

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Vliv mikrobiomu na vznik a vývoj kolorektálního karcinomu

Farmakoekonomické hodnocení cetuximabu a panitumumabu v I. linii léčby mCRC v reálné klinické praxi ČR

Urgent Surgical Treatment of GIST of Esophago-Gastric Junction in a Patient with Giant Hiatal Hernia



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

ročník 32 | 2019 | číslo

4

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.

Farmakoekonomické studie a procesy HTA při hodnocení nákladů a benefitů nákladné inovativní léčby u nás i ve světě

Technologický pokrok v biomedicíně výzkumu se již od 70. let minulého století stal zásadním a celosvětovým faktorem růstu nákladů při poskytování zdravotní péče. Potřeba a zájem vytvářet a uplatňovat v medicíně inovativní moderní postupy naráží stále více na omezenost zdrojů. To vedlo a stále vede k hledání a zlepšování nástrojů podporujících racionální a objektivní rozhodování o těchto většinou veřejných finančních zdrojích v zájmu zajištění kvalitní péče při zachování principu rovného a spravedlivého přístupu. Jedním z nejvýznamnějších nástrojů je proces hodnocení zdravotnických technologií (Health Technology Assessment – HTA), multidisciplinární proces, který shromažďuje a hodnotí informace o medicínských, sociálních, ekonomických a etických dopadech používání zdravotnických technologií. V rámci ČR je HTA v užším pojetí (analýza nákladové efektivity a dopad do rozpočtu) uplatňován zejména při vstupu inovativních léčiv do reálné klinické praxe při stanovení ceny a úhrady a od roku 2008 patří do pravomoci Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Ještě v 90. letech minulého století byla úhrada nových léčiv založena pouze na tradičních registračních údajích, tedy parametrech účinnosti, bezpečnosti a kvality. Jakmile bylo léčivo zaregistrováno, poměrně rychle byla centralizovaně stanovena úhrada a léčivo se stalo dostupným pro pacienty. V ČR se na regulaci cen a úhrad podílelo ministerstvo financí a ministerstvo zdravotnictví prostřednictvím své Kategorizační komise.

S přelomem tisíciletí však došlo k významnému nárůstu výdajů ve zdravotnictví, což vedlo k zavedení regulačních opatření na omezení nákladů zejména u nových léčivých přípravků. Nově se v jednotlivých zemích dostaly při stanovování cen a úhrad do popředí data o zdravím podmíněné kvalitě života, ná-

kladové efektivitě a dopadu na rozpočet. Rozhodnutí o úhradě pak vycházelo z inkrementálního poměru nákladové efektivity, tedy podílu v rozdílech mezi náklady a klinickými přínosy nového léku ve srovnání se standardní terapií. V rámci rozhodovacích procesů se v Evropě zvýšila poptávka po údajích o nákladové efektivitě. Klasickým příkladem pro další země byl postup hodnocení National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ve Spojeném království (UK), ale také v Nizozemí, Skotsku, Švédsku a Portugalsku, tzn. v zemích, které měly definovány formální požadavky na předkládání údajů o nákladové efektivitě [1]. Současně narostla zástupcům farmaceutického průmyslu povinnost předkládat nejen registrační agendu, ale zaměřit se i na konkrétní požadavky jednotlivých zemí. Další požadavky na předložení dodatečných údajů kromě registračních údajů vedly k prodloužení doby mezi registrací léčivého přípravku a jeho skutečným vstupem na trh. Tato situace je faktem i v ČR a dlouhý časový interval mezi registrací léčiva a stanovením jeho úhrady, byť se situace v posledním roce zlepšuje, bývá předmětem kritiky.

Farmakoekonomická hodnocení musí být prováděna systematicky a transparentně, aby poskytla relevantní informace pro rozhodování o zdravotní politice, která musí být bezpečná a účinná, a aby přinášela pacientům nejvyšší možnou hodnotu (value). V oblasti financování zdravotnictví vidíme v posledních letech posun od plateb za jednotlivé služby (volume-based pricing) právě k platbám za přidané hodnoty léčby (value-based pricing – VBP), kdy už nezáleží na objemu, ale na výsledku léčby [2]. Dříve využívaná objemová péče se vztahuje k platbě, kterou poskytovatel zdravotní péče získá za služby; kvalita této služby v podstatě nezmění částku, kterou poskytovatel obdrží (pay for service).

Naopak v systému VBP platíme cenu za poskytování zdravotní péče, která odráží jak zdravotní, tak i ekonomické výhody. Vybrané země tak zavádějí kritéria pro úhradu, která výslovně spojují ceny léčivých přípravků s hodnotou, kterou nabízejí. Klíčovým prvkem VBP je samotná definice hodnoty. Nemělo by se jednat výhradně o přínosy v podobě získaných let života v plné kvalitě (quality adjusted life-years – QALY), ale váhu mají mít i míra inovace, zátěž onemocnění (vč. závažnosti stavu a nenaplněné potřeby) a léčba vzácných onemocnění. VBP bývá někdy označována jako zodpovědná péče, neboť platba je založena na kvalitě poskytovaných služeb a dosažených výsledků z pohledu pacienta i společnosti (pay for performance) [3].

V souladu s tímto trendem zavedly vlády UK i Spojených států (USA) reformy pro měření a stanovení hodnoty. Rozdíly v jejich systémech zdravotní péče představují ideální srovnání dopadu reformy v převážně veřejně financovaném systému (UK) se systémem, který je z velké části podporován příspěvky na soukromé zdravotní pojištění (USA) [4]. V reakci na kritiku NICE o omezené dostupnosti nákladných léčiv navrhlo ministerstvo zdravotnictví UK v roce 2009 „Systém pro regulaci cen léčiv“ (Pharmaceutical Price Regulation Scheme), který měl kromě parametru nákladů na QALY vzít při rozhodovacích procesech v úvahu další faktory, tedy posoudit skutečnou přidanou hodnotu (value). Zavedení principu VBP prostřednictvím dobrovolné dohody mezi ministerstvem zdravotnictví a Asociací britského farmaceutického průmyslu však z důvodu nedostatečného konsenzu ztroskotalo. Hodnocení NICE tak zůstala nezměněná, s výjimkou protinádorových léčiv, kde byl v reakci na požadavky pacientů vytvořen Fond pro léčení rakoviny (Cancer Drug Fund), který

financuje léky, které NICE odmítl [5,6]. V rámci reformy byla však v UK zavedena Patient Access Schemes, pomocí nichž lze zajistit úhradu léčivům, jež byla NICE zamítnuta [7,8].

V USA se hodnota a přínos léčiv stanovuje z klinických dat účinnosti, neboť právní předpisy brání provádět rozhodnutí o úhradě vycházející z nákladové efektivity [6]. V rámci zdravotních reforem byl vytvořen Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI), který financuje a provádí výzkum zaměřený na porovnání účinnosti terapeutických alternativ (comparative-effectiveness research) v reálné klinické praxi s cílem stanovit hodnotu pro pacienta a společnost. Výzkum provedený organizací PCORI však nesmí být chápán jako směrnice nebo politické doporučení, takže veřejní plátcí péče Medicare a Medicaid nemohou zakládat rozhodnutí o úhradě výlučně na výzkumu PCORI [3]. V dubnu 2017 se stát New York stal prvním veřejným plátcem v USA, který schvaloval limity nákladů na léky na předpis na základě jejich terapeutických přínosů. Podle nové rozpočtové legislativy může stát identifikovat léky s vysokou cenou, stanovit cenu založenou na jejich hodnotě a využít vylepšené pravomoci k vyjednávání doplňkových slev pro dosažení této cílové ceny pro svůj program Medicaid [9].

Míra, do jaké tyto reformy v UK a USA ovlivňují vnitrostátní výdaje na zdravotní péči, je inspirací pro ostatní země, které chtějí provádět vlastní reformy v oblasti zdravotní péče. Německá vláda spustila v roce 2011 převratný systém úhrad založený na zákoně o restrukturalizaci farmaceutického trhu (AMNOG), který měl zajistit přístup k inovativním léčivům při zachování nákladové efektivity [10]. Jedná se o systém porovnávající nová léčiva s vhodnou srovnávací léčbou. Nemá-li léčivo žádný terapeutický přínos ve srovnání s komparátorem, neměly by roční náklady na léčbu přesáhnout náklady na srovnávanou terapii. Naopak u léčiv s terapeutickým přínosem mohou být roční náklady překročeny, jejich výše je pak individuálně vyjednávána mezi farmaceutickou společností a sdružením zdravotních pojišťoven. Pokud jednání selže, úhradu stanoví rozhodčí rada.

Naplnění požadavků uvedeného zákona bylo v praxi potvrzeno, avšak existuje nejistota okolo výše úhrady léčiv, jež prokázala významný terapeutický přínos. Navýšení jejich úhrady oproti komparátoru, tedy vyjednaná cenová prémie, odráží rozsah přidaných hodnot, jak ji posuzuje Gemeinsamer Bundesausschuss z hlediska zlepšení zdraví, počtu léčených pacientů a podle vzácnosti onemocnění, nikoliv celospolečensky a v souvislosti s vyšší ochotou platit [11].

Tím se dostáváme k národnímu nastavení úhradových principů, které jsou v ČR legislativně ošetřeny s uplatňováním principu nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu. Stanovení cen a úhrad nových léků je vedeno v rámci správního řízení SÚKLu. Data o účinnosti a evidence rizik a benefitů jsou získána z prospektivních randomizovaných klinických studií, ekonomická data jsou národně adaptována. Při hodnocení nákladové efektivity musí výrobce prokázat, že je léčivo účinnější než příslušné komparátory a že zvýšené náklady na něj jsou kompenzovány zvýšeným přínosem. U nových onkologických léčiv jsme se tímto dostali do určité pasti, protože vzhledem k výrobcem navrhovaným cenám při většinově dosahovaných zlepšeních mediánu celkového přežití v řádu měsíců nemohou být nová onkologika nákladově efektivní. A to nyní záměrně opomím, že bychom mohli dlouze diskutovat o vhodnosti výběru jediného komparátora, který je v době pokusů o personalizaci s genomovým profilováním nádorů nejspíše zastaralým konceptem. Institut vysoce inovativních léčivých přípravků (VILP) tento problém většinou pouze časově odsune. Regulátor tak dlouze posuzuje předložené studie nákladové efektivity, pravděpodobně s vědomím, že dojde stejně k závěru, že léčivo nebude moci hradit. Nutno podotknout, že to není kritika regulátora, protože ten postupuje dle zákonem daných možností. Na druhou stranu musí být snad asi všem zúčastněným stranám již dnes jasné, že v nastaveném systému máme problém.

Plátce jako účastník správního řízení je pak oním subjektem, který má možnost vstoupit do procesu a uplatnit nástroje i v zahraničí využívaných schémat sdílení

rizik mezi výrobcí a plátcí zdravotní péče. Jedná se o tzv. „risk-sharing“ dohody či jinak nazývané „managed entry agreements“ (řízený vstup nových léčiv). Cílem těchto schémat je umožnit pacientům co nejrychlejší přístup k inovativní léčbě a zároveň kontrolovat náklady a v ideálním případě z pohledu zdravotní pojišťovny hradit jen úspěšnou a přínosnou terapii. Také v ČR se dnes při vyjednávání o úhradě nových molekul nejen v onkologii tato schémata často používají. Většinou se ale jedná o čistě finanční ujednání (tzv. „cost-sharing“), které může být nastaveno na úrovni celé léčené populace (price-volume agreement) nebo na úrovni jednotlivého pacienta. Méně častá, ale o to přínosnější jsou schémata založená na dosaženém výsledku léčby (outcomes-based), kdy úhrada následuje jen v případě dosažení přesně definovaného klinického parametru. Léčivo podané pacientovi, u kterého léčba v časně, předem definované fázi léčby selže, jde pak nákladově za výrobcem. Tento outcome-based model nyní pilotně testujeme v rámci nezávislého akademického projektu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a platformy PharmAround.

Dalším možným problematickým místem je fakt, že data z klinických studií nemusí plně odpovídat reálné klinické praxi. Použití inovativního léčiva u většího počtu pacientů v reálném klinickém životě někdy vede k nalezení dalších neočekávaných nežádoucích účinků (vzácné nebo opožděné nežádoucí účinky, které nebyly v klinických studiích zjištěny) a velmi často odhaluje mezery mezi účinností hodnocenou v klinických studiích a efektivností v reálném životě. Jako potenciálně využitelný zdroj dat ze skutečné klinické praxe se v prostředí ČR dle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR nabízí Národní registr hrazených zdravotních služeb, který obsahuje informace o hrazených léčivech i další související administrativní data o péči, a je tedy perspektivně využitelný jako zdroj dat z reálné klinické praxe.

doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.

*Masarykův onkologický ústav
a Farmakologický ústav LF MU, Brno*

Literatura

1. Kogels E, Nuijten MJC. The emerging hurdles for reimbursement and market access for new innovative pharmaceuticals. *ISPOR Connections* 2009; 15: 7–9.
2. Gerhardt W, Korenda L, Morris M et al. The road to value-based care. Your mileage may vary. [online]. Dostupné z: <https://www2.deloitte.com/insights/us/en/industry/life-sciences/value-based-care-market-shift.html>.
3. Hughes DA. Value-based pricing. Incentive for innovation or zero net benefit? *Pharmacoeconomics* 2011; 29(9): 731–735. doi: 10.2165/11592570-000000000-00000.
4. Miller DW. Value-based pricing. *Pharm Med* 2012; 26(4): 217–222.
5. Comanor WS, Schweitzer SO, Riddle JM et al. Value based pricing of pharmaceuticals in the US and UK: Does centralized cost effectiveness analysis matter? *Rev Ind Organ* 2018; 52(4): 589–602. doi: 10.1007/s11151-018-9616-1.
6. Kusel J. Why has value based assessment been abandoned by NICE in the UK? *Value & Outcomes Spotlight* 2015. [online]. Available from: <http://fliphtml5.com/hckw/ocvy/basic>.
7. Towse A. Value based pricing, research and development, and patient access schemes. Will the United Kingdom get it right or wrong? *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(3): 360–366. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03740.x.
8. Garrison LP Jr, Pauly MV, Willke RJ et al. An overview of value, perspective, and decision context – a health economics approach: an ISPOR special task force report [2]. *Value Health* 2018; 21(2): 124–130. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.006.
9. Hwang TJ, Kesselheim AS, Sarpatwari A. Value-based pricing and state reform of prescription drug costs. *JAMA* 2017; 318(7): 609–610. doi: 10.1001/jama.2017.8255.
10. g-ba.de The benefit assessment of pharmaceuticals in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a. Gemeinsamer Bundesausschuss. Available from: <https://www.g-ba.de/english/benefitassessment/>.
11. Lauenroth VD, Stargardt T. Pharmaceutical pricing in Germany: How is value determined within the scope of AMNOG? *Value in Health* 2017; 20(7): 927–935. doi: 10.1016/j.jval.2017.04.006.

XXVI. JIHOČESKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

**ČESKÝ KRUMLOV
ZÁMECKÁ JÍZDÁRNA
17. - 19. 10. 2019**

**DIAGNOSTIKA A LÉČBA NÁDORŮ
VAJEČNÍKŮ A NÁDORŮ ČÍPKU
A TĚLA DĚLOŽNÍHO**

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

.....
Přihlášky k pasivní účasti přijímáme do 1. 10. 2019
.....

Registrační poplatek (bez rautu): **1 600 Kč** (do 1. 10. 2019)
2 000 Kč (od 2. 10. a na místě)
Cena rautu: 700 Kč

Přihlášky a další informace
naleznete na **www.jod2019.cz**

Obsah | Contents

Editorial

- Farmakoekonomické studie a procesy HTA při hodnocení nákladů a benefitů nákladné inovativní léčby u nás i ve světě** 245

PŘEHLEDY | REVIEWS

- Současný pohled na HPV asociované karcinomy orofaryngu a roli p16 jako surogátního markeru high-risk HPV** 252

Current Perspective on HPV-Associated Oropharyngeal Carcinomas and the Role of p16 as a Surrogate Marker of High-Risk HPV

Gurín D., Slávik M., Shatokhina T., Kazda T., Šána J., Slabý O., Hermanová M.

- Vliv mikrobiomu na vznik a vývoj kolorektálního karcinomu** 261

Role of the Microbiome in the Formation and Development of Colorectal Cancer

Zwinsová B., Brychtová V., Hrivňáková M., Zdražilová-Dubská L., Bencsiková B., Šefr R., Nenutil R., Vídeňská P., Budinská E.

- Metody klasické a molekulární cytogenetiky vhodné pro biodozimetrii osob s profesionální expozicí karcinogenům** 270

Methods of Classical and Molecular Cytogenetics Suitable for Biodosimetry of Persons with Professional Exposure to Carcinogens

Petrovová M., Svoboda M.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- P21-Associated ncRNA DNA Damage-Activated Expression in Bladder Cancer** 277

Expresce ncRNA spojené s P21 aktivovaná poškozením DNA u karcinomu močového měchýře

Abdolmaleki F., Ghafoui-Fard S., Taheri M., Omrani M. D.

- BMI a pravděpodobnost vzniku endometriálního adenokarcinomu u českých žen – případová studie** 281

BMI and Odds of Endometrial Adenocarcinoma in Czech Women – a Case Control Study

Tichý M., Ptáček H., Plančíková D., Majdan M., Chodacká M.

- Farmakoekonomické hodnocení cetuximabu a panitumumabu v 1. linii léčby mCRC v reálné klinické praxi ČR** 288

The Pharmacoeconomic Analysis of Cetuximab and Panitumumab in the 1st Line Treatment of mCRC in Real Clinical Practice in the Czech Republic

Sehnalová I., Říhová B., Němeček R., Kintrová K., Demlová R.

- Incidenca a rizikové faktory vzniku vzdialených metastáz u pacientov s karcinómom hlavy a krku** 294

Incidence and Risk Factors of Distant Metastases of Head and Neck Carcinoma

Uhliarová B., Švec M.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- The Role of Radiotherapy in Skull Metastasis of Thyroid Follicular Carcinoma** 300

Úloha radioterapie při metastázách lebky u folikulárního karcinomu štítné žlázy

Cihan Y. B., Koc A., Tokmak T. T.

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!

Onkologická kazuistika – kdy je vhodný čas na integraci paliativní péče?	303
Oncology Case Report – When Is the Appropriate Time to Integrate Palliative Care? Pochop L., Alexandrová R., Sláma O., Jurečková A., Světláková L., Bílek O., Šedo J., Vyzula R.	
Urgent Surgical Treatment of GIST of Esophago-Gastric Junction in a Patient with Giant Hiatal Hernia	306
Urgentní chirurgická léčba GIST ezofago-gastrické junkce u pacienta s obrovskou hiátovou kýlou Romic I., Pavlek G., Romic M., Moric T., Bajt M., Puz P., Grgic D., Petrovic I.	
PERSONALIA PERSONAL NEWS	
Zemřel prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., zakladatel dětské onkologie	311
DOPIS REDAKCI LETTER TO THE EDITOR	
Proposed Strategies for Improving Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukaemia	313
Gorji M. A. H.	
RŮZNÉ VARIOUS	
Onkologie v obrazech	315
Kožní toxicita při cílené léčbě generalizovaného melanomu Kocák I.	

Současný pohled na HPV asociované karcinomy orofaryngu a roli p16 jako surogátního markeru high-risk HPV

Current Perspective on HPV-Associated Oropharyngeal Carcinomas and the Role of p16 as a Surrogate Marker of High-Risk HPV

Gurín D.¹, Slávik M.², Shatokhina T.¹, Kazda T.^{2,3}, Šána J.^{3,4}, Slabý O.^{3,4}, Hermanová M.¹

¹ I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

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

³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

⁴ Klinika komplexní onkologické péče, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Karcinomy orofaryngu asociované s lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) nejen pro svou nadále vzrůstající incidenci představují významnou kapitolu v oblasti nádorů hlavy a krku. Tyto nádory oproti HPV negativním karcinomům orofaryngu disponují odlišnými epidemiologickými, klinickými i molekulárními vlastnostmi, lepší odpovědí na léčbu a prognózou. Vlivem těchto skutečností byla provedena celá řada studií, jejichž společným cílem bylo navrzení adekvátního stagingového systému pro HPV asociované karcinomy orofaryngu, neboť 7. vydání American Joint Committee on Cancer nebralo v potaz unikátní biologické chování tohoto onemocnění. Výsledkem jsou zásadní změny v TNM klasifikaci karcinomů orofaryngu, které jsou nyní v závislosti na expresi surogátního markeru high-risk HPV p16 členěny na p16 pozitivní a p16 negativní. **Cíl:** Cílem tohoto přehledového článku je nejen shrnutí aktuálních vědomostí o HPV asociovaných karcinomech orofaryngu s důrazem na jejich molekulární podklad a morfolologii, ale také shrnutí a porovnání metod detekce viru HPV. Zároveň je diskutován prognostický význam exprese biomarkeru p16 u těchto nádorů. Součástí přehledového článku je dále představení změn ve stagingu karcinomů orofaryngu v závislosti na expresi markeru p16, vč. odůvodnění, která k těmto změnám vedla. Závěrem jsou uvedena doporučení společnosti College of American Pathologists podpořená American Society of Clinical Oncology k testování viru HPV u nádorů v oblasti hlavy a krku.

Klíčová slova

lidský papilomavirus – p16 – karcinom orofaryngu – dlaždicobuněčný karcinom – TNM klasifikace

Summary

Background: The incidence of oropharyngeal carcinomas associated with human papillomavirus (HPV) is continuously increasing. HPV-positive and -negative oropharyngeal carcinomas have different epidemiological, clinical, and molecular features, with HPV-positive tumors having a better response to treatment and better prognosis. An adequate staging system for HPV-related oropharyngeal carcinomas is needed, as the American Joint Committee on Cancer 7th Edition did not consider their unique biological behavior. At present, oropharyngeal carcinomas are subdivided into p16 positive and p16 negative tumors, based on their expression of p16, a surrogate marker of high-risk HPV. **Purpose:** This review summarizes current knowledge of HPV-associated oropharyngeal carcinomas with emphasis on their molecular features and histopathology, as well as summarizes and compares HPV detection methods and genotyping techniques. This review also describes the prognostic significance of p16 expression in these tumors and significant changes in the staging of oropharyngeal carcinomas based on p16 expression, together with the justifications for these changes. Finally, this review reports the recommendations of the College of American Pathologists for testing HPV in head and neck cancers, supported by the American Society of Clinical Oncology.

Key words

human papillomavirus – p16 – oropharyngeal cancer – squamous cell carcinoma – TNM staging

Tato práce byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 15-31627A. Všechna práva vyhrazena.

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 15-31627A. 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.



MUDr. Dominik Gurín

I. ústav patologie
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: gurin.dominik@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 18. 2. 2019

Přijato/Accepted: 30. 5. 2019

doi: 10.14735/amko2019252

Úvod a incidence HPV asociovaných dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu

Dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku je celosvětově 6. nejčastější malignitou, primárně postihující dutinu ústní, orofarynx a hrtan [1]. Tento karcinom je tradičně asociován s kouřením cigaret a konzumací alkoholu. V roce 1983 byla Syrjanenem prokázána souvislost mezi karcinomem a infekcí lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) [2]. V četných zemích západního světa byla popsána vzrůstající incidence dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu, predominantně postihujících oblast kořene jazyka a patrových tonzil, a to ve prospěch HPV pozitivních případů [3–8]. Mezi lety 1984 a 2004 došlo v USA k nárůstu HPV pozitivních dlaždicobuněčných karcinomů o 225 %, zatímco počet HPV negativních karcinomů poklesl o 50 % [9]. Oproti incidenci je však prevalence HPV asociovaných karcinomů značně variabilní, a to v závislosti na rasové příslušnosti i geografickém původu.

Virus HPV se řadí mezi neobalené DNA viry čeledi Papillomaviridae. Existuje zhruba 30 subtypů viru HPV se schopností infikovat orální či anogenitální sliznici. Tyto viry dále klasifikujeme jako low-risk nebo high-risk (HR) dle jejich biologického chování. Low-risk HPV viry (např. typ 6 nebo 11) vedou k rozvoji benigních lézí (condylomata accuminata), zatímco HR HPV viry (např. typ 16, 18 či 33) potencují maligní zvrát buněk. Zhruba 90 % karcinomů hlavy a krku asociovaných s HPV je připisováno subtypu 16 [10].

Pacienti s HPV pozitivním karcinomem orofaryngu jsou častěji mladší muži, s nižší konzumací alkoholu a kouřením cigaret – často nekuřáci, s lepší odpovědí na léčbu i lepší prognózou oproti HPV negativním karcinomům [11]. Mezi hlavní rizikové faktory patří vyšší počet sexuálních partnerů, historie orálně-genitálního a orálně-análního sexu [12].

HPV asociované karcinomy orofaryngu mají odlišné epidemiologické, klinické i molekulární vlastnosti v porovnání s karcinomy asociovanými s kouřením [13]. Vlivem těchto skutečností se určení stadia nemoci dle pravidel 7. vydání American Joint Committee on Can-

cer (AJCC) stalo neadekvátním, neboť nebralo v potaz unikátní biologické chování tohoto onemocnění [14].

Molekulární podklad HPV asociovaných karcinomů hlavy a krku

Patogeneze HPV asociovaných nádorů vychází z alterace funkce retinoblastomového proteinu Rb, který ve své hypofosforylované formě slouží jako regulátor buněčného cyklu, a to v přechodu z G1 fáze do S fáze vazbou transkripčního faktoru E2F [15]. Komplex E2F/Rb inhibuje transkripci celé řady genů, vč. *CDKN2A* kódující inhibitor cyklin-dependenčních kináz (CDK) p16, lokalizovaný na chromozomu 9p21 [16]. Jakmile je buňka připravena vstoupit do S fáze buněčného cyklu, Rb je inaktivován fosforylací komplexem cyklin D/CDK4/6, čímž dojde k uvolnění E2F z vazby na Rb.

V případě infekce HR-HPV dochází k začlenění genomu viru do chromozomu hostitelských buněk a expresi onkoproteinů E6 a E7. Onkoprotein E6 vede k inaktivaci tumor supresorového genu *TP53*, onkoprotein E7 interaguje s komplexem E2F/Rb, vede k porušení funkce Rb a jeho degradaci [17] a k uvolnění transkripčního faktoru E2F. Výsledkem je ztráta regulace buněčného cyklu, porucha buněčné diferenciaci, zvýšené riziko mutací a chromozomální nestabilita [12,18]. Současně dojde k přerušení inhibice transkripce genu *CDKN2A* a overexpresi p16, na rozdíl od konvenčních nádorů hlavy a krku, kde dochází k inaktivaci tumor supresorového genu p16 řadou mechanismů (např. hypermetylací) [19]. Tento mechanismus vysvětluje difúzní expresi p16 u HPV asociovaných dlaždicobuněčných karcinomů. Zvýšená exprese p16 však nastává i u jiných nádorů, kde je nedostatek Rb podmíněn odlišnými mechanismy (např. genetickou ztrátou u malobuněčných karcinomů plic) [17].

Tumor supresorový protein p16 se podílí na kontrole buněčného cyklu na úrovni přechodu G1/S fáze. Inhibuje činnost CDK4/6 narušením vazby s cyklinem D1, který následně podléhá degradaci [20]. Cyklin D1 se podílí na opravě DNA procesem homologní rekombinace skrze protein RAD51 [21]. Downregu-

lace cyklinu D1 skrze p16 by tedy mohla být jednou z příčin zvýšené senzitivity HPV asociovaných nádorů k radiační léčbě [22].

U nádorů hlavy a krku asociovaných s kouřením hrají hlavní roli v procesu kancerogeneze mutace tumor supresorových genů *TP53*, které nacházíme minoritně u HPV asociovaných nádorů [23,24]. Oproti HPV asociovaným nádorům tyto navíc zvýšeně exprimují geny asociované s hypoxií a markery nádorových kmenových buněk, které zvyšují jejich radiorezistenci [25–27]. Bylo prokázáno, že počet mutací u HPV pozitivních nádorů je poloviční oproti HPV negativním nádorům [28]. Opakovaná expozice karcinogenům však může u HPV asociovaných nádorů narušit výše uvedené molekulární mechanismy [29].

Metody detekce viru HPV

HPV status se řadí mezi významné prognostické markery. Slouží ke stratifikaci rizik u pacientů s karcinomem orofaryngu a výběru pacientů, kteří mohou potenciálně těžit z terapeutických vakcín [30] a v budoucnu i deeskalačních terapeutických postupů, které mají sloužit ke snížení toxicity protinádorové léčby [31]. Existuje řada metod k průkazu přítomnosti viru HPV v postižené tkáni, jako např. metoda polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction – PCR), *in situ* hybridizace (ISH) k průkazu DNA a RNA či exprese proteinu p16 za užití imunohistochemie (IHC) [32].

Metoda PCR, která slouží k průkazu integrace virové DNA do hostitelského genomu, je vysoce senzitivní, avšak současně je zatížena rizikem falešné positivity detekcí subtypů viru HPV, které nejsou asociovány s maligní transformací (např. vlivem kontaminace). Nevýhodou DNA ISH je nízká senzitivita při vysoké specifitě [33]. Značnou nevýhodou těchto metod je, že jsou nákladné, vyžadují moderní laboratorní zařízení i vysoce kvalifikovaný personál [15].

Vyšetření exprese proteinu p16 je širšíroce dostupné, levné a při použití doporučené hodnoty cut-off i snadno vyhodnotitelné. Exprese p16 je nezávislá na typu HPV, a tudíž může sloužit jako surogátní marker HPV infekcí [34]. Četné studie považují expresi p16 za

nejlepší prognostický marker u pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem orofaryngu [35]. Overexprese proteinu p16 však může být vyvolána i jinými mechanismy než infekcí virem HPV [15].

Zhruba 4–20 % dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu je p16 pozitivní, ale HPV negativní při užití DNA ISH [36]. Jednou z možných příčin je infekce odlišným subtypem viru HPV než HPV16, který je nejčastěji detekován pomocí ISH [29,33]. U většiny těchto nejasných případů však byla prokázána exprese virových onkogenů E6/E7 [37,38]. V minimu případů byl zjištěn opačný jev, kdy byla prokázána DNA viru HPV při negativitě proteinu p16. Jednou z vysvětlujících příčin by mohla být alterace genu *CDKN2A* kódující protein p16, která byla pozorována u kuřáků [39]. Při užití pouze jedné z těchto metod hrozí riziko misklasifikace u zhruba 17–19 % nádorů [40,41].

Z tohoto důvodu byly vypracovány četné diagnostické algoritmy určené nejen k průkazu přítomnosti viru HPV, ale i jeho transkripční aktivity. Metoda RNA ISH s využitím próby komplementární k E6/E7 mRNA tato kritéria splňuje [42–44] a dosahuje podobných výsledků jako real-time PCR [45]. Stanovení E6/E7 HPV-mRNA pomocí ISH nebo real-time PCR je zároveň „zlatým standardem“, protože detekuje transkripčně aktivní HPV [46].

Genotypizace HPV

Ve většině starších studií, jejichž výsledky byly publikovány v letech 2009–2014 a kde byla prokázána lepší prognóza HPV asociovaných nádorů orofaryngu, byly k detekci virové infekce využity metody ISH. U všech byla stanovena exprese proteinu p16, u některých i virová DNA [47]. Stanovení exprese p16 je zároveň nejčastější metodou aplikovanou v klinické praxi [47]. Podobně i data použita při vytváření 8. verze TNM klasifikace klasifikovala pacienty jako HPV pozitivní jen na základě positivity p16 [48]. HPV16 je nejčastější subtyp viru HPV asociovaný s dlaždicobuněčným karcinomem orofaryngu [49,50]. Méně často se na vzniku karcinomu podílejí subtypy HPV18, HPV33 a HPV35. Bylo prokázáno, že genotyp HPV18 oproti

HPV16 efektivněji indukuje růst keratinocytů [51], pravděpodobně poklesem apoptózy [52]. Kontrolní oblast virových onkogenů E6/E7 je u HPV18 pozitivních tumorů 10–50krát aktivnější než u HPV16 pozitivních variant [53]. Četné studie prokázaly horší přežití u pacientů s těmito genotypy oproti HPV16 pozitivním případům [49,54,55], čímž prokazují, že HPV genotypizace má cennou prognostickou hodnotu. Pacienti s jinými genotypy než HPV16 v budoucnu nemusí těžit z deeskalační léčby [56]. Skupina pacientů p16 pozitivních, ale zároveň HPV DNA negativních má signifikantně horší přežití než skupina p16 pozitivních a HPV DNA pozitivních pacientů [57]. Dle recentní metaanalýzy má ke stanovení HPV asociovaného tumoru nejvyšší specifitu kombinované stanovení p16 a HPV DNA [46]. Proto by u deeskalačních studií měly být použity k vyloučení p16 pozitivního, ale HPV negativního tumoru i alternativní metody stanovení HPV [47,58]. V běžné klinické praxi však stanovení p16 imunohistochemicky zůstává základní metodou a při dodržení doporučení, že se má jednat o silnou difúzní cytoplazmatickou a nukleární pozitivitu ve více než 70 % nádorových buněk, se jedná i o metodu dostatečně spolehlivou [36]. Tato definice zároveň patří k doporučením College of American Pathologists uvedeným níže, která jsou podpořena i společností American Society of Clinical Oncology (ASCO) [36] a definují i možnosti testování v případě nejasností pro běžnou praxi.

Morfologie HPV asociovaných karcinomů orofaryngu

HPV asociované dlaždicobuněčné karcinomy orofaryngu mají charakteristický morfologický obraz. Většina nádorů vyrůstá v oblasti tonzilárních krypt. Dysplastické změny asociované s HPV zahrnují orto- a parakeratózu, hyperplazii epitelu s nápadnou fragmentací jader (karyorhexi) a apoptózou. Dysplastický epitel oproti nepostíženému epitelu vykazuje silnou a difúzní pozitivitu pro marker p16.

Tyto nádory mají typicky bazaloidní charakter s nápadnou lymfoidní reakcí a minimální stromální reakcí. Nádorové

buňky oproti konvenčním dlaždicobuněčným karcinomům neobsahují intercelulární můstky, většinou nevykazují keratinizaci a mají zvýšený N/C poměr [12]. Nádorové buňky tvořící čepy či ostrůvky jsou obvykle nápadně ohraničené, s řídkou eozinofilní cytoplazmou, s oválnými až vřetenitými jádry, často s hyperchromazií a nenápadnými jadérky. Nádory mají briskní mitotickou aktivitu i počet buněk podléhajících apoptóze. Časté jsou komedo nekrózy. Naopak zřídka u těchto nádorů nalezneme známky maturace nádorových buněk [59]. Pokud jsou známky maturace přítomny, jsou na rozdíl od HPV negativních karcinomů inverzní, neboť prolifерující nádorové buňky se u HPV pozitivních nádorů nacházejí v centru čepů.

Ačkoliv by tento obraz odpovídal středně či nízce diferencovanému karcinomu, s ohledem na klinický obraz je nutno na HPV asociované dlaždicobuněčné karcinomy orofaryngu pohlížet jako na dobře diferencované nádory. Proto se grading u HPV pozitivních karcinomů nedoporučuje. Za prediktory agresivnějšího chování se považuje např. anaplazie či multinukleace [60].

Morfologické spektrum HPV asociovaných dlaždicobuněčných karcinomů zahrnuje nádory s papilárními, adenoskvamózními, lymphoepithelioma-like, sarkomatoidními či malobuněčnými rysy. Vyjma nádorů s malobuněčnými rysy, které mají agresivnější klinický průběh, mají všechny ostatní varianty shodné klinické chování s HPV pozitivním dlaždicobuněčným karcinomem obvyklé morfologie [61].

Odlišení HPV asociovaných dlaždicobuněčných karcinomů od konvenčních bazaloidních dlaždicobuněčných karcinomů s agresivnějším klinickým průběhem je poměrně obtížné. Zásadním krokem v diagnostice je tedy detekce HPV, např. užitím markeru HR HPV p16, v případě nejasnosti lze použít i doplňkový test.

Metastázy HPV asociovaných karcinomů do lymfatických uzlin si obvykle zachovávají obdobný morfologický obraz. Mnohdy však bývají cysticky transformovány a mohou klinicky imponovat jako laterální krční (branchiální) cysty. Detekce statusu

Tab. 1. Klinické a patologické T kategorie, p16+ dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu, 8. vydání TNM klasifikace.

Kategorie T	Kritéria	Změny oproti 7. vydání TNM
T1	nádor ≤ 2 cm v největším rozměru	Kategorie T0 je určena pro pacienty s neznámým primárním origem, jejichž metastázy do regionálních lymfatických uzlin jsou p16 pozitivní. Došlo ke sloučení kategorií T4a a T4b v jednotnou kategorii T4, neboť pacienti v těchto subkategoriích statisticky dosahovali stejného přežití.
T2	nádor > 2 cm a zároveň ≤ 4 cm v největším rozměru	
T3	nádor > 4 cm v největším rozměru nebo rozšíření na lingvální plochu epiglottis	
T4	nádor postihuje kteroukoliv z následujících struktur: hrtan*, hluboké svaly jazyka (m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus a styloglossus), m. pterygoideus medialis, tvrdé patro nebo dolní čelist*, m. pterygoideus lateralis, lamely křídlovitého (pterygoidního) výběžku, laterální část nazofaryngu, bazi lebni, nebo obrůstá a. carotis	

* Šíření primárních nádorů kořene jazyka a valem sliznicí na lingvální povrch epiglottis nepředstavuje invazi do hrtanu.

TNM – klasifikace tumor-nodes-metastases

Tab. 2. Klinické N kategorie, p16+ dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu, 8. vydání TNM klasifikace.

Kategorie N	Kritéria	Změny oproti 7. vydání TNM
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit	kategorie N1 odpovídá předchozím kategoriím N1–N2b kategorie N2 odpovídá předchozí kategorii N2
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz	
N1	jednostranné metastázy v mízní uzlině (uzlinách), veškeré ≤ 6 cm v největším rozměru	
N2	druhostranné nebo oboustranné metastázy v mízní uzlině (uzlinách), veškeré ≤ 6 cm v největším rozměru	
N3	metastáza(y) v mízní uzlině (uzlinách) > 6 cm	

TNM – klasifikace tumor-nodes-metastases

HPV je tedy nezbytná k určení správné diagnózy [62].

Staging HPV asociovaných karcinomů orofaryngu

Určení stadia nemoci je jedním z klíčových aspektů léčby nádorů. Pro stanovení prognózy nemoci a nastavení optimálního terapeutického postupu je

nutné pečlivé zhodnocení všech rizikových faktorů nemoci, a to na individuální úrovni. Aby systém pro určování stadií nemoci mohl být efektivní, měla by být splněna čtyři kritéria: 1) pacienti v rámci jednoho stadia mají podobné hodnoty přežití; 2) hodnoty přežití se mezi jednotlivými stadii nemoci významně liší; 3) jednotlivá stadia by měla obsa-

hovat rovnoměrné rozložení pacientů; 4) staging by měl mít prediktivní význam s ohledem k léčbě [63].

Při užití 7. vydání AJCC Cancer Staging Manual (dále jen AJCC) byli pacienti s HPV pozitivními dlaždicobuněčnými karcinomy častěji diagnostikováni ve stadiu T1–T2, s vyšším N stadiem a nižší incidencí vzdálených metastáz [64]. S ohledem na určování stagingu dle 7. vydání AJCC, který vychází z lineárního vztahu mezi vzrůstajícími N kategoriemi a horší prognózou [65], byli tito pacienti často klasifikováni ve stadiu IV. HPV pozitivní pacienti však vykazují delší přežití, a mohou být tedy ohroženi dlouhodobými následky protinádorové léčby. Sedmé vydání AJCC tudíž neadekvátně stratifikuje pacienty s HPV pozitivními dlaždicobuněčnými karcinomy s odlišným klinickým a biologickým chováním [66]. Četné studie prokázaly omezenou predikci přežití u HPV pozitivních pacientů při užití 7. vydání AJCC [67–70], zatímco přijatelné výsledky byly dosaženy u HPV negativních dlaždicobuněčných karcinomů [63,71].

Klinická stadia 8. vydání AJCC vycházejí z výsledků navržené klasifikace International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging (ICON-S) vedoucí k efektivní stratifikaci pacientů s HPV pozitivními dlaždicobuněčnými karcinomy v heterogenní kohortě pacientů [63,71]. Četné studie prokázaly prognostický i prediktivní význam 8. vydání AJCC ve vztahu k HPV pozitivním dlaždicobuněčným karcinomům [72,73].

Je však nutno podotknout, že v případě, kdy je status p16 negativní, či nemůže být stanoven, by se staging měl řídit dle HPV negativních dlaždicobuněčných karcinomů [61].

Změny v T klasifikaci

Klinická i patologická klasifikace primárních tumorů je u obou typů dlaždicobuněčných karcinomů velmi podobná. U HPV asociovaných dlaždicobuněčných karcinomů došlo ke sloučení kategorií T4a a T4b v jednotnou kategorii T4, neboť pacienti v těchto subkategoriích statisticky dosahovali stejného přežití [71]. Současně je eliminována kategorie Tis (karcinom *in situ*) z důvodu absence zře-

telné bazální membrány v epitelu Waldeyerova okruhu [48] (tab. 1). V rámci HPV negativních dlaždicobuněčných karcinomů byla eliminována kategorie T0. Ta slouží pouze pro pacienty s neznámým primárním origem, jejichž metastázy do regionálních lymfatických uzlin jsou p16 pozitivní [74].

Změny v N klasifikaci

Poprvé u karcinomů hlavy a krku je zaveden odlišný patologický a klinický staging [74], a to pro HPV pozitivní dlaždicobuněčné karcinomy. Ten je odrazem odlišné klinické a patologické N klasifikace dle zvoleného terapeutického postupu. V 8. vydání AJCC došlo k signifikantním změnám v N klasifikaci HPV pozitivních dlaždicobuněčných karcinomů oproti HPV negativním karcinomům vedoucí k downstagingu většiny p16+ dlaždicobuněčných karcinomů.

Klinická N klasifikace je určena pro pacienty primárně léčené radioterapií. Lymfatické uzliny uložené ipsilaterálně a menší než 6 cm v největším rozměru odpovídající původním kategoriím N1 až N2b dosahovaly stejných hodnot přežití a jsou nyní zahrnuty v kategorii N1. Pro klinicky evidentní metastázy do bilaterálních nebo kontralaterálních lymfatických uzlin menších než 6 cm v největším rozměru odpovídající kategorii N2c byla rezervována kategorie N2, neboť dosahovaly statisticky horších výsledků než pacienti s N1. Nejhoršího přežití dosahovali pacienti s lymfatickými uzlinami většími než 6 cm v největším rozměru. Pro tyto pacienty byla určena kategorie N3 [48] (tab. 2).

Patologická N klasifikace je aplikována u pacientů s chirurgicky řešenými dlaždicobuněčnými karcinomy. Bylo prokázáno, že hlavní determinantou přežití je počet postižených lymfatických uzlin, nikoliv jejich velikost, lateralita či přítomnost extranodální extenze. Tato skutečnost byla potvrzena v četných studiích [75,76]. Jako pN1 jsou klasifikovány tumory s postižením 4 a méně lymfatických uzlin, jako pN2 při postižení 5 a více lymfatických uzlin. Kategorie pN3 byla z klasifikace eliminována [48,74] (tab. 3).

HPV negativní dlaždicobuněčné karcinomy si zachovaly původní N klasifi-

Tab. 3. Patologické N kategorie, p16+ dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu, 8. vydání TNM klasifikace.

Kategorie N	Kritéria	Změny oproti 7. vydání TNM
NX	regionální mizní uzliny nelze hodnotit	Hlavní determinantou přežití je počet postižených lymfatických uzlin, nikoliv jejich velikost, lateralita či přítomnost extranodální extenze. Kategorie N3 byla z klasifikace eliminována.
N0	regionální mizní uzliny bez metastáz	
N1	metastáza v 1–4 mizních uzlinách	
N2	metastáza v 5 a více mizních uzlinách	

TNM – klasifikace tumor-nodes-metastases

Tab. 4. Klinické a patologické stadium, p16+ dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu, 8. vydání TNM klasifikace.

Klinické stadium				Změna oproti 7. vydání TNM Poprvé u karcinomů hlavy a krku je zaveden odlišný patologický a klinický staging.
stadium I	T1, T2	N0, N1	M0	
stadium II	T1, T2	N2	M0	
	T3	N0, N1, N2	M0	
stadium III	T1, T2, T3	N3	M0	
	T4	jakékoliv N	M0	
stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	
Patologické stadium				
stadium I	T1, T2	N0, N1	M0	
stadium II	T1, T2	N2	M0	
	T3, T4	N0, N1	M0	
stadium III	T3, T4	N2	M0	
stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	

TNM – klasifikace tumor-nodes-metastases

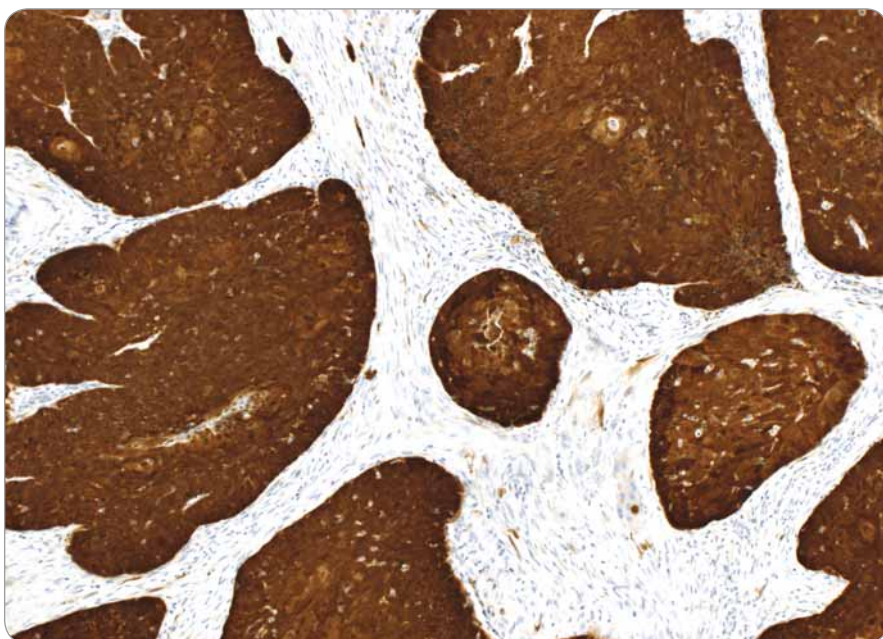
kaci se začleněním extranodální extenze jakožto významného negativního prognostického faktoru [74]. Lymfatické uzliny s pozitivní extranodální extenzí jsou nyní bez ohledu na jejich velikost klasifikovány jako N3b [72].

Staging HPV pozitivních dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu

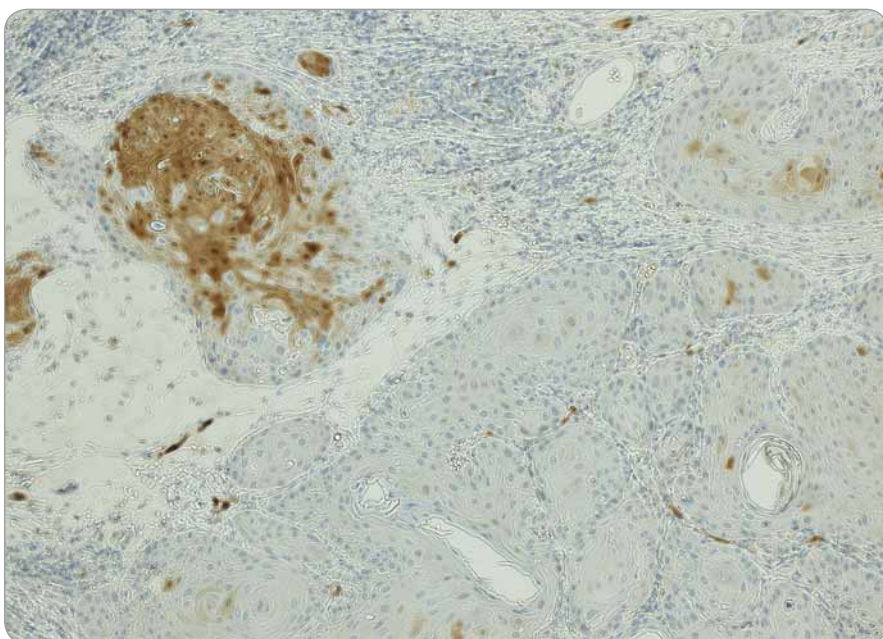
Současný klinický staging vychází z navržené klasifikace ICON-S, která prokázala minimální rozdíl v 5letém přežití u HPV pozitivních pacientů ve stadiích

I–IVA při užití 7. vydání AJCC. Pacienti T4a a T4b měli signifikantně nižší celkové přežití než pacienti T1–T3, stejně tak jako pacienti N3 v porovnání s N1–N2c.

Klinickému stadiu I odpovídají pacienti T1–T2 N0–N2b (nyní N1), klinickému stadiu II pacienti T1–T2 N2c (nyní N2) nebo T3 N0–N2c (nyní N0–N2), klinickému stadiu III odpovídají pacienti T4 s jakýmkoliv N či pacienti N3 s jakýmkoliv T. Klinické stadium IV je rezervováno pro pacienty s přítomností vzdálených metastáz bez ohledu na T či N status [71] (tab. 4).



Obr. 1. p16+ dlaždicobuněčný karcinom orofaryngu – silná difúzní exprese p16 v nádorových buňkách, zvětšení 100x.



Obr. 2. p16– dlaždicobuněčný karcinom orofaryngu – ložisková slabá až střední exprese v méně než 70 % nádorových buněk, zvětšení 100x.

S ohledem na patologický staging pacienti T0–T2 N0–N1 odpovídají stadiu I, T0–T2 N2 či T3–T4 N0–N1 stadiu II, T3–T4 N2 stadiu III. Stadium IV je opět určeno pouze pro pacienty s přítomností vzdálených metastáz [61] (tab. 4).

Je tedy zřejmé, že hlavní změny u HPV pozitivních dlaždicobuněčných karcinomů jsou patrné v nižších Union of International

Cancer Control stadiích, jelikož obsahují vyšší T a N kategorie v porovnání se 7. vydáním AJCC, a stadium IV je definováno pouze přítomností vzdálených metastáz [72]. Pacienti v nižších prognostických skupinách tedy mohou těžit z deeskalční léčby [67]. U HPV negativních dlaždicobuněčných karcinomů nedošlo ke změnám v definování prognostických skupin.

Úskalí 8. vydání AJCC

Nejvýznamnějším prognostickým faktorem u dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu je HPV status. Četné studie dále prokázaly asociaci mezi prognózou a kouřením či věkem u pacientů s HPV asociovanými dlaždicobuněčnými karcinomy [67,72]. T status nadále přetrvává jako významný prediktor rekurence [77]. Několik dalších studií potvrdilo jako prognosticky nepříznivý faktor kouření – zejména více než 10 balíčkoroků. Naopak jako příznivý prognostický faktor se jeví přítomnost tumor infiltrujících lymfocytů [47]. S těmito faktory ovšem 8. verze TNM klasifikace zatím nepočítá. Většina HPV asociovaných karcinomů orofaryngu postihuje oblast kořene jazyka a patrových tonzil. Pacienti mimo tyto lokalizace v orofaryngu však vykazují horší prognózu [72].

Doporučení College of American Pathologists k testování viru HPV u nádorů hlavy a krku podpořené společností ASCO

College of American Pathologists vydala na základě expertních analýz a posouzení celou řadu doporučení k testování viru HPV u pacientů s karcinomem orofaryngu. Tato doporučení vycházejí z poznatků o odlišné patogenезi, morfologii, biologickém chování i efektu léčby u HPV asociovaných karcinomů a jsou velmi důležitá zejména pro běžnou klinickou praxi [78].

- I. U nově diagnostikovaných případů dlaždicobuněčného karcinomu orofaryngu by nezávisle na histologickém obraze mělo být provedeno testování na přítomnost HR-HPV, a to na tkáni primárního nádoru či metastaticky postižené regionální lymfatické uzliny v případě, kdy klinické údaje odpovídají orofaryngeálnímu origu.

a. Prohlášení ASCO:

- I. HPV status by měl být stanoven u všech dlaždicobuněčných tumorů orofaryngu [36].
- II. Testování HR-HPV by mělo být provedeno IHC vyšetřením exprese proteinu p16 na tkáni orofaryngu. Doplnková vyšetření mohou být provedena na základě rozhodnutí patologa či ošetřujícího lékaře.

- a. Nádor by měl být považován za p16 pozitivní, pokud vykazuje nukleární a cytoplazmatickou expresi o střední až silné intenzitě min. v 70 % nádorových buněk (obr. 1). Pokud dlaždicobuněčný karcinom této cut-off hodnoty nedosahuje, je považován za p16 negativní (obr. 2).
- b. Výsledek vyšetření by patolog měl uvést ve výsledkovém protokolu.
- c. Prohlášení ASCO:
 - I. Malá frakce orofaryngeálních tumorů s overexpresí p16 není podmíněna virem HPV. V případě pochybností by měla být pro zkušené patology dostupná doplňková vyšetření [36].
 - II. Pokud jsou klinické znaky konzistentní s etiologií HPV, je žádoucí provést více specifické testy na přítomnost HR-HPV, a to i za situace, kdy vzorky tkání nedosahují doporučených hodnot [36].
- III. Není doporučeno rutinně testovat HR-HPV u pacientů s jiným než dlaždicobuněčným karcinomem orofaryngu.
 - a. Prohlášení ASCO:
 - I. Testování HPV je žádoucí u nízké diferencovaných tumorů a v případě pochybností, zda se jedná o tumor dlaždicobuněčný (např. neuroendokrinní tumor) [36].
- IV. Není doporučeno rutinně testovat HR-HPV u pacientů s karcinomem mimo orofarynx.
- V. Testování na přítomnost HR-HPV by mělo být provedeno u metastáz do lymfatických uzlin v oblasti II/III při neznámém primárním origu. Doporučeným vyšetřením je IHC detekce p16.
 - a. U p16 pozitivních případů, které vykazují keratinizaci a/nebo se jedná o metastatické postižení mimo oblast II/III, by mělo být provedeno doplňkové vyšetření HR-HPV.
 - b. Prohlášení ASCO:
 - I. V takovýchto případech IHC detekce p16 nemusí být dostačující. Další doplňková vy-

šetření by měla být provedena na základě uvážení patologa či ošetřujícího lékaře. ASCO doporučuje detekci HPV u dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku s neznámým primárním origem nezávisle na keratinizaci [36].

- VI. Při odběru tkání z nádorů hlavy a krku metodou tenkojehlové aspirace by mělo být provedeno testování na přítomnost HR-HPV u pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem orofaryngu, u kterých nebyl vyšetřen HPV status, u pacientů se suspektním dlaždicobuněčným karcinomem orofaryngu nebo metastatickým dlaždicobuněčným karcinomem nejasného origa.
 - a. Prohlášení ASCO:
 - I. Neexistují doporučení v metodologii pro testování HR-HPV u vzorků získaných metodou tenkojehlové aspirace. V případě, kdy výsledek testování HR-HPV vyjde negativní, by mělo být vyšetření provedeno na tkáňových vzorcích, jakmile jsou dostupné. Pokud patolog provádí IHC vyšetření na expresi p16 u cytologických vzorků, měl by současně ověřit kritéria (např. cut-off hodnotu) pro pozitivní výsledek [36].
 - II. V takovýchto případech IHC vyšetření nemusí být dostačující. Další doplňková vyšetření by měla být provedena na základě uvážení patologa či ošetřujícího lékaře. ASCO doporučuje v případě IHC detekce p16 cut-off hodnotu 70 % u pacientů se známým dlaždicobuněčným karcinomem orofaryngu [36].
- VII. Není doporučeno rutinně testovat LR-HPV u pacientů s karcinomem hlavy a krku.
- VIII. Není doporučeno opakovat testování na HR-HPV u pacientů s lokální či regionální recidivou či u pacientů se vzdálenými metastázami, pokud byl stanoven HPV status u primárního nádoru.
 - a. V případě diagnostických rozpaků, zdali se jedná o recidivu, či

o nový primární dlaždicobuněčný karcinom, je možné provést test na průkaz HR-HPV.

- IX. Není doporučeno uvádět histopatologický grading ve výsledkovém protokolu.
- X. Kouření by nemělo ovlivnit strategii v testování HR-HPV.

Závěr

HPV asociované karcinomy orofaryngu budou v blízké budoucnosti se svou narůstající incidencí a dobrými výsledky deeskalačních studií nadále velmi aktuálním tématem. Postupem času se bude klinická praxe na základě pozitivních výsledků klinických studií jistě měnit. Rutinní stanovení HPV asociace v případě dlaždicobuněčných, popř. nediferencovaných karcinomů orofaryngu či neznámého prima v oblasti hlavy a krku by mělo být proto v dnešní době standardem na každém pracovišti zabývajícím se léčbou těchto malignit.

Literatura

1. Hardisson D. Molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260(9): 502–508. doi: 10.1007/s00405-003-0581-3.
2. Martín-Hernán F, Sánchez-Hernández JG, Cano J et al. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18(3): e439–e444. doi: 10.4317/medoral.18419.
3. 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.
4. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007; 110(7): 1429–1435. doi: 10.1002/cncr.22963.
5. 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.
6. Näsman A, Nordfors C, Holzhauser S et al. Incidence of human papillomavirus positive tonsillar and base of tongue carcinoma: a stabilisation of an epidemic of viral induced carcinoma? *Eur J Cancer* 2015; 51(1): 55–61. doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.016.
7. Ramquist T, Dalianis T. An epidemic of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC) due to human papillomavirus (HPV) infection and aspects of treatment and prevention. *Anticancer Res* 2011; 31(5): 1515–1519.
8. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(6): 761–770. doi: 10.6004/jcn.2017.0101.
9. 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.

10. Münger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 2002; 89(2): 213–228.
11. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013; 31(36): 4550–4559. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870.
12. Husain N, Neyaz A. Human papillomavirus associated head and neck squamous cell carcinoma: controversies and new concepts. *J Oral Biol Craniofac Res* 2017; 7(3): 198–205. doi: 10.1016/j.jobcr.2017.08.003.
13. Jung AC, Briolat J, Millon R et al. Biological and clinical relevance of transcriptionally active human papillomavirus (HPV) infection in oropharynx squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 126(8): 1882–1894. doi: 10.1002/ijc.24911.
14. Straetmans MJAA, Olthof N, Mooren J et al. Human papillomavirus reduces the prognostic value of nodal involvement in tonsillar squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 2009; 119(10): 1951–1957. doi: 10.1002/lary.20593.
15. El-Naggar AK, Westra WH. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. *Head Neck* 2012; 34(4): 459–461. doi: 10.1002/hed.21974.
16. Sellers WR, Rodgers JW, Kaelin WG. A potent trans-repression domain in the retinoblastoma protein induces a cell cycle arrest when bound to E2F sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(25): 11544–11548. doi: 10.1073/pnas.92.25.11544.
17. Witkiewicz AK, Knudsen KE, Dicker AP et al. The meaning of p16(ink4a) expression in tumors: functional significance, clinical associations and future developments. *Cell Cycle* 2011; 10(15): 2497–2503. doi: 10.4161/cc.10.15.16776.
18. Münger K, Werness BA, Dyson N et al. Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J* 1989; 8(13): 4099–4105.
19. Takeuchi S, Takahashi A, Motoi N et al. Intrinsic cooperation between p16INK4a and p21Waf1/Cip1 in the onset of cellular senescence and tumor suppression in vivo. *Cancer Res* 2010; 70(22): 9381–9390. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0801.
20. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev* 1999; 13(12): 1501–1512. doi: 10.1101/gad.13.12.1501.
21. Jirawatnotai S, Hu Y, Michowski W et al. A function for cyclin D1 in DNA repair uncovered by protein interaction analyses in human cancers. *Nature* 2011; 474(7350): 230–234. doi: 10.1038/nature10155.
22. Dok R, Kalev P, Van Limbergen J et al. p16INK4a impairs homologous recombination-mediated DNA repair in human papillomavirus-positive head and neck tumors. *Cancer Res* 2014; 74(6): 1739–1751. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2479.
23. van Houten VM, Snijders PJ, van Den Brekel MW et al. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2001; 93(2): 232–235. doi: 10.1002/ijc.1313.
24. Shinohara S, Kikuchi M, Tona R et al. Prognostic impact of p16 and p53 expression in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44(3): 232–240. doi: 10.1093/jjco/hyt223.
25. Linde A, Lohaus F, Löck S et al. HPV status, cancer stem cell marker expression, hypoxia gene signatures and tumour volume identify good prognosis subgroups in patients with HNSCC after primary radiochemotherapy: a multicentre retrospective study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). *Radiother Oncol* 2016; 121(3): 364–373. doi: 10.1016/j.radonc.2016.11.008.
26. Gurin D, Slavik M, Hermanova M et al. Prognostic impact of combined immunoprofiles in oropharyngeal squamous cell carcinoma patients with respect to AJCC 8th edition. *J Oral Pathol Med* 2018; 47(9): 864–872. doi: 10.1111/jop.12772.
27. Slavik M, Shatokhina T, Sana J et al. Expression of CD44, EGFR, p16, and their mutual combinations in patients with head and neck cancer: impact on outcomes of intensity-modulated radiation therapy. *Head Neck* 2019; 41(4): 940–949. doi: 10.1002/hed.25533.
28. Stransky N, Egloff AM, Tward AD et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011; 333(6046): 1157–1160. doi: 10.1126/science.1208130.
29. 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.
30. Gildener-Leapman N, Lee J, Ferris RL. Tailored immunotherapy for HPV positive head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol* 2014; 50(9): 780–784. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.09.010.
31. Mirghani H, Amen F, Blanchard P et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer* 2015; 136(7): 1494–1503. doi: 10.1002/ijc.28847.
32. Shi W, Kato H, Perez-Ordóñez B. Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6213–6221. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1670.
33. Singhi AD, Westra WH. Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. *Cancer* 2010; 116(9): 2166–2173. doi: 10.1002/cncr.25033.
34. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer* 2007; 121(11): 2465–2472. doi: 10.1002/ijc.22980.
35. Sedghizadeh PP, Billington WD, Paxton D et al. Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2016; 54: 15–27. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.01.002.
36. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(31): 3152–3161. doi: 10.1200/JCO.18.00684.
37. Perrone F, Ghoghini A, Cortelazzi B et al. Isolating p16-positive/HPV-negative oropharyngeal cancer: an effort worth making. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(5): 774–777; author reply 777–778. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182116a45.
38. Ukpo OC, Flanagan JJ, Ma XJ et al. High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA detection by a novel in situ hybridization assay strongly correlates with p16 expression and patient outcomes in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(9): 1343–1350. doi: 10.1097/PAS.0b013e318220e59d.
39. Anonym. TCGA releases head and neck cancer data. *Cancer Discov* 2015; 5(4): 340–341. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2015-024.
40. Jordan RC, Linggen MW, Perez-Ordóñez B et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(7): 945–954. doi: 10.1097/PAS.0b013e318253a2d1.
41. Fonmarty D, Cheriére S, Fleury H et al. Study of the concordance between p16 immunohistochemistry and HPV-PCR genotyping for the viral diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015; 132(3): 135–139. doi: 10.1016/j.anorl.2015.01.003.
42. Lewis J, Ukpo OC, Ma XJ et al. Transcriptionally-active high-risk human papillomavirus is rare in oral cavity and laryngeal/hypopharyngeal squamous cell carcinomas—a tissue microarray study utilizing E6/E7 mRNA in situ hybridization. *Histopathology* 2012; 60(6): 982–991. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04169.x.
43. Bishop JA, Ma XJ, Wang H et al. Detection of transcriptionally active high-risk HPV in patients with head and neck squamous cell carcinoma as visualized by a novel E6/E7 mRNA in situ hybridization method. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(12): 1874–1882. doi: 10.1097/PAS.0b013e318265fb2b.
44. Kerr DA, Arora KS, Mahadevan KK et al. Performance of a branch chain RNA in situ hybridization assay for the detection of high-risk human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(12): 1643–1652. doi: 10.1097/PAS.0000000000000516.
45. Mirghani H, Casiraghi O, Amen F et al. Diagnosis of HPV-driven head and neck cancer with a single test in routine clinical practice. *Mod Pathol* 2015; 28(12): 1518–1527. doi: 10.1038/modpathol.2015.113.
46. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz et al. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017; 140(5): 1186–1198. doi: 10.1002/ijc.30516.
47. Taberna M, Mena M, Pavón MA et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017; 28(10): 2386–2398. doi: 10.1093/annonc/mdx304.
48. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(2): 122–137. doi: 10.3322/caac.21389.
49. Goodman MT, Saraiya M, Thompson TD et al. Human papillomavirus genotype and oropharynx cancer survival in the United States of America. *Eur J Cancer* 2015; 51(18): 2759–2767. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.005.
50. Castellsagué X, Alemany L, Quer M et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(6): djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403.
51. Lacey MJ, Anson JR, Klingelutz AJ et al. Human papillomavirus (HPV) type 18 induces extended growth in primary human cervical, tonsillar, or foreskin keratinocytes more effectively than other high-risk mucosal HPVs. *J Virol* 2009; 83(22): 11784–11794. doi: 10.1128/JVI.01370-09.
52. Arends MJ, Wyllie AH, Bird CC. Human papillomavirus type 18 is associated with less apoptosis in fibroblast tumours than human papillomavirus type 16. *Br J Cancer* 1995; 72(3): 646–649. doi: 10.1038/bjc.1995.388.
53. Villa LL, Schlegel R. Differences in transformation activity between HPV-18 and HPV-16 map to the viral LCR-E6-E7 region. *Viral* 1991; 181(1): 374–377. doi: 10.1016/0042-6822(91)90507-8.
54. Bratman SV, Bruce JP, O'Sullivan B et al. Human papillomavirus genotype association with survival in head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Oncol* 2016; 2(6): 823–826. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6587.
55. Varier I, Keeley BR, Krupar R et al. Clinical characteristics and outcomes of oropharyngeal carcinoma related to high-risk non-human papillomavirus16 viral subtypes. *Head Neck* 2016; 38(9): 1330–1337. doi: 10.1002/hed.24442.
56. Mazul AL, Rodríguez-Ormaza N, Taylor JM et al. Prognostic significance of non-HPV16 genotypes in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016; 61: 98–103. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.08.019.
57. Rietbergen MM, Brakenhoff RH, Bloemena E et al. Human papillomavirus detection and comorbidity: critical issues in selection of patients with oropharyngeal cancer for treatment De-escalation trials. *Ann Oncol* 2013; 24(11): 2740–2745. doi: 10.1093/annonc/mdt319.

58. 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.
59. Lewis JS Jr, Khan RA, Masand RP et al. Recognition of nonkeratinizing morphology in oropharyngeal squamous cell carcinoma – a prospective cohort and interobserver variability study. *Histopathology* 2012; 60(3): 427–436. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04092.x.
60. Lewis JS Jr, Scantlebury JB, Luo J et al. Tumor cell anaplasia and multinucleation are predictors of disease recurrence in oropharyngeal squamous cell carcinoma, including among just the human papillomavirus-related cancers. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(7): 1036–1046. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182583678.
61. Amin MB, Edge S, Greene F et al (eds). *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Springer International Publishing 2017.
62. Goldenberg D, Begum S, Westra WH et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: an HPV-associated phenomenon. *Head Neck* 2008; 30(7): 898–903. doi: 10.1002/hed.20796.
63. Malm IJ, Fan CJ, Yin LX et al. Evaluation of proposed staging systems for human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2017; 123(10): 1768–1777. doi: 10.1002/cncr.30512.
64. Smitha T, Dinakaran A. Modifications and recent updates in the 8th edition of tumor node metastasis staging pertaining to oropharynx and oral cavity. *J Oral Maxillofac Pathol* 2018; 22(1): 6–8. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_59_18.
65. Keane FK, Chen YH, Tishler RB et al. Population-based validation of the recursive partitioning analysis-based staging system for oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2016; 38(10): 1530–1538. doi: 10.1002/hed.24470.
66. Edge SB, American Joint Committee on Cancer (ed). *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer 2010.
67. 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.
68. Huang SH, Xu W, Waldron J et al. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol* 2015; 33(8): 836–845. doi: 10.1200/JCO.2014.58.6412.
69. Mizumachi T, Homma A, Sakashita T et al. Confirmation of the eighth edition of the AJCC/UICC TNM staging system for HPV-mediated oropharyngeal cancer in Japan. *International J Clin Oncol* 2017; 22(4): 682–689. doi: 10.1007/s10147-017-1107-0.
70. Ward MJ, Mellows T, Harris S et al. Staging and treatment of oropharyngeal cancer in the human papillomavirus era. *Head Neck* 2015; 37(7): 1002–1013. doi: 10.1002/hed.23697.
71. O'Sullivan B, Huang SH, Su J et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 440–451. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4.
72. Würdemann N, Wagner S, Sharma SJ et al. Prognostic impact of AJCC/UICC 8th edition New Staging rules in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Front Oncol* 2017; 7: 129. doi: 10.3389/fonc.2017.00129.
73. Zhan KY, Eskander A, Kang SY et al. Appraisal of the AJCC 8th edition pathologic staging modifications for HPV-positive oropharyngeal cancer, a study of the National Cancer Data Base. *Oral Oncol* 2017; 73: 152–159. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.08.020.
74. Panwar A, Interval E, Lydiatt WM. Emergence of a novel staging system for oropharyngeal squamous cell carcinoma based on HPV status. *Oncology (Williston Park)* 2017; 31(12): e33–e40.
75. Haughey BH, Sinha P, Kallogjeri D et al. Pathology-based staging for HPV-positive squamous carcinoma of the oropharynx. *Oral Oncol* 2016; 62: 11–19. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.09.004.
76. Sinha P, Kallogjeri D, Gay H et al. High metastatic node number, not extracapsular spread or N-classification is a node-related prognosticator in transorally-resected, neck-dissected p16-positive oropharynx cancer. *Oral Oncol* 2015; 51(5): 514–520. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.02.098.
77. Hobelmann KC, Topf MC, Bar-Ad V et al. AJCC-8ed nodal staging does not predict outcomes in surgically managed HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2018; 82: 138–143. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.05.016.
78. Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142(5): 559–597. doi: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.

Vliv mikrobiomu na vznik a vývoj kolorektálního karcinomu

Role of the Microbiome in the Formation and Development of Colorectal Cancer

Zwinsová B., Brychtová V., Hrivňáková M., Zdražilová-Dubská L., Bencsiková B., Šefr R., Nenutil R., Videňská P., Budinská E.

Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Kolorektální karcinom je velice heterogenní onemocnění z klinického, histopatologického i molekulárního hlediska. Detailní charakterizace této heterogenity a její vliv na patologii tohoto onemocnění je nezbytným krokem k lepší stratifikaci pacientů a vývoji nových léčebných postupů. V posledních dvou desetiletích se pozornost vědců zaměřovala na studium molekulárních nádorových procesů pro prediktivní, diagnostické a prognostické účely. Avšak i přes veškeré úsilí jsou existující molekulární prediktivní a prognostické testy aplikovatelné pouze pro menší specifické skupiny pacientů a spíše pomáhají při rozhodování o nasazení specializované cílené biologické léčby, než by předpovídaly její úspěšnost. Samotné molekulární profilování není schopné zachytit řadu dalších faktorů významně ovlivňujících růst a agresivitu nádoru. Mezi tyto aspekty patří i mikroprostředí nádoru, jehož nejméně prostudovanou částí je střevní mikrobiom – specifické společenství všech komenzálních, symbiotických a patogenních mikroorganismů. Střevní mikrobiom hraje klíčovou roli u řady onemocnění, jako je např. Crohnova choroba, diabetes II. typu a obezita a podle nejnovějších studií může dlouhodobá dysbióza střevní mikroflóry ovlivňovat i vznik a další vývoj kolorektálního karcinomu, jeho agresivitu nebo úspěšnost léčby. **Závěr:** Tato přehledová studie sumarizuje dosavadní poznatky studia střevního mikrobiomu u kolorektálního karcinomu, vč. různých mechanismů, jakými střevní mikrobiom ovlivňuje poškození stěny střeva a tím se může podílet na vzniku a progresi kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova

kolorektální karcinom – heterogenita – střevní mikrobiom – dysbióza

Summary

Background: The clinical, histopathological, and molecular characteristics of colorectal cancer vary considerably. Factors associated with the heterogeneity of this disease and with understanding the effects of heterogeneity on disease progression and response to therapy are critical for the better stratification of patients and the development of new therapeutic methods. Although studies have focused mainly on tumor molecular profiling, current molecular predictive and prognostic factors are relevant to specific groups of colorectal cancer patients and are mostly used to predict the applicability of targeted biological agents rather than to predict their benefits. Molecular profiling fails to capture aspects important for tumor growth and aggressiveness, including the tumor microenvironment. The gut microbiome, consisting of specific communities of all commensal, symbiotic, and pathogenic microorganisms, has been shown to have a significant impact on the development of many diseases, including Crohn's disease, type II diabetes, and obesity. Recent studies have indicated that long-term dysbiosis of the intestinal microflora can influence the development and progression of colorectal cancer, as well as tumor aggressiveness and response to treatment. **Conclusion:** This review article summarizes current knowledge of the gut microbiome in colorectal cancer, including the various mechanisms by which the gut microbiome affects the intestinal wall, thereby contributing to the development and progression of colorectal cancer.

Key words

colorectal cancer – heterogeneity – gut microbiome – dysbiosis

Tato práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky (projekt AZV 16-31966A), projektem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky – NPU I – LO1413 a Ministerstva zdravotnictví České republiky – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by Ministry of Health of the Czech Republic (project AZV 16-31966A), project of Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic – NPU I – LO1413 a Ministry of Health of the Czech Republic – RVO (MMCI, 00209805).

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

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

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

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



Mgr. Eva Budinská, Ph.D.

Regionální centrum aplikované molekulární onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: eva.budinska@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 4. 2019

Přijato/Accepted: 17. 6. 2019

doi: 10.14735/amko2019261

Úvod

Zhoubný novotvar tlustého střeva a konečníku (colorectal cancer – CRC) je vysoce heterogenní onemocnění, kterému v celosvětovém měřítku patří druhá (ženy) a třetí (muži) příčka v incidenci nádorových onemocnění [1]. V ČR se jedná o jednu z nejčastějších onkologických diagnóz a celosvětově má ČR šestou nejvyšší incidenci CRC [2]. V etiologii tohoto onemocnění hrají významnou roli environmentální vlivy, jako jsou stravovací návyky, konzumace alkoholu a kouření a také rizikové faktory, jako je věk, rodinná anamnéza, chronická zánětlivá onemocnění trávicího traktu a přítomnost polypů tlustého střeva. Přestože incidence CRC aktuálně zaznamenává ve vyspělých zemích mírný pokles především díky zavedení preventivních a screeningových programů [3], jedná se stále o onemocnění s komplikovanou léčbou a vysokou úmrtností. Důvodem je vysoká heterogenita tohoto onemocnění, a to jak interindividuální, tak heterogenita samotného nádoru jediného pacienta. Nádorová heterogenita CRC zahrnuje rozdíly na úrovni fenotypu nádorových buněk (jak morfologické, tak molekulární) a jejich interakci s nádorovým mikroprostedím projevující se přítomností buněk nenádorové tkáně (tzv. stromální reakce), variabilní infiltrací buňkami imunitního systému a – jak naznačují nejnovější výzkumy – také přítomností bakterií v samotném nádoru nebo na jeho povrchu z lumenální strany tlustého střeva. Posledních 15 let se vědecký výzkum prognostických a prediktivních markerů CRC (a nádorového onemocnění obecně) zaměřoval zejména na molekulární profilování nádorových buněk a hodnocení faktorů nádorového mikroprostedí. Výsledky tohoto úsilí vedly k zavedení několika molekulárních biomarkerů, které v kombinaci se standardně používanými klinickými proměnnými slouží k individualizaci léčby. Jako příklad můžeme uvést stanovení mikrosatelitové nestability jako pozitivního prognostického markeru při indikaci adjuvantní chemoterapie na bázi 5-fluoruracilu u II. klinického stadia CRC nebo testování mutací genů *KRAS*, *NRAS* a *BRAF* při indikaci léčby metastatického CRC terapeutickými monoklonálními

protilátkami cílenými proti receptoru pro epidermální růstový faktor [4]. Dále existuje několik vícegenových prognostických panelů určených pro predikci relapsu u časných stadií CRC jako Onco-type DX Colon Recurrence Score Test [5] a ColoPrint [6], které byly validovány retrospektivně v rámci řady klinických studií [7]. Jejich využití v klinické praxi však není rutinní, protože tyto testy nepředkují benefit adjuvantní chemoterapie. Podobně je na tom prognostický nástroj Immunoscore® [8] založený na kvantifikaci tumor-infiltrujících T buněk v parafinových řezech, který demonstruje význam složení nádorového mikroprostedí pro agresivitu CRC. Ve snaze blíže charakterizovat molekulární procesy CRC se pozornost zaměřila na definici molekulárních podtypů a v roce 2013 bylo publikováno několik klasifikačních systémů vycházejících z transkriptomických profilů CRC [9–12], které byly následně sjednoceny v koordinovaném úsilí za definice konsenzuálních molekulárních podtypů (consensual molecular subtypes – CMS) CRC s rozdílnou genovou expresí a silnou prognostickou hodnotou [13]. V roce 2017 pak byl navržen alternativní systém klasifikace CRC, Current Research Information System [14], založený na transkripčních profilech čisté populace nádorových buněk (bez nádorového stromatu). Oba systémy se vzájemně doplňují, ale neposkytují dostatečná kritéria, která by pomohla s nastavením specifické léčby na míru pacienta. Po 15 letech molekulárních výzkumů v oblasti CRC jsme tedy ještě stále vzdáleni svatému grálu personalizované medicíny. Jedním z pomyslných chybějících střípků mozaiky heterogenity CRC může být právě střevní mikrobiom, který, jak se ukazuje, má významný vliv na vznik a vývoj CRC.

Střevní mikrobiom

Lidské tělo je osídleno řádově triliony symbiotických mikroorganismů vyskytujících se např. v trávicím traktu, na kůži, sliznici dutiny ústní a slinách, spojivce, dýchacích cestách, urogenitálním systému a dalších [15]. Pojem mikrobiom označuje specifické společenství všech komenzálních, symbiotických i patogenních mikroorganismů v hostitelském organi-

zmu a jejich genom. Patří sem bakterie, viry, archea a některé eukaryotní organismy (prvoci, plísňe a kvasinky). Každý člověk hostí více mikroorganismů, než je počet jeho vlastních buněk, a také genetická informace lidského mikrobiomu je několikanásobně větší než genetická informace samotného člověka [16–18]. Z hlediska zdraví je nejvýznamnější mikrobiom tlustého střeva, zejména bakterie, které se podílejí na metabolismu komplexních složek potravy, které by jinak nebylo možné využít v přeměně na energii, dále na syntéze esenciálních i nesenciálních aminokyselin, enzymů a vitaminů (vitamin K, B12, kyselina listová), mohou neutralizovat potenciálně karcinogenní sloučeniny [19], anebo naopak škodlivé sloučeniny produkovat [20]. Významnými metabolity jsou např. mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short chain fatty acids – SCFA), které slouží jako zdroj energie nejen pro kolonocyty, ale i pro ostatní buňky a orgány [21]. Střevní mikrobiom tak ovlivňuje i morfologii střeva – architekturu sliznice, množství a složení hlenu, prokrvenost a proliferaci epitelálních buněk [22]. V posledních letech se studium střevního mikrobiomu orientuje zejména na jeho interakci s imunitním systémem, která je důležitá obzvláště v období po narození, kdy se významně podílí na vývoji imunity. Pokud nedojde ke správnému vývoji imunitní reakce, dochází k vývoji alergií či autoimunitních chorob. Interakce mezi mikrobiomem a imunitním systémem později napomáhá k rovnováze mezi eliminací patogenů napadajících trávicí trakt a udržením tolerance ke zdravé tkáni střeva [23,24]. Složení střevního mikrobiomu se nejvíce mění od narození přibližně do 3 let věku [25]. V pozdějším věku je složení mikrobiomu stabilní, pokud není narušena jeho rovnováha a nedojde k prudkému snížení diversity mikrobiomu nebo dominanci bakterií, které nepatří mezi přínosné komenzální zástupce. Tento nerovnovážený stav mikrobiomu nazýváme dysbióza a může být vyvolán např. léčbou antibiotiky, nevhodnou stravou nebo onemocněním. Dysbióza je spojována s vývojem různých chronických a autoimunitních chorob, jako je např. Crohnova choroba, diabetes II. typu, obezita apod. [26].

Střevní mikrobiom je tvořen zejména striktně anaerobními kmeny bakterií, které převažují nad bakteriemi fakultativně anaerobními a aerobními. Protože je velice obtížné tyto bakterie charakterizovat klasickými kultivačními metodami, jejich podrobnější studium umožnil až vývoj molekulárních metod. Vzhledem k velkému množství genetických informací se ve studiu mikrobiomu nejvíce uplatňují sekvenační techniky nové generace, které umožňují číst velké množství genetických informací najednou, a tak identifikovat složení a funkci mikrobiomu. Nejrozšířenější je stále analýza bakteriálního složení pomocí genu kódujícího 16S ribozomální ribonukleové kyseliny (rRNA) se specifickými oblastmi pro jednotlivé bakterie a analýza funkce mikrobiomu pomocí celometagenomového sekvenování [27].

Složení mikrobiomu a abundance jednotlivých bakteriálních taxonů odráží fyziologické rozdíly jednotlivých částí gastrointestinálního traktu, a není tedy ve střevním lumen rovnoměrné. Nejvíce bakterií se nachází v tlustém střevě, kde dochází k významnému rozkladu zbytků tráveniny bakteriemi. U zdravého člověka jsou z více než 90 % dominujícími bakteriálními kmeny gram-pozitivní *Firmicutes* a gram-negativní *Bacteroidetes* [28,29], jejichž poměr se významně interindividuálně liší [30]. Mezi další významně zastoupené kmeny patří *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* a *Proteobacteria* [31,32]. Na úrovni řádů jsou dominujícími sacharolytické *Bacteroidales* (kmen *Bacteroidetes*) a *Clostridiales* (kmen *Firmicutes*).

Dopad složení střevního mikrobiomu na zdraví člověka je studován zejména porovnáním složení mikrobiomu u nemocných a zdravých jedinců. Rozsáhlé populační studie jako US National Institute of Health Human Microbiome Project [18] nebo European Metagenomics of the Human Intestinal Tract project [33] ukazují, že ve složení střevního mikrobiomu existuje velká variabilita jak mezi etniky, tak i jedinci, a není proto jednoduché definovat složení „zdravého“ mikrobiomu. Snaha o stratifikaci mikrobiomu vyústila v roce 2011 v definování tří základních enterotypů lišících se dominancí jednoho z bakteriálních

druhů – *Bacteroides*, *Prevotella* a *Ruminococcus* [34]. Navazující práce ukázaly, že řazení jedinců do enterotypů je velice závislé na použité metodice a není dostatečně ostře vymezené. Nicméně budoucí studie založené na velkých datových souborech s normovanou metodikou mohou tuto problematiku posunout k využití v léčbě a diagnostice nejenom střevních onemocnění [35].

Mikrobiom a kolorektální karcinom

Střevní mikrobiom může, ať už v podobě individuálních bakteriálních zástupců, nebo spolupůsobením mikrobiální komunity, potencovat nebo zmírňovat riziko vzniku CRC. Řada publikací ukazuje, že dysbióza střevní mikroflóry anebo poškození stěny střeva v důsledku interakce mikrobiomu s buňkami imunitního systému hostitele může ovlivňovat rozvoj zánětlivých a nádorových onemocnění střeva, progresi nádorů [36,37] a jejich odpověď na léčbu [38,39]. Bakterie a jejich produkty se mohou podílet na vzniku nebo progresi sporadického CRC řadou různých mechanismů, jako je indukce prozánětlivých a prokarcinogenních drah v epiteliálních buňkách, produkce genotoxinů a reaktivních forem kyslíku [40,41] nebo metabolická přeměna prokarcinogenních výživových faktorů na karcinogeny [42]. Za významný rizikový faktor vzniku nádorových onemocnění střeva je považována zánětlivá reakce ve střevním epitelu, která může být způsobena dlouhodobou dysbiózou a působením patogeních nebo oportunně (podmíněně) patogenních bakterií [43–45].

Zdravý střevní epitel má řadu obranných mechanismů pro boj s mikrobiálními narušiteli. Patří sem hlenová vrstva a udržování epiteliální integrity zamezující vniku mikroorganismů, rychlá přeměna epiteliálních buněk, a tedy odstraňování buněk infikovaných, autofagie a vrozená imunitní odpověď. Neméně důležitá je také ochranná funkce komenzálních bakterií, které svojí přítomností na sliznici za normálních okolností zabraňují průniku patogenů nebo jejich produktů. Nicméně mnoho bakteriálních patogenů vyvinulo téměř dokonalé infekční strategie, kterými tyto

obranné mechanismy obcházejí. Během svého působení vylučují různé toxiny a efekторы, kterými mohou ovlivňovat hostitelské buněčné funkce a využívat je pro svoje přežití. Zároveň udržují rovnováhu v narušené epiteliální bariéře tak, aby ji mohli kolonizovat dlouhodobě [46]. Vedle patogenních bakterií mohou svými metabolity přispívat ke vzniku CRC také bakterie primárně nepatogenní, jejichž prokarcinogenní potenciál může být umocněn poškozením střevní sliznice následkem zranění nebo infekce [46]. Všechny mechanismy, kterými střevní mikrobiom jako celek přispívá k udržení zdravého prostředí, nebo naopak rozvoji patologických stavů vč. tumorigeneze v mikrobiálně bohatém a imunologicky komplexním prostředí střeva, ovšem stále nejsou zcela objasněny.

Látky, kterými bakterie negativně působí na buňky epitelu nebo imunitní buňky hostitele, mají cyklomodulační (buněčný cyklus ovlivňující) nebo genotoxický účinek. V důsledku toho může u epiteliálních buněk docházet k poškození deoxyribonukleové kyseliny (DNA), akumulaci mutací a nekontrolované proliferaci. Produkty bakterií se mohou podílet na zastavení dělení imunitních buněk, čímž prakticky umožní sobě i nádorovým buňkám uniknout imunitní odpovědi. Z tohoto pohledu se jeví pro vznik CRC jako nejvýznamnější enterotoxické kmeny *Escherichia coli*, které produkují hned čtyři skupiny cyklomodulinů – cytotoxický nekrotizující faktor (CNF), faktor inhibující buněčný cyklus (Cif), cytoletální distendující toxin (CDT) a kolibaktin, který má také genotoxické účinky. CDT a Cif a kolibaktin inhibují proliferaci, CNF zase proliferaci spouští. CDT kromě enteropatogenních kmenů *E. coli* produkují také *Shigella dysenteriae*, *Campylobacter* spp., *Salmonella typhi*, *Haemophilus ducreyi* nebo *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [47]. Enterotoxické kmeny *Bacteroides fragilis* produkují toxin ze skupiny metaloproteáz, který narušuje spojení střevních epiteliálních buněk štěpením transmembránového proteinu E-cadherinu [48–50]. Degradace E-cadherinu má za následek aktivaci β -kateninové signální dráhy v buňkách epitelu, což způsobuje jejich

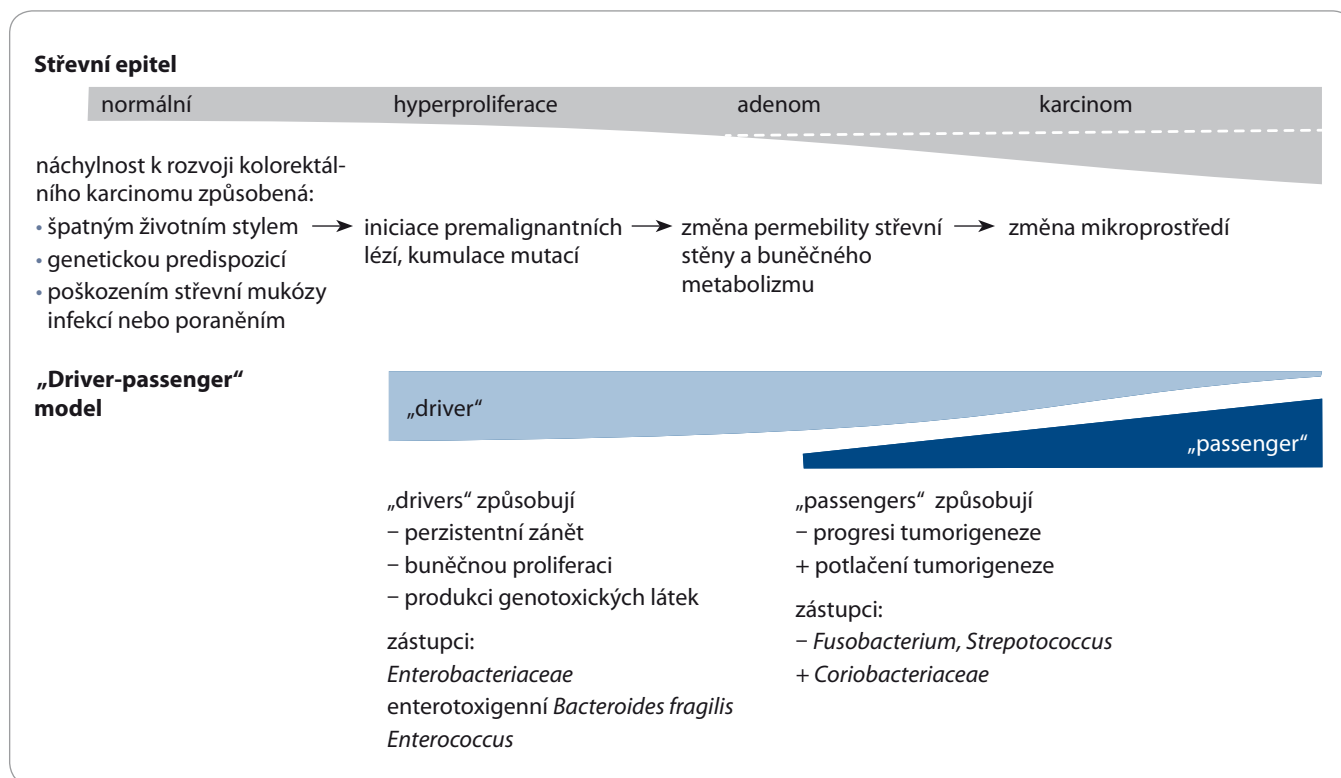


Schéma 1. Bakteriální „driver-passenger“ model.

zvýšenou proliferaci. Je zajímavé, že enteropatogenní kmeny *E. coli* jsou také schopny dramaticky snížit expresi klíčových DNA mismatch-repair proteinů MSH2 a MLH1 [51], a mohou dokonce aktivovat senescentní buňky k produkci růstových faktorů, které ovlivňují nádorový růst [52]. Ke komenzálním bakteriím s prokarcinogenním účinkem patří např. *Enterococcus faecalis*, která může poškozovat DNA epiteliálních buněk svou produkcí extracelulárních superoxidů [53,54]. Sulfidogenní bakterie jako *Fusobacterium*, *Desulfovibrio* a *Bilophila wadsworthia* se mohou účastnit procesu nádorového bujení produkcí sirovodíku, jenž je známý svým genotoxickým účinkem [55].

Dalším faktorem, jak se mohou bakterie úspěšněji podílet na progresi procesu tumorigeneze, je tvorba biofilmu – homogenního nebo heterogenního společenstva mikroorganismů tvořícího vyšší strukturu obklopenou extracelulárními polymerními látkami, které mikroorganismy v biofilmu vylučují a chrání je tak před nepříznivými podmínkami a imunitou [56,57]. Bakterie schopné adherence na různé povrchy jsou tzv. pri-

mární kolonizátoři, ke kterým se později mohou připojit bakterie, které by jinak nebyly samotné adherence schopné – sekundární kolonizátoři [58,59]. Přítomnost biofilmu pozměňuje metabolismus v nádorové tkáni, produkci regulátorů buněčné proliferace a potenciálně ovlivňuje vývoj a progresi nádoru [60].

Bakteriální model „driver-passenger“

Známy model „adenom–karcinom“ vývoje CRC, který byl navržen Fearonem & Vogelsteinem [61], má svou paralelu i v bakteriálním působení na proces tumorigeneze. V modelu adenom–karcinom je pojem „driver–passenger“ běžně používán ve spojení s genovými mutacemi, přičemž „driver“ jsou mutace řídící, tedy zodpovědné za vznik a vývoj nádoru, a „passenger“ jsou mutace vzniklé sekundárně v procesu nádorového vývoje [62]. Tjalsma et al přišli s myšlenkou aplikace tohoto modelu na bakterie a vznik CRC. Hlavní myšlenka tohoto modelu je taková, že vznik a vývoj CRC je iniciován „driver“ bakteriemi, které svou aktivitou přímo nebo nepřímo způsobují poškození DNA a které v důsledku mohou přispívat k hromadění mutací

charakteristických pro adenomy a karcinomy a k procesu tumorigeneze [63]. Proces nádorového bujení pak mění lokální mikroprostředí, zvyšuje se propustnost střevní stěny a mění se buněčný metabolismus, což umožní uchycení a pomnožení oportunních „passenger“ bakterií. Změna mikroprostředí tedy způsobí, že patogenní bakteriální „drivery“ mohou být postupně nahrazeny „passenger“ bakteriemi, které buď dále podněcují, nebo naopak pozastaví proces tumorigeneze [63] (schéma 1).

Za bakteriální „drivery“ jsou tedy považovány střevní bakterie s prokarcinogenními vlastnostmi. Do této kategorie patří výše uvedené střevní patogenní bakterie. Jako bakteriální „passengers“ jsou definované ty střevní bakterie, které relativně málo kolonizují střeva zdravých lidí, ale dokážou se úspěšně množit v mikroprostředí nádoru. Mohou to být oportunní patogeny, komenzály nebo probiotické bakterie a podle toho může dojít buď k progresi, nebo potlačení tumorigeneze [63].

Tento model vznikl na základě řady studií, které porovnávají bakteriální složení ze stolice nebo stěrů střevní tkáně

Tab. 1. Aktuální přehled studií porovnávajících změny ve střevním mikrobiomu ve vzorcích stolice a stěrech nádorové tkáně.

↑ u CRC pacientů	↑ u adenomů	↑ u zdravých kontrol	Typ vzorku	Populace	Reference
Stolice					
<i>Enterococcus Faecalis</i>		<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>		20 CRC / 17 kontrol	Balamurugan et al, 2008 [95]
<i>Bacteroides, Prevotella</i>			stolice před kolonoskopií	60 CRC / 119 kontrol	Sobhani et al, 2011 [96]
<i>Porphyromonas, Escherichia/Shigella, Enterococcus, Streptococcus, Peptostreptococcus, Bacteroides fragilis</i>		<i>Bacteroides vulgatus, Bacteroides uniformis, Roseburia, butyrát produkující bakterie</i>	stolice před operací	46 CRC / 56 kontrol	Wang et al, 2012 [97]
<i>Peptostreptococcus, Mogibacterium, Anaerococcus, Slakia, Paraprevotella, Anaerotruncus, Collinsella, Desulfovibrio, Eubacterium, Porphyromonas</i>			stolice před operací	21 CRC / 22 kontrol	Chen et al, 2012 [98]
<i>Atopobium, Porphyromonas, Fusobacterium</i>		<i>Ruminococcus</i>		47 CRC / 94 kontrol	Ahn et al, 2013 [99]
<i>Fusobacterium, Bacteroides</i>		<i>Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia</i>		19 CRC / 20 kontrol	Wu et al, 2013 [100]
<i>Fusobacterium, Lachnospiraceae, Enterobacteriaceae, Porphyromonas</i>	<i>Ruminococcaceae, Clostridium, Pseudomonas, Porphyromonas</i>	<i>Blautia, Ruminococcus, Lachnospiraceae, Clostridium, Bacteroides, Clostridiales</i>	stolice 1–4 týdny po kolonoskopii	30 CRC / 30 adenom / 30 kontrol	Zackular et al, 2014 [64]
<i>Bacteroides, Fusobacterium, Alistipes, Escherichia, Parvimonas, Bilophila</i>		<i>Ruminococcus, Bifidobacterium, Streptococcus</i>		46 CRC / 63 kontrol	Feng et al, 2015 [101]
<i>Parvimonas micra, Solobacterium moorei, Peptostreptococcus stomatis</i>				137 CRC / 187 kontrol	Yu et al, 2017 [102]
Stěr z tkáně					
<i>Coriobacteriae, Roseburia, Fusobacterium, Faecalibacterium, butyrát produkující bakterie</i>		<i>Shigella, Citrobacter, Serratia, Salmonella</i>	odběr během operace	6 CRC / 6 kontrol	Marchesi et al, 2011 [103]
<i>Bacteroides</i>				22 CRC / 22 kontrol	Sobhani et al, 2011 [96]
<i>Bacteroides, Prevotella, Streptococcus, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Morganella, Porphyromonas</i>		<i>Lactobacillus, Roseburia, Pseudobutyvibrio</i>	odběr během operace	27 CRC / 27 střevní lumen	Chen et al, 2012 [98]
<i>Fusobacterium, Parvimonas, Gemella, Leptotrichia</i>	<i>Escherichia coli, Pseudomonas veronii, Lactococcus</i>		odběr během kolonoskopie	52 CRC / 47 adenom / 61 kontrol	Nakatsu et al, 2015 [104]
<i>Fusobacterium</i>			odběr během operace	55 CRC / 55 přilehlá zdravá tkáň	Viljoen et al, 2015 [71]
<i>Proteobacteria, Bacteroidetes</i>		<i>Enterococcus, Bacillus, Solibacillus</i>	odběr během kolonoskopie	31 adenom / 20 kontrol	Lu et al, 2016 [105]

CRC – kolorektální karcinom

u pacientů s CRC, adenomem a zdravých kontrol. V tab. 1 je uveden přehled aktuálních studií a jejich výsledků porovnávajících změny ve stolici a nádorové tkáni. Omezením těchto studií je, že neberou v úvahu možnou rozdílnost v mikrobiálním složení danou podtypy nádorů.

Studie porovnávající bakteriální složení stolice u pacientů s CRC, adenomem a zdravými kontrolami obvykle cílily na využití mikrobiomu stolice jakožto přídatného neinvazivního testu na CRC. V roce 2014 dva vědecké týmy nezávisle na sobě publikovaly studie pojednávající o možnosti využití mikrobiomu jako screeningového nástroje pro diagnostiku začínajícího CRC [64,65]. Oba týmy dospěly k závěru, že kombinací základních rizikových faktorů pro vznik CRC (body mass index, věk a rasa) a mikrobiálního složení stolice lze lépe odlišit skupiny pacientů s CRC, pacientů s adenomem a zdravých lidí.

Mikrobiom, klinické a molekulární proměnné

Další typ studií se zaměřuje na korelaci bakteriálního složení na povrchu nádorové tkáně nebo ve stolici pacientů s CRC s klinickými proměnnými ve snaze pochopit odlišnosti mezi různými podtypy nádorů a podchytit možné biologické pozadí jejich heterogenity.

Lokalizace primárního CRC se ukazuje jako významný klinický faktor, který ovlivňuje charakteristiku nádorů tlustého střeva, a to nejen histopatologickou, ale i molekulární [66]. Je známo, že proximální část střeva je odlišného embryonálního vývoje než jeho distální část [67] a s tím se pojí i rozdíl v cévním zásobování, v expresi antigenů a metabolismu glukózy, což má za následek odlišné osídlení bakteriemi i u zdravých jedinců [68]. Tento efekt se projevuje také ve významném rozdílu ve složení mikrobiomu mezi pravostrannými a levostrannými nádory tlustého střeva [68]. Proximální část zdravého střeva např. obsahuje větší počet bakterií než část distální [67], ale relativní prevalence dominantních rodů (*Lactococcus*, *Fusobacterium*, *Pseudomonas* a *Flavobacterium*) je v pravé a levé části zdravého střeva podobná. U nádorů je ovšem rod *Fuso-*

bacterium více zastoupen v levé, distální části tlustého střeva [68]. Zde je také více zastoupena bakterie *Escherichia-Shigella* (tyto dva druhy bakterií jsou natolik příbuzné, že je nelze od sebe odlišit), jejíž přítomnost může napomáhat rozvoji karcinogeneze, ale u zdravých jedinců její výskyt převažuje v proximální části. Bakterie rodu *Prevotella*, které jsou spojované se zvýšenou produkcí IL-17 ve střevní sliznici pacientů, dále pak *Selenomonas*, *Peptostreptococcus* a kmen *Firmicutes* jsou více zastoupeny v nádorech s proximální lokalizací CRC [68]. Rozdíl mezi pravostrannými a levostrannými nádory je i ve výskytu bakteriálního biofilmu. Ve studii Johnsona et al se biofilm vyskytoval v 89 % nádorových tkání a ve všech vzorcích polypů vyskytujících se pravostranně, zatímco u levostranných nádorů se vyskytoval pouze ve 12 % nádorů a v žádném polypu [60].

Další asociace byla nalezena mezi bakteriálním složením střevní mukózy a sporadickými CRC asociovanými s kolitidou, u nichž byl zaznamenán vyšší výskyt bakterií z čeledi *Enterobacteriaceae* a rodu *Sphingomonas* a nižší výskyt *Fusobacterium* a *Ruminococcus* v porovnání se sporadickými CRC neasociovanými s kolitidou [69].

Studii asociujících molekulární proměnné s mikrobiomem zatím není mnoho. Existují publikace, které porovnávají složení mikrobiomu mezi mikrosatelitně stabilními (MSS) CRC a nádory s mikrosatelitní nestabilitou (MSI). MSS nádory vykazují zvýšený výskyt *E. coli* produkující kolibaktin [70], zatímco MSI nádory zvýšený výskyt *Fusobacterium nucleatum* a *E. coli* neprodukující kolibaktin [70–72].

V roce 2017 první a zatím jediná výzkumná skupina publikovala výsledky korelace mikrobiomu s konsenzuálními molekulárními podtypy CRC [73]. Analýza bakteriálního složení proběhla cílenou sekvenací genu pro 16S rRNA z nádoru a zároveň zkoumáním RNA sekvencí samotného nádoru, které nebyly přiřazené k referenčnímu lidskému genomu. Validace pak proběhla pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce. Tímto způsobem byly identifikovány bakterie, které byly asociovány s konsenzuálními molekulárními podtypy CRC [13].

Zvýšený výskyt bakterií *Fusobacterium hwasooki* a *Porphyromonas gingivalis* je spojován s molekulárním podtypem CMS1 [73]. U tohoto podtypu se také ve větším množství vyskytovaly bakterie *Treponema denticola* a *Tannerella forsythia*, které se společně s *Porphyromonas gingivalis* podílejí na tvorbě již výše zmíněného biofilmu [74,75]. Druhý molekulární podtyp (CMS2 Canonical) obsahoval zvýšený výskyt bakterií *Selenomonas* a *Prevotella*. *Bacillus coagulans* je asociován s třetím molekulárním podtypem (CMS3 Metabolic). Tato studie je ovšem limitovaná malým množstvím vzorků (n = 34), na kterých byla analýza provedena, a faktem, že ani jeden vzorek nebyl zařazen do čtvrtého konsenzuálního podtypu (CMS4 Mesenchymal), který je navíc prognosticky nejvýznamnější [73].

Funkční studie bakterie *Fusobacterium nucleatum*

Často pozorované asociace zvýšeného výskytu bakterií *Fusobacterium nucleatum* ve stolici i nádorové tkáni u pacientů s CRC vedl k řadě následných detailnějších studií, a tak se z bakterie *F. nucleatum* stal zřejmě nejlépe popsáný druh tohoto bakteriálního rodu z pohledu CRC. Jedná se o bakterie podporující zánět, které se abundantly vyskytují ve střevním mikrobiomu pacientů se zánětlivým střevním onemocněním [76]. Přítomnost *F. nucleatum* podporuje expresi celé řady zánětlivých cytokinů, např. IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α [72–74]. *F. nucleatum* usnadňuje díky ojedinělým dvěma typům adherence spojení primárních a sekundárních kolonizátorů a podílí se tak výrazným způsobem na vzniku biofilmu [58]. Schopnost *F. nucleatum* zachytit se na střevní sliznici nebo do ní invadovat je závislá na formě adhezivního proteinu FadA, který umožňuje jejich přilnutí k epitelovým buňkám střevní sliznice. Současně dochází k sérii událostí, které vyústí ve stimulaci proliferace CRC buněk [77]. Kromě uvedeného dochází k snížení sekrece mucinů pohárkovými buňkami střeva jakožto hlavní složky slizniční ochrany střeva [78–81].

Vyšší výskyt *F. nucleatum* v nádorové tkáni koreluje s nižší infiltrací nádorových lézí T lymfocyty, vyšším stadiem onemocnění a horší prognózou

z důvodu vyšší agresivity těchto nádorů [72,82]. Zdá se, že jedním z důvodů, proč dochází k potlačování imunitní odpovědi organismu v místě nádorové léze napadené *F. nucleatum*, je skutečnost, že metabolity této bakterie jsou krátké peptidy a SCFA, které slouží jako chemoatraktant pro myeloidní supresorové buňky [83]. Je zajímavé, že výskyt *F. nucleatum* je spojován s molekulárním podtypem CRC, který je charakteristický vysokou MSI, mutací BRAF a s pravostannou anatomickou lokalizací [72,84], dále pak s hypermetylací MLH1 a vysokou metylací CpG (CIMP-H) [72].

V roce 2017 provedli Bullman et al [85] pokus na myších, jimž byl zaveden štěp pocházející z primárního CRC získaného od pacientů. Tyto myši byly následně léčeny antibiotiky s cílem snížit množství *F. nucleatum*. Následně bylo pozorováno zpomalení proliferace nádorových buněk a růstu nádoru [85].

Nedávno byl identifikován nový druh bakterie *Fusobacterium*, *Fusobacterium hwasookii*, která byla ve studiích založených na cílené sekvenaci 16S rRNA genu, která má menší přesnost určení do druhů, vždy určována jako *F. nucleatum* [86]. Na základě podobnosti v sekvencích *F. hwasookii* a *F. nucleatum* a výskytu vysoce konzervovaného genu *FadA* u *F. hwasookii* se zdá, že *F. hwasookii* má podobný význam v karcinogenezi jako *F. nucleatum*.

Mikrobiom a léčba kolorektálního karcinomu

Rovnováha mezi bakteriemi je důležitá pro ochranu sliznice střeva a změny vyvolané chemoterapií mohou zvyšovat riziko výskytu infekce. Chemoterapie i radiační léčba ovlivňuje složení střevního mikrobiomu a působí toxicky na střevní sliznici, čímž umožňuje vstup bakterií do vrstvy epitelu. Zwielehner et al [87] ukázali, že množství bakterií klesá u pacientů ihned po aplikování chemoterapie a k obnovení dochází po 5–9 dnech. Chemoterapie významně ovlivnila výskyt komenzálních bakterií z rodu *Bacteroides* a *Bifidobacteria* a potenciálních patogenů z rodu *Clostridium* skupina IV [87]. Přemnožení potenciálních patogenů, jako je např. *Clostridium difficile*, může vést u pacientů s ná-

dorovým onemocněním k závažným komplikacím [88,89].

Protinádorová léčba má vliv na složení mikrobiomu a i složení mikrobiomu může mít vliv na účinnost léčby. Studie na myších modelech odhalují, že střevní mikrobiom má vliv na úspěšnost chemoterapie tím, že ovlivňuje diferenciaci a funkci myeloidních buněk v mikroprostředí nádoru [38]. V této studii Goldszmid et al zkoumali vliv mikrobiomu na léčbu platinovými deriváty, jako je např. oxaliplatin nebo cisplatin. Tyto sloučeniny se vážou na DNA buněk, narušují její strukturu a tím inhibují syntézu a proliferaci proteinů a indukují apoptózu [90]. Oxaliplatin navíc indukuje imunogenní buněčnou smrt, která pak aktivuje protinádorovou imunitu zprostředkovanou T lymfocyty [91]. Léčebný efekt cisplatinu a oxaliplatinu byl mnohem nižší u myší léčených antibiotiky a bezmikrobních myší. U myší léčených antibiotiky se vytvořily sloučeniny platiny a DNA nádorových buněk na stejné úrovni jako u kontrolních myší, avšak již 48 hod po léčbě došlo k významnému poklesu cytotoxicity. Antibiotická léčba myší potlačila veškerou modifikaci genové exprese indukovanou oxaliplatinou [38].

Závěr

Interakce hostitel-mikrobiom se zvláštním důrazem na roli střevního mikrobiomu nejen v imunitní homeostáze a autoimunitních onemocněních, ale i ve spojení se vznikem nádorů bude velmi diskutovaným tématem následujících let. Poslední desetiletí ve výzkumu CRC bylo věnováno především studiu prognostických a prediktivních markerů na základě genové exprese. Nicméně tyto poznatky oproti standardním klinickým faktorům v porovnání s vynaloženým úsilím na jejich získání jen nepatrně zasáhly do klinické praxe. Vezmeme-li v potaz nejnovější znalosti o vlivu mikrobiomu na vznik a vývoj CRC, dá se předpokládat, že studium mikrobiomu může vést k lepšímu porozumění heterogenity CRC a přiblíží nás více k efektivní diagnostice a léčbě. Navíc se v posledních pár letech ukazuje, že nejen bakterie v nádoru, ale i bakterie na jeho povrchu tvořící bakteriální biofilm ovlivňují vývoj

CRC. Výsledky studií je však třeba interpretovat velmi opatrně, neboť výsledky jsou závislé na typu odběru, uchování vzorků a izolace bakteriální DNA ze vzorku [92–94].

Z klinického hlediska existuje několik rozdílných terapeutických přístupů, které by potenciálně mohly být použity jako prevence vzniku nádorových onemocnění, jako podpůrná terapie při léčbě nádorových onemocnění anebo ke zvýšení odpovědi na léčbu. Mezi tyto přístupy patří užívání probiotik a prebiotik, změna stravování nebo mikrobiální transplantace. Poslední z výše zmiňovaných ukazuje velmi slibné výsledky při léčbě infekce bakterií *Clostridium difficile* u lidí a je navrhovaná jako léčebný postup v případě idiopatických střevních zánětů a metabolických poruch [39].

Ačkoliv pozorujeme velký pokrok v oblasti výzkumu mikrobiomu, což dokazuje i rostoucí počet publikací na toto téma, stále existuje mnoho nezodpovězených otázek souvisejících s vlivem mikrobiomu na rozvoj CRC. V tomto směru zatím chybějí studie, které se na mikrobiom dívají ze širší perspektivy, vč. nádorového mikroprostředí a jeho klinické i molekulární heterogenity, a poskytl by tak komplexní náhled na vlivy vedoucí ke vzniku a vývoji CRC.

Literatura

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
2. Novotvary 2015. Ústav zdravotnických informací a statistik ČR. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2015>.
3. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut 2017; 66(4): 683–691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912.
4. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. World J Gastroenterol 2012; 18(37): 5171–5180. doi: 10.3748/wjg.v18.i37.5171.
5. Renfro LA, Zhang N, Lopatin M et al. Prospective evaluation of a 12-gene assay on patient treatment decisions and physician confidence in mismatch repair proficient stage IIA colon cancer. Clin Colorectal Cancer 2017; 16(1): 23–30. doi: 10.1016/j.clcc.2016.07.016.
6. Kopetz S, Tabernero J, Rosenberg R et al. Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence in stage II colorectal cancer patients more accurately than clinical factors. Oncologist 2015; 20(2): 127–133. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0325.
7. Sharif S, O'Connell MJ. Gene signatures in stage II colon cancer: a clinical review. Curr Colorectal Cancer Rep 2012; 8(3): 225–231. doi: 10.1007/s11888-012-0132-7.
8. Galon J, Pagès F, Marincola FM et al. Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force. J Transl Med 2012; 10: 205. doi: 10.1186/1479-5876-10-205.

9. Budinska E, Popovici V, Tejpar S et al. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol* 2013; 231(1): 63–76. doi: 10.1002/path.4212.
10. Dienstmann R, Guinney J, Delorenzi M et al. Colorectal cancer subtyping consortium (CRCSC) identification of a consensus of molecular subtypes. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 15): 3511–3511.
11. Marisa L, Reyniès A de, Duval A et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med* 2013; 10(5): e1001453. doi: 10.1371/journal.pmed.1001453.
12. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med* 2013; 19(5): 619–625. doi: 10.1038/nm.3175.
13. Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21(11): 1350–1356. doi: 10.1038/nm.3967.
14. Isella C, Brundu F, Bellomo SE et al. Selective analysis of cancer-cell intrinsic transcriptional traits defines novel clinically relevant subtypes of colorectal cancer. *Nat Commun* 2017; 8: 15107. doi: 10.1038/ncomms15107.
15. Li K, Bihan M, Yooseph S et al. Analyses of the microbial diversity across the human microbiome. *PLoS One* 2012; 7(6): e32118. doi: 10.1371/journal.pone.0032118.
16. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016; 14(8): e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
17. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016; 164(3): 337–340. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
18. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M et al. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature* 2007; 449(7164): 804–810. doi: 10.1038/nature06244.
19. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21(29): 8787–8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
20. Koeth RA, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19(5): 576–585. doi: 10.1038/nm.3145.
21. LeBlanc JG, Chain F, Martin R et al. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Factories* 2017; 16(1): 79. doi: 10.1186/s12934-017-0691-z.
22. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11(4): 227–238. doi: 10.1038/nrmicro2974.
23. Ho JT, Chan GC, Li JC. Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation. *BMC Immunol* 2015; 16: 21. doi: 10.1186/s12865-015-0083-2.
24. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes* 2012; 3(1): 4–14. doi: 10.4161/gmic.19320.
25. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET cohort. *Microbiome* 2017; 5(1): 4. doi: 10.1186/s40168-016-0213-y.
26. Jurjus A, Eid A, Al Kattar S et al. Inflammatory bowel disease, colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: the links. *BBA Clin* 2015; 5: 16–24. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.11.002.
27. Di Bella JM, Bao Y, Gloor GB et al. High throughput sequencing methods and analysis for microbiome research. *J Microbiol Methods* 2013; 95(3): 401–414. doi: 10.1016/j.mimet.2013.08.011.
28. Eckburg PB. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308(5728): 1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.
29. Galperin MY. Genome diversity of spore-forming firmicutes. *Microbiol Spectr* 2013; 1(2). doi: 10.1128/microbiol-spectrum.TBS-0015-2012.
30. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59–65. doi: 10.1038/nature08821.
31. Kang M, Martin A. Microbiome and colorectal cancer: unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development. *Semin Immunol* 2017; 32: 3–13. doi: 10.1016/j.smim.2017.04.003.
32. Serban DE. Gastrointestinal cancers: influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics. *Cancer Lett* 2014; 345(2): 258–270. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.013.
33. Ehrlich SD. MetaHIT: The European Union project on metagenomics of the human intestinal tract. In: Nelson KE (ed). *Metagenomics of the human body*. New York: Springer New York 2011: 307–316.
34. Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346): 174–180. doi: 10.1038/nature09944.
35. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 2018; 3(1): 8–16. doi: 10.1038/s41564-017-0072-8.
36. Chen J, Pitmon E, Wang K. Microbiome, inflammation and colorectal cancer. *Semin Immunol* 2017; 32: 43–53. doi: 10.1016/j.smim.2017.09.006.
37. Dulal S, Keku TO. Gut microbiome and colorectal adenomas. *Cancer J* 2014; 20(3): 225–231. doi: 10.1097/PPO.0000000000000050.
38. Goldszmid RS, Dzutsev A, Viaud S et al. Microbiota modulation of myeloid cells in cancer therapy. *Cancer Immunol Res* 2015; 3(2): 103–109. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0225.
39. Dzutsev A, Goldszmid RS, Viaud S et al. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *Eur J Immunol* 2015; 45(1): 17–3. doi: 10.1002/eji.201444972.
40. Lax AJ. Opinion: Bacterial toxins and cancer – a case to answer? *Nat Rev Microbiol* 2005; 3(4): 343–349. doi: 10.1038/nrmicro1130.
41. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology* 2015; 148(6): 1244–1260. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.035.
42. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P et al. Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res* 2014; 20(4): 859–867. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1343.
43. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M et al. Intestinal inflammation targets cancer – inducing activity of the microbiota. *Science* 2012; 338(6103): 120–123. doi: 10.1126/science.1224820.
44. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140(6): 883–899. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
45. Sun J, Kato I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Genes Dis* 2016; 3(2): 130–143. doi: 10.1016/j.gendis.2016.03.004.
46. Kim M, Ashida H, Ogawa M et al. Bacterial interactions with the host epithelium. *Cell Host Microbe* 2010; 8(1): 20–35. doi: 10.1016/j.chom.2010.06.006.
47. De Rycke J, Oswald E. Cytolethal distending toxin (CDT): a bacterial weapon to control host cell proliferation? *FEMS Microbiol Lett* 2001; 203(2): 141–148. doi: 10.1111/j.1574-6968.2001.tb10832.x.
48. Wu S, Lim KC, Huang J et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin cleaves the zonula adherens protein, E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(25): 14979–14984. doi: 10.1073/pnas.95.25.14979.
49. Wu S, Morin PJ, Maouyo D et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation. *Gastroenterology* 2003; 124(2): 392–400. doi: 10.1053/gast.2003.50047.
50. Sears CL, Geis AL, Housseau F. *Bacteroides fragilis* subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest* 2014; 124(10): 4166–4172. doi: 10.1172/JCI72334.
51. Maddocks ODK, Short AJ, Sonnenberg MS et al. Attaching and effacing *Escherichia coli* downregulate DNA mismatch repair protein in vitro and are associated with colorectal adenocarcinomas in humans. *PLoS One* 2009; 4(5): e5517. doi: 10.1371/journal.pone.0005517.
52. Coughnoux A, Dalmasso G, Martinez R et al. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut* 2014; 63(12): 1932–1942. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305257.
53. Wang X, Huycke MM. Extracellular superoxide production by *Enterococcus faecalis* promotes chromosomal instability in mammalian cells. *Gastroenterology* 2007; 132(2): 551–561. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.040.
54. Wang X, Allen TD, May RJ et al. *Enterococcus faecalis* induces aneuploidy and tetraploidy in colonic epithelial cells through a bystander effect. *Cancer Res* 2008; 68(23): 9909–9917. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1551.
55. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ et al. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent. *Mol Cancer Res* 2006; 4(1): 9–14. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0126.
56. Dejea CM, Fathi P, Craig JM et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science* 2018; 359(6375): 592–597. doi: 10.1126/science.aah3648.
57. Dickson I. Colorectal cancer: Bacterial biofilms and toxins prompt a perfect storm for colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(3): 129. doi: 10.1038/nrgastro.2018.16.
58. Kaplan CW, Lux R, Haake SK et al. The *Fusobacterium nucleatum* outer membrane protein RadD is an arginine-inhibitable adhesin required for inter-species adherence and the structured architecture of multispecies biofilm. *Mol Microbiol* 2009; 71(1): 35–47. doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06503.x.
59. Li S, Konstantinov SR, Smits R et al. Bacterial biofilms in colorectal cancer initiation and progression. *Trends Mol Med* 2017; 23(1): 18–30. doi: 10.1016/j.molmed.2016.11.004.
60. Johnson CH, Dejea CM, Edler D et al. Metabolism links bacterial biofilms and colon carcinogenesis. *Cell Metab* 2015; 21(6): 891–897. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.011.
61. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61(5): 759–767. doi: 10.1016/0092-8674(90)90186-i.
62. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993; 9(4): 138–141.
63. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR et al. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(8): 575–582. doi: 10.1038/nrmicro2819.
64. Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT et al. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev Res* 2014; 7(11): 1112–1121. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0129.
65. Zeller G, Tap J, Voigt AY et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol* 2014; 10: 766. doi: 10.15252/msb.20145645.
66. Richman S, Adlard J. Left and right sided large bowel cancer. *BMJ* 2002; 324(7343): 931–932. doi: 10.1136/bmj.324.7343.931.
67. Haglund HR, Søreide K. Cellular metabolism in colorectal carcinogenesis: influence of lifestyle, gut microbiome and metabolic pathways. *Cancer Lett* 2015; 356(2PtA): 273–280. doi: 10.1016/j.canlet.2014.02.026.

68. Gao Z, Guo B, Gao R et al. Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol* 2015; 6: 20. doi: 10.3389/fmicb.2015.00020.
69. Richard ML, Liguori G, Lamas B et al. Mucosa-associated microbiota dysbiosis in colitis associated cancer. *Gut Microbes* 2018; 9(2): 131–142. doi: 10.1080/19490976.2017.1379637.
70. Gagnière J, Bonnin V, Jarrousse AS et al. Interactions between microsatellite instability and human gut colonization by *Escherichia coli* in colorectal cancer. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131(6): 471–485. doi: 10.1042/CS20160876.
71. Viljoen KS, Dakshinamurthy A, Goldberg P et al. Quantitative profiling of colorectal cancer-associated bacteria reveals associations between *Fusobacterium* spp., enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) and clinicopathological features of colorectal cancer. *PLoS One* 2015; 10(3): e0119462. doi: 10.1371/journal.pone.0119462.
72. Mima K, Nishihara R, Qian ZR et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* 2016; 65(12): 1973–1980. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310101.
73. Purcell RV, Visnovska M, Biggs PJ et al. Distinct gut microbiome patterns associate with consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Sci Rep* 2017; 7(1): 11590. doi: 10.1038/s41598-017-11237-6.
74. Grenier D. Demonstration of a bimodal coaggregation reaction between *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola*. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7(5): 280–284.
75. Meuric V, Martin B, Guyodo H et al. *Treponema denticola* improves adhesive capacities of *Porphyromonas gingivalis*. *Mol Oral Microbiol* 2013; 28(1): 40–53. doi: 10.1111/omi.12004.
76. Han YW. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol* 2015; 0: 141–147. doi: 10.1016/j.mib.2014.11.013.
77. Rubinstein MR, Wang X, Liu W et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/b-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013; 14(2): 195–206. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
78. Allen-Vercoe E, Strauss J, Chadee K. *Fusobacterium nucleatum*: an emerging gut pathogen? *Gut Microbes* 2011; 2(5): 294–298. doi: 10.4161/gmic.2.5.18603.
79. Krisanaprakornkit S, Kimball JR, Weinberg A et al. Inducible expression of human beta-defensin 2 by *Fusobacterium nucleatum* in oral epithelial cells: multiple signaling pathways and role of commensal bacteria in innate immunity and the epithelial barrier. *Infect Immun* 2000; 68(5): 2907–2915. doi: 10.1128/iai.68.5.2907-2915.2000.
80. Moore RA, Warren RL, Freeman JD et al. The sensitivity of massively parallel sequencing for detecting candidate infectious agents associated with human tissue. *PLoS One* 2011; 6(5): e19838. doi: 10.1371/journal.pone.0019838.
81. Strauss J, Kaplan GG, Beck PL et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(9): 1971–1978. doi: 10.1002/ibd.21606.
82. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R et al. *Fusobacterium nucleatum* and T cells in colorectal carcinoma. *JAMA Oncol* 2015; 1(5): 653–661. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1377.
83. Anand S, Kaur H, Mande SS. Comparative in silico analysis of butyrate production pathways in gut commensals and pathogens. *Front Microbiol* 2016; 7: 1945. doi: 10.3389/fmicb.2016.01945.
84. Xiao Y, Freeman GJ. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov* 2015; 5(1): 16–18. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1397.
85. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science* 2017; 358(6369): 1443–1448. doi: 10.1126/science.aal5240.
86. Cho E, Park SN, Lim YK et al. *Fusobacterium hwasookii* sp. nov., isolated from a human periodontitis lesion. *Curr Microbiol* 2015; 70(2): 169–175. doi: 10.1007/s00284-014-0692-7.
87. Zwiehlener J, Lassi C, Hippe B et al. Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TagMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting. *PLoS One* 2011; 6(12): e28654. doi: 10.1371/journal.pone.0028654.
88. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *The Lancet* 2003; 361(9356): 512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
89. van Vliet MJ, Tissing WJ, Dun CA et al. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. *Clin Infect Dis* 2009; 49(2): 262–270. doi: 10.1086/599346.
90. Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene* 2003; 22(47): 7265–7279. doi: 10.1038/sj.onc.1206933.
91. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O et al. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 51–72. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008.
92. Tedjo DI, Jonkers DM, Savelkoul PH et al. The effect of sampling and storage on the fecal microbiota composition in healthy and diseased subjects. *PLoS One* 2015; 10(5): e0126685. doi: 10.1371/journal.pone.0126685.
93. Mathay C, Hamot G, Henry E et al. Method optimization for fecal sample collection and fecal DNA extraction. *Biopreservation Biobanking* 2015; 13(2): 79–93. doi: 10.1089/bio.2014.0031.
94. Panek M, Čipčić Paljetak H, Barešić A et al. Methodology challenges in studying human gut microbiota – effects of collection, storage, DNA extraction and next generation sequencing technologies. *Sci Rep* 2018; 8(1): 5143. doi: 10.1038/s41598-018-23296-4.
95. Balamurugan R, Rajendiran E, George S et al. Real-time polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, *Desulfovibrio* and *Enterococcus faecalis* in the feces of patients with colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(8 Pt 1): 1298–1303. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05490.x.
96. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6(1): e16393. doi: 10.1371/journal.pone.0016393.
97. Wang T, Cai G, Qiu Y et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J* 2012; 6(2): 320–329. doi: 10.1038/ismej.2011.109.
98. Chen W, Liu F, Ling Z et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7(6): e39743. doi: 10.1371/journal.pone.0039743.
99. Ahn J, Sinha R, Pei Z et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(24): 1907–1911. doi: 10.1093/jnci/djt300.
100. Wu N, Yang X, Zhang R et al. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microb Ecol* 2013; 66(2): 462–470. doi: 10.1007/s00248-013-0245-9.
101. Feng Q, Liang S, Jia H et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun* 2015; 6: 6528. doi: 10.1038/ncomms7528.
102. Yu J, Feng Q, Wong SH et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut* 2017; 66(1): 70–78. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309800.
103. Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N et al. Towards the human colorectal cancer microbiome. *PLoS One* 2011; 6(5): e20447. doi: 10.1371/journal.pone.0020447.
104. Nakatsu G, Li X, Zhou H et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat Commun* 2015; 6: 8727. doi: 10.1038/ncomms9727.
105. Lu Y, Chen J, Zheng J et al. Mucosal adherent bacterial dysbiosis in patients with colorectal adenomas. *Sci Rep* 2016; 6: 26337. doi: 10.1038/srep26337.

Metody klasické a molekulární cytogenetiky vhodné pro biodozimetrii osob s profesionální expozicí karcinogenům

Methods of Classical and Molecular Cytogenetics Suitable for Biodosimetry of Persons with Professional Exposure to Carcinogens

Petrovová M.¹, Svoboda M.²

¹ Ambulance pracovních lékařských služeb, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Práce se zabývá metodami klasické a molekulární cytogenetiky vhodnými k vyšetřování cytogenetických změn u zdravotníků i jiných profesních skupin exponovaných karcinogenům. Ve zdravotnictví je biomonitoring těchto osob spolu se sledováním a hodnocením expozice chemickými látkami, cytostatiky nebo záření s karcinogenním potenciálem základem pro nastavení funkčních nápravných opatření a současně prevencí vzniku zhoubných nádorů jako nemoci z povolání. **Cíl:** V přehledu jsou prezentovány principy, výhody i limity klasických cytogenetických i moderních molekulárně cytogenetických metod. Z první skupiny se jedná zejména o konvenční cytogenetickou analýzu chromozomálních aberací periferních lymfocytů osob exponovaných chemickými karcinogeny nebo vyšetřování sesterských chromatid a mikrojader po expozici ionizujícím záření. Z novějších metod jsou uvedeny původní radioaktivní, později fluorescenční *in situ* hybridizace, její barevné varianty, komparativní genová hybridizace, spektrální karyotypizace, z nejnovějších mikročipové metody. **Závěr:** Molekulárně cytogenetické metody umožňují zpřesnění metod používaných v biomonitoringu chemických látek i záření. Jejich přínosem je vyšší rychlost, automatizace některých procesů, vysoká citlivost, zaměření na stabilní genetické změny schopné vyvolat proces karcinogeneze a také možnost stanovení odchylek i v nedělicích se buňkách. Jejich nevýhodou jsou zatím chybějící analýzy většího počtu dat z preventivních vyšetření, dosud nestanovené normy či limitní hodnoty pro exponované jednotlivce i pracovní kolektivy, stejně jako vyšší cena vyšetření.

Klíčová slova

cytogenetická analýza – environmentální monitoring – chromozomové aberace – konvenční cytogenetická analýza – fluorescenční *in situ* hybridizace – pracovní prostředí – karcinogeny

Práce byla podpořena programovým projektem Agentury pro zdravotnický výzkum ČR ZV s reg. č. P09-15-33968A za finančního přispění Ministerstva zdravotnictví.

This work was supported from the program project of the Agency for Health Research of the Czech Republic with registration number P09-15-33968A with the financial support of the Ministry of Health.

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. Markéta Petrovová, Ph.D.

Ambulance pracovních lékařských služeb

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: marketa.petrovova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 10. 2018

Přijato/Accepted: 4. 7. 2019

doi: 10.14735/amko2019270

Summary

Background: People in the health professions and other occupations are frequently exposed to carcinogens, including chemicals, cytostatic agents, and ionizing radiation with carcinogenic potential. These individuals require monitoring of their exposure, as well as biomonitoring for cytogenetic alterations. Classical and molecular cytogenetic methods can establish functional remedial measures, while preventing the emergence of malignant tumors as an occupational disease. **Purpose:** This article presents the main principles, advantages, and limitations of classical cytogenetic and modern molecular cytogenetic methods. These include conventional cytogenetic analysis of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of individuals exposed to chemical carcinogens and examination of sister chromatids and micronuclei after exposure to ionizing radiation. More recent methods include radioactive and fluorescence *in situ* hybridization, colour variants of the latter, comparative gene hybridization, spectral karyotyping, and the latest microchip methods. **Conclusion:** Molecular cytogenetic methods make possible the refinement of methods used in the biomonitoring of chemicals and radiation. Their benefits include higher speed, automation of some processes, high sensitivity, focus on stable genetic changes capable of triggering the carcinogenesis process, and the possibility of determining deviations in non-dividing cells. Their disadvantages to date include lack of analysis of large numbers of individuals undergoing preventive examinations, undetermined norms or limit values for exposed individuals and work teams, and higher costs of examination.

Key words

cytogenetic analysis – environmental monitoring – chromosome aberrations – conventional cytogenetic analysis – fluorescence *in situ* hybridization – workplace – carcinogen

Úvod

Následkem expozice genotoxickým látkám (GTL) v pracovním prostředí může být vznik zhoubného nádoru. Pro účinnější prevenci je třeba lépe zjišťovat expozici karcinogenním látkám na pracovištích a podmínky způsobující nebo podporující vznik nádorového onemocnění. Profesionální expozice je charakteristická kontinuálním působením sledovaného rizikového faktoru v komplexní směsi s dalšími faktory na exponované pracovníky. Při poskytování zdravotních služeb jsou zdravotníci exponováni karcinogenům a mutagenům, zejména ionizujícím zářením, cytostatikům, chemickými látkami v podobě reagenčních činidel, kontrastních látek, anesteziologických plynů nebo dezinfekčních látek. Současné poznatky o souvislosti expo-

zice na pracovišti a vznikem rakoviny zdaleka nejsou úplné. Zdrojem údajů o expozici karcinogenům na pracovišti jsou vnitrostátní rejstříky, databáze měření expozic a informační systémy evidující údaje o expozicích.

Monitorování profesionální expozice karcinogenům

Pracoviště s chemickými karcinogeny jsou pravidelně monitorována. Součástí monitoringu je sledování prostředí, identifikace mutagenní aktivity komplexních složek prostředí, monitorování biologického účinku a hodnocení biologické odpovědi lidského organismu na působení genotoxických faktorů pracovního prostředí. Monitorování biologického účinku poskytuje informace o míře expoziční zátěže a příp. o účinnosti opatření

realizovaných ke snížení expozice [1]. Ze skupinových metod hodnocení genotoxicity směřuje praxe k využití metod umožňujících co možná nejčasnější zjištění rizika. Metody, které mají výrazný preventivní potenciál, jsou shrnuty v tab. 1.

Typy aberací detekované biodozimetrií

Chromozomové aberace jsou všechny odchylky chromozomů, které představují změnu jejich struktury a tvaru. Ke vzniku chromozomových aberací dochází tak, že mutagenní faktor způsobí zlom, případně několik zlomů v určitém místě chromozomu, popř. chromatidy. Získané chromozomální aberace vznikají v průběhu života příslušného jedince působením mutagenních vlivů prostředí, mohou vznikat i spontánně

Tab. 1. Metody skupinového hodnocení genotoxicity.

Typ biomarkerů	Úroveň detekce	Příklady metod
biomarkery citlivosti	měřitelné indikátory genetických, biochemických a fyziologických faktorů, ovlivňují pravděpodobnost vzniku nemoci po dané expozici	metody genotypizace (detekce genového polymorfismu v genech podílejících se na biotransformaci xenobiotik)
biomarkery expozice	reverzibilní genotoxická odpověď	Amesův test CAPL stanovení DNA a proteinových adduktů
biomarkery účinku	ireverzibilní genotoxická odpověď	CAPL mikronukleus test FISH

CAPL – cytogenetická analýza periferních lymfocytů, FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace

Tab. 2. Cytogenetická analýza periferních lymfocytů – skupinové a individuální hodnocení [10].

Hodnocení	Výsledek (% aberantních buněk)	Význam
Skupinové	0–2	skupina s genotoxicky neefektivní expozicí, na úrovni profesionálně neexponované dospělé populace
	2–4	skupina se zvýšenou expozicí genotoxickým látkám
	4 a více	skupina s vysokou expozicí genotoxickým látkám
Individuální	0–5	fyzilogický nálezu, odpovídá profesionálně neexponované dospělé populaci
	5 a více (při opakovaném nálezu)	vysoká expozice genotoxickým látkám

nebo jako důsledek poruchy reparačních mechanismů. Značná část narušení struktury DNA je pravděpodobně reparačními systémy opravena, část však zůstává neopravena a eventuální nesprávnou opravou vzniknou aberace různého typu. Působením zevních GTL vznikají hlavně strukturní chromozomové aberace jako důsledek dvouvláknových zlomů na šroubovici DNA. Dicentrické chromozomy nebo prstencové chromozomy a translokace jsou hlavními aberacemi způsobenými ionizujícím zářením. Chromatidové zlomy a chromatidové výměny jsou typické pro působení chemických látek. Stabílní chromozomové přestavby nezpůsobují ztrátu chromozomového materiálu, mohou se přenášet z buňky na buňku, kumulují se v organismu a jsou odrazem dlouhodobé expozice GTL [2]. Ke správnému a jednotnému záznamu zjištěných odchylek slouží Mezinárodní systém cytogenetické nomenklatury (ISCN). Byla prokázána asociace mezi četností aberací a celkovou incidencí zhoubných novotvarů a také asociace mezi konkrétními typy aberací a incidencí konkrétních typů zhoubných novotvarů [3].

Základem metod hodnocení chromozomů je jejich studium v mikroskopu. Mikroskopy musí být vybaveny velmi kvalitní optikou s vysokou rozlišovací schopností. Počet sledovaných mitóz se odvíjí od závažnosti cytogenetického nálezu, v biodozimetrii u zdravých osob se provádí podrobná analýza 100–200 mitóz. Většina cytogenetických laboratoří je v současnosti vybavena počítačovou analýzou obrazu, která umožňuje rychlejší přípravu karyotypů, ukládání analyzovaných mitóz a tím i lepší

dokumentaci a archivaci výsledků pro nejrůznější účely [4].

Klasické metody biodozimetrie

Patří sem zejména cytogenetická analýza periferních lymfocytů (CAPL) a mikrojaderový test, z historických metod pak stanovení výměny sesterských chromatid, stanovení dicentřů, comet assay nebo Amesův test [5].

Cytogenetická analýza periferních lymfocytů konvenční technikou

CAPL je v ČR akreditovaná standardizovaná metoda prováděná podle metodiky AHEM 1/2007. Slouží jako vratný biomarker časného genotoxického účinku, tedy v úrovni poškození, které je při včasnému zjištění reponibilní, nikoliv až jako marker onemocnění. Provádí se v rámci pracovní lékařských prohlídek na pracovištích, která byla orgánem ochrany veřejného zdraví kategorizována jako riziková, a vyšetření je rozhodnutím téhož orgánu zařazeno do náplně preventivních prohlídek. Zřídka je vyšetřování poskytováno na žádost zaměstnavatele pro potřeby kategorizace práce nebo zhodnocení účinnosti provedených ochranných opatření. Prohlídky se provádějí periodicky, podle výše rizika, zpravidla v intervalu 1–2 roky. Výsledkem je individuální a současně skupinové hodnocení [6].

Metoda kvalitativně a kvantitativně analyzuje chromozomové abnormality v lidských somatických buňkách *in vitro* v optickém mikroskopu (obr. 1). Na lidské lymfocyty se působí mitotickým jedem kolchicinem, aby došlo ke kumulaci dělících se buněk (C-metafáze). Buňky jsou ve vhodné době zpracovány a jsou z nich připraveny mikroskopické preparáty. Preparáty jsou obarveny

vhodným barvivem. Metafázické buňky jsou analyzovány z hlediska chromozomových abnormalit. Aby byla buňka započítána jako aberantní, musí u ní být nalezena alespoň některá z těchto druhů aberací – zlom, chromozomový fragment, minute, chromatidové výměny a chromozomové přestavby – dicentrický a ring chromozom, translokace. Gapy se pouze zaznamenají, do celkového hodnocení se nezapočítávají.

V roce 1998 byly zveřejněny hodnoty spontánní frekvence aberantních buněk podložené výsledky realizovaných rozsáhlých studií; tyto referenční hodnoty jsou používány dodnes [7]. Pro určení závislosti dávka – účinek je CAPL zatím jedinou metodou prokazující sumární karcinogenní riziko [8]. Předpokladem zvýšeného rizika vzniku nádorových onemocnění jsou opakované nálezy zvýšených hodnot chromozomových aberací. Vlivem různých translokací dochází k přeskupení onkogenů, které mohou zapříčinit vznik nových fúzních genů a v konečném důsledku tak vyústit ve vznik nádorového onemocnění. Dalším podnětem může být inaktivace některého z tumor supresorových genů, které slouží jako negativní regulátory buněčného cyklu, čímž dochází k nekontrolovatelné buněčné proliferaci a zabránění spuštění apoptózy [9].

CAPL – hodnocení výsledků

Individuální průměrné procento aberantních buněk (AB.B.) je v průběhu let konstantní. Předpokládá se, že zvýšená frekvence aberací znamená zvýšenou expozici GTL v posledních 3–4 měsících před vyšetřením. Při snížení expozice pak dochází k postupnému snižování počtu chromozomových přestaveb a zlomů až k normě. Výsledkem vyšetření konvenční



Obr. 1. Konvenční cytogenetická analýza.

cytogenetickou analýzou je zjištěné procento AB.B. Kromě hodnocení jednotlivců jsou vypracovány i postupy pro provedení skupinového testu uvedené v tab. 2. Ten je podle platné legislativy biologickým expozičním testem k hodnocení expozice GTL [10]. Při individuálním hodnocení je za rizikovou považována frekvence $\geq 5\%$ AB.B. Opakovaný nález takové frekvence AB.B. v rozestupu 3 měsíců znamená pro postiženého jedince zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění, riziko zrychleného stárnutí buněk a zvýšené riziko výskytu vrozených vad u potomků. V rámci individuálního hodnocení jsou někdy odhaleny i jiné, neočekávané individuální změny. Po zjištění vysoké expozice genotoxickým látkám je pracovníkovi doporučena úprava režimu a životosprávy, podává se 3měsíční vitaminizace. Při mimořádné preventivní prohlídce se vyšetření zopakuje. Další pracovní zařazení závisí na výsledku kontrolního odběru, v krajním případě je možné i trvalé přeřazení pracovníka mimo riziko. Současně se kontrolují hygienické podmínky na pracovišti, pracovní postupy, ochranné pomůcky, manipulace s odpady apod. Navrhují se opatření zaměřená na snížení profesní expozice GTL.

U skupinového hodnocení jsou limitní hodnoty rozdílné. Ve vyšetřované skupině má být nejméně 20 osob. Optimální je existence srovnatelné neexponované skupiny zaměstnanců a ideálně také obecné kontrolní skupiny ze stejné oblasti. Hod-

nota do 2 % AB.B. je shodná se spontánní frekvencí aberací u běžné, profesionálně neexponované populace. Hodnoty 2–4 % AB.B. svědčí o zvýšené expozici genotoxickým látkám, a je proto nutné přesně kvalitativně a kvantitativně definovat expozici a vyhledat a dále sledovat jednotlivce s vysokou expozicí GTL ve skupině. Hodnoty vyšší než 4 % AB.B. signalizují vysokou expozici GTL v prostředí.

Mikrojaderný test

Mikrojaderný test periferních lymfocytů se používá zejména pro expozice ionizujícímu záření jak v případě radičních nehod, tak k monitoringu profesního ozáření osob. Principem je detekce malých acentrických chromozomálních fragmentů, mikrojader, které zůstanou během buněčného dělení v cytoplasmě, mimo hlavní dceřiná jádra. Mikrojádra mohou obsahovat jak celé chromozomy, tak i pouze jejich části. Test je jednoduchý, rychlý a současně dostatečně citlivý i pro nízké dávky ionizujícího záření. Výsledky se vyjadřují jako procento dvojjaderných buněk s mikrojadry nebo průměrný počet mikrojader na dvojjadernou buňku. Vzhledem k poločasů mikrojader v periferních lymfocytech může být mikrojaderný test použit jak ke stanovení dávek bezprostředně obdržených po expozici ionizujícímu záření, tak i s odstupem několika let od expozice. Řada modifikací testu zvyšuje statistickou spolehlivost výsledků a současně umožňuje detekci i podstatně nižších dávek záření [11].

Stanovení sesterských chromatid

Vysoce citlivá metoda prováděná *in vitro* na lidských lymfocytech byla dříve hojně používána pro posouzení mutagenity/karcinogenity environmentálních chemických látek. Rychlý test je určen pro detekci recipročních výměn DNA mezi dvěma sesterskými chromatidy duplikovaného chromozomu. Výměny sesterských chromatid představují vzájemnou výměnu produktů replikace DNA v místech homologie. Molekulární podstata tohoto jevu stále není zcela objasněna. K vizualizaci sesterských chromatid se využívá „harlekinská“ technika založená na rozdílném zbarvení sesterských chromatid během dvou buněčných cyklů [12].

Comet assay

Jednoduchý a citlivý test je určen pro detekci jedno- a dvouřetězcových zlomů na DNA. Je využíván ve studiích oprav a poškození DNA a při hodnocení genotoxicity *in vitro/in vivo*. Provádí se na savčích buňkách, jeho výhodou je potřeba malého množství buněk. Metoda využívá skutečnosti, že molekula DNA s přirozeně záporným nábojem migruje v elektrickém poli směrem k anodě. Rychlost migrace DNA v elektrickém poli závisí na počtu zlomů a velikosti molekuly DNA. Buňky se zvýšeným poškozením DNA (barvení fluorescenční DNA sondou) mají zvýšenou migraci chromozomové DNA z jádra, tvarem připomíná kometu. Analýzou obrazu je určena velikost a tvar komety, těm odpovídá míra poškození DNA [2].

Stanovení četnosti dicentrických chromozomů

Četnost dicentrických chromozomů přesně sleduje dávku ozáření, proto se k biologické dozimetrii využívá kromě klasického cytogenetického vyšetření i toto vyšetření [2].

Amesův test

Test vyvinutý počátkem 70. let minulého století patří k nejrozšířenějším testům k detekci chemicky indukovaných genových mutací. Mutagenita testovaných látek se ověřuje na bakteriích. Používají se histidin auxotrofní kmeny bakterie *Salmonella typhimurium*. Auxotrofie je způsobena jednoduchou posunovou mutací. Kultivace probíhá na agarových plotnách. Na půdě bez histidinu kolonie nerostou. Přidáním mutagenní látky do půdy se zvyšuje výskyt zpětných mutací a vznikají kolonie bakterií, které histidin syntetizují a na půdě bez něj rostou. Porovnáním počtu kolonií s původní a zpětnou mutací lze prokázat přítomnost i velikost mutagenního účinku látky [2].

Molekulárně biologické metody v biodozimetrii

Základní metodou z této řady je fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) odvozená z původní radio *in situ* hybridizace (ISH). Dále srovnávací genomová hybridizace (comparative genomic hyb-

ridization – CGH), mnohobarevné karyotypování lidských chromozomů (mFISH – mBAND-SKY) a mikročipové technologie [4].

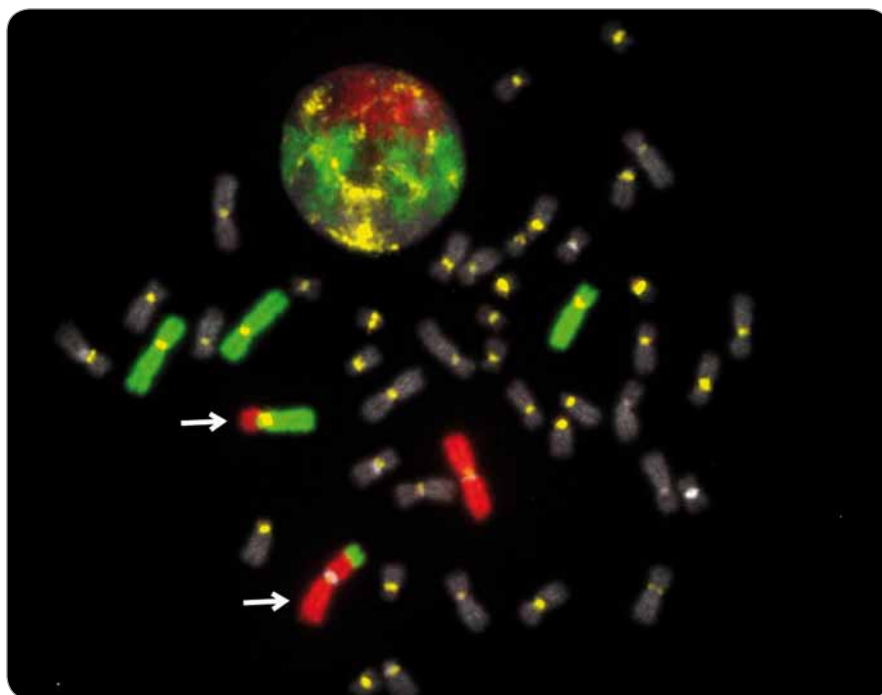
Fluorescenční *in situ* hybridizace

FISH s celochromozomovými sondami detekuje zejména stabilní strukturní aberace, které nejsou identifikovatelné konvenční technikou. Při použití specifických DNA sond slouží k analýze chromozomových odchylek v mitózách i v nedělících se interfázních jádrech. Existují sondy pro specifické chromozomové struktury (centromery, telomery, satelitní DNA), sondy pro jedinečné genové kopie (lokus-specifické sondy) a tzv. malovací sondy pro celé chromozomy.

Podstatou metody je hybridizace ne-radioaktivně značených DNA sond ke komplementárním úsekům cílové DNA chromozomů nebo interfázních buněčných jader fixovaných na mikroskopickém preparátu a následná vizualizace a analýza fluorescenčních signálů pod fluorescenčním mikroskopem [4]. Sondy jsou značeny buď přímo různými fluorochromy, nebo nepřímo, např. biotinem. U nepřímo značených sond po hybridizaci následuje detekce pomocí systému protilátek konjugovaných s různými fluorochromy. V současné době jsou používány většinou přímo značené sondy. Identifikace fluorescenčního signálu je možná přímo z fluorescenčního mikroskopu, citlivější je analýza z mikroskopu vybaveného velmi výkonnou kamerou napojenou na počítač se speciálním programem pro FISH. Citlivost metody se tak zvyšuje o několik řádů. Obraz získaný na monitoru je kvalitnější než při sledování pouhým okem v mikroskopu, navíc počítačový program dovoluje další úpravy obrazu. Počítačová analýza obrazu umožňuje kvantitativní zpracování získaných dat, měření vzdáleností jednotlivých signálů a vytváření jednoho obrazu z více záznamů (obr. 2) [4].

Srovnávací genomová hybridizace

CGH umožňuje detekovat a mapovat relativní počet kopií jednotlivých sekvencí mezi různými genomy. Oblasti zmnožení nebo ztráty DNA sekvencí, jako jsou delece, duplikace nebo amplifikace, jsou zvýrazněny rozdílnou barevností. CGH



Obr. 2. Fluorescenční *in situ* hybridizace, vlastní výzkum (VRI Brno, projekt AZV P09-15-33968A).

nelze využít u přestaveb, při kterých se nemění poměr počtu kopií sekvencí DNA. Na stejném principu jako CGH je založena metoda mikročipů a tzv. matrix CGH. Jako podklad pro hybridizaci neslouží celé mitózy, ale jednotlivé oligonukleotidy představující části DNA oblastí nebo vybraných genů roboticky natištěny na podložním skle (tzv. chip). K takto připraveným preparátům je pak připojena rozdílně značená kontrolní a sledovaná DNA. Barevná změna ukazuje přítomnost nebo nepřítomnost určitého genu nebo části chromozomu [4].

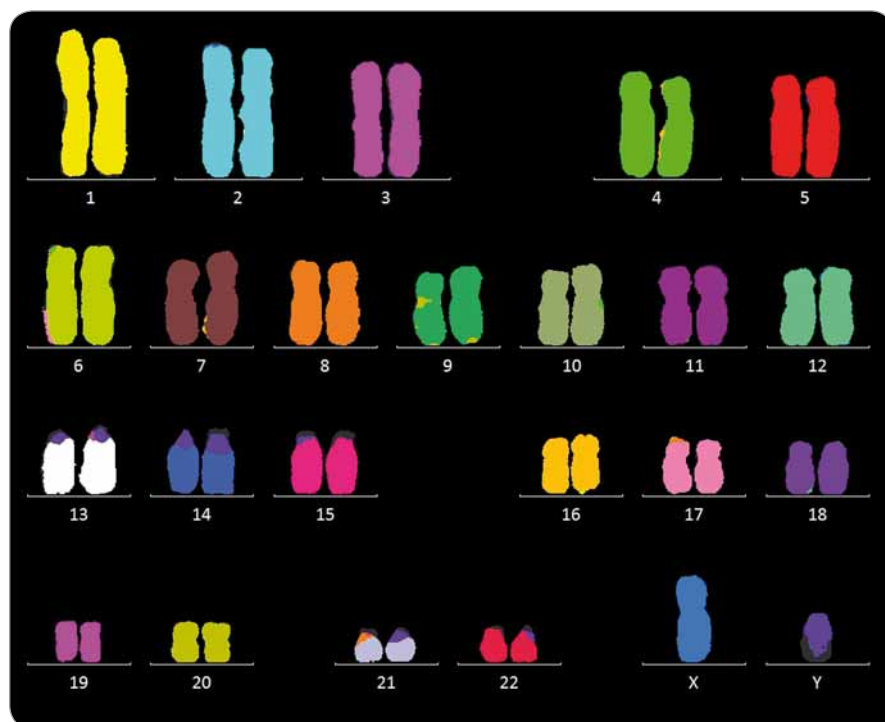
Mnohobarevné karyotypování lidských chromozomů

Variety FISH metody využívají možnosti rozlišit barevně každý jednotlivý pár autozomů a pohlavní chromozomy.

V případě multiplex FISH jde o hybridizaci rozdílně značených malovacích sond s konkrétními chromozomy. Používá se směs DNA sond složených z velkého počtu fluorescenčně značených fragmentů jednotlivého chromozomu, k detekci slouží šest úzkopásmových filtrů. Po hybridizaci fluoreskuje celý chromozom. Signál se počítačově analyzuje a podle zjištěné intenzity se každému chromozomu přiřadí klasifikační

barva. Při značení chromozom-specifických sond více než jedním fluoroforem je možné definovat celý karyotyp. Aberace jsou snadno detekovány podle počtu barevných oblastí v chromozomech – normální zobrazená buňka je jednobarevná, zatímco nádorová buňka je složená z více barev (obr. 3). Detekce složitých interchromozomových přestaveb postihne celý genom. Metoda je velmi vhodná při určování původu marker chromozomů jak v klinické, tak v nádorové cytogenetice. Nevýhody: nezjistí intrachromozomové aberace, nutnost kultivace buněk a získání dobře pozorovatelných mitóz.

Podobně funguje také metoda mnohobarevného pruhoření s vysokou rozlišovací schopností – mBAND. Využívá parciálních malovacích sond, kdy každá hybridizuje s jiným úsekem chromozomu. Chybění pruhu značí patologii. Umožňuje přesně lokalizovat místo zlomu na chromozomech, zjistit rozsah delecí nebo duplikací apod. Mnohobarevná analýza jednotlivých chromozomů se využívá v nádorové cytogenetice, při studiu komplexních změn karyotypu a při určování původu marker chromozomů. V současné době jsou dostupné sondy pro všechny auto-



Obr. 3. Mnohobarevná fluorescenční *in situ* hybridizace.

zomy a pro X chromozom. Spektrální karyotypizace je variantou mFISH – směs DNA sond složených z velkého počtu fluorescenčně značených fragmentů

jednotlivého chromozomu. Po hybridizaci fluoreskuje celý chromozom. Zobrazení slouží CCD (charge-coupled device) kamera, Fourierův spektroskop a fluo-

rescenční mikroskop. Výsledný obraz je podobný jako u mFISH, snímá se najednou, ne po filtrech.

Mikročipové technologie

Rychle se rozvíjejí také čipové technologie. Do praxe vstupují array CGH metody. Původní BAC (bacterial artificial chromosome) arrays s rozlišením kolem 1 MB jsou nahrazovány čipy s vyšším, oligonukleotidovým rozlišením. Výsledkem měření je vysoce citlivá celogenomová analýza – DNA čipy detekují změny v počtu DNA sekvencí, RNA čipy umožňují sledovat genovou expresi. Srovnání nejvhodnějších metod z obou skupin pro biodozimetrické účely je uvedeno v tab. 3.

Závěr

Změny v chromozomech vyvolané genotoxickým účinkem celého komplexu látek, které se vyskytují v pracovním prostředí nejen zdravotníků, jsou viditelnými výsledky řady biodozimetrických metod. Tyto metody umožňují detekovat míru expozice, předvídat stupeň poškození a rozhodnout o event. léčení. V některých případech výsledky CAPL byly hlavním argumentem pro prosa-

Tab. 3. Srovnání nejdůležitějších biodozimetrických metod.

CAPL výhody	CAPL nevýhody	FISH výhody	FISH nevýhody
nespecifický komplexní ukazatel	odráží krátkodobou expozici GTL	detekce stabilních aberací – vhodná při opakované expozici GTL	mezilaboratorní rozdíly v metodice i výsledcích
mezinárodní standardizace a validace	méně vhodná pro hodnocení expozice IZ	univerzální – zhodnotí vliv expozice GTL i nízké dávky IZ	málo výsledků – chybí referenční hodnoty
definované referenční hodnoty	manuální hodnocení nálezů – vyšší chyba hodnotitele	zhodnotí i nekvalitní mitózy, nedělící se nebo terminálně diferencované buňky	variabilní komerční dostupnost DNA sond
biomarker expozice i účinku	striktní požadavky na velikost skupiny a kontroly	automatizace analytických systémů	vyšší cena
individuální i biologický expoziční test	časově a finančně náročná	vysoká specifita, senzitivita i rychlost	
podpořeno legislativou	skupinové hodnocení ovlivňují další, negenotoxické faktory	konfirmuje nejasné výsledky klasických metod	
	individuální výsledky ovlivňují další, negenotoxické faktory	použití různých barev pro identifikaci různých sekvencí	

CAPL – cytogenetická analýza periferních lymfocytů, FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace, GTL – genotoxické látky, IZ – ionizující záření

zení zlepšení pracovních podmínek a zavedení bezpečnějších maximálních přípustných koncentrací škodlivých látek. Kromě toho byla prokázána korelace mezi zvýšenou hladinou chromozomálních aberací po expozici genotoxickým faktorům a zvýšeným rizikem rakoviny. CAPL je zatím jedinou metodou prokazující sumární karcinogenní riziko. Je užívána řadu desetiletí, v ČR byla standardizována a začleněna do legislativy k ochraně veřejného zdraví a prevenci onemocnění s profesionální expozicí, existují referenční hodnoty pro profesně exponované skupiny i běžnou populaci. Nové screeningové testy *in vitro*, jako je FISH, comet assay nebo mikročipové techniky, překonávají některá omezení metod konvenční cytogenetiky a molekulární genetiky. Díky své citlivosti umožňují detekovat chromozomové aberace v mitózách i v nedělících se interfázních jádrech. Zachycují stabilní aberace, které souvisejí s následnou karcinogenezí. Vyu-

žití elektronové mikroskopie a automatických vyhledávacích systémů trvají kratší dobu, jsou efektivnější a tím při rutinním využívání i konkurenceschopné z finančního hlediska. Přispívají tak k efektivnější prevenci a cílené ochranné intervenci při ochraně zdraví karcinogenům exponovaných pracovníků. Je žádoucí častěji využívat jejich výhod nejenom ve výzkumných programech, ale především začleněním do každodenní praxe.

Literatura

1. Cikrt M, Málek B. Pracovní lékařství I. Hygiena práce. Praha: CIVOP 1995.
2. Komárek L, Bencko V, Mika J et al. Standardní operační postupy pro biologické monitorování genotoxických účinků faktorů prostředí. AHEM: SZÚ Praha 2003.
3. Šmerhovský Z, Landa K, Rössner P et al. Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations. *Environ Health Perspect* 2001; 109(1): 41–45. doi: 10.1289/ehp.0110941.
4. Michalová K, Zemanová Z. Klasická a molekulární cytogenetika v klinické praxi. *Klin Biochem Metab* 2005; 13(34): 63–67.
5. Mitelman, F (ed). ISCN 1995. An international system for human cytogenetic nomenclature (1995). Recommenda-

tions of the international standing committee on human cytogenetic nomenclature. New York: Karger, Basel 1994.

6. Obe G, Pfeiffer P, Savage JR et al. Chromosomal aberrations: formation, identification and distribution. *Mutat Res* 2002; 504(1–2): 17–36. doi: 10.1016/s0027-5107(02)00076-3.
7. Rössner P, Srám RJ, Bavorová H et al. Spontaneous level of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of control individuals of the Czech Republic population. *Toxicol Lett* 1998; 96–97: 137–142.
8. Rössner P, Boffetta P, Ceppi M et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer. *Environ Health Perspect* 2005; 113(5): 517–520. doi: 10.1289/ehp.6925.
9. Bonassi S, Hagmar L, Strömberg U et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens. European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. *Cancer Res* 2000; 60(6): 1619–1625.
10. Očadlíková D, Bavorová H, Šmíd J. Metody biologického monitorování genotoxických účinků faktorů prostředí. Cytogenetická analýza periferních lymfocytů. AHEM: SZÚ Praha 2007. [online]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/knihovna_SVL/pdf/2007/full_2007_01.pdf.
11. Hayashi M. The micronucleus test – most widely used in vivo genotoxicity test. *Genes Environ* 2016; 38: 18. doi: 10.1186/s41021-016-0044-x.
12. Norppa H, Bonassi S, Hansteen IL et al. Chromosomal aberrations and SCEs as a biomarker of cancer risk. *Mutat Res* 2006; 600(1–2): 37–45. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2006.05.030.

P21-Associated ncRNA DNA Damage-Activated Expression in Bladder Cancer

Expres ncRNA spojené s P21 aktivovaná poškozením DNA u karcinomu močového měchýře

Abdolmaleki F.¹, Ghafouri-Fard S.¹, Taheri M.², Omrani M. D.³

¹ Department of Medical Genetics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Urogenital Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Urology and Nephrology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Summary

Background: Long non-coding RNAs (lncRNA) have recently been the focus of attention of cancer researchers due to their diverse roles in the carcinogenesis process. These transcripts regulate critical steps in the normal cellular processes, so dysregulation of their expression participate in the pathogenesis of several cancers. P21-associated ncRNA DNA damage activated (*PANDA*) has a special situation in this regard due to its adjacency to the *CDKN1A* locus. It is involved in the regulation of DNA damage response as well as cell senescence and proliferation. **Material and methods:** In the current study, we assessed the expression of this lncRNA in bladder cancer tissue, adjacent non-cancerous tissues (ANCTs) and normal bladder samples by means of quantitative real time PCR method. **Results:** No significant difference has been detected in *PANDA* expression either between tumour tissue and ANCTs (expression ratio 1.75, $P = 0.11$) or between tumour tissue and normal tissues (expression ratio 2.72, $P = 0.57$). The expression level of this lncRNA was not associated with any of the demographic or clinical data of patients such as tumor grade or recurrence or cancer-associated risk factors such as cigarette smoking or opium addiction. **Conclusion:** Consequently, the current study implies that *PANDA* is not involved in the pathogenesis of bladder cancer. Assessment of expression of other lncRNAs would help in identification of biomarkers for this cancer.

Key words

P21-associated ncRNA – DNA damage-activated – *PANDA* – RNA – long non-coding – urinary bladder neoplasms

Souhrn

Úvod: Dlouhé nekódující ribonukleové kyseliny (long non-coding ribonucleic acids – lncRNA) jsou v poslední době vzhledem ke své úloze v procesu karcinogeneze předmětem zkoumání vědců zabývajících se nádory. Tyto transkripty regulují kritické kroky v normálních buněčných procesech, takže dysregulace jejich exprese se účastní patogeneze karcinomů. Z důvodu své blízkosti k lokusu *CDKN1A* má ncRNA spojená s P21 aktivovaná poškozením DNA (P21-associated ncRNA DNA damage activated – *PANDA*) v tomto ohledu zvláštní pozici. Podílí se na regulaci reakce na poškození DNA, stárnutí buněk a proliferace. **Materiály a metody:** V této studii jsme metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce hodnotili expresi této lncRNA ve tkáních karcinomu močového měchýře, sousedních nerakovinných tkání (adjacent non-cancerous tissues – ANCT) a v normálních vzorcích močového měchýře. **Výsledky:** Nebyl detekován žádný významný rozdíl v expresi *PANDA*, a to ani mezi nádorovými tkáněmi a ANCT (poměr exprese = 1,75; $p = 0,11$) nebo mezi nádorovými tkáněmi a normálními tkáněmi (poměr exprese = 2,72; $p = 0,57$). Úroveň exprese této lncRNA nebyla spojena s žádnými demografickými ani klinickými údaji o pacientech, jako je grade nádoru nebo recidiva, ani s rizikovými faktory souvisejícími s rakovinou, mezi něž patří např. kouření cigaret nebo závislost na opiu. **Závěr:** Tato studie tedy naznačuje, že *PANDA* není zapojena do patogeneze karcinomu močového měchýře. Hodnocení exprese jiných lncRNA by mohlo pomoci při identifikaci biomarkerů pro tyto karcinomy.

Klíčová slova

ncRNA spojená s P21 – aktivace poškozením DNA – *PANDA* – RNA – dlouhé nekódující – karcinomy močového měchýře

The current study was supported by a grant from the Shahid Beheshti University of Medical Sciences.

Tato studie byla podpořena grantem univerzity Shahid Beheshti University of Medical Sciences.

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.



Mir Davood Omrani, M.D.

Urology and Nephrology Research Center

Shahid Beheshti University of Medical Sciences

9th Boostan St, No. 103

Tehran, Iran

e-mail: davood_omrani@yahoo.co.uk

Submitted/Obdrženo: 27. 5. 2019

Accepted/Přijato: 28. 7. 2019

doi: 10.14735/amko2019277

Introduction

Long non-coding ribonucleic acids (lncRNAs) with sizes of more than 200 nucleotides constitute the main part of the human transcriptome. Although they do not encode proteins, they participate in multiple biological activities [1,2]. Dysregulation of their expression contributes to conferring malignant phenotypes in diverse tissues [3]. The lncRNA P21 associated ncRNA deoxyribonucleic acid damage activated (*PANDA*) gene location is near the cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (*CDKN1A*) gene and is transcribed antisense to *CDKN1A* [4]. The expression of this lncRNA is induced in a p53-dependent fashion following deoxyribonucleic acid (DNA) damage. Its interaction with the transcription factor NF- κ B leads to suppression of the expression of pro-apoptotic genes [4]. Furthermore, this lncRNA interacts with scaffold attachment factor A to recruit polycomb repressive complexes and inhibit the expression of senescence-enhancing genes [5]. Peng et al. have reported a lower expression of *PANDA* in hepatocellular carcinoma samples compared with peri-tumour tissues [6]. However, forced overexpression of this lncRNA has enhanced cell proliferation and tumorigenesis potential both *in vitro* and *in vivo* [6]. In the osteosarcoma cell line, *PANDA* stimulates G1-S transition and increases cell proliferation by suppressing p18 transcription [7]. Zhan et al. have demonstrated up-regulation of this lncRNA in bladder cancer tissue compared with the corresponding adjacent non-cancerous tissues (ANCTs) [8]. In addition, they reported positive correlations between *PANDA* over-expression and higher histological and advanced tumour, node,

metastasis (TNM) stage [8]. Based on the inconsistency of data regarding the expression pattern of *PANDA* in diverse cancer types, we designed the current study to evaluate its expression in bladder cancer tissues, ANCTs and normal bladder tissues.

Materials and Methods

Study participants

In the current study, we recruited 50 patients with histopathologically-defined bladder cancer. Both tumour tissue and ANCTs were excised during bladder surgery. The patients received no prior chemo/radiotherapy. Furthermore, 30 samples were excised from the bladder tissue of corpses to be used as controls. The individuals recruited as controls had no history of urogenital disease or cancer. Permission to use these tissues was obtained from the guardians of the deceased. The study protocol was approved by the ethical committee of the Shahid Beheshti University of Medical Sciences. All the patients signed written informed consent forms.

Assessment of *PANDA* expression

Total RNA was extracted from the tissue samples using TRIzol™ Reagent (Invitrogen, Carlsbad, California, USA). The quality of the RNA was assessed using a Thermo Scientific NanoDrop Spectrophotometer. The RNA purity was assessed by measuring the ratio of absorbance at 260 and 280 nm. Samples with ratios around 1.9 were regarded as acceptable. About 500 ng of RNA was converted to complementary DNA (cDNA) using a High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosys-

tems, USA) according to the manufacturer's instructions. The expression levels of *PANDA* were compared between tumour tissues, ANCTs and control samples in a Rotor Gene 6000 Real-Time PCR Machine (Corbett, Australia) using a TaqMan® Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, USA). The *HPRT1* gene was used as the endogenous control. The PCR programme included a preliminary step at 94 °C for 10 min, forty cycles of 94 °C for 20 sec and 60 °C for 40 sec and a final extension step at 72 °C for 5 min. The sequences of the primers and probes are shown in Tab. 1.

Statistical analysis

The transcript levels of *PANDA* in tumour tissues were compared with ANCTs/controls using REST 2009 software. The significance of the difference in the expression of *PANDA* between the tumour tissues and the ANCTs/controls was evaluated using a t-test. The association between the clinical data and relative expression of *PANDA* was evaluated using a Chi-square test. P values of less than 0.05 were considered as significant.

Results

General information on the recruited persons

General information on the study participants has been summarised in Tab. 2.

Relative expression of *PANDA* in bladder cancer tissues, ANCTs and normal tissues

No significant difference has been detected in *PANDA* expression either between tumour tissues and ANCTs (expression ratio 1.75, $P = 0.11$) or between

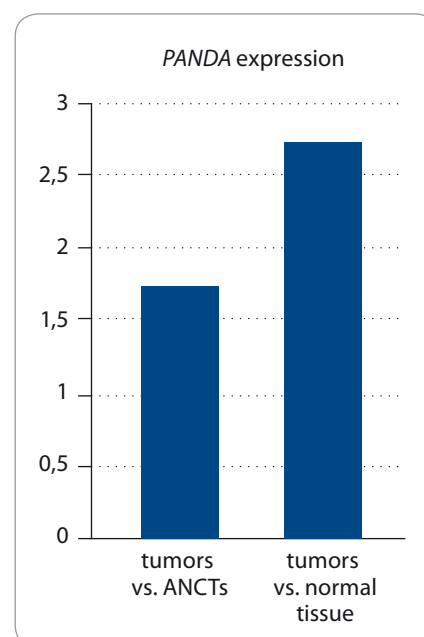
Tab. 1. The nucleotide sequence of primers and probes.

Gene name	Primer and probe sequences	Primer and probe length	Product length
<i>HPRT1</i>	F: AGCCTAAGATGAGAGTTC	18	88
	R: CACAGAACTAGAACATTGATA	21	
	FAM-CATCTGGAGTCCTATTGACATCGC-TAMRA	24	
<i>PANDA</i>	F: GTTTTCTGTTCGTCGATTCTGG	24	81
	R: GGAAAGCTGAGAGAGACTTTGAAC	23	
	FAM-CTGGACCACCTCTGAAGGCAGGCA-TAMRA	24	

Tab. 2. General information of study participants.

Study Groups	Total numbers	Variables	Values
Patients	50	age (mean $\pm$ SD)	61.78 $\pm$ 18.29
		age range	29–88
		gender	male 47 (94%)
			female 3 (6%)
		smoking	negative 14 (28%)
			positive 36 (72%)
		opium addiction	negative 25 (50%)
			positive 25 (50%)
		recurrence	negative 32 (64%)
			positive 18 (36%)
		hematuria	negative 39 (78%)
			positive 11 (22%)
		cytology	inconclusive 18 (36%)
			positive 32 (64%)
Normal individuals	30	age (mean $\pm$ SD)	71.33 $\pm$ 6.97
			age range 59–84
		gender	male 28 (93.3%)
			female 2 (6.7%)

SD – standard deviation

Graph 1. Relative expression of *PANDA* in bladder cancer tissues, ANCTs compared with normal tissues.

ANCT – adjacent non-cancerous tissues

tumour tissues and normal tissues (expression ratio 2.72, $P = 0.57$) (Graph 1).

Association between relative expression of *PANDA* in bladder cancer tissues and tumour features

Based on the relative expression of *PANDA* in each tumour tissue compared with the corresponding ANCT, the patients were categorised into two groups (up-regulated vs. down-regulated). Subsequently, the associations between *PANDA* expression and clinicopathological features were assessed. The expression level of this lncRNA was not associated with any of the demographic or clinical data of patients or cancer-associated risk factors such as cigarette smoking or opium addiction (Tab. 3).

Discussion

Bladder cancer is one of the most frequently occurring cancers world-

wide [9]. Based on the lack of specific symptoms in the initial phases of bladder cancer evolution, diagnosis of this malignancy is delayed and subsequently the therapeutic options are less effective [10]. The need for identification of diagnostic biomarkers has prompted researchers to evaluate the expression of several genes in the tissues or body fluids of the patients [11,12]. lncRNAs are among the putative biomarkers and therapeutic targets for this kind of human malignancy [1].

In the present study, we assessed the expression levels of *PANDA* in three types of bladder tissues including normal, ANCT and tumour tissues and found no significant difference in its expression between these three sets of samples. This lncRNA has been suggested to be involved in a variety of human disorders including neuroinflammatory and malignant conditions [6,13].

Moreover, it participates in several cancer-related processes such as DNA damage response, cell proliferation and cell senescence [4,5]. Previous studies in bladder cancer cells have revealed that *PANDA* knock-down suppresses proliferation/migration and stimulates cell apoptosis. Based on these observations, the authors proposed *PANDA* as a potent tumour biomarker and a therapeutic target in bladder cancer [8]. However, we could not find any difference in the expression of this lncRNA between normal, peri-tumoural and tumour tissues. Moreover, we could not detect any association between the expression levels of this gene and any of the clinical data of the patients. This lack of association further disproves the theory that lncRNA is a tumour biomarker. The inconsistency between our results and those of Zhan et al. [8] might be attributed to ethnic-based factors or differences in environmental risk factors.

We also detected a high prevalence of opium addiction in the patients. Based on the small sample size of the study, we cannot suggest opium addiction as a risk factor for bladder cancer. Previous studies have shown similar roles for both

Tab. 3. Association between relative expression of *PANDA* in bladder cancer tissues and tumor features.

	<i>PANDA</i> up-regulation	<i>PANDA</i> down-regulation	P-value
Age			0.27
< 60 years	7 (50%)	7 (50%)	
≥ 60 years	24 (66.7%)	12 (33.3%)	
Smoking			0.13
yes	20 (55.6%)	16 (44.4%)	
no	11 (78.6%)	3 (21.4%)	
Opium addiction			0.38
yes	14 (56%)	11 (44%)	
no	17 (68%)	8 (32%)	
Recurrence			0.92
positive	11 (61.1%)	7 (38.9%)	
negative	20 (62.5%)	12 (37.5%)	
Hematuria			1
positive	7 (63.6%)	4 (36.4%)	
negative	24 (61.5%)	15 (38.5%)	
Cytology			0.92
positive	20 (62.5%)	12 (37.5%)	
inconclusive	11 (61.1%)	7 (38.9%)	
Grade			0.13
high-grade	14 (77.8%)	4 (22.2%)	
low-grade	17 (53.1%)	15 (46.9%)	

cigarette smoking and opium addiction in the development of bladder cancer [14]. However, we could not find any association between the expression of *PANDA* and these two risk factors.

The main advantage of the current study was the incorporation of two sets of control samples including normal tissue and ANCT. The former tissue was used to control the intervening effects of tumour cells or tumour microenvi-

ronment on the expression of genes in the peri-tumour tissues, while the latter control was applied to adjust the effects of personal risk factors or environmental hazards. However, our study had some limitations regarding sample size and lack of mechanistical studies. Consequently, we propose large-scale studies in different populations to assess the diagnostic power of this lncRNA as a putative biomarker for cancer.

References

1. Taheri M, Omrani MD, Ghafouri-Fard S. Long non-coding RNA expression in bladder cancer. *Biophys Rev* Aug 2018; 10(4): 1205–1213. doi: 10.1007/s12551-017-0379-y.
2. Dianatpour A, Ghafouri-Fard S. The role of long non-coding RNAs in the repair of DNA double strand breaks. *Int J Mol Cell Med* 2017; 6(1): 1–12.
3. Taheri M, Omrani MD, Ghafouri-Fard S. Long non-coding RNAs expression in renal cell carcinoma. *J Biol Today's World* 2017; 6(12): 240–247. doi:10.15412/J.BBTW.01061201.
4. Hung T, Wang Y, Lin MF et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters. *Nat genet* 2011; 43(7): 621–629. doi: 10.1038/ng.848.
5. Puvvula PK, Desetty RD, Pineau P et al. Long non-coding RNA *PANDA* and scaffold-attachment-factor *SAFA* control senescence entry and exit. *Nat Commun* 2014; 5: 5323. doi: 10.1038/ncomms5323.
6. Peng C, Hu W, Weng X et al. Over expression of long non-coding RNA *PANDA* promotes hepatocellular carcinoma by inhibiting senescence associated inflammatory factor IL8. *Sci Rep* 2017; 7(1): 4186. doi: 10.1038/s41598-017-04045-5.
7. Kotake Y, Goto T, Naemura M et al. Long non-coding RNA *PANDA* positively regulates proliferation of osteosarcoma cells. *Anticancer Res* 2017; 37(1): 81–85. doi: 10.21873/anticancer.11292.
8. Zhan YH, Lin JH, Liu YC et al. Up-regulation of long non-coding RNA *PANDAR* is associated with poor prognosis and promotes tumorigenesis in bladder cancer. *J Exp Clin Oncol* 2016; 35(1): 83. doi: 10.1186/s13046-016-0354-7.
9. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1): 11–30. doi: 10.3322/caac.21166.
10. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011; 59(6): 1009–1018. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.023.
11. Nekooheh L, Modarresi MH, Mowla SJ et al. Expression profile of miRNAs in urine samples of bladder cancer patients. *Biomark Med* 2018; 12(12): 1311–1321. doi: 10.2217/bmm-2018-0190.
12. Yazarlou F, Mowla SJ, Oskooei VK et al. Urine exosome gene expression of cancer-testis antigens for prediction of bladder carcinoma. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 5373–5381. doi: 10.2147/CMAR.S180389.
13. Dastmalchi R, Ghafouri-Fard S, Omrani MD et al. Dysregulation of long non-coding RNA profile in peripheral blood of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 25: 219–226. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.044.
14. Afshari M, Janbabaei G, Bahrami MA et al. Opium and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of the odds ratios for opium use and the risk of bladder cancer. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178527. doi: 10.1371/journal.pone.0178527.

BMI a pravděpodobnost vzniku endometriálního adenokarcinomu u českých žen – případová studie

BMI and Odds of Endometrial Adenocarcinoma in Czech Women – a Case Control Study

Tichý M.^{1,2}, Ptáčková H.¹, Plančíková D.³, Majdan M.³, Chodacká M.⁴

¹ Gastroenterologické oddělení, Krajská zdravotní, a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

² Nutriční ambulance, Krajská zdravotní, a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

³ Katedra veřejného zdravotnictví, Fakulta zdravotnictví a sociální práce, Trnavská univerzita v Trnavě

⁴ Onkologické oddělení, Krajská zdravotní, a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

Souhrn

Úvod: Incidence zhoubných nádorů těla děložního je v České republice na vzestupu. Endometriální adenokarcinom se z jednotlivých možných morfologických typů vyskytuje nejčastěji. Obezita, případně i nadváha jsou uznávanými rizikovými faktory vzniku tohoto onemocnění. Přesnější stratifikace rizika ve vztahu k body mass indexu (BMI) nebyla dosud v české populaci blíže zkoumána. Ojedinělá předchozí práce naznačovala možnost vysokého rizika již u nadváhy s BMI 25–29,9 srovnatelného s obezitou 1., resp. 2. stupně (BMI 30–30,9) dle Světové zdravotnické organizace. **Soubor pacientů a metody:** U 376 žen kavkazské rasy byl v období let 2005–2017 diagnostikován endometriální adenokarcinom a současně bylo možno dohledat, resp. určit BMI v té době. Dále byl vytvořen kontrolní soubor žen ze stejného období a shodného věkového složení, u nichž se nevyskytovalo onkologické nebo gynekologické onemocnění a bylo možno určit BMI. Následně bylo provedeno statistické zpracování získaných dat. **Výsledky:** Šance na onemocnění (OR, 95% CI) onemocnění je oproti ženám s normální hmotností u žen s nadváhou 2,26násobně vyšší, u žen s obezitou toto riziko dále narůstá na 5,18 a dále na 8,67–24,70násobek dle stupně obezity. **Závěr:** Nepotvrdil se předpoklad, že prostá nadváha představuje stejné riziko jako obezita nižších stupňů. Nicméně i nadváha představuje poměrně významné riziko pravděpodobnosti vzniku endometriálního adenokarcinomu. Šance vzniku onemocnění v závislosti na nadměrném BMI je v daném souboru pro endometriální adenokarcinom vyšší, nežli je literárně uváděno pro endometriální karcinom zahrnující všechny podtypy.

Klíčová slova

endometriální adenokarcinom – české ženy – nadváha – obezita – Body Mass Index – pravděpodobnost – endometriální karcinom

Práce byla realizována za podpory interního grantu Krajské zdravotní, a.s., pro léta 2017–2019: IGA217129002.

This work was carried out with the support of an internal grant of Krajská zdravotní, a.s., for the years 2017–2019: IGA217129002.

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 Tichý, Ph.D., MPH
Krajská zdravotní, a.s.
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.
Sociální péče 3316/12A
400 11 Ústí nad Labem-město
e-mail: michal.tichy@kzcr.eu

Obdrženo/Submitted: 29. 4. 2019

Přijato/Accepted: 22. 7. 2019

doi: 10.14735/amko2019281

Summary

Introduction: The incidence of malignant tumors of the uterine body is increasing in the Czech Republic. Endometrial adenocarcinoma is one of the most frequent morphological types. Obesity or even overweight is a risk factor for the development of this disease. More accurate stratification of risk relative to body mass index (BMI) has not yet been determined in the Czech Republic, although the risk of overweight (BMI 25–29.9) has been reported in one study as comparable to that of first or second degree obesity (BMI 30–30.9). **Patients and methods:** The study population included 376 women of Caucasian race diagnosed with endometrial adenocarcinoma, with BMI measured simultaneously, in 2005–2017. A control group consisted of an equal number of age-matched women not diagnosed with any oncological or gynecological disease. These two files were statistically processed. **Results:** Odds (OR, 95% CI) relative to normal weight women, overweight women were at 2.26-times higher odds of endometrial adenocarcinoma, and women with obesity were at 5.18– 8.67-, and 24.70-times higher odds, depending on the severity of obesity. **Conclusion:** The hypothesis that overweight represents same risk for the development of endometrial adenocarcinoma, as lower degrees of obesity was not verified. However overweight is serious risk for endometrial adenocarcinoma development. The odds of endometrial adenocarcinoma is correlated with increasing BMI and in the population studied is higher than reported previously for all endometrial carcinoma subtypes.

Key words

endometrial (endometrioid) adenocarcinoma – czech women – overweight – obesity – Body Mass Index – odds – endometrial (endometrioid) carcinoma

Úvod

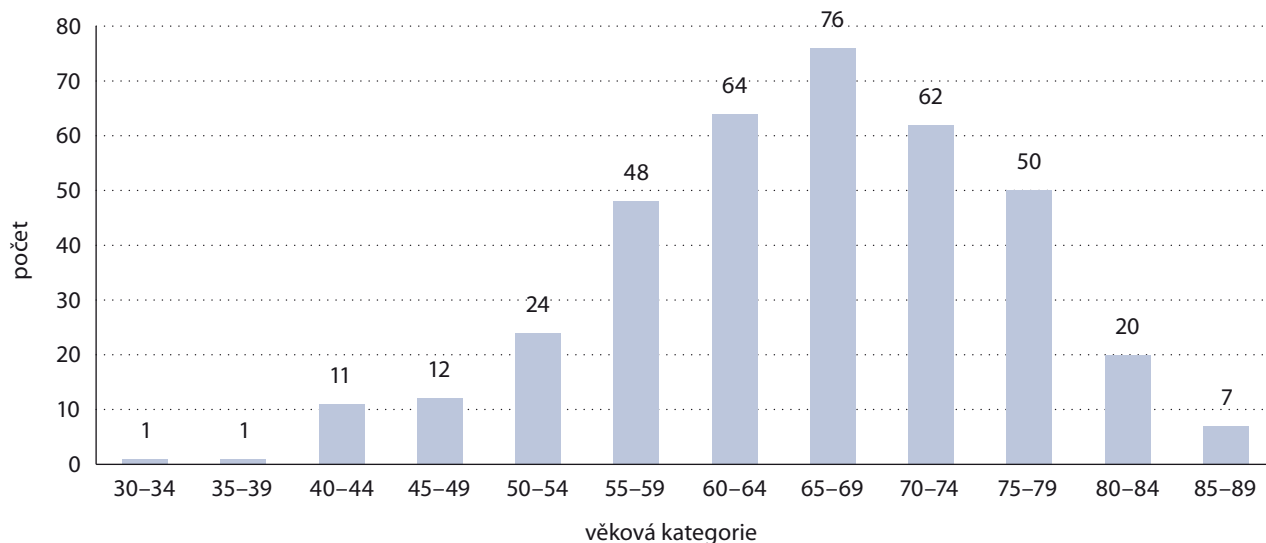
Incidence onkologických onemocnění děložního těla v ČR zvolna stále narůstá (31,8 v roce 2010 a 37,5 v roce 2017) a převyšuje jak standardizovanou incidenci světovou (18,1), tak i evropskou (25,7) [1]. Drtivý podíl přitom připadá na nádory vycházející ze sliznice [2], karcinom děložního těla je tak jedním z nejčastějších onkologických onemocnění žen [3]. Z pohledu histologie a molekulární patologie bývá karcinom děložního těla dělen dle klasifikace Světové zdravotnické organizace (World Health Organisation – WHO) na dva podtypy, které obsahují celkem devět, resp. třináct histopatologických jednotek vč. variant [4]. Zatímco typ I, tvořící přibližně 80 % případů onemocnění, je reprezentovaný endometriálním adenokarcinomem (endometrial/endometrioid adenocarcinoma – EA) a je obecně asociován s endometriální hyperplazií, typ II pak všeobecně souvisí s atrofií endometriální tkáně [5–8]. Jsou však zmiňovány určité regionální rozdíly v zastoupení EA ze všech karcinomů endometria (endometrial/endometrioid carcinoma – EC). Kupříkladu pro USA je udáváno až 90 % [9], na rozdíl od Tunisu, kde má zastoupení kolem 67 % [10]. Toto onemocnění je dáváno do souvislosti s životním stylem v postindustriální společnosti [11], potažmo se socioekonomickým postavením [12].

Jako rizikové faktory byly identifikovány časná menarche, nuliparita, pozdní menopauza, obezita, diabetes mellitus a etnický původ [13–18]. Nicméně ně-

kteří autoři mají za to, že asociace mezi diabetem a EC je modifikována body mass indexem (BMI), a poukazují na skutečnost, že hlavní roli hraje přítomná hyperinzulinémie [19] a dále také inzulinová rezistence a odpověď systému IGF-I/IGFBP (inzulinu podobný růstový faktor / inzulinu podobný růstový faktor vázající protein) [16]. Na druhou stranu však byly publikovány poznatky dokládající nezávislost rizikového faktoru hyperinzulinémie na přítomnosti obezity [20]. Také je možno zaznamenat názor, že II. typ EC není plně estrogen-independentní [21], což bylo dříve bez větších výhrad přijímáno [6,22]. Novější práce [23] považují na základě metaanalýzy řady studií rizikové faktory pro oba typy EC za shodné. Neplatí to však zcela jednoznačně pro asijskou rasu, jak upozorňuje recentní práce japonských autorů z roku 2018 [24].

Obezita jako nezávislý rizikový faktor pro vznik EC byla prokázána analýzou celé řady databází [25]. Nárůst incidence EC v ekonomicky rozvinutých zemích je přisuzován právě nárůstu obezity v populaci jejich obyvatel. V zemích Evropské unie byla nadváha či obezita v roce 2000 asociována téměř se 40 % nově diagnostikovaných EC [26]. V populacích, kde dochází k nárůstu BMI, vzrůstá i incidence EC [27]. Metaanalýza 40 studií z roku 2015 [28] přisuzuje nadváze relativní riziko (RR) 1,34 a odds ratio (OR) 1,43 a obezitě RR 2,54 a OR 3,33. Za nadváhu je v souladu s definicí WHO považován BMI v rozmezí 25,0–29,9 a za obezitu 30,0 a více. Obezita je dále tří-

děna na 1., 2. a 3. stupeň dle BMI 30,0–34,99; 35,0–39,99 a 40 a více [29]. V posledních letech pro asijskou rasu bývají používána modifikovaná kritéria BMI 23,0–24,9 pro nadváhu a 25,0 a více pro obezitu [30]. Historicky jedněmi z prvních, kteří poukazovali na riziko obezity pro vznik EC, byli němečtí autoři v roce 1980 [31]. V anglofonní odborné literatuře první systematická sdělení věnující se vztahu obezity a výskytu EC jsou z posledních dekád minulého století a pocházejí zejména z Číny [32] a USA [33]. V práci ze severoamerického území je udáváno pro BMI 26,1–30,0 protektivní RR 0,7 a ve sdělení šanghajských autorů pro BMI 23,0–25,2 pak je RR 1,3. Etnickému původu a bližší stratifikaci nadváhy a obezity je věnována náležitá pozornost až v pracích pozdějších. V metaanalytickém sdělení [23] přezkoumávajícím studie s celkem více než 14 000 případy EC bez etnického rozlišení je pro BMI 25–30 udáváno OR 1,11–1,57 dle histologické specifikace, resp. pro BMI 30–35 / 35–40 / nad 40 pak 1,71–2,56 / 1,80–4,75 / 2,85–7,17, přičemž nejvyšší udávané hodnoty v každé skupině připadly na EA, tedy na nejfrekvencovanější histologický typ v těchto studiích. V multietnické studii [34] zahrnující přes 50 000 účastnic bylo pro bílou rasu stanoveno RR dle BMI při diagnostice onemocnění takto: nadváha 1,22 a obezita (BMI 30 a více) 2,75. V rámci Evropské unie, před jejím rozšířením o ČR, zahrnující cca 14 000 případů, avšak bez etnické diferenciace je udáváno RR pro nadváhu 1,59 a pro obezitu bez další stratifikace 2,52 [26].



Graf 1. Distribuce případů i kontrol dle věku.

Tab. 1. Stratifikace šance na onemocnění endometriálním adenokarcinomem v závislosti na kategorii BMI.

BMI	OR (95% CI)	p hodnota
normální	1	
nadváha	2,26 (1,47–3,46)	p < 0,001
obezita 1. stupně	5,18 (3,24–8,25)	p < 0,001
obezita 2. stupně	8,67 (4,90–15,30)	p < 0,001
obezita 3. stupně	24,70 (10,99–55,53)	p < 0,001

BMI – body mass index, OR – odds ratio, CI – interval spolehlivosti

Některé práce poukazují na větší korelaci mezi nárůstem BMI a stoupajícím RR před menopauzou než po ní [21,35]. Vyšší nežli normální hodnota BMI při zjištění onemocnění nemá negativní dopad na životní prognózu, rizikovými faktory jsou spíše věk a přítomnost diabetu mellitu a BMI pod 25 [36,37]. Také některé histologické typy (zejména serózní adenokarcinom) spadající do II. typu EC mají signifikantně horší prognózu 5letého přežití oproti ostatním morfológickým typům EC [38]. Nárůst incidence nutně nemusí korelovat s nárůstem mortality v jednotlivých etnických skupinách (v USA je incidence u bílých nehispanek 27 a u černošek 25,4, přičemž mortalita je 4,3 vs. 8,3) [39]. Není však jisté, zdali je to dáno genetickou de-

terminací, či se jedná o výsledek jiných faktorů (vzdělání, socioekonomické postavení atd.).

V roce 2015 byla publikována práce českých autorů analyzující 197 případů EA ve vztahu k BMI, v níž bylo zjištěno, že nadváha je v souboru zastoupena stejně jako obezita 1. nebo 2. stupně [40]. Tato skutečnost vedla k myšlence realizovat případovou studii pro EA v ČR, neboť uvedená distribuce by přinášela poněkud jiný, bohužel méně příznivý pohled na vztah rizika nadváhy a vzniku EA, resp. EC jako celku.

Soubor pacientů a použité metody

V nemocničním informačním systému (NIS) v Masarykově nemocnici v Ústí

nad Labem bylo identifikováno přibližně 1 200 žen, u nichž byla v letech 2005–2017 uváděna v rámci hospitalizace diagnóza C54 (zhoubný nádor těla děložního) a C55 (zhoubný novotvar dělohy, bez bližšího určení) dle Mezinárodní statistické klasifikace nemocí ve verzi 10 [41]. Následně byly vyřazeny pacientky, u nichž se nedalo na základě histologického nálezu konfirmovat onemocnění EA. Podíl EA na všech EC byl blízký 90 %. Dále byly ze souboru vyřazeny ty případy, u nichž se nejednalo o recentní onemocnění, ale pouze o anamnestický údaj nebo hospitalizaci pro následnou péči. Tak bylo získáno 534 případů nově vzniklých onemocnění EA ve sledovaném období 13 let. Poté bylo z dostupné dokumentace (NIS) zjišťováno BMI u těchto žen, což se zdařilo u 376 žen. U zbývajících nebylo BMI uvedeno nebo jej nebylo možno z uvedených antropometrických údajů váhy a výšky spolehlivě určit. Pouze 50 žen bylo mladších 50 let, tedy bylo ve věku, kdy by nebylo možno předpokládat menopauzu. Počet porodů byl u těchto žen obvykle zaznamenán. Všechny ženy přináležely ke kavkazské rase.

Jako kontrolní soubor byly zvoleny ženy, které byly v Masarykově nemocnici v Ústí nad Labem hospitalizovány pro úraz a současně neměly žádnou onkologickou nebo gynekologickou diagnózu

Tab. 2. Šance na onemocnění endometriálním adenokarcinomem žen s nadváhou vůči ženám obézním.

BMI	OR (95% CI)	p hodnota
nadváha	1	
obezita 1. stupně	2,25 (1,47–3,44)	p < 0,001
obezita 2. stupně	3,50 (2,05–5,96)	p < 0,001
obezita 3. stupně	10,24 (4,67–22,45)	p < 0,001

BMI – body mass index, OR – odds ratio, CI – interval spolehlivosti

Tab. 3. Šance na endometriální adenokarcinom u žen s obezitou 1. stupně vůči ženám s obezitou vyššího stupně.

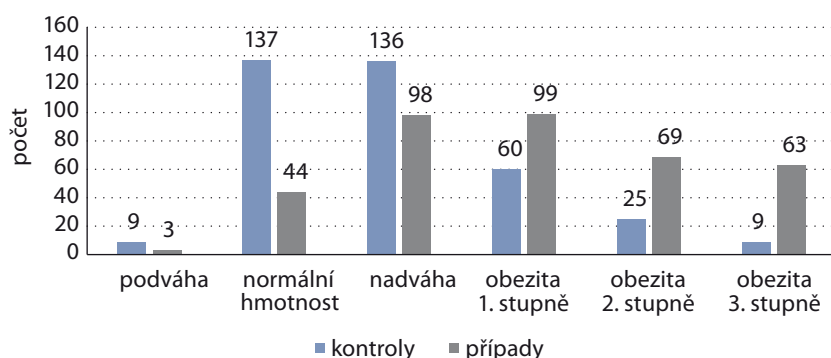
BMI	OR (95% CI)	p hodnota
obezita 1. stupně	1	
obezita 2. stupně	1,55 (0,88–2,74)	n. s.
obezita 3. stupně	4,55 (2,03–10,20)	p < 0,001

BMI – body mass index, OR – odds ratio, CI – interval spolehlivosti

Tab. 4. Šance na endometriální adenokarcinom u žen s obezitou 2. stupně vůči ženám s obezitou 3. stupně.

BMI	OR (95% CI)	p hodnota
obezita 2. stupně	1	
obezita 3. stupně	2,92 (1,23–7,00)	p < 0,05

BMI – body mass index, OR – odds ratio, CI – interval spolehlivosti

**Graf 2. Distribuce případů a kontrol dle kategorií body mass index.**

uváděnou v NIS. Náhodně bylo vybráno cca 3 000 žen ze sledovaného období, které splňovaly uvedené podmínky. U nich byla rovněž v dokumentaci ověřena diagnóza, resp. ověřeno vyloučení

diagnóz nežádoucích z pohledu komparace, a následně zjištěno BMI, pakliže to bylo možné. Dále byly vyloučeny nemnohé ženy jiné než kavkazské rasy a tím se soubor redukoval na přibližně

2 000 případů. V této skupině se ukázalo jako velmi obtížné pro neúplnost dat sledovat počet donošených gravidit, protože od tohoto bylo upuštěno.

Oba soubory byly seřazeny dle věku v době vzniku onemocnění a pro každou ženu s EA byla přiřazena kontrola stejného věku tvořená ženou s úrazem, bez onkologického či gynekologického onemocnění. V případě vícero žen stejného stáří se tyto přiřazovaly postupně, tak jak byly obě tyto skupiny z registru vygenerovány. Stávající počet kontrol se ukázal být dostačující, pro žádnou ženu s EA věkově shodná kontrola nechyběla. Distribuce případů a shodně i kontrol dle věkových kategorií je patrná z grafu 1.

Získané údaje byly statisticky zpracovány pro jednotlivé kategorie BMI (podváha, normální hmotnost, nadváha, obezita 1. stupně, obezita 2. stupně, obezita 3. stupně) a byl stanoven příslušný podíl pravděpodobnosti (OR) a interval spolehlivosti (95% CI) spolu s korelačním koeficientem (p).

Tento výzkumný záměr spolu s výše popsanou metodikou byl schválen lokální Etickou komisí Krajské zdravotní, a.s., Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., pod číslem jednacím 268/18.

Výsledky

Původní předpoklad autorů, že prostá nadváha by mohla přinášet u žen kavkazské rasy žijících na území ČR stejné riziko vzniku EA jako obezita 1. nebo 2. stupně, se neprokázal, stratifikaci šance na toto onemocnění dle BMI přináší tab. 1.

Z této tabulky je zřejmé, že šance na vznik onemocnění oproti ženám s normální hmotností je u žen s nadváhou 2,26násobně vyšší, ale u žen s obezitou tato dále narůstá na 5,18 a dále na 8,67 až 24,70násobek dle stupně obezity. V případě podváhy je oproti normální hmotnosti OR 1,04 s nesignifikanční p hodnotou. Tedy nedostatečná hmotnost u žen nepřináší vyšší riziko onemocnění EA oproti ženám s normální hmotností.

Pokud by se BMI analyzoval jako kontinuální proměnná, tak OR je 0,99992 (95% CI 0,9996–1,0002). Pokud budeme hodnotit riziko vzniku EA postupným porovnáváním jednotlivých kategorií BMI vůči sobě, tak s přibývajícím obezitou je nárůst

rizika vzniku EA zřetelný, což dokládají i hodnoty v tab. 2–4.

Z výše uvedených dat je zřejmé, že posun o jednu kategorii BMI výše v čase stanovení diagnózy přináší přibližně zdvojnásobení až ztrojnásobení rizika vzniku EA u těchto žen.

Distribuce případů a kontrol dle kategorií BMI je zachycena v grafu 2.

Diskuze

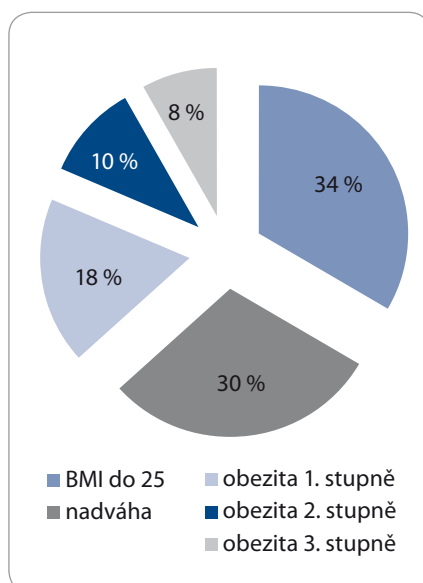
Získané výsledky by mohly být ovlivněny souběžným výskytem dalších rizikových faktorů EA. V případě nuliparity lze konstatovat, že nízká plodnost udávaná pro populaci českých žen [42] se může nějakou měrou podílet na vyšších hodnotách incidence EA oproti globálnímu výskytu, ve vztahu k západoevropské populaci však patrně nikoliv, neb uváděná plodnost je v tomto regionu obdobná. Na základě dostupných parciálních dat (ženy s EA) není žádný důvod se domnívat, že ve zkoumaných souborech českých žen by měl být podstatný rozdíl v nuliparitě oproti běžné české populaci, data však pro jejich neúplnost nebylo možno spolehlivě ověřit. Věk menarche českých žen a nástup menopauzy u nich se nevymyká z údajů udávaných pro země s obdobným socioekonomickým statusem [43]. Zdali v daných souborech zcela koresponduje s běžnou populací českých žen, nebylo možno ověřit, navíc situaci komplikuje i problematika případné hormonální substituce. Přítomnost diabetu je považována za nikoliv primární riziko [19]. Vliv kouření nebyl sledován, stejně jako konzumace alkoholu. V obou případech by byl patrně nutný přepočít na kumulovanou expozici v čase propuknutí onemocnění a spolehlivost údajů nutných k výpočtu uváděných v dokumentaci je přinejmenším sporná, pakliže vůbec dostupná.

Z povahy případové studie jsou k dispozici poměry rizik (OR) ve sledovaných souborech. Přepočít na RR není možný, poněvadž nejsou k dispozici data o očekávaném výskytu v jednotlivých BMI kategoriích, a to pro každý populační ročník zvlášť. Proto i některé citované práce nerozlišují při stanovování RR důsledně jednotlivé BMI kategorie a nepočítají s konkrétním věkem pacientek, ale pouze s očekávaným zastoupením osob

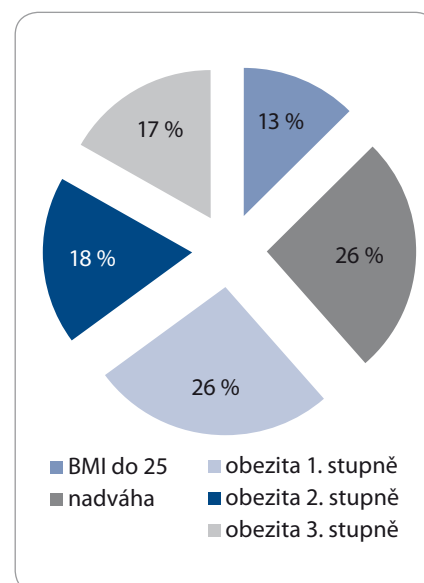
Tab. 5. OR u českých žen a v metaanalytických studiích.

BMI	Tichý et al, 2019 [46]	Setiawan et al, 2013 [23]	Jenabi et al, 2015 [28]
nadváha	2,26	1,57	1,43
obezita 1. stupně	5,18	2,56	3,33*
obezita 2. stupně	8,67	4,75	3,33*
obezita 3. stupně	24,70	6,88	3,33*

OR – odds ratio, BMI – body mass index, * bez rozlišení stupně



Graf 3. Body mass index a endometriální adenokarcinom dle Setiawan et al [23].



Graf 4. Body mass index a endometriální adenokarcinom dle Tichý et al [46].

s nadváhou a obezitou v populaci několika věkových dekád dle pohlaví [26]. Že to přináší jistá interpretační úskalí, je zřejmé. V případě porovnání s pracemi uvádějícími OR [23,28] jsou hodnoty poměru rizik u českých žen vyšší (tab. 5).

Příčina vyšších hodnot OR u českých žen s BMI nad normu ve srovnání s jinými sděleními si zasluhuje zamyšlení. Otázkou může být, do jaké míry má na uváděné antropometrické hodnoty vliv, jakým způsobem byla tato data získávána, zdali ze záznamů z fyzikálního vyšetření nebo prostým sdělením pacientek či jinou metodou. Dalším potenciálním faktorem majícím vliv na zjištěné údaje, vezme-li se v potaz distribuce BMI v populaci žen ve vazbě na věk (např. pro ČR [44]), je metoda tvorby kontrolního

souboru, tedy v tom případě, kdy není z pohledu věkové struktury zcela identický s porovnávaným výchozím souborem, což v případě metaanalytických studií vycházejících ze studií různého typu je vcelku očekávaný jev, byť vhodným způsobem zpracování dat nenabývá obvykle většího významu. Do metaanalýz bývají rovněž zařazeny studie z různých kontinentů, což může snižovat průměrnou hodnotu OR s ohledem na zastoupení jednotlivých ras. V případě výše uváděné studie Setiawan et al [23] je u případových studií zastoupení bělošek 0–100 % s průměrem 85,4 %. Pozoruhodná je rozdílná distribuce výskytu EA v závislosti na BMI patrná z grafů 3 a 4, kdy je zřejmé, že v české populaci je jeho výskyt u osob s obezitou výrazně vyšší.

Hodnoty OR jsou však nižší i v práci švédských autorů [45] dominantně analyzujících kavkazskou rasu, kteří však kategorie BMI člení poněkud jinak – OR 1,5 pro BMI 28–29,99; OR 2,9 pro BMI 30–33,99; OR 6,3 pro BMI 34 a vyšší. Zdá se, že nejzásadnější rozdíl spočívá v tom, že většina studií vč. těch použitých v komparaci [28] pracuje s údaji pro všechny EC, a nikoliv jen pro EA, jako je to v případě prezentované studie. S nárůstem BMI je tedy patrně spojena vyšší pravděpodobnost výskytu EA nežli pro EC jako celek, a to zejména při extrémních hodnotách (BMI nad 40). Poměrné zastoupení jednotlivých subtypů EC je geograficky různé [9,10], dominantní je však EA, v případě zde popisované studie je jeho zastoupení přibližně 90 %. I proto je porovnání alespoň rámcově vůbec možné. Příčina rozdílných hodnot OR tedy zůstává do jisté míry i tak nadále nejasná.

Závěr

Nadváha a obezita jsou u českých žen v sledovaném souboru významným rizikovým faktorem vzniku EA, a to vyšším, nežli je obecně udáváno pro EC. Ženy s nadváhou mají riziko pravděpodobnosti onemocnění 2,264násobně vyšší nežli ženy s normálním BMI. S nárůstem BMI na hodnoty obezity 1.–3. stupně se riziko s přechodem do vyšší kategorie vždy přibližně zdvojnásobuje až ztrojnásobuje (OR pro obezitu 1. stupně 5,18; pro obezitu 2. stupně 8,67 a obezitu 3. stupně pak 24,70). Původní předpoklad, že prostá nadváha by přinášela stejné riziko pravděpodobnosti jako obezita 1., resp. 2. stupně, se tak nepotvrdil. Není důvod se domnívat, že zjištěné údaje nelze extrapolovat na celou ČR. Je-li u žen v české populaci je průměrná hodnota BMI nadále na vzestupu [44], tak je nutno patrně počítat i s neklesající, naopak spíše stoupající incidencí EA v příštích letech. Pouze úspěšná prevence cílená k eliminaci nadnormálního BMI v populaci by mohla tento trend zastavit.

Literatura

1. Zdravotnická ročenka České republiky 2017. Praha: ÚZIS 2018: 44.
2. Novotvary 2016. Praha: ÚZIS 2017: 100.

3. Linkos.cz. Česká onkologická společnost ČLS JEP. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/epidemiologie-gynekologickych-nadoru/>.
4. Kurman RJ (ed). WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2014: 222–233.
5. Emons GF, Fleckenstein G, Hinney B et al. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; (7): 227–242.
6. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000; (13): 295–308. doi: 10.1038/modpathol.3880051.
7. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; (15): 10–17.
8. Deligdisch L, Cohen CJ. Histologic correlates and virulence implications of endometrial carcinoma associated with adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1985; 56(6): 1452–1455. doi: 10.1002/1097-0142(19850915)56:6<1452::aid-cnrcr2820560637>3.0.co;2-d.
9. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M et al. SEER cancer statistic review, 1975–2007. Bethesda: National Cancer Institute 2010.
10. Missaoui NJ, Jaidene L, Abdelkader AB et al. Cancer of corpus uteri in Tunisia: epidemiological and clinicopathological features. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12(2): 461–464.
11. Parkin DM, Whelan DM, Ferlay J et al (eds.) Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Scientific Publication 1997: 143.
12. Elwood JM, Cole P, Rothman KJ et al. Epidemiology of endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59(4): 1055–1060. doi: 10.1093/jnci/59.4.1055.
13. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176(4): 269–278. doi: 10.1093/aje/kws129.
14. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Hampton JM et al. From menarche to menopause: trends among US women born from 1912 to 1969. *Am J Epidemiol* 2006; 164(10): 1003–1011. doi: 10.1093/aje/kwj282.
15. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P et al. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976–2004. *Int J Cancer* 2010; 126(1): 208–216. doi: 10.1002/ijc.24672.
16. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(12): 1531–1543.
17. Jamison PM, Noone AM, Ries LA et al. Trends in endometrial cancer incidence by race and histology with correlation for the prevalence of hysterectomy, SEER 1992 to 2008. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(2): 233–241. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0996.
18. Dossus L, Allen N, Kaaks R et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 127(2): 442–451. doi: 10.1002/ijc.25050.
19. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148(3): 234–240. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009630.
20. Cust AE, Allen NE, Rinaldi S et al. Serum levels of C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and endometrial cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2007; 120(12): 2656–2664. doi: 10.1002/ijc.22578.
21. Gao Y, Dai X, Chen L et al. Body mass index is positively associated with endometrial cancer in Chinese women, especially prior to menopause. *J Cancer* 2016; 7(9): 1169–1173. doi: 10.7150/jca.15037.
22. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B et al. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2002; 7(4): 227–242.
23. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013; 31(20): 2607–2618. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
24. Kawachi A, Shimazu T, Budhathoki S et al. Association of BMI and height with the risk of endometrial cancer, overall and histological subtype: a population-based prospective cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2019; 28(3): 196–202. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000449.
25. Renehan AG, Tyson M, Egger M et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371(9612): 569–578. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
26. Bergström A, Pisani P, Tenet V et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91(3): 421–430. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::aid-ijc1053>3.0.co;2-t.
27. Alshahrani S, Soliman AS, Hablas A et al. Change in uterine cancer incidence rates in Egypt. *Obstet Gynecol Int* 2018; 2018: 3632067. doi: 10.1155/2018/3632067.
28. Jenabi E, Poorolajal J. The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis. *Public Health* 2015; 129(7): 872–880. doi: 10.1016/j.puhe.2015.04.017.
29. WHO.int. World Health Organization. [online]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
30. World Health Organization Western Pacific Region. International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force. Redefining obesity and its treatment. Published by Health Communications Australia Pty 2000. [online]. Available from: <http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/docs/Redefiningobesity.pdf>.
31. Ortner A, Klammer J, Sattler K. Zur Epidemiologie des Endometriumkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1980; 40(7): 624–634. doi: 10.1055/s-2008-1037223.
32. Shu XO, Brinton LA, Zheng W. Relation of obesity and body fat distribution to endometrial cancer in Shanghai, China. *Cancer Research* 1992; 52(14): 3865–3870.
33. Swanson CA, Potischman N, Wilbanks GD et al. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2(4): 321–327.
34. Park SL, Goodman MT, Zhang ZF et al. Body Size, adult BMI gain and endometrial cancer risk: the multiethnic cohort. *Int J Cancer* 2010; 126(2): 490–499. doi: 10.1002/ijc.24718.
35. Iatrakis G, Zervoudis S, Saviolakis A et al. Women younger than 50 years with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27(4): 399–400.
36. Lindemann K, Cvancarova M, Eskild A. Body mass index, diabetes and survival after diagnosis of endometrial cancer: a report from the HUNT-survey. *Gynecol Oncol* 2015; 139(3): 476–480. doi: 10.1016/j.jygyno.2015.09.088.
37. Vu M, Seagle B, Abdullah A et al. Body mass index among women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139(3): 587. doi: 10.1016/j.jygyno.2015.09.032.
38. Cameselle-Teijeiro JF, Valdés-Pons J, Cameselle-Cortizo L et al. Tumours of the uterine corpus: a histopathological and prognostic evaluation preliminary of 429 patients. *J Clin Med Exp Images* 2017; 1: 011–019. doi: 10.29328/journal/jcm.1001004.
39. seer.cancer.gov. SEER Cancer Statistics Review Table 7.11. National Cancer Institute. [online]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/results_merged/sect_07_corpus_uteri.pdf#search=uterus.

40. Tichý M, Majdan M, Lastuvka J et al. BMI represents a higher risk of endometrial adenocarcinoma: a cross-sectional study. Abstract S69. In: Malaysian Journal of Nutrition 2015; 21 (Suppl). 9th Asia Pacific Conference on Clinical Nutrition. Malaysia: Kuala Lumpur 2015.
41. MKN-10. Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: desátá revize. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2017.
42. The World Factbook. Central Intelligence Agency. [online]. Available from: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2127rank.html>.
43. Thomas F, Renaud F, Benefice E et al. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants. Hum Biol 2001; 73(2): 271–290.
44. Evropské výběrové šetření o zdravotním stavu v ČR – EHIS CR. Aktuální informace č. 70/2010. Praha: ÚZIS 2010: 1–11.
45. Weiderpass E, Persson I, Adami HO et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). Cancer Causes Control 2000; 11(2): 185–192.
46. Tichý M, Ptáčková H, Plančíková D et al. BMI a pravděpodobnost vzniku endometriálního adenokarcinomu u českých žen – případová studie. Klin Onkol 2019; 32(4): 281–287. doi: 10.14735/amko2019281.

Informace z České onkologické společnosti

Výsledky voleb do výboru České onkologické společnosti konaných dne 17. 6. 2019 ve FN Motol v Praze naleznete na **www.linkos.cz**.

Farmakoekonomické hodnocení cetuximabu a panitumumabu v 1. linii léčby mCRC v reálné klinické praxi ČR

The Pharmacoeconomic Analysis of Cetuximab and Panitumumab in the 1st Line Treatment of mCRC in Real Clinical Practice in the Czech Republic

Sehnalová I.¹, Říhová B.¹, Němeček R.², Kintrová K.³, Demlová R.¹

¹ Farmakologický ústav, LF MU, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Ústav botaniky a zoologie, PřF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Inhibitory receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) jsou v současnosti v České republice hrazeny v léčbě 1. i dalších linií metastatického kolorektálního karcinomu (metastatic colorectal cancer – mCRC). Klinická účinnost cetuximabu a panitumumabu je obdobná, diskutována je však nákladnost těchto léčiv. Cílem retrospektivní analýzy bylo identifikovat a následně porovnat náklady na léčbu cetuximabem a panitumumabem ve vztahu k jejich klinické účinnosti (přežití bez progresu a celkové přežití) v 1. linii léčby u wild type *KRAS* pacientů s mCRC v reálné klinické praxi v České republice. **Soubor pacientů a metody:** Do analýzy bylo zahrnuto 22 pacientů léčených cetuximabem a 29 pacientů léčených panitumumabem v komplexním onkologickém centru v 1. linii léčby mCRC s potvrzeným wild type *KRAS* v období 11/2011–04/2018. Přímé zdravotnické náklady (medikace, výkony a hospitalizace) byly hodnoceny od zahájení léčby EGFR inhibitorem do progresu onemocnění a do úmrtí pacienta. Průměrný follow-up ve skupině léčené cetuximabem byl 21 měsíců, u pacientů léčených panitumumabem 19 měsíců. **Výsledky:** Úhrada anti-EGFR léčiv tvořila 71 % celkových nákladů ve skupině cetuximabu (medián přežití bez progresu 10,7 měsíce; průměrné náklady na pacienta 964 288 Kč) a 77 % celkových nákladů u panitumumabu (medián přežití bez progresu 8,1 měsíce; průměrné náklady na pacienta 1 003 229 Kč). V časovém horizontu od zahájení anti-EGFR do úmrtí pacienta tvořil cetuximab 55 % celkových nákladů (medián celkového přežití 20,2 měsíce; průměrné 1 752 702 Kč na pacienta) a panitumumab 63 % celkových nákladů (medián celkového přežití 19,8 měsíce; průměrné 1 596 919 Kč na pacienta). Statistická analýza neprokázala mezi oběma anti-EGFR léčivy rozdíly ani v dosažených klinických výsledcích, ani v nákladech na léčbu ($p > 0,05$). **Závěr:** Analýza nákladů na léčbu mCRC u wild type *KRAS* pacientů léčených v 1. linii cetuximabem nebo panitumumabem potvrdila, že biologická léčba představuje nejnákladnější položku v časovém horizontu do progresu onemocnění i do úmrtí pacienta a že v reálné klinické praxi není mezi hodnocenými léčivy z pohledu nákladů ani klinické účinnosti významný rozdíl.

Klíčová slova

cetuximab – panitumumab – kolorektální karcinom – analýza nákladů

Podpořeno CZECRIN (identifikační kód LM2015090); CZECRIN_4 PACIENTY (reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826).

Supported by CZECRIN (identification code LM2015090); CZECRIN_4 PACIENTY (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826).

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.



Mgr. Barbora Říhová, Ph.D.

Farmakologický ústav

LF MU

Kamenice 5

625 00 Brno

e-mail: brihova@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 4. 2019

Přijato/Accepted: 17. 6. 2019

doi: 10.14735/amko2019288

Summary

Background: The anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) drugs cetuximab and panitumumab are currently reimbursed when administered during the first and subsequent lines of treatment of patients in the Czech Republic with metastatic colorectal cancer (mCRC). Because cetuximab and panitumumab do not show significant differences in efficacy, their choice may be dependent on cost. This retrospective study analyzed the costs of first-line treatment with cetuximab and panitumumab of patients with mCRC and wild type *KRAS*, as well as evaluated the correlations between costs and effectiveness, as determined by progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). **Patients and methods:** This analysis included 51 patients with mCRC and confirmed wild type *KRAS* treated at the comprehensive cancer centre in the Czech Republic between November 2011 and April 2018. Of these 51 patients, 22 were treated with cetuximab and 29 with panitumumab. Direct medical costs (medications, clinical examinations and procedures, and hospitalization) were evaluated from the initiation of treatment with anti-EGFR drug to disease progression and death. Mean follow-up was 21 months in the cetuximab group and 19 months in the panitumumab group. **Results:** Reimbursement for anti-EGFR drugs until disease progression accounted for 71% (mean, 964,288 CZK per patient) of total costs in the cetuximab group and 77% (mean, 1,003,229 CZK per patient) of total costs in the panitumumab group, with median PFS in these two groups being 10.7 months and 8.1 months, respectively. Reimbursement of expensive center drugs from the start of anti-EGFR treatment to patient death accounted for 55% of total costs in the cetuximab group (mean, 1,752,702 CZK per patient) and 63% of total costs in the panitumumab group (mean, 1,596,919 CZK per patient), with median OS in these two groups being 20.2 months and 19.8 months, respectively. No significant between-group differences in clinical effectiveness and costs of treatment were observed ($p > 0.05$ each). **Conclusion:** Reimbursement for biological agents is the most expensive item in the first-line treatment of mCRC patients with wild type *KRAS*, both to disease progression and death. The clinical effectiveness and costs of cetuximab and panitumumab did not differ significantly.

Key words

cetuximab – panitumumab – colorectal carcinoma – cost analysis

Východiska

Zhoubné novotvary kolorekta (dg. C18–C21) patří k nejčastějším onkologickým diagnózám v ČR. Toto onemocnění zachycené v časných stádiích je dobře léčitelné chirurgicky, ale záchyt onemocnění v pokročilém stavu nebo ve stadiu s metastázami má špatnou prognózu. Léčebné postupy s využitím cílených léčiv zlepšily celkové přežívání (overall survival – OS) pacientů na více než dvojnásobnou dobu, než bylo obvyklé před 20 roky, a v současnosti se OS pohybuje okolo 30 měsíců [1]. V roce 2015 bylo nahlášeno celkem 7 872 případů kolorektálního karcinomu, což představuje mírný absolutní pokles oproti předchozímu roku, přesto se jedná o druhou nejčastější onkologickou diagnózu po karcinomu prostaty u mužů a karcinomu prsu u žen [2]. Ačkoliv je v současnosti aktivně a za spoluúčasti zdravotních pojišťoven prováděn screening tohoto onemocnění, je každoročně asi 20 % z nově diagnostikovaných pacientů s karcinomem kolorekta odhaleno v klinickém stadiu IV, tedy s přítomností vzdálených metastáz (metastatic colorectal cancer – mCRC). Predikční odhady pro rok 2018 uvádějí okolo 940 nově diagnostikovaných pacientů v klinickém stadiu IV [3]. V mezinárodním srovnání incidence a mortality kolorektálního karcinomu dle Globocan 2012 zaujímá ČR 6. místo [2].

Současné postavení biologické léčby mCRC

V léčbě mCRC jsou nyní ze zdravotního pojištění za splnění indikačních podmínek hrazena antiangiogenní léčiva zaměřená proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF) bevacizumab a aflibercept, inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) cetuximab a panitumumab, multikinázový inhibitor regorafenib a nejnověji pak kombinace antimetabolitu s enzymatickým inhibitorem trifluridin/tipiracil. Všechna tato léčiva prokázala v randomizovaných studiích svoji bezpečnost a účinnost a podávání těchto preparátů vedlo k prodloužení OS, prodloužení doby do progresu nebo přežití bez známek progresu onemocnění (progression-free survival – PFS) [4–11]. Biologická léčba však představuje značnou finanční zátěž pro zdravotní systém. S rozvojem a aplikací principů personalizované medicíny hrají u mCRC důležitou roli prognostické a prediktivní faktory [12,13]. Ačkoliv bylo objeveno několik biomarkerů, v rutinní praxi v léčbě mCRC se uplatňuje pouze vyšetření mutací onkogenů *KRAS* a *NRAS*. Nemutovaný (wild type – WT) typ onkogenů *RAS* je v současnosti nutnou podmínkou pro zahájení léčby inhibitory EGFR [14,15].

EGFR inhibitory v léčbě mCRC

EGFR inhibitory cetuximab a panitumumab jsou u mCRC indikovány v léčbě 1. linie v kombinaci s režimy FOLFIRI (irinotekan, leukovorin, 5-fluorouracil) a FOLFOX (oxaliplatin, leukovorin, 5-fluorouracil). V léčbě 2. linie mCRC jsou EGFR inhibitory indikovány v kombinaci s režimy na bázi irinotekanu nebo v monoterapii, pokud nebyl cetuximab či panitumumab použit v 1. linii léčby. V léčbě 3. a dalších linií mohou být indikovány v monoterapii po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan, pokud nebyl některý z EGFR inhibitorů (cetuximab či panitumumab) použit v předcházející léčbě [14,15].

Oba EGFR inhibitory mají stejný mechanismus účinku, ale liší se svým původem a strukturou. Cetuximab je chimerická monoklonální protilátka IgG1, panitumumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG2. S chimérickou strukturou cetuximabu tak souvisí i vyšší výskyt alergických reakcí spojených s jeho podáním [16]. Typickým nežádoucím účinkem doprovázejícím léčbu EGFR inhibitory je kožní reakce související s farmakologickým účinkem. Vyskytuje se až u 90 % léčených pacientů a bývá pozitivním prediktivním faktorem odpovědi na léčbu [17]. Nežádoucí

kožní účinky jsou zpravidla dobře zvládnutelné podpůrnou dermatologickou léčbou, v závažnějších případech pak dočasným nebo úplným přerušením léčby [14,15].

Jak již prokázaly publikované studie, účinnost cetuximabu a panitumumabu u mCRC je obdobná [3,18]. Otázkou v klinické praxi pak může být, zda některý z těchto preparátů bude nákladově efektivnější.

Cílem naší analýzy bylo z dat reálné klinické praxe retrospektivně identifikovat a porovnat náklady na léčbu cetuximabem a panitumumabem v 1. linii léčby u WT *KRAS* pacientů s mCRC ve vztahu ke klinické účinnosti léčby hodnocené jako PFS a OS.

Soubor pacientů a metody

Do analýzy bylo zahrnuto 22 pacientů (16 mužů (73 %) a 6 žen (27 %)) léčených cetuximabem a 29 pacientů (19 mužů (66 %) a 10 žen (34 %)) léčených panitumumabem v komplexním onkologickém centru v 1. linii léčby mCRC s potvrzeným WT *KRAS* v období 11/2011–04/2018.

Klinická data (věk při zahájení léčby, datum zahájení a ukončení léčby, progresi onemocnění, datum úmrtí) byla získána z klinického registru Corect. Nákladová data byla získána z výkazů péče v komplexním onkologickém centru, tedy z pohledu plátce zdravotní péče. Přímé zdravotnické náklady byly hodnoceny ve dvou časových horizontech – od zahájení léčby EGFR inhibitory do progresi onemocnění a od zahájení léčby EGFR inhibitory do úmrtí pacienta, s rozlišením nákladů na zdravotnické výkony, preskripci léčivých přípravků a hospitalizaci. Průměrný follow-up ve skupině léčené cetuximabem byl 21 měsíců, u pacientů léčených panitumumabem 19 měsíců.

Farmakoeconomické hodnocení bylo schváleno Etickou komisí Komplexního onkologického centra (KOC) Masarykova onkologického ústavu, Brno.

Statistické zpracování dat

Data byla testována pomocí neparametrického Wilcoxonova testu (též Mannův-Whitneyův test), který zkoumal shodnost průměrů pomocí pořadí.

Tab. 1. Klinická účinnost léčby EGFR inhibitory.

Klinická účinnost léčby – měsíce	Cetuximab	Panitumumab	p-value
medián PFS	10,7 (n = 22)	8,1 (n = 29)	0,3816
medián OS	20,2 (n = 14)	19,8 (n = 23)	0,3592

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, PFS – přežití bez známek progresi, OS – celkové přežití

Tab. 2. Důvody ukončení léčby.

Důvody ukončení léčby	Cetuximab (n = 22) n (%)	Panitumumab (n = 29) n (%)
progrese onemocnění	13 (59)	16 (55)
nežádoucí účinky	5 (23)	5 (17)
ostatní	2 (9)	5 (17)
chirurgický zákrok	1 (4,5)	2 (7)
kompletní remise	1 (4,5)	1 (4)

Výsledky

Cetuximab v 1. linii léčby

Průměrný věk pacientů při zahájení léčby cetuximabem byl 60,7 roku (medián 61,7 roku). Medián PFS byl 10,7 měsíce (tab. 1). Celkem 13 pacientů zahájilo léčbu cetuximabem v kombinaci s irinotekanem, 9 pacientů pak v kombinaci s oxaliplatinou. Nejčastějším důvodem pro ukončení léčby byla progresi onemocnění u 59 % pacientů, následovaná ukončením léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků u 23 % pacientů. Důvody ukončení léčby detailně uvádí tab. 2.

Průměrné celkové náklady na léčbu jednoho pacienta od zahájení léčby cetuximabem do progresi onemocnění byly 964 288 Kč, přičemž největší podíl nákladů připadal na úhradu léčivého přípravku s obsahem cetuximabu – 686 930 Kč (tab. 3, graf 1).

Po progresi onemocnění byla u 5 pacientů zvolena léčba bevacizumabem ve 2. linii léčby a u 3 pacientů léčba kombinací trifluridin/tipiracil ve vyšších liniích léčby. Tyto náklady jsou zahrnuté v nákladech na medikaci od zahájení léčby cetuximabem do úmrtí pacienta. Úmrtí bylo během sledovaného období (medián follow-up 21 měsíců) zaznamenáno u 16 pacientů (73 % pacientů), avšak 2 pacienti byli ztraceni ze sledování. Me-

dián OS byl 20,2 měsíce. Celkové náklady od zahájení léčby cetuximabem do úmrtí pacienta byly 1 752 702 Kč. Největší podíl nákladů představovala medikace – 1 387 641 Kč (tab. 3, graf 1).

Panitumumab v 1. linii léčby

Průměrný věk pacientů při zahájení léčby panitumumabem byl 58,7 roku (medián 63,5 roku). Medián PFS pozorovaný ve sledovaném souboru byl 8,1 měsíce (tab. 1). Všichni pacienti zahájili léčbu panitumumabem v kombinaci s oxaliplatinou. Léčba byla ukončována nejčastěji z důvodu progresi onemocnění – 55 % souboru, následované ukončením z důvodu nežádoucích účinků a z jiných důvodů shodně u 17 % pacientů (tab. 2).

Průměrné celkové náklady na léčbu jednoho pacienta do progresi onemocnění byly 1 003 229 Kč, přičemž největší podíl nákladů připadal na úhradu panitumumabu – 774 058 Kč (tab. 3, graf 1).

Po progresi onemocnění bylo 10 pacientů léčeno bevacizumabem v další linii léčby a 4 pacienti kombinací léčiv trifluridin/tipiracil ve vyšších liniích léčby. Tyto náklady jsou zahrnuté v nákladech na medikaci od zahájení léčby panitumumabem do úmrtí. Úmrtí bylo během sledovaného období (medián

Tab. 3. Náklady na léčbu EGFR inhibitory.

Náklady do progresu	Cetuximab (n = 22)	Panitumumab (n = 29)	p-value
medikace celkem	852 328	894 403	0,8876
z toho:			
EGFR inhibitor	686 930	774 058	–
ostatní medikace*	165 398	120 345	–
zdravotní výkony	98 683	94 930	0,7107
hospitalizace	13 276	13 897	0,1848
celkem	964 288	1 003 229	0,9324

Náklady do úmrtí	Cetuximab (n = 14)	Panitumumab (n = 23)	p-value
medikace celkem	1 387 641	1 289 965	0,8596
z toho:			
centrová léčba**	959 105	1 005 851	–
ostatní medikace*	428 536	284 114	–
zdravotní výkony	294 443	242 164	0,42
hospitalizace	70 618	64 790	0,5952
celkem	1 752 702	1 596 919	0,7456

*Zahrnuje náklady na chemoterapeutické režimy, premedikaci, léčbu nežádoucích účinků apod.

**Zahrnuje cetuximab nebo panitumumab v 1. linii léčby a další nákladnou centrovou léčbu v následných liniích (bevacizumab, trifluridin/tipiracil).

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor

Porovnání účinnosti a nákladů na léčbu EGFR inhibitory

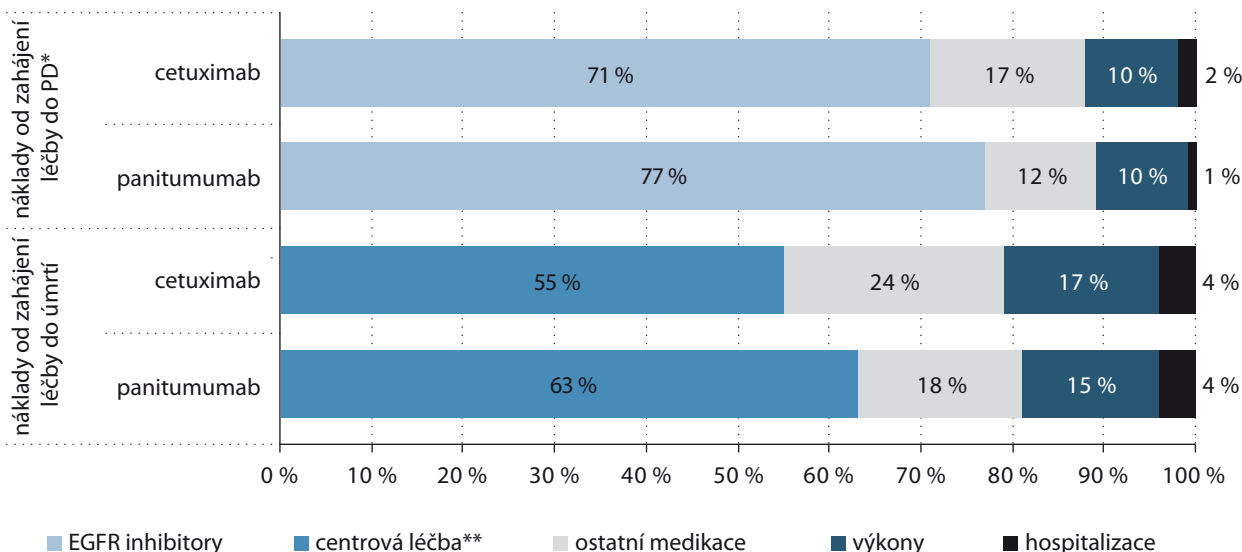
V hodnocené skupině pacientů s mCRC léčených v 1. linii cetuximabem nebo panitumumabem nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v účinnosti léčby hodnocené jako PFS ani v OS ($p > 0,05$) (tab. 1). Rovněž nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v nákladech mezi cetuximabem a panitumumabem v 1. linii léčby do progresu onemocnění nebo od zahájení 1. linie léčby do úmrtí pacienta ($p > 0,05$) (tab. 3).

Diskuze

Cílená biologická léčba prodloužila medián OS u pacientů s mCRC na téměř 30 měsíců, tedy asi dvojnásobek, než bylo obvyklé před nástupem cílené biologické léčby [1]. Publikované klinické studie prokázaly, že pacienti s potvrzenými WT RAS onkogeny mohou profitovat z léčby inhibitory EGFR [6]. Naopak pro pacienty s mutovaným RAS není tato léčba vhodná a v publikovaných studiích byl pozorován kratší PFS i OS u skupiny pacientů s prokázaným mutovaným RAS [9,19]. Uvedené závěry jsou akceptovány i regulačními autoritami a z prostředků veřejného zdravotního pojištění jsou tyto preparáty v ČR hrazeny pouze pacientům s potvrzeným WT RAS typem onkogenů [14,15].

follow-up 19 měsíců) zaznamenáno u 24 pacientů (83 %), avšak 1 pacient byl ztracen ze sledování. Medián OS byl 19,8 měsíce. Celkové náklady od zahá-

jení léčby panitumumabem do úmrtí pacienta byly 1 596 919 Kč. Největší podíl nákladů představovala medikace – 1 289 965 Kč (tab. 3, graf 1).



Graf 1. Struktura nákladů při léčbě metastatického kolorektálního karcinomu EGFR inhibitory do progresu a do úmrtí.

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, *PD – progres onemocnění

**centrová léčba zahrnuje cetuximab nebo panitumumab, bevacizumab a trifluridin/tipiracil

Předložená data z reálné klinické praxe v ČR potvrzují, že výsledky léčby mCRC inhibitory EGFR jsou ve shodě s publikovanými daty. Medián doby do progresu u pacientů léčených cetuximabem v 1. linii byl 10,7 měsíce, tedy o něco vyšší, než publikovaly předchozí klinické studie CRYSTAL a sdružená analýza studií CRYSTAL/OPUS (medián 9,9 a 9,6 měsíce) [19,20], avšak obdobný jako ve studii CAGB/SWOG 80405, kde byl publikován medián PFS 10,4 měsíce [21,22]. Medián PFS u souboru pacientů léčených panitumumabem byl 8,1 měsíce a tato doba je téměř o 2 měsíce kratší, než byla pozorována v klinické studii PRIME [6]. Při hodnocení výsledků léčby od jejího zahájení do úmrtí pacientů byl dosažený OS u pacientů léčených cetuximabem 20,2 měsíce a 19,8 měsíce u pacientů léčených panitumumabem. Tyto hodnoty jsou nižší než výsledky u studií OPUS a CRYSTAL (shodně 23,5 měsíce) a studie PRIME (medián 23,9 měsíce) [6,19,20]. Rozdíly ve výsledných PFS a OS mohou být způsobené malým počtem sledovaných subjektů v našem souboru a dále pak odlišnými kritérii pro výběr pacientů do klinických studií.

Ve shodě s publikovanými daty nebyl mezi účinností cetuximabu a panitumumabu v 1. linii mCRC zaznamenán statisticky významný rozdíl [3,18]. Rovněž náklady a jejich struktura byly u pacientů léčených cetuximabem a panitumumabem obdobné. Přímé srovnání tedy vypovídá o jejich non-inferioritě. Celkové průměrné náklady do progresu onemocnění na medikaci, vyšetření a hospitalizaci byly u pacientů léčených cetuximabem 964 288 Kč, u pacientů léčených panitumumabem 1 003 229 Kč. Největší podíl nákladů v obou souborech připadal na cílenou biologickou léčbu EGFR inhibitory – průměrná úhrada 686 930 Kč za cetuximab (71 % celkových nákladů do progresu onemocnění) a 774 058 Kč za panitumumab (77 % celkových nákladů do progresu onemocnění). Podobné náklady na léčbu mCRC již byly publikovány v retrospektivní analýze nákladů na léčbu bevacizumabem v 1. linii léčby mCRC, kde bylo hodnoceno celkem 218 pacientů bez ohledu na přítomnost RAS mutací. Zde představovaly průměrné náklady na léčbu be-

vacizumabem do progresu onemocnění 687 608 Kč na jednoho pacienta (69 % celkových nákladů do progresu onemocnění) [23].

Naše celkové náklady na léčbu však dle očekávání prezentují poměrně nízké částky oproti zahraničí, kde např. ve studii nákladů na léčbu neresekabilního mCRC autoři uvádějí náklady v rozmezí podle vstupních dat 6 628–7 253 Euro na měsíční léčbu cetuximabem s chemoterapií, v případě léčby panitumumabem s chemoterapií uvádějí 6 636 Euro za měsíc [24].

Náklady na léčbu panitumumabem v 1. linii léčby mCRC byly v roce 2015 počítány v rámci adaptace mezinárodního farmakoekonomického modelu na podmínky ČR [25]. Tato analýza nákladové efektivity porovnávala léčbu panitumumabem a bevacizumabem v kombinaci s režimem mFOLFOX6 v 1. linii léčby mCRC u WT RAS pacientů. Jednalo se o Markovův model s celoživotním časovým horizontem, který vycházel z klinické studie PEAK [26]. Autoři české analýzy uvádějí celkové náklady 1 737 198 Kč od zahájení 1. linie léčby panitumumabem do úmrtí pacienta. Tato částka zahrnuje náklady na vyšetření, podání panitumumabu v 1. linii léčby, případnou biologickou léčbu ve 2. linii a/nebo podpůrnou léčbu po ukončení biologické léčby, dále ostatní medikaci, hospitalizaci, léčbu případných nežádoucích účinků a chirurgické výkony. Naše data z reálné klinické praxe analyzovaná od zahájení léčby panitumumabem do úmrtí pacientů prezentují ve srovnání s touto studií mírně nižší celkové náklady (průměrně 1 596 919 Kč). Odrážejí však přesněji situaci v klinické praxi než farmakoekonomický model vycházející z klinické studie. Pro farmakoekonomická hodnocení nákladných léčiv představují modely vhodnou a jednodušší možnost v procesu vstupu na trh a přiznání úhrad ze zdravotního pojištění, tedy v situaci, kdy ještě není dostatek dat z běžné klinické praxe. Avšak po zavedení léčiva do zdravotního systému by měla být jeho nákladová efektivita ověřena na datech z reálné klinické praxe.

Nákladová efektivita

Vzhledem k tomu, že mezi účinností ani náklady na cetuximab a panitumumab

v hodnocené kohortě pacientů nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl, není možné vyhodnotit nákladovou efektivitu vzájemným porovnáním inkrementů nákladů a účinnosti komparátorů, jak bývá ve farmakoekonomických analýzách zvykem. V inkrementálním poměru nákladové efektivity je rozdíl nákladů a účinností nulový, a důkazy z reálné klinické praxe nám tak potvrzují, že cetuximab v 1. linii léčby mCRC není nákladově efektivnější ve srovnání s panitumumabem a ani panitumumab v 1. linii léčby mCRC není nákladově efektivnější ve srovnání s cetuximabem.

Limitace dat

Limitací předložených klinických a nákladových dat je poměrně malá kohorta pacientů pocházející z jednoho zdravotnického zařízení, zejména v rámci hodnocení OS a nákladů spojených s celoživotním časovým horizontem. Retrospektivně však byli hodnoceni všichni pacienti s ukončenou léčbou, kteří byli v komplexním onkologickém centru za téměř 7letý časový horizont léčení a nebyli ztraceni ze sledování. Náklady hodnocené ve víceletém časovém horizontu nebyly vztahovány k jednotné úhradě k určitému datu, ale zahrnují částky vykázané zdravotním pojišťovnám v aktuálním roce. Náklady na léčbu nezahrnují testování mutace RAS, neboť testy byly provedeny před zahájením hodnocené terapie. Náklady na tento test činily přibližně 5 700 Kč na pacienta. Předpokládáme, že přímé zdravotnické náklady v souvislosti s hodnocenou protinádorovou léčbou byly vykázány v jednom zdravotnickém zařízení, a jsou tedy v předložené analýze zahrnuty. V ojedinělých případech, např. při řešení méně závažných nežádoucích účinků u praktického lékaře nebo v období péče o pacienty po ukončení cílené léčby, mohlo dojít i k čerpání péče mimo KOC, což by znamenalo podhodnocení námi vypočítaných celkových nákladů. Ve srovnání s úhradou cílené léčby lze však považovat tyto náklady za marginální.

Závěr

Farmakoekonomické hodnocení u pacientů v 1. linii léčby mCRC s WT KRAS potvrdilo, že v reálné klinické praxi v ČR

nejdou rozdíly v nákladech ani v klinické účinnosti cetuximabu a panitumumabu v časovém horizontu do progresu onemocnění ani v podskupině hodnocené do úmrtí ($p > 0,05$).

V 1. linii léčby mCRC u pacientů s WT KRAS léčených cetuximabem a panitumumabem při dosažení mediánu PFS 10,7 a 8,1 měsíce byly průměrné náklady na léčbu jednoho pacienta do progresu onemocnění 964 288 a 1 003 229 Kč, od zahájení 1. linie léčby do úmrtí (OS 20,2 a 19,8 měsíce) průměrně 1 752 702 a 1 596 919 Kč.

Největší podíl přímých zdravotnických nákladů na léčbu mCRC u WT KRAS pacientů léčených EGFR inhibitory v 1. linii léčby představuje úhrada cílené biologické léčby. Průměrné náklady na veškerou medikaci do progresu onemocnění představují 88 %, resp. 89 % celkových nákladů; samotná úhrada hodnocených EGFR inhibitorů 71, resp. 77 % nákladů (průměrně cetuximab 686 930 Kč, panitumumab 774 058 Kč).

Obdobně při hodnocení podskupin od zahájení 1. linie léčby do úmrtí pacientů zůstává nejvyšší podíl vynaložených nákladů na medikaci (79 % u cetuximabu a 81 % u panitumumabu), kde kromě samotných EGFR inhibitorů navyšují celkovou sumu další nákladná centrová léčiva použitá ve vyšších liniích léčby mCRC, kterými byly v hodnoceném souboru bevacizumab a trifluridin/tipiracil.

Literatura

- van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(8): 1386–1422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
- Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Novotvary. [online]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
- Linkos.cz. Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1539–1544. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342. doi: 10.1056/NEJMoa032691.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25(7): 1346–1355. doi: 10.1093/annonc/mdl141.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22(7): 1535–1546. doi: 10.1093/annonc/mdlq632.
- Cutsem EV, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): 3499–3506. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
- van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2011–2019. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
- Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9863): 303–312. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
- 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.
- Aghagholizadeh P, Radpour R. New trends in molecular and cellular biomarker discovery for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(25): 5678–5693. doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5678.
- Král J, Šlyšková J, Vodička P et al. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Klin Onkol* 2016; 29(6): 419–427. doi: 10.14735/amko2016419.
- ERBITUX, 5MG/ML INF SOL 1X20ML. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0028761&tab=texts>.
- VECTIBIX, 20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029248&tab=texts>.
- Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008; 13(6): 725–732. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0012.
- Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy* 2008; 28(6): 742–754. doi: 10.1592/phco.28.6.742.
- Price TJ, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (AS-PECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15(6): 569–579. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4.
- Cutsem EV, Lenz HJ, Köhne CH et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 692–700. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812.
- Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012; 48(10): 1466–1475. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.057.
- Elez E, Argilés G, Tabernero J. First-line treatment of metastatic colorectal cancer: interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol* 2015; 16(11): 52. doi: 10.1007/s11864-015-0369-x.
- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 18): LBA3–LBA3.
- Hradecká I, Říhová B, Horová R et al. Analýza nákladů na 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu při podání režimů s bevacizumabem – data z reálné klinické praxe v České republice. *Klin Onkol* 2014; 27(4): 255–260. doi: 10.14735/amko2014255.
- Rautenberg T, Siebert U, Arnold D et al. Economic outcomes of sequences which include monoclonal antibodies against vascular endothelial growth factor and/or epidermal growth factor receptor for the treatment of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Med Econ* 2014; 17(2): 99–110. doi: 10.3111/13696998.2013.864973.
- Fínek J, Skoupá J, Jandová P. Cost-effectiveness analysis of panitumumab plus mFOLFOX6 compared to bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer – Czech Republic model adaptation. *Klin Onkol* 2015; 28(4): 265–272. doi: 10.14735/amko2015265.
- Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(21): 2240–2247. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2473.

Incidenca a rizikové faktory vzniku vzdialených metastáz u pacientov s karcinómom hlavy a krku

Incidence and Risk Factors of Distant Metastases of Head and Neck Carcinoma

Uhliarová B., Švec M.

Oddelenie otorinolaryngológie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovensko

Súhrn

Východiská: Karcinómy hlavy a krku sú známe častým metastázovaním do regionálnych lymfatických uzlín krku a lokoregionálnou recidívou. Na druhej strane sa vzdialené metastázy (M1) vyskytujú zriedkavo. **Materiál a metódy:** Retrospektívna analýza pacientov, ktorým bol diagnostikovaný karcinóm horného aerodigestívneho traktu (orofarynx, hypofarynx, larynx) na Oddelení otorinolaryngológie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici v rokoch 2011–2017. Sledovali sme incidenciu, lokalizáciu, rizikové faktory, diagnostický postup M1 a dĺžku prežívania pacientov s diseminovaným ochorením. **Výsledky:** M1 sa diagnostikovala u 50 (10,5 %) zo 474 pacientov. M1 sa signifikantne častejšie vyskytovala u pacientov s karcinómom orofaryngu, u pacientov s rozsiahlejším primárnym nádorom (T3 a T4 status), uzlinovým postihnutím (N2 a N3 status) a zle diferencovaným karcinómom. M1 sa najčastejšie detegovala v pľúcach (59 %) a v skelete (47 %). Najčastejšie (84 %) sa M1 diagnostikovala pomocou vyšetrenia počítačovou tomografiou (CT), pozitronovou emisnou tomografiou s CT (PET/CT) sa diagnostikovala u 12 %. Prežívanie pacientov po diagnostike M1 bolo priemerne $10,4 \pm 3,5$ mesiaci, dvaja pacienti sú stabilizovaní, v remisii. **Záver:** Najdôležitejšiu úlohu v detekcii M1 zohráva CT vyšetrenie hrudníka. Pri prítomnosti rizikových faktorov (metastázy vo viac ako troch lymfatických uzlinách, bilaterálne metastatické postihnutie lymfatických uzlín, metastáza v lymfatickej uzline väčšej ako 6 cm, lokalizácia metastáz v lymfatických uzlinách supraklavikulárne a lokoregionálna recidíva) je vhodné celotelové PET/CT vyšetrenie. U pacientov s dobrým performance statusom pri solitárnej M1 a lokoregionálnej remisii ochorenia je možná kuratívna liečba.

Kľúčové slová

karcinómy hlavy a krku – vzdialené metastázy – diagnostika – prežívanie

Summary

Background: Head and neck carcinomas are characterized by frequent metastases to cervical lymph nodes and locoregional recurrence. By contrast, distant metastases (M1) are seldom detected. **Material and methods:** This study retrospectively analyzed patients with head and neck cancer who were treated at the Department of Otorhinolaryngology of F. D. Roosevelt Faculty Hospital in Banská Bystrica in 2011–2017. M1 incidence, localization, and risk factors were determined, as well as time to development of M1, methods of M1 diagnosis, and patient survival. **Results:** M1 was diagnosed in 50 (10.5%) of 474 patients and was significantly more frequent in patients with oropharyngeal cancer, more extensive primary tumors (T3 and T4 status), nodal disease (N2 and N3 status), and poorly differentiated carcinomas. M1 was most often detected in the lungs (59%) and skeleton (47%). M1 was detected by computed tomography (CT) scans in 84% of patients and by positron emission tomography/CT (PET/CT) in 12%. Mean patient survival was 10.4 ± 3.5 months, with two patients being in remission. **Conclusion:** M1 is detected most frequently by CT scans. PET/CT screening is indicated in patients with risk factors, including metastases to ≥ 3 lymph nodes or bilateral lymph nodes, lymph nodes > 6 cm, low jugular lymph node metastases, or regional recurrence. Curative treatment is possible for patients with good performance status, solitary M1, and locoregional remission.

Key words

head and neck carcinoma – distant metastasis – diagnosis – surviving

Autori deklaruji, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

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

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

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



MUDr. Barbora Uhliarová, PhD.
Oddelenie otorinolaryngológie
FNŠP F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1
975 17 Banská Bystrica, Slovensko
e-mail: b.uhliarova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 22. 2. 2019

Prijaté/Accepted: 30. 5. 2019

doi: 10.14735/amko2019294

Úvod

Pri veľkej časti nádorov sú prvým miestom metastáz (MTS) regionálne lymfatické uzliny (LU). Nádory však môžu aj vo včasnom štádiu metastázovať hematogénnou cestou bez toho, aby vznikli klinicky zistiteľné vzdialené MTS (M1). Približne 20–40 % pacientov s rôznymi solidnými tumormi, ktorí sa javia klinicky bez MTS, majú prítomné okultné MTS v kostnej dreni, krvi alebo LU. Tieto okultné MTS sú súčasťou tzv. mikrometastatickej choroby. Práve snaha potlačiť mikrometastatickú chorobu je príčinou, prečo sa pri niektorých typoch nádorov podáva adjuvantná liečba. Zistenie prítomnosti mikrometastatickej choroby môže mať prognostický význam a môže sa uplatniť pri individualizácii liečby onkologických pacientov.

Nádory hlavy a krku tvoria 4 % zo všetkých novodiagnostikovaných malignít ročne. Najčastejšie sa diagnostikuje spinocelulárny karcinóm horného aerodigestívneho traktu (tj. dutina ústna, orofarynx, hypofarynx a larynx). Osobitne sa vyčleňujú nádory nosohltana, nosovej dutiny a prínosových dutín a nádory slinných žliaz, ktoré tvoria histopatologicky odlišné skupiny nádorov. Svojou incidenciou sa zaraďujú medzi zriedkavé nádory tejto oblasti [1].

Pre tumory hlavy a krku je charakteristické skoré metastázovanie do regionálnych LU na krku. Až 60–70 % pacientov s malígnym nádorom hlavy a krku sa diagnostikuje v pokročilom štádiu ochorenia (III a IV). Na druhej strane v po-

rovnani s inými nádormi, karcinómy horného aerodigestívneho traktu zriedkavo metastázujú do vzdialených orgánov. Výskyt M1 však predstavuje jeden z hlavných faktorov prognózy choroby, a je preto dôležitý pri výbere liečebných modalít. Vzdialené MTS sa najčastejšie detegujú v pľúcach (približne 70 % prípadov), následne v kostiach a v pečeni. Prediktívne faktory vzniku M1 zahŕňajú lokalizáciu primárneho tumoru (najmä hypofarynx), pokročilé štádium choroby, histologický typ nádoru ako aj dosiahnutie lokoregionálnej remisie [2].

Materiál a metódi

Retrospektívna analýza pacientov, ktorým bol diagnostikovaný malígny nádor na Oddelení otorinolaryngológie (ORL) FNŠP F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici v rokoch 2011–2017. Do súboru boli zaradení pacienti s malígnym nádorom horného aerodigestívneho traktu (tj. orofarynx, hypofarynx, larynx). Pacienti s malígnym nádorom nosohltana, nosovej dutiny, prínosových dutín, ucha, slinných žliaz, štítnej žľazy a pacienti s MTS do LU krku pri neznámom primárnom tumore neboli zaradení do súboru. Zo súboru boli taktiež vyradení pacienti s lymfoproliferatívnym ochorením, malígnym nádorom kože, ako aj pacienti s MTS do LU pri origu mimo ORL oblasti.

Zamerali sme sa na incidencia diseminovaného ochorenia (M1), lokalizáciu vzdialených MTS, časový faktor – prítom-

nosť M1 pri diagnostike alebo až po/v priebehu liečby malígneho ochorenia.

Analýzovali sme vzťah primárneho tumoru – lokalita, histopatologický nález, T a N štádium k výskytu M1. Zamerali sme sa na prítomnosť rizikových faktorov – MTS vo viac ako troch LU, bilaterálne MTS postihnutie LU, MTS v LU väčšej ako 6 cm, lokalizácia MTS v LU supraklavikulárne a lokoregionálna recidíva. Sledovali sme aj diagnostický postup M1 a dĺžku prežívania pacientov s diseminovaným ochorením.

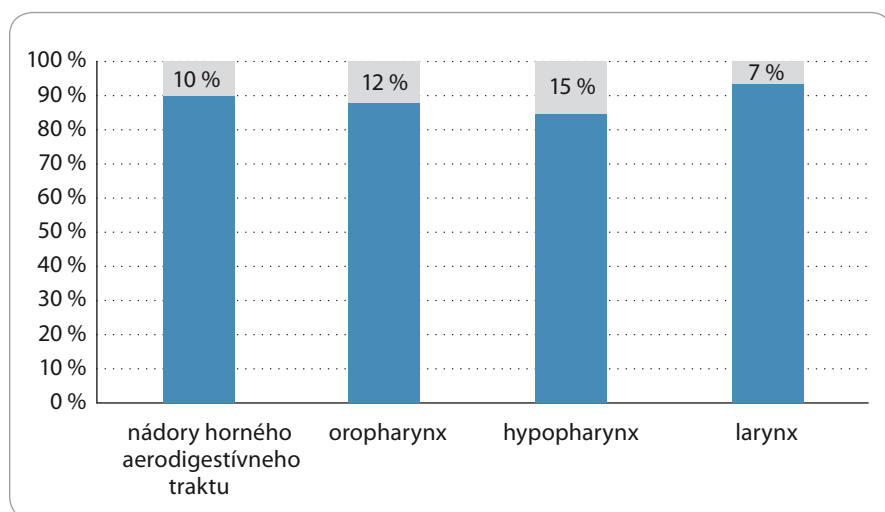
Charakteristiku súboru pacientov a sledované dáta sme vyhodnotili pomocou frekvenčnej sumarizácie a deskriptívnej štatistiky – priemer, medián, smerodajná odchýlka, kvartil minima a maxima. Rozdiely medzi sledovanými parametrami sme vyhodnotili použitím testov – Pearsonov c²-test s Yatesovou koreláciou, Mannov-Whitneyho U test a Kruskalov-Wallisov test. Za štatisticky významné sme v rámci všetkých použitých testov považovali hodnoty hladiny významnosti $p < 0,05$. Na štatistickú analýzu sme použili program STATISTICA Cz 10.

Výsledky

Na ORL oddelení FNŠP F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici bol v období 1/2011–12/2017 novodiagnostikovaný malígny nádor u 627 pacientov. Malígny nádor horného aerodigestívneho traktu sa diagnostikoval u 474 pacientov (76 %). Malígny nádor orofaryngu sa zistil v 51 %, hrtana v 35 % a hypofaryngu v 14 %. Histopatologicky sa najčastejšie detegoval epidermoidný karcinóm (96 %).

Vzdialená MTS bola diagnostikovaná u 50 zo 474 pacientov s nádorom horného aerodigestívneho traktu (10,5 %), 46 mužov a 4 žien, vek 60 ± 8 rokov (37–76 rokov) (graf 1).

Charakteristika primárneho tumoru horného aerodigestívneho traktu u pacientov s M1 je uvedená v tab. 1. M1 sa signifikantne častejšie vyskytovala u pacientov s karcinómom orofaryngu (30 z 50 pacientov s M1; 60 %; $p = 0,014$). Vzdialená MTS sa častejšie vyskytovala u pacientov s rozsiahlejším primárnym nádorom (T3 a T4 status, $p = 0,001$) ako aj uzlinovým postihnutím (N2 a N3 status, $p = 0,008$). Histopatologicky bola



Graf 1. Incidencia vzdialených metastáz.

M1 signifikantne častejšie spojená so zle diferencovaným karcinómom v orofaryngu a hypofaryngu ($p = 0,039$; resp. $0,003$).

Rizikové faktory – MTS vo viac ako 3 LU, bilaterálne MTS postihnutie LU, MTS v LU väčšej ako 6 cm, lokalizácia MTS v LU supraklavikulárne, lokoregionálna recidíva a duplicitná malignita sa zistili u 74 %, u 31 % bolo prítomných viac rizikových faktorov súčasne (graf 2).

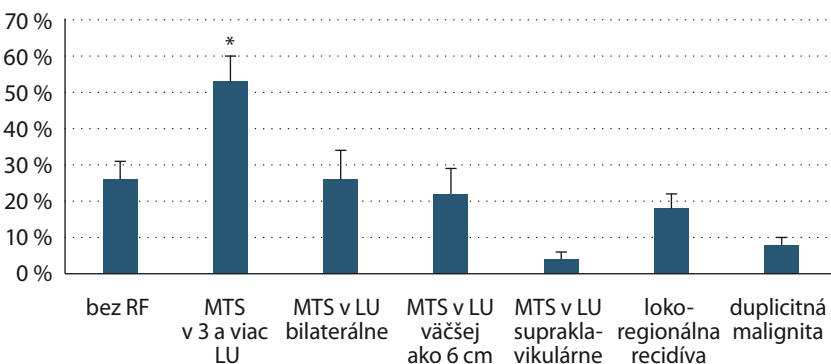
Najčastejšie sme zistili M1 v pľúcach ($n = 29$; 59 %; $p = 0,011$) a v skelete ($n = 23$; 47 %; $p = 0,021$) (tab. 2). Multiplicitné M1 sme detegovali u 33 z 50 pacientov s M1 (66 %; $p = 0,012$). Signifikantné rozdiely medzi lokalizáciou vzdialenej MTS a lokalizáciou primárneho tumoru sme nezaznamenali.

Vzdialené MTS sa zistili v rámci stagingu pri diagnostike malígneho ochorenia u 16 z 50 pacientov s M1 (32 %). M1 pri perzistencii/progresii ochorenia sa detegovala u 17 z 50 pacientov (34 %; $p = 0,067$), a to priemerne $11,2 \pm 3,9$ mesiaci (5–30 mesiacov) po diagnostike základného ochorenia. M1 pri lokoregionálnej recidíve sa zistila u 8 z 50 (16 %). Izolovaná M1 pri lokoregionálnej remisii bola prítomná u 9 z 50 pacientov (18 %). Najčastejšie (84 %) sa M1 diagnostikovala v rámci realizácie štandardných stagingových/restagingových vyšetrení – CT vyšetrenie krku, hrudníka, brucha. Vyšetrením pozitronovou emisnou tomografiou s počítačovou tomografiou (PET/CT) sa diagnostikovala M1 u 12 %.

Vzťah liečby základného ochorenia a incidence M1 je uvedený v grafe 3. V 42 % sa M1 diagnostikovala u pacientov s inoperabilným pokročilým nádorom, u ktorých celkový performance status nedovoľoval aplikovať onkolo-

Tab. 1. Charakteristika primárneho tumoru – horný aerodigestívny trakt.

	Spolu	Oropharynx	Hypopharynx	Hrtan
n (%)	50 (100 %)	30 (60 %)	10 (20 %)	10 (20 %)
Histológia				
G1 karcinóm	12 (24 %)	8 (27 %)	0	4 (40 %)
G2 karcinóm	14 (28 %)	8 (27 %)	2 (20 %)	4 (40 %)
G3 karcinóm	24 (48 %)	14 (46 %)	8 (80 %)	2 (20 %)
T-štádium				
T1	0	0	0	0
T2	4 (8 %)	2 (7 %)	2 (20 %)	0
T3	20 (40 %)	13 (43 %)	3 (30 %)	4 (40 %)
T4	26 (52 %)	15 (50 %)	5 (50 %)	6 (60 %)
N-štádium				
N0	0	0	0	0
N1	6 (12 %)	3 (10 %)	1 (10 %)	2 (20 %)
N2	28 (56 %)	17 (57 %)	6 (60 %)	5 (50 %)
N3	16 (32 %)	10 (33 %)	3 (30 %)	3 (30 %)



Graf 2. Prítomnosť rizikových faktorov u pacientov s M1.

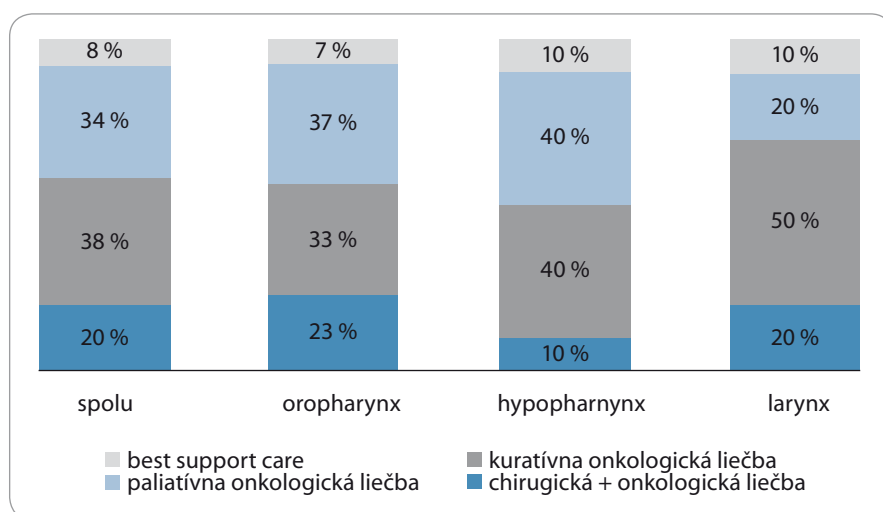
RF – rizikové faktory, MTS – metastázy, LU – lymfatické uzliny

Tab. 2. Lokalizácia vzdialenej metastázy.

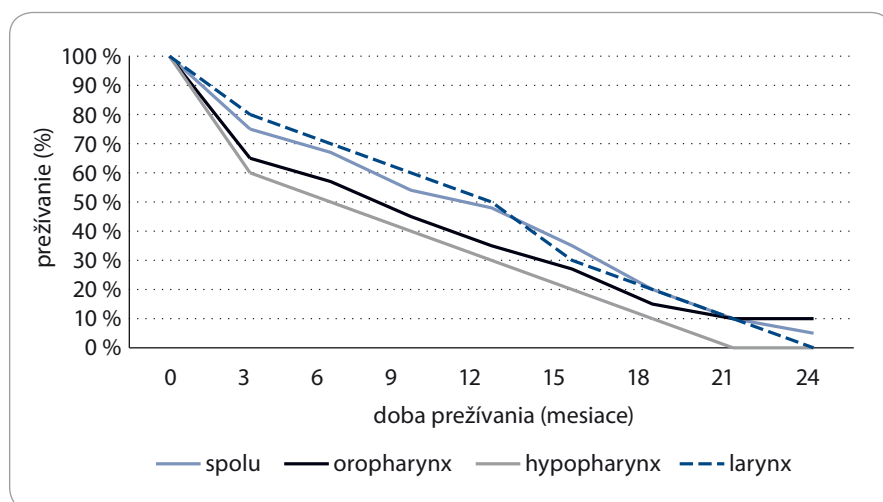
	PUL	LU mediastína	Pečeň	Skelet	Koža	Nadobličky	CNS
Spolu	29 (59 %)	4 (8 %)	10 (20 %)	23 (47 %)	3 (6 %)	2 (4 %)	1 (2 %)
Oropharynx	16 (53 %)	1 (3 %)	8 (27 %)	15 (50 %)	2 (6 %)	1 (3 %)	0
Hypopharynx	6 (60 %)	1 (10 %)	2 (20 %)	5 (50 %)	1 (10 %)	1 (10 %)	0
Larynx	7 (70 %)	2 (20 %)	0	3 (30 %)	0	0	1 (10 %)

Pozn.: Vzdialené metastázy mohli postihovať viacero orgánových systémov.

PUL – pľúca, LU – lymfatické uzliny, CNS – centrálna nervová sústava



Graf 3. Vztah M1 k typu liečby.



Graf 4. Prežívanie pacientov s M1.

gickú liečbu (best support care), alebo im bola podávaná paliatívna onkologická liečba. M1 po kuratívnej liečbe sa diagnostikovala u 58 %, a to u 38 % liečených rádiochemoterapiou a 20 % kombinovane chirurgicky aj onkologicky. Iba chirurgicky liečení pacienti v skupine pacientov s M1 neboli zastúpení.

Medián prežívania pacientov po diagnostike M1 bol priemerne $10,5 \pm 3,5$ mesiacov (0–48 mesiacov), dvaja pacienti sú stabilizovaní, v remisii. Významné rozdiely v dĺžke prežívania vzhľadom na lokalizáciu primárneho tumoru sme nezaznamenali (graf 4).

Diskusia

Prítomnosť vzdialených MTS je vo všeobecnosti zlým prognostickým fakto-

rom. Kým pri niektorých typoch nádorov sa M1 vyskytujú relatívne často, napr. kolorektálny karcinóm, pankreas, prostata, prsník, vzdialené MTS pri nádoroch hlavy a krku sa diagnostikujú zriedkavo. Incidencia sa udáva 4–6 % [2–4]. Avšak v prípade prítomnosti rizikových faktorov sa incidencia M1 pohybuje od 20–25 % [2]. Rizikové faktory vzniku M1 pri nádoroch horného aerodigestívneho traktu sú – lokalizácia primárneho tumoru (orofarynx, hypofarynx), histologický typ (nízkodiferencovaný a nediferencovaný karcinóm), pokročilosť ochorenia (T3, T4 a N2, N3 status) [2,5].

Senft et al [6] vo svojej štúdii vymedzili tzv. vysokorizikovú skupinu pacientov, u ktorých je pravdepodobnosť vzniku M1 až 35 %. Podobne aj v štúdii Petersa

et al [7] detegovali u tejto vysokorizikovej skupiny pacientov M1 v 44 %. Do tejto vysokorizikovej skupiny pacientov s karcinómom horného aerodigestívneho traktu patria pacienti s:

- MTS vo viac ako troch LU;
- bilaterálne MTS postihnutie LU;
- MTS v LU väčšej ako 6 cm;
- lokalizácia MTS v LU v oblasti IV (supraklavikulárne);
- lokoregionálna recidíva;
- duplicitná malignita [6,7].

Najsilnejší prediktívny faktor je bilaterálne postihnutie LU, najslabší je duplicitný tumor. Veľa pacientov má viacero rizikových faktorov súčasne, čo má kumulatívny efekt a negatívny vplyv na prežívanie [7].

V našom súbore pacientov sme vzdialené MTS diagnostikovali u 10,5 % pacientov s karcinómom horného aerodigestívneho traktu. Rizikové faktory, ktoré boli spojené s vyšším výskytom M1, bola lokalizácia primárneho tumoru v orofaryngu (60 %), zle diferencovaný karcinóm (48 %), rozsiahlejší primárny nádor (T3 a T4 status, 92 %) ako aj rozsiahlejšie postihnutie LU (N2 a N3 status, 88 %). Podobné výsledky zaznamenali aj iní autori [2,4,5,8].

Rizikové faktory (MTS vo viac ako troch LU, bilaterálne MTS postihnutie LU, MTS v LU väčšej ako 6 cm, lokalizácia MTS v LU supraklavikulárne, lokoregionálna recidíva a duplicitný tumor) sa vyskytovali v 74 %. Najčastejšie išlo o faktory týkajúce sa uzlinového nálezu – MTS vo viac ako troch LU (53 %), bilaterálne MTS postihnutie LU (26 %) a MTS v LU väčšej ako 6 cm (22 %).

Väčšinou sa zistia multiplicitné vzdialené MTS ložiská (74 %). Najčastejšie sa M1 deteguje v pľúcach (60–70 %) a skelete (20–25 %). Z ostatných lokalít M1 môžu postihovať pečeň, kožu, LU mediastína, nadobličky, zriedkavo aj CNS. Vo všeobecnosti však lokalizácia ani počet M1 nemá zásadný vplyv na manažment pacientov s diseminovaným ochorením [2,5,6]. V našom súbore sme tiež častejšie diagnostikovali multiplicitný výskyt M1 (66 %). Najčastejšie boli M1 lokalizované v pľúcach (59 %) a v skelete (47 %). Lokalizácia primárneho tumoru neovplyvňovala lokalizáciu výskytu M1.

Čo sa týka časového faktora, M1 môžu byť prítomné už v čase diagnózy, kde ich detekcia výrazne ovplyvní liečebnú modalitu (zmena z kuratívnej na paliatívnu liečbu). M1 najčastejšie vznikajú pri perzistencii a progresii základného ochorenia v priebehu/po kuratívnej/paliatívnej liečbe alebo pri lokoregionálnej recidíve ochorenia po kuratívnej liečbe. Zaujímavé sú M1 pri synchronnej lokoregionálnej remisii ochorenia. Väčšina autorov sa zhoduje, že tieto pôvodne subklinické M1 boli prítomné už v priebehu liečby, avšak v tom období neboli detekovateľné (pod hladinou rozlíšenia na zobrazovacích vyšetreniach) [6,9,10]. V našom súbore sa M1 v rámci stagingových vyšetrení diagnostikovala v 31 %. U zvyšku pacientov sa detegovala pri progresii alebo po liečbe základného ochorenia.

Diagnostika M1

Pátranie po vzdialených MTS je súčasťou stagingu pri diagnostike každého nového a recidivujúceho malígneho ochorenia. Pre karcinómy hlavy a krku je charakteristické skoré metastázovanie do regionálnych krčných LU a relatívne časté lokoregionálne recidívy. Vzdialené MTS sú u týchto pacientov zriedkavé [3]. V súčasnosti neexistujú štandardy na screening vzdialených MTS u pacientov s karcinómom horného aerodigestívneho traktu. Pre kliniku je však potrebné stanoviť rizikové faktory vzniku M1 a tak identifikovať vysokorizikovú skupinu pacientov, u ktorých je následne indikovaná intenzívna onkologická liečba. Okrem toho skorá diagnostika M1 môže mať pozitívny efekt na prežívanie pacientov [2].

M1 sa pri karcinómoch hlavy a krku najčastejšie detegujú v pľúcach, preto sa, hlavne v predchádzajúcich rokoch, vyšetrenia zameriávali predovšetkým na hrudník (röntgenové vyšetrenie, CT), kým ostatným lokalitám sa nevenovala dostatočná pozornosť [3,5]. Podľa štúdií z ostatných 5 rokov sa však relatívne často M1 deteguje aj v iných lokalitách, predovšetkým v skelete [2,4,10].

V súčasnosti v rámci stagingu/restagingu väčšina autorov indikuje CT hrudníka a brucha (príp. sonografické vyšetrenie brucha) [2,4,8]. Pri rozsiahlejších

nádoroch niektorí odporúčajú aj scintigrafické vyšetrenie skeletu [4].

Senft et al [10] odporúčajú realizovať PET/CT vyšetrenie u všetkých pacientov s rizikovými faktormi (MTS vo viac ako troch LU, bilaterálne MTS postihnutie LU, MTS v LU väčšej ako 6 cm, lokalizácia MTS v LU supraklavikulárne, lokoregionálna recidíva). V skupine 46 pacientov s rizikovými faktormi detegovali na základe PET/CT vyšetrenia M1 u 16 pacientov (35 %), a to u 6 (13 %) v rámci stagingu (predliečebne) a u 10 pri restagingu. Senzitivita a špecifita PET/CT v diagnostike M1 sa udáva 80–94 %, resp. 95–100 % [10,11], senzitivita a špecifita CT hrudníka v diagnostike M1 je nižšia, a to 73 %, resp. 85 % [10,12].

Síce na niektorých pracoviskách v zahraničí sa PET/CT vykonáva u všetkých pacientov s malígnym ochorením, toto vyšetrenie vo všeobecnosti nie je štandardnou súčasťou manažmentu pacienta s karcinómom horného aerodigestívneho traktu. Je to dané viacerými faktormi – vyššia radiačná záťaž, vyššia cena ako aj dostupnosť vyšetrenia [13]. PET/CT by však malo byť realizované u vysokorizikových pacientov, a to predliečebne a rok po ukončení liečby. Dvanásť mesiacov sa zdá byť dostatočne dlhý čas, aby bolo možné diagnostikovať aj pôvodne subklinické MTS [10]. Na druhej strane Fakhry et al [8] vo svojej štúdii nepozorovali významné rozdiely v detekcii lokoregionálnej recidívy ako aj M1 použitím CT vyšetrenia v porovnaní s PET/CT. V rámci restagingu preferujú CT vyšetrenie hrudníka a brucha.

Liečba a prognóza

Pacienti so vzdialenou MTS majú zlú prognózu a krátke prežívanie. Väčšinou ide o inkurabilné ochorenie a je podávaná paliatívna chemoterapia alebo best support care. Lokalizácia primárneho tumoru ani lokalizácia M1 nie sú považované za významný faktor, ktorý ovplyvňuje dĺžku prežitia [2,6].

V 90. rokoch minulého storočia bolo prežívanie u väčšiny pacientov do 6 mesiacov, 90 % zomrelo v priebehu 1 roka po diagnostikovaní M1 [14]. V súčasnosti sa doba prežitia po diagnostike M1 významne predĺžila, a to ako dôsledok efektívnejšej a kombinovanej che-

moterapie (ak to performance status pacienta dovoľuje). Priemerná dĺžka prežitia je 7,5 mesiaca, celkové prežívanie 1 a 2 roky po diagnóze M1 sa udáva 40,4 %, resp. 26,2 % [2].

U väčšiny pacientov s M1 je indikovaná paliatívna chemoterapia. Vzhľadom na väčšinou lokálne pokročilé ochorenie, zlý performance status pacienta, všeobecne krátke prežívanie pacientov ako aj toxicitu onkologickej liečby mnohí autori túto liečbu považujú za kontroverznú a odporúčajú best support care [2,6]. Na druhej strane, pri solitárnej vzdialenej MTS, bez známk synchronnej lokoregionálnej recidívy ochorenia a dobrom performance statuse je možné uvažovať aj o kuratívnom prístupe v zmysle chirurgickej exstirpace a/alebo rádiochemoterapie [2,15,16].

Aj v našom súbore bola pacientom s M1 najčastejšie podávaná paliatívna chemoterapia. Prežívanie pacientov po diagnostike M1 bolo priemerne $10,4 \pm 3,5$ mesiaca (0–48 mesiacov). Významné rozdiely v dĺžke prežitia vzhľadom na lokalizáciu primárneho tumoru sme nezaznamenali. Dvomi pacientom s izolovanou kostnou MTS, lokoregionálnou remisiou a dobrým performance statusom bola podávaná kuratívna liečba – chirurgická resekcia a rádiochemoterapia, sú stabilizovaní, v remisii.

Aj napriek vážnej prognóze je potrebné pristupovať ku každému pacientovi individuálne. Liečba by mala byť „na mieru“, a to na základe faktorov ochorenia – solitárna/multiplicitná M1, M1 diagnostikovaná v rámci stagingu alebo restagingu pri lokoregionálnej progresii/recidíve/remisii, dôležitý je performance status pacienta, ako aj názor a želanie samotného pacienta.

Záver

Karcinómy hlavy a krku sú známe častým metastázovaním do regionálnych LU krku a lokoregionálnou recidívou. Vzdialené MTS sa vyskytujú zriedkavo, ich detekcia má výrazný vplyv na ďalší manažment pacienta. Na možnosť vzdialených MTS treba myslieť predovšetkým v prípade prítomnosti rizikových faktorov – MTS vo viac ako troch LU, bilaterálne MTS postihnutie LU, MTS v LU väčšej ako 6 cm, lokalizácia MTS v LU supraklavikulárne a lo-

koregionálna recidíva. M1 sa najčastejšie detegujú v pľúcach a kostiach. Najdôležitejšiu úlohu v detekcii M1 zohráva CT vyšetrenie hrudníka, pri prítomnosti rizikových faktorov je vhodné celotelové PET/CT vyšetrenie. U väčšiny pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí majú diseminované ochorenie, je aplikovaná paliatívna chemoterapia, eventuálne best support care. U pacientov s dobrým performance statusom pri solitárnej M1 a lokoregionálnej remisii ochorenia je vhodné uvažovať o kuratívnej liečbe.

Literatúra

- Gočárová K, Špánik S. Zriedkavé nádory hlavy a krku. *Onkológia (Bratisl.)* 2013; 8(2): 78–82.
- Wiegand S, Zimmermann A, Wilhelm T et al. Survival after distant metastasis in head and neck cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(10): 5499–5502.
- Andrle J, Scharfetter VH, Schwentner I et al. Initial staging squamous cell carcinoma: are they appropriate? *J Laryngol Otol* 2009; 123(8): 885–888. doi: 10.1017/S0022215109005258.
- Jäckel MC, Reischl A, Huppert P. Efficacy of radiologic screening for distant metastases and second primaries in newly diagnosed patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2007; 117(2): 242–247. doi: 10.1097/01.mlg.0000248232.27668.57.
- Ferlito A, Buckley JG, Rinaldo A et al. Screening tests to evaluate distant metastases in head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; 63(4): 208–211. doi: 10.1159/000055741.
- Senft A, Hoekstra OS, Witte BJ et al. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients using FDG-PET and chest CT: validation of an algorithm. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273(9): 2643–2650. doi: 10.1007/s00405-015-3773-8.
- Peters TT, Senft A, Hoekstra OS et al. Pretreatment screening on distant metastases and head and neck cancer patients: validation of risk factors and influence on survival. *Oral Oncol* 2015; 51(3): 267–271. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.12.006.
- Fakhry N, Michel J, Colavolpe C et al. Screening for distant metastases before salvage surgery in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective case series comparing thoraco-abdominal CT, positron emission tomography and abdominal ultrasound. *Clin Otolaryngol* 2012; 37(3): 197–206. doi: 10.1111/j.1749-4486.2012.02481.x.
- Orlacchio A, Schillaci O, Antonelli L et al. Solitary pulmonary nodules: morphological and metabolic characterisation by FDG-PET-MDCT. *Radiol Med* 2007; 112(2): 157–173. doi: 10.1007/s11547-007-0132-x.
- Senft A, Yildirim G, Hoekstra OS et al. The adverse impact of surveillance intervals on the sensitivity of FDG-PET/CT for the detection of distant metastases in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(2): 1113–1120. doi: 10.1007/s00405-016-4353-2.
- Abouzied MM, Fathala A, Alsugair A et al. Role of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of head and neck carcinoma. *World J Nucl Med* 2017; 16(4): 257–265. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_40_17.
- Brouwer J, de Bree R, Hoekstra OS et al. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is chest CT sufficient? *Laryngoscope* 2005; 115(10): 1813–1817. doi: 10.1097/01.mlg.0000174954.51514.b7.
- Uhliarová B, Švec M. Využitie PET/CT v otorinolaryngológii. *Slov lek* 2017; 9–10: 18–24.
- Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994; 104(10): 1199–1205.
- Chen F, Sonobe M, Sato K et al. Pulmonary resection for metastatic head and neck cancer. *World J Surg* 2008; 32(8): 1657–1662. doi: 10.1007/s00268-008-9631-8.
- Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G et al. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann Surg Oncol* 2008; 15(10): 2915–2926. doi: 10.1245/s10434-008-0001-4.

The Role of Radiotherapy in Skull Metastasis of Thyroid Follicular Carcinoma

Úloha radioterapie při metastázách lebky u folikulárního karcinomu štítné žlázy

Cihan Y. B.¹, Koc A.², Tokmak T. T.²

¹ Department of Radiation Oncology, Kayseri Education and Research Hospital, Turkey

² Department of Radiology, Kayseri Education and Research Hospital, Turkey

Summary

Introduction: Bone metastasis is seen in 2.3–12.7% of thyroid follicular carcinomas. Bone metastasis most commonly occurs in the vertebrae, costas and hip bones. In this report we discuss the diagnosis and treatment of a patient followed up due to skull metastasis of thyroid follicular carcinoma in light of literature. **Case report:** A 51-year-old female patient underwent surgery due a mass in the scalp. The histopathological examination was reported as metastasis of follicular thyroid carcinoma. No radiotherapy was indicated because of the total excision of the mass and the benign surgical margins. The patient, in whom fine needle aspiration biopsy showed the result of follicular carcinoma underwent a total bilateral thyroidectomy. Whole-body I-131 scintigraphy revealed diffuse activity involvement in the thyroid gland, and lung and bone (skull, sacrum, right acetabulum) metastasis. The patient was scheduled for radioactive iodine therapy. **Conclusion:** Total/near total thyroidectomy and metastasectomy should be the treatment of choice in skull metastasis. Postoperative radioactive iodine and radiotherapy should be offered. Radiotherapy should be reserved for inoperable and residual tumour cases.

Key words

thyroid follicular carcinoma – radiotherapy – skull metastasis

Souhrn

Úvod: U folikulárního karcinomu štítné žlázy jsou kostní metastázy pozorovány ve 2,3–12,7 % případů. Nejčastěji se kostní metastázy vyskytují v obratlech, žebrech a pánevních kostech. V tomto článku s ohledem na dostupnou literaturu diskutujeme diagnózu a léčbu pacientky sledované pro metastázu v lebce u folikulárního karcinomu štítné žlázy. **Kazuistika:** Pacientka ve věku 51 let byla operována kvůli útvaru v pokožce hlavy. Výsledky histopatologického vyšetření ukázaly na metastázu folikulárního karcinomu štítné žlázy. Vzhledem k úplné excizi nádoru a benigním chirurgickým okrajům nebyla indikována radioterapie. Aspirační biopsie tenkou jehlou u pacientky prokázala folikulární karcinom štítné žlázy a pacientka podstoupila totální bilaterální tyreoidektomii. Celotělová scintigrafie provedená pomocí jodu I-131 odhalila difúzní aktivitu ve štítné žláze a metastázy v plicích a kostech (lebka, kost křížová, kloubní jamka pravého kyčelního kloubu). Pacientce byla naplánována léčba radiojodem. **Závěr:** Léčbou volby by v případě lebečních metastáz měla být totální / téměř totální tyreoidektomie a metastazektomie. Měla by být nabídnuta pooperační léčba radiojodem a radioterapie, přičemž radioterapie by měla být vyhrazena pro případy neoperovatelných a zbytkových nádorů.

Klíčová slova

folikulární karcinom štítné žlázy – radioterapie – lebeční metastázy

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

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

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

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



Yasemin Benderli Cihan, M.D.

Department of Radiation Oncology
Kayseri Education and Research
Hospital

Sanayi District, Atatürk Boulevard
Hastane Street, No 78
38010 Kocasinan/Kayseri, Turkey
e-mail: cihany@erciyes.edu.tr

Submitted/Obdrženo: 10. 2. 2019

Accepted/Přijato: 22. 7. 2019

doi: 10.14735/amko2019300

Introduction

Follicular thyroid carcinoma (FTC) accounts for 17% of all thyroid malignancies. Distant metastasis is reported in 4.5–15% in FTC [1]. It is often hematogenous. The most common metastasis occurs in the lungs, bones and liver [1,2]. Bone metastasis is not frequent in FTC with an incidence between 2.3% and 12.7%. Among bone metastases, skull metastasis is extremely rare [2,3]. The primary treatment of skull metastasis is surgery. Radiotherapy and radioactive iodine therapy are recommended for inoperable patients and residual tumours [1–4].

In this article, we discuss the clinical findings, imaging characteristics, the treatments administered and the prognosis of a patient followed up due to FTC, in light of literature.

Case report

A 51-year-old female patient was referred to the neurosurgery outpatient clinic with complaints of increasing swelling and pain in the scalp. The physical examination revealed a hard and immobile mass lesion of 4 × 4 cm in the parietal region at the level of the vertex. The patient had no known history of systemic disease. She had no history of smoking or alcohol abuse. Cranial computed tomography and magnetic resonance imaging showed an extra-axial lo-

calised mass lesion of 42 × 45 mm, which caused destruction in the bony structure in the right parietal and parasagittal areas, extending toward the superior and showing diffuse heterogeneous contrast enhancement on the postcontrast series (Fig. 1). Total excisional biopsy was performed. The pathological outcome was reported as follicular carcinoma metastasis. Radiotherapy was not indicated because of the benign surgical margins and total excision of the mass. On the neck and thyroid ultrasound of the patient, a multinodular heterogeneous thyroid gland was observed. The patient, in whom fine needle aspiration was reported as follicular carcinoma underwent a total bilateral thyroidectomy. Whole-body I-131 scintigraphy revealed diffuse activity involvement in the thyroid gland, and lung and bone (skull, sacrum, right acetabulum) metastasis. The patient was scheduled for radioactive iodine therapy.

Discussion

Bone metastasis most commonly occurs in the vertebrae, costas and hip bones. Skull metastasis is extremely rare [1]. In a study by Nagamine et al. of 473 patients with thyroid cancer, skull metastasis was reported at 2.5% [2]. Anatomically, the lesions are more common in the middle line frontal and parietooccipital regions. Radiologically, the majority

of the lesions seen in the scalp are typically single, hypervascular and osteolytic. The most common symptom is cranial nerve dysfunction [3,4].

The primary treatment of skull metastasis is surgery [4,5]. Studies have shown that the resection of skull metastasis in addition to total thyroidectomy increases survival [1]. Radioactive iodine and radiotherapy are applied for unresectable or residual tumours [2,5]. Besides, monoclonal antibodies targeting RANKL and bisphosphonates play an important role in the treatment of bone metastases of thyroid cancer [6]. Kotecha et al. reported that Gamma Knife surgery is an efficient treatment method in the calvarium bones and skull base metastases [7]. Screening the literature, timing a dose of the radiotherapy to be given, and the subgroup which will benefit from stereotactic radiosurgery have yet to be clarified. Vascular endothelial growth factor-specific receptor tyrosine kinase inhibitors have been shown to be useful in cases refractory to radioactive iodine therapy [8]. External-beam radiotherapy is recommended to improve locoregional control in cases resistant to radioactive iodine treatment [9]. The mean survival was reported as 4.5 years (5 months – 17 years) in thyroid cancers with skull metastasis. This duration has been found to be shorter in untreated patients [1,2,10,11].

In conclusion, no single standard postoperative treatment could be established in skull metastasis seen in thyroid cancer, because of its low incidence and lack of data from prospective studies. Total/near total thyroidectomy and metastasectomy should be the treatment of choice in skull metastasis. Postoperative radioactive iodine and radiotherapy should be offered.

References

1. Lee HS, Yoo H, Lee SH et al. Clinical characteristics and follow-up of intracranial metastases from thyroid cancer. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157(12): 2185–2194. doi: 10.1007/s00701-015-2611-5.
2. Nagamine Y, Suzuki J, Katakura R et al. Skull metastasis of thyroid carcinoma. Study of 12 cases. *J Neurosurg* 1985; 63(4): 526–531. doi: 10.3171/jns.1985.63.4.0526.
3. El Tazi M, Essadi I, Errihani H. Thyroid carcinoma presenting as a dural metastasis mimicking a meningioma: a case report. *N Am J Med Sci* 2011; 3(1): 39–42. doi: 10.4297/najms.2011.339.

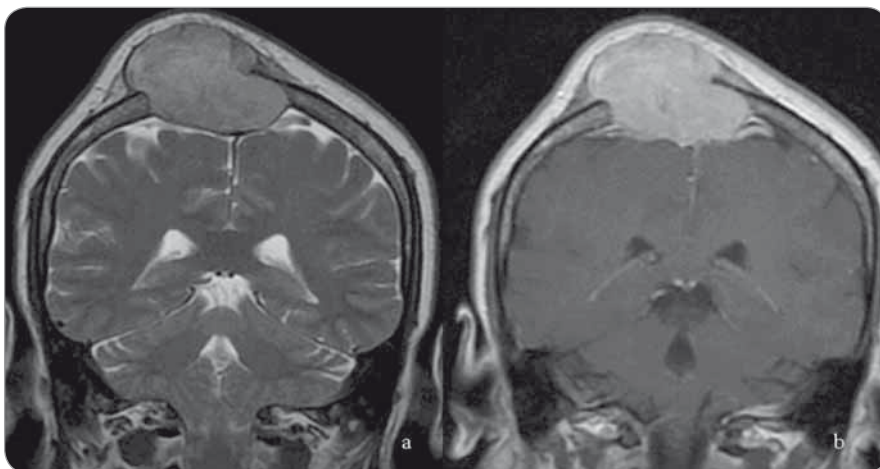


Fig. 1. Coronal T2-weighted fast spin echo and sagittal contrast enhanced T1-weighted MRI images show a calvarial expansile lytic lesion located at the right paramedian frontoparietal region with an intense heterogenous contrast enhancement. There is also compression and displacement of superior sagittal sinus without any finding of dural invasion.

4. Shen J, Wang S, Zhao X et al. Skull metastasis from follicular thyroid carcinoma: report of three cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(11): 15285–15293.
5. Matsuno A, Katakami H, Okazaki R et al. Skull base metastasis from follicular thyroid carcinoma – two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50(5): 421–425. doi: 10.2176/nmc.50.421.
6. Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8): 2296–2307. doi: 10.1210/jc.2010-1996.
7. Kotecha R, Angelov L, Barnett GH et al. Calvarial and skull base metastases: expanding the clinical utility of Gamma Knifesurgery. *J Neurosurg* 2014; 121 (Suppl): 91–101. doi: 10.3171/2014.7.GKS141272.
8. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(10): 1675–1684. doi: 10.1200/JCO.2008.18.2717.
9. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: a statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck* 2016; 38(4): 493–498. doi: 10.1002/hed.24357.
10. Kalra R, Pawar R, Hasija S et al. Frontal bone metastasis from an occult follicular thyroid carcinoma: diagnosed by FNAC. *J Cytol* 2017; 34(1): 59–61. doi: 10.4103/0970-9371.197623.
11. Califano I, Deutsch S, Löwenstein A et al. Outcomes of patients with bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62(1): 14–20. doi: 10.20945/2359-3997000000004.

Onkologická kazuistika – kdy je vhodný čas na integraci paliativní péče?

Oncology Case Report – When Is the Appropriate Time to Integrate Palliative Care?

Pochop L.¹, Alexandrová R.², Sláma O.¹, Jurečková A.¹, Světláková L.¹, Bílek O.¹, Šedo J.¹, Vyzula R.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Úsek klinické psychologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

O přínosu integrace paliativní péče do onkologické praxe bylo v posledních letech publikováno několik klinických studií. Je zřejmé, že každý onkolog má ve své péči pacienty s pokročilým onemocněním, které léčí nekurativní protinádorovou léčbou, kteří ale dříve či později zprogredují a budou potřebovat již „jen“ symptomatickou péči. Obzvláště u těchto pacientů obvykle nabývají na významu komplexní potřeby v oblasti tělesných symptomů, ale také v oblasti psychologické, sociální a spirituální. Každý onkolog poskytuje v rámci své klinické praxe v určitém rozsahu paliativní péči a každý se s tímto tématem potýká dle svých zkušeností a možností. Výzkumy z posledních let ukazují, že pro pacienty a jejich rodiny je přínosné, pokud je souběžně s nekurativní protinádorovou léčbou do péče zapojen paliativní tým a výše popsané komplexní potřeby spojené s pokročilým onemocněním řeší společně s ošetřujícím onkologem v rámci poskytování specializované paliativní péče. Tento model tzv. časné integrace paliativní péče prokázal jednoznačný benefit v oblasti kvality života a racionálního využívání nákladných léčebných modalit. V českých podmínkách je tento model ovšem spíše výjimečný. Paliativní péče bývá většinou chápána jako léčebný přístup, který je indikován, až když byly vyčerpány všechny možnosti protinádorové léčby. Na případu 34leté ženy s diseminovaným kolorektálním karcinomem popíšeme možnosti integrované paliativní péče v reálné praxi.

Klíčová slova

paliativní péče – psychoonkologie – kolorektální nádory

Summary

Many patients with advanced, non-curable cancer experience disease progression to a stage requiring symptomatic care alone. The integration of palliative care into oncology practice is therefore important, with many studies showing the benefits of early introduction of palliative care. In addition to symptom relief, palliative care can include psychological, social, and spiritual support. Although all oncologists provide basic palliative care, recent data indicate that the parallel involvement of a specialist palliative team that addresses the psychological, social, and spiritual needs of patients may be advantageous for both patients and their families. This mode of early integration of palliative care has been found to enhance patient quality of life and to provide more effective use of costly treatments. In Czech hospitals, however, this mode is rarely employed. Palliative care is usually perceived as an end-stage approach, which is initiated only when all other anticancer treatment modalities have been exhausted. This case describes the challenges and missed opportunities when palliative care was initiated late during the dying phase of a young female patient with metastatic colorectal cancer, and it discusses the potential benefits of early integration of palliative care.

Key words

palliative care – psycho-oncology – colorectal neoplasms

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-33590A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 15-33590A. 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.



MUDr. Lukáš Pochop

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

Obdrženo/Submitted: 27. 11. 2018
Přijato/Accepted: 7. 6. 2019

doi: 10.14735/amko2019303

Úvod

V našem článku popisujeme případ mladé ženy s diseminovaným kolorektálním karcinomem, která byla léčena standardní onkologickou terapií. Protinádorová léčba byla ukončena po necelých 3 měsících pro progresi onemocnění. Ošetřující onkolog v této fázi zvažoval předání do péče paliativního týmu. Časový rámec pro paliativní intervenci byl ale velmi krátký.

Kazuistika

Pacientka ve věku 34 let byla diagnostikována mimo Masarykův onkologický ústav (MOÚ). Při kolonoskopii byl popsán semicirkulární tumor 15–18 cm od anu. Histologicky se jednalo o adenokarcinom grade 2 a na počítačové tomografii byly již vstupně popsány mnohočetné metastázy do jater a do plic do velikosti až 8 cm. Byla zahájena paliativní chemoterapie režimem FOLFOX (oxaliplatina, 5-fluorouracil, leukovorin) a po doplnění RAS statusu byl přidán cetuximab. Celkem bylo aplikováno 5 sérií režimu FOLFOX + cetuximab. Pro zhoršení celkového stavu a akutní bronchitidu byla terapie dočasně přerušena. Klinický stav se ale během několika týdnů rychle zhoršoval. Objevil se i symptomatický ascites a masivní hepatomegalie. Punkce 750 ml ascitu přinesla pacientce významnou úlevu. V rámci onkologického týmu bylo rozhodnuto o ukončení protinádorové terapie. Pacientka byla propuštěna domů a byla za týden objednána k nastavení symptomatické paliativní péče do ambulance podpůrné a paliativní onkologie MOÚ.

Dva dny po propuštění ve večerních hodinách konzultuje matka pacientky stav pacientky se službu konajícím lékařem (shodou okolností onkolog a současně paliatr) v MOÚ. Celkový stav pacientky se doma dále zhoršil. Dominuje extrémní slabost a únava do té míry, že není schopna chůze. Prakticky nic nesní ani nevypije.

Pacientka je přivezena v celkově špatném stavu, velmi vyčerpaná, performance status 4. S ohledem na celkový stav a přání pacientky byla pacientka hospitalizována.

Výsledky vyšetření při přijetí: CRP 340 mg/l, LD 72,0 μ kat/l, AST 5,26 μ kat/l,

ALP 18,36 μ kat/l, GFR 0,71 ml/s, urea 30 mmol/l, albumin 17 g/l, leukocyty 61,5 10^9 /l, hemoglobin 52 g/l, trombocyty 706 10^9 /l.

Při přijetí matka pacientky popisuje dramatickou sociální situaci – manžel pacientky situaci psychicky nezvládá, dle matky „se hroutí, včera se opil do nemoty, ale přesto věří ve vyléčení manželky a za to se každý den modlí“. Patientka má dvě děti ve věku 5 a 8 let, které sice vědí, „že je maminka nemocná“, ale rozhodně netuší nic o fatální závažnosti situace.

Vzhledem k silnému břišnímu tlakovému diskomfortu při masivní hepatomegalii a ascitu byla provedena odlehčovací punkce ascitu (600 ml s efektem mírné úlevy). Byla upravena analgetická medikace. I přes intenzivní podpůrnou péči pacientka následující den po přijetí umírá v klinickém obrazu vyčerpání organismu a hepatorenálního selhání.

K pacientce je ošetřujícím lékařem (onkolog s atestací v paliativní medicíně) vyžádána akutní krizová psychologická intervence. Při příchodu psychologičky byla již pacientka soporózní, slovní komunikace nebyla možná. U lůžka byl v té době přítomen manžel, matka, otec a sestra pacientky, na přání manžela byl přizván i nemocniční kaplan (katolický kněz). Vztah rodičů pacientky a manžela byl disharmonický, až konfliktní, již delší dobu spolu nebyli schopni racionálně komunikovat. V rámci intervence se psychologička snažila facilitovat v rámci rodiny spolupráci a vzájemnou podporu v době po pacientčině smrti. Tématem podpůrného rozhovoru byly dvě malé děti (5 a 8 let) – jak sdělit úmrtí matky a jaké reakce dětí na takovou zprávu lze očekávat. Byl zdůrazněn význam pravdivosti a empatické laskavosti, které zohledňují specifické možnosti a potřeby a reakce dětí v různém věku. Byla komunikována důležitost vzájemné blízkosti a tělesného kontaktu s dětmi, ale také potřeba přijímat a podporovat jejich projevy silných emocí, jakož i potřeba budování pocitu bezpečí ve stávající rodině. Byla vysvětlena důležitost rituálu pohřbu. Příbuzní byli ubezpečeni o možnostech podpory ze strany psychologů i po úmrtí pacientky, tedy v době truchlení.

Diskuze

Krátký kontakt s psychologem a paliativním lékařem byl spíše než pro pacientku prospěšný pro její blízké. Psychologická intervence v této tragické události přispěla k nastavení základní komunikace v rámci rodiny a překonání některých nedorozumění a také usnadnila komunikaci a přístup k dětem po ztrátě matky. Při zpětném hodnocení je ale zřejmé, že možnosti krizové intervence v samém závěru života byly poměrně omezené. Podpora pacientky, jejích dětí i širší rodiny by byla mnohem efektivnější a komplexnější, kdyby byl paliativní tým (lékař, sociální pracovník a psycholog) do péče zapojen dříve.

Časné zapojení paliativního týmu by vedlo ke komplexní podpoře pacientky a jejích blízkých od zjištění závažného onemocnění a zahájení léčby. Mohlo být zhodnoceno, jak pacientka rozumí kontextu onemocnění, jaké jsou její priority a přání, a dle toho se mohl odvíjet léčebný postup. Časná intervence mohla řadu závažných témat otevřít včas tak, aby měli všichni zúčastnění potřebný čas a prostor pro adaptaci. Práce psychologů s pacientkou a její rodinou mohla být mnohem komplexnější. Sociální pracovníci mohly napomoci v zajištění následné podpory pro ovdovělého manžela a děti [1,2]. Nemocniční kaplan mohl nabídnout spirituální podporu zejména manželovi, který nebyl schopen situaci zvládnout. V případě adaptace by naopak mohl být manželce podporou. Paliativní tým by dal rodině možnost spolupráce a vzájemné podpory. V rámci plánování dalšího postupu mohla být již dříve nabídnuta hospicová péče. Výše uvedené možnosti podpory ale ve skutečnosti neproběhly.

Závěr

Koncept časné integrace paliativní péče vychází z průkazné evidence, že zapojení specializované paliativní péče včas, tedy současně s kauzální léčbou, má zřetelný přínos pro kvalitu péče a kvalitu života pacientů se závažným onemocněním [3–5]. Pozorná léčba tělesného a psychického diskomfortu, podpora psychické adaptace na blížící se závěr života, komunikace o potřebách dětí, to

jsou jenom některá z témat, která pro své dobré řešení potřebují určitý čas, a pokud jsou realizována až v posledních dnech a hodinách života, zůstává řada potenciálně řešitelných aspektů utrpení v závěru života nedořešena. Model časně integrace paliativní péče zvyšuje pravděpodobnost efektivního řešení právě těchto složitých situací.

Literatura

1. Kühne F, Krattenmacher T, Beierlein V et al. Minor children of palliative patients: a systematic review of psychosocial family interventions. *J Palliat Med* 2012; 15(8): 931–945. doi: 10.1089/jpm.2011.0380.
2. Sieh DS, Mejer AM, Oort FJ et al. Problem-behavior in children of chronically ill parents: a meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2010; 13(4): 384–397. doi: 10.1007/s10567-010-0074-z.
3. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 733–742. doi: 10.1056/NEJMoa1000678.

cer. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 733–742. doi: 10.1056/NEJMoa1000678.

4. Sochor M, Sláma O, Loučka M. Časná integrace paliativní péče do standardní onkologické péče – benefit, limitace, bariéry a druhy paliativní péče. *Klin Onkol* 2015; 28(3): 171–176. doi: 10.14735/amko2015171.

5. Kaasa S, Loge JH, Aapro M et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol* 2018; 19(11): e588–e653. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30415-7.

DOPIS REDAKCI

Aplikovat jeden cyklus nebo jednu sérii chemoterapie?

Vnímáte konstatování „pacientka dostala jeden cyklus chemoterapie AC“ a „pacientka dostala jednu sérii AC“ jako na-prosto stejná, nebo zaměnitelná, nebo jako přinášející zcela odlišné, či sporné a diskutabilní informace? A jak vnímáte „pacientka dostala čtyři cykly AC“ a vedle toho „pacientka dostala čtyři série AC“?

Chápat a vykládat lze uvedené příklady určitě několika způsoby. Ten druhý příklad se čtyřmi cykly a sériemi bude čistě z pohledu denní onkologické praxe

nejspíše nejméně matoucí. Obojí však, více či méně, vnáší do komunikace riziko nedorozumění, nepřesnosti a v některých situacích potenciálně i riziko nemalého problému.

Nemám ponětí o přesném důvodu poměrně běžného mísení výrazu „cyklus“ a „série“ v mluveném nebo písemném projevu, vč. odborných onkologických publikací. Nemám ani dojem, že by mohlo jít o záležitost vysvětlitelnou např. příslušenstvím k regionu, pracovi-

šti nebo generačně a historicky. Nepochybně ve světle řady důležitějších a významnějších problémů je toto přemítání o názvosloví spíše odlehčujícím tématem z letní dovolené.

prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika
LF UK a FN Plzeň

Obdrženo: 21. 7. 2019

Urgent Surgical Treatment of GIST of Esophago-Gastric Junction in a Patient with Giant Hiatal Hernia

Urgentní chirurgická léčba GIST ezofago-gastrické junkce u pacienta s obrovskou hiátovou kýlou

Romic I.¹, Pavlek G.¹, Romic M.², Moric T.¹, Bajt M.³, Puz P.⁴, Grgic D.¹, Petrovic I.¹

¹ Department of Surgery, University Hospital Centre Zagreb, Croatia

² Department of Surgery, University Hospital Sestre milosrdnice, Croatia

³ Medical School Zagreb, Croatia

⁴ General Hospital Koprivnica, Croatia

Summary

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), being the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract, arise most commonly in stomach (60–70%) and small intestine (20–25%) while other sites of origin are rare. In most cases, they are diagnosed accidentally due to their indolent clinical course; however, 10–30% have malignant potential. Gastric and esophageal GISTs carry a better prognosis than small bowel GISTs of similar size and mitotic rate. Complete surgical resection is the only potentially curative procedure, but despite its success, at least 50% of patients develop recurrence or metastases. Tyrosine kinase inhibitor imatinib gave positive results in treatment of unresectable, metastatic or recurrent GISTs. We present the case of a 69-year-old woman with a large unresectable GIST of esophago-gastric junction with multiple bilobar liver metastases who underwent an emergent palliative surgery due to diffuse bleeding from the tumor. Twelve months after the surgery, patient is still alive and stable under imatinib therapy with no signs of local recurrence of the disease. This example suggests that patients with locally advanced GISTs with distant metastases may benefit from surgery in terms of prolonged survival and quality of life.

Key words

GIST – stomach – hiatal hernia – resection

Souhrn

Gastrointestinální stromální tumory (GIST), které jsou nejčastějšími mezenchymálními nádory gastrointestinálního traktu, se nejčastěji vyskytují v žaludku (60–70 %) a tenkém střevě (20–25 %), zatímco jiná místa původu jsou vzácná. Z důvodu indolentního klinického průběhu jsou ve většině případů diagnostikovány náhodně, 10–30 % však vyjadřuje maligní potenciál. GIST žaludku a jícnu mívají lepší prognózu než GIST tenkého střeva podobné velikosti a rychlosti mitózy. Úplná chirurgická resekce je jediným potenciálně léčebným zákrokem, ale navzdory jejímu úspěchu se u nejméně 50 % pacientů objeví recidiva nebo metastázy. Pozitivní výsledky v léčbě neresekovatelných, metastatických nebo rekurentních GIST vykazoval inhibitor tyrozin kinázy imatinib. Prezентujeme případ 69leté ženy s velkým neresekovatelným GIST ezofago-gastrického spojení s mnohočetnými metastázami jaterních bilobarů, která podstoupila paliativní chirurgickou operaci v důsledku difúzního krvácení z nádoru. Dvanáct měsíců po operaci je pacientka stále naživu a stabilní při léčbě imatinibem bez známek lokální recidivy onemocnění. Tento příklad naznačuje, že pacienti s lokálně pokročilými GIST se vzdálenými metastázami mohou mít prospěch z operace z hlediska prodlouženého přežití a kvality života.

Klíčová slova

GIST – žaludek – hiátová hernie – resekce

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.



Ivan Romic, M.D.

Department of Surgery
University Hospital Centre Zagreb
Kišpatičeva ul. 12
10000 Zagreb, Croatia
e-mail: i.romic@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 10. 3. 2019

Accepted/Přijato: 14. 5. 2019

doi: 10.14735/amko2019306

Introduction

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), classified into soft tissue sarcomas according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) classification, are the most common mesenchymal tumors arising within the wall of the gastrointestinal (GI) tract. GISTs account for 1–3% of all GI malignancies. They occur with almost the same frequency in men and women with an incidence of 2–3/100 000, usually in the sixth decade of life [1].

They arise from the interstitial cells of Cajal, “pace-maker” cells, placed in the muscularis propria of the GI tract, responsible for regulation of peristalsis. They go through “gain of function” mutation of KIT protooncogene responsible for activation of protein CD117, a transmembrane tyrosine kinase growth factor receptor, which leads to proliferation of tumor cells and inhibition of their apoptotic death. Positive immunoreactivity for CD117 is the main parameter which separates GISTs from other mesenchymal tumors of the GI tract and the basis for targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) (imatinib – Gleevec, sunitinib – Sutent) [1,2].

GIST may appear throughout the entire length of the GI tract, but the most common site of origin is stomach (60–70%), followed by small intestine (20–25%), and rarely colon, rectum, esophagus or appendix. Primary localization is closely related to the clinical manifestations and biological behavior of the tumor. It has been shown that even small GIST of the small intestine is far more likely to grow progressively and

disseminate, compared to gastric GIST bigger in size, which more frequently has indolent clinical course and is diagnosed accidentally [2].

It is estimated that only 10–30% of GISTs exhibit their malignancy, where the main predictors of such behavior are the number of mitosis and the size of tumor. In contrast to other soft tissue tumors, most metastasis of GIST are liver metastasis or peritoneal seeding, while lymph node involvement is rare, occurring in only 0–8% cases [2,3].

Since GIST develops as a submucosal and intramural process, it takes some time for it to become clinically expressed, while 10–30% of patients may be completely asymptomatic. When symptoms do appear, the most common are hematemesis or melena in 40–65% of patients. Bleeding occurs because of pressure necrosis and ulceration of the overlying mucosa with resultant hemorrhage from disrupted vessels. Obstructive symptoms are usually site-specific and can result from intraluminal growth of an endophytic tumor or from extraluminal compression from an exophytic lesion. Other common symptoms include abdominal pain, anemia, anorexia, nausea, vomiting, weight loss and dysphagia [2,4,5].

The “gold standard” for therapy in GIST is complete surgical resection of localized tumor; it offers the only chance for cure from GIST. Even after complete resection of primary GIST, at least 50% of patients develop recurrence or metastasis in the first 2 years. Locally recurrent tumors are not usually suitable for complete resection because of peritoneal implantation. Survival after complete surgical resection ranges from 48 to 80% at 5 years. If resection is not complete, only 9% of patients survive for an average of 12 months. Imatinib mesylate is the first effective drug with response rate of 54% in the treatment of metastatic GIST; nowadays, it is the drug of choice for unresectable, metastatic, or recurrent GISTs [2,4].

Case report

A 69-year-old woman was referred to our surgical department due to the GI stromal tumor which was found 2 months earlier on upper endoscopy (Fig. 1). Initial symptoms included epigastric pain, dysphagia and rapid weight loss. Computed tomography scan showed multiple bilobar liver metastases and a large 8.2 × 11.1 cm tumor located in esophago-gastric junction (Fig. 2). Car-

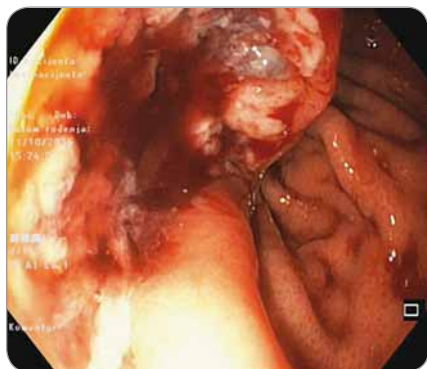


Fig. 1. Endoscopic appearance of gastro-intestinal stromal tumor.

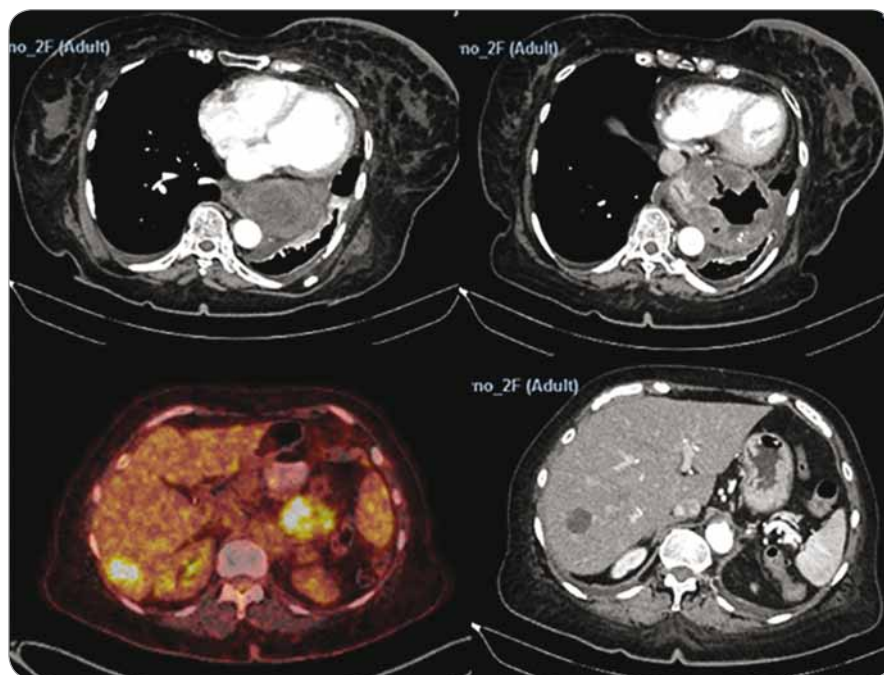


Fig. 2. Positron emission tomography scan showing stomach gastrointestinal stromal tumor and liver metastases.

dia and most of the fundus were displaced intrathoracally due to the large sliding hiatal hernia. The tumor was considered inoperable initially, and chemotherapy with imatinib was started. After four cycles of chemotherapy, patient developed myelocytic anemia which could not be managed by blood transfusions. Endoscopy confirmed diffuse bleeding from the tumor. Considering this, we indicated urgent surgical exploration and planned a palliative gastric resectional procedure. Intraoperatively, there was a large hiatal hernia and an expansive tumor at the gastroesophageal junction which infiltrated the edges of hiatal orifice, cardia and upper part of fundus (Fig. 3a). After the partial resection of the diaphragm, we performed proximal esophago-gastrectomy with esophago-gastric anastomosis on the middle part of stomach corpus (Fig. 3b). Surprisingly, 12 months after the treatment, the patient was still alive and there were no signs of local (gastric) tumor recurrence while hepatic metastases remained stable under imatinib therapy.

Discussion

GISTs are the most common mesenchymal tumors of the GI tract and account for about 1–3% of all GI malignancies. In total, 60–70% of GISTs are gastric neoplasms, from which 15% affect cardia and fundus, 70% body and 15% antrum. Small intestine is the second most common site of origin in about 20–30% of cases, mainly in jejunum-ileum. Other literature supports the fact that tumors at other primary sites are very rare, 5–15% in colon and rectum, and less than 5% in the esophagus. Several cases of other locations have also been reported [6,7].

Currently available literature presents only few case reports of GIST in the esophago-gastric junction, while others classify them among gastric or esophageal GISTs without precise anatomical localization. Concurrent involvement of stomach and esophagus, as presented in our case, is extremely rare. One paper gives an overview of seven case reports of GIST in hiatal hernia, and several ones are related to spontaneous bleeding of the gastric GIST, either caused by spontaneous rupture of giant gastric GIST

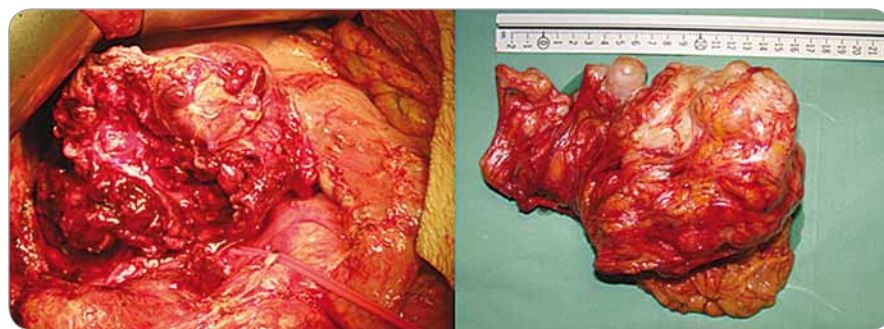


Fig. 3A. Intraoperative photo showing gastrointestinal stromal tumor and diaphragmatic crus. **3B.** Specimen after proximal gastrectomy showing “en-block” tumor and esophago-gastric junction.

or intratumoral bleeding due to necrosis. Symptoms of lumen obstruction due to large extraluminal expansive process have also been reported, as GISTs may vary in size from 1 to 40 cm in diameter. Our case report sums up all of those unconventional presentations of GIST and puts them into context of clinical emergency in an inoperable disease, as that is the point in which subject of GIST treatment becomes a bit controversial [8,9].

NCCN guidelines put surgery as the initial treatment for a localized and resectable disease. The goal should be complete resection with an intact pseudocapsule. Compared to other stomach malignancies, there is no indication for routine lymphadenectomy due to low frequency of lymph node involvement.

Speaking of advanced GIST, in the last few years, surgical treatment has gone through many improvements since primary chemotherapy and neoadjuvant therapy with TKI gave possibility to make locally advanced primary GIST resectable, allowing for less invasive procedures or promoting preservation of function.

TKI (imatinib, sunitinib, and regorafenib) target KIT and/or platelet-derived growth factor receptors and they are indicated for unresectable, metastatic or recurrent GISTs. With regards to adjuvant therapy, oncologists reserve imatinib for those patients who meet criteria for “high-risk” based on tumor size and mitotic index.

It is thought that surgery may have a limited positive impact on progression-free survival and overall survival in cases of good response to imatinib

therapy, or those with limited focal progression. Thus, at present, surgery may be discussed with the patient, but not recommended based on a definitive proof of benefit. The case of our patient favors performing surgery even in stage IV disease with hepatic metastases as it turned out to be a good emergent and palliative procedure. Patient is alive 12 months after the procedure and stable under imatinib therapy without signs of recurrence. For patients who do not respond to imatinib therapy, surgery should not be offered, unless as a palliative intervention. In those cases, it is recommended to give sunitinib as the drug of second and regorafenib as the 3rd line of choice [7,9]. Major causes of such drug resistance are additional mutations (primary or secondary) in the kinase domains of the KIT genes [10].

The primary location of GIST presented in our case is esophago-gastric junction. It is shown that gastric and esophageal GISTs have better prognosis than GISTs of non-gastric origin. One study concluded that in both gastric and non-gastric group, the size of tumor and mitotic activity were the most important prognostic factors related to progression-free survival. Risk of progression for GISTs larger than 10 cm with mitotic index less than 5/50 high-power field is 10% for gastric and 34–57% for GISTs of other origin. For GISTs larger than 10 cm and mitotic index above 5/50 HPF, risk of progression is equally high (86%) regardless of localization.

Even though some other papers gave opposed results regarding anatomic localization being a prognostic fac-

tor for survival independent of tumor size, more of them represented thesis that patients with small intestinal GISTs had poorer outcomes than those with gastric tumors [7,9]. GISTs are 4 times more likely to recur if the primary site is the intestine compared to stomach. These data should be considered when evaluating success of surgical resection of recurrent tumors since the primary site could potentially condition the ultimate outcome in form of overall survival and recurrence-free survival [10–15].

Conclusion

Our case confirms that patients with locally advanced, stage IV disease with hepatic metastases may benefit from surgery in terms of prolonged survival and quality of life. We also showed that urgent surgery for GIST complications may not just be a life-saving surgery, but also a good palliation procedure and, as our case shows, it may be a beneficial R2 resection which allows normal feeding and prevents fatal consequences of tumor bleeding. Consequently, it affects overall survival and symptoms-free period. It must also be emphasized that this success would not be possible without posi-

tive response on imatinib therapy which could have been facilitated with “debulking” effect of our surgery.

Hence, we consider that treatment options of stomach GIST, even in advanced stages, should be interpreted differently than other stomach malignancies considering different pathological and oncological nature of tumors. Multidisciplinary and individualized approach is mandatory as well as meticulous pre- and postoperative planning and adequate follow-up plan.

References

1. Al-Thani H, El-Menyar A, Rasul KI et al. Clinical presentation, management and outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg* 2014; 12(10): 1127–1133. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.08.351.
2. Machishi H, Okada Y, Nagai M et al. A rare case of huge gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach extending into the posterior mediastinum. *Dig Dis Sci* 2002; 47(7): 1492–1497.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(10): 1466–1478. doi: 10.1043/1543-2165(2006)130.
4. Nishida T, Blay JY, Hirota S et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer* 2016; 19(1): 3–14. doi: 10.1007/s10120-015-0526-8.
5. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347(7): 472–480. doi: 10.1056/NEJMoa020461.
6. Mullady DK, Tan BR. A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(7): 578–585. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182936c87.
7. Melo C, Canhoto C, Manata F et al. Surgical treatment of giant gist with acute gastrointestinal bleeding: Case report. *Int J Surg Case Rep* 2018; 53: 354–357. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.11.021.
8. Liu Q, Kong F, Zhou J et al. Management of hemorrhage in gastrointestinal stromal tumors: a review. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 735–743. doi: 10.2147/CMAR.S159689.
9. Ford SJ, Gronchi A. Indications for surgery in advanced/metastatic GIST. *Eur J Cancer* 2016; 63: 154–167. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.019.
10. Schwameis K, Fochtmann A, Schwameis M et al. Surgical treatment of GIST – an institutional experience of a high-volume center. *Int J Surg* 2013; 11(9): 801–806. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.08.016.
11. Akahoshi K, Oya M, Koga T et al. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol* 2018; 24(26): 2806–2817. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2806.
12. Fujisawa R, Akiyama Y, Iwaya T et al. Giant gastrointestinal stromal tumor of the mediastinum associated with an esophageal hiatal hernia and chest discomfort: a case report. *Surg Case Rep* 2018; 4(1): 144. doi: 10.1186/s40792-018-0553-x.
13. Mehta RM, Sudheer VO, John AK et al. Spontaneous rupture of giant gastric stromal tumor into gastric lumen. *World J Surg Oncol* 2005; 3(1): 11. doi: 10.1186/1477-7819-3-11.
14. Včev A et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Med Vjesn* 2003; 35(1–4): 55–58.
15. Nishida T, Doi T, Naito Y. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(14): 1979–1989. doi: 10.1517/14656566.2014.937707.



Omnia ad sciendum necessaria

INTRANET | ČIS

Užívejte si být uživatelem Intranetu ČIS. Stačí kliknout na www.cis-intranet.cz

Zemřel prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., zakladatel dětské onkologie

S hlubokou lítostí oznamujeme, že ve věku 88 let zemřel pan prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., přednosta Kliniky dětské onkologie Fakultní nemocnice Motol, zakladatel dětské onkologie a v letech 1989–1999 předseda Československé a později České onkologické společnosti ČLS J.E.P.

Pan profesor Koutecký se narodil v Praze na Karlově 31. srpna 1930. Povoláním byl lékař, chirurg. V roce 1964 založil ve svých 34 letech v Československu dětskou onkologii, a to v době, kdy na onkologická onemocnění umíralo 97 % dětí. Dnes přežívá 83 % onkologicky nemocných dětí.

V letech 1990–1997 a 2000–2006 byl děkanem 2. lékařské fakulty Univerzity

Karlovy a v letech 1983–2003 byl přednostou Kliniky dětské onkologie Fakultní nemocnice Motol.

V letech 1989–1999 stál pan profesor Koutecký v čele Československé a později České onkologické společnosti ČLS J.E.P.

Pan profesor získal řadu ocenění, v roce 1996 to byla medaile Za zásluhy II. stupně od Václava Havla, v roce 2014 cena J. E. Purkyně a v roce 2015 se stal laureátem ceny Neuron za přínos světové vědě v oboru medicína.

Navždy zůstane zapsán v dějinách onkologické společnosti, české onkologie a v srdcích rodičů a dětí, kterým dal naději.

Čest jeho památce!



Podpořte činnost České onkologické společnosti!

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

1

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

2

Podpora a propagace Národního onkologického programu ČR.

3

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

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

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



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

Děkujeme!

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

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

www.linkos.cz

**Česká
onkologická
společnost ČLS JEP**

Proposed Strategies for Improving Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukaemia

Dear Editor,

Tyrosine kinase inhibitors (TKI) are the drug of first choice for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) [1]. However, for achieving complete molecular response, the patient's adherence to a daily regimen in the prescribed dosage, time and duration is critical [2]. Previous studies have showed that patients' adherence to long-term therapy with TKIs is suboptimal [3]. It is estimated that 30–47% of patients with CML receiving TKIs did not adhere completely to the therapeutic regimen and only 15% of them were 100% adherent [2,4]. Poor adherence to TKIs can delay the achievement of optimal therapeutic goals and the clinical response in patients with CML and this can compromise event-free survival [5,6]. By contrast, evidence suggests that good adherence to TKIs improves patient-related clinical outcomes [7].

Although extensive efforts have been made to resolve the problem of non-adherence in these patients thus far, the overall prevalence of non-adherence is still high. Factors affecting adherence to medication among patients with CML are multifaceted and can be categorised as patient-, social-, disease-, treatment-, and health-care-related factors [8]. Among these, patient-related factors are more complex and tailoring adherence interventions to those factors is difficult [6,9]. TKI-related side effects, poor understanding on the part of the patients about the risks of the disease, forgetfulness, insufficient patient education, long duration of treatment and importantly, intentional drug withdrawal are common factors associated with patients' non-adherence [2,7,9].

On the other hand, one of the important responsibilities of clinicians, particu-

larly nurses, is educating patients about the regular use of prescribed medications. Given the high prevalence of non-adherence, the question that arises is how nurses can play a greater role in improving CML patients' adherence to TKIs. In this context, the first essential step could be comprehensively identifying and characterising the factors affecting patients' adherence to TKIs. The life experiences of patients, possible barriers to drug discontinuation as well as facilitators of adherence to medication need to be explored and explained from the perspective of the patient and his or her family. This step requires well-designed quantitative and qualitative researches. The recognition of non-adherence factors can form the basis for designing adherence promotion interventions in order to eliminate or modify these factors. Given that patient-related factors play a dominant role in non-adherence, patients and their family members should be well-informed about the need for regular drug taking and the recurring nature of CML. In addition, the necessity of accurate intake of TKIs in the prescribed dose and specified duration should be emphasised routinely. The patients should be informed that irregular drug use reduces the effectiveness of the treatment and increases the risk of disease recurrence. Moreover, smartphones, negative reinforcement interventions, close monitoring, dosage modification, simplified dosing plans, engaging patients' families, conducting periodic screening and direct communication with the patient may be used to improve patient adherence. Nurses can play a dominant role in these parts. Therefore, future prospective larger-scale studies need to be con-

ducted to address the individual, social and environmental factors affecting adherence to these drugs. Afterward, tailored interventions should be designed to modify or eliminate those factors.

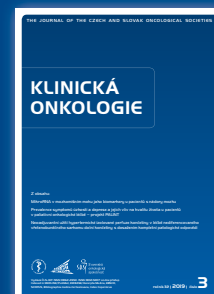
Mohammad Ali Heidari Gorji, PhD
Department of Medical-Surgical Nursing,
Nasibeh Faculty of Nursing and Midwifery,
Mazandaran University of Medical Sciences,
Sari, Iran
e-mail: drheidarigorji@yahoo.com

References

1. Koca E, Haznedaroğlu YC. Imatinib mesylate and the management of chronic myeloid leukemia (CML). *Turk J Hematol* 2005; 22(4): 161–172.
2. Rychter A, Jerzmanowski P, Holub A et al. Treatment adherence in chronic myeloid leukaemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Med Oncol* 2017; 34(6): 104. doi: 10.1007/s12032-017-0958-6.
3. Alrabiah Z, Alhossan A, Yun S et al. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia: meta-analyses of prevalence rates by measurement method. *Blood* 2016; 128(22): 3610.
4. Al-Dewik NI, Morsi HM, Samara MM et al. Is adherence to imatinib mesylate treatment among patients with chronic myeloid leukemia associated with better clinical outcomes in Qatar? *Clin Med Insights Oncol* 2016; 10: 95–104. doi: 10.4137/CMO.S32822.
5. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2011; 86(6): 471–474. doi: 10.1002/ajh.22019.
6. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011; 117(14): 3733–3736. doi: 10.1182/blood-2010-10-309807.
7. Marin D, Bazeos A, Mahon FX et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2381–2388. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3087.
8. Hall AE, Paul C, Bryant J et al. To adhere or not to adhere: rates and reasons of medication adherence in hematological cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 97: 247–262. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.025.
9. Al-Barrak J, Cheung WY. Adherence to imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumors and chronic myeloid leukemia. *Support Care Cancer* 2013; 21(8): 2351–2357. doi: 10.1007/s00520-013-1831-6.

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



Onkologie v obrazech

Kožní toxicita při cílené léčbě generalizovaného melanomu

Kocák I.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Metastatický melanom je jedním z nejzhoubnějších nádorů. Medián celkového přežití při léčbě chemoterapií dosahoval 6–8 měsíců při dosažení celkové odpovědi do 20 %. Po dobu 30 let se medián přežití nedařilo prodloužit. Až s příchodem imunoterapie a cílené léčby na struktury BRAF došlo k prodloužení přežití. Cílená léčba u melanomu, v současnosti reprezentována BRAF a MEK inhibitory, dosahuje až 70 % celkových odpovědí a dosahované přežití je až trojnásobné. Léčba zabraňuje konstituční stimulaci produktu mutovaného genu *BRAF*, a tím zpomaluje prolifera-

ci nádorových buněk. Tím jsou dány i jiné nežádoucí účinky léků (NÚL), než jsou známy při působení chemoterapie. Vedle nejčastějších NÚL (nad 30 %), jako jsou artralgie, únava, nevolnost, pruritus, alopecie či vyrážka, se často objevují i nezvyklé kožní NÚL jako výraznější fotosenzitivní reakce, indukce spinocelulárního karcinomu. Vedlejší kožní účinky jsou co do manifestace předvídatelné, při podávání vemurafenibu se spinocelulární karcinom (obr. 1), cornu cutaneum (obr. 2) či keratoakantom i s vícečetnou lokalizací objevuje asi po 2 měsících podávání, dále možnost manifestace výrazně klesá. Řešením je excize, bedlivé sledování, není nutno redukovat dávku léčiva. Častý bývá i akneiformní exantém (obr. 3) dobře reagující na lokální kožní terapii. Na fotosenzitivitu (obr. 4) je nutno pacienta upozornit, doporučit krytí před přímým slunečním svět-



MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: kocak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 31. 7. 2019



Obr. 1. Spinocelulární karcinom.



Obr. 2. Cornu cutaneum na rameni.



Obr. 3. Akneiformní ekzantém.



Obr. 4. Fotosenzibilizace.

lem vhodným oděvem a na nekryté části těla používat ochranné faktory ≥ 30 . Riziko fotosenzitivity přetrvává po celou dobu léčby. Při respektování těchto zásad je léčba vemurafenibem s kobimetinibem dobře tolerovatelná systémová léčba, která nabízí pacientovi výraznou odpověď nádorového onemocnění na léčbu s rychlým ústupem symptomatologie.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

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

Širší redakční rada

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

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. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

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

Čestní členové redakční rady

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

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

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
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., Prusíkova 2577/16, Stodůlky, 155 00 Praha 5, 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>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

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

Toto číslo vychází 15. 8. 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 progresujícího 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 po dobu max. 12 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. 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 v prvních 4 dávkách, 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. RCC: 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny v prvních 4 dávkách, 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:** květen 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 v prvních 4 dávkách, 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 v prvních 4 dávkách, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. U kombinované léčby léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolice, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinopatii považovat za zánětlivé a související s ipilimumabem. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Použití antikoagulancií zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se souběžnou léčbou antikoagulancií musí být pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Ipilimumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, vyrážka, svědění, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, v kombinaci s nivolumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšení AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, dále hyperglykémie, hypoglykémie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anémie, hypokalcémie, hyperkalcémie, 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 koncentráty 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., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, www.b-ms.cz.

* Všímněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku

1506C21904133-01, datum schválení 14. 6. 2019



NAJDĚTE VAŠIM PACIENTŮM LÉČBU ŠITOU NA MÍRU

Objevte výhody komplexního genomového profilování Foundation Medicine a zvolte léčbu šitou na míru konkrétnímu pacientovi¹⁻⁶

Navštivte www.foundationmedicine.cz

1. Frampton GM, et al. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 1023–1031; 2. Clark TA, et al. *J Mol Diagn*. 2018; 20: 686–702; 3. He J et al. *Blood* 2016; 127: 3004–3014; 4. FoundationOne®CDx Technical Specifications, 2018. Dostupné na: www.rochefoundationmedicine.com/f1cdxtech (Datum přístupu: Červen 2019); 5. FoundationOne®Liquid Technical Specifications, 2018. Dostupné na: <https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-liquid> (Datum přístupu: Červen 2019); 6. FoundationOne®Heme Technical Specifications, 2017. Dostupné na: www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-heme (Datum přístupu: Červen 2019).
CZ/FMI/0619/0011

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F,
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8,
tel.: +420 220 382 111, fax: +420 220 382 138,
e-mail: prague.info@roche.com, www.roche.cz



**FOUNDATION
MEDICINE®**

