuž odpovídají i slibné výsledky studií zabývajících se deeskalací dávky radioterapie (RT) [7] u HPV asociovaných tumorů orofaryngu. Zástupným markerem HPV infekce je v běžné rutinní praxi hodnocení exprese tumor supresorového proteinu p16.

Objem nádorové masy (gross tumor volume – tumor + nodes – GTVt+n) je u nádorů oblasti hlavy a krku dalším důležitým faktorem majícím vliv na výsledky léčby ionizujícím zářením [8,9].

Práci hodnotících vliv velikosti nádorového objemu ve spojitosti s HPV infekcí na léčebné výsledky však zatím není mnoho [10,11]. Cílem této prospektivní nerandomizované studie je zhodnotit vliv velikosti nádorové masy na léčebnou odpověď ve skupině pacientů s p16 negativními a p16 pozitivními nádory orofaryngu, kteří byli léčeni kurativní RT, resp. kurativní radiochemoterapií.

## Materiál a metody

### Pacienti

Jedná se o sekundární analýzu dat prospektivně sledovaných pacientů léčených v rámci výzkumného projektu Možnosti molekulárně řízené radikální radioterapie nebo radiochemoterapie dle profilu mikroRNA u pacientů se spinocelulárními karcinomy hlavy a krku (AZV 2014 No. 15-31627A) schváleného etickou komisí Masarykova onkologického ústavu (MOÚ) a podmíněného podpisem informovaného souhlasu u všech zařazených pacientů. Do této subanalýzy jsou zahrnuti pacienti s nově diagnostikovanými spinocelulárními karcinomy orofaryngu referovaní ke kurativní RT nebo kurativní radiochemoterapii v období od května 2015 do prosince 2017 na Klinice radiační onkologie MOÚ. Vstupní kritéria jsou karcinom

orofaryngu klinického stadia III a IV dle 7. verze TNM (tumor–nodes–metastases) klasifikace (American Joint Committee on Cancer, cancer staging manual vision 2011). V době náborem pacientů ještě nebyla v platnosti nová 8. verze této klasifikace, která již v případě spinocelulárních karcinomů orofaryngu zohledňuje i HPV etiologii, proto byla použita a pro zpracování ponechána 7. verze TNM klasifikace. Podmínkou vstupu do studie byla dále plánovaná kurativní RT (resp. konkomitantní radiochemoterapie s platinovým derivátem) jako základní léčebná modalita. Vylučujícími kritérii byly paliativní záměr léčby, neoadjuvantní chemoterapie před RT nebo radiochemoterapie, konkomitantní cílená léčba cetuximabem, jiný než diagnostický chirurgický výkon v oblasti primárního nádoru nebo postižených uzlin, metastatická nemoc. Dále aktivní sekundární malignita, těhotenství, účast v jiné studii či klinickém hodnocení. Pacienti splňující výše uvedená kritéria byli zařazeni do této sekundární analýzy.

### Standardní léčba a sledování po léčbě

RT byla provedena v souladu s institucionálním protokolem MOU. Plánovací CT vyšetření bylo provedeno v supinační

poloze na zádech, šířka řezů 3 mm. Na oblast primárního tumoru a postižených mízních uzlin byla předepsaná dávka biologicky ekvivalentní 70 Gy. Uzlinové oblasti ve vyšším, resp. nižším riziku postižení byly ozářeny dávkou biologicky odpovídající 60, resp. 50 Gy dle rozhodnutí radiačního onkologa bez vztahu k protokolu studie.

U většiny pacientů bylo v případě konkomitantní radiochemoterapie použito techniky simultánního integrovaného boostu (SIB) buď s využitím dávek 69,95/62,7/56,1 Gy ve 33 frakcích, nebo nejdříve SIB 60/54 Gy ve 30 frakcích a následně 10 Gy v 5 frakcích do celkové dávky 70 Gy (v případě samostatné definitivní RT pak dávky 66/60/54 Gy ve 30 frakcích). U některých pacientů byla použita tzv. technika postupně se zmenšujících polí neboli sekvenčního boostu. Oblast objemu primárního tumoru (gross tumor volume – tumor – GTVt) byla definována jako tumor a postižené mízní uzliny viditelné při vyšetření počítačovou tomografií (computed tomography – CT), případně magnetickou rezonancí (magnetic resonance imaging – MRI). Jako postižené uzliny (gross tumor volume – nodes – GTVn) byly definovány mízní uzliny větší než 1 cm nebo uzliny s nekrotickým středem (případně i menší uzliny, které byly PET pozitivní, přičemž ale hranice patologie určovalo CT vyšetření).

Lem k vytvoření klinického cílového objemu byl v případě primárního tumoru 5–10 mm k pokrytí mikroskopické nemoci, v případě postižených uzlin 3–5 mm (se zahrnutím případného extrakapsulárního šíření). Bezpečnostní lemy na plánovací cílový objem byly 5 mm (event. 7 mm v subklavikulární oblasti, kde je větší riziko intrafrakčních a interfrakčních pohybů pacienta). Při definici cílových objemů byl brán zřetel i na klinické vyšetření a endoskopický nálezn. Konkomitantní chemoterapie sestávala primárně z cisplatin v monoterapii a byla aplikována buď jednou za 3 týdny v dávce 100 mg/m<sup>2</sup>, nebo jednou týdně v dávce 40 mg/m<sup>2</sup>. U jednoho pacienta byla již iniciálně po dobu RT aplikována karboplatina jednou týdně vzhledem k renální insuficienci.

Po absolvování kurzu RT byli pacienti prospektivně sledováni v pravidelných

intervalech. Otorinolaryngologické (ORL) vyšetření bylo provedeno v rozmezí 4–6 týdnů po ukončení RT, kontrolní CT nebo pozitronové emisní tomografie (PET)/CT po léčbě v rozmezí 10–12 týdnů. Další zobrazovací vyšetření byla indikována dle rozhodnutí radiačního onkologa. V případě nejasnosti na prvním zobrazovacím vyšetření po léčbě bylo toto opakováno v rozmezí 2–3 měsíců. Pravidelné ORL vyšetření bylo v prvních 2 letech v intervalech po 1–2 měsících, dále v intervalech po 3 měsících. Kontrola radiačním onkologem probíhala v pravidelných intervalech po 3 měsících. Jako kompletní remise (complete remission – CR) byla v této analýze hodnocena kompletní odpověď na kontrolním CT nebo PET/CT (tedy bez známek primárního tumoru v popisu daného vyšetření), ale zároveň i klinická CR při ORL vyšetření. Všechny ostatní případy byly hodnoceny jako parciální remise. V případě, že byla splněna radiologická kritéria pro stabilizaci nemoci (stable disease – SD) a zároveň byly přítomny i známky tumoru při ORL, byla léčebná odpověď klasifikována jako SD. V případě diskrepance mezi ORL a CT vyšetřením byla vyšetření opakována v intervalu 2–3 měsíců. V případě, že byl po RT proveden „salvage“ chirurgický výkon s nálezem vitálních nádorových buněk, odpověď po RT byla hodnocena jako nedosažení CR. Naopak v případě nálezu avitálních, resp. kompletně regredovaných nádorových buněk nebo jiných změn bez nálezu zhoubného novotvaru byla odpověď hodnocena jako CR k datu posledního CT vyšetření. Sledovaný iniciální GTVt a GTVn byl následně posouzen ve vztahu k dosažení CR.

#### Imunohistochemická analýza a stanovení GTVt+n

Status p16 byl stanoven dle standardního semikvantitativního imunohistochemického vyšetření, přičemž jako pozitivní byla hodnocena difúzní nukleární nebo cytoplazmatická pozitiva v 75 % tumorózních buněk.

Objem primárního tumoru odpovídající GTVt a postižených uzlin odpovídající GTVn byl odečten radiačním onkologem v plánovacím systému pro RT (software Eclipse, Palo Alto, Kalifornie, USA) po za-

konturování těchto struktur v plánovacím CT. Jejich matematickým sečtením byl získán GTVt+n. Pro eliminaci interindividuální variability byly kontury jednotlivých struktur zhodnoceny a schváleny dvěma radiačními onkology.

#### Statistické zpracování

Pro popis souboru pacientů byly použity standardní nástroje deskriptivní statistiky – počty a procenta pro kategoriální data a medián a rozsah pro spojitá data. Pro testování nezávislosti kategoriálních proměnných ve dvou skupinách byl využit Fisherův exaktní test. Testování rozdílů ve velikosti nádorové masy ve dvou skupinách bylo provedeno využitím Mann-Whitneyho testu. Doba do dosažení CR byla analyzována pomocí metod analýzy přežití (Kaplan-Meierův odhad křivky přežití, log-rank test). Výsledné objemy byly posuzovány ve vztahu k dosažení CR jednak nezávisle jako GTVt a GTVn a jednak společně jako GTVt+n.

#### Výsledky

##### Pacienti a léčba

Od května 2015 do prosince 2017 bylo hodnoceno celkem 49 pacientů (41 mužů; 83,7 %). Medián věku byl 60,5 roku (rozsah 47–79 let). Klinické stadium III dle 7. verze TNM klasifikace bylo u 19 (38,8 %) a stadium IV u 30 (61,2 %) pacientů. V souboru bylo celkem 23 (46,9 %) pacientů p16 negativních a 25 (51 %) pacientů p16 pozitivních. U jednoho pacienta nebylo možné určit status p16 pro nedostatek bioptického materiálu pro tuto analýzu. V souboru bylo celkem 37 kuřáků (75,5 %) a 12 nekuřáků (24,5 %). Celková zátěž kouřením vyjádřená v balíčkových letech (packyears) je v mediánu 22,5 balíčkových let (rozsah 0–156). Všichni pacienti absolvovali předepsanou léčbu, konkomitantní radiochemoterapii podstoupilo 40 pacientů (81,6 %), 9 (18,4 %) pacientů mělo samostatnou RT. V případě aplikace cisplatin v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> byly ve skupině p16– pacientů aplikovány tři cykly u 5 pacientů a ve skupině p16+ u 4 pacientů, všichni ostatní pacienti měli počet cyklů dva, kromě pacientů, u nichž byla pro nežádoucí účinky použita kombinovaná chemoterapie v tří-



Tab. 1. Základní charakteristiky pacientů a jejich léčby.

Charakteristika	p16 negativní n = 23, (NA = 1)	p16 pozitivní n = 25
<b>věk (roky)</b>		
medián (rozmezí)	58,5 (51–76)	64 (48–79)
<b>pohlaví</b>		
muži – n (%)	18 (78 %)	22 (88 %)
kuřáci – n (%)	22 (95,6 %)	14 (56 %)
nekuřáci – n (%)	1 (4,4 %)	11 (44 %)
<b>kouření – balíčkoroky</b>		
medián (rozmezí)	37 (0–156)	2,5 (0–55)
1. a 3. kvartil	22,5 a 46	0 a 20
<b>tumor – n (%)</b>		
T1	–	2 (8 %)
T2	1 (4,4 %)	3 (12 %)
T3	9 (39,1 %)	4 (16 %)
T4a	12 (52,1 %)	14 (56 %)
T4b	1 (4,4 %)	2 (8 %)
<b>uzliny – n (%)</b>		
N0	4 (17,4 %)	2 (8 %)
N1	4 (17,4 %)	1 (4 %)
N2a	–	1 (4 %)
N2b	9 (39,1 %)	12 (48 %)
N2c	5 (21,7 %)	7 (28 %)
N3	1 (4,4 %)	2 (8 %)
<b>radioterapie</b>		
SIB – n (%)	15 (65,3 %)	21 (84 %)
SIB + boost – n (%)	3 (13 %)	2 (8 %)
shrinking field – n (%)	5 (21,7 %)	2 (8 %)
CHT (konkomitantní) – n (%)	18 (78 %)	21 (84 %)
cisDDP 40 mg/m <sup>2</sup> /týden – n (%)	8 (78,2 %)	3 (12 %)
medián cyklů, rozmezí	5 (1–8)	4 (2–5)
cisDDP 100 mg/m <sup>2</sup> /3 týdny – n (%)	10 (43,5 %)	14 (56 %)
medián cyklů, rozmezí	2 (2–3)	2 (2–3)
cisDDP 100 mg/m <sup>2</sup> /3 týdny + 40mg/m <sup>2</sup> 1× týdně – n (%)	–	1 (4 %)
cisDDP 100 mg/m <sup>2</sup> /3 týdny + CBDCA dle AUC 1,5 1× týdně – n (%)	1 (4,3 %)	2 (8 %)
CBDCA dle AUC 1,5 1× týdně – n (%)	–	1 (4 %)

SIB – simultánní integrovaný boost, CHT – chemoterapie, cisDDP – cisplatina, CBDCA – karboplatina, AUC – plocha pod křivkou koncentrace léku

týdenním a následně týdenním režimu. Podrobnější data o léčbě jsou v tab. 1. Radioterapií technikou SIB bylo léčeno celkem 37 pacientů (75,5 %), kombinací SIB s následným boostem na tumor a postižené uzliny celkem 5 pacientů (10,2 %) a technika normofrakcionované RT s postupně se zmenšujícím polem (shrinking field technika) byla použita u 7 pacientů (14,3 %). Celkovou předepsanou dávkou záření absolvovalo 44 pacientů (89,8 %), k dávkové redukci došlo u 5 (10,2 %) pacientů z důvodu lokální toxicity související s velikostí ozařovaného objemu. Ve skupině p16+ pacientů byla redukce v dávce u jednoho pacienta o 1 frakci u dalšího pacienta o 4 frakce. Ve skupině p16– pacientů byla ve 2 případech normofrakcionace dávka redukována o 2, resp. 5 frakcí. Všichni ostatní pacienti obdrželi předepsanou dávku RT. Detailní charakteristika souboru pacientů a jejich léčby po rozdělení na p16 negativní a p16 pozitivní je v tab. 1.

#### Velikosti nádorové masy

Medián GTVt v celém souboru je 40,2 cm<sup>3</sup> (rozsah 0,56–210,4), GTVn 11,78 cm<sup>3</sup> (rozsah 0–170) a medián GTVt+n je 70,21 cm<sup>3</sup> (rozsah 11,05–249). Medián GTVt byl větší u p16 negativní skupiny pacientů na hranici statistické významnosti  $p = 0,069$ , naopak GTVn byl větší u p16 pozitivní skupiny pacientů, a to statisticky významně  $p = 0,041$ . GTVt+n byl pro obě skupiny velmi podobný. Podrobněji viz tab. 2, graf 1.

#### Vliv exprese p16 a dalších proměnných na dosažení CR

Medián doby sledování byl 17,2 měsíce, (95% CI 12,1–21,3), odhad dvouletého přežití v celém souboru je 75,9 % (95% CI 62,4–92,4). Medián doby do dosažení CR od konce RT byl v celém souboru 91 dní (95% CI 86–107 dní). Ve skupině p16 negativních pacientů dosáhlo CR 14 (61 %) z celkem 23 pacientů, v p16 pozitivní skupině 20 (80 %) z 25 pacientů ( $p = 0,111$ ). P16 negativní pacienti měli delší dobu do dosažení CR ( $p = 0,196$ ; HR 1,58; 95% CI 0,79–3,18). V celém souboru pacientů měl vliv na dosažení CR samostatně hodnocený GTVt a GTVt+n (medián 33,5 vs. 61,3 cm<sup>3</sup>;  $p = 0,030$ , resp. medián 63,3 vs. 96,5 cm<sup>3</sup>;  $p = 0,042$ ). Sa-

Tab. 2. Objemové charakteristiky nádorové masy v cm<sup>3</sup> v celém souboru a v p16 negativní a p16 pozitivní skupině pacientů.

	celý soubor, n = 49 (cm <sup>3</sup> )			p16 negativní*, n = 23 (cm <sup>3</sup> )			p16 pozitivní*, n = 25 (cm <sup>3</sup> )		
	GTVt	GTVn	GTVt+n	GTVt	GTVn	GTVt+n	GTVt	GTVn	GTVt+n
min.	0,56	0	11,05	15,66	0	18,77	0,56	0	11,05
1. kvartil	22,88	6,17	42,32	34,06	5,34	48,62	21,86	8,51	37,74
medián	40,2	11,78	70,21	50,86	7,85	66,16	33,4	26,52	70,9
průměr	53,08	24,96	78,04	60,17	17,34	77,5	46,55	31,98	78,53
2. kvartil	65,8	33,39	97,25	72,12	15,5	99,2	47,49	38,86	93,68
max.	210,4	170	249	205,3	142,7	216,7	210,4	170	249

\*exprese p16 nebyla stanovena u jednoho pacienta

GTVt – objem primárního tumoru, GTVn – objem postižených uzlin, GTVt+n – objem primárního tumoru a postižených uzlin

mostatně hodnocený GTVn na dosažení CR vliv neměl (medián 14,8 vs. 11,4 cm<sup>3</sup>; p = 0,739).

V analýze p16 negativní kohorty se projevilo objem GTVt+n jako významný pro dosažení CR (medián 58,1 vs. 101,9 cm<sup>3</sup>; p = 0,018), jistý statisticky nevýznamný trend pro dosažení CR měl i GTVt (medián 44,5 vs. 70,9 cm<sup>3</sup>; p = 0,073), GTVn na dosažení CR vliv neměl (medián 7,6 vs. 11,4 cm<sup>3</sup>; p = 0,549).

U p16 pozitivní kohorty na dosažení CR neměl vliv ani jeden ze samostatně hodnocených objemových parametrů tumoru, tedy GTVt a GTVn (medián 31,0 vs. 53,4 cm<sup>3</sup>; p = 0,373, resp. medián 28,1 vs. 17,9 cm<sup>3</sup>; p = 0,698) a ani GTVt+n (medián 71,4 vs. 78,4 cm<sup>3</sup>; p = 0,727). Rozložení objemových charakteristik podle dosažení CR je zobrazeno v grafu 2.

Z dalších hodnocených faktorů na dosažení CR nemělo vliv kouření, a to jak v celém souboru (p > 0,999), tak u p16 negativní, resp. p16 pozitivní skupiny samostatně (p > 0,999, resp. p = 0,300).

Při hodnocení vlivu T stadia (7. verze TNM klasifikace), a to stadia T1–3 oproti T4, byl pozorován signifikantní rozdíl v dosažení CR v celém souboru (p = 0,046), dále i samostatně u p16 negativní skupiny (p = 0,029). U p16 pozitivní skupiny vliv T stadia na CR prokázán nebyl (p > 0,999). Vliv stadia onemocnění nebyl hodnocen vzhledem k malému počtu pacientů (celkem 5) ve stadiu III. Vliv konkomitantní chemoterapie na dosažení CR se potvrdil v celém souboru (p = 0,027). Při nezávislém vyhod-

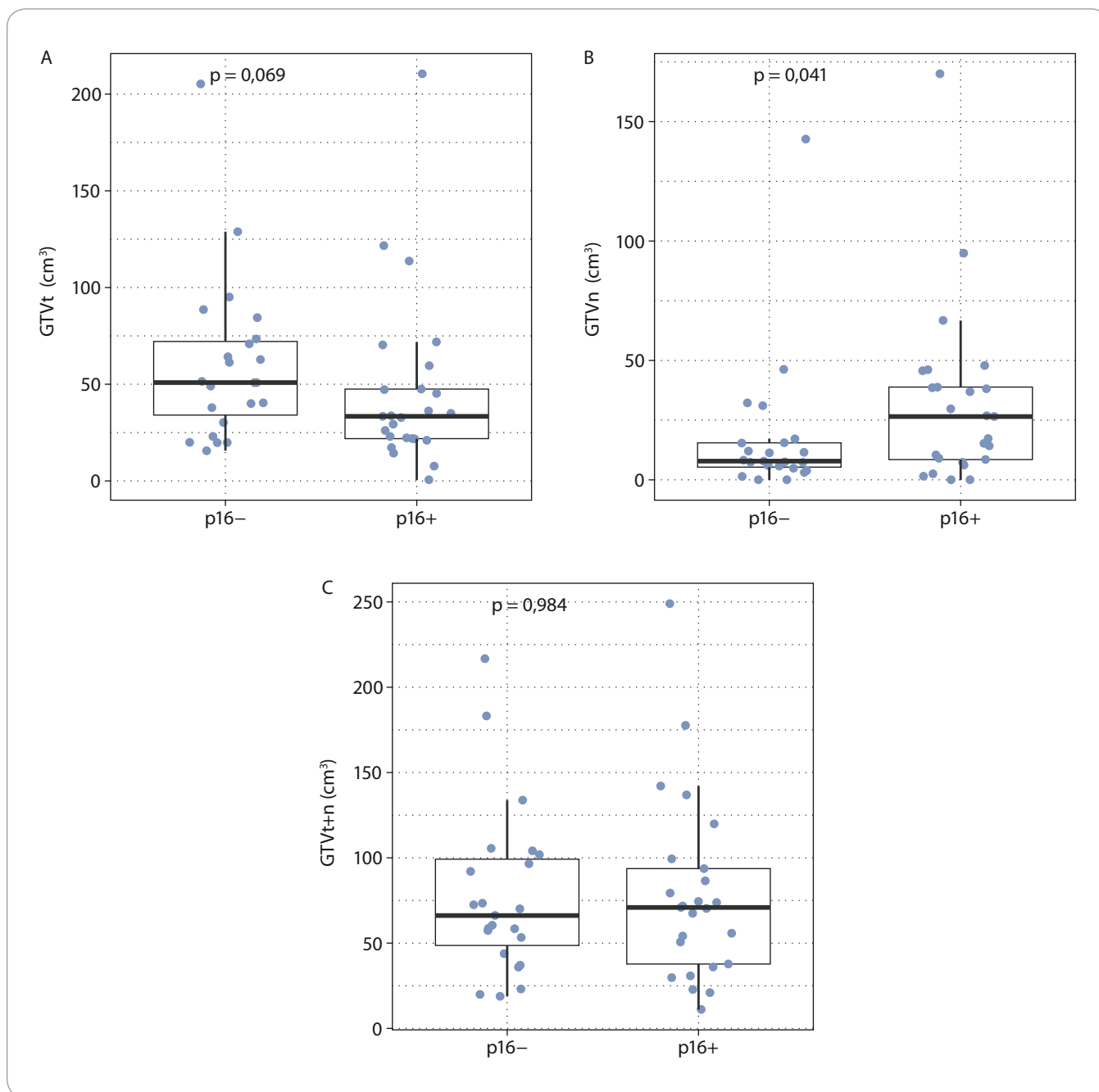
nocení p16 pozitivní skupiny byl pozorován jistý nesignifikantní trend k vlivu CHT na CR (p = 0,061). U samostatně vyhodnocené p16 negativní skupiny nebyl vliv konkomitantní chemoterapie prokázán (p = 0,342). Malý počet pacientů v této pilotní analýze neumožňoval validní hodnocení pomocí multivariační analýzy.

### Diskuze

V této prospektivní studii jsme hodnotili vliv GTVt+n na dosažení CR v souvislosti s expresí p16 u pacientů léčených s kurativním záměrem pro nově diagnostikovaný spinocelulární karcinom orofaryngu. V souladu s teoretickým předpokladem jsme popsali, že větší GTVt+n je spjatý s menší pravděpodobností dosažení CR v celém souboru pacientů (bez ohledu na stav p16) a také u podskupiny p16 negativních pacientů. Naopak u p16 pozitivní podskupiny pacientů nebyl vliv GTVt+n na dosažení CR prokázán. S tímto nálezem koreloval i vliv velikosti, resp. rozsahu primárního tumoru T (dle 7. verze TNM klasifikace) – tedy byl prokázán v celém souboru pacientů a u p16 negativní kohorty, ale nebyl naopak prokázán u p16 pozitivní skupiny pacientů. Z těchto zjištění je patrná i velmi pravděpodobná terapeutická konsekvence, a sice to, že p16 pozitivní tumor orofaryngu nelze na základě jeho rozsahu v terapeutickém přístupu označit za „jednoznačně indikovaný paliativní postup“. Analogicky je proto velmi důležité a nutné ru-

tiní stanovování p16 u každého spinocelulárního karcinomu orofaryngu. Z dalších faktorů jsme prokázali pozitivní vliv konkomitantní chemoterapie, který byl kromě celého souboru patrný zejména u p16 pozitivní kohorty. Dále se nepotvrdil vliv kouření v souvislosti s dosažením CR – rozdíl nebyl patrný ve skupině kuřáků či nekuřáků, a nebyl prokázán ani v samostatné skupině kuřáků dle větší či menší kontinuální zátěže kouření vyjádřené v balíčkorocích (data nepublikována).

GTVt+n u nádorů hlavy a krků léčebných RT je známým prognostickým faktorem [8,12–14]. Tento vliv je výrazný při hodnocení celé skupiny spinocelulárních nádorů oblasti hlavy a krku, při rozdělení na podskupiny je nejpatrnější při nádorech hypofaryngu a laryngu vč. jeho supraglotické části. U nádorů orofaryngu jsou výsledky variabilnější [14], to nejspíše proto, že při hodnocení nebyla brána do úvahy HPV etiologie části těchto tumorů nebo jiných prognostických faktorů [14–16]. V souvislosti s posouzením vlivu GTVt+n u tumorů orofaryngu v závislosti od exprese p16 a tím *de facto* HPV etiologie bylo recentně publikováno několik retrospektivních prací [10–11]. V našem případě se jedná o první publikovanou prospektivní analýzu této problematiky, v níž byli zařazení pacienti prospektivně sledováni dle studiového protokolu k validnímu stanovení CR v obou skupinách pacientů. Vzhledem ke krátké době sledování však naše pilotní analýza hodnotí zatím dosa-



**Graf 1. Velikost objemu nádorové masy s ohledem na expresi p16 v celém souboru pacientů.**

A. Objem primárního tumoru v  $\text{cm}^3$  (GTVt) v p16 negativní skupině (p16-) a p16 pozitivní skupině (p16+).

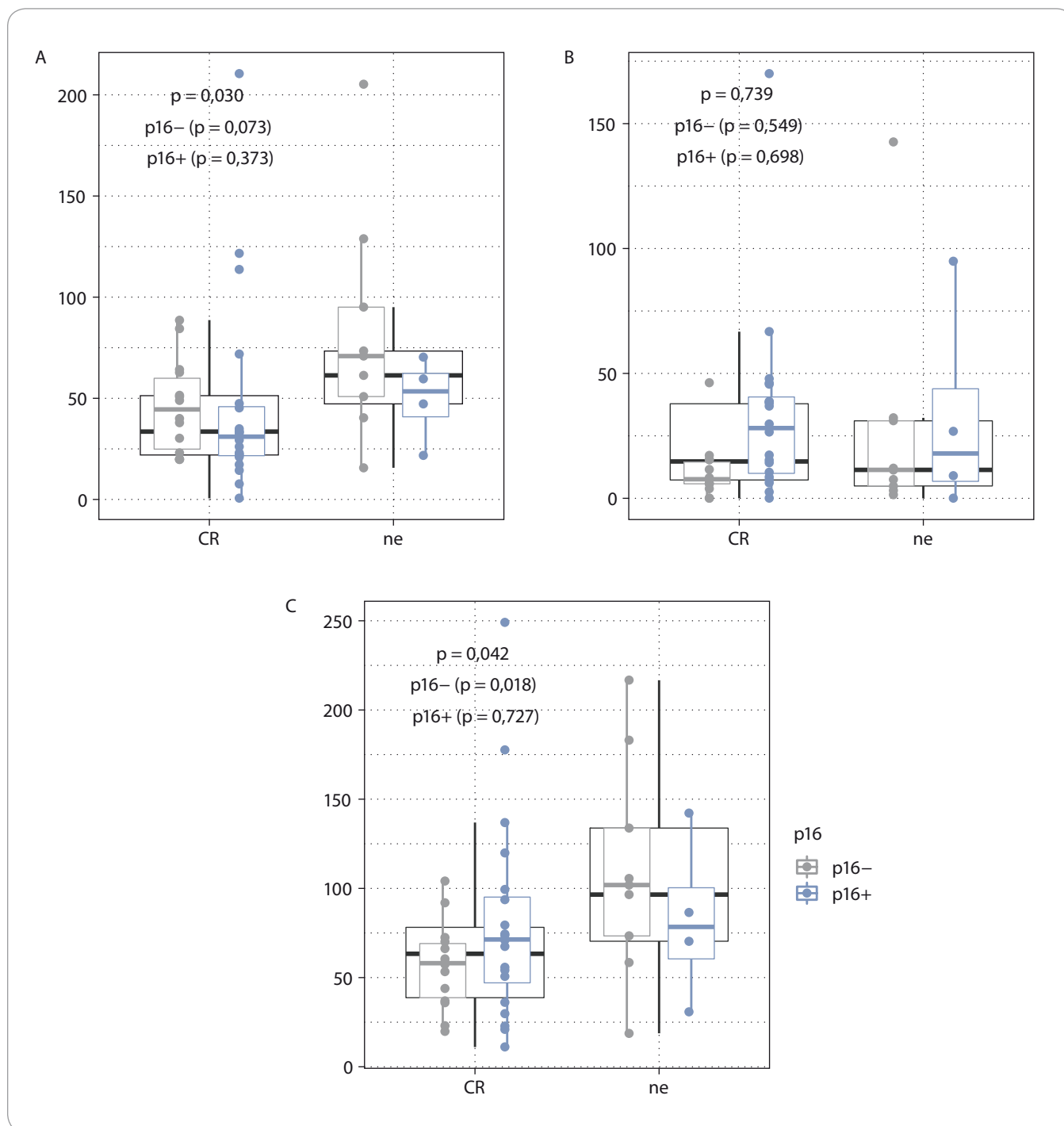
B. Objem postižených uzlin v  $\text{cm}^3$  (GTVn) v p16- a p16+ skupině (p16+).

C. Velikost celé nádorové masy v  $\text{cm}^3$  (GTVt+n) v p16- a p16+ skupině.

žení či nedosažení CR ve vztahu k GTVt+n a expresi p16. Naproti tomu uvedené retrospektivní práce hodnotily GTVt a GTVn také ve vztahu k intervalu bez známek onemocnění (disease free survival – DFS) a k celkovému přežití (overall survival – OS). První uvedená práce Davise et al hodnotila tyto vlivy jenom ve

skupině p16 pozitivních tumorů orofaryngu napříč všemi stadii [10]. Nejdůležitějším závěrem této práce je zjištění, že GTVn byl asociován s DFS, což se nepotvrdilo u GTVt. Objemová charakteristika celého nádorového postižení byla dále více asociovaná s DFS a OS než klasický TNM staging. Také nebyl prokázán

vliv T stadia na DFS či OS. Je nutné podotknout, že se jednalo o 7. verzi TNM klasifikace, která ještě status p16 nezohledňuje. Další citovaná práce Carpéna et al naopak posuzuje, podobně jako naše práce, objemové charakteristiky tumoru u p16 pozitivních, ale i negativních tumorů orofaryngu [11]. Vyu-



**Graf 2. Vliv exprese p16 na objemové charakteristiky nádorového onemocnění dle dosažení kompletní remise onemocnění.**

- A. Vliv exprese p16 na objem primárního tumoru (GTVt).
- B. Vliv exprese p16 na objem uzlinového postižení (GTVn).
- C. Vliv exprese p16 na objem celé nádorové masy (GTVt+n).

žívá ale již 8. verze TNM klasifikace, která expresi p16 u tumoru orofaryngu široce zohledňuje [4]. GTVt byl v této práci signifikantním nezávislým prognostickým faktorem pro OS u p16 negativní skupiny pacientů. GTVn byl spjat s hor-

ším OS i DFS a lokální kontrolou (local-regional control – LRC) u p16 negativní kohorty, u p16 pozitivní byl spjat jen s DFS a LRC. Vliv stadia (III a IV) byl v této práci pozorován jen u p16 negativních tumorů v souvislosti s OS. GTVt

tak může být použit jako nezávislý prognostický faktor u p16 negativních tumorů a GTVn by mohl být nezávislým prognostickým faktorem u p16 pozitivní, ale i negativní skupiny pacientů léčených kurativní RT, resp. radioche-



moterapií. Naše práce se s uvedenými studii nedá přímo srovnat, nicméně její pilotní výsledky jsou v některých aspektech podobné citovaným pracím. Zejména jde o menší vliv GTVt+n a stadia T na výsledky léčby u p16 pozitivních tumorů. Neprokázali jsme sice vliv GTVn na výsledky léčby, resp. CR, ale tento fakt nemusí znamenat, že se během dalšího sledování neprojeví GTVn jako prognostický faktor pro některé z parametrů, jako je DFS či OS nebo LRC při pozdější analýze s delším follow up. Podobně se může následně projevit i vliv kouření na výsledky léčby, který v naší analýze vliv na dosažení CR neměl. Je však známým rizikovým faktorem [17], a to i přes některé nedostatky související se subjektivním faktorem při sběru anamnestických dat týkajících se právě kouření a počtu vykouřených cigaret [18].

I přes prospektivní charakter má studie několik limitací. I když je celkový soubor poměrně robustní a homogenní, při rozdělení na skupiny je v obou ramelech menší počet pacientů znemožňující zatím robustnější analýzu parametrů přežití. Dále celkem 5 pacientů nedokončilo RT v předepsané dávce, ale došlo u nich k dávkové redukci, což může být příčinou jistého bias při hodnocení CR. Ne všichni pacienti absolvovali konkomitantní chemoterapii, jejíž vliv se v naší studii potvrdil jako významný na dosažení CR a je dobře známý i z publikovaných dat [19]. I přes své nedostatky naše analýza ilustrovala rozdíly mezi p16 pozitivními a negativními tumory, a to nejen v objemových charakteristikách, ale i v menším vlivu těchto charakteristik na dosažení CR u p16 pozitivních tumorů.

## Závěr

Lepší prognóza HPV asociovaných tumorů orofaryngu je již široce známá. V této pilotní studii jsme potvrdili menší závislost vlivu GTVt+n u p16 pozitivních tumorů na dosažení CR než u p16 negativních tumorů. Tento fakt může být nakonec i v souladu se slibnými výsledky deeskalačních studií u HPV asociovaných tumorů orofaryngu. I přes tyto nadějně parciální výsledky je však nutné další studium možných prediktivních a prognostických faktorů, které budou mít v budoucnu potenciál k individualizaci léčby těchto pacientů.

## Literatura

- Larsen CG, Gyldenløve M, Jensen DH et al. Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. *Br J Cancer* 2014; 110: 1587–1594. doi: 10.1038/bjc.2014.42.
- Shaw R, Beasley N. Aetiology and risk factors for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130 (Suppl 2): S9–S12. doi: 10.1017/S0022215116000360.
- Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22(2): 128–142. doi: 10.1016/j.semradonc.2011.12.004.
- Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(2): 122–137. doi: 10.3322/caac.21389.
- Gurin D, Slavik M, Hermanova M et al. Prognostic impact of combined immunoprofiles in oropharyngeal squamous cell carcinoma patients with respect to AJCC 8th edition. *J Oral Pathol Med* 2018; 47(9): 864–872. doi: 10.1111/jop.12772.
- Slavik M, Shatokhina T, Sana J et al. Expression of CD44, EGFR, p16, and their mutual combinations in patients with head and neck cancer: impact on outcomes of intensitymodulated radiation therapy. *Head Neck* 2018; 2018: 1–10. doi: 10.1002/hed.25533.
- Mirghani H, Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clin Transl Radiat Oncol* 2017; 8: 4–11. doi: 10.1016/j.ctro.2017.10.005.

- Knegjens JL, Hauptmann M, Pameijer FA et al. Tumor volume as prognostic factor in chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2011; 33(3): 375–382. doi: 10.1002/hed.21459.
- Linge A, Lohaus F, Löck S et al. HPV status, cancer stem cell marker expression, hypoxia gene signatures and tumour volume identify good prognosis subgroups in patients with HNSCC after primary radiochemotherapy: a multicentre retrospective study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). *Radiother Oncol* 2016; 121(3): 364–373. doi: 10.1016/j.radonc.2016.11.008.
- Davis KS, Lim CM, Clump DA et al. Tumor volume as a predictor of survival in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2016; 38 (Suppl 1): E1613–E1617. doi: 10.1002/hed.24287.
- Carpén T, Saarialhti K, Haglund C et al. Tumor volume as a prognostic marker in p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer patients treated with definitive intensity-modulated radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2018; 194(8): 759–770. doi: 10.1007/s00066-018-1309-z.
- Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI et al. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(1): 43–50. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.08.004.
- Strongin A, Yovino S, Taylor R et al. Primary tumor volume is an important predictor of clinical outcomes among patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck treated with definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 1823–1830. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.053.
- Mendenhall WM, Mancuso AA, Strojjan P et al. Impact of primary tumor volume on local control after definitive radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2014; 36(9): 1363–1367. doi: 10.1002/hed.23454.
- Ahmad P, Slavik M, Sana J et al. MicroRNAs in prediction of response to radiotherapy in head and neck cancer patients – pilot study. *Klin Onkol* 2018; 31 (Suppl 1): 137–139.
- Ahmad P, Sana J, Slavik M et al. MicroRNAs involvement in radioresistance of head and neck cancer. *Dis Markers* 2017; 2017: 8245345. doi: 10.1155/2017/8245345.
- Sterba KR, Garrett-Mayer E, Carpenter MJ et al. Smoking status and symptom burden in surgical head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2017; 127(1): 127–133. doi: 10.1002/lary.26159.
- Alberg AJ, Worley ML, Tooze JA et al. The validity of self-reported recent smoking in head and neck cancer surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 153(6): 990–995. doi: 10.1177/0194599815594385.
- Blanchard P, Landais C, Petit C et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 100 randomized trials and 19,248 patients, on behalf of MACH-NC group. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 6): 950. doi: 10.1093/annonc/mdw376.02.

# Rozvoj rezistentní GvHD u pacientky léčené nivolumabem pro relaps Hodgkinova lymfomu po alogenní nepříbuzenské transplantaci

## Development of Resistant GvHD in a Patient Treated with Nivolumab for Hodgkin's Lymphoma Relapse after Allogeneic Unrelated Transplantation

Steinerová K., Jindra P., Lysák D., Karas M.

Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

### Souhrn

**Východiska:** Alogenní transplantace krvevorných buněk je jednou z léčebných možností u nemocných s relabujícím či refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (classic Hodgkin's lymphoma – cHL). V případě relapsu onemocnění po transplantaci jsou další možnosti léčby limitované (např. podání infuze dárcovských lymfocytů, brentuximab vedotin, bendamustin či jiná chemoterapie), s nejistým výsledkem, co se týče tolerance pacientem i dosažení dlouhodobé remise onemocnění. Jednou z možností dosažení remise je podání PD-1 inhibitoru nivolumabu. Nivolumab patří mezi tzv. PD-1 checkpoint inhibitory a je kromě dalších onemocnění indikován i pro léčbu relapsu cHL po autologní transplantaci krvevorných buněk. Pro léčbu relabujícího cHL po autologní transplantaci krvevorných buněk má nivolumab od září roku 2018 schválení Státním ústavem pro kontrolu léčiv i v České republice. Léčba nivolumabem je však provázána zvýšeným rizikem rozvoje fatální akutní reakce štěpu proti hostiteli. **Případ:** Článek popisuje rozvoj rezistentní akutní reakce štěpu proti hostiteli u pacientky po alogenní nepříbuzenské transplantaci léčené pro relaps Hodgkinova lymfomu nivolumabem. **Závěr:** Naše kazuistika ve shodě s literaturou prokazuje výbornou efektivitu podání PD-1 inhibitorů, ale i nutnou obezřetnost při podání u pacientů po alogenní transplantaci krvevorných buněk. Podání nivolumabu těmto pacientům je třeba v kontextu známých rizik indikovat přísně individuálně a zvažovat vždy i jiné možnosti léčby relapsu.

### Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – PD-1 inhibitor – nivolumab – GvHD – transplantace

Tato práce byla podpořena Projektem institucionálního výzkumu Ministerstva zdravotnictví ČR – FNPI 00669806.

This work was supported by Research programme of the Internal Grant Agency, Ministry of Health of the Czech Republic – FNPI 00669806.

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

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

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

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



MUDr. Kateřina Steinerová  
Hematologicko-onkologické  
oddělení  
FN Plzeň  
alej Svobody 80  
304 60 Plzeň  
e-mail: steinerovak@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 1. 2018

Přijato/Accepted: 12. 12. 2018

doi: 10.14735/amko201966

## Summary

**Background:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is one of the therapeutic options for patients with relapsed or refractory classic Hodgkin's lymphoma (cHL). In the case of disease relapse after transplant, other treatment options are still limited (for example donor lymphocyte infusion, and chemotherapy with brentuximab, bendamustine, or other agents) with uncertain outcomes in terms of patient tolerance and long-term disease remission. One way to achieve remission is administration of the PD-1 inhibitor nivolumab, a PD-1 checkpoint inhibitor. Nivolumab is also indicated for the treatment of cHL relapses after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Since September 2018, nivolumab has been approved by the State Institute for Drug Control in the Czech Republic for treatment of cHL autologous hematopoietic stem cell transplantation relapse; however, treatment with nivolumab is accompanied by an increased risk of developing fatal, acute graft-versus-host disease. **Case:** The article describes the development of resistant acute graft-versus-host disease in a patient who had received allogeneic-unrelated transplantation and nivolumab treatment for Hodgkin's lymphoma relapse. **Conclusion:** Our case study, as well as the literature review, demonstrates the excellent efficacy of PD-1 inhibitors, but also cautions against the administration of these agents in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Administration of nivolumab to these patients should be done on a strictly individual basis in the context of known risks, and consideration should be given to other treatment options.

## Key words

Hodgkin's lymphoma – PD-1 inhibitor – nivolumab – GvHD – transplantation

## Úvod

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (allogeneic hematopoietic cell transplantation – allo-HCT) představuje jednu z léčebných možností u nemocných s relabujícím a refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (classic Hodgkin's lymphoma – cHL) po selhání vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací hemopoetických kmenových buněk (autologous hematopoietic stem cell transplantation – ASCT). I přes provedení allo-HCT zůstává riziko relapsu relativně vysoké, s pravděpodobností doby do progresse (progression free survival – PFS) ve 3 letech 30–60 % [1,2]. V případě relapsu lymfomu po allo-HCT jsou další léčebné možnosti limitované (podání infuze dárčovských lymfocytů, brentuximab vedotin, bendamustin či jiná chemoterapie), s nejistým výsledkem, co se týče tolerance pacientem i dosažení dlouhodobé remise onemocnění [3]. V současné době je v léčbě relapsu cHL po ASCT možné použít i nivolumab, který může být podáván i nemocným s relapsem po allo-HCT [4]. Nivolumab (Opdivo®) je plně humánní protilátka IgG4, která selektivně blokuje interakci mezi PD-1 a PD-L1/PD-L2 a restartuje imunitní reakci proti nádorovým buňkám. Nivolumab patří mezi tzv. PD-1 checkpoint inhibitory a je indikován nejen v léčbě relapsu cHL po ASCT, ale i v léčbě pokročilého metastazujícího melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic, renálního karcinomu, skvamózního karcinomu hlavy a krku a uroteliálního kar-

cinomu. Pro léčbu relabujícího HL po ASCT má nivolumab od září 2018 schválení Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) i v ČR [5]. Oprávněné obavy však u aplikace PD-1 inhibitorů u pacientů po alogenní transplantaci vzbuzuje především zvýšené riziko vzniku nemoci štěpu proti hostiteli (graft versus host disease – GvHD) [6]. Naše kazuistika popisuje pacientku s cHL relabujícím po alogenní transplantaci hemopoetických kmenových buněk (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – allo-SCT) léčenou nivolumabem s následným rozvojem steroidně rezistentní akutní nemoci štěpu proti hostiteli (acute graft versus host disease – aGvHD) s febriliemi, postižením sliznice dutiny ústní a jater.

## Kazuistika

Šestatřicetiletá nemocná s diagnózou cHL typu nodulární sklerózy, klinické stadium IIIA, byla léčena od července 2012. V úvodu byly podány čtyři cykly chemoterapie ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) s dosažením parciální remise (partial response – PR) dle vyšetření počítačovou tomografií (computed tomography – CT) a následnou klinicky patrnou progresí uzlin na krku (histologicky neverifikována), pro kterou byly indikovány dva cykly „záchranné“ chemoterapie DHAP (dexametazon, cytarabin, cisplatina) s dosažením druhé PR. Po přípravě vysokodávkovanou chemoterapií BEAM (karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) byla v březnu 2013 provedena ASCT s dosažením PR následovaná druhou progresí, pro kte-

rou byla v září 2013 provedena druhá ASCT po přípravě BEAM s efektem třetí PR. V prosinci 2013 byla zjištěna třetí progresse onemocnění a zahájena chemoterapie CEVD (lomustin, etoposid, vinblastin), po prvním cyklu došlo k regresi uzlinového postižení, avšak před dalším cyklem nemoc opět v progresi. Byla zahájena aplikace brentuximabu vedotinu (Adcetris®), podány celkem tři cykly s dosažením PR a zároveň nalezen vhodný nepříbuzný dárce krvetvorných kmenových buněk. V únoru 2014 byla provedena nepříbuzenská allo-HCT od plně 10/10 HLA (lidský leukocytový antigen) shodného dárce. Potransplantační průběh byl komplikován rozvojem aGvHD stupně 2 dle Glucksberga s postižením sliznice dutiny ústní, jater a febriliemi, s dobrou odpovědí na kortikoterapii, v dalším období recidiva GvHD při pokusu o redukci kortikoterapie, s nutností opětovného navýšení imunosuprese. Po transplantaci bylo dosaženo kompletní remise dle vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET)/CT, od ledna 2015 ale opět intermitentně zachycována PET pozitivita v lymfatických uzlinách na krku, v pravé axile a pravé submandibulární oblasti, nálezy však byly dlouhodobě stacionární. V březnu 2017 došlo klinicky k nárůstu velikosti submandibulární uzliny, rozvoji neurologických obtíží v oblasti dolních končetin a zároveň vícečetná PET pozitivita uzlin nad i pod bránicí, expanzivně rostoucí infiltrát obratle Th7 a žeber, nález byl hodnocen dle deauvillského schématu jako skóre 5. Bylo provedeno his-

tologické vyšetření submandibulární uzliny a verifikován relaps cHL. Od dubna 2017 byla zahájena aplikace nivolumabu ve standardním dávkovacím schématu, v té době nemocná na malé dávce kortikosteroidů (Medrol 8 mg/den). Byly podány celkem dvě dávky nivolumabu, dle kontrolního CT vyšetření došlo k regresi nálezů na uzlinách, ústupu neurologických potíží a zmenšení infiltrátu v oblasti obratle Th7. Další průběh však současně komplikován rozvojem febrilií, aftózní stomatitidy a elevací jaterních testů. Po vyloučení jiných příčin hodnocena tato komplikace jako nivolumabem indukovaná aGvHD stupně 4 dle Glucksberga a byla zahájena kombinovaná imunosupresivní terapie cyklosporinem A a Solu-Medrolem v dávce 1 mg/kg. Při této léčbě došlo k pozvolné regresi nálezů na sliznici dutiny ústní a vymizení febrilií. Hodnoty transamináz po počáteční další progresi též s mírnou tendencí ke zlepšení, avšak hladina bilirubinu s trvajícím nárůstem (tab. 1). Pacientka po celou dobu klinicky stabilní, v den +41 od první dávky nivolumabu její situace náhle komplikována deteriorací celkového stavu s bolestmi hlavy a zvracením. Na CT vyšetření byl prokázán prokrvácený útvar v zadní jámě lební bilobulárního tvaru, diferen-

Tab. 1. Laboratorní hodnoty.

	2. nivolumab	rozvoj aGvHD	1 týden IS léčby	2 týdny IS léčby
bilirubin (μmol/l)	3	277	468	617
AST (μkat/l)	0,89	24,7	6,38	2,24
ALT (μkat/l)	1,35	19,72	10,43	5,86
GGT (μkat/l)	0,82	22,84	23,44	16,86
ALP (μkat/l)	1,41	25,12	16,46	10,15

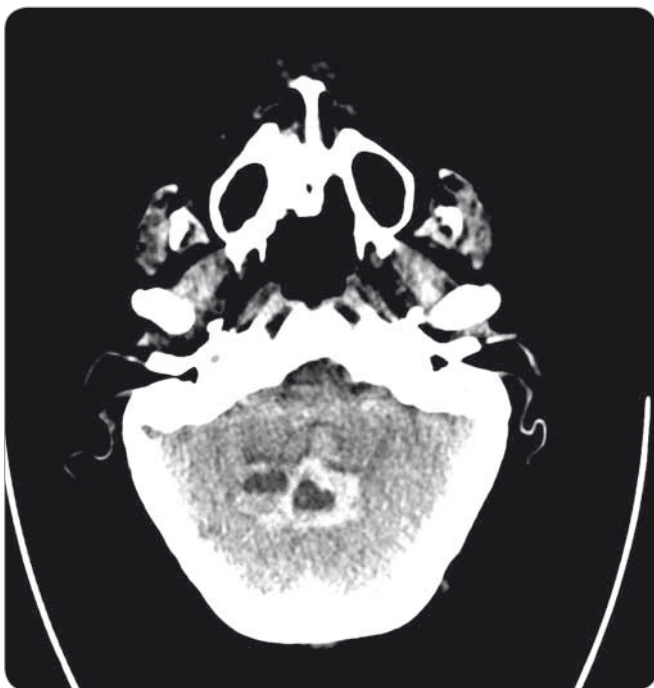
aGvHD – akutní nemoc štetu proti hostiteli, IS – imunosuprese, AST – aspartát-aminotransferáza, ALT – alanin-aminotransferáza, GGT – gama-glutamyl-transferáza, ALP – alkalická-fosfatáza

ciálně diagnosticky zvažován nevyzrálý absces či tumor (obr. 1). Pacientka přeložena na neurochirurgickou kliniku s plánem operačního řešení, kde však v dalších hodinách zjištěno další expanzivně se chovající krvácení s utlačením mozkového kmene a následnou smrtí mozku (obr. 2). Pitva na přání rodiny nebyla indikována, etiologie útvaru tedy zůstává neobjasněna.

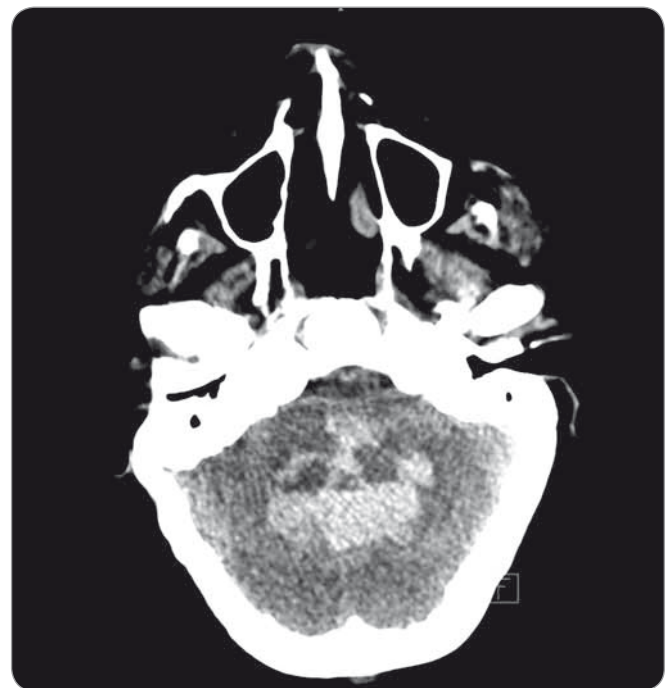
#### Diskuze

Léčba nemocných s cHL relabujícím po allo-SCT je obtížná a její výsledky jsou nejisté. Dosud používané postupy na-

bízejí dlouhodobou kontrolu nemoci jen u omezeného počtu pacientů. Jako nadějná se ukazuje léčba nivolumabem. Přestože dosud neexistují prospektivní studie srovnávající nivolumab s ostatními léčebnými postupy, omezená retrospektivní data prokazují jeho výbornou efektivitu u této velmi předlžené a rizikové populace pacientů. To dokládají i pilotní studie u nemocných s relapsem cHL po allo-HCT, které prokázaly vysokou účinnost s až 95 % celkových odpovědí, pravděpodobností PFS ve 12 měsících 58,2 % a zároveň relativně nízkou a zvladatelnou toxicitu [7]. Přes tyto nadějně výsledky je



Obr. 1. Útvar v zadní jámě lební.



Obr. 2. Expanzivní krvácení s utlačením mozkového kmene.



nutné mít na paměti zvýšené riziko rozvoje nivolumabem indukované GvHD [6]. Popisovaný rozvoj aGvHD byl zaznamenán u 30–50 % léčených pacientů, byl rezistentní na kombinovanou imunosupresi a ve vyšší míře se vyskytoval ve skupině nemocných s anamnézou předchozí GvHD po allo-HCT [6,7]. S ohledem na klíčovou roli T lymfocytů v patogenezi GvHD zkoumalo několik klinických studií úlohu cesty PD-1/PD-1L. Myší model s blokádu PD-1 prokázal, že cesta PD-1 je negativním regulátorem aloreaktivních CD4+ a CD8+ T buněk [8]. Blokáda PD-1 zvýšila letalitu z důvodu GvHD, která byla zprostředkována zvýšeným uvolňováním zánětlivých cytokinů. Toto zvýšení aktivity T buněk bylo přednostně zaznamenáno u cílových orgánů GvHD, jako je tlusté střevo a ileum, kde byla pozorována ztráta integrity epitelálních buněk [8]. Při použití aloimunitního modelu GvHD Deng et al [9] ukázali, že výsledek interakce PD-L1/CD80 je ovlivněn přítomností nebo nepřítomností PD-1. V nepřítomnosti interakce PD-L1/PD-1 zvyšuje PD-L1/CD80 proliferaci aloreaktivních T buněk, což vede ke zhoršení GvHD. Tato práce ukazuje další mechanismus, jak blokáda PD-1 může způsobit zhoršení mortality z důvodů rozvoje GvHD. Vzhledem k absenci prospektivních dat nelze zatím definovat skupinu

pacientů, pro které je riziko rozvoje GvHD nepřijatelné. Z dostupných údajů se jeví zásadní předchozí prodělaná aGvHD. Naopak u nemocných s chronickou GvHD je riziko rozvoje GvHD po aplikaci nivolumabu srovnatelné se skupinou těch, kteří v potransplantačním průběhu GvHD neprodělali. K rozvoji aGvHD v souvislosti s nivolumabem dochází relativně časně po aplikaci (v některých případech již po první infuzi), z tohoto důvodu je nutná frekventní monitorace v centrech se zkušenostmi s léčbou potransplantačních komplikací. Doporučeným postupem v případě rozvoje nivolumabem indukované aGvHD je aplikace metylprednisolonu v dávce 1–2 mg/kg hmotnosti, v případě nedosažení efektu v průběhu 24–48 hod pak posílení imunosuprese. Pro konkrétní doporučení však budou nutné další prospektivní studie. Závěrem lze říct, že naše kazuistika ve shodě s uvedenou literaturou [4,6,7] prokazuje výbornou efektivitu podání PD-1 inhibitorů, ale také nutnou obezřetnost při podání u pacientů po ASCT v rámci léčby relapsu cHL, např. i vstupní redukcí dávky (0,5 mg/kg) s následným navýšováním dle tolerance. Podání nivolumabu pacientům s relapsem cHL po allo-HCT je třeba v kontextu známých rizik indikovat přísně individuálně a zvažovat vždy i jiné možnosti léčby relapsu.

## Literatura

- Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(11): 1279–1287. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.08.014.
- Raiola A, Dominietto A, Varaldo R et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(2): 190–194. doi: 10.1038/bmt.2013.166.
- Rashidi A, Ebad M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(4): 521–528. doi: 10.1038/bmt.2015.332.
- Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311–319. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
- Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K et al. Association between GvHD and nivolumab in the FDA adverse event reporting system. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(10): 1463–1464. doi: 10.1038/bmt.2017.158.
- Herbaux C, Gauthier J, Brice P et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 129(18): 2471–2478. doi: 10.1182/blood-2016-11-749556.
- Blazar BR, Carreno BM, Panoskaltis-Mortari A et al. Blockade of programmed death-1 engagement accelerates graft-versus-host disease lethality by an IFN- $\gamma$ -dependent mechanism. *J Immunol* 2003; 171(3): 1272–1277.
- Deng R, Cassidy K, Li X et al. B7H1/CD80 interaction augments PD-1-dependent T cell apoptosis and ameliorates graft-versus-host disease. *J Immunol* 2015; 194(2): 560–574. doi: 10.4049/jimmunol.1402157.

# Účinná imunoterapie glioblastomu u adolescenta se syndromem konstitučního deficitu v mismatch repair opravném systému

## Effective Immunotherapy of Glioblastoma in an Adolescent with Constitutional Mismatch Repair-Deficiency Syndrome

Pavelka Z.<sup>1</sup>, Zitterbart K.<sup>1</sup>, Nosková H.<sup>1,2</sup>, Bajčiová V.<sup>1</sup>, Slabý O.<sup>2</sup>, Štěrbá J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Jedinci s konstitučním deficitem v mismatch repair opravném systému (constitutional mismatch repair-deficiency syndrome – CMMR-D) jsou charakterizováni časným výskytem karcinomu tlustého střeva, hematologických malignit a nádorů mozku (maligní gliomy, gliomy vysokého stupně malignity) v dětství, adolescenci či rané dospělosti. Vysoká mutační nálož v nádoru, typická pro glioblastom u pacientů s CMMR-D, může být příčinou pozitivní léčebné odpovědi na imunoterapii vč. checkpoint inhibitorů. **Případ:** Podáváme kazuistiku adolescenta s prokázaným CMMR-D metodou celoexomového sekvenování (mutace c.2T>A/p.M1K a c.2521delT/p.W841fs genu *PMS2*), který postupně onemocněl karcinomem tlustého střeva a glioblastomem s vysokou mutační náloží. Součástí individualizované terapie glioblastomu na základě biologického profilu nádoru byla kromě radioterapie s metronomickým temozolomidem i imunoterapie – vakcinace autologní vakcínou z dendritických buněk produkujících IL-12 a nivolumab. Pacient žije 21 měsíců od diagnózy glioblastomu s kompletní léčebnou odpovědí dokumentovanou na opakovaných vyšetřeních magnetickou rezonancí. **Závěr:** Jedince s CMMR-D je třeba pravidelně sledovat dle zavedených algoritmů. Mezi nimi hraje zásadní roli celotělová magnetická rezonance, která umožňuje záchyt malignity v časném období. Nádorová onemocnění u pacientů s CMMR-D vykazují zpravidla hypermutovaný genotyp a mohou odpovídat na imunoterapii. Konvenční léčba glioblastomu je pouze paliativní, nemocní mohou profitovat z individuálního léčebného přístupu na základě znalosti biologického profilu nádoru. Podmínkou je extenzivní vyšetření nádorové tkáně metodami molekulární biologie.

### Klíčová slova

vrozené nádorové predispoziční syndromy – glioblastom – celoexomové sekvenování – imunoterapie – vakcíny – inhibitory kontrolních bodů

Práce byla podpořena grantovým projektem Ministerstva zdravotnictví ČR AZV 16-33209A (Sekvenování nové generace a expresní profilování jako diagnostický podklad pro návrhy individualizovaných léčebných plánů pro děti se solidními nádory).

This study was supported by the research project of the Czech Ministry of Health AZV 16-33209A (Next generation sequencing and express profiling as diagnostic tools for personalized therapeutic plans in children with solid tumors).

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. Zdeněk Pavelka**  
Klinika dětské onkologie  
LF MU a FN Brno  
Černopolní 9  
613 00 Brno  
e-mail: pavelka.zdenek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 9. 2018

Přijato/Accepted: 18. 11. 2018

doi: 10.14735/amko201970

**Summary**

**Background:** Individuals with constitutional mismatch repair-deficiency syndrome (CMMR-D) are characterised by early occurrence of colon cancer, haematological malignancies, and brain tumors (malignant gliomas, high-grade gliomas) in childhood, adolescence, and early adulthood. High mutational tumor burden is typical of glioblastoma in CMMR-D patients and could be a reason why this type of glioblastoma responds well to immunotherapies, including those that employ checkpoint inhibitors. **Observation:** We describe a case of an adolescent with CMMR-D that had been genetically proven by whole exome sequencing (c.2T>A/p.M1K and c.2521delT/p.W841fs *PMS2* gene mutation). The patient presented successively with colon cancer and glioblastoma with a high mutational burden. The individualized glioblastoma therapy was based on the biological tumor profile and included immunotherapy with a combination of vaccination with autologous dendritic cells producing IL-12 and nivolumab, in addition to radiotherapy with metronomic temozolomide. The patient is still alive 21 months after the initial glioblastoma diagnosis and shows a complete therapeutic response documented by repeated magnetic resonance examinations. **Conclusion:** Individuals with CMMR-D should be regularly examined using established algorithms. Whole body magnetic resonance imaging can play a key role, because it enables the early diagnosis of malignancy during the asymptomatic period. Malignancies in CMMR-D patients usually exhibit a hypermutated genotype and respond to immunotherapy. Conventional glioblastoma therapy is only palliative. Patients can benefit from an individualized therapeutic plan based on the tumor biological profile. Extensive molecular analysis of the tumor tissue is necessary.

**Key words**

hereditary cancer predisposition syndromes – glioblastoma – whole exome sequencing – immunotherapy – vaccines – checkpoint inhibitors

**Úvod**

Podkladem autozomálně recesivního syndromu konstitučního deficitu v mismatch repair opravném systému (constitutional mismatch repair-deficiency syndrome – CMMR-D) jsou bíalelické zárodečné mutace nejčastěji v genech *PMS2* a *MSH6* [1–4]. Nositelé CMMR-D jsou charakterizováni nálezem skvrn café-au-lait (café-au-lait macules – CALM), hypopigmentací, střevními polypy a výskytem malignit typického spektra v dětství, adolescenci a časně dospělosti. Nejčastější jsou nádory mozku (maligní gliomy) zpravidla v první dekádě, gastrointestinální tumory (většinou kolorek-

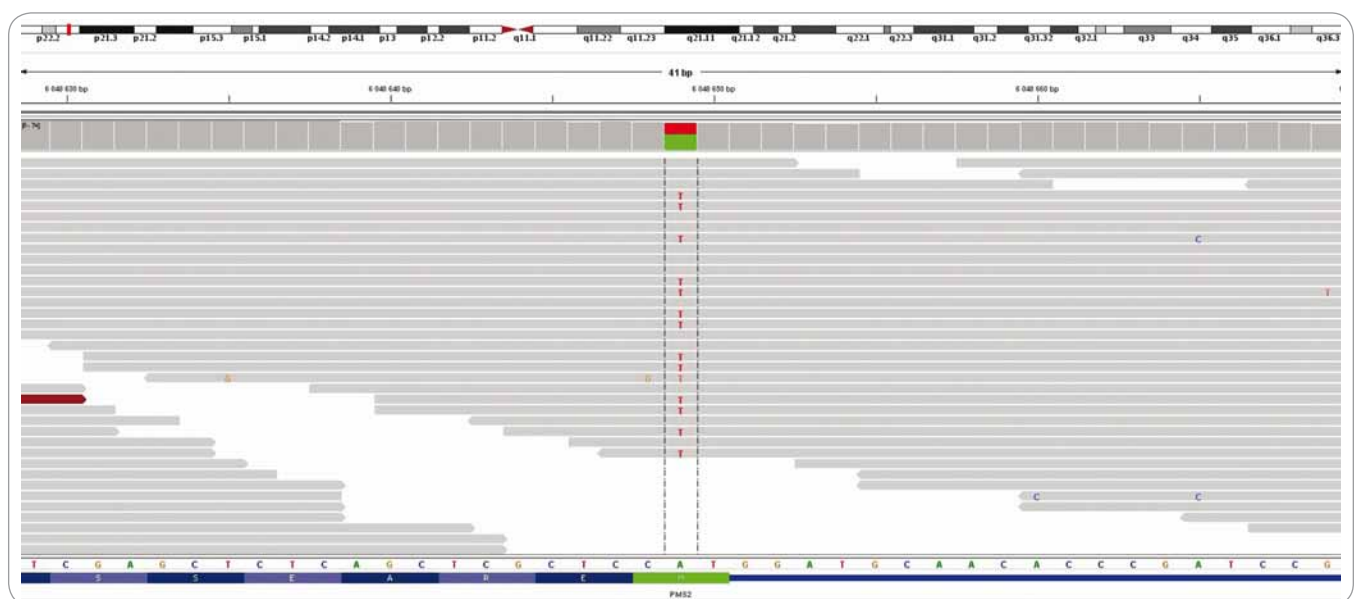
tální karcinom) v druhé dekádě a následují hematologické malignity (lymfomy, leukemie). Častý je výskyt vícero typů malignit u téhož jedince, přičemž nádory mohou být synchronní nebo metachronní [1–5]. Nositelé CMMR-D mají být pravidelně sledováni podle vypracovaných algoritmů; specifickou roli hraje celotělové vyšetření magnetickou rezonancí (whole body magnetic resonance imaging – WBMRI), které umožňuje časný záchyt nádoru [5].

Nedávno bylo zjištěno, že nádory v rámci CMMR-D vykazují univerzálně vysokou mutační nálož (> 100 mutací/Mb) ve srovnání s běžnými spora-

dickými nádory [6]. Zvýšená genomická instabilita může být podkladem pro odlišnou efektivitu konvenční genotoxické terapie, a naopak pro léčebné odpovědi na imunoterapii. CMMR-D postihuje primárně replikaci DNA a nejsou popsány případy excesivní toxicity chemoterapie nebo radioterapie [6].

**Popis případu**

U chlapce ve věku 14 let byl diagnostikován bifokální invazivní adenokarcinom kolon (G2, pT2, pN1a, pM0, klinické stadium IIIA) s mutací *KRAS*, léčen byl hemikolektomií a dvanácti cykly FOLFOX. Léčba navodila trvající kompletní remisi.



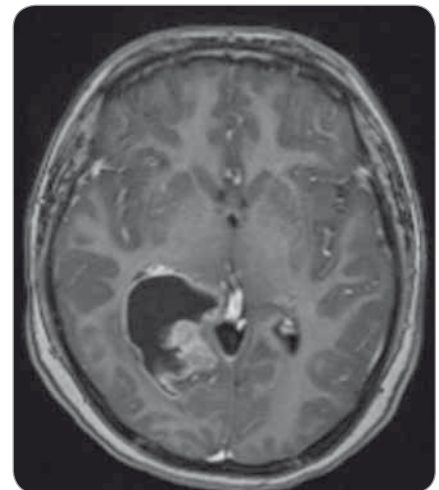
Obr. 1. Výsledek celoexomového sekvenování – průkaz c.2T>A/p.M1K genu *PMS2*.



Obr. 2. Výsledek celoexomového sekvenování – průkaz c.2521delT/p.W841fs genu *PMS2*.

Výskyt „adultního“ typu nádoru u adolescenta vedl ke genetickému vyšetření. Metodou celoexomového sekvenování (whole exome sequencing – WES) byla u pacienta prokázána kombinace zárodečných mutací c.2T>A/p.M1K a c.2521delT/p.W841fs genu *PMS2* v heterozygotním stavu, a tím potvrzen bialelický CMMR-D s autozomálně recesivním typem dědičnosti (obr. 1, 2). Rodinná studie našla heterozygotní mutaci c.2T>A/p.M1K u otce probanda, heterozygotní mutaci c.2521delT/p.W841fs genu *PMS2* u matky probanda a heterozygotní mutace c.2T>A/p.M1K a c.2521delT/p.W841fs genu *PMS2* u bratra probanda (ročník 2007). Nejedná se tedy o nové, ale zděděné mutace vždy po jedné od každého z rodičů. Oba rodiče mají negativní onkologickou anamnézu. Klinicky je u pacienta nalezena 1 CALM, polypy tlustého střeva, další kožní projevy CMMR-D nezachyceny. Pacient byl sledován vč. opakovaných tumor markerů, endoskopií gastrointestinálního traktu, ultrazvuku břicha a střev a celotělových MRI vyšetření. V únoru 2017 nejprve celotělové MRI a následné cílené MRI mozku (obr. 3) zachytilo asymptomatický supratentoriální tumor vpravo. Neurochirurg provedl subtotální resekci s ponecháním drobného makroskopického rezidua v corpus callosum, histopatologický nález potvrdil glioblastom

s přítomností extenzivní primitivní neuronální komponenty. Tkáň tumoru byla vyšetřena metodou WES, analýza somatického exomu tumoru prokázala velmi vysokou mutační nálož (265 mutací/Mb), resp. hypermutovaný stav (vč. mutací *PIK3CA*, *PIK3R1*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *KDR*, *BRCA2*, *DNMT3A*, *TP53*, *RET*, *PTEN*). Z tkáně tumoru byl připraven lyzát k výrobě autologní dendritické vakcíny, následně proběhla leukaferéza a po příslušné laboratorní fázi výroby byla k dispozici autologní vakcína dendritických buněk (dendritic cells – DC) produkujících IL-12 (vše v rámci řádné akademické studie fáze I KDO\_DC1311 LF MU). Adjuvantní terapie – nejprve lokální radioterapie (59,4 Gy) + konkomitantní chemoterapie s temozolomidem (TMZ) 75 mg/m<sup>2</sup>/den (Stuppův režim). V dalším období se znalostí analýzy WES postup na základě individuálního biologického profilu tumoru – imunoterapie – vakcinace autologní DC vakcínou (celkem 5x každých 14 dní) + nivolumab 3 mg/kg intravenózně každých 14 dní + TMZ v metronomickém dávkování 20 mg/m<sup>2</sup>/den (21 dní „on“, 7 dní „off“ opakovaně, nikoliv bloková terapie). Nivolumab je podáván v rámci „off label“ indikace. Tolerance terapie je dobrá, jedná se o ambulantní režim s vysokou kvalitou života, dosud se nevyskytla žádná toxicita stupně 3 nebo 4, žádná imunolo-



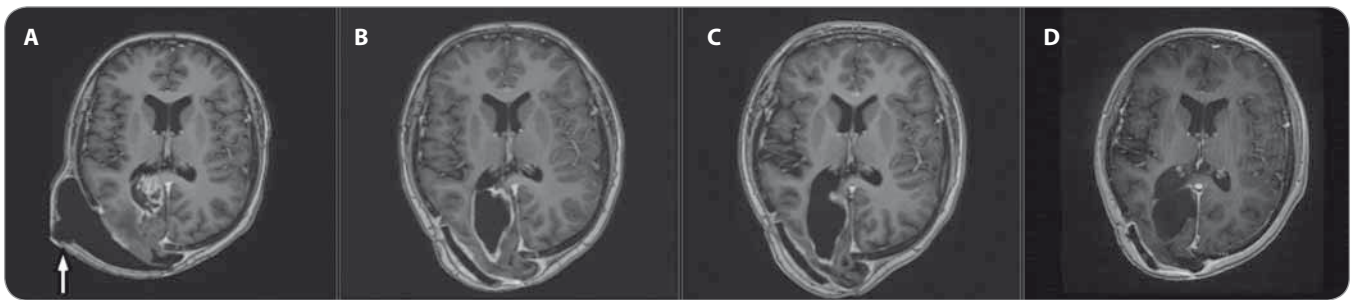
Obr. 3. MRI, T1 vážené obrazy s kontrastem – solidně-cystický tumor supratentoriálně vpravo v trigonu pravé postranní komory, sytící se solidní složka.

gická toxicita. Kontrolní MRI mozku prokazují pokračující regresi, po 15 měsících terapie již kompletní, přežití bez příhody 21 měsíců (obr. 4).

**Diskuze**

Jedince s CMMR-D je třeba sledovat dle zavedených algoritmů, mezi nimi má výsadní postavení opakované WBMRI, které umožňuje záchyt malignity v časném období [5]. Sporadický glioblastoma multiforme (GBM) je onemocnění konvenční terapií zpravidla





**Obr. 4.** MRI, T1 vážené obrazy s kontrastem – pokračující léčebná odpověď. A) před terapií, B) po 3 měsících, C) po 6 měsících, D) po 15 měsících nivolumabu, bílá šipka označuje pooperační pseudomeningokélu.

neléčitelné [7]. Klasický Stuppův režim (radioterapie + TMZ) je paliativní [8], přidání bevacizumabu k této standardní terapii dospělých nepřineslo pro dětské pacienty žádnou výhodu [9]. Na našem pracovišti léčíme děti či adolescenty s prognosticky nepříznivou diagnózou (dlouhodobé přežívání pod 30 %), mezi které glioblastom patří, již v první linii individuálně na základě biologického profilu nádoru v rámci tzv. personalizované medicíny [10]. Máme za to, že konvenční onkologická terapie je u takových diagnóz (gliomy mozku kmene, glioblastom, atypický teratoidní/rhabdoidní tumor, metastatické sarkomy, některé metastatické neuroblastomy) neefektivní, či pouze paliativní. Konkrétní terapeutické doporučení je formulováno panelem odborníků (klinický onkolog, molekulární biolog, klinický genetik, farmakolog) na tzv. molekulárně onkologické komisi konané zpravidla jednou měsíčně. Na podkladě vyšetření nádorové tkáně zejména metodou celoxomového sekvenování doplněného o vyšetření genových expresí získáme individuální profil mutací či alterací jednotlivých signálních drah nádoru pacienta, data jsou porovnána s databází a výsledkem je návrh potenciálních léčebných cílů a jejich inhibitorů [11]. Cílená biologika jsou po zhodnocení interakcí a možné toxicity nasazena buď formou augmentace konvenční léčby, nebo v udržovací fázi [10,11]. Výsledky molekulárních vyšetření jsou k dispozici s jistou latencí, proto prvním krokem léčby byla konvenční chemoradioterapie a individuální postup byl uplatněn v adjuvantní fázi. Současný koncept tvrdí, že vysoká mutační nálož nádorů pacientů s CMMR-D je podkla-

dem pro léčebné odpovědi při imunoterapii checkpoint inhibitory díky vysokému stupni prezentace neoantigenů aktivujících T lymfocyty [6]. Dalším směrem imunoterapie, která prokázala u selektované podskupiny pacientů s gliomy vysokého stupně malignity (high-grade glioma – HGG) a minimálním reziduem prodloužení přežívání, je protinádorová vakcinace na bázi autologních dendritických buněk [6,12–14]. Akasaki et al prezentovali prodloužené přežívání pacientů s nově diagnostikovaným GBM léčených kombinací TMZ a vakcinace dendritickými buňkami – přežití bez progresu 18,3 měsíce, celkové přežití 30,5 měsíce [15]. Naše pracoviště realizuje studii fáze I „Kombinovaná protinádorová terapie s autologní vakcínou z dendritických buněk produkujících interleukin 12 u dětských a adolescentních pacientů s progredujícími, relabujícími nebo primárně metastatickými malignitami vysokého rizika KDO\_DC1311“ (EudraCT number 2014-003388-39). U našeho pacienta na základě biologické analýzy tumoru (k dispozici jsou detailní výsledky transkriptomu, somatického i germinálního exomu, genových fúzí, fosforylace kináz, mutační nálož) byla molekulárně onkologickou komisí doporučena terapie kombinací metronomicky podávaného TMZ s imunoterapií (nivolumab + vakcinace autologní dendritickou vakcínou). Metronomické dávkování TMZ umožňuje vyhnout se významné leukopenii/lymfopenii, která by interferovala s mechanismem účinku imunoterapie [6,16]. Dosažení pozitivní léčebné odpovědi koreluje s publikovanými daty, která podporují lepší efektivitu imunoterapeutických postupů u pacientů s hypermutovanými malignitami

v rámci CMMR-D proti konvenční terapii [6,13–15]. Tito pacienti také mají publikováno delší průměrné přežívání (v jedné práci > 27 měsíců) v porovnání se sporadickými případy GBM (12 měsíců), jednalo se zejména o pacienty s bialelickými zárodečnými mutacemi *PMS2* genu [4,6,13–15].

### Závěr

Tato kazuistika podporuje úvahu, že pacienti s glioblastomem v rámci CMMR-D díky hypermutovanému genotypu mohou profitovat z imunoterapie lépe než z konvenční léčby. V současnosti je na Klinice dětské onkologie LF MU a FN Brno připravována akademická studie testující kombinovanou terapii autologní dendritickou vakcínou produkující IL-12 a nivolumabem u vybraných pediatrických malignit vysokého rizika vč. glioblastomu.

### Literatura

1. Strahm B, Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *Int J Cancer* 2006; 119(9): 2001–2006. doi: 10.1002/ijc.21962.
2. Wimmer K, Kratz CP. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica* 2010; 95(5): 699–701. doi: 10.3324/haematol.2009.021626.
3. Cavenee WK, Hawkins C, Burger PC et al. Turcot syndrome. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al (eds). *WHO classification of tumors of the central nervous system*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2016: 317–318.
4. De Vos M, Hayward BE, Charlton R et al. *PMS2* mutation in childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(5): 358–361. doi: 10.1093/jnci/djj073.
5. Tabori U, Hansford JR, Achatz MI et al. Clinical management and tumor surveillance recommendations of inherited mismatch repair deficiency in childhood. *Clin Cancer Res* 2017; 23(11): e32–e37. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0574.
6. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol* 2016; 34(19): 2206–2211. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6552.

7. Vanan MI, Mehta V, Eisenstat DD. High-Grade Glioma. In: Scheinemann K, Bouffet E (eds). Pediatric neuro-oncology. New York: Springer 2015: 101–116.
8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987–996. doi: 10.1056/NEJMoa043330.
9. Grill J, Massimino L, Bouffet E et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter trial (HERBY) of bevacizumab in pediatric patients with newly diagnosed high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2018; 36(10): 951–958. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0611.
10. Pearson AD, Herold R, Rousseau R et al. Implementation of mechanism of action biology-driven early drug development for children with cancer. *Eur J Cancer* 2016; 62: 124–131. doi: 10.1016/j.ejca.2016.04.001.
11. Hyman DM, Solit DB, Arcila ME et al. Precision medicine at Memorial Sloan Kettering Cancer Center: clinical next-generation sequencing enabling next-generation targeted therapy trials. *Drug Discov Today* 2015; 20(12): 1422–1428. doi: 10.1016/j.drudis.2015.08.005.
12. Bajčiová V. Role imunoterapie v dětské onkologii. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 4S38–4S43. doi: 10.14735/amko20154S38.
13. Weiss T, Weller M, Roth P. Immunotherapy for glioblastoma: concepts and challenges. *Curr Opin Neurol* 2015; 28(6): 639–646. doi: 10.1097/WCO.0000000000000249.
14. Johanns TM, Miller CA, Dorward IG et al. Immunogenomics of hypermutated glioblastoma: a patient with germline POLE deficiency treated with checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov* 2016; 6(11): 1230–1236. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0575.
15. Akasaki Y, Kikuchi T, Homma S et al. Phase I/II trial of combination of temozolomide chemotherapy and immunotherapy with fusions of dendritic and glioma cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65(12): 1499–1509. doi: 10.1007/s00262-016-1905-7.
16. Sterba J, Pavelka Z, Slampa P. Concomitant radiotherapy and metronomic temozolomide in pediatric high-risk brain tumors. *Neoplasma* 2002; 49(2): 117–1120.

**TERAPIE** tv

**MEDICÍNA NA VLASTNÍ OČI**

**STUDIO MEDICÍNA**  
Diskusní pořad o otázkách zdravotní péče v ČR

**FORUM Z**  
Interview s klíčovými hráči zdravotního systému

**AKTUÁLNÍ PŘÍSPĚVKY**  
Kongresové zpravodajství pro odbornou veřejnost

**HLEDÁ SE ČESKÁ VĚDA. ZN.: SVĚTOVÁ!**  
Představení nadějných projektů, na kterých pracují čeští vědci

**ŽIVOT S DIAGNÓZOU**  
Nemoc a její léčba primárně očima pacienta

[www.terapie.tv](http://www.terapie.tv)



Úhrada od  
**1.1.2019**

## 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)  
vrožený i adaptivní  
imunitní systém<sup>3-5</sup>

Míra objektivní  
odpovědi na léčbu

51 % u dosud  
neléčených  
pacientů<sup>2</sup>

• (n=20; 95% CI: 35 – 68)

33 % u předléčených  
pacientů<sup>2</sup>

• (n=29; 95% CI: 23 – 44)

Dlouhodobá odpověď  
na léčbu

u 73 % dosud neléčených pacientů  
s odpovědí trvá odpověď  
alespoň 6 měsíců<sup>2</sup>

• (95 % CI: 46 – 88)

u 67 % předléčených pacientů  
s odpovědí trvá odpověď  
alespoň 24 měsíců<sup>2</sup>

• (95 % CI: 46 – 81)

Zařazování pacientů do studie (kohorty B)  
s léčbou avelumabem v 1. linii stále pokračuje<sup>6</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 progresu onemocnění nebo nepřijatelné 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 %). **Závažnými 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. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného 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 seznámte 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=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2016/12/human_orphan_001884.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b). 2. BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumab) SPC. Datum revize textu: 08/2018. 3. 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. 4. Hamilton G et al. Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(4):515–523. 5. 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. 6. Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). Aktualizováno: listopad 2017 společnosti EMD Serono. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02155647>. 7. dostupné na: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-cen-a-uhrad-lp-pzlu-k-1-1-2019>

# Aktuality z odborného tisku

## Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma

Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al.

*N Engl J Med* 2018; 379(1): 54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002.



Kabozantinib inhibuje tyrozinkinázy receptorů vaskulárních endoteliálních růstových faktorů 1, 2 a 3, MET a AXL, které se podílejí na progresi hepatocelulárního karcinomu (hepatocellular carcinoma – HCC) a na vývoji rezistence na sorafenib, standardní počáteční léčbu pokročilého onemocnění. Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III hodnotila léčbu kabozantinibem ve srovnání s placebem u dříve léčených pacientů s pokročilým HCC. Celkem 707 pacientů bylo náhodně rozděleno v poměru 2 : 1 k léčbě kabozantinibem (60 mg/1× denně) nebo placebem. Zařazeni byli nemocní v předchozím léčení sorafenibem, kteří měli progresi onemocnění po alespoň jedné systémové léčbě HCC. Bylo prokázáno signifikantně delší celkové přežití (overall survival – OS) při léčbě kabozantinibem než u placeba. Průměrné OS bylo 10,2 měsíce s kabozantinibem a 8,0 měsíce s placebem (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,92; p = 0,005). Medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) onemocnění byl u pacientů léčených kabozantinibem 5,2 měsíce a 1,9 měsíce u placeba (HR 0,44; 95% CI 0,36–0,52; p < 0,001); objektivní odpověď byla 4 vs. < 1 % (p = 0,009). Nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 se vyskytly u 68 % pacientů ve skupině léčené kabozantinibem a 36 % ve skupině s placebem. Nejčastěji se objevily palmo-plantární erytrodyzestezie, hypertenze, únava a průjem. U pacientů s dříve léčeným pokročilým HCC vedla léčba s kabozantinibem k delšímu OS a PFS než při podávání placeba.

## Updated Results of the BEACON CRC Safety Lead-In: Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab for BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer

Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al.

*J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 4): abstr. 688.



Mutace *BRAFV600E* se vyskytuje u 10–15 % pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (colorectal carcinoma – CRC) a znamená špatnou prognózu tohoto onemocnění. BEACON CRC je tříramenná studie fáze III s terapeutickou trojkombinací inhibitorem BRAF encorafenibem (ENCO) + MEK inhibitorem binimetinibem (BINI) a anti EGFR protilátkou cetuximabem (CETUX) v porovnání s podáním ENCO + CETUX vs. kontrolní rameno (irinotekan/FOLFIRI + CETUX) u nemocných s *BRAFV600E* metastatickým CRC v 2. nebo 3. linii léčby. Nemocní byli léčeni terapií ve složení ENCO 300 mg 1× denně + BINI 45 mg 2× denně + CETUX standardní týdenní dávka. Mezi 30 pacienty měl jeden nemocný mutaci *BRAFnonV600E* a nebyl zahrnut do analýz účinnosti. Medián doby sledování byl 18,2 měsíce. Objektivní odpověď a medián přežití bez progresu zůstávají nezměněny dle předchozích výsledků (celková četnost odpovědí 48 %; 95% CI 29,4–67,5; přežití bez progresu 8,0 měsíce; 95% CI 5,6–9,3 měsíce). Medián celkového přežití byl 15,3 měsíce (95% CI 9,6 měsíce – nebylo dosaženo). Nejčastější stupeň toxicity 3–4 byla únava, anémie, elevace kreatinfosfokinázy, aspartát-aminotransferáza a infekce močových cest. Závěrem autoři uvádí, že v této studii došlo k prodloužení mediánu přežití bez progresu a nyní i mediánu celkového přežití oproti historickým datům pro aktuální standardní možnosti péče.

## CCTG CO.26 trial: a Phase II Randomized Study of Durvalumab Plus Tremelimumab and Best Supportive Care Versus BSC Alone in Patients with Advanced Refractory Colorectal Carcinoma

Chen E, Jonker DJ, Kennecke HF et al.

*J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 4): abstr. 481.



Durvalumab (D) je humánní monoklonální protilátka, která inhibuje vazbu PD-L1 na jeho receptor. Tremelimumab (T) je pak monoklonální protilátka namířená proti proteinu 4 cytotoxického T lymfocyty (CTLA-4). Cílení na PD-L1 a CTLA-4 může mít synergickou aktivitu protinádorového působení. Tato studie hodnotila, zda kombinace PD-L1 a CTLA-4 inhibice vede ke zlepšení přežití nemocných oproti nejlepší podpůrné péči (best supportive care – BSC) u refrakterního kolorektálního karcinomu (colorectal carcinoma – CRC). Pacienti s pokročilým CRC byli náhodně rozděleni 2 : 1 do ramene kombinace D + T a do ramene s BSC, poté co selhaly všechny standardní režimy obsahující fluoropyrimidin, irinotekan a oxaliplatinu (a inhibitor EGFR v případě *RASwt*). Byla



akceptována i předchozí terapie anti-VEGF nebo TAS-102. Studiová léčba sestávala z podání durvalumabu v dávce 1 500 mg den 1 každých 28 dní a tremelimumabu v dávce 75 mg den 1, čtyři cykly. V období 2016–2017 bylo randomizováno 179 nemocných, nebyl zařazen žádný pacient se známým defektem mismatch repair. Medián sledování byl 15,2 měsíce, medián celkového přežití byl 6,6 měsíce pro D + T a 4,1 měsíce pro BSC ( $p = 0,07$ ; HR 0,72; 90% CI 0,54–0,97). Přežití bez progresse bylo 1,8 měsíce a 1,9 měsíce resp. (HR 1,01; 90% CI 0,76–1,34;  $p = 0,97$ ). Míra kontroly nemoci byla 22,7 % u kombinace D + T a 6,6 % u BSC ( $p = 0,006$ ). Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly nejčastější v podobě bolestí břicha, únavy, lymfocytózy a eozinofilie v rameni D + T. Prodloužení celkového přežití v rameni D + T s dobrou tolerancí léčby ukazuje, že kombinace PD-L1 a CTLA-4 inhibice prodlužuje přežití u nemocných s pokročilým refrakterním CRC.

### Does a Longer Waiting Period after Neoadjuvant Radiochemotherapy Improve the Oncological Prognosis of Rectal Cancer? Three-Year Follow-Up Results of the GRECCAR-6 Randomized Multicenter Trial

Lefevre JH, Mineur L, Cachanado M et al.

*J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 4): abstr. 483.



Existují kontroverzní údaje o vlivu delší čekací doby mezi radiochemoterapií a resekci rektu pro karcinom na míru úplné patologické odpovědi (pathological complete response – pCR) (pCR = ypT0N0). Vliv na onkologickou prognózu je také neznámý. Ve studii GRECCAR6 – multicentrická, randomizovaná, otevřená, kontrolovaná studie fáze III – byli nemocní stadia cT3/T4 nebo s TxN+ tumory dle magnetické rezonance a/nebo endosonografie, kteří dostávali radiochemoterapii (45–50 Gy s intravenózním 5-fluoracilem nebo kapecitabinem), randomizováni do čekací doby 7 nebo 11 týdnů do operace rektu. V období 2012–2015 bylo zařazeno celkem 265 pacientů z 24 center. Celkem 253 nemocných podstoupilo resekci rektu. Míra pCR byla 17 % (43/253), 3leté celkové přežití (overall survival – OS) bylo 89 %. Tříleté přežití bez nemoci (disease-free survival – DFS) bylo 67,7 %. Skupina randomizace neměla žádný vliv na OS ( $p = 0,9486$ ) a DFS ( $p = 0,8672$ ), vzdálenou ( $p = 0,8589$ ) ani lokální ( $p = 0,5780$ ) recidivu. Pacienti s pCR měli vynikající prognózu s OS 94,5 vs. 87,9 % ve 3 letech ( $p = 0,232$ ) a DFS 89,6 vs. 63,4 % ( $p = 0,0025$ ). Čekání delší o 4 týdny po radiochemoterapii do operace nemá žádný vliv na onkologické výsledky léčby T3/T4 karcinomu rektu.

### Sequential Versus Combination Therapy of Metastatic Colorectal Cancer Using Fluoropyrimidines, Irinotecan, and Bevacizumab: a Randomized, Controlled Study – XELAVIRI (AIO KRK0110)

Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al.

*J Clin Oncol* 2019; 37(1): 22–32. doi: 10.1200/JCO.18.00052.



Studie XELAVIRI zkoumala optimální léčbu u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinodem. Byla testována noninferiorita iniciální léčby fluoropyrimidin + bevacizumab s následným přidáním irinotekanu po první progresi (rameno A) vs. kombinace fluoropyrimidin + irinotecan + bevacizumab (rameno B) v randomizované kontrolované studii fáze III v poměru 1 : 1. Celkem bylo hodnoceno 421 pacientů (rameno A,  $n = 212$ ; rameno B,  $n = 209$ ). Medián věku byl 71 a 69 let. Pacienti s nádory RAS/BRAFwt profitovali z iniciálně kombinované chemoterapie (HR 0,61; 90% CI 0,46–0,82;  $p = 0,005$ ), zatímco pacienti s RAS mutovanými tumory (HR 1,09; 90% CI 0,81–1,46;  $p = 0,58$ ) neprofitovali. Noninferiorita sekvenční eskalační terapie ve srovnání s počáteční kombinovanou chemoterapií nebyla prokázána (HR 0,86; 90% CI 0,73–1,02). Stav RAS se zdá být v této strategii důležitý, neboť efekt léčby pacientů s iniciálně kombinovanou terapií byl zřetelně lepší u nádorů RAS/BRAFwt, zatímco sekvenční eskalace chemoterapie poskytuje srovnatelné výsledky u pacientů i s mutovaným typem RAS.

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

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

# 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 nový typ léků, které dají pacientům naději. Nakonec bude náš úspěch měřen jedinou věcí: jak dokážeme změnit životy pacientů.

# Onkologie v obrazech

## Efekt radioterapie u inoperabilního karcinomu kůže

### Čoupková I.

Klinika radiační onkologie Masarykův onkologický ústav, Brno  
LF MU, Brno

Osmasedmdesátiletý polymorbidní pacient se spinocelulárním karcinomem na pravém spánku T2N0M0, stav po excizi v září 2017, histologicky dobře diferencovaný spinaliom, úplnost excize nebylo možné jednoznačně posoudit. V červnu 2018 zjištěna recidiva, histologicky ověřená, klinicky rozměrný exulcerovaný krvácející tumor průměru 6 cm (obr. 1), spádové lymfatické uzliny nehmavné,

chirurgické řešení nemožné, indikována radioterapie (RT).

Proběhly 2 série RT na rentgenovém přístroji (39 Gy + 17 Gy). V 1. sérii RT došlo ke kontaminaci nekrotizujícího tumoru červy (obr. 2). Měsíc po ukončení 1. série RT bylo dosaženo výrazné regrese nádoru (obr. 3). Měsíc po ukončení 2. série RT zůstává v místě původního tumoru drobná krusta (obr. 4).



MUDr. Irena Čoupková  
Klinika radiační onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: icoupkova@mou.cz

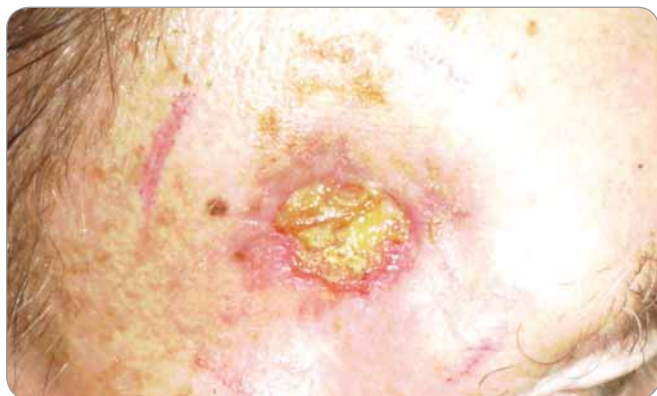
Obdrženo/Submitted: 6. 11. 2018



Obr. 1. Recidiva exulcerovaného spinaliomu v pravé spánkové krajině.



Obr. 2. Kontaminace nekrotizujícího tumoru červy po 7. frakci radioterapie.



Obr. 3. Regrese nádoru 1 měsíc po ukončení 1. série radioterapie.



Obr. 4. Výsledná regrese nádoru 1 měsíc po ukončení 2. série radioterapie.

# 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  
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha  
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava  
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc  
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava  
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

#### 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

prof. 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, M.D., Rome  
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul  
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno  
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava  
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc  
prof. MUDr. Beata 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 2019 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>; případně dotazy směřujte na e-mail [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz)  
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz).

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

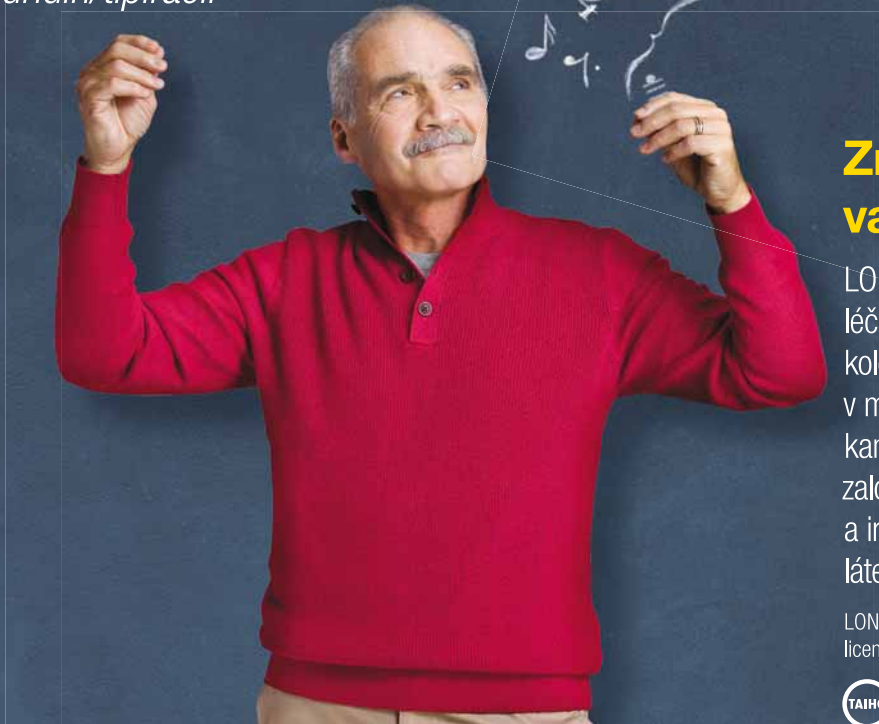
Toto číslo vychází 15. 2. 2019



# Léčba předléčených pacientů s mCRC

## Více času na zážitky

**Lonsurf®**  
trifluridin/tipiracil



### Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

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

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



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



**Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®:** ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**SLOŽENÍ\*:** Lonsurf 15 mg/6.14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6.14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8.19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8.19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE\*:** Léčba dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ\*:** *Dávkování:* Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m<sup>2</sup>/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávkování přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávkování jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: jsou povoleny 3 snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE\*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ\*:** Útlum kostní dřevě. Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10<sup>9</sup>/l, počet trombocytů < 75 × 10<sup>9</sup>/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita:* antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s vyhozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie:* doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Intolerance laktosy:* Přípravek Lonsurf obsahuje laktosu. **INTERAKCE\*:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA\* TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ\*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE\*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE\*:** Během léčby může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, infekce horních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, monocytóza, hypalbuminemie, insomnie, dysgeuzie, periferní neuropatie, závrat, bolest hlavy, zčervenání, dušnost, kašel, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střevní infekce, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, infekce dásní, herpes zoster, tinea pedis, kandidóza, bakteriální infekce, infekce, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypestezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, konjunktivitida, suché oči, vertigo, ušní diskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukální polyp, krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, pocit tíhy, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Post-marketingové zkušenosti:* hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění u pacientů v Japonsku. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\* VLASTNOSTI\*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidu založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ\*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ\*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu:** 08/2017. **Registrační číslo:** EU/1/16/1096/001-006. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Přípravek je k dispozici v lékárnách. **Další informace** lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, [www.servier.cz](http://www.servier.cz)

\* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

# OPDIVO® – imunoterapie, která dává šanci více pacientům

# OPDIVO® (nivolumab)



## ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**Název přípravku:** OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **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 postižením 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; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. **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 a způsob podání:** \* **Monoterapie:** buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace) nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom); u adjuvantní léčby melanomu 3 mg/kg i.v. infuzí (60 min) každé 2 týdny. **Kombinace s ipilimumabem:** **Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max. 12 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **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. 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se dávka kortikosteroidů snižuje postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo 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, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním 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, anemie, hyperkalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, 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. **Nedostupná balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce, 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/11/15/1014/001-002. Datum poslední revize textu: leden 2019. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii, pokročilý renální karcinom v monoterapii, nemalobuněčný karcinom plic a klasický Hodgkinův lymfom.

**Název přípravku:** YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Ipilimumabum 5 mg v 1 ml koncentrátu. **Terapeutické indikace:** \* **Melanom:** Monoterapie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších; v kombinaci s nivolumabem léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Renální karcinom (RCC):** v kombinaci s nivolumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. **Dávkování a způsob podání:** \* **Melanom:** **Monoterapie:** Indukční režim: 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. **Kombinace s nivolumabem:** 3 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (90 min) s 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab v monoterapii i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **RCC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. U kombinované léčby léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolice, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinopatii považovat za zánětlivé a související s ipilimumabem. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Použití antikoagulancií zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se souběžnou léčbou antikoagulancií musí být pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Ipilimumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky:** \* **Velmi časté:** snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, vyrážka, svědění, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, v kombinaci s nivolumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšení AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, dále hyperglykémie, hypoglykémie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, hypokalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie. **Další nežádoucí účinky – 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. **Dostupná balení:** 10 ml nebo 40 ml koncentrátu v injekční lahvičce, 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum poslední revize textu:** leden 2019. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii.

Výdej těchto léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis. Dříve, než je předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění příslušného Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o těchto přípravcích jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, [www.b-ms.cz](http://www.b-ms.cz).

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

1506CZ1900188-01, datum schválení 21. 1. 2019

