

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

MikroRNA v mozkomíšním moku jako biomarkery u pacientů s nádory mozku

Prevalence symptomů úzkosti a deprese a jejich vliv na kvalitu života u pacientů v paliativní onkologické léčbě – projekt PALINT

Neoadjuvantní užití hypertermické izolované perfuze končetiny v léčbě nediferencovaného vřetenobuněčného sarkomu dolní končetiny s dosažením kompletní patologické odpovědi



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.

Izolovaná hypertermická perfuze končetiny

V tomto čísle našeho časopisu můžete najít kazuistiku o využití izolované hypertermické perfuze (isolated limb perfusion – ILP) v neadjuvantním režimu pro primárně inoperabilní sarkom končetiny.

Vzhledem k tomu, že ILP je metoda, které jsem i já věnoval část svého života, rád bych připojil krátký komentář.

Nejedná se o žádný nový objev, metoda vznikla v 50. letech a již celkem dlouhou dobu je její metodika poměrně dobře standardizována, i když v technice jsou mezi jednotlivými pracovišti mnohdy výrazné rozdíly.

Jakkoliv se nejedná o metodu novou, její samotná realizace je poměrně náročná na vybavení, organizaci a v neposlední řadě je i v našich podmínkách finančně nevýhodná.

Díky tomu je tato metoda stále relativně málo známá, a tudíž lze předpokládat, že mnohým pacientům, kteří by z ní mohli profitovat, není včas nabídnuta.

ILP je nejčastěji používána při mnohočetném končetinovém relapsu melanomu při nepřítomnosti vzdálené diseminace. Hlavním limitujícím faktorem v této indikaci je lokalizace postižení. Pokud postižení zasahuje nad linii efektivní izolace (tedy obvykle maximálně do 2/3 stehna nebo paže), pak není možné účinné ovlivnění všech metastáz a výkon pochopitelně ztrácí smysl. To je také nejčastějším důvodem pro odmítnutí pacienta, přičemž definitivní rozhodnutí musí být na chirurgovi, který se perfuzemi zabývá.

Méně častou, ale možná zajímavější indikací je použití v neadjuvantním režimu. V tomto režimu může být významnou pomocí při terapii jak primárně roz-

sáhlých končetinových melanomů, tak i dalších lokálně pokročilých nádorů na končetině. Velmi dobré výsledky s kompletními regresemi jsou referovány pro Merkelův karcinom, Kaposiho sarkom nebo rozsáhlé spinocelulární karcinomy. U sarkomů je obvykle dosahováno regrese, která umožní končetinu zachovou operaci.

Je třeba se nicméně zmínit i o problémech, které ILP přináší. Jsou to v první řadě organizační obtíže – nutnost mimořádného oběhu, který lze řešit úzkou spoluprací s kardiologií (touto cestou jsme do letošního roku postupovali v Masarykově onkologickém ústavu) nebo specializovaným přístrojem – momentálně je možné tento přístroj používat i pro hypertermickou peritoneální chemoterapii (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC). Na rozdíl od HIPEC se ovšem nelze obejít bez perfuzionisty. Dále je nutné zajištění monitorace leaku, což v ideálním případě vyžaduje intenzivní spolupráci s nukleární medicínou.

Je zajímavé, že se objevila i metoda, snažící se obejít složité technické řešení, konkrétně se jednalo o metodu izolované hypoxické infuze, která nevyžaduje mimotělní oběh, oxygenátor ani relativně náročný chirurgický výkon. O tom, že tento postup nebyl ideální, svědčí mimo jiné i to, že nikdy nepřekročil hranice svého domovského ústavu.

V klasické indikaci – tedy při terapii mnohočetného končetinového relapsu, se v současnosti objevují pochybnosti o účelnosti metody v situaci, kdy existují možnosti účinné biologické terapie, která začíná mít podobná procenta objektivních odpovědí jako ILP, tedy 80–90 %.

Prozatím platí, že při postiženích, která jsou perfuzí dobře ovlivnitelná, je tato metodou první volby a biologická terapie zůstává vyhrazena po selhání ILP. V budoucnu se pochopitelně může situace částečně obrátit.

Zajímavá je i otázka adjuvantního použití ILP. U melanomu bylo adjuvantní použití testováno bez průkazu benefitu pro pacienty, teoreticky zůstává možnost adjuvantního použití u Merkelova karcinomu, kde může být účinnější než adjuvantní radioterapie.

Do popředí nyní vystupují neoadjuvantní indikace, přesně v duchu komentované kazuistiky. Bohužel právě tato možnost je zhusta opomíjena a domníváme se, že důslednější využívání ILP v těchto indikacích by mohlo významně snížit množství amputačních výkonů především pro sarkomy měkkých tkání. Pracoviště, která se mohou chlubit skutečně vysokými počty těchto výkonů (např. onkologický ústav v Padově), udávají snížení množství amputací o více než polovinu.

Byl bych rád, kdyby tento můj komentář, a především samotná kazuistika, přispěly k všeobecnému povědomí o této metodě v široké onkologické obci a k vědomí, že pacienty s podobným postižením je zapotřebí včas odeslat na pracoviště touto metodou disponující, a to i při vědomí, že část pacientů může být odmítnuta, neboť skutečně odpovědnou rozvahou o možném přínosu metody může učinit pouze chirurg, který se touto metodou dlouhodoběji zabývá.

*doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
Klinika operační onkologie,
Masarykův onkologický ústav, Brno*

- 1 Účinnost u celé řady méně častých mutací¹
- 2 Možnost snížení dávky při zachování účinnosti²⁻⁷
- 3 Účinnost u mozkových metastáz⁸
- 4 Pozitivní vliv na příznaky nádorového onemocnění a kvalitu života^{9,10}
- 5 Vyšší účinnost oproti erlotinibu u skvamózního karcinomu^{7*}
- 6 Bez omezení následných možností léčby¹¹⁻¹³
- 7 Delší PFS oproti chemoterapii v 1. linii léčby^{4,14}
- 8 Delší OS u del19 oproti chemoterapii^{4,12,14-16}
- 9 Ireverzibilní blokáda receptorů rodiny ErbB prokázána ve 2 globálních srovnávacích studiích^{4,6,11,12,14,17-20}
- 10 Vyšší účinnost oproti gefitinibu^{6**}



DŮVOD 10

GIOTRIF®

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

ve srovnání s TKI 1. generace gefitinibem⁶

* = 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 afatinibi dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě • dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI; • dospělých pacientů 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 antiidiaroiik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antiidiaroiika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antiidiaroiika musí mít pacienti pohotovost 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 přípravkem Giotrif byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči přípravku Giotrif byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně rifonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, neflavinu, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné indukory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo třezalky tečkované a dalších) mohou snížit expozici přípravku Giotrif. **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 nezáhodoucí příhody ve vztahu ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronchie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily 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 uchování:** 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 EU/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.**

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

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

Obsah | Contents

Editorial	165
PŘEHLEDY REVIEWS	
Association of TNF-α -308G>A Polymorphism with Susceptibility to Cervical Cancer and Breast Cancer – a Systematic Review and Meta-analysis	170
Asociace TNF- α -308G>A polymorfizmu s citlivostí na karcinom děložního čípku a prsu – systematický přehled a metaanalýza Farbod M., Karimi-Zarchi M., Heiranizadeh N., Seifi-Shalamzari N., Akbarian-Bafghi M. J., Jarahzadeh M. H., Neamatzadeh H.	
MikroRNA v mozkomíšním moku jako biomarkery u pacientů s nádory mozku	181
MicroRNAs in Cerebrospinal Fluid as Biomarkers in Brain Tumor Patients Kopková A., Šána J., Večeřa M., Fadrus P., Lipina R., Smrčka M., Lojová M., Slabý O.	
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Sledování prognózy HPV pozitivních a negativních orofaryngeálních karcinomů v závislosti na léčebné modalitě	187
Prognosis of HPV-Positive and -Negative Oropharyngeal Cancers Depends on the Treatment Modality Horáková Z., Slávik M., Veselý K., Budíková M., Kostřica R., Binková H.	
Nanočásticemi modifikovaný apoferritinový nanotransportér pro cílený transport cytostatik	197
Nanoparticle-Modified Apoferritin Nanotransfer for Targeted Cytostatic Transport Čížek M., Gargulák M., Sehnal K., Uhlířová D., Staňková M., Dočekalová M., Ruttkey-Nedecký B., Zídková J., Kizek R.	
Prevalence symptomů úzkosti a deprese a jejich vliv na kvalitu života u pacientů v paliativní onkologické léčbě – projekt PALINT	201
Prevalence of Anxiety and Depression and Their Impact on the Quality of Life of Cancer Patients Treated with Palliative Antineoplastic Therapy – Results of the PALINT Trial Světílková L., Sláma O., Světílk M., Pochop L., Šedo J., Alexandrová R., Bílek O., Vyzula R.	
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Rhabdomyosarcoma of the Gluteus Maximus – Case Report, Review of Literature and Emerging Therapeutic Targets	208
Rhabdomyosarkom gluteus maximus – kazuistika, přehled literatury a terapeutické cíle Meshram G. G., Kaur N., Hura K. S.	
Neoadjuvantní užití hypertermické izolované perfuze končetiny v léčbě nediferencovaného vřetenobuněčného sarkomu dolní končetiny s dosažením kompletní patologické odpovědi	211
Neoadjuvant Hyperthermic Isolated Limb Perfusion in Treatment of Undifferentiated Spindle Cell Sarcoma of Lower Limb with Achieved Complete Pathologic Response Vočka M., Špaček M., Matějovský Z., Trnka J., Hodková G., Skibová D., Zogala D., Lindner J., Petruželka L.	

Úhrada od
1.1.2019

BAVENCIO[®] (avelumab) je **PRVNÍ A JEDINOU** schválenou imunoterapií pro pacienty s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk (mMCC)^{1,2}

V preklinických
modelech ovlivňuje
BAVENCIO[®] (avelumab)
vrozený i adaptivní
imunitní systém³⁻⁵

**Míra objektivní
odpovědi na léčbu**

**51 % u dosud
neléčených
pacientů²**

• (n=20; 95% CI: 35 – 68)

**33 % u předléčených
pacientů²**

• (n=29; 95% CI: 23 – 44)

**Dlouhodobá odpověď
na léčbu**

**u 73 % dosud neléčených pacientů
s odpovědí trvá odpověď
alespoň 6 měsíců²**

• (95 % CI: 46 – 88)

**u 67 % předléčených pacientů
s odpovědí trvá odpověď
alespoň 24 měsíců²**

• (95 % CI: 46 – 81)

**Zařazování pacientů do studie (kohorty B)
s léčbou avelumabem v 1. linii stále pokračuje⁶**

Zkrácená informace o přípravku BAVENCIO[®] (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 nepříjemné toxicity. Pacienti musí být před prvními 4 infuzemi přípravku BAVENCIO premedikováni pomocí antihistaminika a paracetamolu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky stupně ≥ 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. 2. BAVENCIO[®] (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-pzlu-k-1-1-2019>

Primární intrakraniální sarkomy, myxoidní meningeální sarkom – kazuistika a přehled literatury	214
Primary Intracranial Sarcomas, Myxoid Meningeal Sarcoma – a Case Report and Literature Review Vrána D., Kalita O., Hrabálek L., Matzenauer M., Bartoušková M., Rušarová N., Tučková L., Sedláčková L.	
SDĚLENÍ REPORTS	
Osamelosť pacientov v predterminálnom a terminálnom štádiu nádorovej choroby, sociálny rozmer zomierania	220
The Loneliness of Patients in the Pre-Terminal and Terminal Stages of Cancer, the Social Dimension of Dying Bencova V.	
Současný FIGO staging karcinomu děložního hrdla a léčba jednotlivých stadií	224
Current FIGO Staging for Carcinoma of the Cervix Uteri and Treatment of Particular Stages Sehnal B., Kmoníčková E., Sláma J., Tomancová V., Zikán M.	
AKTUALITY V ONKOLOGII ONCOLOGY HIGHLIGHTS	
Kazuistika pacientky s prognosticky nepříznivým metastatickým kolorektálním karcinomem léčené trifluridin/tipiracilem – příklad úspěšné multioborové spolupráce	232
Bencsiková B., Sirotek L., Feranec R., Fiala L., Ondrák M., Staník M., Macík D., Suškevičová E.	
AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU REPORTS FROM THE LITERATURE	237

Association of TNF- α -308G>A Polymorphism with Susceptibility to Cervical Cancer and Breast Cancer – a Systematic Review and Meta-analysis

Asociace TNF- α -308G>A polymorfizmu s citlivostí na karcinom děložního čípku a prsu – systematický přehled a metaanalýza

Farbod M.¹, Karimi-Zarchi M.^{2,3}, Heiranizadeh N.⁴, Seifi-Shalamzari N.⁵, Akbarian-Bafghi M. J.⁶, Jarahzadeh M. H.⁷, Neamatzadeh H.^{8,9}

¹ Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Abortion Research Center, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Department of Surgery, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁵ Department of Emergency Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

⁶ Department of Healthcare Management, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

⁷ Department of Anesthesiology and Critical Care, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁸ Department of Medical Genetics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁹ Mother and Newborn Health Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Summary

Background: To date, several studies have been carried out on the association of TNF- α -308G>A with the risk of cervical cancer (CC) and breast cancer (BC). However, their conclusions were not consistent. Thus, we performed a comprehensive meta-analysis to evaluate the association more precisely from all eligible case-control studies. **Methods:** We searched the PubMed, Google Scholar and Cochrane Library databases systematically to identify relevant studies up to 1 February 2019. The pooled odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) was calculated using a fixed- or random-effects model. **Results:** A total of 40 case-control studies including 20 studies with 4,780 cases and 4,620 controls on CC and 20 studies with 12,390 cases and 14,910 controls on BC were selected in this meta-analysis. The pooled results showed that the TNF- α -308G>A polymorphism was significantly associated with an increased risk of CC (A vs. G: OR 1.277; 95% CI 1.104–1.477; $P = 0.001$; AA vs. GG: OR 1.333; 95% CI 1.062–1.674; $P = 0.013$; AG vs. GG: OR 1.307; 95% CI 1.064–1.605; $P = 0.011$; and AA + AG vs. GG: OR 1.324; 95% CI 1.104–1.587; $P = 0.002$) and BC (AA vs. AG + GG: OR 0.094; 95% CI 0.058–0.152; $P \leq 0.001$). In the stratified analyses by ethnicity, the TNF- α -308G>A polymorphism was significantly associated with the risk of CC (in Caucasians and Africans) and BC (Caucasians and Asians). **Conclusion:** Our findings showed that TNF- α -308G>A polymorphism may be a risk factor for cervical cancer and breast cancer overall and by ethnicity.

Key words

cervical cancer – breast cancer – TNF- α gene – polymorphism – meta-analysis

The authors would like to thank Sahel Khajehnoori from the Mother and Newborn Health Research Center for assisting in the revision of this paper.

Autoři děkují Sahel Khajehnoori z Mother and Newborn Health Research Center za pomoc při revizi článku.

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

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

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

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



Prof. Mojgan Karimi-Zarchi, M.D.
Abortion Research Center
Yazd Reproductive Sciences Institute
Shahid Sadoughi University
of Medical Sciences
Yazd, Iran
e-mail: mk.zarchi55@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 10. 2. 2019

Accepted/Přijato: 5. 3. 2019

doi: 10.14735/amko2019170

Souhrn

Výhodiska: Bylo provedeno několik studií týkajících se souvislosti TNF- α -308G>A s rizikem karcinomu děložního čípku (cervical cancer – CC) a prsu (breast cancer – BC). Nicméně jejich závěry nebyly konzistentní. Proto jsme provedli komplexní metaanalýzu, aby bylo možné souvislost shodněji zhodnotit ze všech příslušných případových kontrolních studií. **Metody:** Do 1. února 2019 jsme systematicky prohledali PubMed, Google Scholar a databázi Cochrane Library. Míra rizika (OR) s 95% intervalem spolehlivosti (CI) byla vypočtena pomocí modelu s pevnými nebo náhodnými efekty. **Výsledky:** V této metaanalýze bylo vybráno celkem 40 případových studií zahrnujících 20 studií s 4 780 případy a 4 620 kontrolami na CC a 20 studií s 12 390 případy a 14 910 kontrolami na BC. Souhrnné výsledky ukázaly, že TNF- α -308G>A polymorfismus byl významně spojen se zvýšeným rizikem CC (A vs. G: OR 1,277; 95% CI 1,104–1,477; $p = 0,001$; OR 1,333; 95% CI 1,062–1,674; $p = 0,013$; AG vs. GG: OR 1,307; 95% CI 1,064–1,605; $p = 0,011$ a AA + AG vs. GG: 95% CI 1,104–1,587; $p = 0,002$) a BC (AA vs. AG + GG: OR 0,094; 95% CI 0,058–0,152, $p \leq 0,001$). Ve stratifikovaných analýzách podle etnicity byl polymorfismus TNF- α -308G>A významně spojen s rizikem CC (u kavkazské a africké populace) a BC (u bělochů a Asiatů). **Závěr:** Naše výsledky ukázaly, že polymorfismus TNF- α -308G>A může být rizikovým faktorem karcinomu děložního čípku a BC v závislosti na etnicitě.

Klíčová slova

karcinom děložního čípku – karcinom prsu – gen TNF- α – polymorfismus – metaanalýza

Introduction

There has been a progressive increase in the incidence and mortality of gynaecological cancers and breast cancer (BC). BC and cervical cancer (CC) are the first and second most common malignancies, respectively, in women [1–3]. Moreover, BC and CC rank as the first (15.0%) and fourth (6.6%) leading causes, respectively, of female cancer deaths worldwide [4,5]. In 2017, 255,180 new BC cases and 41,070 BC deaths were estimated to have occurred in the United States [4,6]. In the same year, 12,820 new CC cases were diagnosed and 4,210 CC deaths were estimated in the US. BC and gynaecological cancers are known to be of multifactorial aetiology. Nulliparity, childbearing age, HPV infection, environment and lifestyle are the most well-established risk factors for BC and gynaecological cancers [7].

Epidemiological and clinical data show that the development of cancer is a multifactorial process [8]. Genetic risks of gynaecological cancers and BC have attracted increasing concern in research on the gene variations involved in immune systems and inflammatory pathways [9]. However, the exact mechanism of BC and/or CC is still largely unexplored. In past decades, apart from genetic variations that have raised major concerns in cancer biology, the role of inflammation factors such as tumour necrosis factor- α (TNF- α) has been widely researched in the aetiology of cancer [10,11]. The human TNF- α gene located on chromosome 6p21.3 contains 8 exons and encodes 382 amino

acid proteins, in which -308G>A and -238 G>A are the most common polymorphisms [12,13]. TNF- α is a potential pro-inflammatory cytokine, which plays a critical role in a wide range of inflammatory, autoimmune and malignant diseases. To date, more and more studies indicate that TNF- α polymorphisms, especially the -308G>A polymorphism, are associated with gynaecological cancers and BC.

To date, several case-control studies have been performed to investigate the association of TNF- α -308G>A polymorphism with the risk of CC and BC. However, their results are still inconclusive and controversial. These different results may be due to differences in ethnic background, sample size and lifestyle and other factors. Thus, a meta-analysis with a large sample size should be performed to clarify the role of TNF- α -308G>A polymorphism in CC and BC. Therefore, we performed this meta-analysis on all the eligible case-control studies to make a more accurate assessment of the associations.

Materials and methods

Search strategy

We searched the PubMed, Google Scholar, EBSCO, EMBASE, Web of Science, Islamic World Science Citation Center (ISC), Scientific Information Database (SID), Wanfang, Ovid, Weipu and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases for all articles on the association of the TNF- α -308G>A polymorphism in CC and BC risk up to 1 February

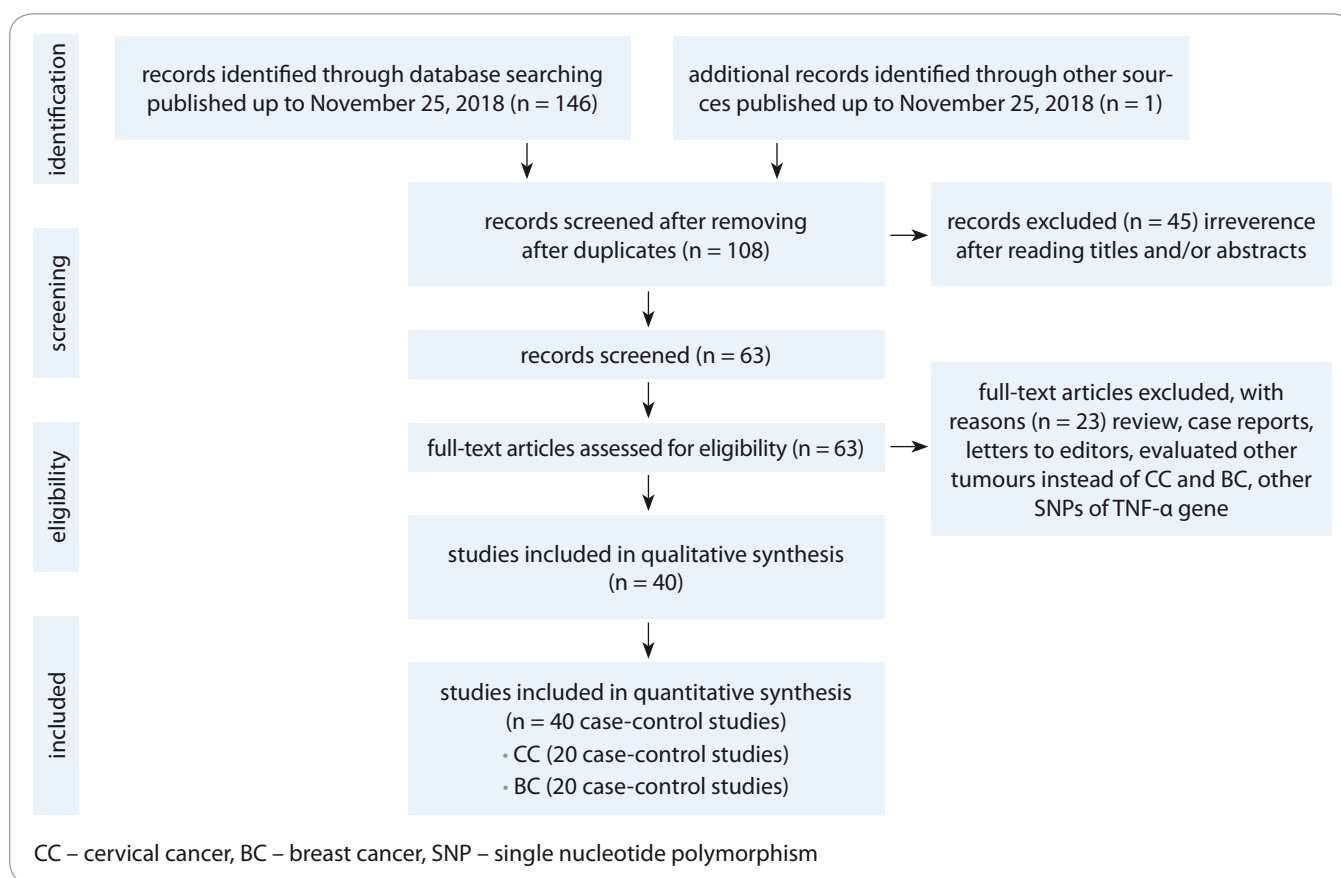
2019. We used the following key words and terms for the research: ('Breast cancer' or 'Breast Carcinoma') and ('Cervical Cancer' or 'Cervical Carcinoma' or 'Cervical tumour' or 'Uterine Cervix Cancer') and ('Tumour Necrosis Factor' or 'TNF- α ' or 'Cachexin' or 'Cachectin') and ('TNF-308G>A' OR 'rs1800629' or 'c.-488G>A'). In addition, the reference lists of all eligible studies, reviews and previous meta-analyses were also manually screened for additional or missing potential studies. The search was performed without language limitations.

Eligibility criteria

The inclusion criteria of studies in our meta-analysis were as follows: 1) studies with case-control or cohort design; 2) studies that evaluated the association of the TNF- α -308G>A polymorphism with CC and BC risk; and 3) studies with sufficient data to estimate the odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). Accordingly, the major exclusion criteria were: 1) studies on male BC; 2) case-only studies or no control group was included; 3) family-based and or linkage studies; 4) studies lacking sufficient published data; 5) case reports, reviews, abstracts, letters to editors and posters; 6) duplicates of previous studies.

Data extraction

Two reviewers extracted the data independently and carefully from the eligible studies using a standard protocol in accordance with inclusion criteria. Any disagreement between the included



Schema 1. Flow diagram of selecting eligible studies for the meta-analysis.

studies and the data was resolved by discussion among the authors and if a conflicting evaluation still existed another author was consulted to resolve the dispute. For each of the eligible case-control studies, we have collected the following data: first authors, year of publication, country, ethnicity (Caucasian, Asian, African and Mixed), source of healthy controls (hospital-based studies and population-based studies), number of cases and controls, the numbers of cases and controls for each genotype, Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) in controls and minor allele frequency (MAF).

Statistical analyses

Ethical approval was not required for this study, as it is a systematic review and meta-analysis. The OR and corresponding 95% CI were evaluated to estimate the association of TNF- α -308G>A polymorphism with the risk of CC and BC. The Ztest was used to assess the significance of the pooled OR, in which $P < 0.05$ was considered as statistically

significant. In this meta-analysis, the pooled ORs for TNF- α -308G>A polymorphism were performed under all five genetic models, i.e., allele (A vs. G), homozygote (AA vs. GG), heterozygote (AG vs. GG), dominant (AA + AG vs. GG) and recessive (AA vs. AG + GG), respectively. Between-study heterogeneity was analysed by a chi-squared-based Q-statistic test, in which the P -value < 0.05 was considered significant. In addition, we used the Higgins (I^2) test to assess the degree of between-study heterogeneity, in which the I^2 values of 25%, 50% and 75% were nominally considered low, moderate and high estimates, respectively. Accordingly, the pooled ORs were calculated using a fixed-effects model (Mantel-Haenszel method) (if $P > 0.05$ or $I^2 < 50\%$); otherwise, a random-effects model (DerSimonian-Laird method) was chosen (if $P < 0.05$ or $I^2 > 50\%$) based on the level of heterogeneity. For each study, the departure of the TNF- α -308G>A polymorphism frequencies in control groups from the

HWE was tested using the goodness-of-fit test (i. chi-square test), and deviation was considered when $P < 0.05$. We performed subgroup analysis according to ethnicity, source of controls (population-based or hospital-based), genotyping methods and HWE. The stability and reliability of the results were evaluated using a sensitivity analysis, in which one study was deleted each time and the analyses were repeated. In addition, a sensitivity analysis was performed by excluding those studies departing from the HWE. Publication bias was tested with the funnel plot and Egger's linear regression asymmetry test; $P < 0.05$ suggested statistically significant publication bias. All analyses were performed with the Comprehensive Meta-Analysis (CMA) 2.0 software (Biostat, USA). Two-sided P -values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

The selection process of eligible studies is shown in Schema 1. According to our

Tab. 1. Characteristics of the case-control studies included in the meta-analyses.

First Author	Country (ethnicity)	SOC	Genotyping method	Case/control	Cases			Controls			MAFs	HWE				
					Genotype	Allele	Allele	Genotype	Allele	Allele						
Cervical Cancer					GG	AG	AA	G	A	GG	AG	AA	G	A		
Jang 2001 [14]	Korea (Asian)	PB	PCR-RFLP	51/92	46	3	2	95	7	85	7	0	177	7	0.038	0.704
Calhoun 2002 [15]	USA (Caucasian)	HB	sequencing	127/107	91	27	9	209	45	73	30	4	176	38	0.177	0.678
Stanczuk 2003 [16]	Zimbabwe (African)	PB	ARMS-PCR	103/101	74	28	1	176	30	81	18	2	180	22	0.108	0.410
Gostout 2003 [17]	USA (Caucasian)	HB	sequencing	127/175	91	27	9	209	45	117	53	5	287	63	0.180	0.731
Duarte 2005 [18]	Portugal (Caucasian)	PB	PCR-RFLP	195/244	138	50	7	326	64	200	40	4	440	48	0.098	0.236
Deshpande 2005 [19]	USA (Caucasian)	HB	sequencing	258/411	188	54	16	430	86	297	100	14	694	128	0.155	0.130
Govan 2006 [20]	South Africa (African)	HB	ARMS-PCR	244/228	174	62	8	410	78	172	46	10	390	66	0.144	0.005
Kohaar 2007 [21]	India (Asian)	HB	PCR-RFLP	120/165	94	22	4	210	30	150	15	0	315	15	0.045	0.540
Wang 2009 [22]	China (Asian)	PB	TaqMan	456/800	386	67	3	839	73	666	126	8	1458	142	0.088	0.457
Singh 2009 [23]	India (Asian)	HB	PCR-RFLP	150/162	122	17	11	261	39	147	11	4	305	19	0.058	≤ 0.001
Ivansson 2010 [24]	Sweden (Caucasian)	PB	TaqMan	1263/552	891	340	32	2122	404	396	138	18	930	174	0.157	0.169
Zu 2010 [25]	China (Asian)	HB	PCR	83/91	30	50	3	110	56	66	16	9	148	34	0.186	≤ 0.001
Wang 2011 [26]	China (Asian)	PB	PCR	186/200	149	30	7	328	44	144	46	10	334	66	0.165	0.019
Zuo 2011 [27]	China (Asian)	HB	PCR-RFLP	239/110	158	81	0	397	81	83	25	2	191	29	0.131	0.941
Wang 2012 [28]	China (Asian)	HB	PCR-RFLP	285/318	247	30	8	524	46	274	35	9	583	53	0.083	≤ 0.001
Barbisan 2012 [58]	Argentina (Caucasian)	HB	PCR-RFLP	122/176	87	32	3	206	38	126	46	4	298	54	0.153	0.483
Badano 2012 [30]	Argentina (Caucasian)	HB	sequencing	56/113	44	10	2	98	14	101	12	0	214	12	0.053	0.551
Sousa 2014 [31]	Portugal (Caucasian)	PB	TaqMan	223/205	152	65	6	369	77	164	39	2	367	43	0.104	0.849
Zidi 2014 [32]	Tunisia (African)	HB	ARMS-PCR	130/260	55	33	43	143	117	141	35	84	317	203	0.390	≤ 0.001
Roszak 2015 [33]	Poland (Caucasian)	HB	HMR	362/399	217	123	22	557	167	263	125	11	651	147	0.184	0.397

SOC – source of controls, HB – hospital based, PB – population based, PCR – polymerase chain reaction, RFLP – restriction fragment length polymorphism, ARMS – amplification-refractory mutation system, SNP – single nucleotide polymorphism, HMR – high resolution melting, MAF – minor allele frequency, HWE – Hardy-Weinberg equilibrium

Tab. 1 – continuing. Characteristics of the case-control studies included in the meta-analyses.

First Author	Country (ethnicity)	SOC	Genotyping method	Case/control	Cases			Controls			MAFs	HWE				
					Genotype	Allele	Genotype	Genotype	Allele							
Breast Cancer																
Mestiri 2001 [34]	Tunisia (African)	PB	PCR-RFLP	243/174	167	53	23	387	99	117	53	4	287	61	0.175	0.480
Park 2002 [35]	Korea (Asian)	PB	PCR-RFLP	95/190	75	20	0	170	20	134	54	2	322	58	0.153	0.173
Giordani 2003 [36]	Italy (Caucasian)	PB	PCR-RFLP	125/100	104	19	2	227	23	84	15	1	183	17	0.085	0.721
Azmy 2004 [37]	UK (Caucasian)	HB	Sequencing	705/498	475	208	22	1158	252	313	167	18	793	203	0.204	0.458
Smith 2004 [38]	UK (Caucasian)	PB	ARMS-PCR	123/214	98	21	4	217	29	146	56	12	348	80	0.187	0.041
Kamali-Sarvestani 2005 [39]	Iran (Asian)	PB	ASO-PCR	223/235	192	31	0	415	31	203	32	0	438	32	0.068	0.262
Scola 2006 [40]	Italy (Caucasian)	PB	PCR-RFLP	84/106	71	12	1	154	14	79	26	1	184	28	0.132	0.471
Gallicchio 2007 [41]	USA (Caucasian)	HB	TaqMan	59/907	44	14	1	102	16	593	273	41	1459	355	0.196	0.186
Gaudet 2007 [42]	USA (Caucasian)	PB	sequencing	3170/2691	2240	832	98	5312	1028	1873	737	81	4483	899	0.167	0.412
Gaudet 2007	Poland (Caucasian)	PB	sequencing	1989/2295	1441	514	34	3396	582	1617	632	46	3866	724	0.158	0.081
Sirotkovic-Skerlev 2007 [43]	Croatia (Caucasian)	HB	sequencing	158/76	136	22	0	294	22	68	8	0	144	8	0.053	0.628
Gonullu 2007 [44]	Turkey (Caucasian)	PB	sequencing	38/24	30	6	2	66	10	15	9	0	39	9	0.188	0.258
Ostashkin 2008 [45]	Russia (Caucasian)	PB	ARMS-PCR	167/139	126	39	2	291	43	108	28	3	244	34	0.122	0.466
Kohaar 2009 [46]	India (Asian)	HB	PCR-RFLP	40/150	21	16	3	58	22	137	13	0	287	13	0.043	0.579
Marie-Genica 2010 [47]	Germany (Caucasian)	PB	PCR-RFLP	3138/5476	2238	822	78	5298	978	3795	1527	154	9117	1835	0.168	0.978
Pooja 2011a [48]	India (Asian)	PB	sequencing	265/237	238	22	5	498	32	225	10	2	460	14	0.030	≤0.001
Pooja 2011b	India (Caucasian)	PB	sequencing	200/200	177	21	2	375	25	166	34	0	366	34	0.085	0.188
Karakus 2011 [49]	Turkey (Caucasian)	PB	PCR-RFLP	204/204	167	36	1	370	38	159	45	0	363	45	0.110	0.076
Madeleine 2011 [50]	USA (Caucasian)	PB	SNPlex assay	869/900	603	245	21	1451	287	613	264	23	1490	310	0.172	0.387
Flores-Ramos 2013 [51]	Mexico (Latinos)	PB	PCR-RFLP	495/294	302	302	67	906	436	254	38	2	546	42	0.071	0.660

SOC – source of controls, HB – hospital based, PB – population based, PCR – polymerase chain reaction, RFLP – restriction fragment length polymorphism, ARMS – amplification-refractory mutation system, SNP – single nucleotide polymorphism, MAF – minor allele frequency, HWE – Hardy-Weinberg equilibrium

Tab. 2. Meta-analysis results of association between TNF- α -308G>A polymorphism and cervical cancer risk.

Poly-morphism	Genetic model	Type of model	Heterogeneity		Odds ratio				Publication bias	
			I ² (%)	P _H	OR	95% CI	Z _{test}	P _{OR}	P _{Begg}	P _{Egger}
Overall	A vs. G	random	61.94	≤ 0.001	1.277	1.104–1.477	3.291	0.001	0.029	0.025
	AA vs. GG	fixed	27.43	0.125	1.333	1.062–1.674	2.481	0.013	0.314	0.366
	AG vs. GG	random	70.89	≤ 0.001	1.307	1.064–1.605	2.552	0.011	0.183	0.141
	AA + AG vs. GG	random	67.34	≤ 0.001	1.324	1.104–1.587	3.030	0.002	0.097	0.056
	AA vs. AG + GG	fixed	35.98	0.056	1.221	0.977–1.525	1.758	0.079	0.537	0.336
Asian	A vs. G	random	78.48	≤ 0.001	1.403	0.970–2.029	1.798	0.072	0.035	0.062
	AA vs. GG	fixed	43.54	0.088	1.089	0.670–1.770	0.343	0.731	1.000	0.540
	AG vs. GG	random	82.21	≤ 0.001	1.469	0.895–2.411	1.521	0.128	0.173	0.267
	AA + AG vs. GG	random	81.63	≤ 0.001	1.500	0.954–2.359	1.756	0.079	0.173	0.121
	AA vs. AG + GG	random	50.71	0.048	1.040	0.487–2.217	0.100	0.920	0.901	0.647
African	A vs. G	fixed	0.00	0.786	1.234	0.996–1.529	1.925	0.054	1.000	0.739
	AA vs. GG	fixed	0.00	0.537	1.156	0.757–1.766	0.672	0.502	1.000	0.289
	AG vs. GG	fixed	24.821	0.264	1.670	1.228–2.270	3.268	0.001	1.000	0.564
	AA + AG vs. GG	fixed	0.00	0.585	1.453	1.111–1.902	2.725	0.006	1.000	0.766
	AA vs. AG + GG	fixed	0.00	0.702	0.955	0.640–1.425	-0.225	0.822	1.000	0.185
Caucasian	A vs. G	random	52.45	0.032	1.242	1.043–1.478	2.438	0.015	0.754	0.203
	AA vs. GG	fixed	22.58	0.242	1.586	1.147–2.193	2.791	0.005	0.175	0.072
	AG vs. GG	random	54.87	0.023	1.123	0.905–1.395	1.056	0.291	0.754	0.906
	AA + AG vs. GG	random	52.80	0.031	1.201	0.982–1.469	1.787	0.074	0.916	0.501
	AA vs. AG + GG	fixed	22.15	0.246	1.569	1.137–2.165	2.744	0.006	0.348	0.079

OR – odds ratio, CI – confidence interval

search strategy, 147 articles were screened initially. From these, we excluded 107 articles because these articles did not provide detailed data, were reviews, case reports and previous meta-analyses, and/or had overlapped data. Finally, a total of 40 case-control studies were included in this meta-analysis. The characteristics of the included studies are shown in Tab. 1. Among the 40 studies, there were 20 studies with 4,780 cases and 4,620 controls on CC [14–33] and 20 studies with 12,390 cases and 14,910 controls on BC [34–51]. All of the selected papers were written in English or Chinese. The selected studies included 12 groups of Asians (8 on CC and 4 on BC), 23 groups of Caucasians (9 on CC and 14 on BC) and 4 groups of Africans (3 on CC and one on BC). The TNF- α -308G>A polymorphism frequency

in each study, the results of the HWE test in control groups and MAFs are shown in Tab. 1. The distribution of genotypes in all studies was consistent with HWE except for six studies on CC and two studies for BC (Tab. 1).

Quantitative synthesis

Cervical cancer

Tab. 2 listed the main results of the meta-analysis of TNF- α -308G>A polymorphism and CC risk. The pooled data showed that there was a significant association between TNF- α -308G>A polymorphism and CC risk under four genetic models i.e., allele (A vs. G: OR 1.277; 95% CI 1.104–1.477; P = 0.001, Graph 1A), homozygote (AA vs. GG: OR 1.333; 95% CI 1.062–1.674; P = 0.013), heterozygote (AG vs. GG: OR 1.307; 95% CI 1.064–1.605;

P = 0.011) and dominant (AA + AG vs. GG: OR 1.324; 95% CI 1.104–1.587; P = 0.002, Graph 1A). When stratified by ethnicity, there was a significant association between TNF- α -308G>A polymorphism and CC risk in Caucasians (allelic model A vs. G, OR 1.242; 95% CI 1.043–1.478; P = 0.015; homozygote model AA vs. GG, OR 1.586; 95% CI 1.147–2.193; P = 0.005; recessive model: AA vs. AG + GG, OR 1.569; 95% CI 1.137–2.165; P = 0.006) and Africans (heterozygote model AG vs. GG, OR 1.670; 95% CI 1.228–2.270; P = 0.001 and dominant model AA + AG vs. GG, OR 1.453; 95% CI 1.111–1.902; P = 0.006). However, there was no significant association in Asians.

Breast cancer

Tab. 3 summarised the main results of the meta-analysis for TNF- α -308G>A

Tab. 3. Meta-analysis results of association between TNF- α -308G>A polymorphism and breast cancer risk.

Subgroup	Genetic model	Type of model	Heterogeneity		Odds ratio				Publication bias	
			I ² (%)	P _H	OR	95% CI	Z _{test}	P _{OR}	P _{Begg}	P _{Egger}
Overall	A vs. G	random	92.22	≤ 0.001	1.126	0.911–1.390	1.099	0.272	0.381	0.351
	AA vs. GG	random	59.96	0.001	1.233	0.854–1.782	1.118	0.263	0.197	0.101
	AG vs. GG	random	98.57	≤ 0.001	0.887	0.489–1.611	-0.394	0.694	0.314	0.799
	AA+AG vs. GG	random	93.08	≤ 0.001	1.172	0.870–1.435	0.866	0.386	0.314	0.427
	AA vs. AG+GG	random	90.30	≤ 0.001	0.094	0.058–0.152	-9.641	≤ 0.001	0.721	0.879
Ethnicity										
Caucasian	A vs. G	random	93.09	≤ 0.001	1.025	0.814–1.291	0.208	0.835	0.766	0.679
	AA vs. GG	random	53.47	0.009	1.023	0.728–1.436	0.129	0.897	0.100	0.320
	AG vs. GG	random	98.92	≤ 0.001	0.750	0.369–1.525	-0.795	0.427	0.047	0.980
	AA+AG vs. GG	random	94.16	≤ 0.001	1.025	0.775–1.356	0.174	0.862	0.921	0.695
	AA vs. AG+GG	random	91.21	≤ 0.001	0.076	0.045–0.128	-9.634	≤ 0.001	1.000	0.859
Asian	A vs. G	random	90.89	≤ 0.001	1.806	0.669–4.872	1.167	0.243	0.308	0.068
	AA vs. GG	fixed	60.60	0.079	3.222	0.317–32.77	0.989	0.323	1.000	0.898
	AG vs. GG	random	82.98	0.001	2.008	0.904–4.460	1.713	0.087	0.089	0.069
	AA+AG vs. GG	random	89.86	≤ 0.001	1.838	0.662–5.099	1.168	0.243	0.308	0.093
	AA vs. AG+GG	random	75.59	0.006	0.142	0.024–0.849	-2.139	0.032	0.734	0.075
SOC										
PB	A vs. G	random	92.76	≤ 0.001	1.078	0.858–1.365	0.646	0.518	0.964	0.523
	AA vs. GG	random	59.64	0.002	1.269	0.861–1.869	1.208	0.229	0.276	0.130
	AG vs. GG	random	98.84	≤ 0.001	0.775	0.384–1.563	-0.713	0.476	0.064	0.969
	AA+AG vs. GG	random	93.80	≤ 0.001	1.060	0.805–1.397	0.416	0.678	0.821	0.607
	AA vs. AG+GG	random	91.70	≤ 0.001	0.091	0.053–0.155	-8.722	≤ 0.001	0.752	0.929
HB	A vs. G	random	91.85	≤ 0.001	1.515	0.606–3.788	0.888	0.374	0.308	0.420
	AA vs. GG	random	73.67	0.022	1.526	0.203–11.467	0.411	0.681	1.000	0.658
	AG vs. GG	random	88.67	≤ 0.001	1.489	0.616–3.602	0.884	0.377	0.089	0.354
	AA+AG vs. GG	random	90.79	≤ 0.001	1.539	0.591–4.005	0.884	0.377	0.308	0.382
	AA vs. AG+GG	random	79.46	0.002	0.103	0.022–0.485	-2.875	0.004	1.000	0.761

SOC – source of controls, HB – hospital based, PB – population based, OR – odds ratio, CI – confidence interval

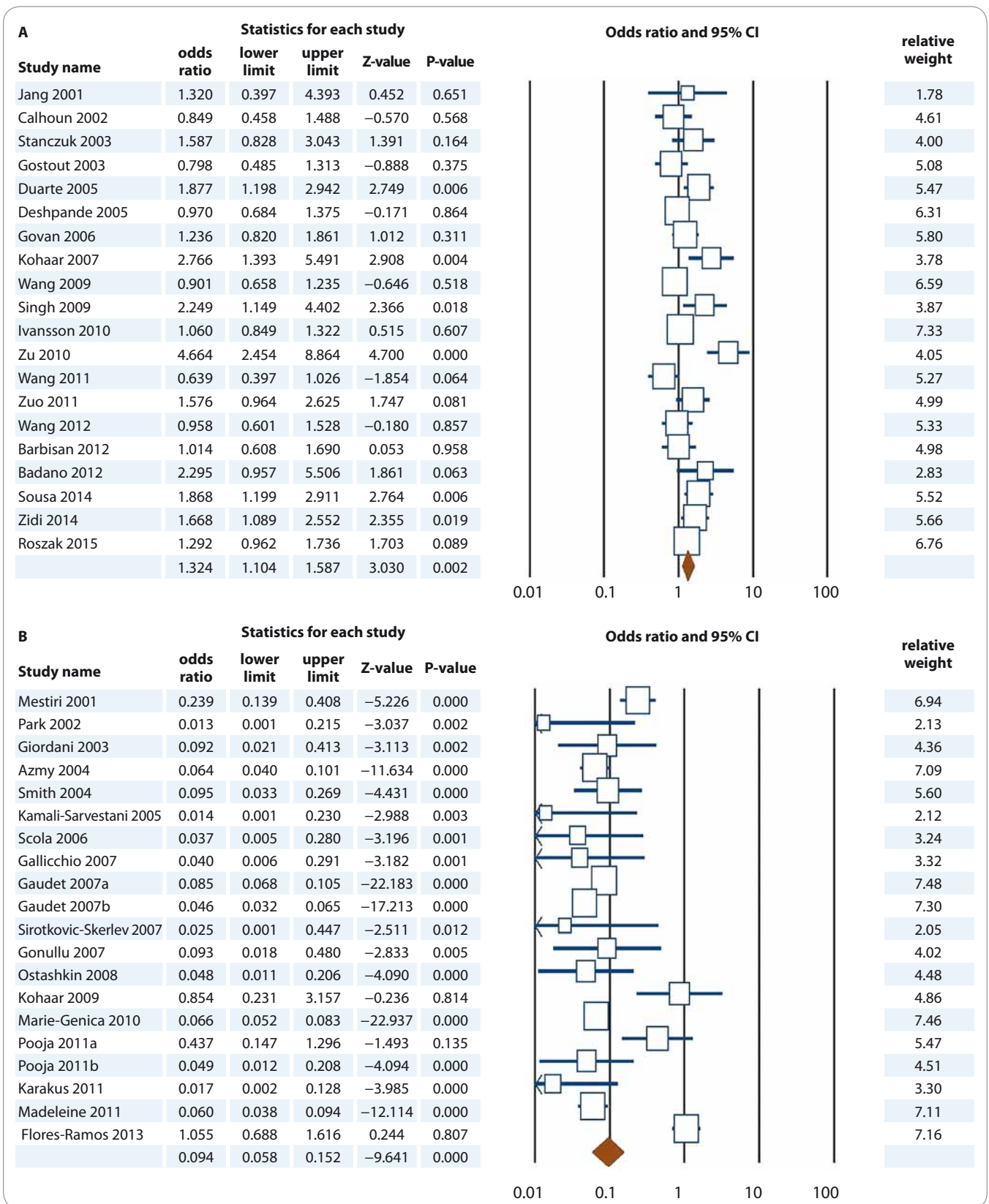
polymorphism and BC. When all eligible studies were pooled together a significant association between TNF- α -308G>A polymorphism and BC risk was found under recessive model (AA vs. AG + GG: OR 0.094; 95% CI 0.058–0.152; $P \leq 0.001$, Graph 1B). Similarly, the subgroup analysis results showed a significant association between TNF- α -308G>A polymorphism and increased risk of BC in

Asians (AA vs. AG + GG: OR 0.076; 95% CI 0.045–0.128, $P \leq 0.001$) and Caucasians (AA vs. AG + GG: OR 0.142; 95% CI 0.024–0.849; $P = 0.032$) under a recessive model. Furthermore, stratified analyses by source of controls showed that TNF- α -308G>A polymorphism was significantly associated with increased risk of population-based (PB) (AA vs. AG + GG: OR 0.091; 95% CI 0.053–0.155, $P \leq 0.001$)

and hospital-based (HB) (AA vs. AG + GG: OR 0.103; 95% CI 0.022–0.485; $P = 0.004$).

Sensitivity analyses and heterogeneity test

There was a significant heterogeneity for CC (under three genetic models) and BC (under five genetic models) in the overall analysis. Thus subgroup analysis was performed to explore the source of the



Graph 1. Forest plot of TNF- α -308G>A polymorphism with cervical cancer and breast cancer.

A. Cervical cancer (recessive model AA + AG vs. GG).

B. Breast cancer (dominant model AA vs. AG + GG).

CI – confidence interval

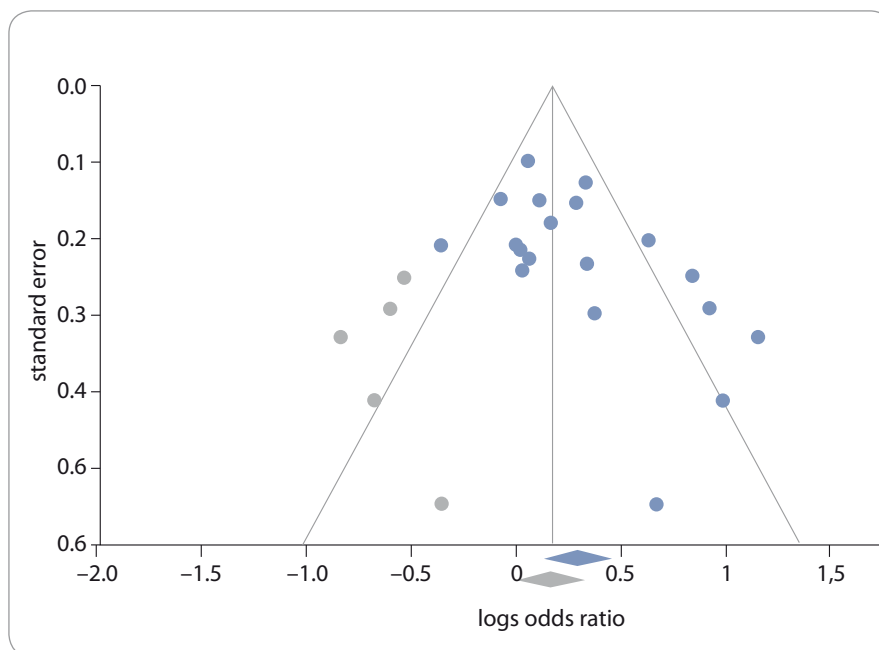
heterogeneity. However, the result indicated that ethnicity, source of controls and publication year were not the main factors responsible for the heterogeneity in this meta-analysis. We performed a sensitivity analysis to assess the influence of the individual study to the pooled ORs by sequentially excluding individual studies. However, the sensitivity analysis showed that the initial results were not considerably adjusted by omitting any individual study (data not shown). In this meta-analysis, we included those HWE-violating studies. However, after those studies were excluded, the TNF- α -308G>A polymorphism association with CC and BC risk was not adjusted.

Publication bias

Begg's funnel plot and Egger's test were utilised to evaluate the publication bias of the literature. Neither Begg's funnel nor Egger's test showed publication bias for BC under all five genetic models. However, publication bias in the included studies for CC showed evidence of remarkable asymmetry under the allele model and supported by Egger's test ($P_{\text{Begg's}} = 0.029$ and $P_{\text{Egger's}} = 0.025$). Thus, we used the Duval and Tweedie non-parametric 'trim and fill' method in testing and adjusting the publication bias in meta-analysis. However, the results did not adjust, indicating that the results were statistically robust and reliable (Fig. 3).

Discussion

TNF- α plays a pivotal role in the regulation of immune cells. Genetic variations in the TNF- α gene are thought to modify DNA repair capacity and are suggested to be related to different cancer risks [52]. The human TNF- α gene, encoding an important protein in the regulation of immune cells, plays multiple roles in cell signalling in systemic inflammation, acute phase reaction and disease states [53,54]. In the last decade, epidemiological studies of gynaecological cancers and BC in different ethnicities have showed a significant association between the TNF- α -308G>A polymorphism and the risk of CC and BC [55,56]. However, subsequent replica-



Graph 2. Funnel plot for publication bias in the meta-analysis of TNF- α -308G>A polymorphism and cervical cancer risk under the allele model (A vs. G). "Blue" without and "Grey" with trim and fill method.

tion studies on the association of TNF- α -308G>A polymorphism with CC and BC susceptibility was not consistent. Therefore, to derive a more precise estimation of the associations, we performed a systematic meta-analysis based on 40 case-control studies. The current meta-analysis, which included a total of 20 studies (with 4,780 cases and 4,620 controls) on CC and 20 studies (with 12,390 cases and 14,910 controls) on BC, investigated the association of TNF- α -308G>A polymorphism with susceptibility to CC and BC.

Our pooled data indicated that the AA genotype of TNF- α -308G>A polymorphism may be a risk factor for CC and BC in overall population and by ethnicity. Our results are inconsistent with the most previous meta-analysis on BC. In 2014, Jin et al in meta-analysis reported that the TNF- α -308G>A polymorphism was not associated with BC risk in the overall population. In addition, they have not found a significant association between TNF- α -308G>A polymorphism and BC by ethnicity, control source, genotyping method or HWE status. However, they have found an increased risk of BC in the menopausal status subgroup [56]. Similar to our results, Cai et al in a meta-analysis of 19 studies

found that the TNF- α 308G>A polymorphism was significantly associated with CC risk [57]. Furthermore, in another meta-analysis Jin et al have found that -308 G>A and -238 G>A polymorphisms of TNF- α gene may confer susceptibility to CC in an ethnic-specific fashion [55]. However, their meta-analyses did not include all eligible and published studies. Thus, the current study is the most comprehensive meta-analysis on the association of TNF- α -308G>A polymorphism with the risk of CC.

This meta-analysis has several advantages. First, this meta-analysis has pooled the available data from the eligible studies, which has significantly increased the statistical power. In addition, we have concerned the pooled results regarding the source of healthy controls. Second, there was no language or ethnicity limitation in this meta-analysis, thus more original articles that met the criteria were included. However, several limitations of this meta-analysis should be acknowledged. First, we have included only the data of published studies in this meta-analysis. Unpublished studies tend to show more negative results; therefore publication bias may be present at first. Second, the number of studies in-

cluded in the current meta-analysis for Asians was relatively small and might not have enough statistical power. Third, the numbers of studies as well as sample sizes for other ethnicities such as Africans and Latinos were limited, which might be caused the Type-II error in this meta-analysis. Therefore, data on other ethnicities must be evaluated to determine the potential effects of ethnic variation on CC and BC susceptibility. Fourth, there was high heterogeneity under most genetic models and the ethnicity, genotyping methods and source of controls were not the potential source of the heterogeneity. However, because of limited data, we could not explore other potential sources of heterogeneity such as age, nulliparity, childbearing age, HPV infection, environment, background and lifestyle in the current meta-analysis. Finally, the aetiology of BC and CC is complex and multifactorial; gene-gene or gene-environment interactions contribute to the risk of these malignancies. However, in this meta-analysis we have not addressed these interactions due to the lack of data.

In summary, the present meta-analysis results have indicated that the TNF- α -308G>A polymorphism may be associated with an increased risk of CC and BC in the overall population and in an ethnic-specific fashion. However, taking the limitations into consideration, further well-designed studies with larger sample sizes and more ethnic groups are warranted to verify our findings.

References

- Gupta MK, Singh R, Banerjee M. Cytokine gene polymorphisms and their association with cervical cancer: a North Indian study. *Egypt J Med Hum Genet* 2016; 17(2): 155–163. doi: 10.1016/j.EJMHG.2015.10.005.
- Karimi Zarchi M, Akhavan A, Gholami H et al. Evaluation of cervical cancer risk-factors in women referred to Yazd-Iran hospitals from 2002 to 2009. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(2): 537–538.
- Behtash N, Karimi Zarchi M, Deldar M. Preoperative prognostic factors and effects of adjuvant therapy on outcomes of early stage cervical cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10(4): 613–618.
- Yan Y, Zhang X. The association between CD28 gene rs3116496 polymorphism and breast cancer risk in Chinese women. *Biosci Rep* 2017; 37(6): BSR20170884. doi: 10.1042/BSR20170884.
- Mao JJ, Wu LX, Wang W et al. Nucleotide variation in ATG4A and susceptibility to cervical cancer in south-western Chinese women. *Oncol Lett* 2018; 15(3): 2992–3000. doi: 10.3892/ol.2017.7663.
- Karimi Zarchi M, Behtash N, Sekhavat L et al. Effects of tamoxifen on the cervix and uterus in women with breast cancer: experience with Iranian patients and a literature review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10(4): 595–598.
- Doosti M, Bakhshesh M, Zahir ST et al. Lack of evidence for a relationship between high risk human papillomaviruses and breast cancer in Iranian patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(9): 4357–4361.
- Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaenasab MR et al. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35(1): 59–61.
- Yazdi MF, Rafeian S, Gholi-Nataj M et al. CYP2D6 genotype and risk of recurrence in tamoxifen treated breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(15): 6783–6787. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.15.6783.
- Sheikhpour E, Noorbaksh P, Foroughi E et al. A survey on the role of interleukin-10 in breast cancer: a narrative. *Rep Biochem Mol Biol* 2017; 7(1): 30–37.
- Sobhan MR, Mahdinezhad-Yazdi M, Aghili K et al. Association of TNF- α -308 G > A and -238G > A polymorphisms with knee osteoarthritis risk: a case-control study and meta-analysis. *J Orthop* 2018; 15(3): 747–753. doi: 10.1016/J.JOR.2018.05.047.
- Azarpira MR, Ghilian MM, Sobhan MR et al. Association of MTHFR and TNF- α genes polymorphisms with susceptibility to Legg-Calve-Perthes disease in Iranian children: a case-control study. *J Orthop* 2018; 15(4): 984–987. doi: 10.1016/j.jor.2018.08.042.
- Aslebahar F, Neamatzadeh H, Meibodi B et al. Association of tumor necrosis factor- α (TNF- α) -308G>A and -238G>A polymorphisms with recurrent pregnancy loss risk: a meta-analysis. *Int J Fertil Steril* 2019; 12(4): 284–292. doi: 10.22074/ijfs.2019.5454.
- Jang WH, Yang YI, Yea SS et al. The -238 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism is associated with decreased susceptibility to cancers. *Cancer Lett* 2001; 166(1): 41–46.
- Calhoun ES, McGovern RM, Janney CA et al. Host genetic polymorphism analysis in cervical cancer. *Clin Chem* 2002; 48(8): 1218–1224.
- Stanczuk GA, Sibanda EN, Tswana SA et al. Polymorphism at the -308-promoter position of the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene and cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 13(2): 148–153.
- Gostout BS, Poland GA, Calhoun ES et al. TAP1, TAP2, and HLA-DR2 alleles are predictors of cervical cancer risk. *Gynecol Oncol* 2003; 88(3): 326–332.
- Duarte I, Santos A, Sousa H et al. G-308A TNF- α polymorphism is associated with an increased risk of invasive cervical cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334(2): 588–592. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.06.137.
- Deshpande A, Nolan JP, White PS et al. TNF- α promoter polymorphisms and susceptibility to human papillomavirus 16-associated cervical cancer. *J Infect Dis* 2005; 191(6): 969–976. doi: 10.1086/427826.
- Govan VA, Constant D, Hoffman M et al. The allelic distribution of -308 tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in south African women with cervical cancer and control women. *BMC Cancer* 2006; 6(1): 24. doi: 10.1186/1471-2407-6-24.
- Kohaar I, Thakur N, Salhan S et al. TNFalpha-308G/A polymorphism as a risk factor for HPV associated cervical cancer in Indian population. *Cell Oncol* 2007; 29(3): 249–256.
- Wang SS, Bratti MC, Rodríguez AC et al. Common variants in immune and DNA repair genes and risk for human papillomavirus persistence and progression to cervical cancer. *J Infect Dis* 2009; 199(1): 20–30. doi: 10.1086/595563.
- Singh H, Jain M, Sachan R et al. Association of TNFA (-308G>A) and IL-10 (-819C>T) promoter polymorphisms with risk of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(7): 1190–1194. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a3a3af.
- Ivansson EL, Joko-Pecirel I, Gyllensten UB. Interaction of immunological genes on chromosome 2q33 and IFNG in susceptibility to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116(3): 544–548. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.10.084.
- Zu F, Ai X, La L et al. A preliminary study of TNFA gene 308 single nucleotide polymorphism with cervical cancer risk and HPV subtype infection in southern Xinjiang Uygur patients. *Chinese J Obstet Gynecol* 2010; 45(9): 709–711.
- Wang Q, Zhang C, Walayat S et al. Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158(2): 330–333. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.05.019.
- Zuo F, Liang W, Ouyang Y et al. Association of TNF- α gene promoter polymorphisms with susceptibility of cervical cancer in southwest China. *Lab Med* 2011; 42(5): 287–290. doi: 10.1309/LMS32DSPDUXIRJVN.
- Wang N, Yin D, Zhang S et al. TNF-alpha rs1800629 polymorphism is not associated with hpv infection or cervical cancer in the Chinese population. *PLoS One* 2012; 7(9): e45246. doi: 10.1371/journal.pone.0045246.
- Barbisan G, Pérez LO, Contreras A et al. TNF- α and IL-10 promoter polymorphisms, HPV infection, and cervical cancer risk. *Tumor Biol* 2012; 33(5): 1549–1556. doi: 10.1007/s13277-012-0408-1.
- Badano I, Stietz SM, Schurr TG et al. Analysis of TNFA promoter SNPs and the risk of cervical cancer in urban populations of Posadas (Misiones, Argentina). *J Clin Virol* 2012; 53(1): 54–59. doi: 10.1016/j.jcv.2011.09.030.
- Sousa H, Oliveira S, Santos AM et al. Tumor necrosis factor alpha 308 G/A is a risk marker for the progression from high-grade lesions to invasive cervical cancer. *Tumor Biol* 2014; 35(3): 2561–2564. doi: 10.1007/s13277-013-1337-3.
- Zidi S, Stayoussef M, Zouidi F et al. Tumor necrosis factor alpha (-238 / -308) and TNFR1I-VNTR (-322) polymorphisms as genetic biomarkers of susceptibility to develop cervical cancer among Tunisians. *Pathol Oncol Res* 2015; 21(2): 339–345. doi: 10.1007/s12253-014-9826-2.
- Rozsak A, Misztal M, Sowińska A et al. TNF- α -308 G/A as a risk marker of cervical cancer progression in the Polish population. *Mol Diagn Ther* 2015; 19(1): 53–57. doi: 10.1007/s40291-015-0130-y.
- Mestiri S, Bouaouina N, Ahmed SB et al. Genetic variation in the tumor necrosis factor-alpha promoter region and in the stress protein hsp70-2: susceptibility and prognostic implications in breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91(4): 672–678.
- Park KS, Mok JW, Ko HE et al. Polymorphisms of tumor necrosis factors A and B in breast cancer. *Eur J Immunogenet* 2002; 29(1): 7–10.
- Giordani L, Bruzzi P, Lasalandra C et al. Association of breast cancer and polymorphisms of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha genes. *Clin Chem* 2003; 49(10): 1664–1667. doi: 10.1373/49.10.1664.
- Azmy IA, Balasubramanian SP, Wilson AG et al. Role of tumour necrosis factor gene polymorphisms (-308 and -238) in breast cancer susceptibility and severity. *Breast Cancer Res* 2004; 6(4): R395–R400. doi: 10.1186/bcr802.
- Smith KC, Bateman AC, Fussell HM et al. Cytokine gene polymorphisms and breast cancer susceptibility and prognosis. *Eur J Immunogenet* 2004; 31(4): 167–173. doi: 10.1111/j.1365-2370.2004.00462.x.
- Kamali-Sarvestani E, Merat A, Talei AR. Polymorphism in the genes of alpha and beta tumor necrosis factors (TNF- α and TNF- β) and gamma interferon (IFN- γ) among Iranian women with breast cancer. *Cancer Lett* 2005; 223(1): 113–119. doi: 10.1016/J.CANLET.2004.09.025.
- Scola L, Vaglica M, Crivello A et al. Cytokine gene polymorphisms and breast cancer susceptibility. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1089(1): 104–109. doi: 10.1196/annals.1386.017.
- Galicchio L, McSorley MA, Newschaffer CJ et al. Body mass, polymorphisms in obesity-related genes, and the risk of developing breast cancer among women with

- benign breast disease. *Cancer Detect Prev* 2007; 31(2): 95–101. doi: 10.1016/j.cdp.2007.02.004.
42. Gaudet MM, Egan KM, Lissowska J et al. Genetic variation in tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha (TNF-LTA) and breast cancer risk. *Hum Genet* 2007; 121(3–4): 483–490. doi: 10.1007/s00439-006-0315-x.
43. Sirotkovic-Skerlev M, Cacev T, Krizanac S et al. TNF alpha promoter polymorphisms analysis in benign and malignant breast lesions. *Exp Mol Pathol* 2007; 83(1): 54–58. doi: 10.1016/j.yexmp.2006.11.004.
44. Gonullu G, Basturk B, Evrensel T et al. Association of breast cancer and cytokine gene polymorphism in Turkish women. *Saudi Med J* 2007; 28(11): 1728–1733.
45. Ostashkin AS, Malivanova TF, Lurchenko VA et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in breast cancer patients. *Genetika* 2008; 44(9): 1275–1280.
46. Kohaar I, Tiwari P, Kumar R et al. Association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in TNF-LTA locus with breast cancer risk in Indian population. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114(2): 347–355. doi: 10.1007/s10549-008-0006-5.
47. MARIE-GENICA Consortium on Genetic Susceptibility for Menopausal Hormone Therapy Related Breast Cancer Risk. Polymorphisms in the BRCA1 and ABCB1 genes modulate menopausal hormone therapy associated breast cancer risk in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(3): 727–736. doi: 10.1007/s10549-009-0489-8.
48. Pooja S, Francis A, Bid HK et al. Role of ethnic variations in TNF- α and TNF- β polymorphisms and risk of breast cancer in India. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(3): 739–747. doi: 10.1007/s10549-010-1175-6.
49. Karakus N, Kara N, Ulusoy AN et al. Tumor necrosis factor alpha and beta and interferon gamma gene polymorphisms in Turkish breast cancer patients. *DNA Cell Biol* 2011; 30(6): 371–377. doi: 10.1089/dna.2010.1113.
50. Madeleine MM, Johnson LG, Malkki M et al. Genetic variation in proinflammatory cytokines IL6, IL6R, TNF-region, and TNFRSF1A and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129(3): 887–899. doi: 10.1007/s10549-011-1520-4.
51. Gómez Flores-Ramos L, Escoto-De Dios A, Puebla-Pérez AM et al. Association of the tumor necrosis factor-alpha -308G>A polymorphism with breast cancer in Mexican women. *Genet Mol Res* 2013; 12(4): 5680–5693. doi: 10.4238/2013.November.18.17.
52. Aslebahar F, Neamatzadeh H, Meibodi B et al. Association of tumor necrosis Factor- α (TNF- α) -308G>A and -238G>A polymorphisms with recurrent pregnancy loss risk: a meta-analysis. *Int J Fertil Steril* 2019; 12(4): 284–292. doi: 10.22074/ijfs.2019.5454.
53. Abdel Galil SM, Ezzeldin N, Fawzy F et al. The single-nucleotide polymorphism (SNP) of tumor necrosis factor α -308G/A gene is associated with early-onset primary knee osteoarthritis in an Egyptian female population. *Clin Rheumatol* 2017; 36(11): 2525–2530. doi: 10.1007/s10067-017-3727-1.
54. Seifart C, Plagens A, Dempfle A et al. TNF-alpha, TNF-beta, IL-6, and IL-10 polymorphisms in patients with lung cancer. *Dis Markers* 2005; 21(3): 157–165.
55. Jin Y. Association of single nucleotide polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha with cervical cancer susceptibility. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71(1): 77–84. doi: 10.1007/s12013-014-0165-4.
56. Jin G, Zhao Y, Sun S et al. Association between the tumor necrosis factor alpha gene -308G> A polymorphism and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol* 2014; 35(12): 12091–12098. doi: 10.1007/s13277-014-2510-z.
57. Cai J, Yang MY, Hou N et al. Association of tumor necrosis factor- α 308G/A polymorphism with urogenital cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015; 14(4): 16102–16112. doi: 10.4238/2015.December.7.22.
58. Barbisan G, Pérez LO, Contreras A et al. TNF- α and IL-10 promoter polymorphisms, HPV infection, and cervical cancer risk. *Tumor Biol* 2012; 33(5): 1549–1556. doi: 10.1007/s13277-012-0408-1.

MikroRNA v mozkomíšním moku jako biomarkery u pacientů s nádory mozku

MicroRNAs in Cerebrospinal Fluid as Biomarkers in Brain Tumor Patients

Kopková A.¹, Šána J.^{1,2}, Večeřa M.¹, Fadrus P.³, Lipina R.⁴, Smrčka M.³, Lojová M.¹, Slabý O.^{1,2}

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Neurochirurgická klinika FN Brno

⁴ Neurochirurgická klinika FN Ostrava

Souhrn

Východiska: Ačkoli nádory centrální nervové soustavy (CNS) nepatří mezi nejčastější nádorová onemocnění, jejich incidence v posledních letech stále roste. Naneštěstí se tato skupina vyznačuje velmi špatnou prognózou. Výběr správné terapie záleží na včasné a přesné diagnóze. Diagnostické postupy v případě nádorů mozku jsou však často limitovány jejich lokalizací a značnou heterogenitou nádoru. Proto je věnováno velké úsilí hledání nových diagnostických přístupů a biomarkerů, které by byly dostatečně robustní, senzitivní a specifické, a jejichž analýza by ve vztahu k pacientovi eliminovala nutnost biopsie. Mozkomíšní mok (cerebrospinal fluid – CSF) přichází do přímého kontaktu s CNS a představuje proto vhodný biologický materiál, který by mohl prostřednictvím biomarkerů reflektovat její aktuální stav. Vhodnými molekulami se v tomto případě zdají být mikroRNA (miRNA), krátké nekódující RNA, které byly již několikrát detekovány v CSF a jejichž deregulované hladiny jsou asociované s různými typy nádorů CNS. **Cíl:** Bohužel metodické přístupy používané pro analýzy miRNA v CSF nebyly zatím dostatečně standardizovány. Z těchto důvodů se v předkládaném přehledovém článku snažíme shrnout a zhodnotit doposud používané metodické přístupy k analýze miRNA z CSF s cílem nalézt ty nejvhodnější. Dále zde sumarizujeme výsledky studií popisující miRNA, které by mohly v budoucnu představovat biomarkery různých nádorových onemocnění CNS.

Klíčová slova

mikroRNA – mozkomíšní mok – nádory mozku – biomarkery

Summary

Background: Although central nervous system (CNS) tumors are not the most common cancers, their incidence rate is constantly growing. Unfortunately, this group of cancers is characterized by a very poor prognosis with a very short average patient survival. Appropriate therapy depends on early and accurate diagnosis. However, this is often limited by brain tumor localization and heterogeneity. Therefore, new diagnostic approaches and biomarkers that are robust, sensitive, specific, and also without need of invasive biopsy, are still being sought. Cerebrospinal fluid (CSF) comes into direct contact with the CNS and becomes a suitable source of biological material that could reflect actual state of CNS. Suitable molecules in this regard appear to be microRNAs (miRNAs), short non-coding RNAs, that have been already detected in CSF and whose dysregulated levels are associated with various types of brain tumors. **Purpose:** Unfortunately, the methodical approaches used for CSF miRNA analysis have not been sufficiently standardized yet. For this reason, we summarize and evaluate methodical approaches which were previously used for miRNA analysis from CSF in order to find the most appropriate ones. Subsequently, we review studies focused on miRNA with potential to become biomarkers of CNS tumors in the future.

Key words

microRNAs – cerebrospinal fluid – brain tumors – biomarkers

Tato studie byla vypracována s grantovou podporou Ministerství zdravotnictví České republiky, granty č. 15-34553A a 15-33158A. Všechna práva vyhrazena.

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grants No. 15-34553A and 15-33158A. All rights reserved.

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

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

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

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



prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
CEITEC – Středoevropský
technologický institut
Masarykova univerzita
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: on.slaby@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 3. 1. 2019

Přijato/Accepted: 3. 1. 2019

doi: 10.14735/amko2019181

Úvod

Primární nádory mozku a mozkové metastázy postihují ve světovém měřítku kolem 40 pacientů ze 100 000 osob ročně a tato incidence stále roste [1,2]. Včasná a přesná diagnostika hraje klíčovou roli v určování prognózy a volby nejvhodnější terapie. V současné době je diagnostika mozkových nádorů nejčastěji prováděna na základě zobrazovacích metod jako jsou výpočetní tomografie (computed tomography – CT), magnetická rezonance (magnetic resonance imaging – MRI) a pozitronová emisní tomografie (PET) s následným histologickým posouzením nádorové tkáně. Nicméně i přes značné pokroky a modifikace již zmiňovaných metod je přesná a včasná diagnostika u některých nádorů značně limitována lokalizací a buněčnou heterogenitou nádoru [3]. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem je důležité vyvinout nové diagnostické postupy, které společně s existujícími metodami zvýší přesnost diagnostiky nádorů mozku, a tím i přežívání pacientů. Stejně jako u jiných typů nádorů se „tekuté biopsie“ a jejich analýza zdají být slibným diagnostickým přístupem. V případě mozkových nádorů je pozornost, především z důvodu existence hematoencefalické bariéry, zaměřena na mozkomíšní mok a jeho možné diagnostické využití [4]. Vhodnými molekulami s potenciálem sloužit jako málo invazivní, dostatečně senzitivní a specifické biomarkery se v tomto ohledu jeví být krátké nekódující RNA, především pak mikroRNA (miRNA), jejichž deregulované hladiny byly detekovány u řady nádorových onemocnění a jsou asociovány s biologickými procesy zapojenými do maligní transformace.

Mozkomíšní mok

Mozkomíšní mok (cerebrospinal fluid – CSF), likvor, je bezbarvá, čirá tělní tekutina připomínající krevní plazmu, která cirkuluje v mozkových komorách a subarachnoidálních prostorech obklopujících mozek a míchu. Ve srovnání s krevní plazmou však obsahuje méně proteinů, což činí přibližně 15–45 mg/dl, dále pak 50–80 mg/dl glukózy a 0–5 bílých krvinek/ml. Rychlost produkce CSF je 0,3–0,4 ml/min, celkový objem CSF dospě-

lého jedince představuje 90–150 ml a u dětí 65–150 ml. Hlavní funkce CSF je zejména mechanická, chrání mozek před nárazy, dále přispívá k udržování stálého nitrolebního tlaku a slouží jako prostředek k transportu biomolekul a odvádění metabolitů. Vzhledem k tomu, že CSF omývá celou centrální nervovou soustavu (CNS), a dostává se tedy do blízkého kontaktu s jakoukoli možnou patologickou tkání, je považován za ideální zdroj biologického materiálu pro následné diagnostické účely [5–7].

CSF je nejčastěji získáván tzv. lumbální punkcí, je odebírán v oblasti L3–L5 bederních obratlů za použití spinální jehly. Jinou možností odběru CSF je komorová punkce či komorová drenáž, pak získáváme komorový mok. Třetí variantou je odběr tzv. cisternálního moku, který se odebírá subokcipitální nebo laterocervikální punkcí. Při odběru CSF je v určitých případech také možné změřit likvorový tlak. Dále lze posoudit jeho vzhled, a to barvu či přítomnost krve. Další analýzy CSF jsou ihned po odběru prováděny na speciálních pracovištích. V klinické praxi se běžně stanovuje zejména základní cytologie, při které se hodnotí monocytární, lymfatické, myeloidní a nádorové buňky. Také se provádí měření koncentrace celkového proteinu s možnou analýzou diagnostických proteinů, jako je třeba albumin, imunoglobuliny, zánětlivé markery atd. Dále se provádí biochemické vyšetření, při němž je měřena zejména koncentrace různých iontů, laktátu a glukózy, popř. je možné spektrofotometrické vyšetření CSF, jež dokáže zjistit přibližnou dobu krvácení do mozku [8–10].

Jak již bylo řečeno, CSF je považován za tzv. rezervoár látek, které vylučuje ať už zdravá, či patologická tkáň CNS, proto se analýza likvoru jeví jako vhodný prostředek pro diagnostiku nádorů CNS. V poslední době se v onkologické praxi mezi nejčastěji prováděná vyšetření řadí cytologie, která je vysoce specifická při detekci nádorových buněk. Na druhou stranu se jedná pouze o kvalitativní test, jenž postrádá normalizaci a např. jeho senzitivita pro diagnostiku glioblastomu (GBM) se pohybuje pouze okolo 10 % [11]. Další nevýhodou je, že rychlost a uvolňování maligních buněk

do CSF je intermitentní proces, což může vést k vysoké míře chybovosti této metody [5,6,11].

Cirkulující miRNA

Cirkulující mikroRNA (c-miRNA) by mohly představovat perspektivní biomarkery CSF. MiRNA tvoří skupinu jednořetězcových nekódujících RNA s délkou přibližně 18–25 nukleotidů, které posttranskripčně regulují genovou expresi, a hrají tudíž klíčovou roli v regulaci všech buněčných procesů. Tyto molekuly jsou obvykle tkáňově specifické a podílejí se na patogenezí mnoha onemocnění vč. nádorů mozku [12]. Cirkulující miRNA byly detekovány téměř ve všech tělních tekutinách, jako je krevní plazma a sérum, moč, sliny, slzy nebo CSF [13]. Zajímavé je, že c-miRNA jsou vysoce stabilní a odolávají extrémním podmínkám, jako je aktivita ribonukleáz, opakované zmrazování, var, nízké a vysoké pH nebo i skladování při pokojové teplotě [13]. Deregulované hladiny miRNA v CSF jsou podle nedávných studií také asociovány s maligními nádory CNS [14–20]. Například hladina miR-21 u pacientů s gliomy dokázala rozlišit nádorové vzorky CSF s vyšší citlivostí a specificitou než hladiny miR-21 detekované v krevní plazmě [21]. Analýza c-miRNA v CSF proto představuje slibný nástroj potenciálně vedoucí ke zdokonalení současné diagnostiky nádorů mozku [5,6].

Původ cirkulujících miRNA v CSF

O původu c-miRNA v CSF je toho prozatím známo málo. Preanalytické a analytické faktory, které by mohly ovlivňovat stanovení jejich hladin, bohužel nejsou dostatečně popsány. Stabilita c-miRNA v tělních tekutinách naznačuje jejich efektivní ochranu před působením ribonukleáz [22]. V současné době bylo popsáno více hypotéz navrhujících možný původ a formy výskytu c-miRNA v CSF. MiRNA vázané na proteinové komplexy (proteiny argonautové rodiny, lipoproteiny o vysoké hustotě) a miRNA umístěné v extracelulárních vezikulách (EV) mohou být aktivně uvolňovány nádorovými buňkami. EV lze dále dělit na exozómy (50–200 nm) a na mikrovezikuly (> 200 nm). Za druhé, nekrotické a apo-

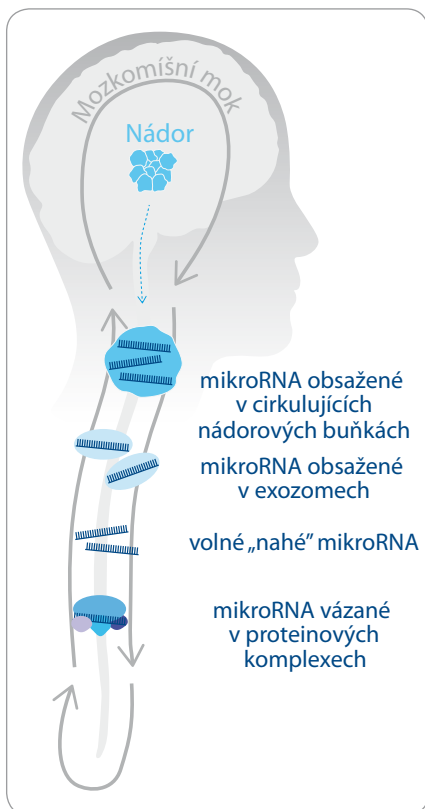


Schéma 1. Souhrn možného výskytu a typu mikroRNA asociovaných s nádory mozku v mozkomíšním moku.

Upraveno dle Shalaby et al, 2015 [5].

ptotické buňky by mohly pasivně vylučovat volně cirkulující tzv. nahé miRNA nebo opět miRNA vázané v proteinových komplexech. Dalším možným zdrojem c-miRNA jsou miRNA pocházející z cirkulujících nádorových buněk (schéma 1). Bohužel analýza cirkulujících miRNA v lidských tělních tekutinách vč. CSF není prozatím dostatečně standardizována [5,23].

Metodické přístupy analýzy miRNA v CSF

Detekce miRNA v CSF zahrnuje následující kroky – zpracování odebraného CSF a jeho uchování, izolaci a expresní analýzy miRNA a na závěr normalizaci a interpretaci finálních dat (schéma 2).

Již samotný odběr CSF může do analýz vnést jisté zkreslení v důsledku preanalytických faktorů, proto by měl být stanoven standardizovaný protokol pro sběr vzorků a jejich zpracování. Takový protokol byl navržen již ve studii Teunissen et al v letech 2009 a 2011 [24,25], v níž byly

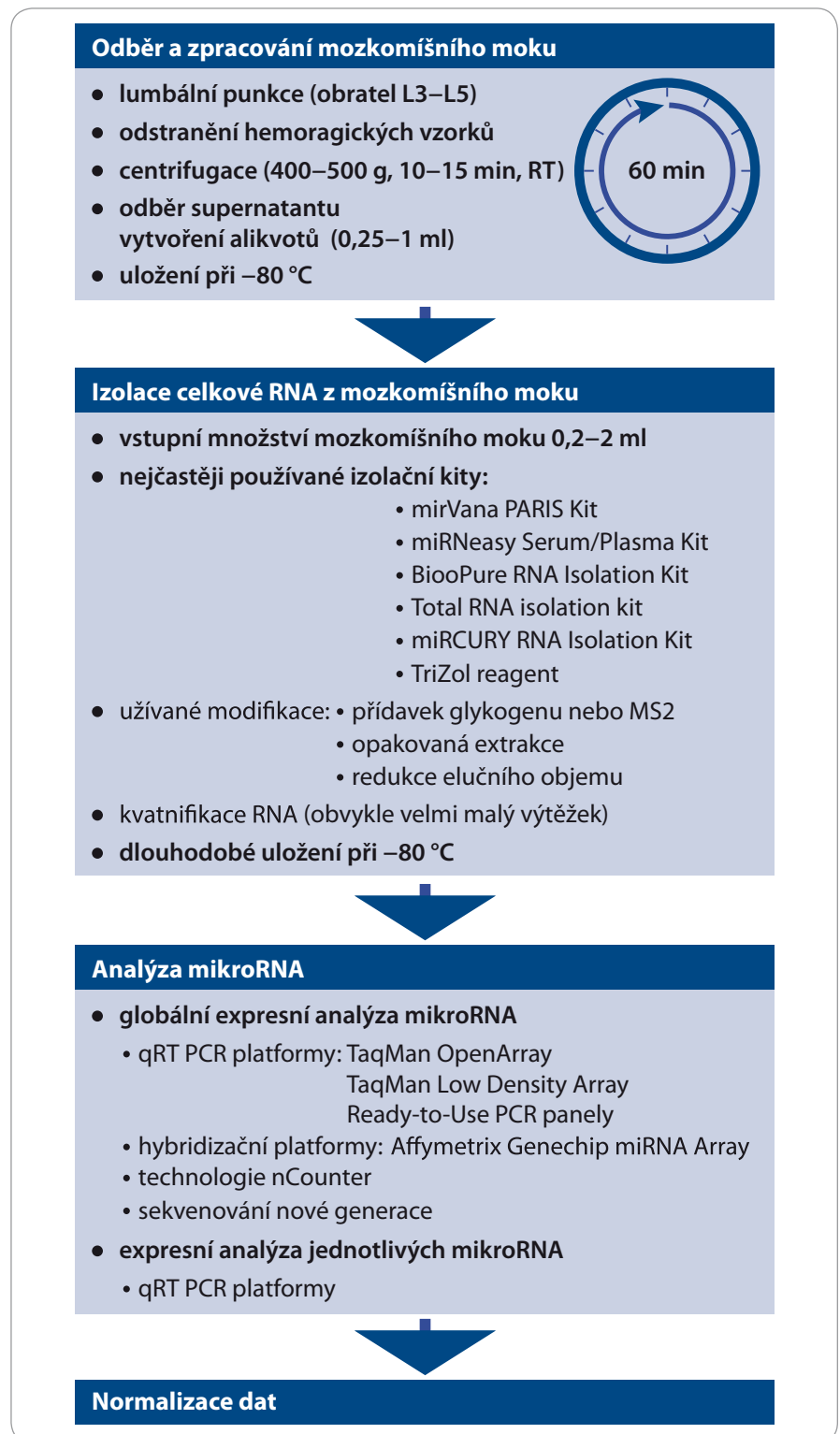


Schéma 2. Schéma shrnující nejčastější metodické postupy při analýze mikroRNA v mozkomíšním moku. Upraveno dle Kopková et al, 2018 [4].

zdůrazněny tři zásadní body pro správné fungování protokolu. Za prvé, jelikož objem odebraného CSF může ovlivnit koncentraci přítomných biomarkerů, do-

poručuje se odebírat alespoň 12 ml CSF. Za druhé, lumbální punkce by měla být vždy provedena mezi L3 a L5 obratlem. A za třetí, vzorky CSF obsahující krevní,

Tab. 1. MikroRNA detekované v mozkomíšním moku s významně rozdílnými hladinami mezi mozgovými nádory a nenádorovými vzorky. Upraveno dle Kopková et al, 2018 [4].

Porovnávané nádory mozku	Hladiny mikroRNA v mozkomíšním moku*	Reference
glioblastom vs. nenádorový vzorek	↑miR-451, ↑miR-223, ↑miR-125b, ↑miR-10b, ↑miR-21	[16,30,17]
glioblastom vs. lymfom	↑miR-711	[17]
glioblastom vs. meduloblastom	↑miR-223, ↑miR-711, ↓miR-125b	[17]
glioblastom vs. mozkové metastázy	↑miR-223, ↓miR-200a, ↓miR-200b, ↓miR-200c, ↓miR-141	[16,17]
meduloblastom vs. nenádorový vzorek	↑miR-451, ↑miR-223, ↑miR-125b	[17]
meduloblastom vs. lymfom	↑miR-711, ↑miR-125b	[17]
meduloblastom vs. mozkové metastázy	↑miR-125b	[17]
mozkové metastázy vs. nenádorový vzorek	↑miR-451, ↑miR-223, ↑miR-125b, ↑miR-10b, ↑miR-21, ↑miR-200a, ↑miR-200b, ↑miR-200c, ↑miR-141	[16,17]
mozkové metastázy vs. lymfom	↑miR-711, ↑miR-223	[17]
lymfom vs. nenádorový CSF	↑miR-21, ↑miR-19b, ↑miR-92a	[14]
gliom (WHO II–IV) vs. nenádorový vzorek	↑miR-21, ↑miR-15b	[15]
gliom (WHO II–IV) vs. PCNSL	↓miR-21, ↑miR-15b	[15]
gliom (WHO II–IV) vs. mozkové metastázy	↓miR-21, ↑miR-15b	[15]

* Hladiny mikroRNA odpovídají první uvedené diagnóze mezi porovnávanými skupinami.

CSF – mozkomíšní mok, PCNSL – primární lymfom centrální nervové soustavy, WHO – klasifikace dle World Health Organization, ↑ – významně vyšší hladina mikroRNA, ↓ – významně nižší hladina mikroRNA

či dokonce kožní buňky musí být vyloučeny. Doba od odběru CSF až po laboratorní zpracování je také důležitá a neměla by přesáhnout 60 min. Rovněž by měl být zaveden protokol samotného laboratorního zpracování CSF, jako jsou podmínky centrifugace a skladování alikvotovaných vzorků. CSF je nejčastěji zpracováván při 500 g, 10 min, za laboratorní teploty. Navzdory tomu, že se miRNA zdají být stabilní v širokém rozmezí teplot, měly by být alikvoty skladovány při -80°C [4].

Několik studií již porovnávalo účinnost komerčně dostupných kitů určených pro izolaci krátkých RNA z CSF i s různými modifikacemi protokolů. Nicméně tento proces stále postrádá standardizaci, a proto není snadné zvolit nejúčinnější metodu izolace. V souvislosti se zmiňovanými studiemi a dle našich zkušeností byly nejúčinnější následné modifikace v protokolu:

- 1) zvyšování vstupního objemu CSF, doporučuje se min. 200 μl ;
- 2) přidání čistého glykogenu pro lepší přenos RNA ke kolonce;
- 3) inkubace elučního roztoku na kolonce (alespoň 15 min) a na závěr sni-

žování elučního objemu při konečné eluci [4,26–28].

Vzhledem k nízké koncentraci celkové RNA a krátkých RNA se výrazně snižuje přesnost standardních metod používaných pro kvantifikaci a kontrolu kvality RNA, jako jsou technologie Nanodrop a Qubit. Vhodnou alternativou by mohla být např. automatizovaná kapilární elektroforéza Bioanalyzer (Agilent). Pro analýzu krátkých RNA lze dokonce použít speciální čip schopný detekovat RNA při nízké koncentraci 50 $\text{pg}/\mu\text{l}$. Limitující je ovšem v těchto případech poměr ceny a získaných výstupů za jeden vzorek.

Metody detekce hladin miRNA se dělí do dvou hlavních skupin – analýza jednotlivých miRNA a globální profilování miRNA. V současné době je množství jednotlivých miRNA v CSF měřeno výhradně pomocí modifikovaných real-time PCR (polymerase chain reaction) technologií. Nejčastější metodou je specifická reverzní transkripce s použitím tzv. stem loop primerů a následnou real-time PCR pomocí detekčního systému TaqMan[®] (Thermo Fisher Scientific) [14–16]. Baraniskin et al [14]

potvrdili reprodukovatelnost této metody. Není to však jediný přístup k detekci miRNA. Další studie používala digitální PCR podle protokolu TaqMan. Obdržené výsledky korelovaly s daty ze sekvenování nové generace (next-generation sequencing – NGS), což potvrzuje relevantnost použití digitální PCR pro analýzu hladin miRNA v CSF [29]. Navíc se tato PCR technologie zdá být vhodná právě pro vzorky s nízkou koncentrací RNA a s těžce definovatelnými normalizačními molekulami, jako je právě CSF.

Pro globální profilování miRNA jsou v současné době nejčastěji používány čtyři vysokokapacitní platformy, jmenovitě hybridizační arraye, technologie založené na real-time PCR, platforma nCounter a NGS. Tyto platformy se liší v počtu detekovatelných miRNA, v citlivosti, specifitě, dynamickém rozsahu, množství vstupního materiálu a celkových nákladech potřebných na analýzu. Proto je třeba zohlednit všechny okolnosti profilování před výběrem vhodné vysokokapacitní technologie [4].

Uspokojivý způsob normalizace získaných dat u c-miRNA v CSF není pro-

zatím znám, zejména z toho důvodu, že analýza miRNA v tělních tekutinách je ovlivněna mnoha technologickými a biologickými faktory. U vzorků CSF bylo navrženo několik metod, vč. použití exogenních miRNA (tzv. spike-in metoda) či referenčních endogenních krátkých RNA. Všechny tyto metody však mají své limity. Spike-in miRNA neodráží biologické faktory ovlivňující hladiny c-miRNA. Endogenní krátké RNA, které jsou stabilně exprimovány v buňkách (RNU44, RNU48 a RNU6B), vykazují nízké a nestabilní hladiny ve vzorcích CSF. Kromě toho neodrážejí zcela věrně biogenezi cirkulujících miRNA [20]. Nedávné studie naznačují, že vhodnými referenčními c-miRNA by mohly být také vybrané miRNA, např. miR-24, miR-125, let-7c, miR-21, miR-24, miR-99b, miR-328 a miR-1274B, miR-15a-5p, miR-23p-3p, miR-23b-3p, miR-99a-5p, miR-125b-5p, miR-145-5p, miR-204-5p a miR-320a [15,16,22,23]. Na druhou stranu nezávislá studie již některé miRNA z této skupiny vyvrátila [19].

MiRNA v CSF jako diagnostické biomarkery

Během posledního desetiletí několik studií ukázalo, že deregulované hladiny miRNA v CSF mohou být asociovány s nádory CNS a mohly by tak představovat novou skupinu možných diagnostických biomarkerů.

V roce 2012 Baraniskin et al publikovali studii, ve které hladiny miR-15b a miR-21 v CSF byly vyšší u vzorků pacientů s gliomem než u kontrolních pacientů. Při rozsáhlejší porovnávání pak vzorky od pacientů s gliomem vykazovaly vyšší hladiny miR-15b a nižší hladiny miR-21 než vzorky od pacientů s primárním lymfomem CNS (primary central nervous system lymphoma – PCNSL). Na základě těchto výsledků autoři studie navrhuji miR-15b a miR-21 jako možné diagnostické biomarkery [14,15].

V další studii Teplyuka et al byla detekována miR-10b téměř ve všech vzorcích CSF pacientů s GBM, tato miRNA byla také přítomna u většiny vzorků CSF pacientů s mozkovými a leptomeningeálními metastázami nádoru prsu a plic. Dokonce u některých vzorků CSF od

pacientů s detekovanou miR-10b bylo negativní cytologické vyšetření a také u žádného kontrolního vzorku nebyla potvrzena přítomnost této miRNA. Proto by miR-10b mohla představovat slibný biomarker gliomů vyššího stupně malignity a metastatických nádorů mozku. Dále v této studii byly detekovány miR-200a, miR-200b, miR-200c a miR-141, kdy se tyto miRNA vyskytovaly vysoce specificky u mozkových metastáz ve srovnání se vzorky GBM. Následně bylo ve studii zjištěno, že miR-200a a miR-200b se častěji objevuje v CSF u metastatických pacientů s primárním nádorem prsu než u pacientů s primárním nádorem plic. Tyto výsledky ukazují, že rodina miR-200 by mohla být slibným biomarkerem schopným klasifikovat mozkové metastázy a místo vzniku primárního nádoru [16].

Drusco et al hledali pomocí metody NanoString nCounter možné diagnostické biomarkery nádorů CNS v CSF, kdy do studie bylo zařazeno 34 neoplastických pacientů a 14 zdravých kontrol. Vzorky byly dále rozděleny do sedmi skupin podle různých nádorových onemocnění – GBM, meduloblastom, plicní metastázy, metastázy prsu, PCNSL benigní a normální. Výsledky byly dále validovány za použití qRT-PCR (quantitative reverse transcription PCR) a hybridizace in situ. Hladiny miR-125b, miR-223, miR-451, miR-711 a miR-935 vykazovaly rozdíly mezi zkoumanými skupinami, což naznačuje, že tyto miRNA mohou být účinnými diagnostickými biomarkery malignit CNS [17].

Grotzer et al analyzovali miRNA v CSF u pacientů s meduloblastomem ve srovnání s kontrolními pacienty. Bylo detekováno 1 254 miRNA v nádorových vzorcích CSF a 86 z těchto miRNA vykazovalo rozdílné hladiny mezi porovnávanými skupinami. Autoři také použili kultivační médium k analýze miRNA vylučovaných buňkami meduloblastomu. Padesát sedm detekovaných miRNA bylo specifických pro buněčné linie související s metastázami, které představují nejagresivnější subtype meduloblastomu. Je zajímavé, že tři miRNA asociované s metastázami (miR-125a, miR-125b a miR-1290y), které byly nadměrně zastoupeny v kultivač-

ním médiu buněčných linií, byly rovněž detekovány ve vzorcích CSF od pacientů s meduloblastomem [18].

V další studii Akers et al analyzovali hladiny miR-21 v EV extrahovaných z CSF od 13 pacientů s GBM a 14 zdravých kontrol. Výsledky ukázaly, že hladiny EV miR-21 byly průměrně 5krát vyšší u GBM pacientů než u kontrol. Tato miRNA dokázala rozlišit mezi GBM a kontrolními vzorky s 87% senzitivitou a 93% specificitou. Autoři také změřili hladiny miR-21 v buněčných liniích GBM, přičemž tyto hladiny korelovaly s předšlými výsledky, což naznačuje, že buňky GBM nejspíše aktivně vypouštějí EV obsahující miR-21 [19]. Následně Akers et al publikovali další studii, která naznačuje, že profil miRNA v CSF u pacientů s GBM koreluje s profilem miRNA analyzovaným v nádorové tkáni. Porovnáním GBM a nenádorových vzorků CSF odhalili 9 miRNA s rozdílnými hladinami. Autoři zde také uvedli zajímavé zjištění, jež bylo pozorováno již v předchozích studiích, týkající se významné variability mezi profily miRNA detekovanými v CSF od pacientů s GBM. Toto pozorování znamenalo i ve vlastních výsledcích, kdy byl pozorován signifikantní rozdíl mezi profily miRNA mezi vzorky od tří různých kohort pacientů [20]. Tato variabilita, vezmeme-li v potaz dosud publikovanou literaturu, naznačuje, že profily miRNA v CSF jsou pravděpodobně ovlivněny fyziologickými faktory (např. cirkadiánní rytmus, únava, příjem léků atd.), které lékaři většinou pro výzkumné účely nezaznamenávají. Tudíž, jak již bylo řečeno v kapitole o zpracování CSF, větší objemy odebraného likvoru by mohly snížit tuto variabilitu. Dalším důležitým zjištěním byl poměrně značný rozdíl v profilu miRNA mezi cisternálním a lumbálním mokem. MiRNA detekované v cisternálním moku byly schopné odlišit nádorové vzorky se 67% senzitivitou a 80% specificitou oproti miRNA v lumbálním moku, kde tyto hodnoty činily 28 a 95 %. V této studii bylo také zjištěno, že > 95 % miRNA nalezených v EV bylo zastoupeno v celém objemu CSF. Běžně zpracovaný CSF by tedy měl stačit pro profilování miRNA [20]. Tab. 1 shrnuje studie porovnáující hladiny miRNA mezi různými nádory CNS.

Závěr

Cirkulující miRNA v CSF se zdají být slibnými biomarkery, které by mohly pomoci zlepšit současnou diagnostiku nádorů mozku. Analýza těchto krátkých nekódujících RNA v CSF však stále není zcela standardizována a existuje mnoho faktorů, které by mohly ovlivnit výsledky. Optimalizace a standardizace jednotlivých kroků celého analytického procesu by tak mohla přiblížit miRNA detekovanou v CSF ke klinickému využití.

Literatura

- de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 2015; 17(6): 776–783. doi: 10.1093/neuonc/nou283.
- Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(1): 48–54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y.
- Ahmed R, Oborski MJ, Hwang M et al. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer Manag Res* 2014; 6: 149–170. doi: 10.2147/CMAR.S54726.
- Kopkova A, Sana J, Fadrus P et al. Cerebrospinal fluid microRNAs as diagnostic biomarkers in brain tumors. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56(6): 869–879. doi: 10.1515/cclm-2017-0958.
- Shalaby T, Grotzer MA. Tumor-associated CSF microRNAs for the prediction and evaluation of CNS malignancies. *Int J Mol Sci* 2015; 16(12): 29103–29119. doi: 10.3390/ijms161226150.
- Shalaby T, Achini F, Grotzer MA. Targeting cerebrospinal fluid for discovery of brain cancer biomarkers. *J Cancer Metastasis Treat* 2016; 2: 176–187. doi: 10.20517/2394-4722.2016.12.
- Johanson, CE, Nuncan JA, Klinge PM et al. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008; 5: 10. doi: 10.1186/1743-8454-5-10.
- Kelbich P, Adam P, Sobek O et al. Základní vyšetření likvoru v diagnostice postižení centrálního nervového systému. *Neurol Praxi* 2009; 10(5): 285–289.
- Jurado R, Walker HK. Cerebrospinal fluid. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW (eds). *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths 1990.
- Adam P, Sobek O, Doležil D et al. Speciální likvirologie: Specifické proteiny likvoru. *Labor Aktuell* 2009; 4: 9–12.
- Balhuizen JC, Bots GT, Schaberg A et al. Value of cerebrospinal fluid cytology for the diagnosis of malignancies in the central nervous system. *J Neurosurg* 1978; 48(5): 747–753. doi: 10.3171/jns.1978.48.5.0747.
- Sana J, Hajduch M, Michalek J et al. MicroRNAs and glioblastoma: roles in core signalling pathways and potential clinical implications. *J Cell Mol Med* 2011; 15(8): 1636–1644. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01317.x.
- Weber JA, Baxter DH, Zhang S et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clinical chemistry* 2010; 56(11): 1733–1741. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405.
- Baraniskin A, Kuhnenn J, Schlegel U et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Blood* 2011; 117(11): 3140–3146. doi: 10.1182/blood-2010-09-308684.
- Baraniskin A, Kuhnenn J, Schlegel U et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as biomarker for the diagnosis of glioma. *Neuro Oncol* 2012; 14(1): 29–33. doi: 10.1093/neuonc/nor169.
- Teplýuk NM, Mollenhauer B, Gabriely G et al. MicroRNAs in cerebrospinal fluid identify glioblastoma and metastatic brain cancers and reflect disease activity. *Neuro Oncol* 2012; 14(6): 689–700. doi: 10.1093/neuonc/nos074.
- Drusco A, Bottoni A, Lagana A et al. A differentially expressed set of microRNAs in cerebrospinal fluid (CSF) can diagnose CNS malignancies. *Oncotarget* 2015; 6(25): 20829–20839. doi: 10.18632/oncotarget.4096.
- Grotzer M, Shalaby T, Fiaschetti G et al. Detection and quantification of extracellular microRNAs in medulloblastoma. *J Cancer Metastasis Treat* 2015; 1: 67–75. doi: 10.4103/2394-4722.157068.
- Akers JC, Ramakrishnan V, Kim R et al. MiR-21 in the extracellular vesicles (EVs) of cerebrospinal fluid (CSF): a platform for glioblastoma biomarker development. *PLoS One* 2013; 8: e78115. doi: 10.1371/journal.pone.0078115.
- Akers JC, Hua W, Li H et al. A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma. *Oncotarget* 2017; 8(40): 68769–68779. doi: 10.18632/oncotarget.9188.
- Qu K, Lin T, Pang Q et al. Extracellular miRNA-21 as a novel biomarker in glioma: evidence from meta-analysis, clinical validation and experimental investigations. *Oncotarget* 2016; 7(23): 33994–34010. doi: 10.18632/oncotarget.9188.
- Sasayama T, Nakamizo S, Nishihara M et al. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol* 2011; 14(3): 368–380. doi: 10.1093/neuonc/nor203.
- Johnstone RM. Exosomes biological significance: a concise review. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36(2): 315–321. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.12.001.
- Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL et al. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neuro* 2009; 73(22): 1914–1922. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c47cc2.
- Teunissen CE, Tuman H, Bennett JL et al. Consensus guidelines for CSF and blood biobanking for CNS biomarker studies. *Mult Scler Int* 2011; 2011: e246412. doi: 10.1155/2011/246412.
- Burgos KL, Javaherian A, Bomprezzi R et al. Identification of extracellular miRNA in human cerebrospinal fluid by next-generation sequencing. *RNA* 2013; 19(5): 712–722. doi: 10.1261/rna.036863.112.
- McAlexander MA, Phillips MJ, Witwer KW. Comparison of methods for miRNA extraction from plasma and quantitative recovery of RNA from cerebrospinal fluid. *Front Genet* 2013; 4: 83. doi: 10.3389/fgene.2013.00083.
- Kopkova A, Sana J, Fadrus P et al. MicroRNA isolation and quantification in cerebrospinal fluid: A comparative methodical study. *PLoS ONE*. 2018; 13(12): e0208580. doi: 10.1371/journal.pone.0208580.
- Yagi Y, Ohkubo T, Kawaji H et al. Next-generation sequencing-based small RNA profiling of cerebrospinal fluid exosomes. *Neurosci Lett* 2017; 636: 48–57. doi: 10.1016/j.neulet.2016.10.042.
- Akers JC, Ramakrishnan V, Kim R et al. miRNA contents of cerebrospinal fluid extracellular vesicles in glioblastoma patients. *J Neurooncol* 2015; 123: 205–216. doi: 10.1007/s11060-015-1784-3.

Sledování prognózy HPV pozitivních a negativních orofaryngeálních karcinomů v závislosti na léčebné modalitě

Prognosis of HPV-Positive and -Negative Oropharyngeal Cancers Depends on the Treatment Modality

Horáková Z.¹, Slávik M.², Veselý K.³, Budíková M.⁴, Kostřica R.¹, Binková H.¹

¹ Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u svaté Anny v Brně

² Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

³ I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u svaté Anny v Brně

⁴ Ústav matematiky a statistiky, PŘF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Asociace lidského papilomaviru (human papillomavirus – HPV) s karcinomy orofaryngu jsou velmi aktuální otázkou. Důvodem je především jejich prudce stoupající incidence v posledních letech. Jedná se o skupinu nádorů etiopatogeneticky, epidemiologicky i klinicky odlišnou od ostatních karcinomů této lokality. Jejich pozitivním aspektem je lepší prognóza, vyšší chemo- a radiosenzitivita. Tato skutečnost byla ověřena mnoha rozsáhlými retrospektivními i prospektivními studiemi a akceptována natolik, že HPV status je považován za nedílnou součást standardního histopatologického vyšetření a byl zařazen jako další, biologický parametr do TNM klasifikace nádorů. **Materiál a metody:** V prezentovaném souboru bylo retrospektivně hodnoceno 77 pacientů léčených na jednom klinickém pracovišti nechirurgickým postupem pro lokálně pokročilý karcinom orofaryngu. **Výsledky:** Celkové i specifické přežití bylo statisticky signifikantně lepší u pacientů s HPV pozitivními (HPV+) nádory ve srovnání s pacienty s nádory HPV negativními (HPV–). HPV se ukazuje jako nejsilnější prediktor lokální kontroly, celkového i specifického přežívání, a to bez ohledu na typ léčby. Pro celkové přežívání je v našem souboru dalším významným negativním prediktivním faktorem pokročilost nádoru a kouření. Pacienti s HPV asociovanými karcinomy orofaryngu mají významně lepší prognózu bez ohledu na typ léčby. Rozdíl mezi jednotlivými léčebnými modalitami se potvrdil v celém souboru. Při dalším dělení dle HPV statusu již nikoliv, pravděpodobně na vrub malých počtů pacientů. **Závěr:** Získané výsledky jsou součástí výzkumu, jehož koncepčním záměrem je deeskalace léčby HPV asociovaných nádorů. K té bude možné přistoupit až na základě výsledků rozsáhlých, v současnosti probíhajících randomizovaných studií. Volba léčebné modalit, pro kterou je rozdílnost léčebných výsledků nejvýraznější, resp. specifikace konkrétního optimálního schématu deintenzifikace terapie, nebyla prozatím jednoznačně objektivizována.

Klíčová slova

orofarynx – karcinom – HPV – prognóza – léčba

Tato práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NT12483-4/2011 a AZV MZ ČR 15-31627A.

This work was supported by grants of the Ministry of Health of the Czech Republic IGA NT12483-4/2011 and AZV 15-31627A.

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. Binková Hana, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku
LF MU a FN u svaté Anny v Brně
Pekařská 664/53
656 91 Brno
e-mail: binkova.ha@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 9. 2018

Přijato/Accepted: 14. 5. 2019

doi: 10.14735/amko2019187

Summary

Background: The association between human papilloma virus (HPV) and oropharyngeal carcinoma is a topical issue due mainly to the rapid increase in incidence over recent years. These tumors are etiopathogenetically, epidemiologically, and clinically different from other carcinomas at this location. They have a better prognosis in that they are more chemo- and radiosensitive. Indeed, this has been shown by many extensive retrospective and prospective studies. HPV status is considered an integral part of a standard histopathological examination and is included as a new biological parameter in TNM classification. **Materials and methods:** The results of 77 patients who were treated non-surgically for locally advanced oropharyngeal carcinoma at a single university ear, nose, and throat clinic were analyzed retrospectively. **Results:** Overall and specific survival of those with HPV-positive (HPV+) tumors was better than those for HPV negative (HPV-) tumors. With the exception of TNM classification, HPV positivity appeared to be the strongest predictor of local control, and of overall and specific survival, regardless of the type of treatment. However, smoking and p53 positivity were significant negative predictors of overall survival. Patients with HPV-associated tumors had a significantly better prognosis, regardless of treatment type. The difference between treatment modalities was confirmed for the whole group of patients, but not for the HPV+ and HPV- patients specifically, most probably due to the small number of patients enrolled. **Conclusion:** The results obtained herein may constitute the first step toward the concept of treatment de-escalation in those with HPV-associated oropharyngeal carcinoma; however, this decision can be based only on the results of current extensive randomized trials. Specification of the optimal de-escalation scheme, or the choice of treatment modality, for which the difference in treatment results is most pronounced, has yet to be identified.

Key words

oropharynx – cancer – HPV – prognosis – treatment

Úvod

Spinocelulární karcinomy hlavy a krku představují ve světě šestou nejrozšířenější skupinu zhoubných nádorů; orální a orofaryngeální karcinomy (OFK) se podílejí na 3–5 % malignit v Evropě [1]. Výskyt nádorů hlavy a krku má všeobecně mírně klesající charakter, pravděpodobně díky klesající prevalenci kouření. Tento trend ale neplatí pro OFK, jejichž incidence naopak významně vzrůstá. V ČR počet nově diagnostikovaných nádorů orofaryngu během posledních 30 let narostl trojnásobně, v posledních letech dosáhla incidence tohoto onemocnění u nás 5–7 případů/100 000 obyvatel za rok [2].

Vedle skupiny OFK nádorů souvisejících etiopatogeneticky se známými tradičními faktory, jako je expozice tabáku a alkoholu, se vyčleňuje skupina nádorů asociovaných s lidskými papilomaviry (human papillomavirus – HPV) [3]. Tato se v současnosti považuje za zcela samostatnou jednotku s odlišnou etiopatogenezi, epidemiologií i biologickým chováním [4]. Odlišnost obou skupin je natolik klinicky významná, že HPV se v současné době akceptuje jako první prognostický nádorový marker u nádorů hlavy a krku, resp. OFK. Přestože současné léčebné standardy v ČR zatím HPV status nezohledňují ve smyslu deescalace léčby, je tento parametr zařazen do oficiální klasifikace nádorů v poslední revizi TNM [5].

Tab. 1. Charakteristiky pacientů zařazených do studie s dělením dle HPV statusu.

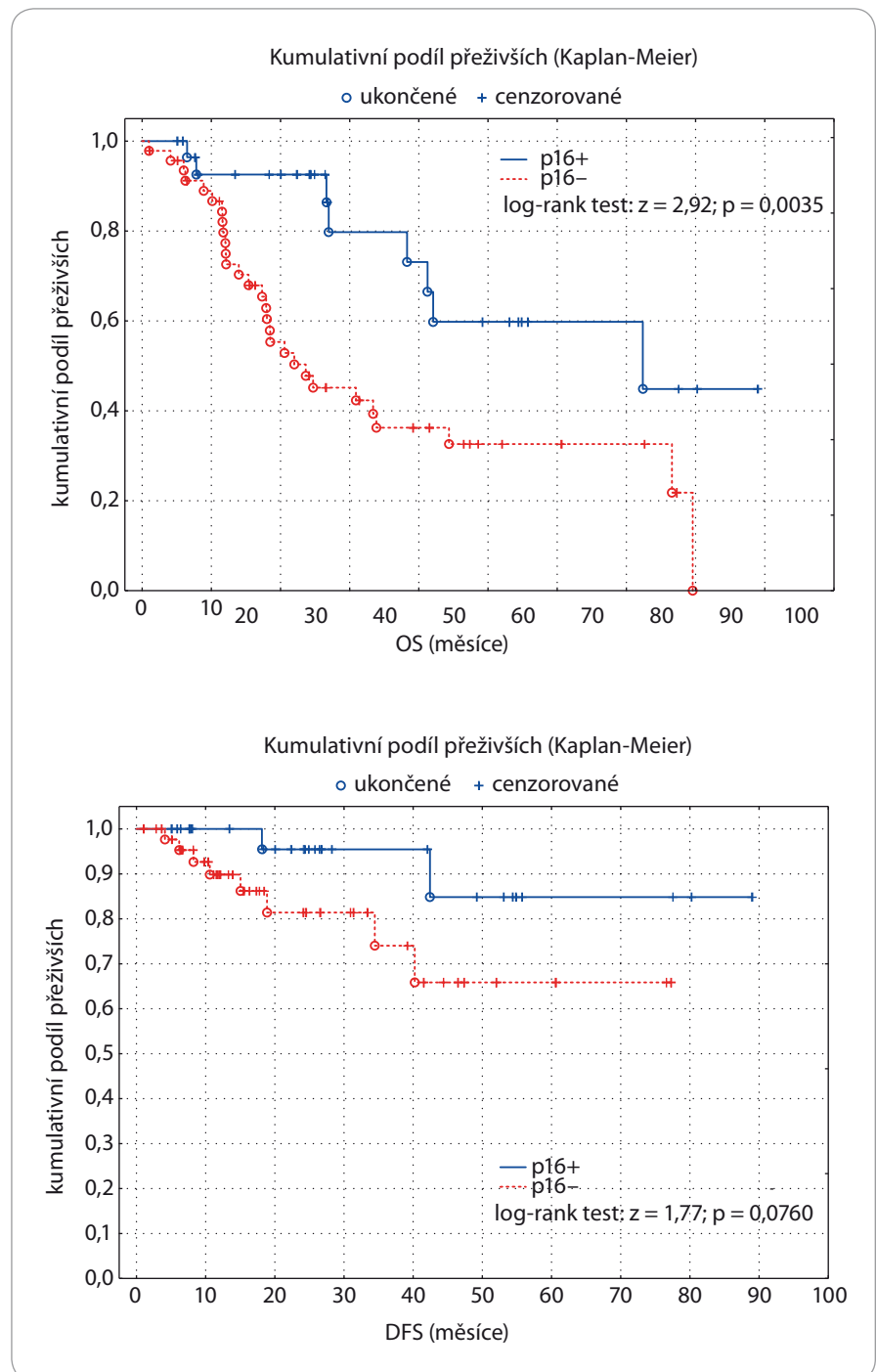
Charakteristiky			p16 (HPV) pozitivní	p16 (HPV) negativní
Počet pacientů	celkem	77	30 (39 %)	47 (61 %)
Věk	medián	57	59	57
	rozpětí	40–78	40–77	43–78
Pohlaví	muž	59 (77 %)	22 (73 %)	37 (79 %)
	žena	18 (23 %)	8 (27 %)	10 (21 %)
Kouření (20 chybějících dat)	nekuřák	9 (16 %)	6 (33 %)	3 (8 %)
	bývalý kuřák	15 (26 %)	5 (28 %)	10 (25 %)
	současný kuřák	33 (58 %)	7 (39 %)	26 (67 %)
T	T1	3	2	1
	T2	9	4	5
	T3	10	1	9
	T4	55	23	32
N	N0	9 (12 %)	2 (7 %)	7 (15 %)
	N+	68 (88 %)	28 (93 %)	40 (85 %)
Léčba	chemoradioterapie	32 (42 %)	19 (63 %)	13 (28 %)
	radioterapie	30 (39 %)	5 (17 %)	25 (53 %)
	radioterapie + biologická léčba	15 (19 %)	6 (20 %)	9 (19 %)
P53	+	30 (39 %)	6 (20 %)	24 (51 %)
	–	47 (61 %)	24 (80 %)	23 (49 %)
Remise	ano	58 (75 %)	27 (90 %)	31 (66 %)
Rekurence	ano	10 (13 %)	2 (7 %)	8 (17 %)

HPV – lidský papilomavirus

Soubor pacientů

Do retrospektivní analýzy bylo zařazeno celkem 77 nemocných s pokročilou formou OFK (stadium III + IV), kteří byli léčeni nechirurgicky v letech 2007–2013 (v Masarykově onkologickém ústavu) a následně sledováni na jednom pracovišti (Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN u sv. Anny v Brně) dle protokolu pracoviště (tab. 1). Aplikovány byly tři léčebné modality ve vícero schématech – konkomitanti chemoradioterapie (CHRT), radioterapie s biologickou léčbou a samostatná radioterapie (RT). Aplikovaná dávka RT na oblast primárního tumoru a spádových lymfatických uzlin byla v kurativní dávce 70 Gy nebo biologicky ekvivalentní (dávka nižší než 68 Gy byla aplikována z důvodu toxicity u 15 pacientů). Při konkomitanti CHRT byla současně s RT aplikována chemoterapie (cisplatina 40 mg/m² týdně, s mediánem 3 série) nebo ve skupině s biologickou léčbou byla RT potencována monoklonální protilátkou cetuximabem (v nasycovací dávce 400 mg/m² a poté v týdenním podání 250 mg/m²). V prvních sledovaných letech byla u tří pacientů dle aktuálních protokolů aplikovaná i neoadjuvantní chemoterapie před vlastní RT nebo CHRT u tří pacientů. Indikace monomodální RT léčby se pro pokročilé tumory OFK jeví podle všeobecně akceptovaných léčebných protokolů (National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology) jako nedostačující, byla ale aplikována pouze v případech, kdy nebyla z důvodu špatného performance statusu pacientů přijatelná možnost vícemodální léčby. Pro účely naší retrospektivní analýzy srovnávací efekt jednotlivých léčebných modalit bylo ale zařazení tohoto typu léčby přínosné.

Analýza vzorků OFK od všech pacientů proběhla retrospektivně, ze vzorků získaných při verifikaci z biopsie nádoru před zahájením léčby. Pacienti byli sledováni dle protokolu našeho pracoviště – pravidelná otorinolaryngologická (ORL) vyšetření v 1. roce po ukončení léčby v měsíčních intervalech, ve 2. roce ve dvouměsíčních, ve 3. roce v tříměsíčních intervalech, následně v půlročních odstupech. Počítačová tomografie (computed tomography – CT) nebo

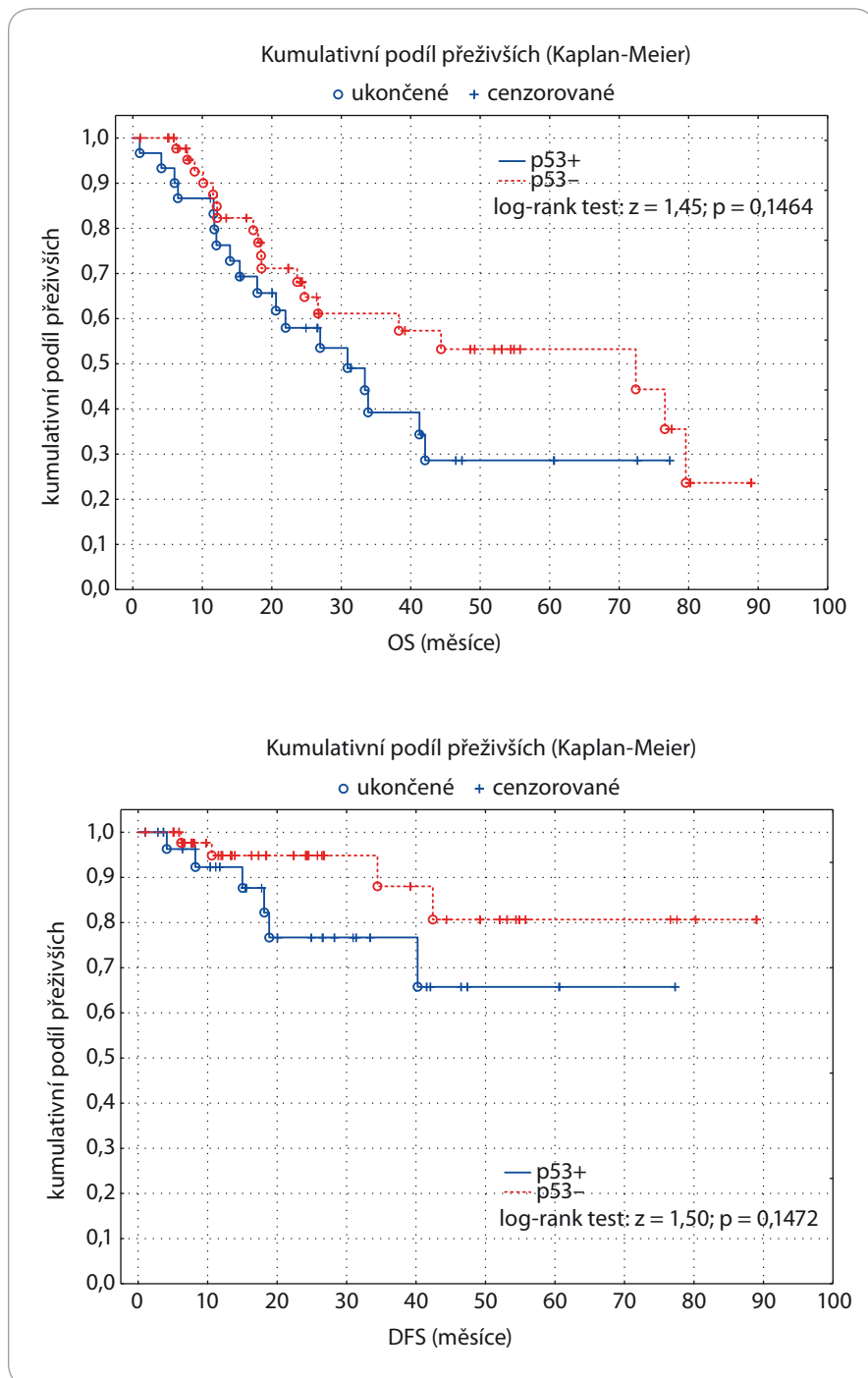


Graf 1, 2. Kaplan-Meierův odhad funkce přežití pro dvě skupiny pacientů rozlišených podle statusu p16.

OS – celkové přežití, DFS – přežití bez nemoci

pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie (PET/CT) byla provedena v intervalu 2–3 měsíců od ukončení léčby a dále dle klinické indikace. Kompletní remise byla hodnocena jako negativní nález při ORL vyšetření s negativním nálezem na CT nebo PET/CT.

Všechny ostatní případy byly hodnoceny jako perzistence nemoci po léčbě. V případech kompletní remise byla rekurence nemoci charakterizována přítomností známek onemocnění při ORL vyšetření s histologickou verifikací, příp. při zobrazovací metodě, byla-li indikována.



Graf 3, 4. Kaplan-Meierův odhad funkce přežití pro dvě skupiny pacientů rozlišených podle statusu p53.

OS – celkové přežití, DFS – přežití bez nemoci

Metody

Imunohistochemické vyšetření p16 a p53

Tkáňe byly fixovány v 10% pufovaném formalinu, konvenčním způsobem zpracovány a zality do parafínu. Tkáňové řezy tloušťky 3 μm byly umístěny na podložní

sklo a nechány schnout v termostatu při teplotě 56 $^{\circ}\text{C}$ přes noc. Poté byly deparafinizovány xylenem a rehydratovány alkoholem.

Revitalizace antigenů byla provedena pomocí tlakové komory Pascal (Dako, Dánsko) v pufru pH9 po dobu 40 min

při teplotě 117 $^{\circ}\text{C}$. Aktivita endogenní peroxidázy byla blokována pomocí 3% vodného roztoku peroxidu vodíku 15 min.

Pro hodnocení p16 byla jako primární použita myší monoklonální protilátka CINtec[®] p16 Histology, klon E6H4 (Ventana Medical Systems, Inc., USA), detekce byla prováděna detekčním kitem Envision[™] Detection Systems Peroxidase/DAB Mouse (Dako, Dánsko). Imunoreakce byla vizualizována pomocí diaminobenzidinu (DAB) (Dako, Dánsko). Jako pozitivní kontrola byl užít metaplastický dlaždicový epitel děložního hrdla s těžkou dysplazií. Jako pozitivní bylo hodnoceno hnědé zbarvení jader, popř. jader a cytoplazmy nádorových buněk, byla posuzována intenzita zbarvení ve škále +, ++ a +++ pro nejintenzivnější zbarvení a semikvantitativně bylo odhadnuto procento pozitivních buněk. Jako p16 pozitivní dlaždicový karcinom byl klasifikován nádor s více než 70% zastoupením pozitivních jader, popř. jader a cytoplazmy.

Pro hodnocení p53 byla jako primární použita myší monoklonální protilátka p53 Protein, klon DO-7 (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle Upon Tyne, UK), v ředění 1 : 2 000, a detekce byla provedena detekčním kitem Vectastain Elite ABC Kit (Mouse IgG), (Vector Laboratories Ltd., UK). Imunoreakce byla vizualizována pomocí DAB (Dako, Dánsko). Jako pozitivní kontrola byl užít dlaždicový karcinom se známou expresí p53. Jako pozitivní bylo hodnoceno hnědé zbarvení jader nádorových buněk, byla posuzována intenzita zbarvení ve škále +, ++ a +++ pro nejintenzivnější zbarvení a semikvantitativně odhadnuto procento pozitivních buněk. Jako p53 pozitivní dlaždicový karcinom byl klasifikován nádor s více než 10% zastoupením pozitivních jader.

Statistická analýza

Data byla analyzována pomocí Kaplanovy-Meierovy metody, která poskytla odhad funkce přežití. Pro ověření shody přežití v různých skupinách pacientů byly použity tyto testy: log-rank test, Gehanův-Wilcoxonův test a chí-kvadrát test. Dále byl pomocí zpětné krokové metody vybudován Coxův regresní

model proporcionálních rizik, který mj. poskytl odhad poměru rizik společně s 95% intervaly spolehlivosti.

Hladina významnosti pro všechny testy byla zvolena $\alpha = 0,05$. S touto hladinou byla vždy porovnávána vypočtená p-hodnota příslušného testu. Pokud bylo $p \leq \alpha$, nulová hypotéza byla zamítnuta na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Tabulkové a grafické zpracování dat bylo provedeno pomocí statistického softwaru StatSoft, Inc. (2013), STATISTICA (data analysis software system, version 12, www.statsoft.com).

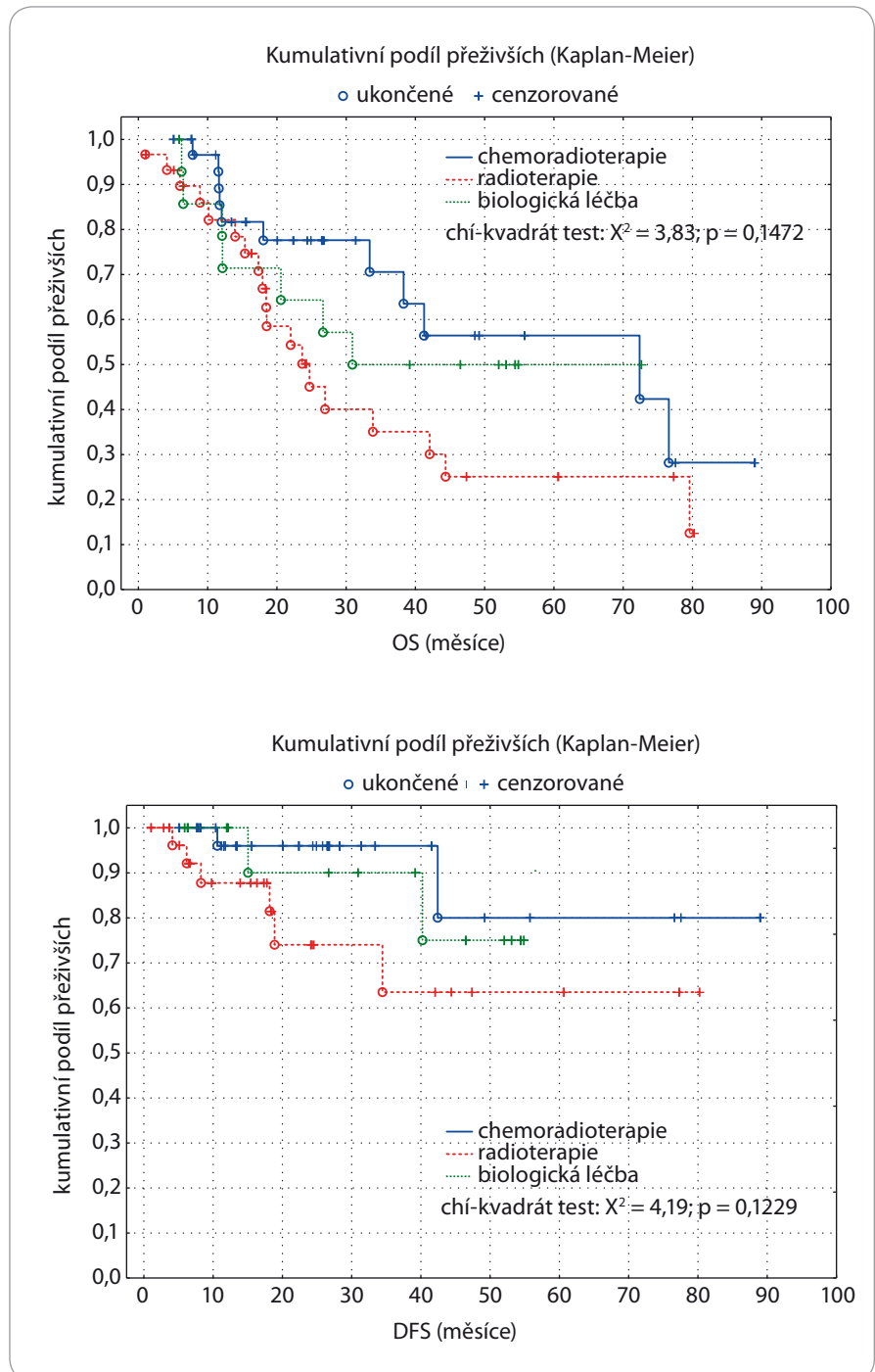
Výsledky

Hlavním cílem bylo sledování prognózy OFK v závislosti na HPV statusu s přihlédnutím k závislosti na léčebné modalitě. V nechirurgicky léčené skupině jsme hodnotili léčebnou odezvu. Kompletní remise dosáhlo nejvíce pacientů léčebných CHRT (91 %), dále RT v kombinaci s biologickou léčbou (RT + BIO) (60 %) a RT (66 %). Celkové 5leté přežití (overall survival – OS) souboru činilo 38 %. Srovnání pacientů dle pohlaví ukázalo lepší prognózu pro ženy ($p = 0,0169$). OS i interval bez recidivy byly statisticky signifikantně lepší u pacientů s HPV pozitivními (HPV+) nádory ve srovnání s pacienty s nádory HPV negativními (HPV–) ($z = 2,92$; $p = 0,0035$) (graf 1, 2). HPV se ukazuje jako nejsilnější prediktor OS při hodnocení Coxovou regresní analýzou (poměr rizik 2,99; $p = 0,0115$).

V našem souboru se potvrdil i význam prognostického parametru p53, jehož zvýšenou expresi jsme zaznamenali významně vyšší u HPV– OFK. Ve srovnání p53+ proti p53– je patrný trend rozdílné prognózy onemocnění, asociace p53 s horší lokální kontrolou onemocnění i OS, ovšem nikoliv statisticky významné ($p = 0,147$; $p = 0,146$) (graf 3, 4).

Při srovnání léčebných modalit je zjevný, ovšem statisticky nesignifikantní rozdíl OS a délky remise onemocnění, ve srovnání CHRT, RT a biologická léčba ($p = 0,147$; $p = 0,123$) hovořící ve prospěch CHRT v obou parametrech (graf 5, 6).

Při srovnání jednotlivých terapeutických skupin v rámci HPV+ a HPV– byla potvrzena větší průkaznost tohoto trendu, i když skupina léčená biologickou léčbou je málo početná ($p = 0,062$ pro sku-



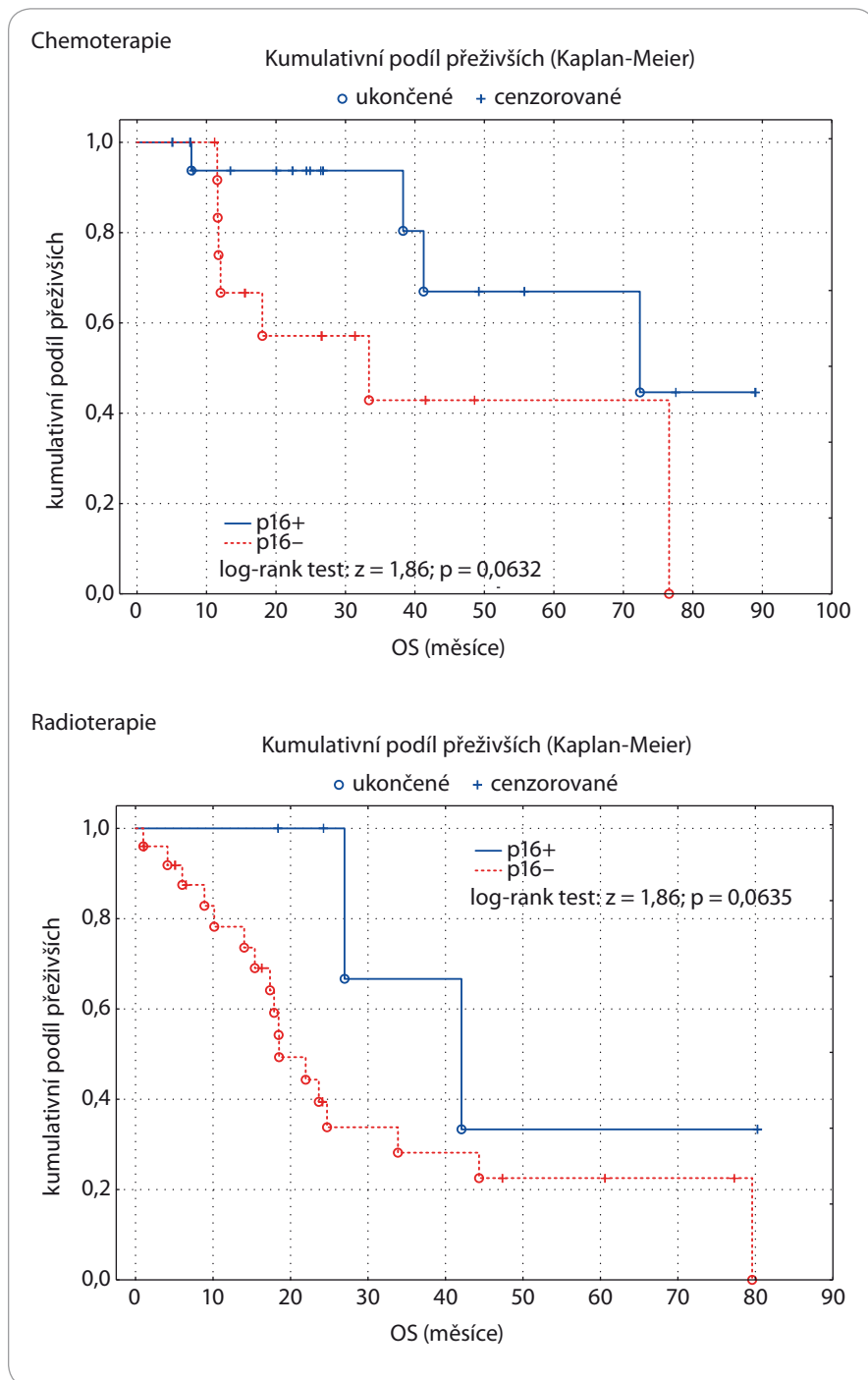
Graf 5, 6. Kaplan-Meierův odhad funkce přežití pro tři skupiny pacientů rozlišených podle způsobu léčby.

OS – celkové přežití, DFS – přežití bez nemoci

pinu CHRT a $p = 0,064$ pro léčbu RT, $p = 0,606$ pro biologickou léčbu) (graf 7, 8).

Při hodnocení negativního dopadu abúzu kouření a alkoholu, při vzájemném srovnání skupin kuřáků proti nekuřákům a abstinentů, resp. příležitostných konzumentů alkoholu proti pravidel-

ným konzumentům (denně) byl patrný významný rozdíl OS pro celý soubor pacientů bez ohledu na p16 status. Hodnoceno bylo 57 pacientů, u 20 údaj o kouření nebyl zjistitelný ($p = 0,0530$ pro kouření a $p = 0,0151$ pro alkohol) (graf 9, 10).



Graf 7, 8. Kaplan-Meierův odhad funkce přežití pro dvě skupiny pacientů rozlišených podle p16 a způsobu léčby.
OS – celkové přežití

Vliv kouření byl patrný u souboru p16– nádorů ($p = 0,0485$) (graf 11). Signifikantní rozdíl jsme zaznamenali při rozdělení skupin s ohledem na p16 status i kouření, kdy se bere v potaz samostatná prognosticky odlišná skupina p16+ kuřáků, tj. srovnání p16–, p16+ ku-

řáci, p16+ nekuřáci, kdy byla staticky významně potvrzena prognostická odlišnost skupin ($p = 0,0185$) (graf 12). Pomocí logistické Coxovy analýzy byl vyhodnocen status p16, pokročilost nádoru T a kouření jako faktory významně ovlivňující přežívání pacientů (poměr

rizik 2,99; 2,18; 1,74; $p = 0,0115; 0,0604; 0,135$) (tab. 2).

Diskuze

Lidský papilomavirus byl poprvé identifikován v roce 1949 [6], v etiopatogenezi OFK se uplatňují především typy 16 a 33, nejrozšířenější je jednoznačně HPV 16. Perzistence HPV infekce představuje významně vyšší riziko vzniku karcinomu. Změny regulačních proteinů buněčného cyklu p53 a Rb proteinu vedou ke zvýšené expresi p16 proteinu, jehož imunohistochemickou detekci tak lze využít jako nepřímý marker infekce vysoce rizikovými kmeny HPV.

Retrospektivní analýzy potvrzují tento trend vzestupné incidence HPV asociace s OFK i prevalence HPV perzistující infekce orofaryngu jako rizikového faktoru [7].

V posledních desetiletích současně s incidencí OFK narůstá podobným způsobem i prevalence HPV v OFK; jejich asociace s HPV je udávána u OFK v širokém rozmezí asi 45–95 % OFK [8,9]. V našem souboru 77 pacientů byla necelá polovina nádorů (39 %) asociovaná s infekcí HPV.

Jednou z nejrozšířenějších metod ke stanovení HPV u pacientů s OFK je imunohistochemická detekce proteinu p16, jenž je za normálních podmínek detekovatelný jen v nevýznamné míře [10]. Protein p16 je vysoce senzitivním, ale nikoliv zcela specifickým ukazatelem aktivní replikace HR HPV. I když je p16 exprese zařazena do poslední verze TNM klasifikace pro OFK nádory jako dostatečný marker, pro účely studií je stále vhodné používat detekci HPV RNA či pozitivitu na expresi p16 a zároveň přítomnost HPV DNA [5].

Pro zvýšení specifity se toto vyšetření v praxi často kombinuje s průkazem dalších markerů, např. p53 [11].

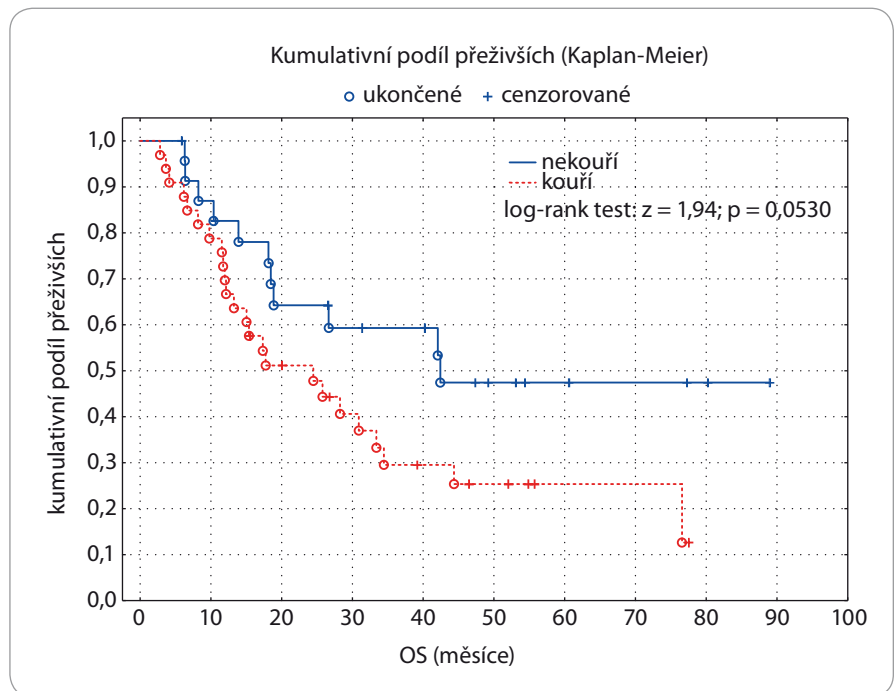
Dostatečnosti imunohistochemického stanovení p16 jako orientačního markeru diagnostiky se věnovalo vícero autorů a bylo potvrzeno i na prospektivní analýze souboru více než 400 pacientů [12]. Přestože nelze stavět imunohistochemické vyšetření p16 na úroveň samotné detekce HPV DNA a nesmí se opomíjet existence malé skupiny pacientů p16 pozitivních a HPV negativních, je přesto toto

vyšetření považováno v klinické praxi za vhodné, rutinně aplikovatelné, kompromisní a cenově dostupné [13]. Vyšetření p16 jsme využili i při hodnocení našeho souboru pacientů.

Podskupina HPV+ nemocných je odlišná nejen etiopatogeneticky, epidemiologicky, ale i klinicky od HPV-. Nemocní jsou většinou v lepším celkovém zdravotním stavu [14], histopatologicky bývají HPV+ OFK níže diferencované, nekeratinizující, typický je bazaloidní typ [15]. Nádory se typicky diagnostikují až ve stadiu pokročilého onemocnění, zejm. kvůli charakteristické přítomnosti krčních uzlinových metastáz, často cystických, v době diagnostiky i při poměrně malém primárním nádoru (T1–T2) [16]. I v našem souboru je patrná odlišnost pacientů, vyšší podíl nekuřáků, poměrně vyšší zastoupení žen i vyšší výskyt uzlinových metastáz. Prognosticky, jak bylo výše zmíněno, HPV+ OFK převyšují HPV- nádory nezávisle na věku, pohlaví, stadiu, diferenciaci [3]. U těchto nádorů je menší prognostický význam uzlinových metastáz, který je jinak považován za jeden z nejvýznamnějších negativních prognostických faktorů zhoršující OS [17]. Někteří tuto skutečnost přičítají statisticky významně nižší expozici tabáku, alkoholu a kouření a lepšímu celkovému stavu s relativně vyšším performance statusem ve skupině HPV asociovaných tumorů. Na našem souboru byl rozdíl 5letého OS pro HPV+ 60 vs. 32 % u HPV- OFK. Většinou se ale spojuje s vyšší radio- a chemosenzitivitou těchto tumorů, která je vysvětlována alespoň částečně funkčním p53 zajišťujícím apoptózu a minimalizující chromozomální aberace [18], resp. imunologickými faktory souvisejícími s HPV infekcí [19].

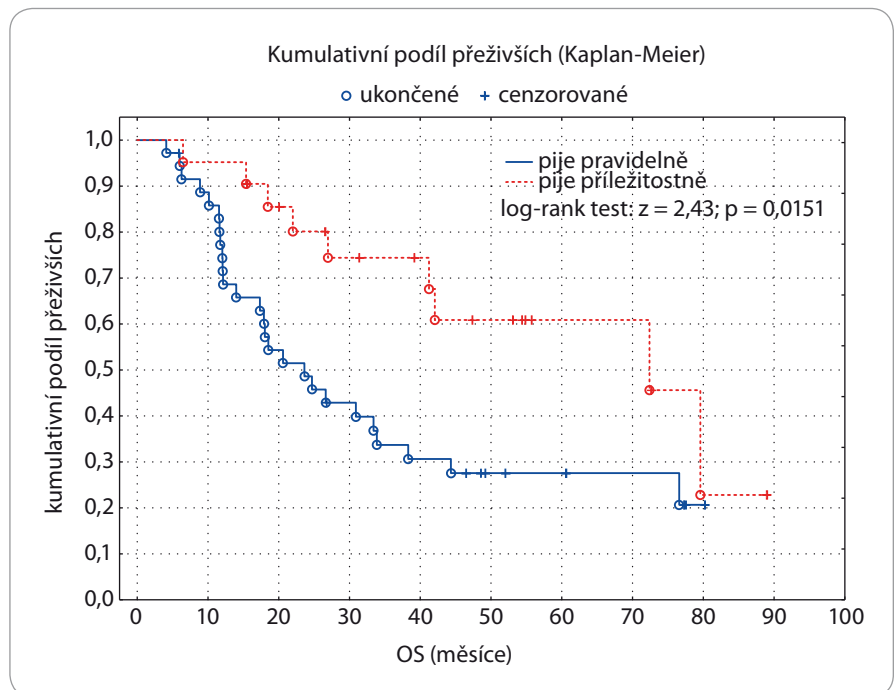
I v našem souboru se jednoznačně potvrdil prognostický rozdíl ve sledovaných parametrech celkového přežití i lokální kontroly, jak jsme předpokládali, s jednoznačně lepšími výsledky pro HPV+ nádory.

I když je stále nejasné, zda je kouření rizikovým faktorem pro indukci HPV+ OFK [20,21], má pro ně negativní prognostický význam [22], což bylo potvrzeno i v našem souboru, kde se i v rámci skupiny HPV asociovaných nádorů jednoznačně projevil vliv abúzu tabáku na



Graf 9. Kaplan-Meierův odhad funkce přežití pro dvě skupiny pacientů rozlišených podle kouření.

OS – celkové přežití

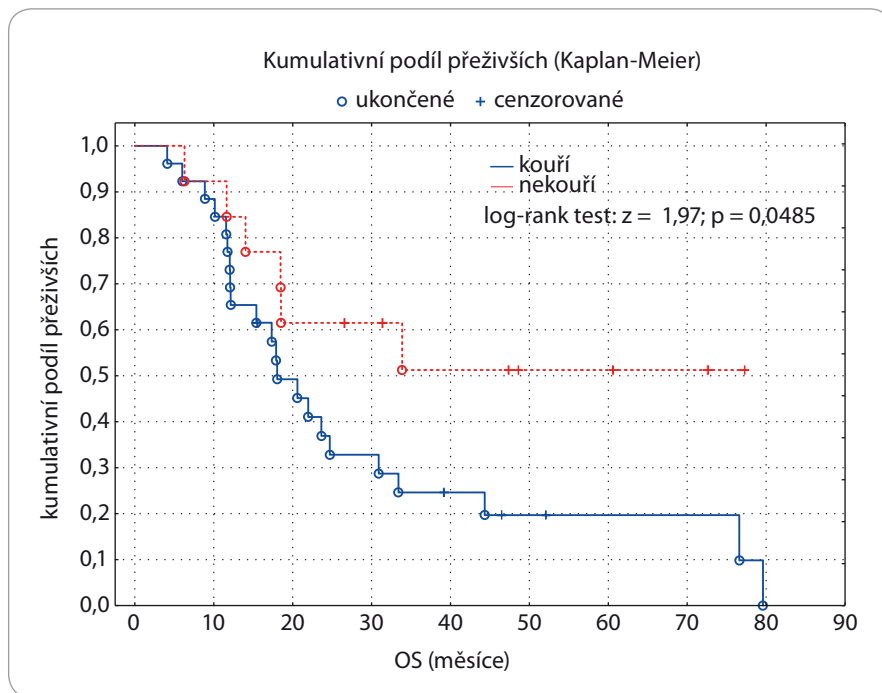


Graf 10. Kaplan-Meierův odhad funkce přežití pro dvě skupiny pacientů rozlišených podle konzumace alkoholu.

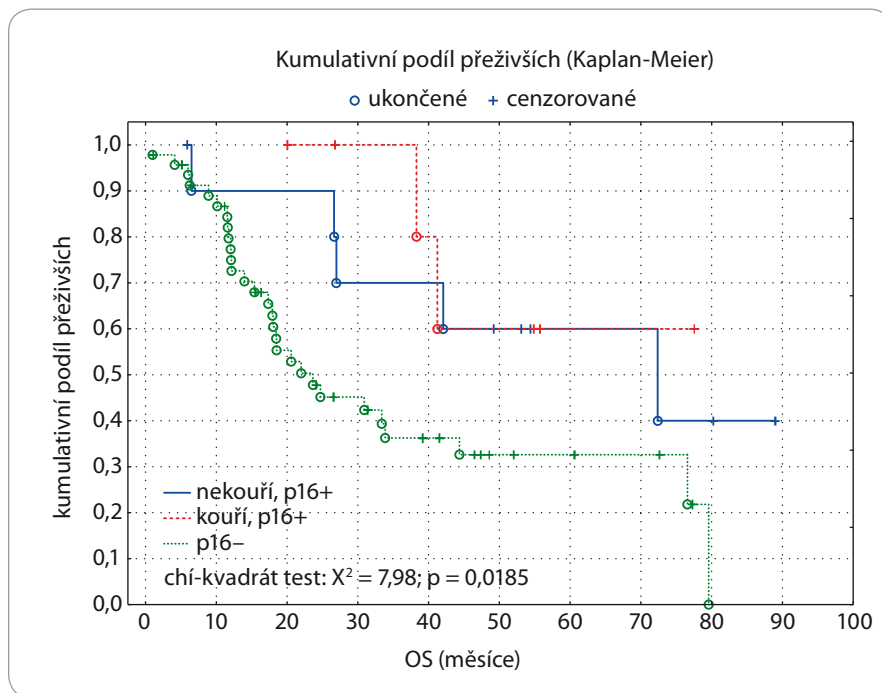
OS – celkové přežití

negativní prognózu. Význam HPV převyšuje vliv kouření, ale významně horší je prognóza kuřáků v rámci skupiny HPV+ pacientů proti nekuřákům.

Stratifikovat pacienty s OFK lze do 3 skupin podle rizika – nízké (HPV+ nekuřáci), střední (HPV+ kuřáci) a vysoké (HPV-) [22,23].



Graf 11. Kaplan-Meierův odhad funkce přežití pro dvě skupiny pacientů se statusem p16– rozlišených podle kouření.
OS – celkové přežití



Graf 12. Kaplan-Meierův odhad funkce přežití pro tři skupiny pacientů: p16+ nekouří, p16+ kouří, p16–.
OS – celkové přežití

Při popsané prognostické výhodě HPV+ OFK se nabízí možnost deeskalace terapie u HPV asociovaných prognosticky příznivějších nádorů s cílem sní-

žit toxicitu při zachování výsledků léčby a lokální kontroly. Prospektivně se testují ve studiích různé cesty deeskalace léčby (redukce dávky RT či ozařovaného ob-

jemu, redukce chemoterapeutika nebo adjuvantní RT) [24,25]. Jednoznačnou prognostickou výhodu HPV+ OFK napříč terapeutickými modalitami potvrdila rozsáhlá metaanalýza zahrnující přes 5 600 pacientů [26].

V recentní retrospektivní studii z jednoho pracoviště hodnotícího efektivitu léčby se pro HPV asociované OFK potvrdil, v souladu s podobnými studiemi, i rozdíl v odpovědi na podávanou systémovou léčbu, se signifikantně horšími výsledky cetuximabu proti tradiční chemoterapii na bázi platiny. Ani v našem souboru se benefit z navýšení RT o biologickou léčbu nepotvrdil.

V rámci našeho souboru se sice potvrdil signifikantní vliv HPV asociace na prognózu, stejně jako vyšší účinnosti multimodální terapie, optimálně CHRT, proti pouhé RT, ovšem zásadní rozdíl se v rámci souborů HPV+ a HPV– samostatně nepotvrdil; vysvětlením může být nízká četnost pacientů v jednotlivých skupinách při relativní heterogenitě aplikované léčby (RT, CHRT, RT + BIO).

Popsána je p53 overexprese, která koreluje s jeho mutací, hojná u spinocelulárních karcinomů hlavy a krku; i když výsledky jednotlivých studií nejsou zcela jednoznačné vzhledem k heterogenitě souborů. Proto je z tohoto parametru jen obtížné vyvozovat klinické dopady jakožto využitelný biologický parametr nádoru [27].

Většinou se potvrdila záporná korelace mutace p53 s HPV asociací, tj. mutace u HPV+ nádorů je považována za vzácnou, na rozdíl od HPV– nádorů [28].

I v našem souboru se potvrdila záporná korelace exprese p53 s HPV statusem a prognostický rozdíl mezi skupinami p53+ a p53–.

Snaha o implementaci získaných poznatků a projekci do běžné praxe v budoucnu by měla navazovat na změnu klasifikace systému. Aspekt HPV etiologie se zařadil vedle morfologických charakteristik nádoru jako další faktor rozhodující o jeho klasifikaci. Tento fakt reflektuje 8. edice American Joint Committee on Cancer TNM, jejíž česká verze vyšla v roce 2017 [5,29,30].

Masivní nárůst výskytu OFK indukovaných HPV infekcí v posledních dvou dekadách je alarmující. Vzhledem k tomu,

že HPV 16 je odpovědná až za 94 % HPV+ OFK, dá se předpokládat, že je vakcinace vysoce účinná i v prevenci OFK, při vakcinaci jak dívek, tak chlapců.

Závěr

V současnosti se již jednoznačně považují HPV asociované nádory za svébytnou, etiopatogeneticky, epidemiologicky i klinicky odlišnou jednotku v souboru všech OFK s prudce stoupající incidencí v posledních desetiletích. HPV asociace je jednoznačně považována za prognosticky pozitivní parametr.

Rutiní testování všech vzorků OFK na HPV při verifikaci nádorového onemocnění by mělo být v dnešní době již standardem. V aktuální verzi TNM 8 je HPV status již součástí kompletní rutinní histopatologické diagnostiky. Kromě morfologicko-anatomických parametrů je zásadním faktorem určujícím prognózu onemocnění a v budoucnu nejspíše i faktorem důležitým při léčebné stratifikaci. Ke zvažované deeskalaci léčby HPV+ pacientů bude možné přistoupit až na základě výsledků rozsáhlých randomizovaných studií, které v současnosti probíhají. Specifikaci konkrétního schématu deeskalace, resp. výběr modalit léčby, pro kterou je rozdílnost léčebných výsledků nejvýraznější a která by naznačila optimální cestu deeskalace, se dosud nepodařilo jednoznačně objektivizovat.

Literatura

1. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*; 31(36): 4550–4559. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/analize>.
3. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4294–4301. doi:10.1200/JCO.2011.36.4596.
4. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006; 24(17): 2606–2611. doi: 10.1200/JCO.2006.06.1291.
5. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vyd. Česká republika 2018.
6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74–108.
7. Smith E, Justine M, Ritchie et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(6): 449–455. doi: 10.1093/jnci/djh074.
8. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4294–301. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596.

Tab 2. Coxův regresní model proporcionálních rizik.

Tab. 2A. Přehled proměnných vstupujících do modelu.

Proměnná	Typ proměnné	Kategorie proměnné
Pohlaví	binární	0 = žena 1 = muž
p16	binární	0 = HPV pozitivní 1 = HPV negativní
p53	binární	0 = p53+ 1 = p53–
T status	binární	0 = T1, T2, T3 1 = T4
N status	binární	0 = N0, N1 1 = N2, N3
Terapie	nominální	1 = chemoradioterapie 2 = radioterapie 3 = biologická léčba
Kouření	binární	0 = bývalý kuřák či nekuřák 1 = kuřák
Alkohol	binární	0 = pije příležitostně 1 = pije pravidelně
Věk	spojitá	–

HPV – lidský papilomavirus, T status – status tumoru, N status – status uzlin

Tab. 2B. Výsledky Coxova modelu získané zpětnou krokovou metodou.

Proměnná	Ref. kategorie	Úroveň efektu	Odhad parametru	χ^2	p-hodnota	Poměr rizik
p16 (X1)	p16+	p16–	1,0965	6,39	0,0115	2,99
T status (X2)	T1, T2, T3	T4	0,7778	3,52	0,0604	2,18
kouření (X3)	nekouří	kouří	0,5540	2,24	0,1347	1,74

T status – status tumoru

Tab. 2C. Meze 95% intervalů spolehlivosti pro poměr rizik.

Proměnná	Dolní mez	Horní mez
p16	1,28	7,01
T status	0,97	4,90
kouření	0,84	3,60

T status – status tumoru

9. Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2006; 119(11): 2620–2623. doi: 10.1002/ijc.22177.
10. Ernster JA, Sciotto CG, O'Brien MM et al. Rising incidence of oropharyngeal cancer and the role of oncogenic human papilloma virus. *Laryngoscope* 2007; 117(12): 2115–2128. doi: 10.1097/MLG.0b013e31813e5fbb.

11. Rotnáglová E, Tachezy R, Saláková M et al. HPV involvement in tonsillar cancer: prognostic significance and clinically relevant markers. *Int J Cancer* 2011; 129(1): 101–110. doi: 10.1002/ijc.25889.
12. Golusiński P, Pazdrowski J, Szewczyk M et al. Is immunohistochemical evaluation of p16 in oropharyngeal cancer enough to predict the HPV positivity? *Rep Pract Oncol Radiother* 2017; 22(3): 237–242. doi: 10.1016/j.rpor.2017.01.003.

13. Rischin D, Young RJ, Fischer R et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4142–4148. doi: 10.1200/JCO.2010.29.2904.
14. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 612–619. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1713.
15. Wilczynski SP, Lin BT, Xie Y et al. Detection of human papillomavirus DNA and oncoprotein overexpression are associated with distinct morphological patterns of tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Pathol* 1998; 152(1): 145–156.
16. Pytynia K, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2014; 50(5): 380–386. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019.
17. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(1): 24–35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
18. Dai M, Clifford GM, Le Calvez F et al. Human papillomavirus type 16 and TP53 mutation in oral cancer: matched analysis of the IARC multicenter study. *Cancer Res* 2004; 64(2): 468–471.
19. Spanos WC, Nowicki P, Lee DW et al. Immune response during therapy with cisplatin or radiation for human papillomavirus-related head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(11): 1137–1146. doi: 10.1001/archoto.2009.159.
20. Gillison ML, D'Souza G, Westra W et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(6): 407–420. doi: 10.1093/jnci/djn025.
21. Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH et al. Tobacco and alcohol use increases the risk of both HPV-associated and HPV-independent head and neck cancers. *Cancer Causes Control* 2010; 21(9): 1369–1378. doi: 10.1007/s10552-010-9564-z.
22. Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A et al. Marked differences in survival rate between smokers and non-smokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008; 122(12): 2656–2664. doi: 10.1002/ijc.23458.
23. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY. Tobacco use in HPV-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res* 2010; 16(4): 1226–1235.
24. 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.
25. Orlandi E, Licitra L. Personalized medicine and the contradictions and limits of first-generation deescalation trials in patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 144(2): 99–100. doi: 10.1001/jamaoto.2017.2308.
26. Masterson L, Moualed D, Masood A et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD010271. doi: 10.1002/14651858.CD010271.pub2.
27. Tandon S, Tudur-Smith C, Riley RD et al. A systematic review of p53 as a prognostic factor of survival in squamous cell carcinoma of the four main anatomical subsites of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(2): 574–587. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0981.
28. Maruyama H, Yasui T, Ishikawa-Fujiwara T et al. Human papillomavirus and p53 mutations in head and neck squamous cell carcinoma among Japanese population. *Cancer Sci* 2014; 105(4): 409–417. doi: 10.1111/cas.12369.
29. Wittekindt C, Klusmann JP. Tumor staging and HPV-related oropharyngeal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2017; 206: 123–133. doi: 10.1007/978-3-319-43580-0_9.
30. Horne ZD, Glaser SM, Vargo JA et al. Confirmation of proposed human papillomavirus risk-adapted staging according to AJCC/UICC/TNM criteria for positive oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 2016; 122(13): 2021–2030. doi: 10.1002/cncr.30021.

Nanočásticemi modifikovaný apoferritinový nanotransportér pro cílený transport cytostatik

Nanoparticle-Modified Apoferritin Nanotransfer for Targeted Cytostatic Transport

Čížek M.^{1,2}, Gargulák M.^{1,2}, Sehnal K.^{1,2}, Uhlířová D.², Staňková M.², Dočekalová M.², Ruttkay-Nedecký B.¹, Zídková J.³, Kizek R.^{1,2,4}

¹ Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

² Oddělení výzkumu a vývoje, Prevention Medicals s.r.o., Studénka

³ Ústav biochemie a mikrobiologie, Vysoká škola chemicko-technologická Praha

⁴ Department of Biomedical and Environmental Analyses, Wrocław Medical University, Poland

Souhrn

Východiska: Ferritin je globulární vnitrobuněčný protein, který slouží jako hlavní zásobárna železa. U nádorových onemocnění je plazmatická koncentrace ferritinu zvýšená. V řadě studií bylo zjištěno, že nádorové buňky exprimují ve zvýšené míře transferinové receptory (TfR). Zvýšená exprese TfR byla pozorována i u karcinomu prostaty. Apoferritin (APO) lze využít jako proteinový nanotransportér, do kterého je možné enkapsulovat vhodnou léčivou látku. Bylo zjištěno, že nanočástice zvyšují propustnost nanotransportérů do nádorové buňky a vykazují fototermální efekt. Cílem projektu bylo enkapsulovat doxorubicin (DOX) do APO a vytvořený APO/DOX modifikovat zlatými (gold nanoparticles – AuNPs) a stříbrnými (silver nanoparticles prepared by green synthesis – AgNPsGS) nanočásticemi. **Metody:** Pro charakterizaci APO byla použita 10% gelová elektroforéza (sodium dodecylsulphate polyacrylamide gel electrophoresis – SDS-PAGE) – 120 V, 60 min, 24 mM Tris, 0,2 M glycin, 3 mM SDS. Fluorescence DOX (Ex 480 nm, Em 650 nm) s typickým absorpčním maximem v 560 nm. Elektrochemické měření bylo provedeno v Brdičkově roztoku (tříelektrodové zapojení). AgNPsGS byly připraveny zelenou syntézou z jetele lučního (*Trifolium pratense* L.). **Výsledky:** Byla provedena elektroforetická studie APO a APO/DOX (5–100 µg/ml). Bylo sledováno chování APO a APO/DOX (10 µM) v závislosti na pH. APO v kyselém prostředí tvoří subjednotky o velikosti asi 20 kDa a v neutrálním a zásaditém prostředí se zformuje na globulární protein o velikosti asi 450 kDa. U APO/DOX byla pozorována změna mobility (asi o 10 %). Na povrchu APO/DOX byl vytvořen film z AuNPs. APO/DOX/AuNPs byl následně promyt ultračistou vodou. Bylo sledováno uvolnění DOX v závislosti na pH. Množství analyzovaného DOX se zvýšilo až o 50 %. Dále byl navržen a připraven komplex AgNPsGS-DOX (1 mg AgNPsGS/100 µM DOX). Takto připravený komplex AgNPsGS-DOX byl uzavřen do APO. Pro další zlepšení terapeutické účinnosti byl připravený komplex APO/AgNPsGS-DOX pokryt vrstvou AuNPs. Vytvořený APO/AgNPsGS-DOX/AuNPs prokázal svoji stabilitu a při změně fyzikálních parametrů byl z komplexu uvolněn DOX. **Závěr:** Byly připraveny a modifikovány nanokomplexy APO pro zvýšení terapeutické účinnosti protinádorové léčby. Zacílení k nádorové buňce bylo na TfR nebo efektem zvýšené propustnosti a retence. Uvolnění léčiva bylo možné změnou pH nebo fototermální aktivací, která bude nyní testována.

Klíčová slova

apoferritinový nanotransportér – transferinové receptory – cílená terapie – zhoubné nádory – nádory prostaty – nanomedicína – stříbrné nanočástice – zlaté nanočástice

Práce je realizována v rámci COST European Cholangiocarcinoma Network CA18122 and International Collaboration Project of The European Technology Platform for Nanomedicine.

This work was supported by COST European Cholangiocarcinoma Network CA18122 and International Collaboration Project of The European Technology Platform for Nanomedicine.

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. Ing. René Kizek, DrSc.
Ústav humánní farmakologie
a toxikologie
Farmaceutická fakulta
Veterinární a farmaceutická
univerzita Brno
Palackého třída 1/1946
612 42 Brno
e-mail: kizek@sci.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 3. 2019

Přijato/Accepted: 14. 5. 2019

doi: 10.14735/amko2019197

Summary

Background: Ferritin is a globular intracellular protein that acts as the main reservoir for iron. Malignancies are associated with increased plasma ferritin concentrations. A number of studies show that tumor cells express high levels of transferrin receptors (TfR). Increased TfR expression was observed in prostate carcinoma. Apoferritin (APO) can be used as a protein nanotransporter into which a suitable medicinal substance can be encapsulated. Nanoparticles increase the permeability of tumor cells to nanotransporters and have a photothermal effect. The aim of this study was to encapsulate doxorubicin (DOX) into APO and to modify the resulting APO/DOX with gold (AuNPs) and silver nanoparticles prepared by green synthesis (AgNPsGS). **Methods:** APO was characterized using 10% sodium dodecylsulphate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) – 120 V, 60 min, 24 mM Tris, 0.2 M glycine, 3 mM SDS. DOX fluorescence (Ex 480 nm; Em 650 nm) was observed, with a typical absorption maximum at 560 nm. Electrochemical measurement was performed in Brdicka solution (three-electrode setup). AgNPsGS were prepared by green synthesis using clover (*Trifolium pratense* L.). **Results:** An electrophoretic study of APO and APO/DOX (5–100 µg/mL) was performed and the behavior of APO and APO/DOX (10 µM) as a function of pH was monitored. In an acidic environment, APO forms subunits of about 20 kDa; in an alkaline medium, it forms a globular protein of about 450 kDa. A change in APO/DOX mobility (about by 10%) was observed. A film of gold nanoparticles was applied to the APO/DOX surface. APO/DOX-AuNPs were washed with ultra-pure water. pH-dependent release of DOX was monitored. The amount of DOX analyzed was increased by up to 50%. Furthermore, an AgNPsGS-DOX complex (1 mg AgNPsGS/100 µM DOX) was generated and prepared. Subsequently, the AgNPsGS-DOX complex was encapsulated into APO. To further improve therapeutic efficacy, the APO/AgNPsGS-DOX complex was coated with an Au layer. APO/AgNPsGS-DOX/AuNPs were stable and DOX was released from the complex after physical parameters had changed. **Conclusion:** APO nanocomplexes were prepared and modified to increase therapeutic efficacy against tumors. Tumor cell targeting was achieved by binding to TfR and via increased tumor cell permeability and retention. Release of the drug was made possible due to a pH change and photothermal activation that will now be tested.

Key words

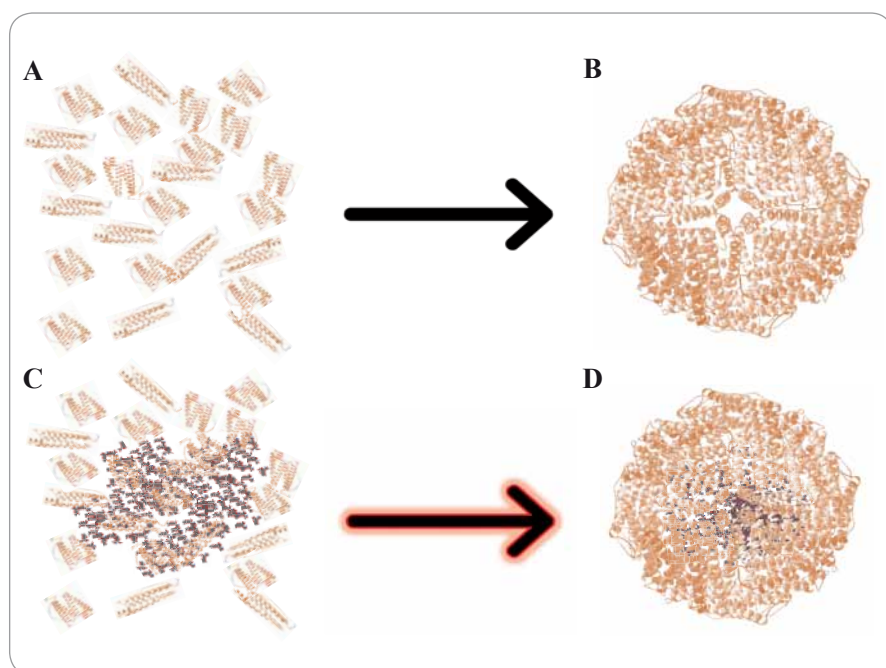
apoferritin nanotransporter – transferrin receptors – targeted therapy – malignant tumors – prostate tumors – nanomedicine – silver nanoparticles – gold nanoparticles

Úvod

Ferritin je globulární protein, který tvoří dutinu pro fyziologické a bezpečné uchování železa v organismu. V buňkách ho lze využít jako proteinový tělu vlastní nanotransportér, do kterého je možné enkapsulovat místo železa vhodné terapeutikum [1–3]. Apoferritin (APO) – tedy ferritin, jehož dutina je prázdná – v závislosti na pH mění svoji strukturu, při nízkém pH se otevírá a rozpadá na jednotlivé podjednotky, při vyšším pH se samoorganizuje (obr. 1) [2,4,5]. S výhodou je tak možné použití APO jako nanotransportéru u buněk karcinomu prostaty. Nejen u těchto nádorových buněk je známá a potvrzená výrazně zvýšená exprese transferrinových receptorů (TfR) oproti buňkám nenádorovým [4,6,7]. Vedle aktivního cílení na TfR (obr. 2) umožňuje modifikovaný apoferritinový nanotransportér vzhledem ke své velikosti využití i pasivního cílení díky tzv. efektu zvýšené propustnosti a retence (enhanced permeability and retention effect – EPR efekt). Tento efekt obecně popisuje jev, kdy nádorová tkáň umožňuje snadnější vstup makromolekulárních látek a zároveň jich významně více zadržuje [8,9]. Díky těmto faktům se APO stává ideálním nanotransportérem pro možnou cílenou terapii karcinomu prostaty.

tin (APO) – tedy ferritin, jehož dutina je prázdná – v závislosti na pH mění svoji strukturu, při nízkém pH se otevírá a rozpadá na jednotlivé podjednotky, při vyšším pH se samoorganizuje (obr. 1) [2,4,5]. S výhodou je tak možné použití APO jako nanotransportéru u buněk karcinomu prostaty. Nejen u těchto nádorových buněk je známá a potvrzená výrazně zvýšená exprese transferrinových receptorů (TfR) oproti buňkám nenádorovým [4,6,7]. Vedle aktivního cílení na TfR (obr. 2) umožňuje modifikovaný apoferritinový nanotransportér vzhledem ke své velikosti využití i pasivního cílení díky tzv. efektu zvýšené propustnosti a retence (enhanced permeability and retention effect – EPR efekt). Tento efekt obecně popisuje jev, kdy nádorová tkáň umožňuje snadnější vstup makromolekulárních látek a zároveň jich významně více zadržuje [8,9]. Díky těmto faktům se APO stává ideálním nanotransportérem pro možnou cílenou terapii karcinomu prostaty.

Stříbrné nanočástice připravené zelenou syntézou (silver nanoparticles prepared by green synthesis – AgNPsGS) vykazují protinádorový potenciál díky povrchové modifikaci biomolekulami z rostlinného extraktu. K zelené syntéze byl zvolen extrakt z jetele lučního (*Trifolium pratense* L.). Očekávaným bene-



Obr. 1. Schematické využití samoorganizačních vlastností apoferritinu a mechanismus enkapsulace léčivé látky.

A. Apoferritin rozdělený na podjednotky v kyselém pH (pH = 2±0,1).

B. Apoferritin složený na globulární protein v zásaditém pH (pH = 8±0,1).

C. Apoferritin rozdělený na podjednotky s doxorubicinem v kyselém pH (pH = 2±0,1).

D. Doxorubicin enkapsulovaný v apoferritinu v zásaditém pH (pH = 8±0,1).

fitem bylo vytvoření povrchové vrstvy z obsahových látek, kterými jsou zejména flavonoidy a isoflavonoidy. Mezi takové látky řadíme genistein, který je znám pro svůj účinek jako inhibitor angiogeneze [10].

Modifikace enkapsulovaného léčiva by měla synergicky potencovat účinek samotného protinádorového léčiva, a navíc rozšířit možnosti mechanismů účinku pro co neúčinnější a nejčlenější cytotoxický efekt u nádorových buněk karcinomu prostaty [11].

Vedle enkapsulace vhodné léčivé látky do „apoferritinové klece“ bylo dalším cílem provést modifikaci takovéto klece pomocí zlatých nanočástic (gold nanoparticles – AuNPs). Díky modifikaci zlatými nanočásticemi je možné získat nanokomplex s léčivem, který lépe reaguje na vnější fototermální stimul, a navíc AuNPs pozitivně ovlivňují prostoupení komplexu do nádorové buňky [12].

Mechanismus účinku celého plně modifikovaného apoferritinového nanostrukturu je mnohaúrovňový. Spočívá v účincích, které můžeme rozdělit na účinky zvoleného protinádorového terapeutika, které je enkapsulováno v APO, účinky AgNPsGS a případnou synergii těchto účinků. Vedle toho nesmíme opomenout působení přírodních látek, které se při zelené syntéze navážou a vytvoří obal AgNPsGS. AgNPsGS mají ověřený cytotoxický účinek [11,13]. Je potvrzeno, že AgNPs se na buněčné úrovni hromadí v mitochondriích a buněčném jádře [11]. Za hlavní cytotoxický mechanismus je považována tvorba reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species – ROS), narušení buněčného dýchacího řetězce, indukce mitochondriálních apoptotických mechanismů a poškození DNA buněk [11,13,14]. Jako cytotoxické terapeutikum byl zvolen doxorubicin (DOX), který je účinným a užívaným cytotoxickým léčivem [15].

Materiál a metody

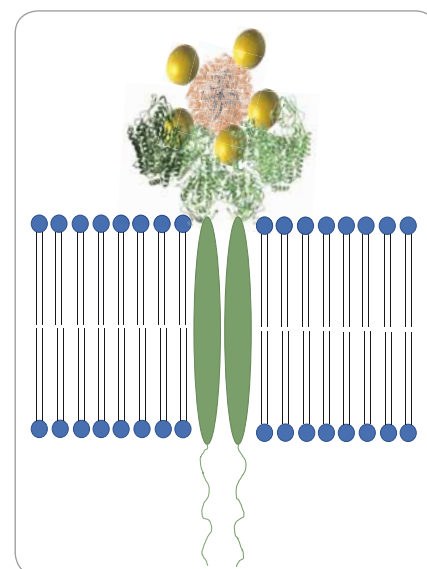
Příprava apoferritinového strukturu a následná enkapsulace DOX byla provedena obměnou přístupů Ruozi et al [16] a Li et al [12]. K zelené syntéze AgNPsGS byl použit *Trifolium pratense* L. Rostlina byla sušena (24 hod, 60 °C) a homogenizována mletím na částice o přibližné

velikosti 1–2 µm. Směs byla míchána ve vodě (60 min, 80 °C). K připravenému extraktu byl přidán 0,1 M AgNO₃ (1 : 1) a vše bylo mícháno (24 hod). Vzniklý roztok AgNPsGS byl vysrážen metanolem a vysušen. Pro základní charakterizační analýzu byla použita metoda gelové elektroforézy (sodium dodecylsulphate polyacrylamide gel electrophoresis – SDS-PAGE) ve vertikálním systému Shirogel (VWR, ČR). Pro separaci byly použity 10% polyakrylamidové gely. Podmínky pro elektroforézu byly 120 V, 1 hod v pufru (24 mM Tris, 0,2 M glycin, 3 mM SDS). Po dokončení elektroforézy byl gel obarven pomocí stříbra. Pro důkaz enkapsulace a úspěšného otevírání a zavírání „apoferritinové klece“ s ohledem na pH prostředí byla použita metoda měření fluorescence DOX. Do mikrotitrační destičky bylo napipetováno 100 µl vzorku s koncentrací 10 µM DOX. Byla měřena fluorescence DOX s typickým emisním maximem při 650 nm. Elektrochemická měření byla provedena pomocí analyzátoru AUTO-LAB Analyzer připojeného k VA-Stand 663 (Metrohm, Švýcarsko) za použití standardního uspořádání se třemi elektrodami. Byl použit Brdičkův podpurný elektrolyt obsahující 1 mM [Co(NH₃)₆]Cl₃ a 1 M amoniakální pufr.

Výsledky

Celý konstrukt byl úspěšně připraven i povrchově modifikován pomocí AuNPs. Rovněž byl úspěšně enkapsulován DOX, který byl modifikován pomocí předem připravených AgNPsGS. Jako důkaz, že samotný nanotransportér byl plně funkční, byla provedena elektroforetická studie pomocí SDS-PAGE. Výsledkem elektroforézy bylo formování APO v závislosti na pH. Samotný APO v kyselém prostředí tvoří subjednotky o velikosti asi 20 kDa a v zásaditém prostředí se zformuje globulární protein o velikosti asi 450 kDa. Výsledkem byly charakteristické „pruhy“, které dokládaly chování APO v závislosti na acidobazických podmínkách prostředí. Stejně chování bylo pozorováno i u APO s uzavřeným DOX, což potvrzuje funkčnost základního konceptu nanotransportéru.

Pro ověření úspěšnosti enkapsulace a mechanismu otevírání strukturu



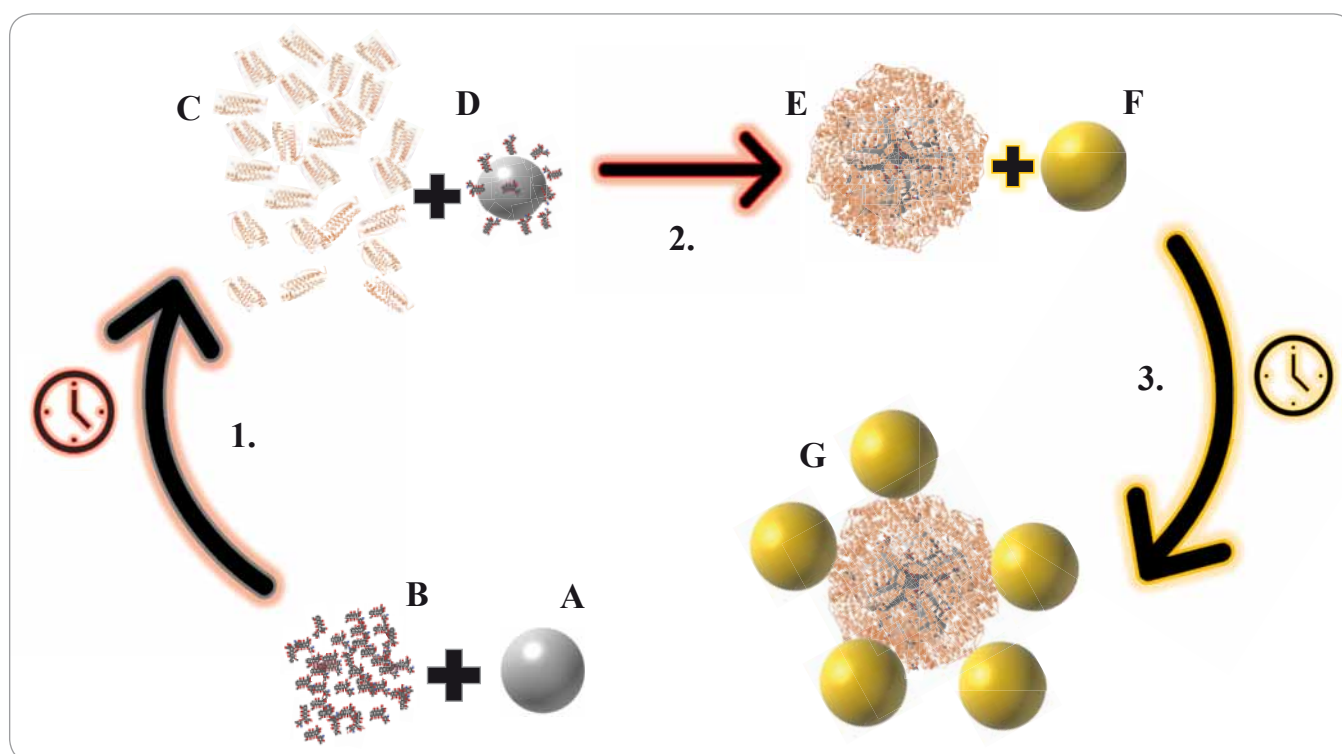
Obr. 2. Schéma předpokládané vazby modifikovaného apoferritinového nanostrukturu APO/AgNPsGS-DOX/AuNPs na transferinové receptory TfR pro specifické zacílení na nádorové buňky karcinomu prostaty, u kterých je potvrzena zvýšená exprese TfR.

APO – apoferritin, AgNPsGS – stříbrné nanočástice připravené zelenou syntézou, DOX – doxorubicin, AuNPs – zlaté nanočástice, TfR – transferinové receptory

byla zvolena metoda fluorescenční analýzy, ve které bylo využito výrazných fluorescenčních vlastností DOX. Otevírání a zavírání „apoferritinové klece“ v závislosti na acidobazických podmínkách bylo znovu potvrzeno. Touto analýzou spolu s metodou kalibrační křivky bylo zjištěno, že úspěšnost enkapsulace DOX do APO se pohybovala okolo 14 % aplikované koncentrace. Výsledkem elektrochemické studie bylo potvrzení úspěšnosti povrchové modifikace APO pomocí AuNPs.

Závěr

Úspěšně byl připraven (obr. 3) a charakterizován apoferritinový nanotransportér, do jehož dutiny bylo enkapsulováno vhodné modelové terapeutikum pro cílený transport do nádorových buněk karcinomu prostaty. Charakterizace konceptu byla provedena elektroforetickou a elektrochemickou studií, funkčnost byla ověřena fluorescenčně. Nyní je testována fototermická aktivace. Povrch „apoferritinové klece“ byl modifikován



Obr. 3. Schéma přípravy modifikovaného apoferritinového nanokonstrukturu pro specifické zacílení na nádorové buňky karcinomu prostaty APO/AgNPsGS-DOX/AuNPs ve třech krocích.

1. Navázání AgNPsGS na cytostatikum DOX a vznik AgNPsGS-DOX.

2. Uzavření modifikovaného cytostatika AgNPsGS-DOX do APO v bazickém prostředí vzniká APO/AgNPsGS-DOX.

3. Navázání zlatých nanočástic AuNPs na APO/AgNPsGS-DOX vytvoření finálního nanokonstrukturu APO/AgNPsGS-DOX/AuNPs.

Popis jednotlivých částí: A. stříbrné nanočástice připravené zelenou syntézou; B. cytostatikum doxorubicin; C. apoferritin v kyselém prostředí ($\text{pH} = 2 \pm 0,1$) rozdělený na podjednotky; D. modifikovaný doxorubicin stříbrnými nanočásticemi připravenými zelenou syntézou (AgNPsGS-DOX); E. modifikované cytostatikum (AgNPsGS-DOX) uzavřené do apoferritinu v bazickém prostředí (APO/AgNPsGS-DOX); F. zlaté nanočástice (AuNPs); G. modifikovaný apoferritinový nanokonstrukt (APO/AgNPsGS-DOX/AuNPs).

APO – apoferritin, AgNPsGS – stříbrné nanočástice připravené zelenou syntézou, DOX – doxorubicin, AuNPs – zlaté nanočástice

AuNPs a enkapsulovaný DOX byl modifikován pomocí AgNPsGS, čímž vznikl komplexní nanotransportér APO/AgNPsGS-DOX/AuNPs. Modifikace povrchu APO i cytostatika pomocí nanočástic je možné kombinovat a event. tak zajistit účinný a mnohostranný nanotechnologický nástroj pro cílenou terapii karcinomu prostaty.

Literatura

- Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic Biol Med* 2019; 133: 46–54. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.037.
- Heger Z, Skalickova S, Zitka O et al. Apoferritin applications in nanomedicine. *Nanomedicine* 2014; 9(14): 2233–2245. doi: 10.2217/nmm.14.119.
- Heger Z, Eckschlager T, Stiborová M et al. Modern nanomedicine in treatment of lung carcinomas. *Klin Onkol* 2015; 28(4): 245–250. doi: 10.14735/amko2015245.
- Liang M, Fan K, Zhou M et al. H-ferritin-nanocaged doxorubicin nanoparticles specifically target and kill tumors with a single-dose injection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(41): 14900–14905. doi: 10.1073/pnas.1407808111.
- Li AP, Yuchi QX, Zhang LB. Ferritin: a powerful platform for nanozymes. *Prog Biochem Biophys* 2018; 45(2): 193–203.
- Keer HN, Kozłowski JM, Tsai YC et al. Elevated transferrin receptor content in human prostate cancer cell lines assessed in vitro and in vivo. *J Urol* 1990; 143(2): 381–385.
- Niitsu Y, Kohgo Y, Nishisato T et al. Transferrin receptors in human cancerous tissues. *Tohoku J Exp Med* 1987; 153(3): 239–243.
- Maeda H, Wu J, Sawa T et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release* 2000; 65(1–2): 271–284.
- Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63(3): 136–151. doi: 10.1016/j.addr.2010.04.009.
- Krenn L, Paper DH. Inhibition of angiogenesis and inflammation by an extract of red clover (*Trifolium pratense* L.). *Phytomedicine* 2009; 16(12): 1083–1088. doi: 10.1016/j.phymed.2009.05.017.
- AshaRani PV, Low Kah Mun G, Hande MP et al. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS nano* 2009; 3(2): 279–290. doi: 10.1021/nn800596w.
- Li M, Wu D, Chen Y et al. Apoferritin nanocages with Au nanoshell coating as drug carrier for multistimuli-responsive drug release. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2019; 95: 11–18. doi: 10.1016/j.msec.2018.10.060.
- Sukirtha R, Priyanka KM, Antony JJ et al. Cytotoxic effect of Green synthesized silver nanoparticles using *Melia azedarach* against in vitro HeLa cell lines and lymphoma mice model. *Process Biochem* 2012; 47(2): 273–279.
- Piao MJ, Kang KA, Lee IK et al. Silver nanoparticles induce oxidative cell damage in human liver cells through inhibition of reduced glutathione and induction of mitochondria-involved apoptosis. *Toxicol Lett* 2011; 201(1): 92–100. doi: 10.1016/j.toxlet.2010.12.010.
- Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P et al. *Farmakologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2018: 636–637.
- Ruozzi B, Veratti P, Vandelli MA et al. Apoferritin nanocage as streptomycin drug reservoir: Technological optimization of a new drug delivery system. *Int J Pharm* 2017; 518(1–2): 281–288. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.038.

Prevalence symptomů úzkosti a deprese a jejich vliv na kvalitu života u pacientů v paliativní onkologické léčbě – projekt PALINT

Prevalence of Anxiety and Depression and Their Impact on the Quality of Life of Cancer Patients Treated with Palliative Antineoplastic Therapy – Results of the PALINT Trial

Světláková L.¹, Sláma O.¹, Světlák M.², Pochop L.¹, Šedo J.¹, Alexandrová R.¹, Bílek O.¹, Vyzula R.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Úzkost, deprese a psychologický distres jsou časté syndromy u pacientů v pokročilých stadiích nádorových nemocí. V kontrastu s tím však tyto symptomy explicitně nemonitorujeme a jejich management je většinou jen na úrovni farmakoterapie. Vzhledem ke komplexitě etiologie těchto symptomů je pouze biomedicínský přístup nedostatečný a neefektivní. **Materiál a metody:** Prezentujeme výsledky longitudinálního hodnocení symptomů psychického distresu, úzkosti, deprese a pocitu kvality života vzešlé ze souboru 126 pacientů léčených paliativní protinádorovou léčbou v rámci studie PALINT. Psychické symptomy byly hodnoceny v pravidelných intervalech pomocí dotazníků Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); kvalita života byla hodnocena pomocí dotazníků The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). **Výsledky:** Na začátku paliativní onkologické léčby byly klinicky významné hodnoty psychického distresu zjištěny u 32,6 %, úzkosti u 35,9 % a deprese u 56,5 % pacientů. Po 2 a 4 měsících lze sledovat trend v podobě poklesu prevalence distresu (19,4 a 16,3 %), úzkosti (20,9 a 16,3 %) a deprese (46,3 a 46,9 %). Tento rozdíl ale nedosáhl statistické významnosti. Přítomnost symptomů úzkosti a deprese signifikantně negativně korelovala s celkovým pocitem zdraví dle dotazníku kvality života. **Závěr:** Vysoká prevalence úzkosti, deprese a distresu představuje silný argument pro zavedení plošného screeningu psychického distresu a systematické psychologické a psychosociální podpory pacientů v celém průběhu onkologické léčby. Dotazník HADS se pro účely screeningu jeví jako vhodný nástroj.

Klíčová slova

paliativní léčba – úzkost – deprese

Práce byla podpořena grantem MZ ČR AZV 15-33590A.

This work was supported by the grant of Ministry of Health AZV 15-33590A.

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. Lucie Světláková

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
65 653 Brno
e-mail: lucie.svetlakova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 12. 2018

Přijato/Accepted: 24. 3. 2019

doi: 10.14735/amko2019201

Summary

Background: Anxiety, depression, and psychological distress are common syndromes of advanced cancer; all have a negative impact on overall quality of life. However, these symptoms are not monitored explicitly and they are managed only by pharmacotherapy. Given the complex etiology of these symptoms, this biomedical approach is inadequate and inefficient. **Materials and methods:** Here, we present the results of a longitudinal assessment of distress, anxiety, and depression in a sample of 126 patients treated with palliative systemic therapy for advanced cancer in the PALINT trial. Symptoms and quality of life were assessed regularly using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), respectively. **Results:** The baseline prevalence of significant distress, anxiety, and depression was 32,6; 35,9; and 56,5%, respectively. A decreasing trend in the prevalence of distress and anxiety occurred after 2 and months – distress (19.4 and 16.3%), anxiety (20.9 and 16.3%), and depression (46.3 and 46.9%). However, these changes did not reach statistical significance. The presence of anxiety and depression correlated negatively with overall quality of life. **Conclusion:** High rates of distress, anxiety, and depression are a strong argument for implementation of systematic screening for psychological distress, and for comprehensive psychosocial support for all patients with advanced cancer throughout the disease trajectory. The HADS questionnaire is a suitable tool for this type of screening.

Key words

palliative therapy – anxiety – depression

Úvod

Úzkost a deprese představují nejčastější psychiatrické symptomy u pacientů s onkologickým onemocněním. Studie, které využívaly strukturovaných psychiatrických interview, dokládají, že prevalence velké depresivní poruchy je u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním přibližně 15 % [1]. Studie, které využívaly sebesposuzovací škály, dokládají prevalenci příznaků stresu (např. úzkost, deprese, somatické obtíže jako nespavost, nervozita atd.) u 30–40 % pacientů v různém stupni vývoje nádorového onemocnění [2,3]. Klinická zkušenost a stejně tak citované studie v této oblasti jednoznačně dokládají, že neléčená úzkost a deprese nejen zhoršují celkovou kvalitu života [4], ale mají významný vliv na bolest [5] a další tělesné symptomy. Bylo také opakovaně navrženo a nepřímo prokázáno, že přetrvávající aktivace osy hypothalamus – hypofýza – kůra nadledvin (HPA osa) v reakci na chronický stres a také u deprese oslabuje imunitní odpověď a může přispívat k vývoji a progresi určitých typů nádorů [6]. Jestliže úzkost a deprese představují důležitý psychiatrický příznak, je monitorování, kontrola a léčba těchto příznaků zcela zásadní v celém průběhu onkologické léčby.

Paliativní péče (palliative care – PC) je v onkologii tradičně chápána jako přístup, který je indikován v pozdních stadiích nemoci po ukončení protinádorové terapie. V posledním desetiletí však vzrůstá evidence o pozitivním vlivu čas-

ného zahájení PC (early integration of palliative care – EPC) současně se standardní onkologickou léčbou [7]. V tomto kontextu začíná být PC chápána jako důsledná prevence a léčba všech symptomů ovlivňujících kvalitu života a utrpení, a to po celou dobu života s nevléčitelnou nemocí, v průběhu protinádorové léčby i po jejím ukončení [8]. Výsledky četných studií opakovaně prokázaly, že EPC vede ke zlepšení kvality života, lepší kontrole symptomů, racionálnějšímu čerpání zdravotní péče a prodloužení života v lepší kvalitě [9,10]. EPC má pozitivní vliv i na pacientovy blízké a pečující. V kontrastu s tím z některých studií vyplývá, že léčba bolesti a ostatních symptomů není i přes současné možnosti dostatečná a velká část onkologických pacientů ve standardním módu onkologické péče zbytečně trpí [11,12]. Pro psychické symptomy platí podobné zásady jako pro symptomy tělesné. Adekvátní léčba všech symptomů a složek utrpení vyžaduje správné hodnocení, dostatek času a zkušeností. Zásadně důležitým faktorem pro stanovení plánu PC je pacientovo správné pochopení vlastního zdravotního stavu, tedy diagnózy, předpokládané prognózy a možného přínosu a rizik protinádorové léčby [5]. Řada studií naznačuje, že onkologové v rutinní praxi své pacienty o předpokládané prognóze neinformují nebo odhad délky přežití a přínosu protinádorové léčby výrazně nadhodnocují [13–17]. V tomto kontextu je stále aktuální otázka, do jaké míry má EPC vliv na kva-

litu života pacientů a do jaké míry je tedy integrace EPC smysluplná a racionální.

Abychom mohli odpovědět na tuto stále aktuální otázku, byla realizována randomizovaná kontrolovaná studie s cílem ověřit, jaký vliv má integrace EPC formou pravidelné konzultace s lékařem specialistou na paliativní medicínu při standardní onkologické léčbě na kvalitu života pacientů a jejich příznaky úzkosti a deprese ve srovnání s pacienty, kteří podstupují standardní onkologickou léčbu. Předpokládáme, že pacienti, kteří podstupují EPC, budou mít vyšší kvalitu života a nižší úroveň celkového distresu ve srovnání s pacienty, kteří podstupují standardní onkologickou léčbu.

Soubor a metodika

Struktura studie

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s nově diagnostikovaným pokročilým nádorem plic, slinivky, žaludku, hlavy a krku a také pacienti, u kterých byla zahájena 1. linie nekurativní systémové protinádorové léčby, a dále také pacienti s kolorektálním karcinomem předléčení 2 liniemi systémové léčby s předpokládanou prognózou celkového přežití 12 měsíců. Všichni pacienti byli do studie zařazeni max. do 6 týdnů od zahájení paliativní systémové léčby. Možnost účasti ve studii byla pacientům nabídnuta jejich primárním ošetřujícím onkologem. V případě pacientova zájmu o účast ve studii byl pacient následně kontaktován koordinátorkou studie anebo jedním z lékařů paliativního týmu, kteří

pacientovi podrobně vysvětlili účel a obsah studie. Pokud pacient s účastí souhlasil, byl následně randomizován v poměru 1 : 1 (počítačem generované zařazení) do intervenčního ramene (systematická PC + standardní onkologická péče) nebo do kontrolního ramene studie (standardní onkologická péče). Interval plánovaných konzultací s paliatrem v rámci intervenčního ramene studie byl 6–8 týdnů. Kromě tohoto plánovaného setkání zahrnovala péče v intervenčním rameni studie také možnost paliativního konzilia na žádost ošetřujícího onkologa nebo v případě potřeby na žádost pacienta či jeho blízkých. Obsahem konzultace s lékařem specialistou na paliativní medicínu byl kromě standardní léčby symptomů spojených s pokročilým nádorovým onemocněním také rozhovor o psychosociálních souvislostech pacientova onemocnění, o tom, jak nemoc zvládá, jaké jsou zdroje jeho sociální a spirituální podpory a také co snižuje pacientovu kvalitu života kromě zmíněných medicínských příznaků. První konzultace s lékařem specialistou na paliativní péči trvala v průměru 45 min, následné konzultace pak v průměru 20 min. V případě potřeby byla upravena farmakoterapie symptomů a někdy také doporučena konzultace s dalšími členy paliativního týmu (psycholog, kaplan, sociální pracovník). Primárním cílem studie bylo hodnocení kvality života a míry příznaků úzkosti a deprese u pacientů v obou ramenech studie, a to na začátku studie a pak po 2 a 4 měsících od randomizace. Sekundárními výstupy studie byly kvantitativní a kvalitativní hodnocení samotné protinádorové léčby v posledních 30 dnech života (farmakoterapie), doba přežití, frekvence využití hospicové péče a místo úmrtí. V době přípravy primárních výstupů pokračují někteří pacienti v léčbě v obou ramenech studie. Sekundární výstupy studie nejsou tedy ještě aktuálně dostupné.

Soubor

V období od 1. září 2015 do 31. prosince 2017 byla účast ve studii PALINT nabídnuta 156 pacientům, kteří splňovali zařazovací kritéria. S účastí ve studii souhlasilo 126 pacientů. Celkem 60 pacientů bylo zařazeno do intervenčního ramene,

Tab. 1. Popisná statistika výběrového souboru.

	Časná paliativní péče n = 60	Standardní onkologická péče n = 66	p
Muži	37 (61,7 %)	38 (57,6 %)	0,717
Ženy	23 (38,3 %)	28 (42,4 %)	
Věk (průměr ± SD)	60,9 ± 9,9	63,5 ± 10,4	0,16
Nádory hlavy a krku	3 (5,0 %)	0 (0,0 %)	0,309
Nádory jícnu a žaludku	18 (30,0 %)	16 (24,2 %)	
Nádory plic	12 (20,0 %)	14 (21,2 %)	
Nádory slinivky břišní	14 (23,3 %)	23 (34,8 %)	
Nádory střev	13 (21,7 %)	13 (19,7 %)	

Kategoriální data jsou popsána jako absolutní a relativní frekvence. Věk je popsán jako průměr a směrodatná odchylka. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami byla testována Fisherovým exaktním testem a párovým t-testem pro věk.

SD – směrodatná odchylka

66 pacientů do kontrolního ramene. Obě ramena byla srovnatelná z hlediska sociodemografických charakteristik a zastoupení jednotlivých diagnóz (tab. 1). Soubor dotazníků byl pacientům administrován v opakovaných intervalech po 6–8 týdnech. Dotazníky vyplňovali pacienti při hospitalizaci nebo po ambulantním ošetření za přítomnosti vyškolené zdravotní sestry, které se mohli zeptat na cokoli v případě nejasností při vyplňování. Vyplnění baterie trvalo přibližně 20 min.

Použité metody

Škála nemocniční úzkosti a deprese HADS
Škála HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [18] sestává ze dvou subškál. Každá subškála má sedm položek. Subškála HADS-A (anxiety) měří příznaky úzkosti a subškála HADS-D (depression) pak příznaky deprese. Někdy se také používá celková škála HADS-T (total). HADS-T odráží také celkovou míru distresu [19]. Původně šlo o škálu, která měla kvantifikovat míru úzkosti a deprese u pacientů. Ukázalo se však, že její spolehlivost coby diagnostického nástroje je diskutabilní. Nejspolehlivěji funguje jako screeningová metoda a takto se také v medicínském prostředí používá nejčastěji. Nedávná metaanalýza Mitchell et al [19] dokládá, že HADS před-

stavuje spolehlivý screeningový nástroj s uspokojivou mírou specifity a senzitivity škály. Subškála deprese se zaměřuje na anhedonii bez přímého dotazování se na pokleslou náladu a dále se dotazuje na ztrátu zájmu a potěšení. Bodové normy jsou pro obě kategorie nejčastěji uváděny následovně: 0–7 bodů norma, 8–10 bodů hraničně abnormální pásmo, 11–21 bodů abnormální pásmo. Nejčastěji uváděné cut-off point pro jednotlivé subškály [19] jsou následující: HADS-T 15 bodů, HADS-D 8 bodů, HADS-A 8 bodů.

Dotazník kvality života EORTC QLQ-C30

Dotazník The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) [20] je třicetipoložkový sebepozorovací dotazník, který se skládá z devíti subškál a šesti samostatných položek. Prvních pět subškál se zaměřuje na hodnocení úrovně fungování v oblasti fyzické, vztahové nebo rolové, emoční, kognitivní a sociální. Tři subškály se zaměřují na symptomy jako únava, bolest a nevolnost/zvracení. Poslední je pak dvoupoložková subškála celkového zdraví. Na ní pacient posuzuje svůj celkový stav pomocí sedmibodové škály, kde 1 znamená velmi špatné a 7 pak výborné. Každá položka je hodnocena na

Tab. 2. Prevalence symptomů úzkosti a deprese dle HADS v intervenční a kontrolní skupině.

	Časná paliativní péče n = 60	Standardní onkologická péče n = 66	p
HADS-A začátek	18 (37,5 %)	15 (34,1 %)	0,829
HADS-A první měření	9 (25,0 %)	5 (16,1 %)	0,548
HADS-A druhé měření	4 (17,4 %)	4 (15,4 %)	1,000
HADS-D začátek	27 (56,3 %)	25 (56,8 %)	1,000
HADS-D druhé měření	15 (41,7 %)	16 (51,6 %)	0,468
HADS-D druhé měření	12 (52,2 %)	11 (42,3 %)	0,572

HADS-T (celkový skóre; distres) cut-off 15 bodů, HADS-D (deprese) cut-off 8 bodů, HADS-A (úzkost) cut-off 8 bodů. Kategoriální data jsou popsána jako absolutní a relativní frekvence. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami byla testována Fisherovým exaktním testem.

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

Tab. 3. Rozdíl mezi rameny studie v úrovni subjektivně hodnoceného celkového zdraví škálou EORTC QLQ-C30.

	Časná paliativní péče n = 60	Standardní onkologická péče n = 66	p
EORTC QLQ-C30 začátek	58 (17–100)	50 (0–100)	0,244
EORTC QLQ-C30 první měření	67 (0–100)	58 (0–92)	0,416
EORTC QLQ-C30 druhé měření	67 (8–100)	67 (17–100)	0,385

Proměnné jsou popsány mediánem a rozmezím naměřených výsledků (min. a max.). Statistická významnost rozdílů mezi skupinami byla testována Mann-Whitneyho U testem.

EORTC QLQ-C30 – The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

čtyřbodové škále: 1 vůbec ne, 2 trochu, 3 dost a 4 velmi hodně. Jednopolohkové subškály se pak dotazují na dušnost, nespavost, chuť k jídlu, zácpu, průjem, finanční potíže. Čím vyššího skóre pacient na škále dosáhne, tím horší jsou jeho příznaky a tím nižší je kvalita jeho života.

Statistická analýza dat

Statistická analýza získaných dat byla provedena v programu IBM SPSS verze 21. Kategoriální data byla popsána jako absolutní a relativní frekvence. Věk pacientů je popsán průměrem a směrodatnou odchylkou. Rozdíly mezi skupinami v četnosti pohlaví a diagnóz byly testovány Fisherovým exaktním testem, rozdíly ve

věku byly testovány párovým t-testem a rozdíly ve škále celkového zdraví byly testovány Mann-Whitneyho U testem. Pro srovnání sledovaných proměnných v čase byl použit Wilcoxonův test. Abychom se vyhnuli riziku získání falešně pozitivních výsledků v důsledku problému násobného testování hypotéz, byla hladina významnosti stanovena na $p = 0,008$ ($0,05/\text{počet měření}$) dle Bonferroniho korekce. Hodnoty jsou popsány jako mediány a v závorkách jsou uvedeny minimální a maximální dosažené hodnoty. Rozdíly v míře úzkosti, deprese a celkového distresu jsou hodnoceny podle počtu pacientů, jejichž dosažené skóre bylo vyšší nebo rovno cut-off hranici škály. Vztah mezi skóre škály

HADS a QLQ-C30 je vyjádřen Spearmanovou korelací.

Výsledky

Dynamika úzkosti a deprese

Statistické srovnání intenzity příznaků úzkosti a deprese měřené škálou HADS a pocitu celkového zdraví měřeného škálou EORTC QLQ-C30 mezi pacienty v časné paliativní péči a pacienty podstupujícími standardní onkologickou léčbu neprokázalo významné rozdíly mezi oběma skupinami (tab. 2 a 3). Významný rozdíl nebyl nalezen v žádném z opakovaných měření. Vzhledem k tomu, že se pacienti v obou ramenech studie od sebe neliší, další srovnání a korelační analýza byla provedena souhrnně pro všechny pacienty.

Statistické srovnání opakovaných měření škálou HADS u všech pacientů ve studii nedoložilo významné rozdíly ve střední hodnotě (medián) intenzity příznaků deprese, úzkosti a celkového distresu (tab. 4). Rovněž nebyly nalezeny žádné významné rozdíly v subjektivním hodnocení celkového zdraví měřené dotazníkem EORTC QLQ-C30 při opakovaných měřeních.

Přestože střední hodnoty distresu, úzkosti a deprese zůstávaly pro celý soubor pacientů při opakovaných měřeních stejné, porovnání počtu pacientů, kteří dosáhli nebo překročili klinicky významné hodnoty (cut-off) na škále celkového distresu a subškálách pro úzkost a depresi, naznačuje rozdíly v jejich prevalenci v průběhu času (tab. 5). Na úrovni trendu lze pozorovat, že se počet osob s významnými příznaky distresu, úzkosti a deprese snižuje.

Vztah úzkosti a deprese a celkové kvality života

Korelační analýza doložila významný vztah mezi mírou deprese a úzkosti měřených škálou HADS a celkovou úrovní subjektivně hodnoceného zdravotního stavu pacientů měřenou škálou EORTC QLQ-C30 (tab. 6). Výsledky dokládají, že čím více pacienti zažívají příznaky úzkosti a deprese, tím hůře hodnotí svůj celkový pocit fyzického zdraví.

Diskuze

Výsledky naší randomizované kontrolované studie neprokázaly předpoklá-

Tab. 4. Rozdíly v míře úzkosti a deprese při opakovaných měřeních.

	Celý soubor pacientů v obou ramenech studie	p
HADS-T začátek	10 (0–32) n = 92	
HADS-T první měření	8 (0–30) n = 67	0,145
HADS-T druhé měření	8 (0–22) n = 49	0,101
HADS-A začátek	3 (0–15) n = 92	
HADS-A první měření	3 (0–16) n = 67	0,145
HADS-A druhé měření	3 (0–13) n = 49	0,101
HADS-D začátek	5 (0–18) n = 92	
HADS-D druhé měření	4 (0–17) n = 67	0,341
HADS-D druhé měření	4 (0–14) n = 49	0,955

HADS-T (celkový skór; distres) cut-off 15 bodů, HADS-D (deprese) cut-off 8 bodů, HADS-A (úzkost) cut-off 8 bodů. Proměnné jsou popsány mediánem a rozmezím naměřených výsledků (min. a max.). Statistická významnost rozdílů mezi skupinami byla testována Wilcoxonovým párovým testem. HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

Tab. 5. HADS – Rozdíl v počtu pacientů v jednotlivých měřeních, kteří dosáhli nebo překročili cut-off škály, a subškál.

	Celkový počet pacientů	p
HADS-T začátek (T0)	30 (32,6 %)	
HADS-T první měření	13 (19,4 %)	0,039
HADS-T druhé měření	8 (16,3 %)	0,625
HADS-A začátek	33 (35,9 %)	
HADS-A první měření	14 (20,9 %)	0,035
HADS-A druhé měření	8 (16,3 %)	0,344
HADS-D začátek	52 (56,5 %)	
HADS-D první měření	31 (46,3 %)	0,388
HADS-D druhé měření	23 (46,9 %)	0,999

HADS-T (celkový skór; distres) cut-off 15 bodů, HADS-D (deprese) cut-off 8 bodů, HADS-A (úzkost) cut-off 8 bodů. KATEGORIÁLNÍ data jsou popsána jako absolutní a relativní frekvence. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami byla testována McNemarovým testem.

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

daný významný rozdíl v míře příznaků úzkosti, deprese, celkového distresu a pocitu celkového zdraví mezi pacienty, u nichž byla integrována EPC jako součást standardní onkologické léčby, a těmi, kteří podstoupili standardní onkologickou léčbu. Nepodařilo se rovněž prokázat významné rozdíly ve sledovaných proměnných při opakovaných měřeních ve dvouměsíčních intervalech, tedy ne v mezích stanovené statistické významnosti. Přesto však výsledky stávající studie přinášejí důležité informace o prevalenci příznaků úzkosti, deprese a celkového distresu ve vybrané populaci pacientů s onkologickým onemocněním. Ukazuje se, že více než 30 % pacientů dosahuje na začátku léčby úrovně zvýšeného rizika pro rozvoj nebo přítomnost úzkostné nebo depresivní poruchy (distres 32,6 %, úzkost 35,9 %, deprese 56,5 %). V případě depresivních příznaků je to dokonce více než 50 % pacientů. Nalezen byl rovněž nenáhodný vztah mezi příznaky deprese, úzkosti a celkového distresu se subjektivně hodnocenou kvalitou života, resp. s hodnocením celkové úrovně zdraví.

Výsledky četných studií opakovaně dokládají, že EPC vede ke zlepšení

kvality života, lepší kontrole symptomů, racionálnějšímu čerpání zdravotní péče a prodloužení života v lepší kvalitě a že má pozitivní vliv i na pacientovy blízké a pečující [9,10,12]. Tato zjištění jsou také v souladu s naší klinickou zkušeností. To, že naše výsledky neodpovídají zmíněným pozorováním, může odrážet fakt, že námi použité škály HADS a subškála celkového zdraví EORTC QLQ-C30 nejsou dostatečně senzitivní ke změnám, které jsme původně předpokládali. Lze očekávat, že rozdíly mezi jednotlivými rameny studie budou patrné až při srovnání samotné protinádorové léčby v posledních 30 dnech života (farmakoterapie), doby přežití, frekvence využití hospicové péče a místa úmrtí. Tyto další výstupy však nejsou vzhledem k pokračování studie aktuálně dostupné. Důležitým limitem studie je absence operacionalizované definice obsahu EPC provedené v paliativním rameni. PC v tomto rameni byla vymezena počtem konzultací, časem jejich trvání a tím, že rozhovor vedl specialista, paliatr. Nebylo však sledováno, co bylo obsahem těchto konzultací a zdali se lišily oproti konzultacím s onkology v rámci standardní onkologické léčby na odděle-

ních a v ambulancích. Nevíme také, jak moc se pacienti odlišovali v míře znalostí o onemocnění a jeho prognóze. Nelze tedy v tuto chvíli jednoznačně posoudit, v čem se intervence z hlediska jejich obsahu přesně lišily.

Výsledky týkající se prevalence příznaků úzkosti, deprese a distresu ve vybrané populaci pacientů s onkologickým onemocněním odpovídají zjištěním i jiných autorů v této oblasti. Studie, které používaly sebesposuzovací škály, dokládají prevalenci příznaků stresu (např. úzkost, deprese, somatické obtíže jako nespavost, nervozita atd.) u 30 % pacientů v různé fázi nádorového onemocnění [2] a u 40 % a více pacientů pak uvádějí obtěžující psychické obtíže [3]. Zjištění, že příznaky deprese zůstávají na stejné úrovni, dokládají, že protražovaný smutek, tak jak je definovaný škálou HADS, přetrvává u pacientů bez ohledu na léčbu a čas. Procento pacientů se zvýšenou intenzitou příznaků deprese, a tudíž zvýšeným rizikem pro rozvoj depresivní poruchy, je z našeho pohledu alarmující (téměř 50 % osob). Lze si představit, že adaptace se projevuje zejména jako pokles úzkosti a celkového distresu (pacienti vědí, co je čeká, mají větší kontrolu

Tab. 6. Korelace subškál HADS a QLQ-C30.

	QLQ-C30 – Celkový zdravotní status		
	Začátek	První měření	Druhé měření
HADS-T začátek	-0,427**	-0,454**	-0,367**
HADS-T první měření	-0,419**	-0,490**	-0,392**
HADS-T druhé měření	-0,364*	-0,468**	-0,510**
HADS-A začátek	-0,293**	-0,352**	-0,348*
HADS-A první měření	-0,153	-0,314**	-0,330*
HADS-A druhé měření	-0,196	-0,358*	-0,503**
HADS-D začátek	-0,520**	-0,509**	-0,389**
HADS-D druhé měření	-0,454**	-0,578**	-0,404**
HADS-D druhé měření	-0,283*	-0,271	-0,688**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Korelace vypočítána jako Spearmanův korelační koeficient. HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, EORTC QLQ-C30 – The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, HADS-T – celkový skóre; distres, HADS-D – deprese, HADS-A – úzkost

nad léčbou), zatímco příznaky deprese vyjadřují ztrátu životní jistoty a neřešitelnost situace. Výsledek z našeho pohledu jednoznačně dokládá, že management psychiatrických příznaků a zejména příznaků deprese představuje základní pilíř PC. Zjištění, že se subjektivně hodnocené příznaky úzkosti a deprese u některých pacientů při opakovaných měřeních nemění, odpovídá zjištěním, že i když dojde u pacientů k remisi onemocnění, referují o přetrvávající negativní emotivitě spojené se strachem z relapsu, popisují příznaky, které lze označit za posttraumatický stres, a dále pak také úzkost a depresi [21]. Tyto výsledky jen dokládají, jak významná je u vybraných pacientů psychoterapeutická a psychosociální podpora v průběhu celé léčby. Je také zřejmé, že opakovaný screening těchto příznaků by měl být nedílnou součástí každé kontroly u onkologa nebo paliatra.

Důležitost sledování příznaků deprese a úzkosti také podtrhuje další zjištění naší studie, a sice že míra úzkosti, deprese a distresu významně souvisí se subjektivně hodnocenou kvalitou života, resp. s hodnocením celkové úrovně zdraví. Korelační analýza samozřejmě nevysvětluje směr vztahu. Úzkost a deprese mohou zhoršovat celkový subjektivní pocit zdraví, ale může to být také

naopak, tedy že dobrý management příznaků povede k poklesu úzkosti a deprese a distresu. Nejpravděpodobněji je tento vztah cirkulárně kauzální, tedy všechny příznaky se navzájem ovlivňují. Léčba jakéhokoli symptomu pak povede k ovlivnění ostatních symptomů.

Naše práce nepřímo dokládá, že screeningová metoda HADS představuje dostupný, jednoduchý, spolehlivý, pacienty nezatěžující a snadno vyhodnotitelný nástroj. Vzhledem k míře a frekvenci příznaků distresu u onkologických pacientů, které byly zjištěny v naší i jiných studiích, se nabízí otázka, zdali by použití screeningu úzkosti a deprese nemělo být standardní součástí kontroly u onkologa nebo paliatra, a to u všech pacientů a v různých fázích a modech léčby. Cílem není pacienty psychiatrizovat, nicméně se ukazuje, že klinické pozorování není vždy zcela spolehlivé. Například ve studii Söllnera et al [22] se ukázalo, že onkologové byli schopni rozpoznat závažný stres jen u 11 pacientů z 30, u kterých byl významný stres předem diagnostikován. Doporučení onkologů ohledně dalšího podpůrného poradenství nebo psychoterapie nekorelovalo se závažností prožívaného stresu pacientů, ale spíše s progresí onemocnění a větší otevřeností pacientů. Výsledky studie jen dokládají, jak je důležitá edukace onkologů v této

oblasti, ale také skutečnost, že na klinický úsudek se v této oblasti nelze zcela spolehnout. O to častěji by mělo být indikováno psychologické nebo psychiatrické konzilium. To je ovšem ekonomicky a časově nemožné, a proto je třeba využívat standardizovaných sebeposuzovacích škál určených právě ke screeningu příznaků úzkosti a deprese. Ideální je takový nástroj, který je dostatečně senzitivní ke zmíněným příznakům, je snadno vyhodnotitelný samotným lékařem nebo zdravotní sestrou a zároveň příliš nezatíží pacienta.

Literatura

- Vodermaier A, Linden W, Siu C. Response: Screening for emotional distress in cancer patients: A systematic review of assessment instruments. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(7): 508. doi:10.1093/jnci/djq047.
- Carlson LE, Angen M, Cullum J et al. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 90(12): 2297–2304. doi: 10.1038/sj.bjc.6601887.
- Grassi L, Sabato S, Rossi E et al. Use of the diagnostic criteria for psychosomatic research in oncology. *Psychother Psychosom* 2005; 74(2): 100–107. doi:10.1159/000083168.
- Anderkova L, Elfmarkova N, Sverak T et al. Change in quality of life measured over time in Czech women with breast cancer. *Klin Onkol* 2016; 29(2): 113–121. doi:10.14735/amko2016113.
- Sochor M, Sláma O. Management of chronic and acute pain in patients with cancer diseases. *Klin Onkol* 2015; 28(2): 94–98. doi:10.14735/amko201594.
- Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5(10): 617–625. doi:10.1016/S1470-2045(04)01597-9.
- Gaertner J, Wolf J, Voltz R. Early palliative care for patients with metastatic cancer. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(4): 357–362. doi: 10.1097/CCO.0b013e328352ea20.
- Sochor M, Sláma O, Loucka M. Early integration of palliative care into standard oncology care – benefits, limitations, barriers and types of palliative care. *Klin Onkol* 2015; 28(3): 171–176. doi: 10.14735/amko2015171.
- Parikh RB, Kirsh RA, Smith TJ et al. Early specialty palliative care – translating data in oncology practice. *N Engl J Med* 2013; 369(24): 2347–2351. doi: 10.1056/NEJMs1305469.
- Šmíd D, Skalický T, Fichtl J et al. The influence of palliative chemotherapy on the quality of life of patients with gastric cancer. *Klin Onkol* 2016; 29(4): 279–286. doi:10.14735/amko2016279.
- Von Roenn JH, Cleeland CS, Gonin R et al. Physician attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med* 1993; 119(2): 121–126.
- Breuer B, Fleishman SB, Cruciani SA et al. Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management: a national survey. *J Clin Oncol* 2011; 29(36): 4769–4775. doi: 13.1200/JCO.2011.35.0561.
- Mack JW, Wolfe J, Cook EF et al. Hope and prognostic disclosure. *J Clin Oncol* 2007; 25(35): 5636–5642. doi:10.1200/JCO.2007.12.6110.
- Wright AA, Zhang B, Ray A et al. Associations between end-of-life discussions: patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjust-

ments. *JAMA* 2008; 300(14): 1665–1673. doi: 10.1001/jama.300.14.1665.

16. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(17): 1616–1625. doi: 10.1056/NEJMoa1204410.

17. Mack JW, Weeks JC, Wright AA et al. End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: predictors and outcomes of receipt of care consistent with preferences. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1203–1208. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4672.

18. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6): 361–370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

19. Mitchell AJ, Meader N, Symonds P. Diagnostic validity of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in cancer and palliative settings: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2011; 126(3): 335–348. doi: 10.1016/j.jad.2010.01.067.

20. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in

international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365–376. doi:10.1093/jnci/85.5.365.

21. Yi JC, Syrjala KL. Anxiety and depression in cancer survivors. *Med Clin North Am* 2017; 101(6): 1099–1113. doi: 10.1016/j.mcna.2017.06.005.

22. Söllner W, DeVries A, Steixner E et al. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling? *Br J Cancer* 2001; 84(2): 179–185. doi:10.1054/bjoc.2000.1545.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 21. 5. 2019 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Rhabdomyosarcoma of the Gluteus Maximus – Case Report, Review of Literature and Emerging Therapeutic Targets

Rhabdomyosarkom gluteus maximus – kazuistika, přehled literatury a terapeutické cíle

Meshram G. G.¹, Kaur N.², Hura K. S.³

¹ Department of Pharmacology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research and Dr. Ram Manohar Lohia Hospital, New Delhi, India

² Department of Radiology, The University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA

³ Department of Pediatrics, Richmond University Medical Center, Staten Island, New York, USA

Summary

Background: Rhabdomyosarcoma is an uncommon mesodermal cancer, which predominantly affects the young population. Common sites of primary disease include the head and neck region, genitourinary tract and the extremities. Less than 25% of the cases of rhabdomyosarcoma are metastatic at presentation. Embryonal and alveolar are the most common histological subtypes of rhabdomyosarcoma. Literature about rhabdomyosarcoma located in the gluteal region is sparse. **Case:** We present a case of a 3-year-old child with alveolar rhabdomyosarcoma arising from the gluteal region. The metastatic workup was negative. We determined the tumour to be of intermediate risk and managed the patient with systemic chemotherapy consisting of cycles of vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide, along with local treatment (wide-margin excision and radiotherapy). No recurrence was observed in the follow-up period. **Conclusion:** Management of alveolar rhabdomyosarcoma of the gluteus maximus requires a multipronged approach consisting of systemic chemotherapy, local surgery and radiotherapy. Long-term surveillance is imperative in children for early identification and management of relapses and treatment-related adverse effects. Several biological agents and small-molecule inhibitors targeting the signalling and growth pathways of rhabdomyosarcoma are in the pipeline, which hold promise for personalised therapy in the future. However, due to the rarity and molecular heterogeneity of the tumour, integrating these novel agents with the existing therapy would be a challenge.

Key words

rhabdomyosarcoma – buttocks – chemotherapy

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

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

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

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



Dr. Girish Gulab Meshram, M.D.
Department of Pharmacology
Postgraduate Institute of Medical
Education and Research and
Dr. Ram Manohar Lohia Hospital
New Delhi 110001, India
e-mail: drgirish23@yahoo.co.in

Submitted/Obdrženo: 13. 9. 2018

Accepted/Přijato: 18. 4. 2019

doi: 10.14735/amko2019208

Souhrn

Východiska: Rhabdomyosarkom je méně častý mezodermální nádor, který postihuje zejména mladou populaci. K častým místům výskytu primárního onemocnění patří oblast hlavy a krku, urogenitální trakt a končetiny. Méně než 25 % případů rhabdomyosarkomu je při prvním výskytu metastatických. Nejčastějšími histologickými podtypy rhabdomyosarkomu je podtyp embryonální a alveolární. Literatura o rhabdomyosarkomu vyskytujícím se v gluteální oblasti je minimální. **Případ:** Popisujeme případ tříletého dítěte s alveolárním rhabdomyosarkomem vzniklým v gluteální oblasti. Metastatické vyšetření bylo negativní. Nádor jsme určili jako středně rizikový a pacienta jsme léčili systematickou chemoterapií sestávající z cyklů vinkristinu, aktinomycinu D a cyklofosfamidu souběžně s lokální léčbou (excize s širokým okrajem a radioterapie). V období následného sledování nebyla pozorována žádná recidiva. **Závěr:** Léčba alveolárního rhabdomyosarkomu glutei maximi vyžaduje rozsáhlejší přístup, který se skládá ze systémové chemoterapie, lokálního chirurgického zákroku a radioterapie. U dětí je naprosto nezbytné dlouhodobé pozorování z důvodu včasné identifikace a léčby relapsů i nežádoucích účinků souvisejících s léčbou. Přípravuje se několik biologických látek a malomolekulárních inhibitorů cílených na signální a růstové dráhy rhabdomyosarkomu, které jsou příslibem budoucí personalizované léčby. Avšak z důvodu vzácnosti a molekulární heterogenity tohoto nádoru bude integrace těchto nových látek se stávající léčbou obtížná.

Klíčová slova

rhabdomyosarkom – hýždě – chemoterapie

Introduction

Rhabdomyosarcoma is the most common soft-tissue sarcoma afflicting children and adolescents. It is attributed to around 5% of all paediatric cancers [1]. Common affected sites include the head and neck region, genitourinary tract, retroperitoneum and, to a lesser extent the extremities [2]. The most common histological variants encountered are the embryonal and alveolar subtypes. Alveolar rhabdomyosarcoma with a size greater than 5 cm has a poor prognosis [3]. In this report we describe a case of alveolar rhabdomyosarcoma affecting the left gluteal region in a 3-year-old child. We



Fig. 1. Alveolar rhabdomyosarcoma present at the left gluteal region of a 3-year-old child.

also briefly discuss the emerging therapeutic agents in the pipeline.

Case presentation

A 3-year-old child presented with a mass in his left gluteal region which had been enlarging gradually for 4 months. History revealed that the swelling was initially painless but had become painful after 2 months for which he had been prescribed painkillers and antibiotics. There was no history of trauma, fever, weight loss or chronic cough. None of the close family members had similar swellings. The general examination was unremarkable. On local examination, a 12 cm firm, tender mass was palpable (Fig. 1). No lymphadenopathy was present. Routine blood investigations did not reveal any abnormalities. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a heterogeneous hyperintense infiltrative lesion arising from the gluteus maximus. An incisional biopsy was made. The histological examination was suggestive of the alveolar subtype of rhabdomyosarcoma. High resolution computed tomography (HRCT) of the chest, bilateral bone marrow biopsy and bone scan were negative for metastasis. The patient was referred to a higher cancer centre where he received neoadjuvant chemotherapy consisting of vincristine (V), actinomycin D (A) and cyclophosphamide (C), followed by wide-margin excision of the tumour mass. Radiotherapy was provided before the initiation of chemotherapy and on the 9th week post-chemotherapy. Post-operatively the pa-

tient is receiving chemotherapy cycles of VAC. The patient is responding well to chemotherapy without major adverse effects and without relapse/recurrence.

Discussion

Rhabdomyosarcoma is a relatively rare mesodermal cancer with an estimated annual incidence of 4.3 cases per one million people younger than 20 years of age [1]. Common sites of the primary disease include the head and neck region, genitourinary tract and extremities [2]. Literature about rhabdomyosarcoma located in the gluteal region is sparse. Most cases of rhabdomyosarcoma are sporadic in nature, but there have been associations with familial syndromes such as neurofibromatosis and Li-Fraumeni syndrome [3]. The presence of familial syndromes in our patient was eliminated through detailed history and examination.

As previously mentioned, the two major histological subtypes of rhabdomyosarcoma are embryonal and alveolar. Our patient had been afflicted by the alveolar subtype as histological examination showed the presence of distinct alveolar architecture with aggregates of small round undifferentiated cells separated by dense hyalinized fibrous septa [3,4]. The alveolar subtype accounts for 15–20% of all cases, typically occurs in the second decade of life, has a higher propensity to metastasise and is usually located in the extremities [5].

Around 80% of all cases of the alveolar subtype are caused due to trans-

locations t(2;13)(q35;q14) or t(1;13)(p36;q14), which lead to the formation of chimeric transcription factors (PAX3-FKHR or PAX7-FKHR, respectively). These transcription factors cause cell proliferation, angiogenesis and other cancerous changes [3,4]. As our patient did not have enough resources, we could not proceed with mutational analysis for genotype-phenotype correlation.

Most medical centres employ imaging studies such as CT scan or MRI of the primary tumour to determine the size and possible involvement of surrounding vital organ structures [2]. Less than 25% of the cases of rhabdomyosarcoma are metastatic at presentation [5]. The lungs (40–50%), bone marrow (20–30%), bones (10%) and lymph nodes (10–20%) are the most common metastatic sites [2,5]. The metastatic evaluation in our patient was negative.

The prognostic factors which suggested a poor outcome in our patient were the unfavourable site of the primary tumour (buttock), the unfavourable histopathological subtype (alveolar) and the large diameter of the tumour (> 5 cm). The prognostic factors suggesting a positive outcome in our patient were the age (children aged between 1–9 years have a better prognosis), the absence of metastasis/lymph-node involvement and the good response to chemotherapy [2].

As the tumour was invasive in nature with a size greater than 5 cm and without any lymph node or metastasis, it was staged as T_{2b}N₀M₀ as per TNM (tumour, node, metastasis) classification [2,3]. Our patient was considered to be intermediate-risk and was provided with the VAC regimen, which is the frontline chemo-

therapy regimen for such patients [3]. The local treatment advised for our patient was radiotherapy and wide-excision of the tumour, following which the VAC regimen was continued.

Incorporating other anticancer agents into the VAC backbone such as ifosfamide, etoposide, carboplatin, irinotecan and vinorelbine in order to improve the outcome rates requires further clinical trials [2]. New molecular targets being explored include inhibiting tyrosine kinase receptors such as epidermal growth factor receptor (erlotinib, gefitinib), platelet derived growth factor receptor (olatumab, dasatinib, pazotinib, sorafenib), vascular endothelial growth factor receptor (sunitinib, apatinib) and anaplastic lymphoma kinase receptor (crizotinib, ceritinib) [6]. Monoclonal antibodies against insulin-like growth factor 1 receptor (cixutumumab, R1507, BMS-754807) have shown promise in early phases of clinical trials [4,6]. Cyclin-dependent kinase inhibitors (palbociclib), and mouse double minute 2 homolog-tumour – tumour protein p53 interaction inhibitor (MI-63) have shown some promise in phase I clinical trials [6]. The role of small GTP-ases family inhibitors (cetuximab, panitumumab, sorafenib), BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib) and mitogen activated protein kinase inhibitors (sorafenib, selumetinib, AZD8055) in reducing tumour growth is being explored in preclinical studies [4,7]. Other targets being explored include mammalian target of rapamycin kinase inhibitors (sirolimus, everolimus), phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3 kinase inhibitors (temsirolimus, ridaforolimus), programmed cell death-1 receptor inhibitor (pembrolizumab) and polycomb-group

protein inhibitors (tazemetostat) [4,5,8]. Drugs targeting the PAX-FKHR fusion proteins (synthetic retinoid fenretinide, faspalisin) have been isolated, which need further evaluation [5]. Histone deacetylase inhibitors, survivin-responsive conditionally replicating adenovirus and V-ATPase inhibitors (esomeprazole) have been found to reduce cancer growth in preclinical studies [7].

Conclusion

Alveolar rhabdomyosarcoma located in the buttock is an extremely rare entity. Management includes a multimodal approach consisting of systemic chemotherapy, local surgery and radiotherapy. Although several new molecules targeting rhabdomyosarcoma are in the pipeline, integrating them with existing therapy would be a challenge.

References

1. Hettmer S, Li Z, Billin AN et al. Rhabdomyosarcoma: current challenges and their implications. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4(11): a025650. doi: 10.1101/cshperspect.a025650.
2. Panda SP, Chinnaswamy G, Vora T et al. Diagnosis and management of rhabdomyosarcoma in children and adolescents: ICMR consensus document. *Indian J Pediatr* 2017; 84(5): 392–402. doi: 10.1007/s12098-017-2315-3.
3. Egas-Bejar D, Huh WW. Rhabdomyosarcoma in adolescent and young adult patients: current perspectives. *Adolesc Health Med Ther* 2014; 5: 115–125. doi: 10.2147/AHMT.S44582.
4. Dziuba I, Kurzawa P, Dopierala M et al. Rhabdomyosarcoma in children – current pathologic and molecular classification. *Pol J Pathol* 2018; 69(1): 20–32. doi: 10.5114/pjp.2018.75333.
5. Dagher R, Helman L. Rhabdomyosarcoma: an overview. *Oncologist* 1999; 4(1): 34–44.
6. Shern JF, Yohe ME, Khan J. Pediatric rhabdomyosarcoma. *Crit Rev Oncog* 2015; 20(3–4): 227–243.
7. Sun X, Guo W, Shen JK et al. Rhabdomyosarcoma: advances in molecular and cellular biology. *Sarcoma* 2015; 2015: 232010. doi: 10.1155/2015/232010.
8. Hiniker SM, Donaldson SS. Recent advances in understanding and managing rhabdomyosarcoma. *F1000Prime Rep* 2015; 7: 59. doi: 10.12703/P7-59.

Neoadjuvantní užití hypertermické izolované perfuze končetiny v léčbě nediferencovaného vřetenobuněčného sarkomu dolní končetiny s dosažením kompletní patologické odpovědi

Neoadjuvant Hypertermic Isolated Limb Perfusion in Treatment of Undifferentiated Spindle Cell Sarcoma of Lower Limb with Achieved Complete Pathologic Response

Vočka M.¹, Špaček M.², Matějovský Z.³, Trnka J.⁴, Hodková G.², Skibová D.⁴, Zogala D.⁴, Lindner J.², Petruželka L.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

² II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

³ Ortopedická klinika 1. LF UK a Nemocnice na Bulovce, Praha

⁴ Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Hypertermická izolovaná perfuze končetiny využívá terapeutických účinků hypertermie v ohraničeném kompartmentu končetiny spolu s působením mnohonásobně vyšší koncentrace cytostatika, než by bylo možné dosáhnout v rámci systémové chemoterapie. Zlatým standardem se stal melfalan (Alkeran) v kombinaci s tasonerminem (Beromun, tumor nekrotizující faktor alfa). Účinnost této kombinace byla prokázána u sarkomů měkkých tkání končetin a u pacientů s tzv. bulky disease postižením končetiny maligním melanomem. **Případ:** Popisujeme případ 65leté pacientky s nediferencovaným vřetenobuněčným sarkomem levého lýtka léčené multidisciplinárním týmem na II. chirurgické klinice kardiovaskulární chirurgie a na Onkologické klinice VFN v Praze a na Ortopedické klinice Nemocnice na Bulovce s cílem zachování končetiny i přes vstupně pokročilé onemocnění. Pacientce byla provedena hypertermická izolovaná perfuze končetiny s tasonerminem a melfalanem s částečnou odpovědí dle vyšetření magnetickou rezonancí. Následně byla provedena široká excize s nálezem kompletní patologické remise dle histologického vyšetření se současným zachováním plně funkční končetiny. Pacientka je dále dispenzarizovaná bez známek recidivy. **Závěr:** Hypertermická izolovaná perfuze končetiny s tasonerminem a melfalanem představuje důležitou součást multimodálního přístupu v léčbě končetinových sarkomů s vysokým procentem odpovědí, které zvyšují procento končetinu zachovávajících resekcí. Tato možnost by měla být multidisciplinárním týmem zvažována vždy u pacientů s lokalizovanými končetinovými sarkomy a měla by být prováděna ve specializovaných centrech se zkušenostmi s tímto postupem.

Klíčová slova

hypertermická izolovaná perfuze – sarkom měkkých tkání – dolní končetina – kompletní remise – tasonermin

Tato práce byla podpořena projektem Progres Q28-LF1.

This work was supported by project Progres Q28-LF1.

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. Michal Vočka
Onkologická klinika
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: michal.vočka@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2019

Přijato/Accepted: 3. 3. 2019

doi: 10.14735/amko2019211

Summary

Background: Hyperthermic isolated limb perfusion uses therapeutic effect of hyperthermia in the bounded compartment of the limb together with increased concentration of chemotherapy effect than what would be achieved in systemic application. Gold standard was melphalan (Alkeran) in combination with tasonermin (Beromun, tumor necrosis factor alpha). The efficacy of this combination has been demonstrated in limb soft tissue sarcomas and in patients with limb isolated bulky disease of malignant melanoma. **Case:** We describe a case of a 65-year-old female patient with undifferentiated spindle-cell sarcoma treated by a multidisciplinary team at the 2nd Surgical Clinic of Cardiovascular Surgery and Clinic of Oncology General University Hospital in Prague and at the Department of Orthopaedics Na Bulovce Hospital with the aim of preserving the limb despite the advanced disease. The patient underwent hyperthermic isolated limb perfusion with tasonermin and melphalan with partial response on magnetic resonance imaging. Subsequent wide resection was done with complete pathological remission according to histological examination maintaining a fully functional limb. The patient is followed without signs of recurrence. **Conclusion:** Hyperthermic isolated limb perfusion with tasonermin and melphalan is an important part of a multimodal approach in the treatment of extremity sarcomas with a high percentage of responses that increase the percentage of limbs retaining resections. Multidisciplinary team should consider this option in patients with localized limb sarcomas and should be performed in specialized centers with experience in this procedure.

Key words

hyperthermic isolated perfusion – soft tissue sarcoma – lower limb – complete remission – tasonermin

Úvod

Hypertermická izolovaná perfuze končetiny (isolated limb perfusion – ILP) využívá terapeutických účinků hypertermie v ohraničeném kompartmentu končetiny spolu s působením mnohonásobně vyšší koncentrace cytostatika, než by bylo možné dosáhnout v rámci systémové chemoterapie.

První výsledky léčby hypertermickou končetinovou perfuzí poprvé publikoval Creech et al v roce 1958 [1]. V průběhu dalších let byla testována řada cytostatik pro podání pomocí ILP. Zlatým standardem se stal melfalan (Alkeran) v kombinaci s tasonerminem (Beromun, tumor nekrotizující faktor alfa – TNF- α) [2]. Účinnost této kombinace byla prokázána u senzitivních sarkomů měkkých tkání končetin a u pacientů s tzv. bulky disease postižením končetiny maligním melanomem [3,4].

Melfalan, poprvé syntetizovaný v roce 1953, je bifunkční alkylační činidlo se schopností alkylovat dvě guaninové báze v řetězci DNA. Vytvoří se tak pevná příčná vazba, která zabrání oddělení řetězců při replikaci DNA, čímž se zastaví buněčné dělení [5,6].

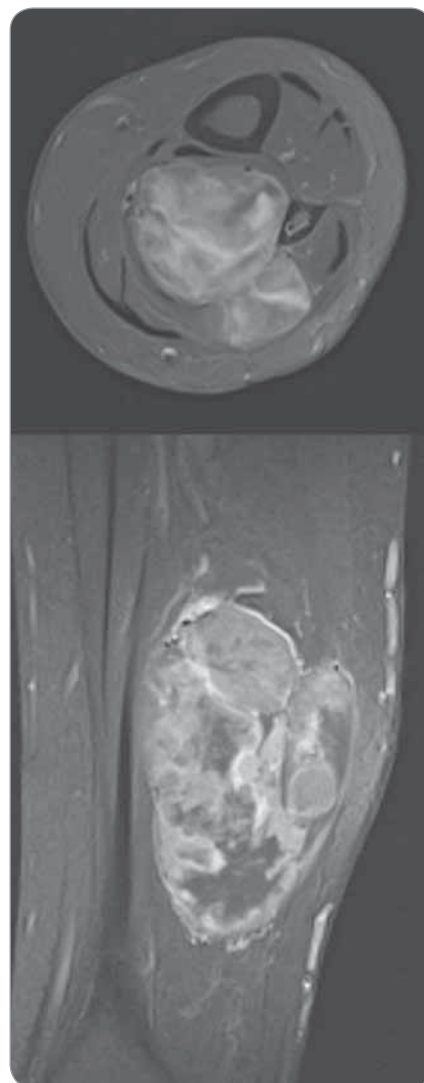
TNF- α je pleiotropní cytokin, poprvé izolovaný v roce 1975, který byl pro svou schopnost indukovat nekrózu buněk sarkomu nazván tumor nekrotizující faktor [7]. Tasonermin (rekombinantní TNF- α) působí na cílovou tkáň přímo i nepřímo. Přípravek má výrazný účinek na proliferaci aktivovaných B i T lymfocytů vč. cytotoxických a vede k akti-

vaci granulocytů a zesílení fagocytární odpovědi [8] a zároveň moduluje produkci protinádorově působících cytokinů [9]. Tasonermin zvyšuje vychytávání melfalanu selektivně v nádorové tkáni a umožňuje tak maximalizovat jeho selektivní účinek. Synergie kombinace tasonerminu s melfalanem při hypertermii zvyšuje účinnost léčby ILP, zatímco samotné použití TNF- α efektivitu léčby nezvyšuje [4,10].

Od roku 2009 byla ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) v Praze provedena ILP u více než 60 pacientů (u některých i opakovaně) s dobrými výsledky stran tolerance i výsledků terapie [11]. Základní podmínkou bezpečnosti ILP při použití tasonerminu je peroperační monitorování úniku perfuzátu z končetiny do systémového oběhu [12].

Kazuistika

Pacientka ve věku 65 let, léčená dlouhodobě pro astma bronchiale a hypofunkci štítné žlázy, byla vyšetřována praktickým lékařem pro hubnutí a únavu v červnu 2016. Nález byl uzavřen jako borelióza a pacientka byla léčena antibiotiky (Doxycyben). V průběhu terapie v červenci 2016 zakopla a v oblasti kotníku vlevo se objevila malá kulovitá rezistence, která byla opakovaně vyšetřena se závěrem benigní léze. V březnu 2017 se ložisko mírně zvětšilo, byl proveden ultrazvuk a následoval pokus o odsátí domnělého hematomu. Rezistence nad zevním kotníkem se s odstupem cca 3 měsíců začala zvětšovat a v září 2017 bolet.



Obr. 1. Magnetická rezonance sarkomu v laterální části bérce nad zevním kotníkem – vyšetření před hypertermickou izolovanou perfuzí končetiny (leden 2018).

V lednu 2018 byla vyšetřena v Kolíně, kde byla provedena magnetická rezonance s nálezem suspektního sarkomu o rozměrech 80 × 45 × 38 mm na laterální straně bérce nad zevním kotníkem (obr. 1). Pacientka byla následně odeslána k rozhodnutí o dalším postupu na Ortopedickou kliniku Nemocnice na Bulovce. Nález byl verifikován jako nediferencovaný vřetenobuněčný high-grade sarkom (Ki-67 60 %) stadia T1bN0M0. Byla provedena počítačová tomografie trupu bez nálezu vzdálených metastáz.

Vzhledem k možnému zachování končetiny v případě zmenšení sarkomu byla pacientka referována ke zvážení ILP s tasonerminem a melfalanem na Onkologickou kliniku a II. Chirurgickou kliniku 1. LF UK a VFN v Praze. Zde byla 7. 3. 2018 provedena ILP s tasonerminem (2 mg) a melfalanem (85 mg), výkon i pooperační průběh byl bez komplikací a pacientka byla po týdnu propuštěna do domácího léčení.

Na kontrolní magnetické rezonanci o 4 týdny později bylo konstatováno zmenšení nálezu (52 × 30 × 22 mm) a pacientka byla indikována k široké excizi se zachováním končetiny, která byla provedena 27. 4. 2018 na Ortopedické klinice Nemocnice na Bulovce. Histologický závěr byl kompletní patologická remise s nálezem pouze nekrotické hmoty bez viabilní nádorové tkáně.

Pacientka od té doby dispenzarizována a při poslední zobrazovací kontrole v lednu 2019 bez známek onemocnění.

Diskuze

ILP s použitím kombinace tasonerminu (TNF- α) a melfalanu rozšiřuje terapeutické možnosti u lokálně neresekovatelných nebo obtížně resekovatelných sarkomů měkkých tkání končetin u pacientů, kteří by jinak podstoupili amputaci končetiny. Zároveň lze tento výkon zvažovat u vybraných pacientů s maligním melanomem s četnými intrazitními metastázami omezenými na končetinu.

ILP by měla být prováděna ve specializovaných centrech s funkčním mezioborovým týmem. Pracoviště VFN v Praze, podílející se na léčbě pacientů, bylo certifikováno pro použití TNF- α v rámci ILP končetin v roce 2011.

Alternativním postupem k ILP v případě končetinových sarkomů je systémová chemoterapie, která s sebou nese řadu významných nežádoucích účinků a zároveň je výrazně časově náročnější [13–16]. V některých případech je možné obě metody kombinovat a již sekvenčně za sebou, nebo vložením ILP mezi cykly chemoterapie. Výhodou podání systémové chemoterapie je možné snížení rizika vzdálených metastáz. Další možnou lokální metodou je zevní radioterapie, která taktéž může vést k zmenšení primárního tumoru, nicméně oproti ILP bez kontroly spádových uzlin [13,16,17].

Závěr

Hypertermická končetinová perfuze s tasonerminem a melfalanem představuje účinnou a velmi dobře tolerovanou možnost indukční terapie předcházející radikální resekci končetinového sarkomu s cílem zachovat funkčnost končetiny. Tato možnost by měla být multidisciplinárním týmem zvažována vždy u pacientů s lokalizovanými končetinovými sarkomy a měla by být prováděna ve specializovaných centrech se zkušenostmi s tímto postupem.

Literatura

1. Creech O Jr, Kremenz ET, Ryan RF et al. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958; 148(4): 616–632.
2. Eggermont AM, Schrafordt Koops H, Klausner JM et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996; 224(6): 756–765.
3. Taeger G, Grabellus F, Podleska LE et al. Effectiveness of regional chemotherapy with TNF-alpha/melphalan in advanced soft tissue sarcoma of the extremities. *Int J Hyperthermia* 2008; 24(3): 193–203. doi: 10.1080/02656730701868387.

4. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010; 15(4): 416–427. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0325.
5. Bergel F, Stock JA. Cytotoxic alpha amino acids and endopeptidase. *Br Emp Cancer Comp Annu* 1953; 31: 6–21.
6. Sarosy G, Leyland-Jones B, Soochan P et al. The systemic administration of intravenous melphalan. *J Clin Oncol* 1988; 6(11): 1768–1782. doi: 10.1200/JCO.1988.6.11.1768.
7. Green S, Chiasson MA, Shah RG. Evidence for the presence of an antitumor factor in serum of normal animals. *Cancer Lett* 1979; 6(4–5): 235–240.
8. Eggermont AM, Schrafordt Koops H, Klausner JM et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996; 224(6): 756–765.
9. Fraker DL, Alexander HR, Ross M et al. A phase III trial of isolated limb perfusion for extremity melanoma comparing melphalan alone versus melphalan plus tumor necrosis factor (TNF) plus interferon-gamma (IFN). *Ann Surg Oncol* 2002; 9(1): S8.
10. Špaček M, Petruželka L, Lacina L et al. Tasonermin jako součást izolované perfuze končetin. *Farmakoterapie* 2011; 5. [online]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/farmakoterapie-clanek/tasonermin-jako-soucast-izolovane-perfuzy-koncetiny-36816>.
11. Špaček M, Mitáš P, Vočka M et al. Isolated Perfusion of the Upper Extremity with TNF- α – Double Venous Cannulation. *Klin Onkol* 2017; 30(3): 213–219. doi: 10.14735/amko2017213.
12. Trnka J, Špaček M, Šírová V et al. Hypertermická izolovaná perfuze končetin v kombinaci s tasonerminem – technika monitorování úniku perfuzátu. *Klin Onkol* 2016; 29(5): 375–379. doi: 10.14735/amko2016375.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [online]. Dostupné z: www.nccn.org.
14. Issels RD, Lindner LH, Verweij J. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 561–570. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
15. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(6): 812–822. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30334-0.
16. Palassini E, Ferrari S, Verderio P et al. Feasibility of Preoperative chemotherapy with or without radiation therapy in localized soft tissue sarcomas of limbs and superficial trunk in the Italian Sarcoma group/grupo Español de investigación en Sarcomas randomized clinical trial: three versus five cycles of full-dose epirubicin plus ifosfamide. *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3628–3634. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9394.
17. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(3): 572–580. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.062.

Primární intrakraniální sarkomy, myxoidní meningeální sarkom – kazuistika a přehled literatury

Primary Intracranial Sarcomas, Myxoid Meningeal Sarcoma – a Case Report and Literature Review

Vrána D.¹, Kalita O.², Hrabálek L.², Matzenauer M.¹, Bartoušková M.¹, Rušarová N.¹, Tučková L.³, Sedláčková L.⁴

¹ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

³ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

⁴ Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Primární intrakraniální sarkomy představují vzácná onemocnění. S ohledem na chybějící randomizované studie vycházíme v léčebném algoritmu obvykle z extrapolace dat z extrakraniálních variant těchto sarkomů nebo pouze z publikovaných kazuistik, ovšem s vědomím specifík radioterapie v oblasti mozkové tkáně a omezeného průniku cytostatik přes hematoencefalickou bariéru. Základní léčebnou modalitu stále představuje chirurgická resekce, a to jak v případě primárních nádorů, tak event. recidivy. Nicméně vzhledem k intrakraniální lokalizaci nelze obvykle dosáhnout stejné radikality jako v případě extrakraniálních tumorů. Prognóza těchto typů nádorů i přes veškerou snahu zůstává bohužel neuspokojivá. **Případ:** V naší kazuistice prezentujeme 69letou pacientku, která byla došetřována pro organický psychosyndrom a parézu levé horní končetiny. Magnetická rezonance prokázala rozsáhlou expanzi mozku frontálně vpravo s kolaterálním edémem. Byla indikována exstirpace tumoru s histologickým nálezem vzácného myxoidního meningeálního sarkomu. Časná recidiva v místě původního tumoru 4 měsíce po primární resekci byla následovaná reresekcí a adjuvantní radioterapií do 50 Gy na oblast lůžka tumoru, stejně jako další recidiva 19 měsíců po předchozí, která již však byla v jiné lokalitě. Systémová léčba zatím nebyla indikována. V současnosti je pacientka bez známek recidivy a pokračuje v observaci. **Závěr:** Myxoidní meningeální sarkom představuje onemocnění s vysokým rizikem lokoregionální recidivy, u něhož v tuto chvíli neexistuje jednoznačné doporučení pro léčebný algoritmus.

Klíčová slova

sarkomy – nádory mozku – radioterapie

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

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

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

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



doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.
Onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: davvrana@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 3. 2. 2019

Přijato/Accepted: 19. 2. 2019

doi: 10.14735/amko2019214

Summary

Background: Primary intracranial sarcoma is a rare disease. Due to the scarcity of evidence from randomized clinical trials, we follow the treatment guidelines of their extracranial counterparts or those published in case reports, while taking into consideration the specificity of radiotherapy within the brain, and the limit imposed on chemotherapy by the blood brain barrier. Nevertheless, surgery remains the golden standard of treatment for primary tumours, and also for recurrence. Even though there are usually narrow margins achieved in brain compared with the extracranial sarcomas. Despite significant effort, prognosis remains dismal. **Case:** We present a 69-year old woman who was investigated for psychoorganic syndrome and paresis of the left hand. Magnetic resonance imaging revealed a tumour expansion in her frontal lobe with collateral oedema. Surgical resection was indicated. Histology of the specimen suggested a myxoid meningeal sarcoma. Early disease recurrence 4 months after primary resection was treated by resection and 50 Gy of adjuvant radiotherapy to the tumour bed. Similarly, another recurrence 19 months after the second surgery was treated using the same approach. Systemic treatment has not been indicated so far. At this time, the patient is without evidence of any disease recurrence and continues with regular follow-up. **Conclusion:** Myxoid meningeal sarcoma represents a rare disease with a high risk of recurrence. Unfortunately, there is no clear recommendation for treatment algorithm.

Key words

sarcomas – brain carcinoma – radiotherapy

Úvod

Jako primární intrakraniální sarkomy můžeme definovat intrakraniální sarkomy bez známek extrakraniálního postižení. Jiné práce tak označují nádory, které nejsou gliálního, neuronálního ani retikulárního původu a současně nejsou známky přítomnosti extrakraniálního sarkomu v době diagnózy [1]. Primární intrakraniální sarkomy představují v porovnání s extrakraniálními sarkomy a sekundárním metastatickým postižením mozku vzácné onemocnění a jsou téměř raritní u dospělých pacientů. I přes relativní vzácnost je však nutno na ně v diferenciální diagnostice intrakraniálních procesů myslet. Nádory mozku vč. intrakraniálních sarkomů jsou klasifikovány na základě doporučení World Health Organization z roku 2016, v němž však vlastní primární mezenchymální nádory představují heterogenní skupinu více než 20 nádorových podtypů. Nová klasifikace z roku 2016 zasáhla i sarkomy mozku, když např. hemangiopericytom a solitární fibrózní tumor jsou nyní klasifikovány jako jedna

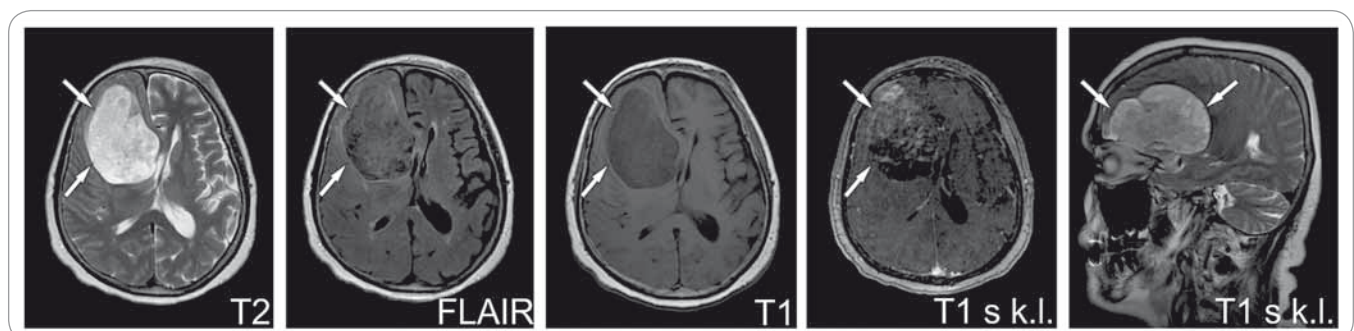
entita [2]. Histologicky nejčastější jsou v případě dětských nádorů rhabdomyosarkomy a chondrosarkomy, v případě primárních sarkomů dospělého věku je to hemangiopericytom/solitární fibrózní tumor, chondrosarkom, osteosarkom a leiomyosarkom [3–6]. Základní léčebnou modalitu stále představuje chirurgická resekce, a to jak v případě primárních nádorů, tak event. recidivy. Nicméně vzhledem k intrakraniální lokalizaci nelze dosáhnout stejné radikality jako u extrakraniálních nádorů, proto je na místě úvaha o indikaci adjuvantní léčby. Indikace radioterapie (s konvenční frakcionací, stereotaktická, protonová léčba) a systémové léčby je založena obvykle na extrapolaci dat z primárně extrakraniálně lokalizovaných nádorů, ovšem s vědomím specifík radioterapie v oblasti mozkové tkáně a omezeného průniku cytostatik přes hematoencefalickou bariéru. Stále častěji je využívána cílená terapie, kterou je možné s ohledem na efektivitu u extrakraniálních sarkomů využít i v případě sarkomů primárně intrakra-

niálních. Kawabata et al podávali pazopanib u 76letého pacienta s recidivujícím primárně intrakraniálním leiomyosarkomem s vyčerpanými možnostmi lokoregionální léčby a dosáhli stabilizace onemocnění [7]. Podobně byl pazopanib použit u pacientů s hemangiopericytomem. Apra et al prezentovali kazuistiku dvou pacientů s meningeálním hemangiopericytomem léčených pazopanibem s parciální odpovědí na léčbu [8]. Cílená léčba je tedy zatím rezervována pro paliativní indikaci, postavení v neoadjuvantní či adjuvantní léčbě není definováno.

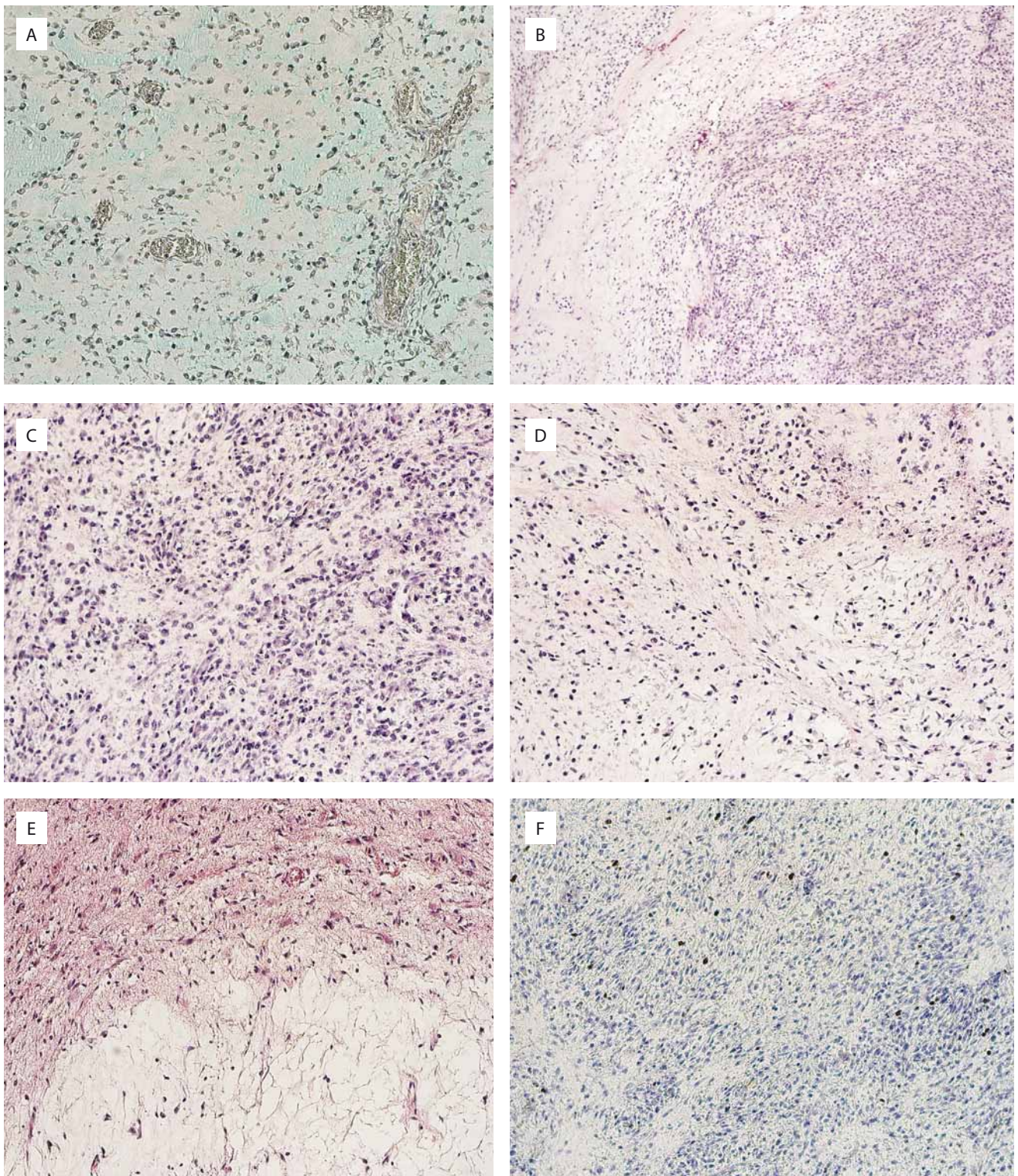
I když histologický nález těchto tumorů je různorodý, klinicky se nádory projevují v úvodu velmi podobně, nejčastěji epileptickými záchvaty, bolestmi hlavy či neurologickým deficitem, méně často jsou diagnostikovány jako vedlejší nález při provádění zobrazovacích vyšetření z jiných indikací.

Kazuistika

V naší kazuistice prezentujeme v době diagnózy 69letou pacientku, která byla

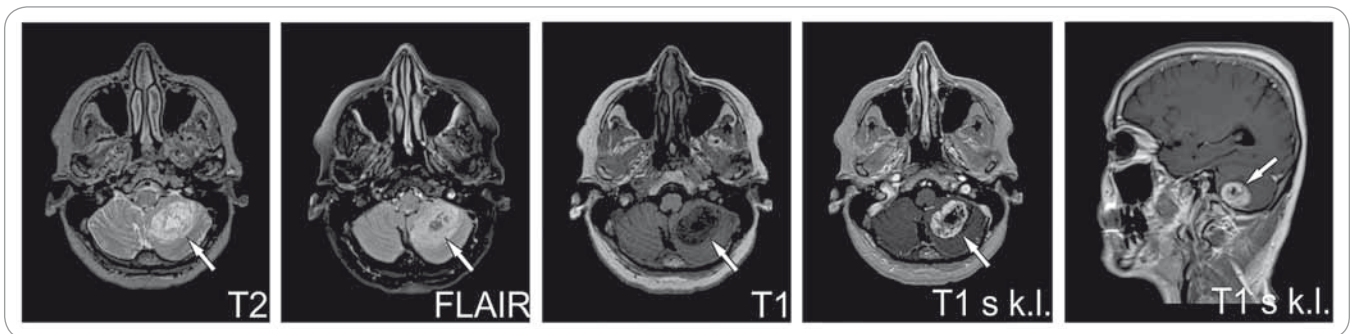


Obr. 1. Primární tumor frontálního laloku.



Obr. 2. Histologický nálezn primárního tumoru.

- A. Průkaz kyselých mukopolysacharidů v tumoru. Alcianová modř, zvětšení 100x.
- B. Přehledný snímek tumoru. Hematoxylin-eozin, zvětšení 40x.
- C. Buněčnější partie tumoru. Hematoxylin-eozin, zvětšení 100x.
- D. Méně buněčná partie tumoru. Hematoxylin-eozin, zvětšení 100x.
- E. Okraj tumoru přecházející v nenádorovou mozkovou tkáň. Hematoxylin-eozin, zvětšení 100x.
- F. Proliferační aktivita měřená indexem Ki67. Imunohistochemické barvení, zvětšení 100x.



Obr. 3. Recidiva tumoru v mozečku.

došetřována pro levostrannou parézu horní končetiny a organický psychosyndrom. Dle vyšetření magnetickou rezonancí (magnetic resonance imaging – MRI) byla prokázána rozsáhlá expanze mozku frontálně vpravo s kolaterálním edémem (obr. 1). Následovala exstirpace tumoru s histologickým nálezem low- či intermediate-grade sarkomu (obr. 2). Doplněné druhé čtení potvrdilo diagnózu neobvyklého low-grade myxoidního meningeálního sarkomu. Histologicky šlo o nepravidelně myxoidně prosáklý vřetenobuněčný tumor, převážně s nízkou až střední buněčností, který imunohistochemicky vykazoval pozitivitu vimentinu, část buněk CD10 a zcela sporadické elementy velmi slabě epiteliální membránový antigen. Jednotlivé buňky byly D2-40 a CD68 pozitivní. Nádorové buňky byly negativní v barvení S100, GFAP, PR, AE1/3, CK20, CK7, CK18, CD138, kappa, lambda, SMA, desmin, caldesmon. Proliferační aktivita Ki67 byla kolem 5 %. Dle kontrolního vyšetření MRI s 4měsíčním odstupem bylo prokázáno progredující reziduum tumoru. Následná rekraniotomie potvrdila nález rezidua tumoru se stejným histologickým nálezem jako v případě primární resekce. U pacientky byla indikována adjuvantní radioterapie lůžka tumoru frontálně vpravo do 50 Gy v 25 frakcích s využitím 6MV lineárního urychlovače.

Následovala pečlivá dispenzarizace bez jednoznačných známek recidivy, až do doby 19 měsíců od posledního operačního výkonu, kdy byla v oblasti levé mozečkové hemisféry diagnostikována recidiva podobného charakteru jako primární tumor ve frontálním laloku (obr. 3). Pacientka proto podstoupila rekraniotomii s opětovným nálezem myxoidního

meningeálního sarkomu. Následně byla indikována radioterapie lůžka tumoru mozečku do 50 Gy normofrakcionovaně, která proběhla bez větších komplikací. Systémová léčba zatím nebyla indikována, podobně jako v případě resekce primárního tumoru. Pacientka je nyní po radioterapii s reziduální lehkou parézou levé horní končetiny a přetrvávajícím organickým psychosyndromem. Bude pokračovat v observaci s 3měsíčními kontrolami MRI. Přeshetření po ukončení radioterapie pozitronovou emisní tomografií / počítačovou tomografií a MRI mozku neprokázalo recidivu/generalizaci onemocnění.

Diskuze

Primární intrakraniální sarkomy představují onemocnění s obecně špatnou prognózou i přes obvykle multimodální léčbu. Z rizikových faktorů pro vznik intrakraniálních nádorů jsou nejčastěji uváděny předchozí radioterapie, imunodeficit a některé hereditární nádorové syndromy (von Recklinghausenova choroba – neurofibromatóza typu I) [9,10]. S ohledem na nedostatek klinických studií vycházíme v léčebném algoritmu většinou z dat z léčby podobných histologických podtypů extrakraniálních sarkomů, event. pouze z publikovaných kazuistik, nicméně jak je uvedeno výše, je nutné zohlednit specifika intrakraniální lokalizace.

Z publikovaných dat (tab. 1) je možné shrnout, že v případě vyloučení generalizace je u synoviálních sarkomů nejčastějším postupem po chirurgické exstirpaci adjuvantní radioterapie do 60 Gy a adjuvantní chemoterapie na bázi ifosfamid (Patel et al – doxorubicin, ifosfamid, mesna; Wushou et al – cisplatina,

epirubicin, ifosfamid) [11,12]. V případě primárního intrakraniálního liposarkomu exstirpace se zvažuje adjuvantní radioterapie [13,14]. U leiomyosarkomu byla indikována po resekci obvykle adjuvantní radioterapie do cca 60 Gy normofrakcionací se zvažuje adjuvantní chemoterapie (vinkristin, ifosfamid, doxorubicin, etoposid) [7,15–18]. Extenzivní systémová léčba často v rámci specifických klinických studií (v některých případech i v kombinaci s intratekální chemoterapií) spolu s radioterapií celé kraniospinální osy byla indikována obvykle v případě primárních intrakraniálních Ewingových sarkomů, podobně jako v případě intrakraniálního rhabdomyosarkomu [19–22]. Osteosarkomy byly léčeny chirurgickou exstirpací, adjuvantní radioterapií s nebo bez chemoterapie [23–26]. V případě chondrosarkomů byla obvyklým postupem chirurgická exstirpace se zvažuje adjuvantní radioterapie, avšak i v tomto případě zůstává riziko recidivy poměrně vysoké [27–29]. Li et al publikovali 37,3 % recidiv při mediánu sledování 47,8 měsíce ve skupině pacientů s primárně intrakraniálními chondrosarkomy [30]. V případě hemangiopericytomů / solitárních fibrózních tumorů je nejčastějším postupem chirurgická resekce a zvažuje event. adjuvantní radioterapie, o které však v literatuře existují rozporuplná data [31]. Hemangiopericytomy představují onemocnění s relativně lepší prognózou, jak vyplývá ze systematického přehledu autorů Rutkowski et al, který zahrnoval 563 případů intrakraniálních hemangiopericytomů s mediánem přežití 13 let [32]. Fibrosarkomy představují další typ intrakraniálních sarkomů, u nichž je obvyklým postupem chirur-

Tab. 1. Přehled kazuistik primárních intrakraniálních sarkomů.

Autor	Rok publikace	Histologie	Věk v době diagnózy (let)	Chirurgie	Adjuvantní radioterapie	(Neo)adjuvantní/konkomitanti systémová léčba	Reference
Patel et al	2016	synoviální sarkom	21	ano	60 Gy / 30 fr.	3× AIM	[11]
Wushou et al	2014	synoviální sarkom	23	ano	60 Gy	cisplatina, epirubicin, ifosfamid	[12]
Garciaz et al	2012	liposarkom	62	ano	ne	ne	[13]
Mumert et al	2010	liposarkom	56	ano	59,4 Gy	ne	[14]
Hussain et al	2006	leiomyosarkom	26	ano	61,8 Gy / 34 fr.	ne	[15]
Kawabata et al	2017	leiomyosarkom	76	ano	45 Gy + boost lůžka tumoru	ne	[7]
Lee et al	1997	leiomyosarkom	8	ano	ano	doxorubicin + prokarbazin	[16]
Torihashi et al	2018	leiomyosarkom	41	ano	ne	ne	[17]
Gallagher et al	2018	leiomyosarkom	43	ano	60 Gy / 30 fr.	ne	[18]
Kumar et al	2017	Ewingův sarkom	22	ano	ano	ano	[19]
Choudhury et al	2011	Ewingův sarkom	11	ano	56 Gy	vinkristin, doxorubicin, cyklofosfamid/ifosfamid, etoposid	[20]
Dedeurwaerdere et al	2002	Ewingův sarkom	17	ano	60 Gy / 30 fr., následně kraniospinální RT	cisplatina + ifosfamid + etoposid	[21]
Dedeurwaerdere et al	2002	Ewingův sarkom	12	ano	kraniospinální RT (36 + 18 Gy)	metotrexát i.v. + i.t., karboplatina + vepesid a následně cisplatina + lomustin + vinkristin	[21]
Palta et al	2011	rhabdomyosarkom	44	subtotální resekce	59,4 Gy	konkomitanti temozolomid a následně VAC	[22]
Zhang et al	2016	osteosarkom	6	ne	ne	ne	[23]
Romeo et al	2010	osteosarkom	51	ano	60 Gy / 30 fr.	cisplatina + doxorubicin	[24]
Dagcinar et al	2008	osteosarkom	8	ano	ano	ano	[25]
Setzer et al	2002	osteosarkom	56	ano	ano	ne	[26]
Sadashiva et al	2016	chondrosarkom	42	ano	ne	ne	[27]
Kotil et al	2005	chondrosarkom	40	ano	ne	ne	[28]
Qin et al	2017	myxoidní chondrosarkom	41	ano	56 Gy / 28 fr.	konkomitanti temozolomid	[29]
Beatty et al	2012	hemangiopericytom	36	ano	ano	ne	[31]
Majumdar et al	2018	myxofibrosarkom	21	ano	56 Gy	ne	[33]
Karthigeyan et al	2012	fibromyxoidní sarkom	45	ano	30 Gy / 10 fr.	ne	[35]
Tun et al	2008	fibromyxoidní sarkom	20	ano	ne	ne	[36]

Gy – Gray, fr. – frakce, RT – radioterapie, AIM – doxorubicin, ifosfamid, mesna, VAC – vinkristin, aktinomycin D, cyklofosfamid

gická resekce následovaná adjuvantní radioterapií [33]. Gaspar et al prezentovali soubor 9 pacientů s fibrosarkomem mozku. Pacienti byli léčeni chirurgickou resekcí a v 8 případech adjuvantní radioterapií (45–60 Gy). K lokoregionální recidivě došlo v 8 z 9 případů. S ohledem na tuto skutečnost autoři doporučují další navýšení dávky radioterapie až na 66 Gy (nicméně s vědomím, že ke generalizaci došlo u 50 % pacientů, by měla být zvažována také systémová léčba) [34]. Pro úplnost zmiňujeme gliosarkomy, které představují prognosticky nepříznivou variantu IDH nemutovaných glioblastomů, a nepředstavují tedy nádory mezenchymálního původu, které jsou předmětem tohoto článku. V našem případě myxoidního meningeálního sarkomu jsme se rozhodli pouze pro samostatnou adjuvantní normofrakcionovanou radioterapii lůžka tumoru po resekci, a to v případě exstirpace obou recidiv, jelikož se ozařovaná pole navzájem nepřekrývala. Zohlednili jsme také na absenci dat prokazujících efektivitu systémové léčby bez adjuvantní chemoterapie. V současnosti bohužel léčebná doporučení pro tento typ nádoru ve standardech European Society for Medical Oncology a National Comprehensive Cancer Network chybí.

Závěr

Myxoidní meningeální sarkom je vzácné nádorové onemocnění mozku, při němž chirurgická resekce spolu s adjuvantní radioterapií představuje potenciální léčebný postup, avšak s vysokým rizikem lokoregionální recidivy.

Literatura

1. Maher OM, Khatua S, Mukherjee D et al. Primary intracranial soft tissue sarcomas in children, adolescents, and young adults: single institution experience and review of the literature. *J Neurooncol* 2016; 127(1): 155–163. doi: 10.1007/s11060-015-2027-3.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
3. Benesch M, von Bueren AO, Dantonello T et al. Primary intracranial soft tissue sarcoma in children and adolescents: a cooperative analysis of the European CWS and HIT study groups. *J Neurooncol* 2013; 111(3): 337–345. doi: 10.1007/s11060-012-1020-3.
4. UpToDate.com. Uncommon brain tumors. [online]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/uncommon-brain-tumors?search=brain%20tumors&topicRef=5180&source=see_link#H45.
5. Davis JL, Tihan, T, Kilpatrick, SE. Mesenchymal tumors of the central nervous system. In: Perry A, Brat DJ (eds). *Practical surgical neuropathology: a diagnostic approach*. 2nd ed. Radarweg: Elsevier 2018: 299–322.
6. Kalita O, Cwiertka K, Vrána D et al. Multimodal therapy of recurrent malignant schwannoma. *Klin Onkol* 2016; 29(5): 364–368. doi: 10.14735/amko2016364.
7. Kawabata Y, Aoki T, Yamamoto T et al. Pazopanib-mediated long-term disease stabilization after local recurrence and distant metastasis of primary intracranial leiomyosarcoma: a case report on the efficacy of pazopanib as a salvage therapy. *NMC Case Rep J* 2017; 5(1): 1–7. doi: 10.2176/nmccrj.cr.2017-0048.
8. Apra C, Alentorn A, Mokhtari K et al. Pazopanib efficacy in recurrent central nervous system hemangiopericytomas. *J Neurooncol* 2018; 139(2): 369–372. doi: 10.1007/s11060-018-2870-0.
9. Lafay-Cousin L, Lindzon G, Taylor MD et al. Successful treatment of primary intracranial sarcoma with the ICE chemotherapy regimen and focal radiation in children. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 17(3): 298–302. doi: 10.3171/PED/2008/1/4/325.
10. Merimsky O, Lepechoux C, Terrier P, et al. Primary sarcomas of the central nervous system. *Oncology* 2000; 58(3): 210–214. doi: 10.1159/00012102.
11. Patel M, Li L, Nguyen HS et al. Primary intracranial synovial sarcoma. *Case Rep Neurol Med* 2016; 2016: 5608315. doi: 10.1155/2016/5608315.
12. Wushou A, Zhao YJ, Shao ZM. Synovial sarcoma of the infratemporal fossa: a case report. *Oncol Lett* 2014; 8(5): 2165–2170. doi: 10.3892/ol.2014.2436.
13. Garciaz S, Bouvier C, Roche PH et al. Primary dedifferentiated liposarcoma of the dura mater: case report. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154(9): 1737–1738. doi: 10.1007/s00701-012-1449-3.
14. Mumert ML, Walsh MT, Jensen EM et al. Pleomorphic liposarcoma originating from intracranial dura mater. *J Neurooncol* 2010; 97(1): 149–153. doi: 10.1007/s11060-009-0005-3.
15. Hussain S, Nanda A, Fowler M et al. Primary intracranial leiomyosarcoma: report of a case and review of the literature. *Sarcoma* 2006; 2006: 52140. doi: 10.1155/SRCM/2006/52140.
16. Lee TT, Page LK. Primary cerebral leiomyosarcoma. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99(3): 210–212.
17. Torihasi K, Chin M, Yoshida K et al. Primary intracranial leiomyosarcoma with intratumoral hemorrhage: case report and review of literature. *World Neurosurg* 2018; 116: 169–173. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.004.
18. Gallagher SJ, Rosenberg SA, Francis D et al. Primary intracranial leiomyosarcoma in an immunocompetent patient: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 165: 76–80. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.12.014.
19. Kumar V, Singh A, Sharma V et al. Primary intracranial dural-based Ewing sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor mimicking a meningioma: a rare tumor with review of literature. *Asian J Neurosurg* 2017; 12(3): 351–357. doi: 10.4103/1793-5482.185060.
20. Choudhury KB, Sharma S, Kothari R et al. Primary extraosseous intracranial Ewing's sarcoma: case report and literature review. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011; 32(2): 118–121. doi: 10.4103/0971-5851.89798.
21. Dedeurwaerdere F, Giannini C, Sciort R et al. Primary peripheral PNET/Ewing's sarcoma of the dura: a clinicopathologic entity distinct from central PNET. *Mod Pathol* 2002; 15(6): 673–678. doi: 10.1038/modpathol.3880585.
22. Palta M, Riedel RF, Vredenburgh JJ et al. Primary meningeal rhabdomyosarcoma. *Sarcoma* 2011; 2011: 312802. doi: 10.1155/2011/312802.
23. Zhang S, Ju Y, You C. A rare case of extensive primary meningeal osteosarcoma in childhood. *Neurology* 2016; 87(13): 1420–1421. doi: 10.1212/WNL.0000000000003159.
24. Romeo E, Gisserot O, de Jaureguiberry JP et al. Meningeal chondroblastic osteosarcoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2010; 100(2): 305–309. doi: 10.1007/s11060-010-0167-z.
25. Dacinar A, Bayrakli F, Yapicier O et al. Primary meningeal osteosarcoma of the brain during childhood. Case report. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1(4): 325–329. doi: 10.3171/PED/2008/1/4/325.
26. Setzer M, Lang J, Turowski B et al. Primary meningeal osteosarcoma: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 2002; 51(2): 488–492, discussion 492.
27. Sadashiva N, Sharma A, Shukla D et al. Intracranial extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma. *World Neurosurg* 2016; 95: 618.e1–618.e6. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.049.
28. Kotil K, Bilge T, Olagac V. Primary intradural myxoid chondrosarcoma: a case report and review in the literature. *J Neurooncol* 2005; 75(2): 169–172. doi: 10.1007/s11060-005-1739-1.
29. Qin Y, Zhang HB, Ke CS et al. Primary extraskeletal myxoid chondrosarcoma in cerebellum: a case report with literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(47): e8684. doi: 10.1097/MD.0000000000008684.
30. Li D, Weng JC, Zhang GJ et al. Proposed treatment paradigm for intracranial chondrosarcomas based on multidisciplinary coordination. *World Neurosurg* 2018; 109: e517–e530. doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.013.
31. Beatty Z, Bergman T. Meningeal hemangiopericytoma with intracranial metastases in an HIV-positive male: case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2012; 5(1): 159–163. doi: 10.1159/000337580.
32. Rutkowski MJ, Sughrue ME, Kane AJ et al. Predictors of mortality following treatment of intracranial hemangiopericytoma. *J Neurosurg* 2010; 113(2): 333–339. doi: 10.3171/2010.3.JNS091882.
33. Majumdar K, Mandal S, Saran RK et al. Recurrent intracranial myxofibrosarcoma presenting as an extensive fronto-parieto-occipital SOL: an unusual sarcoma of meningeal origin. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(3): 354–358. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.05.030.
34. Gaspar LE, Mackenzie IR, Gilbert JJ et al. Primary cerebral fibrosarcomas. Clinicopathologic study and review of the literature. *Cancer* 1993; 72(11): 3277–3281.
35. Karthigeyan M, Malik P, Garg S et al. Intracranial low grade fibromyxoid sarcoma with an atypical radiology. *World Neurosurg* 2019; 122: 500–504. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.082.
36. Tun K, Ozen O, Kaptanoglu E et al. Primary intracranial low-grade fibromyxoid sarcoma (Evans tumor). *J Clin Neurosci* 2008; 15(11): 1298–1301. doi: 10.1016/j.jocn.2007.07.085.

Osamelosť pacientov v predterminálnom a terminálnom štádiu nádorovej choroby, sociálny rozmer zomierania

The Loneliness of Patients in the Pre-Terminal and Terminal Stages of Cancer, the Social Dimension of Dying

Bencová V.

I. onkologická klinika LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

Úvod

Súčasný holistický prístup k pacientovi zameriava svoju pozornosť na celistvosť jeho osobnosti. Špeciálne v predterminálnom a terminálnom štádiu ochorenia poukazuje na skutočnosť, že rovnako ako je dôležité zvládanie nežiadúcich symptómov ochorenia (bolesť, dýchavičnosť, nauzea, zvracanie, hnačky...) je potrebné pre zachovanie čo najvyššej kvality života identifikovať a riešiť aj sociálne, psychologické, emocionálne a spirituálne potreby pacienta [1]. Nesprávna, nekvalitná, strohá a často vyhýbavá komunikácia medzi pacientom, lekárom a ošetrojúcim personálom iba zhoršuje už aj tak ťažkú situáciu v období zomierania. Pacient často dostáva na svoje otázky iba nepriame odpovede a nemá sa s kým porozprávať o svojich pocitoch a obavách, ktoré ho trápia. Jednou z príčin tohto nežiadúceho stavu môže byť okrem preťaženia lekárov a sestier aj nedostatočná teoretická príprava v komunikácii na pregraduálnej aj postgraduálnej úrovni. Podstata výučby na lekárske fakultách je zameraná na záchranu života. Tomu, ako majú lekári zvládať záťažové obdobie zomierania svojich pacientov a ako by im mohli pomôcť vyrovnať sa s nastávajúcim koncom života, sa vo výučbe venuje minimálna pozornosť. So smrťou a zomieraním sa často stretávajú až po ukončení štúdia a strata prvého pacienta sa tak môže stať na dlhšiu dobu ich noč-

nou morou. Na tento problém určite neexistuje stopercentne fungujúce pravidlo, ale to, že budeme pred ním zatvárať oči, nepomôže nikomu. Ani pacientom, ani lekárom. Citlivosť témy o zomieraní, vnútorné pocity o neetickom správaní, snaha, aby sme nikomu neublížili viac, ako je nutné, spôsobujú, že pacientom nevedomky odopierame útechu a prehladame ich potreby, ktoré by im pomohli prežiť zbytok života v spokojnosti. Veľmi dôsledne pripravujeme našich lekárov na riešenie problémov, u ktorých vieme, ako ich zvládnuť, ale ako zvládať neriešiteľnú situáciu s prichádzajúcim koncom života, na to ich štúdium medicíny pripravuje veľmi okrajovo [2]. Nesmieme zabúdať na skutočnosť, že smrť je poslednou, prirodzenou etapou nášho života a človek je jediná bytosť, ktorá si to na plno uvedomuje. Napriek tomu väčšina našej spoločnosti zatvára oči pred touto skutočnosťou a nie je pripravená sprevádzať svojich blízkych na konci života. Za priekopníčku odtabuizovania témy o zomieraní a smrti môžeme jednoznačne považovať Elisabeth Kübler-Ross, ktorá sa venovala danej problematike počas celého svojho profesijného života. Už v roku 1965 začala viesť na tú dobu až neveriteľné rozhovory s nevyliciteľne chorými pacientmi. Zaviedla semináre pre študentov medicíny, teológie a pre zdravotné sestry, na ktorých mohli klásť otázky pacientom v paliatívnej starostlivosti, v predtermi-

Autorka deklaruje, že v súvislosti s predmetom studie nemá žiadne komerčné zájmy.

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

Redakčná rada potvrdzuje, 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.



PhDr. Viera Bencová, PhD.

I. onkologická klinika LF UK
a Onkologického ústavu
sv. Alžbety

Heydukova 10

812 50 Bratislava, Slovensko

e-mail: viera.bencova@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 3. 4. 2019

Prijaté/Accepted: 18. 4. 2019

doi: 10.14735/amko2019220

nálnom a terminálnom štádiu ochorenia. To im umožnilo hlbšie pochopiť ich potreby a prania. Ako prvá svojimi pozorovaniami dospela k poznatku, že pacient od oznámenia závažnej diagnózy prechádza piatimi fázami vyrovnávania sa s danou situáciou. Týmito fázami prechádza rovnako aj v čase, kedy mu je oznámené zlyhanie liečby a pacient sa dostáva do terminálneho štádia [3].

Päť fáz vyrovnávania sa so smrťou

Takmer každý pacient spočiatku odmieta prijať skutočnosť, že jeho choroba dospela do posledného štádia. To, ako mu bola oznámená diagnóza ako taká a ako pristupoval k liečbe tu zohráva veľmi malú úlohu. Popieranie blížiacej sa smrti je dočasným obranným mechanizmom pre zvládnutie tak ťažkého obdobia. Napriek tomu musíme byť pripravení viesť s pacientom rozhovor o čase, ktorý mu ešte ostáva. Takéto rozhovory patria medzi najťažšie v praxi každého lekára. Pri komunikácii s pacientom nesmieme zabúdať na skutočnosť, že každá jeho otázka a každé rozhodnutie sú veľmi silno ovplyvňované emóciami, ktoré majú na neho oveľa väčší vplyv ako racionálne myslenie. Každý jeden sa ťažko vzdáva svojich snov o zvládnutí liečby alebo možnosti „zázračného vyliečenia“. Empatický, racionálne mysliaci a komunikačne zručný lekár dokáže veľmi pozitívne vplyvať na svojho pacienta pri vyrovnávaní sa s danou skutočnosťou [4]. Napriek tomu mnohí pacienti ostávajú viac menej vo fáze popierania až do konca života. Musíme to rešpektovať.

Po odznení obdobia popretia sa začne u niektorých pacientov objavovať hnev až agresia a pocit nespravodlivosti. Svoj hnev smerujú na všetko a všetkých okolo seba. Nie sú s ničím spokojní a práve takéto správanie prispieva k ich opustenosti a samote. Okolie sa im začne vyhýbať a rodina je hlboko ranená. Málokto sa snaží pochopiť, čím prechádza, a vcítiť sa do jeho pocitov a problémov. Nepátrame po tom, čo jeho hnev umocňuje. Rozhovor s nahnevaným pacientom otvára priestor pre to, aby bol sám sebou. Iba tak budeme schopní pochopiť jeho správanie a reakcie na vzniknutú situáciu. Umožníme mu tak ukázať aj jeho druhé JA. Láskevjšie, pozorné a citlivé.

Vyjednávanie v terminálnom štádiu ochorenia môžeme chápať ako prosbu o odklad. Každý vie, že choroba pokročila, ale napriek tomu dúfa, že mu bude splnené pranie (svadba dieťaťa, narodenie vnúčaťa). Sľubuje, že potom prijme svoj osud s pokorou. Nikdy sa to však nestane. Takéto „zmluvy“ uzatvára pacient väčšinou potajomky, s Bohom. Opako-

vané prania môžu u neho vyvolávať iracionálny strach z trestu za nesplnenie sľubov. Tento problém dokáže najčastejšie identifikovať duchovný a nie lekár. V takýchto prípadoch veľmi oceňujeme interdisciplinárny prístup v starostlivosti o pacienta v predterminálnom a terminálnom štádiu. Musíme byť pripravení na ďalšie prania a túžby.

V poslednom štádiu ochorenia sa začína rozvíjať prípravná depresia, ktorá pomáha dosiahnuť akceptáciu daného stavu. Má mlčanlivú a tichú podobu. Zomierajúci začína strácať všetko a všetkých, čo miluje. Viac ako slová mu v danom okamihu pomôže jemné pohladenie po vlasoch, držanie za ruku, prípadne sprostredkovanie modlitby, ak si to pacient praje. Je dôležité vytvoriť priestor na vyjadrenie žiaľu, čo napomôže k ľahšiemu dosiahnutiu zmiernenia sa so smrťou, a zotrvať pri lôžku ako tichý poslucháč. Najväčšiu bolesť v duši mu spôsobuje nezrovnalosť v očakávaníach. On je pripravený prijať svoj koniec, ale jeho rodina očakáva, že bude ďalej bojovať.

Zmierenie sa so smrťou – akceptácia, patrí medzi najťažšie obdobia života človeka a jeho rodiny. Napriek tomu môžeme konštatovať, že viditeľne prestáva byť obdobia hnevu a depresie. Pacient je unavený a vyčerpaný a spánok prestáva byť pre neho únikom pred realitou, ale je nevyhnutnou potrebou. V prípade, že zomierajúci mal dostatočný priestor na vyjadrenie všetkých svojich pocitov a emócií, prežil hlboký smútok nad stratou všetkého, čo miloval, môžeme povedať, že začína očakávať nastávajúci koniec. Boj sa skončil a treba si oddýchnuť pred poslednou cestou [3].

Komplexná terminálna starostlivosť

V prípade že chceme hovoriť o naplnení holistického prístupu k pacientovi v predterminálnom a terminálnom štádiu ochorenia, nesmieme zabúdať na žiadnu z jeho bio-psycho-sociálno-spirituálnych potrieb. Liečba bolesti ako aj symptomatická liečba ostatných telesných ťažkostí sú lekármi a ošetrojúcim personálom zvládané spravidla výborne. Čoraz častejšie sa nám však v tomto období začínajú objavovať aj problémy

iného charakteru [5]. Pri starostlivosti o zomierajúceho pacienta musíme mať vždy na pamäti skutočnosť, že nikto nechce zomrieť. Všetci sa snažíme unikať pred touto realitou a v okamihu, kedy si ju začneme pripúšťať, dostaví sa strach z obdobia zomierania. Tento strach je umocňovaný obavami zo samoty a opustenosti. Aby sme pacientovi dokázali pomôcť zvládnuť toto ťažké obdobie života, musíme svoju pozornosť smerovať na prekonanie týchto predstáv, pričom by mala byť naša pozornosť nasmerovaná aj na najbližšiu rodinu.

Neschopnosť postaviť sa zoči voči krutej realite, že koniec sa nezadržateľne blíži, pripravuje zomierajúceho, rovnako ako aj jeho blízkych, o vzácny čas, ktorý im ešte ostáva. Upínanie sa k liečbe, ktorá neprináša požadované výsledky, prípadne zamenenie liečby za experimentálnu terapiu robí z neho bojovníka až do konca života. Aby sme dokázali poskytnúť pacientovi na konci života čo najkvalitnejšiu starostlivosť, musíme sa naučiť o možnostiach starostlivosti hovoriť. V prípade, že vieme viesť rozhovor o paliatívnej a hospicovej starostlivosti v pravý čas, pacient vie, čo ho čaká, a častejšie po nej siahne. Menej psychicky trpí a omnoho dlhšie je schopný udržiavať kontakt so svojimi blízkymi. Kvalita života je v takýchto prípadoch neporovnateľne vyššia oproti kvalite života tzv. „bojovníka“. Ak sa však všetci uzavrieme do seba so svojim trápením, budeme sa vyhýbať rozhovorom pre nás ťažkých a emočne vyčerpávajúcich, necháme obrovský priestor pre rozvinutie strachu zo samoty a opustenosti. Tento strach patrí po bolesti medzi najväčšie obavy zomierajúceho. Neschopnosť viesť s pacientom rozhovor o blížiacom sa konci života ho pripravuje o dôstojný a vyrovnaný koniec [2]. Strach zo smrti a z obdobia zomierania sa nám môže do určitej miery podariť zvládnuť, alebo aspoň zmierniť, starostlivosťou v domácom prostredí, ktoré je naplnené láskou a porozumením. Vnútorý pokoj, ktorý zomierajúci doma dosiahne, napomáha znížiť obavy zo smrti a zároveň vytvára priestor pre hľadanie a pochopenie zmyslu konca života [6]. Takýto koniec života môžeme dopriať človeku iba vtedy, keď mu doprajeme dostatočne veľký

priestor na „posledné veci“. Na zmiernenie sa s Bohom rovnako ako aj s ľuďmi.

Rozhovor o prechode na paliatívnu liečbu

Vždy keď pacient prestáva reagovať na liečbu a jeho život smeruje do terminálneho štádia, nastáva čas pre rozhovor o ukončení kuratívnej liečby a prechode na paliatívnu starostlivosť. Lekár musí byť pripravený viesť najťažšiu komunikáciu v jeho profesionálnom živote. Komunikáciu so zomierajúcim človekom [7].

Prechod od kuratívnej liečby na paliatívnu a terminálnu starostlivosť je závažným rozhodnutím, pri ktorom musí spolupracovať lekár, pacient aj najbližší príbuzní. Pre každého zúčastneného je takýto rozhovor veľmi ťažký. Je sprevádzaný silnými emóciami – plačom, pocitom nespravodlivosti a bezmocnosti. Kým prirodzenú smrť dokážeme pochopiť a tolerovať, v terminálnej fáze vývoja nádorovej choroby sa často stáva, že najbližšia rodina zomierajúceho rovnako ako lekári a ošetrovateľský personál nezvládajú danú skutočnosť prijať. Výsledkom je dystanázia, ktorá vedie k tlaku pokračovať v liečbe pri uplatňovaní najmodernejších liečebných postupov, a to aj napriek skutočnosti, že agresívna protinádorová liečba poškodí kvalitu života pacienta a povedie k fyzickým útrapám a skráteniu doby prežívania. Opomínajú sa potreby zomierajúceho vyrovnať sa s realitou, ktoré možno naplniť holistickým empatickým prístupom a metódami súčasnej paliatívnej starostlivosti [8].

Napriek tomu sa nemôžeme rozhovoru o ukončení liečby vyhýbať a v žiadnom prípade ho nesmieme presúvať na plecía najbližších príbuzných. Priebežné a pravdivé informovanie pacienta o jeho zdravotnom stave počas celej liečby nám tento rozhovor môže do určitej miery zjednodušiť a prechod do paliatívnej starostlivosti nemusí byť až taký neočakávaný a šokujúci. Je veľmi dôležité, aby každý pochopil, že lekári pracujúci v paliatíve sa budú o neho naďalej starať a urobia všetko preto, aby čo najmenej trpel a kvalita jeho života bola čo najvyššia. Uistenie, že na zvládnutie tohto tak náročného obdobia jeho života nebude sám mu pomôže zmierniť jeho psychické a duševné utrpenie [4].

Podľa Susan Blochovej, priekopníčky na komunikáciu s pacientom, týkajúcu sa konca jeho života, neexistuje jediný spôsob, ktorým by sme vedeli pomôcť každému pacientovi zvládnuť obdobie zomierania. Môžeme však hovoriť o určitých pravidlách, ktoré by nám pri tak ťažkej komunikácii mohli pomôcť. Medzi najdôležitejšie pravidlo patrí dostatok času na rozhovor. Musíme sa naučiť odhadnúť čas na rozprávanie a čas na aktívne počúvanie. V prípade, že chceme zistiť prania pacienta, je dôležité vedieť formulovať otázky a používať vhodné slová. Pozornosť zameraná na zomierajúceho a ochota počúvať sú často to najväčšie, čo mu môžeme ponúknuť. Ide do určitej miery o umenie, ktoré by mal každý lekár a člen pomáhajúcich profesií ovládať. Tieto rozhovory je potrebné viesť v čase, kedy pacient ešte vie odpovedať na otázky pri plnom vedomí [2]. Väčšina ľudí ich však nevedie, nakoľko sa ich boja a zdajú sa im nevhodné a neetické. Nechcú svojim milovaným spôsobovať trápenie.

Sprevádzanie zomierajúceho

Zomieranie a smrť – dva tabuizované pojmy vo vedomí ľudí. Dve otvorené témy v čase, kedy končí život a začína sa fáza očakávania jeho konca. Konfrontácia s procesom zomierania znamená extrémnu psychosomatickú záťaž pre pacienta, rodinných príslušníkov, lekárov i pre ošetrovateľský personál. Sprevádzanie zomierajúceho jednoznačne patrí medzi najťažšie služby. Vyžaduje si nesmierne citlivý prístup, v ktorom musíme vedieť odhadnúť, čo pacient potrebuje a v ktorom okamihu mu je pomoc na obtiaž. Preto je nevyhnutné, aby sprevádzanie zomierajúcich vykonávali vysoko erudovaní pracovníci s patričným empatickým potenciálom. Naplnenie potrieb pacienta v terminálnom štádiu nie je nijak finančne náročné. Ide hlavne o možnosť rozlúčiť sa so svojimi blízkymi, usporiadať narušené rodinné vzťahy alebo vyjadriť svoje prania týkajúce sa konca života. V okamihu, kedy sa pacient dostáva do prvej fázy zomierania, hovoríme o dňoch až týždňoch života, nastáva čas na rozhovor o jeho praniach. Keď sa objavia pokročilé príznaky, až príznaky tesne pred smrťou, je na rozhovor už neskoro [9].

Nájsť silu na to, aby sme dokázali viesť rozhovor o posledných praniach pacienta nie je v žiadnom prípade jednoduché. Napriek tomu však môžeme hovoriť o nesmiernom šťastí, ak nám bola dopriata takáto príležitosť, nakoľko správne vedeným rozhovorom vieme pomôcť pacientovi dosiahnuť zmiernenie a klud. Posledné prania, ktoré boli vyslovené a naplnené, veľmi pozitívne vplyvajú aj na smútiacu rodinu a prispievajú k jej zdravému odsúteniu [2].

V predterminálnej a terminálnej starostlivosti stále častejšie nachádza svoje miesto spirituálna intervencia. V tomto období sa pacienti, u ktorých ochorenie progreduje, začínajú hlbšie zaoberať zmyslom života. Spirituálna opora poskytovaná duchovným, návrat k viere a zmiernenie sa s Bohom im pomáha vyrovnávať sa s danou situáciou, nachádzať mier v duši a akceptovať realitu konca života. Niektoré výskumy poukazujú na skutočnosť, že viera v Boha, ktorý bude človeka sprevádzať na jeho poslednej ceste, a spiritualita pracujúca s konceptom duše, ktorej sa smrť tela nedotýka, napomáha zmierniť strach z obdobia zomierania a zo smrti samotnej [10].

Pri sprevádzaní zomierajúceho je žiaduce využívať techniky aktívneho počúvania a neverbálnu komunikáciu prostredníctvom priameho očného kontaktu, dotyku a pohľadania. Takýmto správaním poskytujeme zomierajúcemu pocit bezpečia a uistenie, že v tejto ťažkej situácii nie je sám. Naopak, vyhýbavým pohľadom a rozhovorom z pomedzi dverí mu dávame najavo, že nevieme spracovať danú situáciu a bojíme sa otázok, ktoré by nám mohol položiť. Nie je potrebné rozprávať vždy, za každú cenu. Aj naša tichá prítomnosť pri lôžku zomierajúceho má nevyčísliteľnú hodnotu v podobe silného upokojujúceho efektu [11]. Každý človek vie, že jeho koniec sa nezadržateľne blíži. Preto snaha ochrániť ho pred realitou môže byť vnímaná ako klamstvo a často vedie k jeho uzatvoreniu do seba, na základe čoho prestáva komunikovať so svojim okolím a ostáva opustený v samote. Nenechávajme ho trpieť zbytočne a naučme sa vždy a za každých okolností nájsť spôsob komunikácie a pomoci, ktorý mu nebude na obtiaž.

Záver

Napriek tomu, že moderná medicína kráča míľovými krokmi dopredu, čo má za následok predĺženie veku a zvýšenie kvality života pacientov, nemôžeme jednoznačne prehlásiť, že kráča míľovými krokmi dopredu aj starostlivosť o zomierajúcich. Môžeme však jednoznačne skonštatovať, že vďaka vedeckému pokroku a náhľadu spoločnosti na smrť sa obdobie zomierania stalo záležitosťou lekárov. Naďalej je uprednostňovaný inštitucionálny model zomierania, čo má za následok vylúčenie rodiny zo sprevádzania.

To, ako bude zomieranie prebiehať a či smrť bude dôstojná, je iba na nás. Či to bude prebiehať ako sociálny akt, alebo naši blízki budú zomierať pod odborným dohľadom lekárov a ošetrojúceho personálu, ale v konečnom dôsledku izolovaní a osamote. Ak chceme byť skutočnou oporou pre zomierajúcich a ich rodinných príslušníkov, nemôžeme pri starostlivosti o nich zaujímať postoj nezúčastnenej osoby v snahe o zmiernenie vlastnej psychickej nepripravenosti. Bez odbornej prípravy a diskusie na tému zomierania a smrti nie je možné očakávať zlepšenie. Je potrebné inovovať vzdelávanie v medicínskych a pomáhajúcich profesiách pridaním výučby špeciálnej komunikácie a tanatológie. Len tak sa podarí odstrániť zo starostlivosti o zomierajúcich rutinné chovanie

personálu, nedostatočnú komunikáciu s rodinou zomierajúceho a osamelosť pacienta [12].

Napriek týmto skutočnostiam stále v našej spoločnosti pokrívajú výučba špeciálnej komunikácie a tanatológie, ako aj príprava špecialistov v odbore medicínska sociálna práca, ktorej súčasťou je psychosociálna onkológia a onkologická sociálna práca. Je jednou z novo koncipovaných vedeckých a odborných odvetví pri komplexnej starostlivosti o chronicky chorého a zomierajúceho pacienta. Ide o plánovaný, koordinovaný a vedecky prepracovaný postup pri riešení pacientových obáv a problémov [13]. Väčšina kríz, ktorým je človek vo svojom živote vystavený, je vyvolaná určitou stratou. Strata života je tou najťažšou stratou, s ktorou sa môže človek vo svojom živote stretnúť. Či už sa jedná o strácanie vlastného života alebo o strácanie milovanej osoby. Spreádzanie odborníkom je nevyhnutné. Onkologickí sociálni pracovníci sú pripravení na sprevádzanie a zvládanie krízových životných situácií [14]. Naša spoločnosť potrebuje akútne začleniť špeciálnu sociálnu starostlivosť do komplexnej starostlivosti o pacientov v terminálnom štádiu, bez ohľadu na to, kde im je paliatívna a terminálna starostlivosť poskytovaná. Ide o nenahraditeľnú špecifickú formu práce v zdravotníctve, ktorej hlavným poslaním je zabezpečiť čo najvyšší

komfort a spokojnosť zomierajúceho a jeho rodine. Citlivý prístup k pacientovi, schopnosť komunikovať v ťažkom období blížiacej sa smrti, ako aj prítomnosť človeka pri lôžku zomierajúceho pomáhajú znížiť strach zo smrti a celkového zomierania.

Literatúra

1. Síracká E. Nové trendy v psychosociálnej onkológii. *Onkológia* 2012; 7(4): 234–236.
2. Gawande A. Nežijeme večne. *Medicína a poslední věci člověka*. 1. vyd. Praha: Dokořán 2016.
3. Kübler-Ross E. O smrti a umírání. Co by se lidé měli naučit od umírajících. 2. vyd. Praha: Portál 2015.
4. Andrášiová M, Bednařík A. Budem k Vám úprimný... 1. vyd. Bratislava: Slovenská onkopsychologická spoločnosť, OZ 2015.
5. Jankovský J. *Etika pro pomáhající profese*. Praha: Triton 2003.
6. Kisvetrová H. *Péče v závěru života*. Praha: Maxdorf 2018.
7. Munzarová M. *Eutanazie nebo paliativní péče?* Praha: Grada 2005.
8. Haškovcová H. *Thanatologie: Nauka o umírání a smrti*. 2. vyd. Praha: Galén 2007.
9. Křižanová K. *Paliativna medicína a terminálna starostlivosť*. In: Edukačný zborník 5. postgraduálny kurz CEA. *Novinky v anestéziológii, algéziológii a intenzívnej medicíne*. Košice 27.–29.11.2013.
10. Vojtišek Z, Dušek P, Motl J. *Spiritualita v pomáhajících profesích*. 1. vyd. Praha: Portál 2012.
11. Lin HR, Bauer-Wu SM. *Psycho-spiritual well-being in patients with advanced cancer: an integrative review of the literature*. *J Adv Nurs* 2003; 44(1): 69–80.
12. Jacobsen PB, Holland JC, Steensma DP. *Caring for the whole patient: the science of psychosocial care*. *J Clin Oncol* 2012; 30(11): 1151–1153. doi: 10.1200/JCO.2011.41.4078.
13. Christ G, Lessner C, Behar L (eds.) *Handbook of oncology social work: psychosocial care for people with cancer*. New York: Oxford Univ. Press 2015.
14. Student JC, Mühlum A, Student U. *Sociální práce v hospici a paliativní péče*. 1. vyd. Praha: H&H 2006.

Současný FIGO staging karcinomu děložního hrdla a léčba jednotlivých stadií

Current FIGO Staging for Carcinoma of the Cervix Uteri and Treatment of Particular Stages

Sehnal B.¹, Kmoníčková E.², Sláma J.³, Tomancová V.², Zikán M.¹

¹ Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

² Ústav radiační onkologie, Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Na Bulovce, Praha

³ Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Východiska: Přehled změněného FIGO (Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví) stagingu karcinomu děložního hrdla, vysvětlení důvodů změn, shrnutí vhodných diagnostických metod a léčba jednotlivých stadií podle současných doporučených postupů. **Cíl:** FIGO staging byl změněn následovně. Ve stadiu IA byl zrušen laterální rozměr tumoru, jediným kritériem je hloubka stromální invaze < 5,0 mm. Stadium IB bylo rozděleno do tří substadií. IB1 – nádory v největším rozměru ≥ 5 mm až < 2 cm; IB2 – nádory velikosti 2–4 cm; IB3 – nádory ≥ 4 cm. Stadium IIIC zahrnuje zhodnocení retroperitoneálních lymfatických uzlin; IIIC1 pokud jsou zasaženy pouze pánevní lymfatické uzliny, IIIC2 pokud jsou infiltrovány paraaortální lymfatické uzliny. Změněný stagingový systém neukládá povinně použití žádné zobrazovací metody či chirurgické ověření rozsahu nádoru. Způsob určení stadia by měl být zaznamenán a uveden. Evropská společnost pro gynekologickou onkologii, Evropská společnost pro radioterapii a onkologii a Evropská patologická společnost společně vytvořily klinicky opodstatněné a na důkazech založené doporučené postupy pro zlepšení kvality péče o ženy s karcinomem děložního hrdla. Tyto doporučené postupy zahrnují staging, management a sledování pacientek s karcinomem děložního hrdla. Doporučené postupy jsou určeny pro potřeby onkogynekologů, chirurgů, radiačních onkologů, patologů, klinických onkologů, radiologů, praktických lékařů, odborníků paliativní péče a jiných pracovníků ve zdravotnictví. **Závěr:** Shrnujeme novou FIGO klasifikaci vč. diagnostických metod a léčby jednotlivých stadií, hlavní změny vzhledem k předchozí variantě a jejich klinický dopad.

Klíčová slova

staging nádorů – rakovina děložního hrdla – FIGO staging – gynekologický nádor – doporučené postupy

Práce byla podpořena projektem UNCE 204065 Karlovy univerzity.

This work was supported by the Charles University project UNCE 204065.

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.



as. MUDr. Borek Sehnal, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika
1. LF UK
Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2
180 81 Praha 8
e-mail: boreksehnal@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 3. 2019

Přijato/Accepted: 14. 5. 2019

doi: 10.14735/amko2019224

Summary

Background: Here, we present a review of the revised FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) staging system for carcinoma of the cervix uteri, explaining the reasons for the changes and summarizing suitable diagnostic methods and treatment options for particular stages of disease according to current guidelines. **Aim:** The FIGO staging system has been revised as follows. Measurement of lateral extension has been removed from stage IA; the only criterion is a measurement for the deepest invasion of < 5.0 mm. Stage IB has been divided into three subgroups: IB1, tumors with a largest diameter measuring ≥ 5 mm and < 2 cm; IB2, tumors measuring 2–4 cm; IB3, tumors measuring ≥ 4 cm. Stage IIIC includes an assessment of retroperitoneal lymph nodes: IIIC1 if only pelvic lymph nodes are involved, and IIIC2 if para-aortic nodes are infiltrated. The revised staging system does not mandate the use of a specific imaging method or surgical assessment of the extent of the tumor. The method used to assign a stage should be recorded and reported. The European Society of Gynaecological Oncology, the European Society for Radiotherapy and Oncology, and the European Society of Pathology have developed clinically relevant and evidence-based guidelines to improve the quality of care for women with cervical cancer. These guidelines cover comprehensive staging, management, and follow-up for patients with cervical cancer. The guidelines are intended for use by gynaecologic oncologists, general gynaecologists, surgeons, radiation oncologists, pathologists, clinical oncologists, radiologists, general practitioners, palliative care experts, and other health professionals. **Conclusion:** We summarize the new FIGO classification system, including diagnostic methods and treatments for particular stages. We also discuss the main changes and their clinical impact.

Key words

cancer staging – cancer of the cervix uteri – FIGO staging – gynecological cancer – guidelines

Úvod

Karcinom děložního hrdla je u žen celosvětově čtvrtým nejčastějším zhoubným nádorem, a dokonce druhým nejčastějším zhoubným nádorem v nížce a středně příjmových zemích [1]. V ČR byla v roce 2016 hlášena incidence 15,3 nových onemocnění / 100 000 žen (822 nových případů) [2] a celková prevalence onemocnění se navíc neustále zvyšuje [3]. Hlavním důvodem vysoké incidence je nízká účast žen na preventivních gynekologických prohlídkách, která jen mírně převyšuje 50 %, přestože od roku 2014 bylo zahájeno adresné zvaní zdravotními pojišťovkami [4].

Snižování incidence karcinomu děložního hrdla v ČR má zajistit: 1) legislativně i organizačně zajištěný národní screeningový program zavedený od roku 2007; 2) hrazení vakcinace proti nejčastějším vysoce rizikovým genotypům infekce lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro dívky mezi 13.–14. rokem od roku 2012 (pro chlapce ve stejném věkovém rozmezí od roku 2018). Kombinace obou programů má velký potenciál dosáhnout signifikantní redukce případů karcinomu děložního hrdla [3,4].

Proces úpravy FIGO stagingu a doporučených postupů ESGO–ESTRO–ESP

Jedním z úkolů Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (The International Federation of Gynecology and

Obstetrics – FIGO) je aktualizovat stagingové systémy ženských zhoubných nádorů, aby jednotlivá stadia odrážela přesnější prognózu onemocnění a indikaci ke konkrétní léčbě. Proces revize stagingu karcinomu děložního hrdla vedl profesor Neerja Bhatla, předseda Výboru FIGO pro onkogynekologii (FIGO Gynecologic Oncology Committee) [5]. Intenzivní diskuze proběhla s řadou onkogynekologických společností a také s organizacemi Mezinárodní výbor proti rakovině (International Union Against Cancer – UICC) a Americký společný výbor pro malignity (American Joint Committee on Cancer – AJCC). Konsenzu bylo dosaženo 10. dubna 2018 v Dubaji (FIGO Regional Meeting) a 14. dubna 2018 byl schválen Výkonným výborem FIGO. Dne 3. května 2018 byl v Ženevě představen organizací AJCC a UICC na jejich každoročním zasedání (Annual TNM Meeting) [5]. Stagingový systém karcinomu děložního hrdla FIGO 2018 a jeho srovnání s klasifikací FIGO 2009 a TNM 2010 zobrazuje tab. 1.

Evropská společnost pro gynekologickou onkologii (European Society of Gynaecological Oncology – ESGO) pod vedením svého prezidenta profesora Cibuly iniciovala vznik aktualizovaných doporučení pro diagnostiku, léčbu a sledování pacientek se zhoubným nádorem děložního hrdla. Tato doporučení vznikla ve spolupráci s Evropskou společností pro radioterapii a onkologii (European Society for Radiotherapy and Oncology – ESTRO) a Evropskou patologickou spo-

lečností (European Society of Pathology – ESP), kterými byla odsouhlasena [6].

Stadium IA

Stadium IA je definováno jako invazivní nádor s nehlubší invazí < 5,0 mm a může být diagnostikován pouze mikroskopicky. U stadia IA se ruší hranice horizontálního šíření $\leq 7,0$ mm, rozhodujícím kritériem je pouze hloubka stromální invaze [5]. Stadium IA by mělo být stanoveno podrobným histologickým vyšetřením konizátu děložního hrdla. Management léčby by měl být individualizován na základě věku, přání otěhotnět a přítomnosti lymfangioinvaze (lymphatic vascular space invasion – LVSI). Hysterektomie může být provedena, ale nezlepšuje onkologické výsledky. Vyšetření lymfatických uzlin (lymph nodes – LN) může být provedeno ve stadiu IA1 při přítomnosti LVSI a ve stadiu IA2 bez LVSI, ale mělo by být vždy provedeno ve stadiu IA2 s LVSI. Oboustranná biopsie sentinelové lymfatické uzliny (sentinel lymph node – SLN) je dostatečnou metodou (tab. 2) [6].

Stadium IB

Nádor je omezen na dělohu, šíření z hrdla do těla děložního nemá na staging vliv. Stadium IB zahrnuje tumory s hloubkou invaze $\geq 5,0$ mm, ale nově se dělí na tři substadia, novinkou je další členění pro tumory v největším rozměru 2,0 cm nebo méně (tab. 1) [5]. Velikost tumoru patří spolu s hloubkou stromální invaze a přítomností LVSI k největším ri-

Tab. 1. Staging karcinomu děložního hrdla [5].

TNM 2010	FIGO 2009	FIGO 2018	
TX			primární nádor nelze hodnotit
T0	nehodnotí	nehodnotí	bez známek primárního nádoru
Tis	nehodnotí	nehodnotí	karcinom in situ (preinvazivní karcinom)
T1	I	I	nádor je omezen na hrdlo/dělohu (šíření do těla děložního nemá na staging vliv)
T1a	IA	IA	invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky
T1a1	IA1	IA1	stromální invaze do hloubky < 3,0 mm (ruší se hranice horizontálního šíření ≤ 7,0 mm)
T1a2	IA2	IA2	stromální invaze ≥ 3,0 mm až < 5 mm (ruší se hranice horizontálního šíření ≤ 7,0 mm)
T1b	IB	IB	klinicky zřetelná léze nebo mikroskopická léze se stromální invazí ≥ 5,0 mm
T1b1	IB1	IB1	léze v největším rozměru ≤ 2,0 cm
		IB2	klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 2,0 až < 4,0 cm
T1b2	IB2	IB3	klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 4,0 cm
T2	II	II	nádor se šíří mimo dělohu bez šíření ke stěně pánevní či do dolní třetiny pochvy
T2a	IIA	IIA	bez šíření do parametří
T2a1	IIA1	IIA1	klinicky zřetelná léze v největším rozměru < 4,0 cm
T2a2	IIA2	IIA2	klinicky zřetelná léze v největším rozměru ≥ 4,0 cm
T2b	IIB	IIB	se šířením do parametria bez šíření ke stěně pánevní
T3	III	III	nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo postihuje dolní třetinu pochvy a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny a/nebo postižení pánevních lymfatických uzlin a/nebo postižení paraaortálních lymfatických uzlin
T3a	IIIA	IIIA	nádor postihuje dolní třetinu pochvy bez šíření ke stěně pánevní
T3b	IIIB	IIIB	nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny
N1		IIIC1	postižení pánevních lymfatických uzlin
M1	IVB	IIIC2	postižení paraaortálních lymfatických uzlin
T4	IVA	IVA	nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev (bulózní edém není dostatečným kritériem pro stadium IVA; léze by měla být biopticky ověřena)
M1	IVB	IVB	vzdálené metastázy (vč. peritonálního šíření, metastáz do mediastinálních, supraklavikulárních uzlin, kostí, plic, jater)

Změny FIGO 2018 oproti FIGO 2009 jsou zvýrazněny.

TNM – klasifikace zhoubných novotvarů, FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví

zikovým faktorům. Tato změna byla zařazena převážně na základě onkologických výsledků získaných sledováním pacientek po fertilitu šetrných operacích. Recidivy nádorů s největším rozměrem do 2,0 cm jsou signifikantně méně časté než u nádorů s největším rozměrem 2,0–4,0 cm [5,7–10].

Cílem léčby je nekombinovat radikální hysterektomii (odstranění dělohy vč. závesného aparátu – parametří) a radioterapii, protože kombinace obou moda-

lit výrazně zvyšuje morbiditu pacientky. Radikální chirurgická léčba je preferována, primární chemoradioterapie je indikována u pacientek kontraindikovaných k primární operační léčbě. Typ radikální hysterektomie je indikován na základě přítomnosti rizikových faktorů (tab. 2). Typy radikálních hysterektomií zobrazuje tab. 3 [11]. U premenopauzálních žen s nerizikovým histiotypem nádoru (dlaždicobuněčný a obvyklý žlázo-
vý) je preferováno zachování vaječ-

níku, ale oba vejcovody by měly být odstraněny jako prevence high-grade serózního karcinomu tuby a ovaria [12]. Chirurgický staging LN by měl být proveden, standardem je systematická pánevní lymfadenektomie, ale je doporučeno peroperační a následné podrobné definitivní histologické vyšetření SLN z obou stran pánve. Při peroperačním zjištění postižení SLN se mění stadium onemocnění, operace by měla být přerušena a pacientka odeslána k primární

Tab. 2. Doporučený rozsah chirurgického výkonu podle kritérií ESGO-ESTRO-ESP [6].

FIGO 2018	TNM 2010	Rizikové faktory			Riziko	Typ chirurgického zákroku ¹	Chirurgický staging pánevních lymfatických uzlin ^{2,3}
		Stromální invaze	Největší rozměr nádoru	Lymfangioinvaze			
IA1	T1a1 N0M0	do 3 mm	nemá vliv	negativní	velmi nízké	konizace	–
				pozitivní			
IA2	T1a2 N0M0	do 5 mm		negativní	nízké	konizace (A)	SLN ² +/-
				pozitivní			
IB1	T1b1 N0M0	max do 1/3 šíře stromatu	< 2 cm	negativní	střední	B1 (A)	systematická ³ (doporučeno peroperační histologické vyšetření oboustranných SLN)
						pozitivní	
IB2		nemá vliv (rozhodující je dosah)	≥ 2 až < 4	negativní	vysoké	C1 (C2) ⁴	
				pozitivní			
IB3	T1b2 N0M0	k pericervikální fascii a nepostižená šíře stromatu)	≥ 4 cm	nemá vliv	velmi vysoké	C1 (C2) ⁴	
IIA1	T2a1 N0M0		< 4 cm				
IIA2	T2a2 N0M0		≥ 4 cm			C2	

¹ Písmena značí typ radikální hysterektomie na základě klasifikace podle Querleu-Morrow [11]. V závorce je uveden akceptovatelný alternativní chirurgický výkon.

² Minimálně by měla být získána jedna SLN z obou polovin pánve.

³ Systematická pánevní lymfadenektomie vč. získání SLN (může být odeslána na rychlé peroperační histologické vyšetření a v definitivním histologickém vyšetření by měla být vyšetřena velmi podrobně vč. imunohistochemie).

⁴ V případě velkého (bulky) tumoru je možné provést nerve-sparing hysterektomii C1, pouze pokud není dosah tumoru k pericervikální fascii. Podle nálezu lze výkon i stranově kombinovat (např. vlevo C1 a vpravo C2).

ESGO – Evropská společnost pro gynekologickou onkologii, ESTRO – Evropská společnost pro radioterapii a onkologii, ESP – Evropská patologická společnost, FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, TNM – klasifikace zhoubných novotvarů, SLN – sentinelová lymfatická uzlina

chemoradioterapii. Je ale možné provést paraaortální lymfadenektomii alespoň do úrovně odstupu a. mesenterica inferior k upřesnění stadia (IIIC1 vs. IIIC2). Při průkazu postižení LN, invaze do parametrií a/nebo dosahu nádoru k chirurgickému okraji preparátu z definitivního histologického vyšetření je indikována adjuvantní chemoradioterapie. U stadia IB1 (rozměr < 2 cm) a histologicky nerizikových nádorů je možné provést fertilitu zachovávající operaci [6].

Stadium II

Nádor se šíří mimo dělohu bez šíření ke stěně pánevní či do dolní třetiny pochvy. Stadium II zůstává beze změny [5]. Léčba stadia IIA (šíření do horní třetiny pochvy) je většinou primárně chirurgická (tab. 2). Neoadjuvantní chemoterapie v případě velkých bulky tumorů není před chirurgickým výkonem do-

poručena, nemění prognózu onemocnění. Léčba stadia IIB (šíření do parametrií přes pericervikální fascii) je založena na primární chemoterapii a konkomitantní brachy- a teleradioterapii. Radikální chirurgie je určitou alternativou u pacientek s iniciální invazí tumoru do parametrií a je vyhrazena jen zkušeným operačním týmům. Kvalita chirurgického výkonu vč. resekce parametrií je zásadní. Je doporučeno perioperační histologické zhodnocení SLN a v případě jejího postižení operaci ukončit a pacientku odeslat k primární chemoradioterapii. Paraaortální lymfadenektomie alespoň do úrovně odstupu a. mesenterica inferior může být provedena k chirurgické verifikaci stadia a určení rozsahu ozařovaného pole. Neoadjuvantní chemoterapie před chirurgickým výkonem ke snížení stadia onemocnění je kontroverzní [6].

Stadium III

Nádor se šíří ke stěně pánevní a/nebo postihuje dolní třetinu pochvy a/nebo způsobuje hydronefrózu či afunkci ledviny a/nebo jsou postiženy pánevní LN a/nebo paraaortální LN. Průkaz hydronefrózy nebo afunkční ledviny řadí onemocnění minimálně do stadia IIIB bez ohledu na další konsekvence. Podobně postižení pánevních nebo paraaortálních (suprapánevních) LN řadí onemocnění do stadia IIIC [5,6]. Novinkou je vytvoření substadií IIIC1 (postižení pánevních LN) a IIIC2 (postižení paraaortálních LN). V předchozím stagingovém systému bylo postižení paraaortálních LN klasifikováno jako vzdálená metastáza a bylo řazeno do stadia IVB. Při označení stadia IIIC by se měla uvádět metoda průkazu postižení LN přidáním písmene „r“ v případě zobrazovací metody a písmene „p“ v případě chirurgického (pa-

Tab. 3. Typy radikální hysterektomie na základě klasifikace podle Querleua-Morrowa [11].

Typ hysterektomie	Přední parametrium	Postranní parametrium	Zadní parametrium
A	u dělohy – minimální resekce	mediálně od močovodu mezi močovodem a hrdlem děložním, močovod není třeba uvolňovat ze svého lůžka	u dělohy – minimální resekce
B1	částečná resekce lig. vesicouterine	v úrovni průběhu močovodu, močovod je uvolněn od děložního hrdla a postranního parametria	částečná resekce lig. ligg. sacrouterinum a kaudálně uložené tkáni
B2	částečná resekce lig. vesicouterine	identicky k typu B1 plus provedení paracervikální lymfadenektomie bez resekce cévních a nervových struktur	částečná resekce lig. ligg. sacrouterinum a kaudálně uložené tkáni
C1	resekce lig. vesicouterine u močového měchýře, nervy k močovému měchýři jsou zachovány	v úrovni interních ilických (kyčelních) cév transversálně, kaudální část je zachována	na hranici rekta, svazek hypogastrických nervů je vypreparován a zachován
C2	u močového měchýře, nervy k močovému měchýři jsou přerušeny	v úrovni interních a externích ilických (kyčelních) cév vč. jejich kaudální části	u os sacrum, svazek hypogastrických nervů je přerušen
D	u močového měchýře, v případě exenterace se odstraňují všechny nádorové hmoty vč. resekce části měchýře	těsně u pánevní stěny vč. resekce vnitřních ilických (kyčelních) cév a/nebo nádorových hmot na pánevní stěně	u os sacrum

Typ hysterektomie A odpovídá tzv. extrafasciální hysterektomii.

Parametria jsou zahuštěné vazivové pruhy (parametrální vazy), které tvoří tzv. závěsný aparát dělohy. Přední parametrium tvoří ligg. vesicouterina. Postranní parametrium (někdy nazýváno paracervix): zahuštěná vaziva v bazi lig. latum (tzv. široký vaz), jde od boku dělohy (úroveň istmu) k pánevní stěně, obsahuje svazek uterinních cév (dříve také nazýváno lig. cardinale uteri Mackenrodti). Zadní parametrium ligg. sacrouterina (tzv. zadní vazy) a vazivová tkáň kaudálně od nich, ve které probíhají nervy svazku hypogastricus.

tologického) stagingu (např. IIIC2r nebo IIIC2p). Vždy by měla být uvedena technika zobrazovací metody nebo patologického vyšetření, v případě nejasností se uvádí nižší stadium [5].

U pacientek ve stadiu III je léčebnou metodou první volby primární konkomitantní chemoterapie (cisplatina 40 mg/m² povrch těla týdně) a kombinovaná radioterapie; brachyterapie a zevní ozáření s celkovou dávkou 45–50 Gy (1,8–2 Gy na frakci), nejlépe v modality ozáření modulovanou intenzitou svazku. V případě postižení paraaortálních LN se ozáří i tato oblast vč. odstupu renálních žil. Brachyterapie (cílená léčba na základě zobrazovacího vyšetření) je aplikována v celkové anestezii a spočívá v intrakavitární aplikaci (zdroj záření se implantuje do pochvy), v indikovaných případech se intrakavitární aplikace může doplnit intersticiální

punkturou (zdroj je vložen přímo do nádorové tkáně). Brachyterapie se zahajuje během zevního ozáření nebo těsně po jeho ukončení. Paraaortální lymfadenektomie alespoň do úrovně odstupu a. mesenterica inferior může být provedena k chirurgické verifikaci stadia a určení rozsahu ozářovaného objemu. Chirurgické odstranění zvětšených LN v pánvi může být bráno v úvahu jako alternativa v rámci debulkingu onemocnění. Celková doba celé léčby by neměla přesáhnout 7–8 týdnů [6].

Stadium IV

Nádor postihuje sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo se šíří mimo malou pánev. Stadium IV zůstává beze změny. Stanovení stadia IVA (postižení sliznice močového měchýře nebo rekta) by mělo být podle FIGO histologicky ověřeno [5]. U pacientek ve stadiu IVA

je léčebnou metodou první volby zevní radioterapie či chemoradioterapie. Brachyterapie není indikována vzhledem k vysokému riziku vzniku vezikovaginální nebo rektovaginální píštěle. V raritních případech může být určitou alternativou exenterace pánve u pacientek bez postižení LN (T4 N0 M0). Ve stadiu IVB (vzdálené metastázy) je indikována nejlépe kombinovaná chemoterapie v režimu cisplatina/paklitaxel nebo karboplatina/paklitaxel pro 1. linii léčby. Biologická léčba bevacizumabem je doporučena jako doplněk standardní chemoterapie u pacientek s dobrým performance statusem (0–1). V případě klinických potíží by měla nastoupit paliativní léčba zaměřená na symptomy pacientky, paliativní radioterapie je indikována v případě vaginálního krvácení nebo pánevní bolesti zvláště u pacientek, které ještě nebyly ozářeny. Není

žádné standardní doporučení pro 2. linii chemoterapie a tyto pacientky jsou kandidátkami pro zařazení do klinických studií [6].

Diskuze

Dobry stagingový systém měl by mít tři základní charakteristiky: odůvodněnost na základě poznatků evidence-based medicine, důvěryhodnost a praktičnost se snadnou uplatnitelností v praxi [13]. Mezi hlavní cíle dobrého stagingového systému patří stanovit odhad prognózy onemocnění, usnadnit plánování terapie a umožnit výměnu relevantních informací mezi onkologickými centry celého světa (např. srovnání účinnosti rozdílných léčebných postupů) [13]. První stagingový systém gynekologických nádorů byl vypracován pro karcinom děložního hrdla na přelomu 20. století, od té doby prošel devíti revizemi. Pacientky s karcinomem děložního hrdla by měly být primárně klasifikovány podle TNM systému, ale FIGO staging by měl být vždy také uveden [6].

Základem stanovení správného stadia onemocnění je zvolení nevhodnější diagnostické stagingové metody. Podle původního doporučení FIGO měl být zahájen vstupní diagnostický algoritmus v rozsahu gynekologického vyšetření pacientky zkušeným vyšetřujícím v celkové anestezii, cystoskopie, rektoskopie, intravenózní vylučovací urografie a rentgenového vyšetření hrudníku [14]. V současnosti FIGO striktně nedoporučuje žádnou zobrazovací metodu a konečné stadium by mělo být určeno až na základě výsledků všech vyšetření [5].

Zobrazovací techniky mohou zahrnovat expertní ultrazvuk, počítačovou tomografii (computed tomography – CT), magnetickou rezonanci (magnetic resonance imaging – MRI), pozitronovou emisní tomografii kombinovanou s počítačovou tomografií (PET-CT) v závislosti na možnostech pracoviště [3]. Díky schopnosti vysokého tkáňového rozlišení v pánevi se nabízí MRI jako nevhodnější zobrazovací metoda pro stanovení rozsahu zhoubného nádoru děložního hrdla [8,14,15]. Na druhou stranu MRI nemusí být běžně dostupná, je relativně drahá a má oproti ultrazvuku některé kontraindikace [14]. První studie

srovnávající diagnostickou přesnost ultrazvuku a MRI v lokálním stagingu zhoubného nádoru děložního hrdla byla uveřejněna v roce 2008 a pochází z českého pracoviště [16]. Tato prospektivní studie prokázala signifikantně vyšší spolehlivost ultrazvuku ve srovnání s MRI v měření objemu nádoru, identifikaci reziduálního nádoru po předchozí biopsii a v měření malých nádorů do 1 cm³ [16]. Podobnou nebo větší přesnost ultrazvuku oproti MRI při měření velikosti nádoru, hloubky stromální invaze nádoru, měření volného okraje nádoru od pericervikální fascie, postižení parametrií a detekci reziduálního nádoru po konizaci potvrdily další studie [14,17,18].

V časných stadiích je chirurgický staging LN standardním kritériem pro zhodnocení prognózy a léčby (tab. 2). Ve stadiích IB a IIA1 by měla být provedena systematická pánevní lymfadenektomie, histologické vyšetření pouze SLN je v těchto stadiích zatím vyhrazeno pouze pro klinické studie. Při zhodnocení LN pomocí zobrazovacích metod kolísá senzitivita (záchyt pozitivních LN) detekce postižených LN podle různých studií mezi 60–88 % se specificitou (počet falešně pozitivně hodnocených LN) dosahující až 97 % [5,15]. Recentní metaanalýza zjistila při hodnocení stavu LN nejvyšší specificitu pro ultrazvukové vyšetření (99 %) ve srovnání s PET-CT (97 %), MRI (95 %) a CT (93 %) [19]. Infiltrované LN jsou často < 5–10 mm, což je velká limitace pro MRI i PET-CT, proto je senzitivita těchto vyšetření relativně malá a zvyšuje se až u pokročilých onemocnění [14,15].

Klíčovým problémem zůstávají pacientky s lokálně pokročilým onemocněním. Výskyt extrapelvických metastáz (zejména v paraaortálních LN) se pohybuje v rozmezí 10–30 % [20]. ESGO-ESTRO-ESP doporučuje v případě lokálně pokročilého onemocnění (od IB3 s výjimkou IIA1) a u časných onemocnění s nálezem suspektních LN doplnit PET-CT nebo CT s cílem detekovat LN a vzdálené metastázy. V případě jednoznačné indikace k primární chemoradioterapii je preferováno PET-CT před CT [6]. Paraaortální lymfadenektomie alespoň do úrovně odstupů a. me-

senterica inferior může být u lokálně pokročilých nádorů s nesuspektními LN provedena k chirurgické verifikaci stadia. Potenciální roli chirurgického stagingu u pacientek s pokročilým nádorem (IIB–IV) upřesnila randomizovaná studie, ve které chirurgický staging vedl ke zhoršení stadia (up-staging) ve 33 % případů ve srovnání s radiologickým stagingem [21].

Dalším problémem je, že v mnoha zemích s velkou incidencí karcinomu děložního hrdla je zároveň vysoká prevalence některých infekčních onemocnění (tuberkulóza, HIV) způsobujících signifikantní zvětšení LN. Dosud neexistují žádná radiologická kritéria pro odlišení zvětšených LN metastatickým nebo infekčním procesem [5]. Ultrazvuk ani jiné zobrazovací metody vč. MRI neumožňují absolutně spolehlivé hodnocení postižených LN a chirurgický staging zůstává u menších nádorů nadále zlatým standardem v diagnostice stavu LN [14,20].

Pro průkaz stadia IVA (postižení sliznice močového měchýře nebo rekta) je podle doporučení FIGO nutné histologické ověření. Na druhé straně, cystoskopie a/nebo rektoskopie by měla být provedena pouze tehdy, pokud klinický nález jednoznačně nasvědčuje postižení těchto orgánů nebo pokud pacientka udává signifikantní potíže [14]. Při podrobném popisu ze senzitivních zobrazovacích vyšetření (MRI, expertní ultrazvuk) je přínos bioptické verifikace diskutabilní. Potenciální šíření nádoru mimo dělohu by mělo být biopticky ověřeno pomocí biopsie tlustou jehlou (tru-cut, core-cut) [20]. Metodika tohoto zákroku byla v české literatuře již popsána [22].

Všechny stagingové systémy v onkogynekologii se s výjimkou cervikálního karcinomu a trofoblastické nemoci přesunuly z klinické na chirurgickou (patologicko-anatomickou) platformu, kdežto stagingový systém karcinomu děložního hrdla nadále zůstává klinický [13]. Výbor FIGO pro onkogynekologii se usnesl, že posouzení pánevních a paraaortálních LN by mělo být součástí stagingu, ale jejich zhodnocení (zobrazovací metoda nebo chirurgický staging) zůstává v rukách místních autorit podle dostupnosti a možností lokální péče [5]. Ultra-

zvukové vyšetření může být provedeno přímo onkogynologem s nejvyšší znalostí problematiky onemocnění. Endovaginální sonda s vysokým tkáňovým rozlišením může být zavedena transvaginálně nebo transrektálně. Transrektální přístup je preferován především s ohledem na riziko krvácení z nádoru při vaginálním vyšetření [14,20]. Vzhledem k dostupnosti ultrazvuku a jeho evidentním výhodám je vyšetření ultrazvukem při předoperačním stagingu v ČR většinou dominantní metodou. Pracovní skupina českých expertů vytvořila návrh standardního postupu pro ultrazukový staging karcinomu děložního hrdla, součástí vyšetření by mělo být i použití transabdominální sondy s popisem suprapánevních LN a dalších břišních orgánů [23].

Léčba karcinomu děložního hrdla by měla být indikována ve spolupráci víceoborového onkogynologického týmu na základě znalosti přesného stadia onemocnění, rizikových faktorů a celkového stavu nemocné. Pacientka by měla být informována o léčebném plánu a jeho alternativách a také o potenciálních rizicích a výhodách jednotlivých léčebných modalit.

Změna s největším dopadem pro klinickou praxi je rozdělení stadia IB do tří substadií (tab. 1). Nová definice stadia IB1 (největší rozměr < 2,0 cm) odráží výsledky recentních studií a také nové doporučené postupy ESGO-ESTRO-ESP [6]. V případě níže rizikových karcinomů děložního hrdla (histologicky skvamózní, adenoskvamózní nebo adenokarcinom, největší rozměr tumoru < 2 cm, hloubka stromální invaze ≤ 10 mm, bez LVSI, negativní biopsie SLN) je riziko postižení parametříí velmi malé a operace bez resekce parametříí (extrafasciální hysterektomie, neradikální trachelektomie, konzervace děložního hrdla) je dostatečným výkonem [6–10].

Tématem k diskuzi může být zařazení přítomnosti lymfangioinvasze a vyšetření SLN do dalšího stagingového systému. Určitým problémem je fakt, že průkaz lymfangioinvasze na rozdíl od SLN nemění anatomický rozsah onemocnění. Nicméně jako významný rizikový faktor průkaz lymfangioinvasze mění rozsah radikální chirurgie u pacientek s identickým

stadiem onemocnění (tab. 2) [6]. Opakovaně byla publikována dobrá senzitivita a specifita při vyšetření SLN s přijatelnými falešně negativními výsledky a podrobné histopatologické vyšetření SLN umožňuje diagnostikovat prognosticky významné mikrometastázy [5,24]. Velikost postižení SLN může být uvedena, ale nemění stadium onemocnění [5]. Vzhledem k neměničící se prognóze onemocnění podle velikosti LN není účelné do stagingu zahrnout jejich velikost. Metastázy v LN jsou definovány jako tumorózní hmoty rozměru > 2,0 mm a mikrometastázy jako nádorové hmoty velikosti 0,2–2,0 mm. Ložiska v LN < 0,2 mm jsou uváděna jako izolovaná nádorová depozita. Průkaz izolovaných nádorových depozit lze prokázat pouze imunohistochemicky a měl by být zaznamenán v dokumentaci. Jejich biologický význam je nejasný, pacientky by měly podstoupit adjuvantní radioterapii [24].

Dalším tématem k diskuzi je zařazení postižení ovarií do stagingového systému. Postižení ovarií se u časných stadií cervikálního karcinomu vyskytuje poměrně zřídka – v < 1 % případů dlaždico buněčného nádoru a v < 5 % případů u ostatních histologických typů nádorů – a je často spojeno s přítomností jiných rizikových faktorů. Zatím neexistují jednoznačně vypovídající data o vlivu postižení ovarií nádorem na dobu 5letého přežití a v současnosti postižení ovarií nemění stadium onemocnění [5].

Závěr

Účelem stagingového systému je poskytnout klasifikaci šíření tumoru, aby jednotlivými stadii odpovídaly určité modality terapie. Změněný stagingový systém je strukturován tak, aby zahrnul hlavní prognostické faktory ve smyslu anatomického rozsahu onemocnění. Současně členění jednotlivých stadií lépe odpovídá doporučeným terapeutickým přístupům. Změny ve stagingu FIGO budou v určité modifikované formě převzaty organizacemi UICC a AJCC do stagingového systému TNM, aby oba systémy byly co nejvíce identické. Absence průkazu vyšetření SLN odráží limity diagnostiky v řadě zemí ze jména třetího světa a je námětem k dalším diskuzím.

Literatura

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of cancer incidence and mortality for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Svod.cz. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: www.svod.cz.
3. Kinkorová Luňáčková IK, Májek O. Karcinom děložního hrdla v ČR a možnosti jeho prevence. *Cesk Patol* 2018; 63(4): 164–168.
4. Sláma J. Současné limity prevence karcinomu děložního hrdla v České republice. *Ceska Gynekol* 2017; 82(6): 482–486.
5. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145(1): 129–135. doi: 10.1002/ijgo.12749.
6. Cibula D, Pötter R, Planchamp F et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol* 2018; 127(3): 404–416. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.003.
7. Baiocchi G, de Brot L, Faloppa CC et al. Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2017; 146(1): 16–19. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.514.
8. Kodama J, Fukushima C, Kusumoto T et al. Stage IB1 cervical cancer patients with an MRI-measured tumor size < or = 2 cm might be candidates for less-radical surgery. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; 34(1): 39–41.
9. Rob L, Charvat M, Robova H et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(1): 304–310. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00758.x.
10. Sláma J, Černý A, Dušek L et al. Results of less radical fertility-sparing procedures with omitted parametrectomy for cervical cancer: 5 years of experience. *Gynecol Oncol* 2016; 142(3): 401–404. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.008.
11. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 update on the Querleu-Morrow classification of radical hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(11): 3406–3412. doi: 10.1245/s10434-017-6031-z.
12. Šišovská I, Minář L, Felsing M et al. Novinky ve FIGO stagingu karcinomu ovaria, tuby a peritonea. *Ceska Gynekol* 2017; 82(3): 230–236.
13. Sehnal B, Driák D, Kmoníčková E et al. Současná klasifikace zhoubných nádorů v onkogynologii – část I. *Ceska Gynekol* 2011; 76(4): 279–284.
14. Fischerová D. Staging zhoubného nádoru děložního hrdla (stanovení předoperačního rozsahu onemocnění) – přehled výsledků nejnovějších ultrazukových studií. *Ceska Gynekol* 2014; 79(6): 436–446.
15. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2011; 21(5): 1102–1110. doi: 10.1007/s00330-010-1998-x.
16. Fischerová D, Cibula D, Stenhova H et al. Transcervical ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(4): 766–772. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01072.x.
17. Epstein E, Testa A, Gaurilcik A et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound – an European multicenter trial. *Gynecol Oncol* 2013; 128(3): 449–453. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.09.025.
18. Testa AC, Ludovisi M, Manfredi R et al. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical

cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(3): 335–344. doi: 10.1002/uog.7325.

19. Gong Y, Wang Q, Dong L et al. Different imaging techniques for the detection of pelvic lymph nodes metastasis from gynecological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(8): 14107–14125. doi: 10.18632/oncotarget.12959.

20. Fischerova D, Cibula D. Role ultrazvuku ve stagingu zhoubného nádoru děložního hrdla (doporučení Evrop-

ské onkologické, radiační, a patologické společnosti). *Čes Gynek* 2019; 84(1): 40–48.

21. Tsunoda AT, Marnitz S, Soares Nunes J et al. Incidence of histologically proven pelvic and para-aortic lymph node metastases and rate of upstaging in patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Oncology* 2017; 92(4): 213–220. doi: 10.1159/000453666.

22. Zikán, M. Volba vhodné bioptické metody u primárně inoperabilního nebo recidivujícího zhoubného nádoru

a metodika bioptického odběru. *Ceska Gynekol* 2014; 79(6): 487–490.

23. Weinberger V, Dvořák M, Haakova L et al. Ultrazvukový staging karcinomu děložního hrdla – návrh standardního postupu. *Ceska Gynekol* 2014; 79(6): 447–455.

24. Cibula D, McCluggage WG. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: Current limitations and unanswered questions. *Gynecol Oncol* 2019; 152(1): 202–207. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.007.

Knižná novinka

Jozef Marenčák a kol.

Karcinóm penisu

Bratislava: Vydavateľstvo SOLEN, 2019, 156 s., ISBN 978-80-89858-15-6

Karcinóm penisu patrí medzi zriedkavé malígne ochorenia urogenitálneho systému. Cieľom autorov bolo zhrnúť súčasné poznatky o ochorení a stratégií manažmentu karcinómu penisu so zámerom upozorniť na nové možnosti v diagnostike, ako aj v terapii tohto zhoubného ochorenia. Kniha je rozdelená do 14 kapitol s bohatou ilustráciou a s početnými aktuálnymi tabuľkami a prehľadnými schémami využiteľnými v bežnej klinickej praxi. V slovenskej medicínskej literatúre doteraz chýbalo knižné spracovanie tejto problematiky. Publikácia je určená nielen urológom, ale aj lekárom iných medicínskych profesií (onkológom, chirurgom, praktickým lekárom, dermatológom, psychológom, sexuológom, rádioterapeutom, fyzioterapeutom).

Autori:

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

MUDr. Bela Mriňáková, PhD., MPH, MHA

Prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.

Doc. RNDr. PhDr. Martina Ondrušová, PhD., MPH

MUDr. Monika Švantnerová

Recenzenti:

Dr. h. c. prof. MUDr. Ján Breza, DrSc., MPH, MHA

Doc. MUDr. Juraj Fillo, PhD., MPH

Cena publikácie: 15 €

Objednávka v SR: e-mailom na predplatne@solen.sk, www.solen.sk



knižná edícia
MEDUCA

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Kazuistika pacientky s prognosticky nepříznivým metastatickým kolorektálním karcinomem léčené trifluridin/tipiracilem – příklad úspěšné multioborové spolupráce

Bencsiková B.¹, Sirotek L.², Feranec R.³, Fiala L.², Ondrák M.², Staník M.⁴, Macík D.⁴, Suškevičová E.⁵

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika operační onkologie, Oddělení chirurgické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Klinika operační onkologie, Oddělení gynekologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Klinika operační onkologie, Oddělení urologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Trifluridin/tipiracil (FTD/TPI) je perorální kombinace tymidinového analogu trifluridinu a inhibitoru tymidinfosforylázy (TP) tipiracil hydrochloridu. Trifluridin je aktivní protinádorová komponenta, která je inkorporována do nádorové DNA. Tipiracil inhibuje tymidinfosforylázu, enzym degradující trifluridin, udržuje přiměřenou koncentraci trifluridinu v plazmě, a tím potencuje jeho protinádorový účinek [1]. FTD/TPI je léčivo, které bylo vyvinuto s cílem překonat rezistenci vůči fluoropyrimidinům (5-FU). FTD/TPI je schválen pro použití u předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (metastatic colorectal carcinoma – mCRC), kteří jsou rezistentní ke standardní chemoterapii.

Účinek FTD/TPI byl posuzován v četných klinických studiích. Mezinárodní multicentrická randomizovaná klinická studie fáze III RECURSE posuzovala účinek FTD/TPI ve srovnání s placebem v léčbě mCRC refrakterního na předchozí chemoterapii. Studie RECURSE prokázala významné zlepšení celkového přežití (overall survival – OS) a doby do progresu (progression-free survival – PFS) u pacientů léčených FTD/TPI. Medián OS byl 7,2 měsíce u pacientů léčených FTD/TPI ve srovnání s 5,2 měsíce u pacientů léčených placebem (HR = 0,69; $p < 0,0001$) [2].

Popis případu

Pacientka ve věku 53 let byla vyšetřena kolonoskopicky pro pozitivní test na okultní krvácení.

S ničím vážnějším se neléčila, celoživotně byla nekuřačka, pracovala jako laborantka. Otec pacientky zemřel na karcinom prostaty.

Kolonoskopicky byl zjištěn nález nádorové infiltrace v oblasti příčného tračnicku, který na vyšetření počítačovou tomografií (computed tomography – CT) nebyl diferencovatelný, bez metastáz na CT.

V březnu 2009 byla provedena resekce příčného tračnicku, s histologickým nálezem invazivního adenokarcinomu grade 2, s fokální angioinvasí prorůstající do tukové perikolické tkáně, ale nedosahující až na serózu. Minoritně (10 %) byla popsána mucinózní komponenta, pět mizních uzlin bylo bez metastáz, tedy pT3 pN0 (uzliny [pozitivní/vyšetřené] 0/5) L1. Pooperačně byl stav pacientky komplikován respirační insuficiencí s nutností intubace a založením dočasné tracheostomie pro parézu hlasivek nejasné etiologie.

Vzhledem k high risk II. klinickému stadiu (stenotizující nádor, mucinózní komponenta, lymfangioinvasie) byla indikována adjuvantní chemoterapie kapecitabinem. Tato léčba byla ukončena předčasně vzhledem k možnému kardiotoxickému účinku (klinicky evidentní stenokardie). Následně

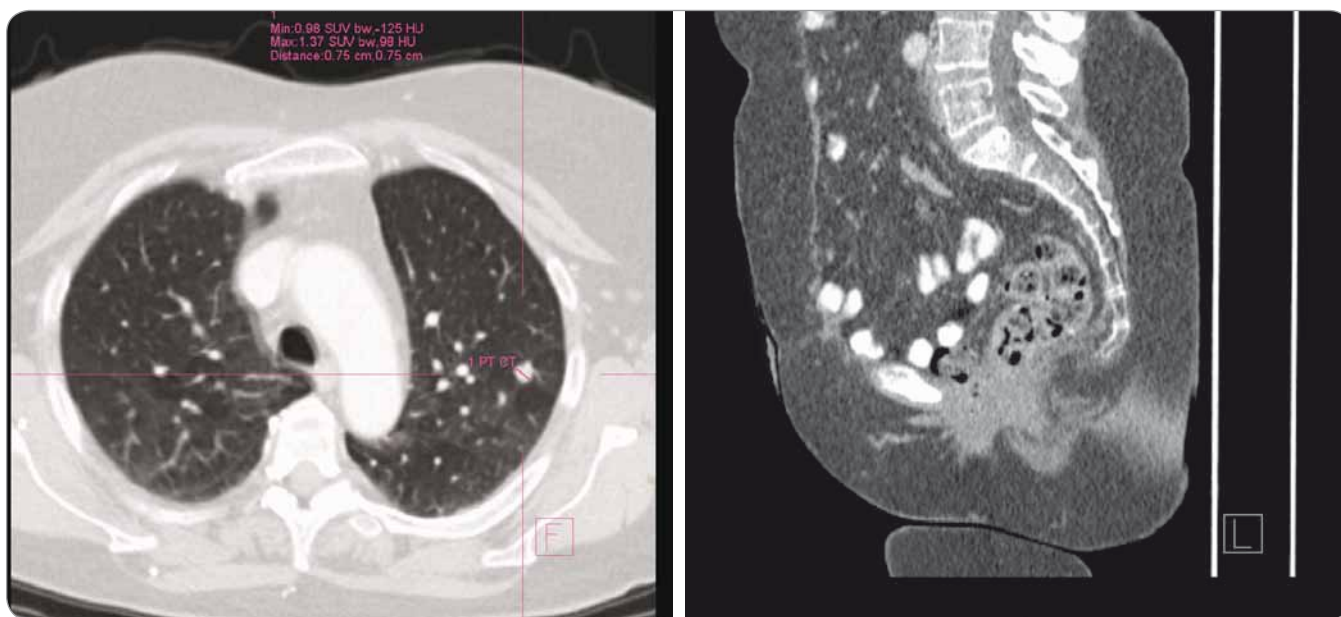
Tato aktualita byla podpořena společností Servier.



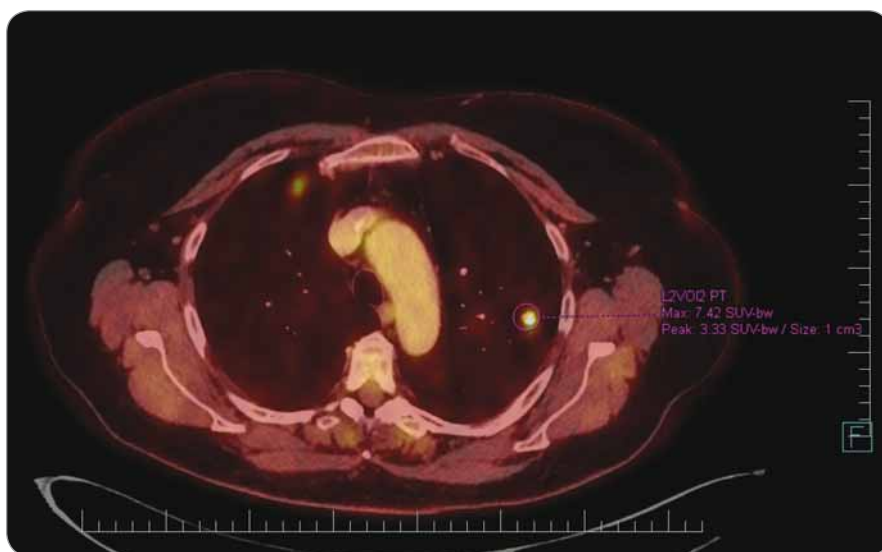
MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
RECAMO
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: bencsikova@mou.cz

byly podány dva cykly 5-FU bolusovým FU/FA (fluorouracil/leukovorin) Mayo režimem, který ale pacientka rovněž špatně tolerovala, zejm. z důvodu problémů s aftózní stomatitidou. Adjuvantní léčba dále nepokračovala.

Recidiva nádoru v oblasti děložního čípku se objevila po 3 letech, v roce 2011. V březnu 2011 byla provedena radikální abdominální hysterektomie, bilaterální adnexektomie a resekce rekta. Histologie potvrdila infiltraci děložního čípku a stěny rekta tubulárním adenokarcinomem G2, morfologicky shodným s předchozím tumorem tračnicku. Kritický okraj byl vaginálně 1,5 mm. Na četných místech byla patrna propagace tumoru v cévách (střevo, cervix). Radioterapie nebyla indikována. Pooperačně byla podána chemoterapie režimem bolusový 5-FU v kombinaci s oxaliplatinou, léčba probíhala do října 2011. Dále byla pacientka sledována.



Obr. 1. PET/CT v 1/2016. Metastázy v obou plicních křídlech. Vlevo 3 metastázy < 8 mm, vpravo 5 metastáz < 1 cm + recidiva v malé pánvi.



Obr. 2. PET/CT v 11/2017. Plicní metastázy, ložiska v obou plicích, největší vpravo u mediasitina 2 cm, ostatní velikosti 1 cm, před zahájením léčby Lonsurfem®.

Doplnilo se prediktivní vyšetření RAS a BRAF. Nebyla zachycena mutace v genech *KRAS*, *NRAS*, avšak byla zachycena aktivující mutace V600E v genu *BRAF*. Je známo, že mutace *BRAF* s sebou nese horší prognózu. Výsledky studií podporují užití chemoterapie a antiangiogenních léčiv u této podskupiny pacientů. Studie fáze III BEACON testovala novou kombinaci encorafenibu, binimetinibu a cetuximabu v léčbě *BRAF* mutovaných CRC. Jejich výskyt je přibližně u 8–12 % pacientů s mCRC. Mutace *BRAF* (V600E) je silným prediktorem špatné prognózy s odlišnými klinickými a patologickými charakteristikami nádoru [3].

Pacientka zahájila systémovou léčbu v kombinaci irinotekan a cetuximab v lednu 2016. Tato léčba probíhala 7 měsíců s efektem stabilizace nemoci. Od září 2016 do října 2017 probíhala 2. linie systémové léčby režimem b-FOL (oxaliplatin/5-fluorouracil/leukovorin) v kombinaci s bevacizumabem pro progresi plicních metastáz.

Tolerance léčby byla snesitelná, nežádoucí účinky zejména hematologické, z nichž pouze neutropenie dosáhla stupně 3. Důležitý byl efekt léčby, a to dlouhodobá stabilizace, PFS celkem 11 měsíců.

V listopadu 2017 byla zjištěna progresi plicních metastáz a progresi recidivy v oblasti poševního pahýlu (obr. 2).

Druhá recidiva v malé pánvi se objevila po 2 letech po operaci, v únoru 2013. Vyšetření pozitronovou emisní tomografií / počítačovou tomografií (PET/CT) prokázalo ložisko za symfýzou vlevo v oblasti poševní stěny. Následovala operační revize v květnu 2013 v rozsahu přední exenterace pánve, kolpektomie, s vytvořením ureteroileoanastomózy sec Bricker. Pooperačně byla nutná dvakrát resutura pro dehiscenci laparotomie. Histologický nálezn prokázal v resekatu pochvy ložiskovou sekundární infiltraci

tubulárním karcinomem kolorektálního typu, v kritickém místě byla nádorová infiltrace vzdálena 1 mm od okraje. Radioterapie pooperačně nebyla indikována, chemoterapie rovněž ne (z důvodu předchozí špatné tolerance léčby, neurotoxicitě po oxaliplatině, radikalitě operačního výkonu).

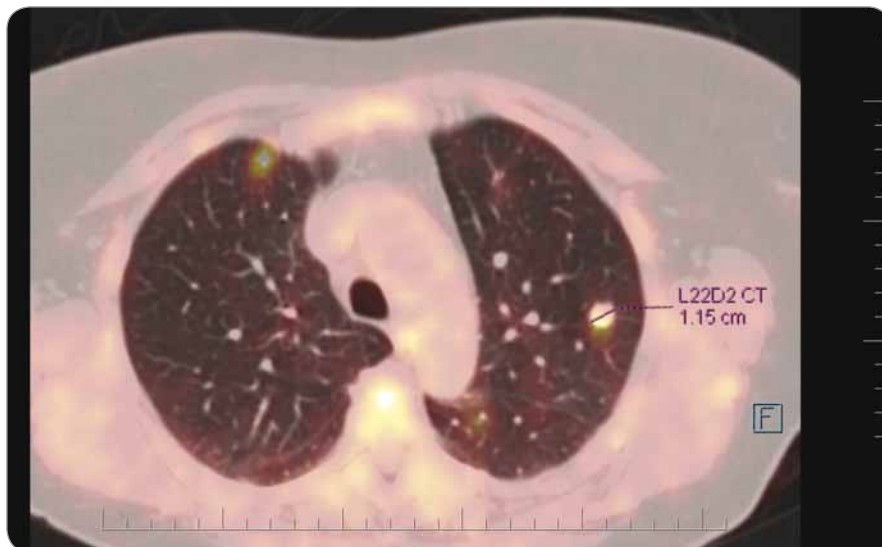
Po dalších 3 letech klidu byla v rámci pravidelné kontroly zjištěna mírná elevace CEA. PET/CT v 1/2016 zobrazilo ložisko ve zbytku pochvy a vícečetná ložiska v obou plicích (obr. 1).

Pacientka zahájila léčbu 3. linie v listopadu 2017. Vzhledem k příznivému profilu toxicity a efektivitě jsme zvolili léčbu FTD/TPI. Celkově absolvovala sedm cyklů ve standardním dávkování 35 mg/m² perorálně 2× denně 1.–5. den a 8.–12. den z 28denního léčebného cyklu. Nebyla nutná redukce dávkování. Vyskytla se pouze neutropenie stupně 3. Nebyla pozorována kardiotoxicita. Léčbou FTD/TPI bylo dosaženo dlouhodobé stabilizace u pacientky s uvedeným nepříznivým fenotypem nádoru (mucinózní adenokarcinom, BRAF mutovaný nádor). Z důvodu další progresy byla léčba Lonsurfem® ukončena (obr. 3). Nicméně vzhledem k výbornému výkonostnímu stavu pacientky PS1 jsme nabídli pokračování v další paliativní chemoterapii (restart irinotekanu).

Po celou dobu léčby byla pacientka ve výborném výkonostním stavu ECOG PS 0–1. Léčbu zvládala ambulantně, pracovala jako dobrovolník v patientské organizaci.

Závěr

Případ pacientky demonstruje výrazný vliv multioborové spolupráce na OS pacientky. Prokazuje dále příznivý léčebný účinek FTD/TPI u pacientky s refrakterním mCRC v reálné praxi. Koreluje s výsledkem studie BBE_CZ1 PRECONNECT – Lonsurf® zachovává v reálné klinické praxi výkonostní stav PS 0–1 v mediánu po dobu 8,7 měsíce [4]. Lonsurf® prokazuje nejlepší medián PFS u pacientů s dobrými prognostickými charakteristikami, tedy s nízkým nádorovým zatížením, bez jatrných metastáz a s méně agresivním onemocněním [5]. Profil toxicity FTD/TPI a 5-FU se liší. Na rozdíl od 5-FU je možné podat FTD/TPI i pacientům s deficitem dihydropyrimidin dehydrogenázy, protože TP je pri-



Obr. 3. PET/CT v 8/2018 po ukončení léčby Lonsurfem® pro progresi početně stacionárních plicních metastáz.

mární enzym, který metabolizuje trifluridin, a ne dehydrogenázu [6,7].

Neutropenie po zahájení léčby FTD/TPI koreluje s lepší prognózou u pacientů s refrakterním mCRC léčených FTD/TPI [8]. Japonští autoři popisují hodnotu clearance kreatinu CrCl < 57,1 ml/min u pacientů s mCRC léčených FTD/TPI jako rizikový faktor vzniku neutropenie stupně 3 [9].

FTD/TPI má příznivý bezpečnostní profil a je zajímavým a perspektivním přípravkem v léčbě pacientů s mCRC.

Literatura

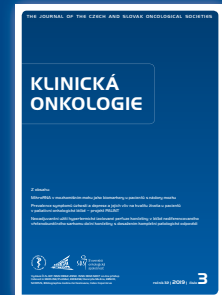
1. Emura T, Nakagawa F, Fujioka A et al. An optimal dosing schedule for a novel combination antimetabolite, TAS-102, based on its intracellular metabolism and its incorporation into DNA. *Int J Mol Med* 2004; 13(2): 249–255.
2. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(20): 1909–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1414325.
3. Lago NM, Fernandez Montes AF, Covela Rúa M et al. BRAF (V600E) mutant metastatic colorectal cancer: What

is the role of the antiangiogenic therapy in a real-world setting. *Abstr. e15561. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology* 2018.

4. Falcone A, Andre T, Edeline T et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC). Preliminary results from the phase 3b, international, open-label, early-access study. *Abstr. O-013. ESMO 20th WCGC* 2018, Barcelona.
5. Taberero J, Sobrero A, Borg C et al. Exploratory analysis of the effect of FTD/TPI in patients treated in Recourse by prognostic factors. *Abstr. 677. ASCO GI* 2019.
6. Zaniboni A, Bertocchi P, Barni S et al. TAS-102 (Lonsurf®) for the treatment of metastatic colorectal cancer. A concise review. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15(4): 292–297. doi: 10.1016/j.clcc.2016.06.003.
7. Peeters M, Cervantes A, Moreno Vera S et al. Trifluridine/tipiracil: an emerging strategy for the management of gastrointestinal cancers. *Future Oncol* 2018; 14(16): 1629–1645. doi: 10.2217/fon-2018-0147.
8. Kasi PM, Kotani D, Cecchini M et al. Chemotherapy induced neutropenia at 1-month mark is a predictor of overall survival in patients receiving TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer: a cohort study. *BMC Cancer* 2016; 16: 467. doi: 10.1186/s12885-016-2491-y.
9. Yasue F, Kimura M, Usami E et al. Risk factors contributing to the development of neutropenia in patients receiving oral trifluridine-tipiracil (TAS-102) chemotherapy for advanced/recurrent colorectal cancer. *Pharmazie* 2018; 73(3): 178–181. doi: 10.1691/ph.2018.7908.

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

KLINICKÁ ONKOLOGIE



Výzva k zasílání publikací

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

Proč publikovat u nás?

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

Vaše práce budou čteny! Tištěná Klinická onkologie patří k nejčtenějším časopisům mezi klinickými onkology a radioterapeuty. Její internetové stránky byly v roce 2018 navštíveny více než 57 000x a proběhlo 10 900 stažení článku v pdf formátu.

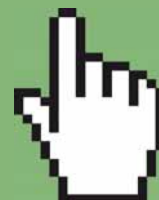
Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habilitační a profesorské řízení.

Podrobnosti na www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz,
e-mail: klinickaonkologie@mou.cz

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



www.terapie.digital



Aktuality z odborného tisku

Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer – the Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial

Rosenthal SA, Hu C, Sartor O et al.

J Clin Oncol 2019; 37(14): 1159–1168. doi: 10.1200/JCO.18.02158.



Radioterapie (RT) a dlouhodobá androgenní suprese (AS) jsou v současné době standardní terapie pacientů s vysoce rizikovým lokalizovaným karcinomem prostaty. V této analýze autoři předpokládali, že chemoterapie docetaxelem (CT) může zlepšit celkové přežití (overall survival – OS) a klinické výsledky u těchto nemocných. Do této multicentrické randomizované studie NRG Oncology RTOG 0521 bylo v letech 2005–2009 zařazeno 612 pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým karcinomem prostaty. Pacienti byli náhodně rozděleni do ramene se standardním dlouhodobým podáváním androgenní supresivní terapie v kombinaci s RT s adjuvantní chemoterapií s docetaxelem nebo bez ní. Celkem bylo hodnoceno 563 nemocných. Medián prostatického specifického antigenu byl 15,1 mg/ml; 53 % pacientů mělo Gleasonovo skóre 9–10; 27 % cT3–cT4. Medián sledování byl 5,7 let. Léčba byla dobře tolerována v obou ramenech. Čtyřleté OS bylo 89 % (95% CI 84–92) pro AS + RT a 93% (95% CI 90–96) pro AS + RT + CT (HR 0,69; 90% CI 0,49–0,97; p = 0,034). V rameni AS + RT bylo 59 úmrtí a v rameni AS + RT + CT bylo 43 úmrtí, v rameni AS + RT + CT bylo pozorováno méně úmrtí v důsledku karcinomu prostaty oproti AS + RT (23 vs. 16 úmrtí). Vznik vzdálených metastáz v 6 letech byl 14 % pro AS + RT a 9,1 % pro AS + RT + CT (HR 0,60; 95% CI 0,37–0,99; p = 0,044). Přežití bez onemocnění v 6 letech bylo 55 % pro AS + RT a 65 % pro AS + RT + CT (HR 0,76; 95% CI 0,58–0,99; p = 0,043). Závěrem autoři uvádí, že u pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým karcinomem prostaty zlepšilo přidání chemoterapie s docetaxelem OS z 89 na 93 % v následujících 4 letech a současně došlo ke zlepšení přežití bez známek onemocnění a snížení incidence vzdálených metastáz. Tato studie naznačuje, že docetaxel může být možností, o které lze diskutovat u vybraných mužů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty.

Effect of Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery Depending on the Presence of Tumor-Infiltrating Lymphocytes – a Long-Term Follow-Up of the SweBCG91RT Randomized Trial

Kovács A, Stenmark Tullberg A, Werner Rönnerman E et al.

J Clin Oncol 2019; 37(14): 1179–1187. doi: 10.1200/JCO.18.02157.



Dosud nebyl zkoumán efekt radioterapie (RT) ve vztahu k přítomnosti lymfocytů infiltrujících tumor (TILs). Cílem této analýzy bylo zhodnotit asociaci TILs společně s pooperační RT s recidivou ipsilaterálního karcinomu prsu (ipsilateral breast tumor recurrence – IBTR). V této studii nazvané SweBCT91RT bylo 1 178 pacientek s karcinomem prsu ve stadiu I a II náhodně randomizováno do ramene s konzervativním operačním výkonem na prsu a pooperační RT nebo pouze k operaci prsu, medián sledování byl 15,2 let. Bloky nádorů byly získány od 1 003 nemocných. Celkem byla tumorózní infiltrace lymfocyty hodnocena u 936 pacientů; 670 (71 %) z nich mělo TILs < 10 %. RT (HR 0,42; 95% CI 0,29–0,61; p < 0,001), velká přítomnost TILs (HR 0,61; 95% CI 0,39–0,96; p = 0,033) grade tumoru (3 vs. 1; HR 2,17; 95% CI 1,08–4,34; p = 0,029) a věk (≥ 50 vs. < 50 let; HR 0,55; 95% CI 0,38–0,80; p = 0,002) byly prediktivními faktory pro IBTR. RT byla významně přínosná ve skupině s nízkým TILs (HR 0,37; 95% CI 0,24–0,58; p < 0,001), ale ne ve skupině s vysokým TILs (HR 0,58; 95% CI 0,28–1,19; p = 0,138). Test interakce mezi RT a TILs nebyl statisticky významný (p = 0,317). Tato studie ukazuje, že vysoké hodnoty TILs v primárním nádoru nezávisle snižují riziko IBTR. Tato zjištění dále naznačují, že pacienti s karcinomem prsu s nízkým TILs mohou mít větší prospěch z RT, pokud jde o riziko vzniku ipsilaterálního karcinomu prsu.

Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma – Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial

Lebbé C, Meyer N, Mortier L et al.

J Clin Oncol 2019; 37(11): 867–875. doi: 10.1200/JCO.18.01998.



Nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (NIVO1 + IPI3) je obecně akceptovaná a schválená kombinace pro léčbu 1. linie pacientů s pokročilým melanomem v několika zemích. V této analýze fáze IIIb/IV (CheckMate 511), bylo testováno podávání nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg (NIVO3 + IPI1) vs. NIVO1 + IPI3. Celkem 360 pacientů s nepředléčeným neresekovatelným

melanomem stadia III nebo IV bylo náhodně rozděleno 1 : 1 do ramene s NIVO3 + IPI1 nebo s NIVO1 + IPI3 s aplikací 1× za 3 týdny čtyři dávky. Po 6 týdnech byli všichni pacienti léčeni NIVO 480 mg 1× za 4 týdny až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Při minimální délce sledování 12 měsíců byla incidence nežádoucích účinků stupně 3–5 léčby 34 % s NIVO3 + IPI1 vs. 48 % s NIVO1 + IPI3 ($p = 0,006$). V deskriptivní analýze byla míra objektivní odpovědi 45,6 % ve skupině NIVO3 + IPI1 a 50,6 % ve skupině NIVO1 + IPI3, s kompletní regresí u 15,0 a 13,5 % pacientů. Medián přežití bez progresu byl 9,9 měsíce ve skupině s NIVO3 + IPI1 a 8,9 měsíce ve skupině s NIVO1 + IPI3. Medián celkového přežití nebyl v žádné skupině dosažen. Studie CheckMate 511 prokázala nižší výskyt nežádoucích účinků stupně 3–5 u ramene s NIVO3 + IPI1 oproti NIVO1 + IPI3. Deskriptivní analýzy pak ukázaly, že mezi skupinami nebyly žádné významné rozdíly v účinnosti, avšak delší sledování umožní lepší posouzení efektivity.

Diagnostic Accuracy of Whole-Body MRI vs. Standard Imaging Pathways for Metastatic Disease in Newly Diagnosed Colorectal Cancer – the Prospective Streamline C Trial

Taylor SA, Mallett S, Beare S et al.

Lancet Gastroenterol Hepatol 2019. pii: S2468–1253(19)30056-1. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30056-1.



Magnetická rezonance celého těla (whole body magnetic resonance imaging – WB-MRI) by mohla být alternativou k multimodálnímu stagingu kolorektálního karcinomu, ale jeho diagnostická přesnost, dopad na délku stagingu, počet potřebných testů, náklady a vliv na rozhodnutí o léčbě nejsou známy. Cílem studie Streamline C bylo prospektivně porovnat diagnostickou přesnost a účinnost stagingových cest založených na WB-MRI se standardními cestami u pacientů s kolorektálním karcinomem. Studie byla prospektivní, multicentrická, provedená v 16 nemocnicích v Anglii. Způsobilí pacienti byli starší 18 let s nově diagnostikovaným kolorektálním karcinomem. Tito nemocní podstoupili WB-MRI, jehož výsledek byl zadržen, dokud nebyl dokončen standardní vyšetřovací proces a nebylo provedeno první rozhodnutí o léčbě. Multidisciplinární tým zaznamenal své rozhodnutí o léčbě založené na standardních vyšetřováních, poté na WB-MRI stagingu (WB-MRI plus další vytvořené testy) a nakonec na všech testech. Primárním výsledkem byl rozdíl v citlivosti u metastáz mezi standardním a WB-MRI stagingem. V letech 2013–2016 byl proveden screening 1 020 pacientů. Celkem 370 pacientů bylo zahrnuto do studie, 299 z nich studii dokončilo; 68 (23 %) mělo průkaz metastáz na základě základních vyšetřovacích metod. Citlivost postupu byla 67 % (95% CI 56–78) pro WB-MRI a 63 % (51–74) pro standardní testy, rozdíl v citlivosti 4 % (–5–13, $p = 0,51$). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky související se zobrazovacími metodami. Specifičnost se nelišila mezi WB-MRI (95 % [95% CI 92–97]) a standardními postupy (93% [90–96], $p = 0,48$). Shoda s konečným rozhodnutím o léčbě multidisciplinárního týmu byla 96 % pro WB-MRI a 95 % pro standardní postup. Čas do dokončení stagingu byl kratší pro WB-MRI (medián, 8 dnů [IQR 6–9]) než pro standard (13 dnů [11–15]); 5denní (3–7) rozdíl. WB-MRI vyžadovalo méně testů (medián, jeden [95% CI 1–1]) než standardní vyšetření (dvě [2–2]). Průměrné náklady na staging u pacienta byly £ 216 (95% CI 211–221) pro WB-MRI a £ 285 (260–310) pro standardní způsob stagingu. WB-MRI staging má podobnou přesnost jako standardní postupy, snižuje však počet potřebných testů, dobu stagingu a náklady na vyšetření.

Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer

André F, Ciruelos E, Rubovszky G et al.

N Engl J Med 2019; 380(20): 1929–1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.



Mutace PIK3CA se vyskytují přibližně u 40 % pacientů se SR pozitivním, HER negativním karcinomem prsu. V randomizované studii fáze III byl porovnáván specifický inhibitor PI3Ka alpelisib (v dávce 300 mg denně) plus fulvestrant (v dávce 500 mg v den 15 a každých 28 dní) s placebem plus fulvestrantem u pacientek se SR pozitivním, HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu, které dříve podstoupily endokrinní terapii. Nemocné byly zařazeny do dvou kohort na základě stavu mutace PIK3CA v nádorové tkáni. Celkem bylo randomizováno 572 žen, z toho 341 pacientů s potvrzenými mutacemi PIK3CA v nádorové tkáni. V kohortě pacientů s mutovanou PIK3CA bylo přežití bez progresu při mediánu sledování 20 měsíců 11,0 měsíce (95% CI 7,5–14,5) ve skupině léčené alpelisib-fulvestrantem ve srovnání se skupinou léčenou placebo-fulvestrant 5,7 měsíce (95% CI 3,7–7,4) (HR pro progresi nebo smrt 0,65; 95% CI 0,50–0,85; $p < 0,001$). Celková odpověď u všech pacientek v kohortě bez mutace PIK3CA byla vyšší u alpelisib-fulvestrantu než u placebo-fulvestrantu (26,6 vs. 12,8 %). V celkové populaci byly nejčastějšími nežádoucími příhodami stupně 3 nebo 4 hyperglykémie (36,6 % ve skupině léčené alpelisib-fulvestrantem vs. 0,7 % ve skupině s placebem-fulvestrantem) a vyrážka (9,9 vs. 0,3 %). Průjem stupně 3 se vyskytl u 6,7 % pacientů ve skupině léčené alpelisib-fulvestrantem vs. 0,3 % pacientů ve skupině s placebem fulvestrantem. Léčba kombinací alpelisib-fulvestrant prodloužila dobu přežití bez progresu u pacientek s PIK3CA mutovaným, SR pozitivním, HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu, které dříve podstoupily endokrinní terapii.

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

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

Původní práce
Přehled
Kazuistika

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v řádných číslech v roce 2019.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise *Klinická onkologie* 1/2020.

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

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

Proč publikovat v časopise *Klinická onkologie*?

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

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

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

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 Klubusay, 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
prof. 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 nebo www.klinickaonkologie.cz.

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

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

Odpovědná redaktorka: Mgr. Barbora Kovářová, e-mail: barbora.kovarova@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

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Josef Seher, e-mail: josef.seher@ambitmedia.cz, tel.: +420 733 675 008.

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

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

Toto číslo vychází 15. 6. 2019

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 každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Léčba 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 ≥ 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, hyperglykémie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, 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. **Dostupná balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce, 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum poslední revize textu:** březen 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 stolic, 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, anémie, hypokalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, 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, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum poslední revize textu:** únor 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., Budejovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, www.b-ms.cz.

* Všímejte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

1506C21902293-01, datum schválení 4. 4. 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 terapii 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/m²/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/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Útlum kostní dřeně. 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 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/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 výchozí 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*:** Opatnosti 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, závrať, 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, 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:* hlášený případ intersticiálního plicního onemocnění u pacientů v Japonsku. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů 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*:** Nevýžaduje 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, Francie. 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

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