

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Nádory peritonea, cytoredukce a HIPEC

Alopecie a poškození vlasů indukované onkologickou terapií

Lymfangioleiomyomatóza



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.

Peritoneální nádory

Ještě v polovině 90. let 20. století platilo, že peritoneální diseminace nádorů dutiny břišní, ať primární, či sekundární, je nálezem zcela nekurabilním, a proto byla léčena jen paliativně, zpravidla symptomaticky. Ale již od začátku 80. let minulého století se řada výzkumníků začala zabývat otázkami spojenými s příčinami nádorové diseminace po pobříšnici, stejně jako nekonvenčními prostředky, které by mohly kromě již známých standardních chirurgických metod napomoci léčení tohoto fatálního onemocnění. Myšlenkou, která z výzkumů vyplynula, bylo spojení radikální intervence chirurgické s potenciálem léčby onkologické – chemoterapeutické. Pionýry, kteří na myších s experimentálně vyvolanou karcinomatózou peritonea potvrdili ničící vliv hypertermické perfuze na nádorové buňky, byli v roce 1980 M. H. Shiu a J. G. Fortner (Memorial Sloan Kettering Cancer Institute, New York), což bylo J. S. Sprattem (Ellis Fischel State Cancer Center, Columbia) potvrzeno pokusy na psích modelech. Důležitá farmakologická data byla získána z prací japonských badatelů (Tattori School of Medicine, Yonago), taktéž z experimentů na myších. Postupně se myšlenkou spojení chirurgického výkonu (extenzivní cytoredukce) a farmakologické (chemoterapeutické) intervence (hypertermická peritoneální chemoterapie, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) v rámci jedné operace začala zabývat různá pracoviště a vytvořila centra, která získané experimentální poznatky uváděla za přísných kautel do klinické

praxe. Od počátku se v oblasti experimentální a následně i klinické výrazně angažoval P. Sugarbaker, jenž se pro nás, kteří se touto problematikou zabýváme, stal „otcem oboru“. Jednotlivá centra postupně rostla v USA, Japonsku, Koreji a také v Evropě (Itálie, Francie, Belgie, Španělsko, Švédsko, Velká Británie a další). V ČR jsme se problematikou začali zabývat v roce 1999 na Chirurgické klinice Nemocnice Na Bulovce v Praze, když nás oslovil pacient s neřešitelným pseudomyxomem peritonea, který na internetu získal informace o možném alternativním způsobu léčení. Vzhledem k tomu, že jsem již dříve vyslechl velmi povzbudivé přednášky P. Sugarbakera na toto téma v Hongkongu (1993) a v Buenos Aires (1998), po „cvičné“ návštěvě ve Washington Cancer Institute jsem oslovil M. Skálu a domluvil se s ním na společné konstrukci přístroje k hypertermické laváži cytostatiky, který je k provedení celé operace nezbytný. M. Skála přístroj zkonstruoval a vyrobil (perfuzní přístroj později získal i certifikaci CE) a první operace pseudomyxomu pomocí cytoredukce a HIPEC byla v ČR provedena 8. června 1999. Pacient přes recidivu žil poté ještě 7 let.

Do konce roku 2018 bylo na bulovecké chirurgické klinice provedeno těchto operací (cytoredukční chirurgie + HIPEC) celkem 327, a to u 265 pacientů. Nutno poznamenat, že šlo, především ze začátku (learning curve), o neselektované případy.

Pro úspěšné uplatňování této metody je nezbytná vzájemně se respektu-

jící spolupráce celého týmu, který tvoří především poučený klinický onkolog, operující chirurgové a anesteziolog, dále pak patolog, obsluha perfuzního přístroje, nutriční terapeut, fyzioterapeut, stomická sestra a další. Nesmíme zapomínat ani na významnou roli zacvičeného týmu sester operačních sálů a sester jednotky intenzivní péče, podílejícího se na úspěchu léčby intenzivní péčí o nemocného, který zpravidla stráví na operačním sále kolem 10 hodin, a dále v některých indikacích i podáváním časné pooperační chemoterapie.

Postupem doby a celosvětovým rozšířením dané metody lze konstatovat, že dnes u některých diagnóz malignit rozšířených po peritoneu je vyvinutá metodika cytoredukční chirurgie + HIPEC metodou volby (pseudomyxoma peritonei, maligní mezoteliom peritonea), jinde (kolorektální karcinom, ovariální tumory, primární peritoneální karcinom) výrazně prodlužuje dobu přežití pacientů a zvyšuje hodnotu pooperační kvality života. Bohužel při diseminaci karcinomu žaludku a pankreatu nejsou zatím výsledky metody nijak povzbudivé.

Dnes čtenářům předkládáme přehledové práce center pro peritoneální nádory v ČR, která postupně vznikla po roce 2015 a doplnila tak pracoviště bulovecké, které narůstající počty pacientů profitujících z metody cytoredukční chirurgie + HIPEC již kapacitně nezvládá.

*prof. MUDr. František Antoš, CSc., FEBS
Chirurgická klinika
Nemocnice Na Bulovce, Praha*

Obsah | Contents

Editorial

Peritoneální nádory	321
----------------------------	------------

NÁDORY PERITONEA, CYTOREDUKCE A INTRAPERITONEÁLNÍ CHEMOTERAPIE | PERITONEAL TUMORS, CYTOREDUCTION AND INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY

Maligní nádory peritonea – úvod do problematiky	324
--	------------

Malignant Peritoneal Tumors – Introduction

Bartoška P., Antoš F., Němec L., Hoskovec D., Dytrych P., Levý M., Klos D., Tomášek J.

Pseudomyxom peritonea	329
------------------------------	------------

Pseudomyxoma Peritonei

Bartoška P., Antoš F., Vítek P., Marx J., Kopic J., Holečková P.

Maligní peritoneální mezoteliom a jeho léčba	333
---	------------

Treatment of Malignant Peritoneal Mesothelioma

Levý M., Boublíková L., Büchler T., Šimša J.

Léčba a profylaxe peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu	338
---	------------

Therapy and Prophylaxis of Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer

Němec L., Tomášek J., Šefr R.

Možnosti léčby peritoneální karcinomatózy u karcinomu žaludku	345
--	------------

Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin – Treatment Possibilities

Hoskovec D., Krška Z., Dytrych P., Vočka V.

Peritoneální karcinomatóza ovariálních nádorů – současný pohled na efekt cytoredukční chirurgie a intraperitoneální hypertermické chemoterapie	349
---	------------

Peritoneal Carcinomatosis from Ovarian Cancer – Current Clinical Impact of Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy

Klos D., Riško J., Hanuliak J., Neoral Č., Pilka R., Dzvinčuk P., Lemstrová R., Melichar B., Duchoňová-Mohelníková B.

PŘEHLEDY | REVIEWS

Alopecie a poškození vlasů indukované onkologickou terapií	353
---	------------

Alopecia and Hair Damage Induced by Oncological Therapy

Jedličková H., Vokurka S., Vojtíšek R., Malečková A.

Má amygdalin své místo v integrativní protinádorové léčbě?	360
---	------------

Can Amygdalin Provide any Benefit in Integrative Anticancer Treatment?

Třísková A., Rudá-Kučerová J.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Lymfangioleiomyomatóza 367

Lymphangioliomyomatosis

Doubková M., Štefániková M., Čan V., Merta Z., Svoboda M.

Association of *MTHFR* 677C>T, 1298A>C and *MTR* 2756A>G Polymorphisms with Risk of Retinoblastoma 375Asociace polymorfizmů *MTHFR* 677C>T, 1298A>C a *MTR* 2756A>G s rizikem rozvoje retinoblastomu

Gohari M., Dastgheib S. A., Jafari-Nedooshan J., Akbarian-Bafghi M. J., Morovati-Sharifabad M., Mirjalili S. R., Neamatzadeh H.

Lymfo/plazmocytární infiltrace chemoterapií neovlivněných triple negativních karcinomů prsu – koreláty s morfoloickými a klinicko-patologickými parametry 380

Tumor-Infiltrating Lymphocytes/Plasmocytes in Chemotherapeutically Non-Influenced Triple-Negative Breast Cancers – Correlation with Morphological and Clinico-Pathological Parameters

Kolečková M., Kolář Z., Ehrmann J., Kořínková G., Zlámalová N., Melichar B., Trojanec R.

KRÁTKÉ SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

Combined Use of Regorafenib with SBRT in Pulmonary Metastasis from Colorectal Cancer 388

Použití regorafenibu a SBRT při léčbě plicních metastáz kolorektálního karcinomu

Cihan Y. B.

RŮZNÉ | VARIOUS

⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT vyšetření u pacienta s gastroenteropankreatickým neuroendokrinním nádorem – první vyšetření v České republice 390⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT Examination in a Patient with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor –

First Examination in the Czech Republic

Bencsiková B., Řehák Z., Budinský M., Hejnová R., Kozáková Š., Kiss I., Demlová R., Svoboda M.

Aktuality z odborného tisku 393**Onkologie v obrazech** 395

Apendikální mukokéla a pseudomyxom peritonea

Němec L., Lžičařová E., Šefr R.

Maligní nádory peritonea – úvod do problematiky

Malignant Peritoneal Tumors – Introduction

Bartoška P.¹, Antoš F.¹, Němec L.², Hoskovec D.³, Dytrych P.³, Levý M.⁴, Klos D.⁵, Tomášek J.⁶

¹ Chirurgická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

² Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ Chirurgická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

⁵ I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

⁶ Klinika komplexní onkologické péče, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Článek je úvodem do problematiky peritoneálních nádorů, kterým se věnují přehledové práce publikované v čísle 5 (2019) časopisu Klinická onkologie. Zhoubné peritoneální nádory jsou často charakterizovány produkcí hlenu a gelových hmot, mnohočetným postižením peritonea – tzv. peritoneální karcinomatózou a různým stupněm malignity, v závislosti na původu, rozsahu a histologickém typu onemocnění. Výskyt tohoto typu nádorového onemocnění je vzácný, klinické projevy jsou nespecifické a mohou se velice odlišovat v závislosti na rozsahu postižení. Diagnostika je zvláště v počátečních asymptomatických stádiích onemocnění velmi obtížná, nezdědka nemožná. K jejímu stanovení dochází často náhodně, až během jiné operace. Tyto nádory byly dlouho považovány za nádory inkurabilní, s infaustní prognózou. Tento názor doznal v posledních 30 letech zásadních změn. V 90. letech 20. století byla do klinické praxe zavedena Sugarbakerem metoda cytoredukční chirurgie a intraperitoneální hypertermické chemoterapie. Ve specifických případech byla rozšířena i o pooperační cytotatickou laváž. Byla vytvořena klasifikace rozsahu onemocnění a efektivity chirurgického zákroku. Výsledky opakovaně potvrdily účinnost této metody při léčbě peritoneálních malignit. Kombinace agresivního chirurgického přístupu s intraperitoneální chemoterapií může tedy nejen zvýšit kvalitu života, ale i prodloužit období bez progresu onemocnění a celkové přežití. Na základě dosažených výsledků byla založena centra zaměřená na léčbu peritoneálních malignit ve světě i u nás, ve kterých je vybraným pacientům s primárními i sekundárními peritoneálními nádory poskytována komplexní péče, vč. specifických chirurgických zákroků a dispenzarizace.

Klíčová slova

peritoneální nádory – peritoneální metastázy – cytoredukční chirurgie – intraperitoneální chemoterapie

Podpořeno MZ ČR – RVO (NNB, 00064211; MOÚ, 00209805; VFN, 00064165; TN, 00064190; FNOI, 00098892).

Supported by MH CR – RVO (NNB, 00064211; MOÚ, 00209805; VFN, 00064165; TN, 00064190; FNOI, 00098892).

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. Petr Bartoška
Chirurgická klinika
Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2
180 81 Praha 8
e-mail: bartoska.petr@centrum.cz

Přijato/Accepted: 7. 8. 2019

doi: 10.14735/amko2019324

Summary

This article provides an introduction to peritoneal tumors, which are the subject of a series of review papers published in Issue 5 (2019) of *Klinická onkologie*. Many malignant peritoneal tumors are characterized by production of mucinous and gelatinous masses, multiple peritoneal disability, so-called peritoneal carcinomatosis, and various grades of malignancy depending on their origin, staging, and histological type. Malignant peritoneal tumors are rare and their clinical symptomatology is nonspecific and varies according to the extent of disability. Diagnosis, particularly in the initial asymptomatic stages, is very complicated and often impossible, and tumors are often diagnosed by chance during other operations. Malignant peritoneal tumors were regarded as incurable and lethal for a long time; however, this view has changed over the past three decades. The Sugarbaker method, a combination of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, was introduced in the 1990s. Postoperative cytostatic lavage is usually performed in specific cases. Classifications for the extent of disease and completeness of cytoreduction were established. Studies repeatedly confirmed the efficacy of this treatment for peritoneal malignancy. The combination of an aggressive surgical approach and intraperitoneal chemotherapy not only enhances quality of life, but also prolongs progression-free survival and overall survival in selected patients. Specialized centers for treatment of peritoneal malignancy were established based on results from the Czech Republic and around the world. These centers provide complex care, including specific surgical interventions and follow-up, for selected patients with primary and secondary peritoneal malignancy.

Key words

peritoneal tumors – peritoneal metastases – cytoreductive surgery – intraperitoneal chemotherapy

Úvod

Pobříšnice (peritoneum), zaujímající plochu 1,5–2 m², je serózní blána tvořená jednovrstevným plochým epitelem mezodermového původu (mezotelem) a tenkou vrstvou pojiva, která vystýlá dutinu břišní a pánevní (parietální peritoneum) a pokrývá jejich orgány (viscerální peritoneum). Výskyt nádorů pobříšnice je relativně vzácný, ale

vzhledem k jejich problematické neinvazivní diagnostice neexistují přesné epidemiologické údaje. Epiteliální nádory se na peritoneu vyskytují častěji než mezenchymální a sekundární nádory častěji než primární (tab. 1) [1]. Mnohočetné nádorové postižení peritonea se označuje jako peritoneální carcinomatóza, tento termín poprvé použil Sampson v roce 1931 při popisu peritoneálních metastáz

ovariálního karcinomu [2]. Nejčastější příčinou peritoneální carcinomatózy je implantačně probíhající metastatický rozsev při karcinomu tlustého střeva a konečníku, žaludku či vaječníku. Historicky byla přítomnost nádorových depozit na peritoneu vnímána jako inkurabilní stav s rychlou progresí a s infaustní prognózou. V posledních desetiletích se tento názor zásadně mění díky inovativním léčebným strategiím a novým chirurgickým technikám [3].

Tab. 1. Nádory peritonea [1].

Primární nádory peritonea		
mezoteliom		
primární peritoneální serózní papilární karcinom		
desmoplastický kulatobuněčný tumor		
Sekundární nádory peritonea		
Intraabdominální původ	Retroperitoneální původ	Extraabdominální původ
pseudomyxom peritonea	karcinom pankreatu	karcinom prsu
kolorektální karcinom	karcinomy uropoetického traktu	karcinom plic
karcinom žaludku	sarkomy	
karcinom ovaria		
NET		
MANEC		
karcinom tenkého střeva		
GIST		

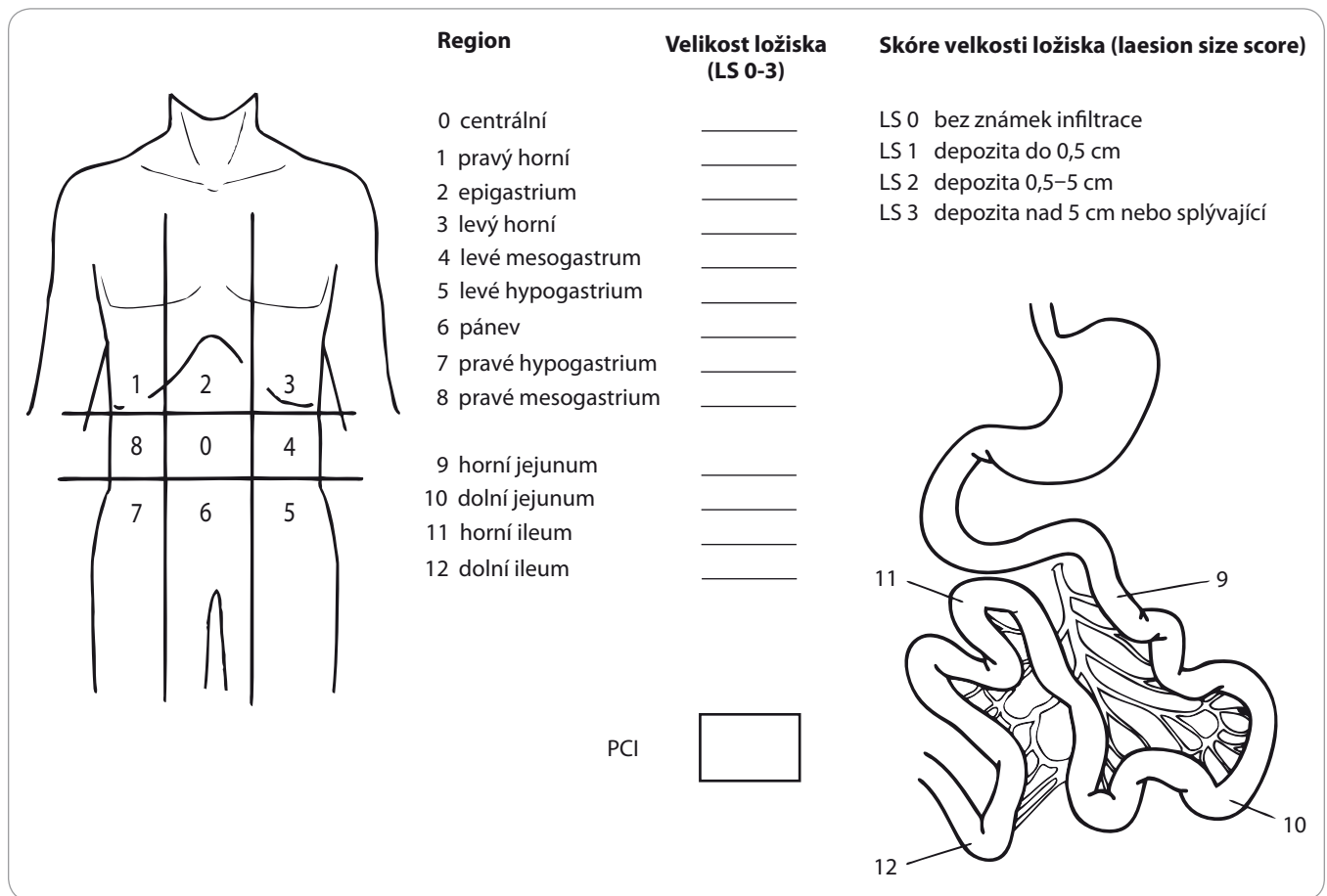
NET – neuroendokrinní tumor, MANEC – smíšený adenoneuroendokrinní karcinom, GIST – gastrointestinální stromální tumor

Symptomatologie peritoneálních nádorů

Symptomatologie peritoneálních nádorů je nespecifická, obvykle odpovídá rozsahu onemocnění – od asymptomatického průběhu s minimálním klinickým nálezem po ascites, hmatné rezistence ve stěně a dutině břišní a různé rozvinuté příznaky střevní a ureterální obstrukce.

Diagnostika peritoneálních nádorů

Diagnostika peritoneálních nádorů zobrazovacími metodami je obtížná, platí to zejména pro limitované postižení pobříšnice. Efektivita konvenčních zobrazovacích vyšetření je nízká – senzitivita počítačové tomografie (computed tomography – CT) se pohybuje kolem 30 % při vysoké specifitě (69–99 %). U většího peritoneálního postižení může CT s kontrastem prokázat ztlustění peritonea, infiltraci omenta a ascites. Obvykle je ale nález na CT podhodnocen



Obr. 1. Peritoneal cancer index.

a peroperační nálezy bývají rozsáhlejší [4,5]. Přínosná může být někdy magnetická rezonance (magnetic resonance imaging – MRI), popř. v kombinaci s pozitronovou emisní tomografií / počítačovou tomografií (PET/CT), pro diagnostiku peritoneální infiltrace nemá ale vyšší výpovědní hodnotu než CT. Pro posouzení průchodnosti trávicího traktu je vedle endoskopických vyšetření možné použít i další dynamické zobrazovací vyšetřovací metody, jako je kupříkladu CT kolografie nebo CT či MRI enterografie. V současnosti zůstává zlatým standardem pro diagnostiku peritoneálních nádorů diagnostická laparoskopie/laparotomie s biopsií peritonea, a to navzdory tomu, že se jedná o diagnostickou metodu invazivní.

Klasifikace peritoneálního rozsevu
 Staging peritoneálních nádorů je obtížný, pro stanovení možnosti účinné léčby je nezbytná kvantifikace roz-

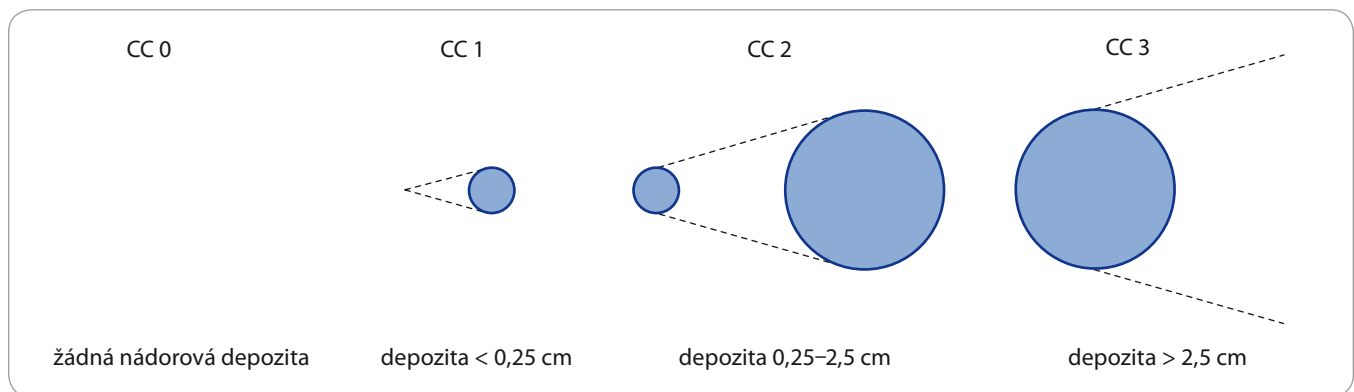
sahu peritoneálního postižení, která se v současnosti provádí nejčastěji stanovením PCI (peritoneal cancer index) peroperačně [6] – v průběhu laparotomie či laparoskopie. Odhad PCI pomocí předoperačního CT (CT-PCI) a MRI (MRI-PCI) je poměrně nepřesný ve smyslu podhodnocení.

PCI rozděluje dutinu břišní do třinácti abdominopelvických regionů vč. čtyř regionů tenkého střeva, s možností nabývat hodnot od 0–3. Maximální dosažitelná hodnota PCI je tedy 39 (obr. 1). Z kalkulace PCI se odvíjí strategie chirurgické léčby, lze z něj také odhadnout výskyt pooperačních komplikací i celkovou prognózu.

Principy lokální léčby peritoneálních nádorů

S odkazem na původní práci Spratta et al [7] v 80. letech 20. století klinicky odzkoušel a popsal léčebnou metodu kombinující chirurgickou cytoredukcí

(cytoreductive surgery – CRS) s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) Sugarbaker z Washingtonu. Sugarbaker je právem pokládán za otce a průkopníka metody a zároveň za živoucí legendu neúnavně předávající své dlouholeté terapeutické zkušenosti novým chirurgickým generacím. Sugarbakerova metoda kombinuje makroskopickou a mikroskopickou destrukci nádorových hmot: CRS odstraňuje všechna viditelná ložiska, cílem HIPEC je likvidace reziduálních depozit lokálním účinkem zahřátého chemoterapeutika aplikovaného ve vyšší koncentraci než při podání intravenózním. Teplota lavážovacího roztoku s chemoterapeutikem se pohybuje okolo 42 °C, což zajišťuje jeho vyšší cytotoxický účinek a hlubší průnik chemoterapeutika do postižených tkání. Z dalších metod intraperitoneálně aplikované chemoterapie se používá nejčas-



Obr. 2. CC score.

těži časná pooperační intraperitoneální chemoterapie (early postoperative intraperitoneal chemotherapy – EPIC), kdy se normotermicky aplikuje chemoterapeutikum ve dnech bezprostředně následujících po operačním výkonu, a relativně nově i PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy), kdy se do dutiny břišní normotermicky aplikuje během laparoskopie chemoterapeutikum ve formě aerosolu vysokotlakým injektorem. Při správné indikaci přináší kombinace CRS s intraperitoneální chemoterapií vybraným nemocným s peritoneálními nádory nepochybně zlepšení kvality života a prodloužení doby bez příznaků onemocnění i celkového přežití.

Postupem času se léčebná strategie CRS/HIPEC rozšířila celosvětově, autoritou v problematice peritoneálních nádorů je v současnosti Mezinárodní skupina léčby malignit peritoneálního povrchu (The Peritoneal Surface Oncology Group International – PSOGI). Ta doporučuje CRS a HIPEC jako standard v léčbě peritoneálního mezoteliomu, pseudomyxomu peritonea a peritoneální karcinomatózy malého a středního rozsahu u kolorektálního karcinomu. V případě peritoneálních metastáz karcinomu ovaria a žaludku je podle PSOGI možné CRS a intraperitoneální chemoterapii u vybraných nemocných úspěšně použít, k její standardizaci je ale zapotřebí vyčkat na výsledky probíhajících klinických studií. Obecně by se CRS měla provádět jen u těch pacientů, u nichž není postiženo více než šest regionů a jejichž PCI nepřevyšuje hodnotu 20. Výjimkou je pseudomyxom pe-

ritonea, kde může PCI dosahovat hodnot vyšších, u peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu a karcinomu žaludku je naopak doporučovaná hodnota PCI nižší. Limitujícím faktorem úspěšnosti CRS je postižení tenkého střeva – u pacientů, jejichž nález je natolik pokročilý, že nelze provést střevní resekci pro vysoké riziko vzniku syndromu krátkého střeva, se CRS považuje za nevhodnou. Laparoskopická CRS je dnes považována v určitých případech za proveditelnou a bezpečnou, předpokládá se, že její význam se bude v budoucnosti dále zvyšovat [8].

Pro popis radikality cytoredukčního výkonu se většinou neuvádí jinak všeobecně přijatá „R klasifikace“ AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control) [9] hodnotící nepřítomnost či makroskopickou nebo mikroskopickou přítomnost nádorového rezidua po ukončení operace (R0, R1, R2), ale tzv. CC score (completeness of cytoreduction after surgery) [10] kvantifikující velikost makroskopicky zjevných reziduálních nádorových ložisek po provedeném cytoredukčním výkonu (obr. 2). Cílem radikální chirurgické léčby je dosažení CC score 0/1, které vykazuje nejlepší terapeutické výsledky – důvodem je předpoklad, že nádorová rezidua do 2,5 mm jsou celkem spolehlivě ničena pomocí HIPEC [11–13].

Morbidita a mortalita cytoredukce a intraperitoneální chemoterapie

Kompletní CRS s intraperitoneálně podanou chemoterapií u pokroči-

lého peritoneálního postižení představuje mnohahodinový výkon zahrnující vedle peritonektomie zpravidla resekce orgánů dutiny břišní a nutnost následného (i vícečetného) obnovení kontinuity trávicí trubice, což je pochopitelně spojeno s vyšší mírou operačního rizika, nežli je tomu u operačních výkonů menšího rozsahu. Z literárních údajů zřetelně vyplývá, že nové zavedení metody cytoredukční léčby s HIPEC je na daném pracovišti spojeno s vyšší četností pooperačních komplikací [14]. Komplikace kombinovaného CRS a HIPEC výkonu vychází jednak z toxicity použitého cytostatika a jednak z komplikací samotného operačního výkonu. Z chirurgických komplikací jsou to nejčastěji střevní perforace, píštěle a abscesy, pooperační ileus, krvácení, raný infekt či sepse, objevit se mohou ale i píštěle pankreatické a biliární. Z extraabdominálních komplikací se vyskytují nejčastěji respirační infekce, toxicita použitého chemoterapeutika vede cca v 11 % případů k dřevnějšímu útlumu a leukopenii, v 6–8 % případů působí chemoterapeutikum nefrotoxicky [15,16].

K minimalizaci komplikací přispívá vhodná selekce pacientů, adekvátní perioperační péče, a především zdokonalování operační techniky – s narůstajícím počtem výkonů pooperační morbidita i mortalita klesá, learning curve se pohybuje okolo 100 výkonů [17]. Aktuální studie uvádějí morbiditu a mortalitu CRS/HIPEC v deseti mezinárodních velkoobjemových centrech v rozsahu 12–52 %, resp. 0,9–5,8 % [18].

Systémová léčba peritoneálních nádorů

S výjimkou ovariálních karcinomů a primárního peritoneálního karcinomu má systémová chemoterapie v léčbě většiny peritoneálních nádorů limitovanou účinnost, což se připisuje především existenci tzv. plazma-peritoneální bariéry a dále specificky nízkému krevnímu zásobování pobřížnice omezujícím průnik intravenózně podaného chemoterapeutika do nádorové peritoneální infiltrace [19].

Návrh dispenzarizace po CRS/HIPEC:

- sledování v centrech provádějících CRS + HIPEC (onkochirurgem zpravidla doživotně, onkologem v případě kompletní remise obvykle 10 let – v souladu s doporučením České onkologické společnosti);
- sledování klinického a nutričního stavu pacienta, laboratorní kontroly vč. nádorových markerů;
- v pravidelných intervalech zobrazovací a endoskopická vyšetření k monitoraci remise a vyloučení relapsu a extraperitoneální manifestace onemocnění.

Závěr podle konsenzu PSOGI:

- CRS/HIPEC se považují za standardní terapeutické metody u pseudomyxomu peritonea, peritoneálního mezoteliomu a malého a středního peritoneálního postižení u kolorektálního karcinomu;
- CRS/HIPEC se u vysoce selektovaných pacientů může uplatnit i v léčbě pe-

ritoneálních metastáz žaludečního a ovariálního karcinomu, což ověřují probíhající klinické studie;

- CRS a HIPEC by se neměly provádět u pacientů, u kterých nelze provést kompletní nebo téměř kompletní resekci všech peritoneálních depozit;
- CRS a HIPEC by se neměly provádět u pacientů se závažnými komorbiditami;
- léčebná strategie pacientů s peritoneálními nádory by měla být diskutována v multidisciplinárním týmu cytoredukčních center, mimo něž by se CRS a HIPEC neměly provádět.

Literatura

1. Di Giorgio A, Pinto E (eds). Treatment of peritoneal surface malignancies. Springer-Verlag Italia 2015.
2. Sampson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Am J Pathol* 1931; 7(5): 423–444.
3. Klos D, Riško J, Stašek M et al. Současné postavení cytoredukční chirurgie (CRS) a intraperitoneální hypertermické chemoterapie (HIPEC) v multimodální léčbě nádorů peritoneálního povrchu. *Cas Lek Cesk* 2018; 157(8): 419–428.
4. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP et al. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2005; 103(4): 839–849. doi: 10.1002/cncr.20836.
5. Koh JL, Yan TD, Glenn D et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(2): 327–333. doi: 10.1245/s10434-008-0234-2.
6. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82(3): 359–374.
7. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40(2): 256–260.
8. Passot G, Bakrin N, Isaac S et al. Postoperative outcomes of laparoscopic vs open cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treat-

ment of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(8): 957–962. doi: 10.1016/j.ejso.2013.10.002.

9. Wittekind C, Compton C, Quirke P et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 2009; 115(15): 3483–3488. doi: 10.1002/cncr.24320.
10. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 359–374. doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23.
11. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedure. *Ann Surg* 1995; 221(1): 29–42. doi: 10.1097/0000658-199501000-00004.
12. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(3): 239–243. doi: 10.1053/ejso.2000.1038.
13. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006; 7(1): 69–76. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70539-8.
14. Franko J, Shi Q, Meyers JP et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1709–1719. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30500-9.
15. Ansari N, Chandrakumaran K, Dayal S et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1035–1041. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.017.
16. Mehta SS, Gelli M, Agarwal D et al. Complications of cytoreductive surgery and HIPEC in the treatment of peritoneal metastasis. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7(2): 225–229. doi: 10.1007/s13193-016-0504-6.
17. Kusamura S, Moran BJ, Sugarbaker PH et al. Multicentre study of the learning curve and surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 2014; 101(13): 1758–1765. doi: 10.1002/bjs.9674.
18. Baratti D, Kusamura, Pietrantonio F et al. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010–2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 209–222. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.017.
19. van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr Drug Discov Technol* 2009; 6(1): 72–81.

Pseudomyxom peritonea

Pseudomyxoma Peritonei

Bartoška P.¹, Antoň F.¹, Vitek P.², Marx J.¹, Kopic J.¹, Holečková P.³

¹ Chirurgická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

² Protonové centrum, Praha

³ Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Souhrn

Východiska: Pseudomyxom peritonea je vzácné nádorové onemocnění charakterizované různým stupněm malignity, produkcí mucinu a gelatinózních hmot. Jeho rozvoj je velmi často spojován s rupturou mucinózních nádorů appendixu a ostatních mucinózních nádorů trávicího traktu a ovaria. Pseudomyxom peritonea je obvykle dělen do tří skupin – low-grade, high-grade a high-grade s výskytem buněk pečetního prstene. Rozsah onemocnění je určován pomocí skórovacího systému PCI (peritoneal carcinoma index). Klinický obraz je značně variabilní, závisí na rozsahu onemocnění. S progresí vývoje nádorových hmot se postupně rozvíjí typický nález „jelly belly“ – „syndrom rosolovitého břicha“. Diagnostika je založena na stanovení předoperačního PCI pomocí zobrazovacích metod, zejména pak výpočetní tomografie. **Metody:** Od 90. let 20. století se uplatňuje metoda Paula H. Sugarbakera založená na maximálním možném odstranění nádorových hmot, tzv. cytoredukční chirurgii, a následně peroperační aplikaci horkého cytostatika do dutiny břišní, tzv. hypertermické intraperitoneální chemoterapie, s cílem dosažení co nejefektivnější likvidace nádorového procesu. **Výsledky:** Literární i naše výsledky jsou srovnatelné, potvrzují vysokou efektivitu zmíněné metody. Uvádějí statisticky velmi významné prodloužení celkového přežití, intervalu bez známek onemocnění s akceptabilní letalitou 0–12 % i morbiditou 27–56 %. Tyto výsledky u vybraných pacientů potvrzují použití metody jako zlatého standardu pro léčbu pseudomyxomu peritonea.

Klíčová slova

pseudomyxom peritonea – PCI – cytoredukční chirurgie – hypertermická intraperitoneální chemoterapie – HIPEC

Summary

Background: Pseudomyxoma peritonei is a rare tumorous disease with various grades of malignancy and is characterized by production of mucinous and gelatinous masses. Development of pseudomyxoma peritonei is usually associated with rupture of appendiceal mucinous tumors and other mucinous tumors of the gastrointestinal tract or ovaries. Pseudomyxoma peritonei is usually divided into three types: low-grade, high-grade, and high-grade with signet ring cells. Staging of the disease is determined by the peritoneal cancer index. Clinical findings are highly variable depending on disease staging. The typical finding of “jelly belly” syndrome worsens with disease progression. The diagnosis is based on the pre-operative cure by imaging methods, especially computed tomography. **Methods:** The Sugarbaker method involves maximal removal of tumorous masses, so-called cytoreductive surgery, and perioperative intraabdominal application of hot cytostatics (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) with the aim of achieving maximal liquidation of tumorous processes. **Results:** Our results are comparable with previous published data and confirm high effectiveness of this method. The results show statistically very significant extension of overall survival, disease free interval with acceptable lethality 0–12 % and morbidity 27–56%. These results promote this method as the gold standard of treatment of pseudomyxoma peritonei in selected patients.

Key words

pseudomyxoma peritonei – PCI – cytoreductive surgery – hypertermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC

Podpořeno MZ ČR – RVO (NNB, 00064211).

Supported by MH CR – DRO (NNB, 00064211).

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

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

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

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



MUDr. Petr Bartoška
Chirurgická klinika
Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2
180 81 Praha 8
e-mail: bartoska.petr@centrum.cz

Přijato/Accepted: 5. 8. 2019

doi: 10.14735/amko2019329

Úvod

Chorobu lze definovat jako nádorové onemocnění s různým stupněm maligního potenciálu charakterizované produkcí mucinu a gelatinózních hmot v peritoneální dutině. Tyto hmoty se vyskytují v dutině břišní volně, nebo vázané na viscerální či parietální peritoneum. Postižení peritonea (peritoneální karcinomatóza) je přítomné vždy. Velmi často bývá postiženou oblastí omentum – tzv. omental cake (obr. 1). Ostatní predilekční oblasti, jako parakolické prostory, malá pánev a oba podbrániční prostory, odpovídají cirkulačním cestám peritoneální tekutiny [1]. Onemocnění vychází z MUC2 pozitivních pohárkových buněk, při imunohistochemickém vyšetření se prokazuje vysoký výskyt hlenu MUC2, bývá pozitivní cytokeratin 20 a negativní cytokeratin 7 [2,3].

Epidemiologie

Jde o poměrně vzácné onemocnění s výskytem přibližně 1 pacienta na 1 milion obyvatel za rok. Nejčastěji se objevuje jako komplikace nezhojných mukózel apendixu, hlenotvorných neoplazií apendixu (70–80 %), střeva a hlenotvorných ovariálních nádorů (2–5 %). Sporadický výskyt lze nalézt i u cystických nádorů pankreatu, nádorů žaludku, žlučových cest a močového měchýře. Příči-

nou vzniku onemocnění je nezdídká bezpříznaková nebo peroperační ruptura hlenotvorných nádorů.

Dělení a klasifikace

1. Dle Ronnetta se pseudomyxom peritonea (PMP) dělí do tří histologických typů: 1) diseminovaná peritoneální adenomucinóza (DPAM); 2) intermediate/discordant-přechodný podtyp (PMCA/ID); 3) peritoneální mucinózní karcinomatóza (PMCA). V praxi je však spíše používáno histopatologické dělení jen do dvou skupin – DPAM a PMCA.

Vodítkem pro rozdělení do těchto skupin je přítomnost vzhledu epitelové složky, přítomnost buněk typu pečetiho prstene a známky kribiformně tubulárního uspořádání nádoru.

DPAM-diseminovaná peritoneální adenomucinóza je velmi často recidivujícím typem nádoru majícím oproti PMCA lepší prognózu, je zde obvykle prokázán vztah s benigním hlenotvorným nádorem apendixu. Pětileté přežití u tohoto typu nádoru je v literatuře udáváno 80–81 %. Vzácněji se vyskytující skupinou je PMCA-peritoneální mucinózní karcinomatóza, která je v podstatě považována za projev generalizace maligního tumoru gastrointestinálního traktu s masivní produkcí hlenu. Prognóza i přežití pacientů

s tímto typem nádoru je udávána okolo 50–59 %.

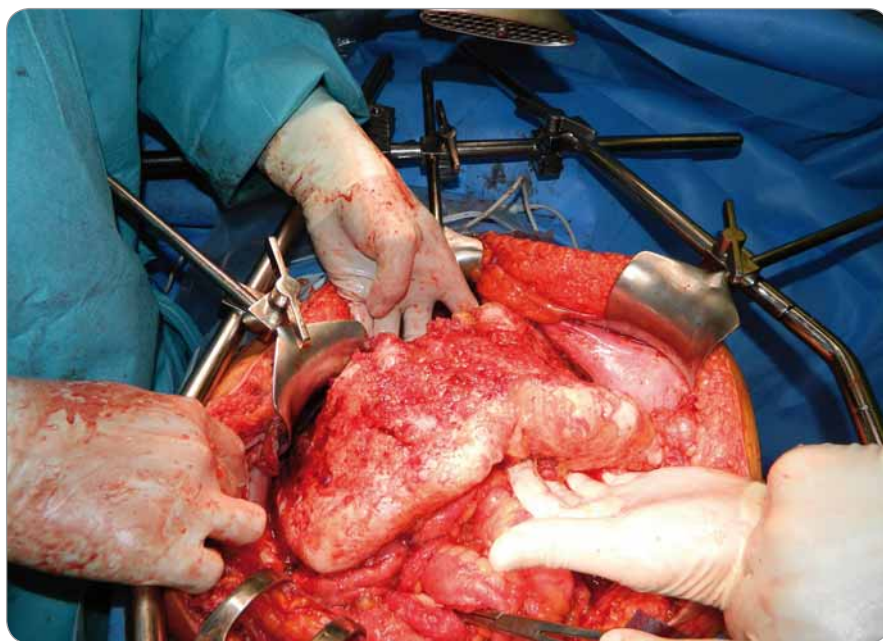
2. Klasifikace Světové zdravotnické organizace dělí PMP na low-grade a high-grade. Low-grade PMP je charakterizován pomalou progresí a lepší prognózou, nádor nemá schopnost destrukce střevní stěny. Není pro něj typický invazivní růst a tvorba metastáz. Je spojován s mucinózním tumorem apendixu. Naproti tomu pro biologické chování high-grade PMP je typická invazivita, agresivita a destrukce. Může tvořit hematogenní i lymfogenní metastázy, je spojován s high-grade mucinózním adenokarcinomem. Jako další histologický podtyp high-grade PMP je popisován tumor charakterizovaný přítomností buněk pečetiho prstene (signet ring cells), jehož chování je velmi invazivní a agresivní [4].

3. Konsenzus Mezinárodní skupiny léčby malignit peritoneálního povrchu (The Peritoneal Surface Oncology Group International – PSOGI) z roku 2016 definuje PMP jako intraperitoneální akumulaci hlenu způsobenou hlenotvorným nádorem charakterizovaným redistribučním fenoménem. Dělí se do tří kategorií: low-grade, high-grade a high-grade s výskytem buněk typu pečetiho prstene. Low-grade odpovídá již citovanému DPAM a high-grade PMP, PMCA. Tato klasifikace byla všeobecně přijata a měla by být používána jednotlivými centry z důvodu dosažení jednotné terminologie [5].

U PMP lze provést kompletní odstranění nádoru i při PCI (peritoneal carcinoma index) skóre okolo 28, inkompletní pak i u vyšších hodnot PCI [6,7].

Specifická diagnostika

Opírá se o anamnézu a klinický nález, které se zpravidla různí v závislosti na rozsahu onemocnění. Na jedné straně nalézáme pacienty asymptomatické, s minimálním klinickým nálezem, na druhé straně pak pacienty s různě rozvinutou neprůchodností střevní, ascitem či tumorózními rezistencemi, tzv. jelly belly syndromem („rosolovité břicho“) (obr. 2). Základním úkolem je verifikace procesu a jeho histologická klasifikace, což vyžaduje odběr dostatečného množství nádorového materiálu k histopatologickému zpracování. Vzhle-



Obr. 1. Karcinomatóza omenta – „omental cake“.

dem ke vzácnému výskytu onemocnění je někdy k potvrzení diagnózy nutné i opakované čtení zkušeným centrovým patologem [8,9].

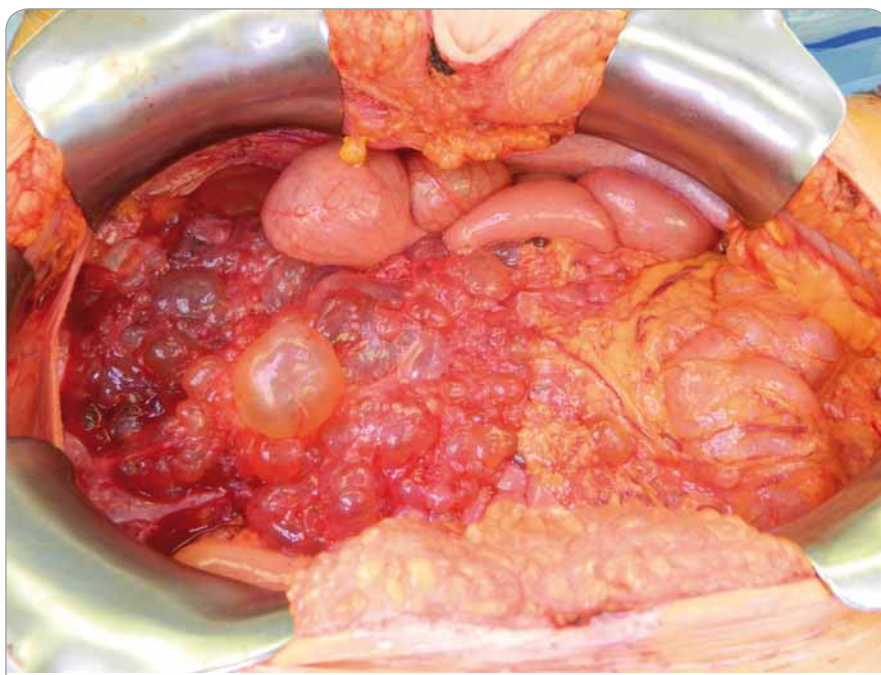
Z laboratorních vyšetření je kromě běžných vyšetření nutných k posouzení stavu pacienta a únosnosti chirurgického výkonu doporučováno provádět i odběry CEA, Ca 19-9 a Ca 125. Hladina těchto onkologických markerů může být dalším faktorem predikce rozsahu postižení dutiny břišní PMP, event. operability, celkového přežití (overall survival – OS) i přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS) [10,11].

Terapie

Cytoredukce dle Sugarbakera je v případě pokročilého pseudomyxomu peritonea prováděna v několika krocích závislých na rozsahu nádorové infiltrace:

- 1) Totální odstranění velkého omenta a pravostranná parietální peritonektomie s/bez resekce pravé poloviny kolon.
- 2) Pánevní peritonektomie s/bez resekce sigmatu, hysterektomie a oboustranná adnexektomie.
- 3) Omentektomie malé předstěry a disekce oblasti lig. hepatoduodenale s/bez antrektomie či cholecystektomie.
- 4) Peritonektomie horního pravého kvadrantu a odstranění Glissonova pouzdra jater.
- 5) Peritonektomie levého horního kvadrantu a levostranná parietální peritonektomie s/bez splenektomie.
- 6) Ostatní střevní a jiné resekce břišních nádorových mas [12].

I v případě inoperabilního nálezu je u PMP žádoucí zvážit debulking s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC). Cílem tohoto postupu je redukce nádorových mas a snížení tvorby ascitu, což výrazně zlepší kvalitu dalšího života. Konstrukce anastomóz i stomií se obvykle provádí až po aplikaci HIPEC. Okluze stomií u těchto pacientů je zvažována obvykle po 3–6 měsících od primární operace, přičemž může jít i o součást tzv. second look operace či re-do chirurgie (revize cytoredukční chirurgií – cytoreductive surgery (CRS) a HIPEC). Četnost obnovení kontinuity po CRS



Obr. 2. Rosolovité břicho – „jelly belly“.

a HIPEC je srovnatelná s jinými kolo- rektálními operacemi, udává se okolo 50 % [13].

Indikace k CRS a HIPEC u PMP:

- histologická verifikace PMP;
- performance status 0–2, Karnofského index > 70;
- klasifikace dle Americké společnosti anesteziologů (ASA) ≤ II;
- přítomnost maligních buněk ve výpotku;

- přítomnost peritoneálních metastáz i u pacientů s PCI ≥ 20 (u ostatních nádorů ≤ 20) – pacienti s vysokým rizikem peritoneální diseminace (ileus, perforace, prorůstání tumorů do ostatních orgánů).

Kontraindikace k CRS a HIPEC u PMP

- celkové: performance status ≥ 3, Karnofského index < 70, ASA ≥ III;

- další komorbidity – obvyklé interní kontraindikace identické s ostatními břišními operacemi;
- generalizace procesu (extraperitoneální manifestace onemocnění);
- přítomnost chirurgicky neřešitelných vzdálených metastáz (mozek, plíce, kosti);
- přítomnost maligního pleurálního výpotku;
- lokální nález břišní – invazivní růst do retroperitonea, postižení retroperitoneálních lymfatických uzlin – těžké postižení mezenteria s jeho retrakcí;
- těžké postižení (separace a četné stenózy) tenkého střeva, při jehož resekci by hrozil vznik syndromu krátkého střeva, obstrukce žlučových cest a hydronefróza [14–21].

Výsledky

Výsledek CRS a HIPEC u PMP udávané v literatuře naší i cizojazyčné jsou relativně příznivé. Dvouleté přežití se pohybuje okolo 90 %, 3leté 60–90 %, 5 a 10leté přežití po kompletní CRS a HIPEC se udává přes 80–85 %, resp. 60–68 % u CRS inkompletní; 15leté přežití pak okolo 55–60 %. Retrospektivní analýza registru pacientů s PMP (všech histologických typů), kteří podstoupili CRS a HIPEC, udává medián PFS 98 měsíců a medián OS 196 měsíců. Dvacetileté přežití pacientů s CRS a HIPEC pro low-grade PMP vznikajícího na základě nádorového onemocnění apendixu při srovnání s užitím pouze systémové chemoterapie je 70 vs. 0 %.

Recidiva onemocnění se objevuje u PMP po kompletní CRS a HIPEC obvykle ve 25–30 %, cca 22–30 měsíců od primárního výkonu, s časovým mediánem okolo 26 měsíců.

U 25–30 % pacientů postižených recidivou PMP lze provést re-do chirurgii, u 50–60 % z nich je pak možná i kompletní CRS. Perioperativní morbidita 15–76 %, mortalita 0–17 % [22–24].

Re-do chirurgie

Je doporučována u recidiv PMP. Opakovaný chirurgický zákrok (CRS a HIPEC) pacientovi přináší statisticky podstatně vyšší OS. Třileté přežití je udáváno až ve 100 % a 5leté v 90 %. Mortalita u opakovaných výkonů je srovnatelná s operacemi primárními. Morbidita se pohybuje mezi 15–76 % [25].

Závěr

CRS a HIPEC je metodou volby u vybraných pacientů s onemocněním (syndromem) PMP. Pacienti vhodní pro tuto metodu by měli být diskutováni předem ve specializovaných multidisciplinárních týmech jednotlivých CRS a HIPEC center. Vzhledem k vysoké morbiditě, náročnosti operace a pooperační péče by tato metoda měla být prováděna výhradně a jen v těchto centrech (doporučení PSOGI z roku 2015). V léčbě PMP je CRS a HIPEC vysoce efektivní při zachování velmi nízké mortality, výrazně prodlužuje PFS i OS.

Ze strany pacientů je CRS a HIPEC chirurgie hodnocena velmi pozitivně, 80 % pacientů, kteří podstoupili CRS a HIPEC, byli spokojeni a uváděli, že zmíněná léčba neměla negativní dopad na kvalitu jejich následného života [26].

Literatura

1. Antoš F, Petr Dytrich P. Peritoneální nádory. Chirurgická onkologie. Praha: Grada publishing 2014: 601–613.
2. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D et al. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2): 526–534. doi: 10.1245/s10434-007-9691-2.
3. Kocián R. Pseudomyxoma peritonei. *Actual Gyn* 2013; 5: 10–13.
4. AJCC Cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer 2017: 237–239.
5. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F et al. Consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia: the results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) modified delphi process. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(1): 14–26. doi: 10.1097/PAS.0000000000000535.
6. Antoš F. Léčení diseminovaných nádorů dutiny břišní pomocí peritonektomie a peroperační hypertermické chemoterapie s možností profylaktického užití u kolorektálních karcinomů – závěrečná zpráva grantového projektu. IGA MZ ČR NR 8414/5.
7. Antoš F, Vítek P, Kopic J et al. Cytoreduktivní chirurgie a hypertermická peroperativní chemoterapie (HIPEC) v léčbě malignit peritoneálních povrchů. *Onkologická Revue* 2018; 5(2): 62–67.
8. Dineen SP, Royal RE, Hughes MS et al. A simplified preoperative assessment predicts complete cytoreduction and outcomes in patients with low-grade mucinous adenocarcinoma of the appendix. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(11): 3640–3646. doi: 10.1245/s10434-015-4446-y.
9. Flicek K, Ashfaq A, Johnson CD. Correlation of radiologic with surgical peritoneal cancer index scores in patients with pseudomyxoma peritonei and peritoneal carcinomatosis: how well can we predict resectability? *J Gastrointest Surg* 2016; 20(2): 307–312. doi: 10.1007/s11605-015-2880-6.
10. Canbay E, Ishibashi H, Sako S et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level predicts prognosis in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg* 2013; 37(6): 1271–1276. doi: 10.1007/s00268-013-1988-7.

11. Kusamura S, Baratti D, Hutano I et al. The role of base-line inflammatory-based scores and serum tumor markers to risk stratify pseudomyxoma peritonei patients treated with cytoreduction (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(8): 1097–1105. doi: 10.1016/j.ejso.2015.04.005.
12. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedure. *Ann Surg* 1995; 221(1): 29–42. doi: 10.1097/0000658-199501000-00004.
13. Riss S, Chandrakumar K, Dayal S et al. Risk of definitive stoma after surgery for peritoneal malignancy in 958 patients: comparative study between complete cytoreductive surgery and maximal tumor debulking. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(3): 392–395. doi: 10.1016/j.ejso.2014.09.002.
14. Spiliotis J, Halkia E, de Bree E. Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – current perspectives. *Curr Oncol* 2016; 23(3): 266–275. doi: 10.3747/co.23.2831.
15. Lansom J, Alzaharani N, Liauw W et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei and appendix tumours. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7(2): 166–176. doi: 10.1007/s13193-015-0478-9.
16. Qu ZB, Liu LX. Management of pseudomyxoma peritonea. *World J Gastroenterol* 2006; 12(38): 6124–6127. doi: 10.3748/wjg.v12.i38.6124.
17. Shaligram A. Management of peritoneal surface malignancies in laparoscopic era: a concise review. *Int J Surg Oncol (NY)* 2016; 1(2): e05. doi: 10.1097/IJ9.000000000000005.
18. Moran B, Baratti D, Yan TD et al. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasm with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008; 98(4): 277–282. doi: 10.1002/js0.21054.
19. MacArthur KM, Nicholl MB. Principles and innovations in peritoneal surface malignancy treatment. *World J Oncol* 2013; 4(3): 129–136. doi: 10.4021/wjon.660w.
20. Kulu Y, Muller-Stich B, Büchler MW et al. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: current treatment modalities. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399(1): 41–53. doi: 10.1007/s00423-013-1144-8.
21. Halkia E, Gavriel S, Spiliotis J. Management of peritoneal surface malignancy: a review of the recent literature. *JBUON* 2014; 19(3): 618–626.
22. Saxon A, Yan TD, Chua TC et al. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(5): 1291–1301. doi: 10.1245/s10434-009-0875-9.
23. Iversen LH, Rasmussen PC, Hagemann-Madsen R et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: the Danish experience. *Colorectal Dis* 2013; 15(7): 365–372. doi: 10.1111/codi.12185.
24. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30(20): 2449–2456. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7166.
25. Delhorme JB, Honoré C, Benhaim L et al. Long-term survival after aggressive treatment of relapsed serial or distant pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(1): 159–167. doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.021.
26. Kirby R, Liauw W, Zhao J et al. Quality of life study following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei including redo procedures. *Int J Surg Oncol* 2013; 2013: 461041. doi: 10.1155/2013/461041.

Maligní peritoneální mezoteliom a jeho léčba

Treatment of Malignant Peritoneal Mesothelioma

Levý M.¹, Boublíková L.², Büchler T.², Šimša J.¹

¹ Chirurgická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Souhrn

Maligní mezoteliom je vysoce maligní onemocnění. Objevuje se nejčastěji na serózách pleury, dále na peritoneu, perikardu a tunice vaginalis varlete. Peritoneální varianta (MPM) zahrnuje 10–15 % všech mezoteliomů. Prokázaným rizikovým faktorem je expozice azbestu. Symptomatologie není specifická, diagnosticky se uplatňují zobrazovací metody (počítačová tomografie) a bioptické vyšetření. Dosud neexistují žádná všeobecně uznávaná doporučení radikální léčby MPM. V minulosti byla prognóza pacientů s mezoteliomem špatná, přežívání bylo do 1 roku. V dnešní době, pokud je pacient vhodným kandidátem radikální kombinované léčby, se medián přežívání pohybuje mezi 3 a 5 lety. U vybraných pacientů je doporučována kombinovaná léčba cytoredukční chirurgií (CRS) a hypertermickou perioperační chemoterapií (HIPEC), chemoterapie samotná vykazuje nedostatečnou účinnost. Obecně by měli být k radikálnímu řešení indikováni pacienti s difúzní formou MPM, bez extraperitoneálních ložisek, v dobrém celkovém stavu, takoví, u nichž předpokládáme dosažení maximální cytoredukce. Systémová chemoterapie zůstává jedinou léčebnou možností u pacientů, kteří nemohou být indikováni k CRS a HIPEC. U vybraných pacientů plánovaných nebo podstupujících CRS a HIPEC může být tento přístup kombinovaný se systémovou chemoterapií v neoadjuvantním nebo adjuvantním podání, nicméně jejich přínos není jasný. Dosud neexistují žádná doporučení týkající se sledování pacientů s MPM po radikálním operačním výkonu. Vzhledem k absenci specifických sérových markerů lze doporučit z běžně dostupných jen CA 125 a mezotelin. Ze zobrazovacích metod pak ultrazvuk břicha, počítačovou tomografii břicha a malé pánve či magnetickou rezonanci.

Klíčová slova

mezoteliom – cytoredukční chirurgie – intraperitoneální chemoterapie

Summary

Malignant mesothelioma is a highly malignant disease that most often occurs in the pleura of the thoracic cavity, followed by the peritoneum, pericardium, or tinea vaginalis testis. Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) accounts for 10–15% of all mesotheliomas. The most significant risk factor for MPM is exposure to asbestos. There is no specific symptomatology, and imaging (computed tomography) and histopathology are crucial for diagnosis. There are no generally accepted guidelines for radical treatment of MPM. Previously, the prognosis of MPM patients was poor, with survival of up to 1 year. However, median survival of patients who are suitable candidates for radical therapy is currently 3–5 years. A combination of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic perioperative chemotherapy (HIPEC) is recommended in selected patients, while chemotherapy alone has insufficient efficacy. Systemic chemotherapy remains the only treatment option for patients who are unsuitable for CRS and HIPEC. In selected patients scheduled for or currently undergoing CRS and HIPEC, surgery may be performed in combination with systemic chemotherapy in the neoadjuvant or adjuvant setting; however, the benefit is unclear. There are no recommendations for follow-up of MPM patients after radical surgery. Existing guidelines for the pleural form (e.g., those issued by the European Society for Medical Oncology) do not specify the frequency or method of investigation. In the absence of specific serum markers, only CA 125 and mesothelin are generally available. Imaging methods include ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging.

Key words

mesothelioma – cytoreductive surgery – intraperitoneal chemotherapy

Podpořeno MZ ČR – RVO (TN, 00064190).

Supported by MH CR – DRO (TN, 00064190).

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. Miroslav Levý, Ph.D., MBA

Chirurgická klinika
Thomayerova nemocnice
Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: miroslav.levy@ftn.cz

Přijato/Accepted: 7. 8. 2019

doi: 10.14735/amko2019333

Úvod

Maligní peritoneální mezoteliom (MPM) je vysoce maligní onemocnění. Objevuje se na serózech pleury, peritonea, perikardu a tunice vaginalis varlete. Jedná se o vzácné onemocnění, nejčastěji postihuje pleuru, druhým místem výskytu je peritoneální dutina (10–15 % všech mezoteliomů). Patogeneze mezoteliomů je jednoznačně spojena s industriálními vlivy, za nejvýraznější exogenní faktor vzniku mezoteliomu se považuje azbest. Dosud byla většina výzkumu tohoto onemocnění prováděna na pleurální variantě, a i když jsou vyvolávající faktory pleurální i peritoneální varianty mezoteliomu obdobné, zdá se, že molekulární patogeneze a genová exprese jsou u obou onemocnění odlišné. Onemocnění bývá většinou difuzního typu, metastazování do uzlin není časté a vzdálené metastázy jsou – s výjimkou pleurálního postižení – vzácné. Pro toto onemocnění nejsou známy žádné specifické nádorové markery, stagingový systém je stále ve vývoji.

V minulosti byla prognóza pacientů s mezoteliomem špatná, s mediánem přežití do 1 roku. V dnešní době, pokud je pacient vhodným kandidátem radikální kombinované léčby, se medián přežití pohybuje mezi 3 a 5 lety.

Existující guidelines

Dosud neexistují žádná všeobecně uznávaná doporučení radikální léčby MPM. První mezinárodní doporučení byla vytvořena na popud NCI (National Cancer Institute) v Bethesda v USA v roce 2004, publikována byla o 2 roky později [1]. V dalších guidelines, již vytvořených PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International) v roce 2006, se doporučuje u vybraných pacientů s MPM kombinovaná léčba cytoredukční chirurgií (cytoreductive surgery – CRS) a hypertermickou perioperační chemoterapií (hyperthermic perioperative chemotherapy – HIPEC) [2]. V současné době je k dispozici doporučený terapeutický postup publikovaný v roce 2016 [3].

ESMO (European Society for Medical Oncology) [4] i NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (guidelines z roku 2018) [5] mají doporučené po-

stupy pouze pro pleurální mezoteliom, americký NCI zmiňuje peritoneální variantu a CRS + HIPEC jako metodu léčby jen krátce, jinak se věnuje opět maximálně pleurální variantě [6]. Vcelku podrobně se věnuje problematice MPM anglický NHS (National Health Service), kde lze nalézt doporučení k radikální léčbě, ovšem s konstatováním nedostatečnosti v oblasti evidence based medicine.

Pokud jde o česká doporučení, lze nalézt několik publikací zabývajících se pouze tématem primárního peritoneálního karcinomu [7,8], kdy první studie (z chirurgického pracoviště) zmiňuje CRS + HIPEC jako metodu léčby, druhá studie (z gynekologického pracoviště) uvádí CRS jako samotnou metodu léčby + adjuvantní chemoterapii, což vychází i z konstatování, že se jedná o histologicky identické onemocnění s ovariálním karcinomem. MPM dosud v naší literatuře víceméně popsán není. Dvacáté čtvrté vydání Modré knihy České onkologické společnosti z roku 2018 [9] již zmiňuje nejvyšší úroveň důkazů k použití metody CRS + HIPEC u pseudomyxomu peritonea a peritoneálního mezoteliomu a zmiňuje i neexistenci jiných srovnatelných alternativ.

Epidemiologie

Epidemiologie maligního peritoneálního mezoteliomu není v ČR detailně popsána. Dle Národního onkologického registru je celková incidence mezoteliomu u mužů 24 a u žen 14 na 100 tisíc obyvatel za rok (2011), což by odpovídalo při předpokladu 10–15 % z tohoto počtu pro peritoneální variantu 3 novým případům u mužů a 1–2 případům u žen za rok [10]. Incidence mezoteliomu je různá v různých regionech, což je dáno jasnou industriální příčinou vzniku. Vzhledem k tomu nepřekvapí více než trojnásobná incidence oproti průměru v olomouckém a ostravském regionu. Dle americké studie [11] se předpokládá vrchol výskytu mezi lety 2015 a 2025, což souvisí se snižováním zátěže azbestem. Zajímavé je, že v případě pleurálního mezoteliomu je poměr mužů a žen 4–5 : 1, kdežto u peritoneálního mezoteliomu je popsáno více případů u žen (SEER registr USA). To se vysvětluje tím, že v případě peritoneálního mezoteliomu není pů-

sobení azbestu tak zásadní jako u pleurálního postižení, kde je více mužů vystaveno jeho expozici. Také věková distribuce je mezi oběma diagnózami odlišná. U pleurální formy stoupá incidence s věkem, u peritoneální formy je medián 50–60 let a jsou popsána i onemocnění u dětí.

Rizikové faktory

Jak již bylo zmíněno, prokázaným rizikovým faktorem je expozice azbestu. U pracovníků s azbestem je životní riziko vzniku onemocnění 20–40 let. U peritoneální formy onemocnění je riziko jeho vzniku při expozici azbestu menší. Byly publikovány i studie popisující vznik onemocnění i při nepracovní expozici azbestu (domov). Při pleurálním postižení je riziko vzniku onemocnění lineárně závislé na dávce, u peritoneální formy exponenciálně, proto je u nižších expozičních dávek častější postižení pleurální, při vysokých se objevuje postižení peritonea.

K dalším rizikovým faktorům patří radiační expozice, expozice jiným minerálním vláknům (erionit), chronická peritonitida a taktéž bylo popsáno riziko vzniku mezoteliomu po podání thorotrastu (radiologická kontrastní látka). Ve velkém množství peritoneálních mezoteliomů lze identifikovat sekvence opičího polyomaviru SV40, jednoznačná příčinná souvislost zatím nebyla prokázána [12].

Molekulární patogeneze

Molekulární studie onemocnění stále probíhají, patogeneze není zatím jednoznačně popsána. Onemocnění se stejně jako u pleurální formy dává do souvislosti s mutací tumor supresorového genu *BAP1*, delecí inhibitoru cyklin-dependentní kinázy (*CDKN2A*) či přestavbou v genu kinázy anaplastického lymfomu (*ALK*).

Klasifikace mezoteliomu

Obvykle je MPM charakterizován stovkami až tisíci nádorových nodulů různé velikosti a konzistence, které mohou splývat do rozsáhlých nádorových infiltrátů nahrazujících omentum obkružujících střevní kličky, nebo mohou invadovat do okolních orgánů. Histologické

vyšetření rozlišuje tři subtypy: epiteloidní, sakromatoidní a smíšený.

Epiteloidní maligní mezoteliom se skládá z buněk připomínajících normální mezotel. Infiltruje submezoteliovou pojivovou tkáň, tuk nebo i svalovou vrstvu. Sarkomatoidní maligní mezoteliom, který je v dutině břišní méně častý, se skládá z vřetenitých buněk. Smíšený či bifázický maligní mezoteliom je složen z obou typů buněk, které musejí být zastoupeny minimálně v 10 % všech buněk tumoru. Obecně platí horší prognóza pro pacienty se sakromatoidní formou.

Existují ještě dvě vzácnější formy onemocnění, které jsou svým chováním na pomezí benigního a maligního procesu:

- Dobře diferencovaný papilární mezoteliom se objevuje především u žen v reprodukčním věku se vznikem nejčastěji v oblasti pánve. Nebyl popsán vztah tohoto onemocnění k expozici azbestem. Obvykle se jedná o malá depozita tumoru (do 2 cm), která jsou náhodným nálezem při operaci z jiné indikace. Tumor má papilární charakteristiku bez invaze do okolí. Prognóza tohoto onemocnění po jeho radikálním chirurgickém odstranění je dobrá, nicméně je nutná pečlivá dispenzarizace pro jeho potenciál k relapsu a vytvoření MPM.
- Multicystický mezoteliom je opět onemocněním žen v reprodukčním věku vycházejícím z oblasti pánve. Obvykle se jedná o velké cystické útvary (nad 10 cm). O jeho původu se vedou diskuze, může být reakcí mezotelu na předchozí chirurgický zákrok. Jeho chování je obvykle benigní, nicméně má tendenci k rekurenci (až 50 %) a s ní je spojená i vyšší morbidita. Maligní transformace je vzácná.

Specifická diagnostika MPM

Symptomatologie

S MPM nejsou spojeny žádné specifické symptomy. K nejčastějším příznakům patří tlak v břiše a jeho zvětšování, ztráta hmotnosti, dušnost a bolest břicha či na hrudi. Tíže příznaků souvisí s rozsahem postižení peritonea. V případě difuzního postižení nacházíme ascites, zvětšení břicha, břišní dyskomfort, nauzeu, anorexii a ztrátu hmotnosti. K pokročilému onemocnění patří i poruchy pa-

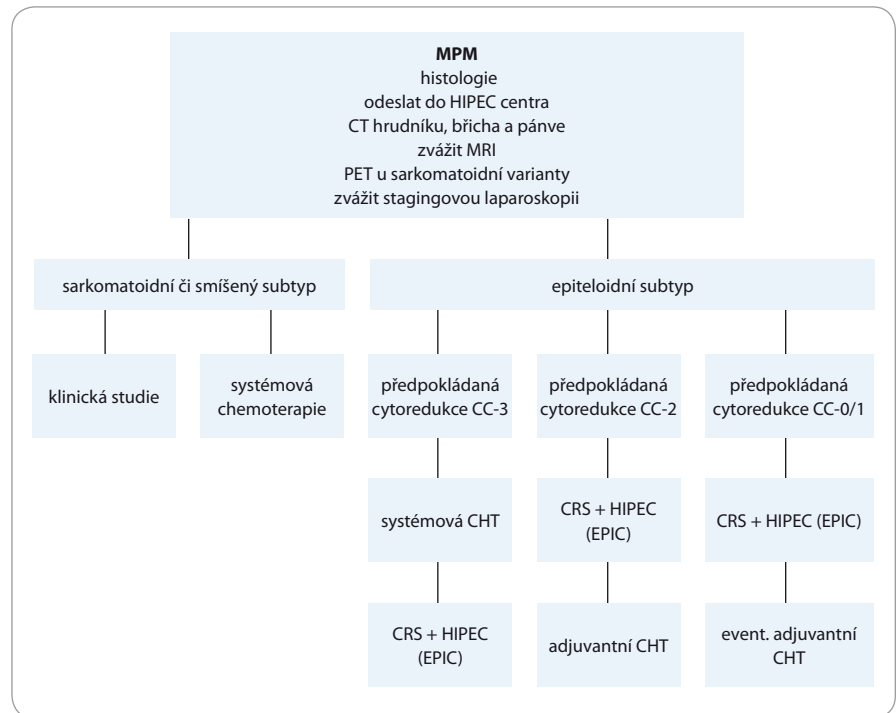


Schéma 1. Algoritmus managementu pro pacienty s MPM [3].

MPM – maligní peritoneální mezoteliom, HIPEC – hypertermická perioperační chemoterapie, CT – počítačová tomografie, MRI – magnetická rezonance, PET – pozitronová emisní tomografie, CC – skóre pro úplnost cytoredukce, CHT – chemoterapie, CRS – cytoredukční chirurgie, EPIC – časná pooperační intraperitoneální chemoterapie

sáže až ileoální stav. Méně časté, lokalizované onemocnění bývá spíše náhodným nálezem při vyšetřování pro jiné obtíže či při preventivní prohlídce. Bolest břicha bývá přítomna u tzv. suché varianty MPM (na rozdíl od vlhké s ascitem).

K popsaným paraneoplastickým projevům patří teplota, trombocytóza, trombóza žil, hypoglykemie či vzácněji anémie.

Laboratorní diagnostika

Žádný senzitivní ani specifický marker MPM neexistuje. U některých pacientů nalézáme elevaci CA 125, alfa-fetoproteinu, CEA či mezotelinu. Lze je použít pouze jako markery pro pooperační sledování (v případě primární elevace). Recentní italská studie [13] ukazuje, že elevace mezotelinu při současně nízkém CA 19-9 je vysoce suspektní z difuzní formy MPM, jako prognostický faktor onemocnění je udáván osteopontin.

Diferenciální diagnostika zahrnuje jiná onemocnění projevující se peritoneální karcinomatózou – serózní peritoneální karcinom, pseudomyxom perito-

nea, ovariální karcinom, lymfomatózu či tuberkulózní peritonitidu. Při nepřítomnosti specifických charakteristik MPM hledáme případné jaterní metastázy či postižení uzlin (typičtější pro jiná, nejčastěji gastrointestinální maligní onemocnění). Tuberkulózní peritonitida je charakterizována hladkým ztluštěním serózy a mezenterickou lymfadenopatií s centrální nekrózou.

Cytologická diagnostika aspirací ascitu má jen limitovanou výpovědní hodnotu. Rozlišení benigní a maligní proliferace mezoteliálních buněk je obtížné a nelze hodnotit případnou stromální invazi do peritonea či orgánů. Histologicky lze hodnotit buď počítačovou tomografií (computed tomography – CT) navigované nebo laparoskopicky odebrané vzorky tkáně. Vzhledem k afinitě mezoteliomu osidlovat punkční kanál či kanál po laparoskopickém portu je nutno plánovat při případném operačním řešení i excizi těchto míst. Někdy je proto doporučován přístup pouze přes linea alba, kde je toto riziko menší a která současně bývá zahrnuta do laparotomie.

Tab. 1. Stagingový systém mezoteliomu (T).

T1	PCI 1–10
T2	PCI 11–20
T3	PCI 21–30
T4	PCI 31–39

PCI – peritoneal cancer index

Imunohistochemické vyšetření je indikováno k rozlišení jiných, především metastatických onemocnění v dutině břišní. Není znám žádný specifický marker pro MPM, nicméně MPM produkuje významné množství kyseliny hyaluronové, obvykle nevykazuje pozitivitu CEA ani jiných markerů adenokarcinomů, bývá pozitivita CA 125, mezotelinu, cytokeratinů 5/6, Wilms-tumor 1, kalretininu či receptoru epidermálního růstového faktoru.

Staging

Zatím není stagingový systém pro MPM obecně akceptován, nicméně již byl prezentován návrh klasifikace na bázi TNM (tumor – nodes – metastasis) systému [14]. T klasifikace je kalkulována na základě PCI indexu (peritoneal cancer index), N na pozitivitě uzlin a M na základě přítomnosti vzácných extraperitoneálních metastáz (tab. 1, 2).

Indikace a kontraindikace výkonu

Všeobecně akceptovaná doporučení k léčbě pacientů s MPM nebyla dosud publikována. Vzhledem k tomu, že onemocnění je relativně raritní, jeho léčba je založená na výsledcích malých retrospektivních klinických studií. V úvahu přicházejí v zásadě tři přístupy. Aktivní chirurgický spočívající v cytoredukční chirurgii v kombinaci s intraperitoneální (HIPEC; EPIC – časná pooperační intraperitoneální chemoterapie (early postoperative intraperitoneal chemotherapy)) a systémovou chemoterapií, dále systémová chemoterapie samotná, a také samozřejmě léčba paliativní. Provádělo se i ozařování celé břišní dutiny, v dnešní době se tato metoda pro její vedlejší nežádoucí účinky a malou efektivitu již nepoužívá.

Medián přežití neléčených pacientů je 6 měsíců, paliativní chemoterapie má

Tab. 2. Stagingový systém mezoteliomu (TNM).

stadium I	T1 N0 M0	5leté přežití 87 %
stadium II	T2–3 N0 M0	5leté přežití 53 %
stadium III	T4 N0–1 M0, T1–4 N1 M0–1, T1–4 N0–1 M1	5leté přežití 29 %

medián přežívání mezi 12 a 16 měsíci, u kombinace CRS, HIPEC a systémové chemoterapie je udáváno přežívání v mediánu 3–4 roky i více. Zdá se tedy, že aktivní přístup vede k významnému prodloužení přežití. Otázkou zůstává výběr vhodných pacientů.

Indikace k CRS a HIPEC, event. EPIC

Obecně by měli být k radikálnímu řešení indikováni pacienti s difúzní formou MPM bez extraperitoneálních ložisek, v dobrém celkovém stavu – takoví, u nichž předpokládáme dosažení maximální cytoredukce. Samozřejmostí je péče ve specializovaných centrech disponujících možnostmi HIPEC a zkušenostmi s cytoredukční chirurgií (schéma 1).

K pozitivním prediktivním faktorům, a tedy i k faktorům pro volbu aktivního přístupu CRS a HIPEC, patří menší rozsah onemocnění, nižší hloubka invaze mimo mezoteliální povrch, předpokládané dosažení kompletnosti cytoredukce, epiteloidní histologický nálezy, věk pod 60 let a ženské pohlaví.

Předpokládanou kompletnost cytoredukce lze hodnotit dle předoperačního CT-PCI. Sugarbakerova studie [3] ukazuje, že přítomnost nádorových hmot větších než 5 cm v oblasti epigastria a změna struktury mezenteria a tenkých kliček jsou radiologickými nálezy sdruženými se suboptimální cytoredukcí. Pacienti mající oba výše popsané nálezy mají až 94% pravděpodobnost, že nebude dosaženo dostatečné cytoredukce. K predikci cytoredukce lze využít i laparoskopii.

Doporučená chirurgická metodika

Technika cytoredukce se v zásadě neliší od techniky používané u cytoredukční chirurgie pro jiné diagnózy. Spočívá v omentektomii, splenektomii, resekci postiženého tenkého i tlustého střeva, peritonektomii (parciální, totální), hyste-

rektomii s bilaterální adnexektomií, příp. resekci rekta. Pokud jsou přítomna ložiska na serózech tenkého střeva, povrchu jater či jiných orgánech, lze je ošetřit elektrokoagulací. Některá pracoviště provádějí peritonektomii jen v oblasti viditelného postižení peritonea, jiná doporučují vždy kompletní peritonektomii [15]. Je doporučováno odebrání alespoň vzorku lymfatických uzlin k histopatologickému vyšetření, není ale definováno, kolik uzlin a odkud je odebrat. Obecně se myslí na paraaortální, ilické a pánevní uzliny, ale také i mediastinální uzliny těsně nad bránicí, to vše dle maxima postižení peritonea či orgánů dutiny břišní.

Pokud je cytoredukce dostatečná, tj. úplnost cytoredukce (completeness of cytoreduction after surgery – CC score) 0–1(2), může být následně aplikován HIPEC. Byly publikovány studie, které doporučují HIPEC i u nekompletních cytoredukci nebo pacientů bez CRS, a to jako prevenci vzniku ascitu [16]. Nicméně efekt HIPEC metody u CC ≥ 2 zůstává sporný a její přínos v této indikaci nebyl ve více studiích prokázán [17].

Cytoredukční chirurgie v kombinaci s HIPEC je doporučována i u recidivy onemocnění při zachování původních indikačních kritérií.

Doporučená HIPEC a EPIC metodika

Stejně jako u jiných diagnóz není zatím standardizováno ani nejvhodnější chemoterapeutikum, ani délka HIPEC procedury – ta v jednotlivých centrech kolísá mezi 90 a 120 min, teplota mezi 40 a 42,5 °C, objem diluční tekutiny závisí na objemu břišní dutiny, používanými cytostatiky jsou mitomycin C, doxorubicin, oxaliplatin, cisplatin či jejich kombinace. Některá pracoviště pokračují v pooperačním průběhu podáváním EPIC. Stále diskutovanou otáz-

kou je použití systémové chemoterapie (neoadjuvantní, adjuvantní) v kombinaci s CRS a HIPEC.

Systémová chemoterapie

Systémová chemoterapie zůstává jedinou léčebnou možností u pacientů, kteří nemohou být indikováni k CRS a HIPEC. U vybraných pacientů plánovaných k CRS a HIPEC nebo je podstupujících může být tento přístup kombinovaný se systémovou chemoterapií v neoadjuvantním nebo adjuvantním podání, jejich přínos ale není jasný, chybí pro to důkazy podpořené klinickými studiemi. Adjuvantní chemoterapii lze zvážit u pokročilejších tumorů, při vyšším CC skóre a u rizikových histopatologických nálezu.

Vzhledem k relativně raritnímu onemocnění nebylo publikováno mnoho prací zabývajících se systémovou chemoterapií MPM. Jednotlivá cytostatika či jejich kombinace vykazují nedostačnou účinnost (méně než 30 %). Obvykle se, podobně jako u pleurální formy mezoteliomu, používají režimy založené na pemetrexedu, nejčastěji v kombinaci s cisplatinou nebo karboplatinou, medián přežívání se uvádí kolem 12 měsíců [18]. Pemetrexed je antifolát inhibující thymidylát syntázu, dihydrofolát reduktázu a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu. Ve studiích zahrnujících pleurální mezoteliom byla dále zkoušena kombinace výše uvedené chemoterapie s bevacizumabem, režimy s gemcitabinem, vinorelbinem, irinotekanem, další biologická cílená léčba (mTOR inhibitory, inhibitory kinázy anaplastického lymfomu, tyrozinkinázové inhibitory) i imunoterapie (checkpoint inhibitory, např. tremelimumab), dosud bez průkazných výsledků.

Výsledky radikální léčby

Za posledních 30 let bylo publikováno množství prací zabývajících se radikální

léčbou MPM za použití CRS a HIPEC, event. EPIC. Medián přežití bývá uváděn mezi 30 a 92 měsíci, porovnávání jednotlivých výsledků je ale prakticky nemožné pro neexistující standardní metodiku diagnostiky, stagingu, operační procedury, HIPEC i pooperačního sledování. Publikované výsledky radikální léčby v porovnání s léčbou systémovou či paliativní, avšak u vybrané skupiny pacientů, jasně ukazují benefit CRS a HIPEC (EPIC) [19].

Doporučený způsob pooperační dispenzarizace u MPM

Dosud neexistují žádná doporučení týkající se sledování pacientů s MPM po radikálním operačním výkonu. Vzhledem k absenci specifických sérových markerů lze doporučit z běžně dostupných jen CA 125 a mezotelin. Ze zobrazovacích metod pak ultrazvuk břicha, CT břicha a malé pánve či magnetickou rezonanci. Frekvence vyšetření markerů a ultrazvukového vyšetření by měla být podobná jako u jiných břišních malignit (zpočátku každé 3 měsíce), CT po 6 měsících a dále po roce. Vyšetření magnetickou rezonancí či pozitronovou emisní tomografií by mělo být vyhrazeno pro komplikované případy či pro nejasné nálezy na CT.

Literatura

- Hassan R, Alexander R, Antman K et al. Current treatment options and biology of peritoneal mesothelioma: meeting summary of the first NIH peritoneal mesothelioma conference. *Ann Oncol* 2006; 17(11): 1615–1619. doi: 10.1093/annonc/mdl060.
- Deraco M, Bartlett D, Kusamura S et al. Consensus statement on peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol* 2008; 98(4): 268–272. doi: 10.1002/jso.21055.
- Sugarbaker PH, Turaga KK, Alexander Jr HR et al. Management of malignant peritoneal mesothelioma using cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *J Oncol Pract* 2016; 12(10): 928–936. doi: 10.1200/JOP.2016.011908.
- Baas P, Fennell D, Kerr KM et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): 31–39. doi: 10.1093/annonc/mdv199.

- National Comprehensive Cancer Network. Malignant Pleural Mesothelioma. NCCN Guidelines Version 2.2018. [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- cancer.gov. National Cancer Institute. Malignant Mesothelioma Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. [online]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/mesothelioma/hp/mesothelioma-treatment-pdq>.
- Rupert K, Třeška V. Maligní mezoteliom v peritoneální dutině – kazuistika. *Rozhl Chir* 2015; 94(4): 166–169.
- Šafář P. Primární peritoneální karcinom. *Postgraduální medicína* 2008; 1: 61–65.
- Modrá kniha České onkologické společnosti. Masarykův onkologický ústav 2018.
- Dušek L, Mužik J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita 2005. [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/>.
- Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. *Crit Rev Toxicol* 2009; 39: 576–588. doi: 10.1080/10408440903044928.
- UpToDate.com. Alexander HR. Malignant peritoneal mesothelioma: epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, and staging. [online]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/malignant-peritoneal-mesothelioma-epidemiology-risk-factors-clinical-presentation-diagnosis-and-staging>.
- Bruno F, Baratti D, Martinetti A et al. Mesothelin and osteopontin as circulating markers of diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a preliminary study. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44(6): 792–798. doi: 10.1016/j.jeaso.2018.02.010.
- Yan TD, Deraco M, Eliad D et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database. *Cancer* 2011; 117(9): 1185–1186. doi: 10.1002/cncr.25640.
- Baratti D, Kusamura S, Cabras AD et al. Cytoreductive surgery with selective versus complete peritoneal mesothelioma: a controlled study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(5): 1416–1424. doi: 10.1245/s10434-012-2237-2.
- Randle RW, Swett KR, Swords DS et al. Efficacy of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(5): 1474–1479. doi: 10.1245/s10434-013-3224-y.
- Helm JH, Miura JT, Glenn JA et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(5): 1686–1693. doi: 10.1245/s10434-014-3978-x.
- Turner K, Varghese S, Alexander HR Jr. Current concepts in the evaluation and treatment of patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Natl Compr Cancer Netw* 2012; 10(1): 49–57.
- Salo SA, Ilonen I, Laaksonen S et al. Epidemiology of malignant peritoneal mesothelioma: a population-based study. *Cancer Epidemiol* 2017; 51: 81–86. doi: 10.1016/j.canep.2017.10.008.

Léčba a profylaxe peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu

Therapy and Prophylaxis of Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer

Němec L.¹, Tomášek J.^{2,3}, Šefr R.^{1,3}

¹ Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ LF MU, Brno

Souhrn

Klinické stadium IV kolorektálního karcinomu je spojeno s vysokou mortalitou, prognóza je horší v případě vývoje peritoneálních metastáz. V minulosti byla vnímána karcinomatóza peritonea u kolorektálního karcinomu jako inkurabilní stav s infaustní prognózou, medián přežití se u neléčených nemocných s peritoneálními metastázami kolorektálního karcinomu pohybuje kolem 6 měsíců, při léčbě paliativní systémovou chemoterapií se může prodloužit až na 20 měsíců. Po dlouhá léta byli nemocní s tímto onemocněním léčeni chirurgicky pouze v případě závažné klinické symptomatologie nebo při komplikacích, tento pohled se ale v posledních 15 letech zásadně změnil – ukazuje se, že u vybraných pacientů může agresivní chirurgický přístup kombinující cytoredukcí s intraperitoneální chemoterapií prodloužit medián přežití až na více než 40 měsíců. Organizace PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International), která je mezinárodní autoritou v léčbě peritoneálních nádorů, doporučuje cytoredukcí s intraperitoneální chemoterapií u vybraných pacientů s peritoneálními metastázami kolorektálního karcinomu malého až středního rozsahu jako standard léčby. Jako zásadní se zde jeví makroskopická cytoredukce, úloha hypertermické intraperitoneální chemoterapie, resp. volba optimálního chemoterapeutika pro intraperitoneální podání, v léčbě peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu zůstává nejasná, je třeba vyčkat na výsledky probíhajících i budoucích klinických studií.

Klíčová slova

cytoredukční chirurgie – hypertermická intraperitoneální chemoterapie – peritoneální karcinomatóza – kolorektální karcinom

Summary

Stage IV colorectal cancer is associated with high mortality, and the prognosis is significantly worse for patients have peritoneal metastases. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer was considered incurable with an infaust prognosis. Median survival of untreated patients is about 6 months and palliative systemic chemotherapy can prolonge this time up to 20 months. Patients with this disease were previously only surgically treated if they had severe clinical symptoms or complications. This view has changed dramatically over the past 15 years. Aggressive cytoreductive surgery in combination with intraperitoneal chemotherapy may prolong median survival for more than 40 months in selected patients. The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI), the international authority on the treatment of peritoneal tumors, recommends cytoreduction with intraperitoneal chemotherapy as the standard of care for selected patients with moderate-to-small volume peritoneal metastases secondary to colorectal cancer. Macroscopic cytoreduction appears to be essential; however, the role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and the optimal chemotherapeutic agent for intraperitoneal lavage to treat peritoneal metastases from colorectal cancer remain unclear. The results of ongoing and future clinical trials are eagerly awaited.

Key words

cytoreductive surgery – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – peritoneal carcinomatosis – colorectal cancer

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by MH CR – DRO (MMCI, 00209805).

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

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

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

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



MUDr. Libor Němec

Klinika operační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: lnemec@mou.cz

Přijato/Accepted: 17. 7. 2019

doi: 10.14735/amko2019338

Úvod

Jako kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC) označujeme skupinu nádorů zahrnující karcinom tračnicku (C18), karcinom rektosigmoideálního přechodu (C19) a karcinom rekta (C20). I když se jedná o samostatné nozologické jednotky lišící se prognózou i terapií, v případě peritoneální diseminace jsou rozdíly mezi těmito nádory méně patrné a způsob i výsledky léčby jejich peritoneálních metastáz (PM) obdobné. Označení „kolorektální karcinom“ budeme proto používat i pro účely našeho sdělení. CRC představuje heterogenní skupinu tvořenou řadou rozdílných histologických typů; současná klasifikace Světové zdravotnické organizace rozlišuje adenokarcinomy, karcinomy mucinózní, karcinomy z prstenčitých buněk, karcinomy skvamózní, adenoskvamózní, medulární, malobuněčné a nediferencované [1].

V ČR je CRC druhým nejčastěji se vyskytujícím zhoubným nádorem, celosvětově zaujímá ve výskytu místo třetí. Jedná se o nejčastější malignitu trávicího traktu [2]. Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR byla incidence CRC (C18–C20) v roce 2016 v ČR 72/100 000 obyvatel a mortalita 35/100 000 obyvatel. Nejčastější příčinou úmrtí u tohoto onemocnění je metastatická diseminace. Asi 25 % pacientů s CRC je diagnostikováno ve IV. stadiu onemocnění, u dalších 20–30 % dojde k manifestaci vzdálených metastáz s menším či větším časovým odstupem od kurativního operačního výkonu [3]. Čtvrté klinické stadium CRC je spojeno s vysokou mortalitou, 5leté přežití se u něj uvádí okolo 10 %, medián přežití 14,4 měsíce [4]. Prognóza nemocných ve IV. stadiu CRC se významně zhoršuje, pokud se vyvinou PM, k čemuž dochází asi u pětiny z nich. Tehdy klesá medián přežití u neléčených na 5–6,7 měsíce [5], v případě karcinomu z prstenčitých buněk je tato doba ještě kratší [6].

Pobříšnice je po játrech druhým nejčastějším místem výskytu metastáz CRC [7], peritoneální karcinomatóza je charakterizovaná přítomností nádorových depozit na serózách dutiny břišní a na parietálním a viscerálním perito-

neu. Tato nádorová depozita mohou infiltrovat orgány a struktury dutiny břišní a vést postupně k výraznému omezení kvality života způsobenému maligním ascitem a s tím spojenou menší či větší symptomatologií obstrukce střevní a ureterální.

Incidence synchronního výskytu PM se u CRC udává okolo 5–10 % [8,9], u dalších 4–19% se PM objeví metachronně [10–12]. Asi u poloviny pacientů s PM CRC je peritoneum prvním a jediným místem výskytu metastáz [13]. Pitevni nálezy pacientů, jejichž příčinou úmrtí byl CRC, ale uvádějí až 40% výskyt PM [12], reálná incidence v populaci bude tedy vyšší nežli dosavadní odhady. Peritoneální diseminace totiž nezávisle probíhá asymptomaticky a její diagnostika je svízelná.

Specifická diagnostika

Zajímavé možnosti nabízí vývoj zobrazovacích metod využívajících v detekci PM CRC tumor specifické protilátky, ať už předoperačně (immuno-pozitronová emisní tomografie – immuno-PET), nebo peroperačně (imunofluorescenční zobrazení metastatických depozit v blízkém infračerveném světle). Pro potvrzení dosavadních slibných výsledků těchto metod je ale třeba další klinický výzkum.

Léčba

V minulosti byla karcinomatóza peritonea u CRC vnímána jako inkurabilní stav s infaustní prognózou, po dlouhá léta byli nemocní s PM CRC léčeni chirurgicky pouze v případě závažné klinické symptomatologie nebo při komplikacích. Založení derivační stomie, popř. debulking nádorových hmot, byly vedeny paliativním záměrem, bez ambicí k zásadnímu prodloužení života. Nemocný s PM CRC tak býval (a mnohdy dosud bývá) maximálně kandidátem periodických evakuací ascitu v kombinaci s paliativní systémovou chemoterapií, která však, na rozdíl od léčby ostatních orgánových metastáz CRC, má v případě PM menší efektivitu [14], pravděpodobně především kvůli nedostatečné krevní perfuzi pobříšnice. Medián přežití se u pacientů s PM CRC léčených klasickou paliativní systémovou chemoterapií (FUFA – 5-fluorouracil/leukovorin) udává v rozmezí 7,5–12 měsíců [13,15], při

použití modernější systémové chemoterapie (FOLFOX – 5-fluorouracil/leukovorin/oxaliplatin; FOLFIRI – 5-fluorouracil/leukovorin/irinotekan) s biologickou léčbou může medián přežití převýšit dobu 16 měsíců a 5leté přežití dosáhnout 5 % [16].

V posledních 15 letech můžeme sledovat změnu tohoto paliativního konceptu směrem k agresivní chirurgické léčbě zahrnující radikální cytoredukcii (cytoreductive surgery – CRS) v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC).

Srovnání efektu systémové chemoterapie samotné se systémovou chemoterapií v kombinaci s CRS a s intraperitoneální chemoterapií v léčbě PM CRC bylo donedávna předmětem pouze dvou prospektivních randomizovaných studií. V první z nich Verwaal et al na souboru 105 pacientů prokázali signifikantní prodloužení přežití u pacientů, kteří podstoupili CRS/HIPEC s mitomycinem a s následnou systémovou léčbou (režim FUFA), ve srovnání s těmi, kteří prodělali systémovou chemoterapii samotnou. Medián přežití byl 22,3 vs. 12,6 měsíce ($p = 0,032$), 2leté přežití 2násobné – 44 vs. 22 % ve prospěch skupiny s CRS/HIPEC [17]. Studii lze ale vyčíst nedostatky – zejména to, že 18 ze 105 pacientů (17 %) mělo karcinom appendikální, jehož biologické chování se liší od typického kolorektálního adenokarcinomu, a dále to, že byl použit v té době již obsoletní režim systémové chemoterapie s fluorouracilem (FUFA), i když již byly k dispozici modernější režimy s oxaliplatinou a irinotekanem (FOLFOX a FOLFIRI). Elias et al projektovali druhou randomizovanou studii, která ale byla ukončena předčasně, jelikož se nepodařilo získat požadovaný počet pacientů. Místo plánovaných 90 nemocných jich tak soubor obsahoval pouze 35, randomizovaných do dvou ramen – v testovacím rameni byli pacienti s PM CRC léčení CRS/EPIC (early postoperative intraperitoneal chemotherapy) a systémovou chemoterapií, v kontrolním rameni pacienti léčení pouze CRS bez EPIC, systémová chemoterapie byla obdobná. Dvouleté přežití u pacientů s kompletní CRS bylo 60 %, vliv intraperitoneální chemoterapie na přežití nebyl

v tomto malém souboru prokázán [18]. Následující multicentrické studie byly retrospektivní, u selektované skupiny pacientů po kurativní CRS s HIPEC uváděly 5leté přežití 30–40 % s mediánem přežití více než 42 měsíců [13], s maximem až 63 měsíců [19–23]. U malého počtu pacientů vedla CRS/HIPEC dokonce k vyléčení [24]. Publikován byl i příznivý efekt opakované CRS/HIPEC u přísně vybraných případů recidivující peritoneální karcinomatózy kolorektálního origa [25]. CRS a HIPEC se tak staly součástí terapeutických protokolů léčby PM CRC v mnoha zemích světa [26]. Metaanalýza 19 studií z období let 1995–2009 (2 492 pacientů), kdy 1 084 pacientů podstoupilo kompletní CRS s HIPEC a 1 408 pacientů paliativní chirurgický výkon a/nebo paliativní systémovou chemoterapii, ukazuje, že medián přežití ve skupině CRS/HIPEC byl 33 měsíců (20–63) a 5leté přežití 40 % (17–51 %). Ve skupině paliativní chirurgie a/nebo systémové chemoterapie byl medián přežití 12,5 měsíce (5–24) a 5leté přežití 13 % (13–22 %) [27]. U pečlivě vybraných pacientů není CRS s HIPEC zásadně kontraindikována ani v případě přítomnosti resektabilních jaterních metastáz [28,29]. V posledních 10 letech byla publikována řada prací, která kombinace CRS a HIPEC s resekcí jaterních metastáz popisovala. Tyto retrospektivní studie uvádějí medián přežití od 6 do 49 měsíců, což je ovšem méně než u pacientů s izolovaným metastatickým postižením peritonea [28,30]. Terapeutický mechanismus CRS je u pacientů s izolovanou peritoneální karcinomatózou pravděpodobně analogický resekcí izolovaných jaterních nebo plicních metastáz. Nezávislý léčebný efekt CRS a HIPEC v případě PM CRC ale není dosud jasně rozpoznán – už proto, že tyto výkony téměř vždy probíhají souběžně.

V současnosti se terapeutickým efektem CRS a intraperitoneální chemoterapie v léčbě PM CRC zabývá několik klinických studií:

- CAIRO-6 – porovnáva efekt CRS/HIPEC (s oxaliplatinou nebo mitomycinem) s CRS/HIPEC v kombinaci s perioperační systémovou chemoterapií (FOLFOX/FOLFIRI nebo CAPOX) [16];
- ICARuS – randomizuje pacienty s PM CRC po CRS do dvou ramen, v jednom

následuje HIPEC s mitomycinem, ve druhém EPIC s floxuridinem;

- PRODIGE 7 – porovnáva efekt CRS bez intraperitoneální chemoterapie s CRS/HIPEC. Podle prvních výsledků této studie, které byly prezentovány na kongresu ASCO (American Society of Clinical Oncology) v červnu 2018, má zásadní vliv na prodloužení mediánu přežití právě cytoredukční chirurgický výkon, účinek HIPEC s intraperitoneálně podanou oxaliplatinou na prodloužení přežití prokázán nebyl, resp. projevuje se pouze v podskupině nemocných se středním rozsahem metastatického peritoneálního postižení (PCI (peritoneal cancer index) 11–15) [31];
- COMBATAC – hodnotí u PM CRC efekt neoadjuvantní systémové chemoterapie (FOLFOX nebo FOLFIRI + cetuximab) a následné CRS/HIPEC s oxaliplatinou na dobu přežití bez progresu onemocnění u pacientů s divokým typem onkogenu RAS [16]. První výsledky prezentované na kongresu PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International) v září 2018 ukazují, že tento multimodální přístup je bezpečný a v praxi použitelný, a že by mohl prodloužit dobu přežití bez progresu onemocnění.

Připravují se další klinické studie, velmi zajímavý bude plánovaný projekt analogický studii PRODIGE 7 s intraperitoneálně aplikovaným mitomycinem.

Výběr pacientů vhodných k léčbě PM CRC

Úspěšnost chirurgické léčby PM CRC je podmíněna pečlivým výběrem kandidátů cytoredukčního chirurgického výkonu. Pouze 25 % pacientů s manifestací PM CRC má vzhledem k rozsahu peritoneálního postižení šanci z této léčby profitovat [32]. Před indikací operace je třeba uvážlivě porovnat očekávaný terapeutický přínos s rizikem potenciálních pooperačních komplikací, které u CRS/HIPEC není zcela zanedbatelné. Základními faktory při výběru vhodného kandidáta na CRS/HIPEC jsou rozsah postižení peritonea, možnost uskutečnění kompletní CRS, míra postižení tenké kličky a histopatologická klasifikace primárního nádoru. Rozsah posti-

žení peritonea metastatickými infiltráty má při výběru pacientů s PM CRC vhodných k CRS/HIPEC zásadní význam. Peoperačně se stanoví hodnota PCI, přičemž v případě PM CRC sílí tendence ke snížení prahové hodnoty PCI, u níž se ještě provedení výkonu doporučuje. Goere et al navrhuje v případě meta-chronních PM CRC aktivní chirurgický přístup při PCI maximálně do 17, u pacientů s PCI nad touto hodnotou se neprokázalo další prodloužení mediánu přežití [33]. Elias et al na základě své studie (soubor 139 pacientů) soudí, že za relativní kontraindikaci CRS/HIPEC by měla být považována hodnota PCI více než 15, za absolutní kontraindikaci pokládá PCI více než 15 se současným metastatickým postižením terminálního ilea [34]. K obdobným výsledkům dospěla i studie PRODIGE 7 [31]. Shoda panuje v názoru, že CRS a HIPEC by se u PM CRC měly provádět pouze tehdy, pokud je proveditelné kompletní nebo téměř kompletní odstranění všech tkání postižených metastatickou infiltrací [35]. Ve Verwaalově studii [17] byl u pacientů s ponechanými reziduálními depozity většími než 25 mm (CC 3 (úplnost cytoredukce – completeness of cytoreduction after surgery)) medián přežití pouze 5 měsíců, u reziduálních depozit mezi 2,5 a 25 mm (CC 2) byl medián přežití 17 měsíců, 39 měsíců byl u makroskopicky kompletní CRS (CC 0 a 1). Stojí za to poznamenat, že u CRC se oproti ostatním peritoneálním nádorům doporučuje neponechávat na peritoneu depozita větší než 1 mm [36]. Míra postižení tenkého střeva je dalším nezávislým limitujícím faktorem CRS a HIPEC [34], nedoporučuje se uskutečňovat hraniční resekcí výkony s rizikem vzniku vývoje syndromu krátkého střeva. Zohlednit je třeba též vícečetné střevní resekce, neboť počet střevních anastomóz lineárně koreluje s pooperační morbiditou. Při výběru pacientů vhodných k chirurgické léčbě PM CRC musíme věnovat pozornost také typu nádoru – karcinomy mucinózní a prstenčité mají horší prognózu, přičemž přítomnost prstenčitých buněk je spojena s tak špatnými léčebnými výsledky, že mnozí autoři v případě tohoto histopatologického nálezu CRS/HIPEC vůbec za vhodnou léčebnou

metodu nepovažují, popř. jsou v její indikaci velmi zdrženliví [3,13].

Intraperitoneální chemoterapie v léčbě PM CRC

Schéma intraperitoneální chemoterapie PM CRC není unifikováno, používá se nejčastěji mitomycin C v dávkování 10–20 mg/m² po dobu 90–120 min, mitomycin C v dávce 20 mg/m² v kombinaci s cisplatinou v dávce 200 mg/m² po dobu 60 min, oxaliplatinu v dávce až 460 mg/m² po dobu 30–90 min v kombinaci s intravenózně podaným fluorouracilem a leukovorinem [19], výsledky studie PRODIGE-7 ale efektivitu intraperitoneálního podání oxaliplatinu v případě léčby PM CRC zpochybnily [31].

Morbidita a mortalita

Metaanalýza 32 retrospektivních studií publikovaných v letech 2010–2015 uvádí morbiditu po CRS/HIPEC v léčbě PM CRC v rozsahu 17,6–52,4 % (průměrně 32,6 %) a mortalitu 0–8,1 % (průměrně 2,9 %) [37].

Skórovací prognostické systémy

I když je PCI zásadním faktorem výběru vhodných adeptů CRS/HIPEC, nejedná se o prognostický systém – PCI hodnotí pouze rozsah postižení peritonea. Pro zlepšení predikce úspěšnosti CRS/HIPEC v léčbě PM CRC byly proto navrženy prognostické skórovací systémy, které ale na svoje klinické rozšíření teprve čekají:

- PSDSS (peritoneal surface disease severity score) – hodnotí klinické symptomy, CT-PCI a histopatologický typ. Může dosahovat hodnot od 2 do 22 a rozděluje pacienty do pěti prognostických skupin [38];
- COMPASS (colorectal peritoneal metastases prognostic surgical score) – jedná se o prognostický nomogram, který bere v úvahu věk, PCI, stav uzlin a přítomnost prstenčitých buněk. Je spíše vhodný pro stanovení pooperační prognózy [39];
- COREP (colorectal peritoneal score) – zohledňuje hodnoty CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, přítomnost prstenčitých buněk, hladinu hemoglobinu a počet leukocytů. Dosahuje hodnot

Tab. 1. Faktory kontraindikující CRS/HIPEC v léčbě metachronních peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu – upraveno podle Sugarbakera [45].

Významné

1. neresekabilní jaterní metastázy, resp. > 4 jaterní metastázy
2. performance status > 2
3. vážné komorbidity:
 - a. renální selhání (kreatinin > 3 mg/dl = 265 μmol/l)
 - b. srdeční selhávání (EF < 50 %)
 - c. malnutrice
4. známky neresekabilní extraabdominální diseminace potvrzené zobrazovacími metodami (metastázy plicní a kostní)

Méně významné

1. významná obezita
2. nízké uložená recidiva karcinomu rekta
3. klinické známky střevní obstrukce na podkladě progresivního onemocnění
4. dlouhý časový úsek mezi vznikem recidivy a potenciální second look operací

CRS – cytoredukční chirurgie, HIPEC – hypertermická intraperitoneální chemoterapie, EF – ejekční frakce

od 0–17, za prognosticky nepříznivé se považují hodnoty nad 6 [40];

- mCOREP (modified COREP) – skóruje CEA, CA 19-9, CA 125, CRP, hladinu albuminu, počet trombocytů a přítomnost prstenčitých buněk. Může nabývat hodnot od 0 do 25. Přínos CRS a HIPEC nebyl prokázán v případech, kdy skóre mCOREP překročilo hodnotu 11 [41];
- poměr CEA/PCI – za účelné se považuje provedení CRS/HIPEC, nepřevyšící-li hodnotu 2,4 [42].

Strategie léčby synchronních PM CRC

Role systémové léčby synchronních PM CRC diagnostikovaných ještě před primární resekci CRC zůstává nejasná, hypoteticky by mohla neoadjuvantní systémová léčba vést ke snížení velikosti (downsizing), a tím i ke zvýšení pravděpodobnosti resekability peritoneální infiltrace, což ale dosud není podloženo žádnými randomizovanými studiemi [43], nic na tom nemění ani výsledky studie COMBATAC [16]. Optimálním terapeutickým postupem v případě synchronních PM CRC proto zůstává plánovaný jednodobý kombinovaný výkon

– resekce společně s CRS a popř. s intraperitoneální chemoterapií. Předpoklad, že není vhodné uskutečňovat CRS samotnou bez souběžné nebo adjuvantní intraperitoneální chemoterapie [43,44], není podpořen jasnými důkazy.

PM CRC mohou být asi v 10 % případů diagnostikovány nečekaně až v průběhu operace a diskrétní nález lze i přehlédnout. Po možné diseminaci je proto zapotřebí aktivně pátrat: palpačně standardně vyšetřujeme játra, omentum, tlusté a tenké střevo, pečlivě však musíme prohlédnout i peritoneum obou subfrenických a parakolických prostorů a pánve. Sugarbaker doporučuje doplňovat resekční výkony na kolorektu cytologickým vyšetřením z laváže malé pánve a perihepatického prostoru [43], ať se jedná o karcinom tračníku, rekto-sigmoideálního přechodu nebo rekta.

V případě neočekávaného peroperačního průkazu PM CRC na pracovišti, kde není metoda CRC/HIPEC zavedená, se za optimální postup považuje neprovádět chirurgickou intervenci, která by mohla narušit peritoneální povrch (tedy ani samotnou resekci tumoru) kvůli obavám z progresivní metastatické diseminace

v dutině břišní a retroperitoneu. Vhodné je provést pouze biopsii, stanovit PCI, popř. uskutečnit nezbytný limitovaný výkon (např. konstrukci derivační stomie při střevní obstrukci) a pacienta časně přeložit na pracoviště, které se na léčbu peritoneálních malignit specializuje.

Strategie léčby metachronních PM CRC

Indikace k operaci je obdobná jako u operabilní lokorecidivy CRC nebo u resekalibilních jaterních či plicních metastáz CRC – pokud pacient nevykazuje známky celkové diseminace a je s ohledem na svůj celkový zdravotní stav schopen podstoupit operační výkon a zároveň má akceptovatelnou hodnotu CT-PCI, je možno přistoupit k CRS a případně intraperitoneální chemoterapii. U progresivního nárůstu hodnot CEA je při negativních zobrazovacích vyšetřeních na zvážení provedení diagnostické laparoskopie nebo laparotomie, které jediné jsou schopny časně detekovat okultní peritoneální karcinomatózu. Faktory výkon kontraindikující jsou uvedeny v tab. 1.

Profylaxe metachronních PM CRC u rizikových pacientů

Stanovení pravděpodobnosti rozvoje metachronních metastáz je obtížné. Podle peroperačního nálezu je ale možné určit míru rizika vzniku peritoneální diseminace (tab. 2) a takovým pacientům věnovat v průběhu sledování zvýšenou pozornost. Řada chirurgů zastává názor, že ze správně načasované second-look operace mohou nemocní ve vysokém riziku vývoje PM CRC, a to i přes absenci klinických příznaků a radiologických známek karcinomatózy peritonea, významně profitovat [45]. Tento postoj podporuje práce Eliase et al, v níž se popisuje u pacientů s vysokým rizikem PM CRC provedení second-look operace 1 rok po resekcím výkonu s nálezem asymptomatické peritoneální karcinomatózy v 56 % případů [4].

Možnost proaktivního přístupu k pacientovi s vysokým rizikem rozvoje karcinomatózy je v zásadě trojí [46]: a) v jedné době se uskuteční rozšířený chirurgický výkon zahrnující resekci CRC vč. omentektomie, appendekto-

Tab. 2. Nezávislé rizikové faktory vzniku peritoneální diseminace u CRC [3,43,46].

	Riziko karcinomatózy
lokální PM nalezené v průběhu primární resekce	až 80 %
synchronní metastázy CRC do ovarií	až 80 %
urgentní operace pro perforaci tumoru	až 70 %
peroperační ruptura tumoru	až 70 %
pozitivní cytologie z dutiny břišní	až 22 %
T4 adenokarcinom – fistulace nebo penetrace	až 22 %
T3 mucinózní karcinom	až 22 %
pozitivní resekcí linie – R1 a R2 operace	až 22 %
urgentní operace pro ileus (obturující karcinom)	až 6,3 %
uzlinové metastázy a nízká diferenciacie tumoru	až 6,3 %
laparoskopická operace	až 6,3 %

CRC – kolorektální karcinom, PM – peritoneální metastázy

mie a u žen adnexektomie v kombinaci s HIPEC (tzv. upfront HIPEC); b) radikalizující chirurgický výkon s HIPEC se provádí „adjuvantně“, buď časně (do 10 dní po primární resekci), nebo odloženě (po 5–8 týdnech od primární resekce); c) po chirurgickém výkonu se podává systémová chemoterapie, obvykle v délce trvání 6 měsíců. Po dalších 6 měsících je pacient indikován k second-look operaci spojené v případě nálezu lokorecidivy či PM s nutným chirurgickým výkonem v kombinaci s HIPEC anebo pouze s profylaktickou HIPEC procedurou při negativním nálezu. U pacientů se subklinickou manifestací peritoneální karcinomatózy by tento přístup mohl vést k zachytu postižení peritonea s nízkým PCI (obvykle do 10), který predikuje dobré terapeutické výsledky [47].

Hypotéza, že u vybraných pacientů je adjuvantní intraperitoneální chemoterapie, a to i bez souběžného cytoredukčního výkonu, v profylaxi vývoje metachronních PM CRC efektivnější ve srovnání se samostatnou systémovou léčbou, a že tato léčba může být uskutečněna s nízkou morbiditou a za relativně krátkou dobu hospitalizace, je předmětem několika probíhajících klinických studií [48]:

- PROMENADE – randomizuje rizikové pacienty s T3/4 CRC do dvou ramen,

v jednom jsou pacienti, kteří podstoupí konvenční resekcí výkon, ve druhém pacienti, u nichž se provede radikalizující operace s cílem snížit riziko vývoje PM (omentektomie, appendektomie, adnexektomie) a současně HIPEC s oxaliplatinou. Pacienti v obou ramenech podstupují adjuvantní chemoterapeutické režimy (FOLFOX nebo CAPOX);

- COLOPEC – u rizikových pacientů s perforovanými nebo T4 tumory hodnotí účinnost adjuvantní HIPEC s oxaliplatinou provedené souběžně s primární resekcí nebo časně pooperačně v kombinaci se systémovou chemoterapií (FOLFOX) ve srovnání s konvenční léčbou zahrnující resekci a následnou systémovou chemoterapii. Po 18 měsících od operačního výkonu se provádí diagnostická laparoskopie k verifikaci případného vývoje PM [49]. Podle předběžných výsledků prezentovaných na kongresu PSOGI v září 2018 statisticky významný rozdíl v přežití bez příznaků onemocnění v obou skupinách prokázán nebyl;
- PROPHYLOCHIP – u rizikových pacientů s přítomností lokálního metastatického postižení peritonea, s ovariálními metastázami nebo perforovaným tumorem hodnotí efektivitu second-look operace s HIPEC procedurou provede-

nou 6 měsíců po ukončení adjuvantní chemoterapie v experimentálním rameni ve srovnání s klinickým sledováním v rameni kontrolním. Podle předběžných výsledků prezentovaných na kongresu ASCO v červnu 2018 neprodlužuje proaktivní přístup (second-look s HIPEC) statisticky významně přežití [50];

- HIPECT4 – pacienti s T4 CRC randomizuje do dvou ramen, v jednom pacientů podstupují resekci a HIPEC s mitomycinem, ve druhém pouze konvenční resekci. V obou ramenech je výkon následován systémovou chemoterapií [51].

Závěr

U vybraných pacientů s PM CRC představuje cytoredukční chirurgie léčebnou metodu vedoucí k dobře zdokumentovanému prodloužení mediánu přežití, PSOGI ji u malého a středního metastatického postižení peritonea doporučuje jako terapeutický standard, obsažena je i v guidelines NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Nakolik v léčbě PM CRC přispívá k efektu CRS účinek intraperitoneálně podané chemoterapie, ať už HIPEC, EPIC, nebo PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy), není stále zcela jasné. Význam second-look operace a profylaktické HIPEC procedury u pacientů s vysokým rizikem vzniku metachronní peritoneální diseminace CRC zůstává též kontroverzní, probíhající i budoucí klinické studie by měly k osvětlení těchto kontroverzí napomoci.

V mnoha zemích se CRS a HIPEC staly v léčbě PM CRC standardem zdravotní péče, v ČR se provádějí na pěti pracovištích. Úhelným kamenem léčby primárních i sekundárních maligních nádorů pobřížnice je správný výběr vhodných pacientů, hlavním faktorem smysluplnosti a proveditelnosti chirurgického výkonu je rozsah postižení peritonea a možnost uskutečnění kompletní CRS. Prezentované prognostické modely sloužící k upřesnění výběru kandidátů léčby a k predikci efektivity léčebných postupů v případě PM CRC zatím na své zavedení do rutinní praxe čekají. Stěžejním selekčním mechanismem indikace CRS a intraperitoneální chemoterapie je pečlivé individuální posouzení multidis-

ciplinárním týmem ve specializovaném centru, které má s danou problematikou zkušenosti a je schopné poskytnout diagnostiku i léčbu v komplexním rozsahu.

Literatura

- Zavoral M, Vojtěchová G, Suchánek Š. Klasifikace kolorektálního karcinomu. *Onkologie* 2013; 7(4): 172–175.
- Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L et al. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada Publishing 2014.
- Simkens GA, Rovers KP, Nienhuijs SW et al. Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 259–266. doi: 10.2147/CMAR.S119569.
- Elias D, Honoré C, Dumont F et al. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254(2): 289–293. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822638f6.
- Rosen SA, Buell JF, Yoshida A et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer. *Arch Surg* 2000; 135(5): 503–505. doi: 10.1001/archsurg.135.5.530.
- Simkens GA, Razenberg LG, Lemmens VE et al. Histological subtype and systemic metastases strongly influence treatment and survival in patients with synchronous colorectal peritoneal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(6): 794–800. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.014.
- Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 106(7): 1624–1633. doi: 10.1002/cncr.21778.
- Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer* 2011; 128(11): 2717–2725. doi: 10.1002/ijc.25596.
- Segelman J, Granath F, Holm T et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99(5): 699–705. doi: 10.1002/bjs.8679.
- Kerscher AG, Chua TC, Gasser M et al. Impact of peritoneal carcinomatosis in the disease history of colorectal cancer management: a longitudinal experience of 2406 patients over two decades. *Br J Cancer* 2013; 108(7): 1432–1439. doi: 10.1038/bjc.2013.82.
- Segelman J, Akre O, Gustafsson UO et al. A. Individualized prediction of risk of metachronous peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16(5): 359–367. doi: 10.1111/codi.12552.
- Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006; 243(2): 212–222. doi: 10.1097/01.sla.0000197702.46394.16.
- Kok NFM, de Hingh IHJT. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases of colorectal origin. *BJS* 2017; 104(4): 313–315. doi: 10.1002/bjs.10422.
- Franko J, Shi Q, Meyers JP et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1709–1719. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30500-9.
- Razenberg LG, van Gestel YR, Creemers GJ et al. Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(4): 466–471. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.018.
- Bhatt A (ed). *Management of peritoneal metastases-cytoreductive surgery, HIPEC and beyond*. Singapore: Springer 2018.
- Verwaal VC, van Ruth S, de Bree E et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3737–3743. doi: 10.1200/JCO.2003.04.187.
- Elias D, Delpero JR, Sideris L et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(5): 518–521. doi: 10.1245/ASO.2004.09.008.
- Elias D, Lefevre JH, Chevalier J et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 681–685. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160.
- Elias D, Gilly F, Boutitie F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 63–68. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285.
- Esquivel J, Lowy AM, Markman M et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) multi-institution evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(13): 4195–4201. doi: 10.1245/s10434-014-3798-z.
- Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3284–3292. doi: 10.1200/JCO.2004.10.012.
- Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(13): 4224–4230. doi: 10.1245/s10434-013-3145-9.
- Goere D, Malka D, Tzianis D et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013; 257(6): 1065–1071. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827e9289.
- Vassos N, Förttsch T, Aladashvili A et al. Repeated cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with recurrent peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol* 2016; 14(1): 42. doi: 10.1186/s12957-016-0804-x.
- Esquivel J, Pisco P, Verwaal V et al. American Society of Peritoneal Surface Malignancies opinion statement on defining expectations from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2014; 110(7): 777–778. doi: 10.1002/jso.23722.
- Chua TC, Esquivel J, Pelz JO et al. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107(6): 566–573. doi: 10.1002/jso.23189.
- El-Nakeep S, Rashad N, Oweira H et al. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal metastases coupled with curative treatment of colorectal liver metastases: an updated systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(3): 249–258. doi: 10.1080/17474124.2017.1284586.
- Kwakman R, Schrama AM, van Olmen JP et al. Clinicopathological parameters in patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer metastases: a meta-analysis. *Ann Surg* 2016; 263(6): 1102–1111. doi: 10.1097/SLA.0000000000001593.
- Elias D, Faron M, Goéré D et al. A simple tumor load-based nomogram for surgery in patients with colorectal liver and peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(6): 2052–2058. doi: 10.1245/s10434-014-3506-z.

31. Quenet F, Elias D, Roca L et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl): abstr. LBA3 503.
32. März L, Piso P. Treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Gastroenterol Rep* 2015; 3(4): 298–302. doi: 10.1093/gastro/gov044.
33. Goere D, Souadka A, Faron M et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(9): 2958–2964. doi: 10.1245/s10434-015-4387-5.
34. Elias D, Mariani A, Cloutier AS et al. Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(11): 1467–1473. doi: 10.1016/j.ejso.2014.06.006.
35. Esquivel J, Piso P, Verwaal V et al. American Society of Peritoneal Surface Malignancies opinion statement on defining expectations from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2014; 110(7): 777–778. doi: 10.1002/jso.23722.
36. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: progress toward a new standard of care. *Cancer Treat Rev* 2016; 48: 42–49. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.06.007.
37. Baratti D, Kusamura S et al. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010–2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 209–222. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.017.
38. Pelz JO, Stojadinovic A, Nissan A et al. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2009; 99(1): 9–15. doi: 10.1002/jso.21169.
39. Simkens GA, van Oudheusden TR, Nieboer D et al. Development of a prognostic nomogram for patients with peritoneally metastasized colorectal cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(13): 4214–4221. doi: 10.1245/s10434-016-5211-6.
40. Cashin PH, Graf W, Nygren P et al. Patient selection for cytoreductive surgery in colorectal peritoneal carcinomatosis using serum tumor markers: an observational cohort study. *Ann Surg* 2012; 256(6): 1078–1083. doi: 10.1097/SLA.0b013e318254f281.
41. Enblad M, Ghanipour L, Cashin PH. Prognostic scores for colorectal cancer with peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Hyperthermia* 2018; 34(8): 1390–1395. doi: 10.1080/02656736.2018.1464668.
42. Kozman MA, Fisher OM, Rebolledo BJ et al. CEA to peritoneal carcinomatosis index (PCI) ratio is prognostic in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreduction surgery and intraperitoneal chemotherapy: a retrospective cohort study. *J Surg Oncol* 2018; 117(4): 725–736. doi: 10.1002/jso.24911.
43. Sugarbaker PH, Glehen O. Management of unexpected peritoneal metastases with primary colorectal cancer using second-look surgery with HIPEC. *Can Surg* 2015; 1: 101.
44. Arjona-Sánchez A, Medina-Fernández FJ, Muñoz-Casares FC et al. Peritoneal metastases of colorectal origin treated by cytoreduction and HIPEC: an overview. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6(10): 407–412. doi: 10.4251/wjgo.v6.i10.407.
45. Sugarbaker PH. Second-look surgery for colorectal cancer: revised selection factors and new treatment options for greater success. *Int J Surg Oncology* 2011; 2011: 915078. doi: 10.1155/2011/915078.
46. Cortes-Guiral D, Elias D, Cascales-Campos PA et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis: Does it really save lives? *World J Gastroenterol* 2017; 23(3): 377–381. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.377.
47. Verwaal VJ. Long-term results of cytoreduction and HIPEC followed by systemic chemotherapy. *Cancer J* 2009; 15(3): 212–215. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181a58d7c.
48. Sugarbaker PH, van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *Gastrointest Oncol* 2016; 7(1): 29–44. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.105.
49. Klaver CEL et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 428. doi: 10.1186/s12885-015-1430-7.
50. Goere D, Glehen O, Quenet F et al. Results of a randomized phase 3 study evaluating the potential benefit of a second-look surgery plus HIPEC in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PRO-PHYLOCHIP- NTC01226394). *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl): abstr. 3531.
51. Arjona-Sánchez A, Barrios P, Boldo-Roda E et al. HIPECT4: multicentre, randomized clinical trial to evaluate safety and efficacy of Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C used during surgery for treatment of locally advanced colorectal carcinoma. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 183. doi: 10.1186/s12885-018-4096-0.

Možnosti léčby peritoneální karcinomatózy u karcinomu žaludku

Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin – Treatment Possibilities

Hoskovec D.¹, Krška Z.¹, Dytrych P.¹, Vočka V.²

¹I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Východiska: Metastatické postižení peritonea u karcinomu žaludku představuje diagnostický i terapeutický problém. Časná stadia často nejsou diagnostikována neinvazivními zobrazovacími metodami. Peritoneální rozsev (vč. pozitivní peritoneální cytologie) je konvenčními chirurgickými technikami radikálně neřešitelný. Zároveň metastatický rozsev po peritoneu je nejčastějším typem generalizace po radikální léčbě. Systémová chemoterapie působí intra-abdominálně minimálně v důsledku existence plazmaperitoneální bariéry. Společně s rozvojem cytoredukční chirurgie a hypertermické intraoperační chemoterapie, která je prokazatelně přínosná především u pseudomyxomu peritonea a peritoneálního mezoteliomu, se tento přístup zkouší i v prevenci a léčbě peritoneálního rozsevu u karcinomu žaludku. **Cíl:** V článku jsou shrnuty současné možnosti hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) v léčbě karcinomu žaludku. Teoreticky existují čtyři možnosti aplikace HIPEC: 1) paliativní s cílem zlepšení kvality života (především redukce maligního ascitu) bez zlepšení délky přežití; 2) terapeutická, která kombinuje resekci, cytoredukci a HIPEC se snahou o zlepšení onkologických výsledků. Tento postup je možný (a indikovaný) pouze při limitované peritoneální karcinomatóze – peritoneal cancer index (PCI) max. 10–12, příp. Cy+; 3) adjuvantní/profylaktická s cílem zlepšení přežití u nálezů s vysokým rizikem vzniku peritoneálních metastáz – typicky T3, T4, a/nebo N+, zatím bez přítomnosti peritoneálního postižení; 4) relativně nově neoadjuvantní, kdy je HIPEC aplikován při zjištění PCI vyššího než 12 bez dalšího výkonu a opakované reexplorace s HIPEC se kombinují s chemoterapií. V této indikaci je stále více na vzestupu PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) aplikovaná laparoskopicky. Výsledky dosavadních studií nejsou jednoznačné, nicméně minimálně část pacientů by z aplikace HIPEC mohla profitovat.

Klíčová slova

karcinom žaludku – peritoneální metastázy – cytoredukční chirurgie – hypertermická intra-peritoneální chemoterapie

Podpořeno MZ ČR – RVO (VFN, 00064165) a Progres Q25.

Supported by MH CR – DRO (VFN, 00064165) and Progres Q25.

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

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

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

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



doc. MUDr. David Hoskovec, Ph.D.

I. chirurgická klinika

1. LF UK a VFN

U Nemocnice 499/2

128 08 Praha 2

e-mail: david.hoskovec@vfn.cz

Přijato/Accepted: 7. 8. 2019

doi: 10.14735/amko2019345

Summary

Background: Peritoneal carcinomatosis of gastric origin is challenging to diagnose and treat. This disease is often misdiagnosed in the early stages using a non-invasive technique. Conventional surgery is unsuitable for treatment of patients with peritoneal seeding and positive peritoneal cytology. Peritoneal recurrence is the most frequent cause of therapeutic failure. The effectiveness of chemotherapy is low due to the plasma-peritoneal barrier. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is the standard treatment for pseudomyxoma peritonei and mesothelioma and improves overall survival and disease-free survival. This approach is also widely used to prevent and treat peritoneal carcinomatosis of gastric origin. **Purpose:** This article aims to provide a short summary of the contemporary role of cytoreductive surgery and HIPEC for treatment of gastric cancer patients. Theoretically, there are four possible applications and indications. First, palliative application to improve quality of life without prolongation of overall survival. This application mainly affects malignant ascites. Second, therapeutic application using a combination of gastrectomy/cytoreductive surgery and HIPEC to treat advanced disease including peritoneal metastases. Localized peritoneal seeding is the only indication for this application (maximum peritoneal cancer index of 10–12 or Cy+). Third, adjuvant/prophylactic application in patients at high risk of peritoneal recurrence, typically those with T3, T4, N+ disease (without peritoneal seeding). Fourth, neoadjuvant application using a combination of repeated HIPEC and chemotherapy with the aim of decreasing peritoneal seeding and enabling radical surgery. In this indication, HIPEC is often replaced by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy.

Key words

gastric cancer – peritoneal metastases – cytoreductive surgery – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Úvod

Karcinom žaludku je onemocnění s celosvětově klesající incidencí, ale přesto představuje čtvrté (někdy uváděno rozpětí druhé až šesté) nejčastější onkologické onemocnění na světě a zároveň jde o druhou nejčastější příčinu smrti onkologicky nemocných. Výsledky léčby jsou, s výjimkou asijských zemí, neuspokojivé. Jedním z hlavních důvodů krátkého přežití a časných relapsů je pozdní diagnostika onemocnění a z toho vyplývající zahájení léčby v pokročilém stadiu. V ČR je ve stadiu I–II zachyceno max. 30 % pacientů.

Karcinom žaludku má kromě obvyklých cest metastazování lymfatickou cestou do uzlin a hematogenní cestou do jater také velkou tendenci k diseminaci po peritoneální dutině. Časná stadia peritoneálního rozsevu jsou obtížně diagnostikovatelná zobrazovacími vyšetřeními jak při předléčebném stagingu, tak v rámci dispenzarizace nemocných po léčbě. Intraperitoneální recidiva je na druhou stranu jednou z nejčastějších příčin relapsu u pacientů po léčbě. Vyskytuje se u 30–50 % nemocných. Zároveň je intraperitoneální rozsev v důsledku existence plazmaperitoneální bariéry obtížně ovlivnitelný konvenční chemoterapií.

Z těchto důvodů je profylaxe, včasná diagnostika a účinná terapie peritoneálního rozsevu jednou z možností, jak zlepšit výsledky léčby pacientů s karcinomem žaludku.

Incidence peritoneální karcinomatózy u karcinomu žaludku není známa. Ob-

vykle je výskyt karcinomatózy považován za terminální stadium onemocnění a přežití těchto pacientů se pohybuje kolem 4 měsíců [1]. Přítomnost metastáz na peritoneu v době diagnózy karcinomu žaludku je popisována u 5–30 % nemocných [2]. Na druhou stranu peritoneální karcinomatóza se objevuje u 3–50 % nemocných s relapsem po kurativní léčbě a 60 % nemocných s karcinomem žaludku má v době úmrtí metastatický rozsev po peritoneální dutině. Riziko postižení peritonea (jak při primární diagnostice, tak ve smyslu relapsu) stoupá se zvyšujícím se T a N stadiem [3]. Lze odhadnout, že v ČR se karcinomatóza peritonea při tumoru žaludku objeví u cca 200–800 nemocných za rok.

Specifická diagnostika

Klíčovým vyšetřením pro diagnostiku peritoneálního rozsevu je laparoskopie případně doplněná diagnostickou laváží dutiny břišní k cytologickému vyšetření. K laparoskopii by měli být indikováni všichni pacienti s tumorem stadia T1b a vyšším. Literárně se udává, že až u 40 % nemocných s negativním nálezem na zobrazovacích vyšetřeních je nalezeno postižení peritonea. Nález volných nádorových buněk v laváži z dutiny břišní i při absenci makroskopického postižení peritonea je v posledních dvou verzích AJCC (American Joint Committee on Cancer) klasifikace považován za stadium M1. Problémem je, že technika laváže dutiny břišní není standardizo-

vaná a rovněž není standardizováno vyšetření tohoto materiálu. Senzitivita cytologie je udávána v širokém rozmezí 12,3–67 % v závislosti na technice laváže i způsobu vyšetření při vysoké specificitě (94–100 %). Vyšetření peritoneální laváže technikou real-time polymerázové řetězové reakce zatím vykazuje příliš rozdílné hodnoty senzitivity (38–100 %) i specificity (7,3–100 %), než aby bylo možné je použít v rutinní klinické praxi. Spíše ojediněle je popisováno vyšetření hladiny onkomarkerů v laváži k stanovení peritoneálního rozsevu [4].

Prevence a terapie peritoneální karcinomatózy

V současné době většina hlavních světových doporučení (Japanese Gastric Cancer Association, National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology) vč. České onkologické společnosti doporučuje v případě generalizovaného onemocnění paliativní chemoterapii [5–9]. Italské guidelines v selektovaných případech připouštějí použití hypertermické intraperitoneální chemoterapie (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) u limitované karcinomatózy v centrech, kde mají s touto terapií zkušenosti [10]. Německé S3 guidelines doporučují použití HIPEC a aerosolové intraperitoneální chemoterapie (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy – PIPAC) pouze v rámci studií [6]. Přes tuto zdrženlivost probíhá řada studií, které se pokoušejí najít místo HIPEC

(příp. doplněné časnou pooperační intraperitoneální chemoterapií (early postoperative intraperitoneal chemotherapy – EPIC)) a také novější techniky PIPAC v prevenci a léčbě postižení peritonea karcinomem žaludku.

Teoreticky lze zvažovat tři indikace k použití intraperitoneální chemoterapie: paliativní, terapeutickou a profylaktickou (adjuvantní).

V posledních letech se především s rozšířením PIPAC objevují práce, ve kterých je tato léčba použita „neoadjuvantně“ ke snížení rozsahu peritoneálního postižení. Ve stejné indikaci lze použít i opakovaný laparoskopický HIPEC.

Paliativní HIPEC procedura

O použití lze uvažovat v případě rozsáhlé karcinomatózy, u které nelze dosáhnout kompletní cytoredukce (completeness of cytoreduction – CC 0). Cílem není vyléčení ani prodloužení přežití, ale zlepšení kvality života, především redukce tvorby maligního ascitu. Užití je limitované, hlavní indikací je extenzivní tvorba ascitu. V těchto případech lze HIPEC aplikovat laparoskopicky. Redukce tvorby ascitu je dosaženo u více než 50 % nemocných a zlepšení klinických symptomů lze očekávat u téměř 90 % pacientů. Přežití je udáváno mezi 8 a 20 měsíci [3]. Nadějně jsou i výsledky s použitím PIPAC při manifestní karcinomatóze, kde je popisováno i prodloužení přežití oproti chemoterapii nebo HIPEC [11].

Terapeutická HIPEC procedura

Jde o kombinaci resekce s peritonektomií a HIPEC. Jako první publikovali použití cytoredukce a intraperitoneální chemoterapie u peritoneálních metastáz karcinomu žaludku Fujimoto et al v roce 1988 [12]. Přežití těchto pacientů se pohybovalo kolem 7 měsíců. V roce 2010 publikovali Glehen et al první randomizovanou studii z Evropy [13]. Výsledky ukazují vliv rozsahu karcinomatózy a úplnosti cytoredukce na přežití nemocných s karcinomatózou žaludku. Pochopitelně lepší výsledky jsou při nižším stupni postižení peritonea (hranice, kdy může mít extenzivní výkon smysl, se pohybuje kolem PCI (peritoneal cancer index) 10–12). Delší přežití mají pacienti, u nichž se podaří dosáhnout úplného makroskopického odstranění perito-

neálních metastáz (CC 0). V případě kompletní cytoredukce tak bylo 5leté přežití 29,4 % [13]. Obdobných výsledků dosáhli i další autoři. Metaanalýza studií (20 studií, více než 2 000 pacientů), kterou publikovali v roce 2014 Coccolini et al, ukazuje lepší přežití ve skupině pacientů, kteří podstoupili léčbu doplněnou o intraperitoneální chemoterapii [14]. V současné době probíhají randomizované studie GASTRIPEC (NCT02158988) a PERISCOPE II (NCT03348150) zaměřené na výsledky terapie s HIPEC u limitované peritoneální karcinomatózy. Pravděpodobně nejagresivnější přístup k pacientům se synchronními peritoneálními metastázami (jako jediným místem generalizace) popsali Yonemura et al v roce 2016. Jedná se o kombinaci neoadjuvantní intraperitoneální hypertermické chemoterapie (s cílem snížení postižení peritonea) s následnou radikální operací a HIPEC [15].

Profylaktická (adjuvantní) HIPEC procedura

Jak je uvedeno výše, peritoneální rozsev je jednou z nejčastějších příčin recidivy po léčbě karcinomu žaludku. Proto je snaha snížit riziko tohoto typu generalizace v rámci recidivy onemocnění. Je známo, že pokročilejší stadia onemocnění mají vyšší riziko intraperitoneální recidivy. Na tom je založená aplikace HIPEC u pacientů bez postižení peritonea, ale s pokročilejším onemocněním. Lepší výsledky léčby doplněné intraperitoneální chemoterapií jsou potvrzeny i metaanalýzou publikovanou v roce 2014 [14]. V Evropě v současnosti probíhá multicentrická studie GASTRICHIP, která randomizuje nemocné pacienty s T3, T4 nádory a/nebo N1 a/nebo Cy+ (s pozitivní cytologickou laváží dutiny břišní) do dvou větví s HIPEC a standardním chirurgickým výkonem. Prozatím prezentované krátkodobé výsledky ukazují srovnatelnou frekvenci komplikací v obou větvích.

Z dosud publikovaných studií a metaanalýz lze předpokládat až 50% redukci intraperitoneální rekurence u karcinomu žaludku při profylaktickém použití HIPEC. Tyto výsledky jsou spojené s delším přežitím oproti standardně léčené skupině [3].

Velmi zajímavý efekt intraperitoneální chemoterapie je naznačen v metaana-

lýze z roku 2014 a potvrzen i Muratou et al, kteří zaznamenali nejen pokles intraperitoneálních recidiv, ale současně i pokles frekvence výskytu metastáz v játrech [14,16].

Optimistická očekávání na základě výsledků dosud publikovaných studií poněkud zchladili Desiderio et al, kteří shrnuli výsledky 30 let zkušeností s HIPEC v profylaxi i terapii karcinomatózy při nádoru žaludku. V této metaanalýze sice byla tendence ke zlepšení přežití ve skupině s HIPEC patrná, ale rozdíl nebyl statisticky významný. Jednu z příčin tohoto výsledku vidí autor v heterogenním souboru a v nedokonalé selekci pacientů ve studiích [17].

Neoadjuvantní intraperitoneální terapie

V poslední době se především s rozšířením PIPAC, příp. aplikací HIPEC laparoskopicky, objevují zprávy o neoadjuvantní intraperitoneální chemoterapii (jak hyper-, tak normotermické). Částečně je tato metoda zmíněna výše u Yonemurova přístupu, který aplikuje laparoskopickou HIPEC metodu při zjištění peritoneálních metastáz v průběhu diagnostické laparoskopie. Miniinvasivní laparoskopický přístup umožňuje opakovanou diagnostiku rozsahu peritoneálního postižení a vizualizaci případné regrese. Je také možné laparoskopickou intraperitoneální chemoterapii opakovat jak cestou HIPEC, tak i PIPAC. Neoadjuvantně lze také aplikovat intraperitoneální chemoterapii normotermicky cestou zavedeného peritoneálního portu, bez nutnosti opakované laparoskopie. Tento přístup je používán v asijských zemích ve formě tzv. RIPEC (repeated intraperitoneal chemotherapy). Z chemoterapeutik se nejčastěji používají taxany, které díky velké molekule neprocházejí do systémového oběhu. Konverze na cytologicky negativní nález je uváděna až v 70–90 % s 1letým přežitím v 70–80 % [18]. Pochopitelně všechny tyto přístupy jsou kombinovány s klasickou chemoterapií. Tyto výsledky je ale nutno ověřit na větších souborech a nezodpovězená zatím zůstává otázka vlivu tohoto přístupu na celkové přežití a přežití bez nemoci (DFS). Z probíhajících studií je možné zmínit Ishigamiho studii

Phoenix-GC (UMIN00005930) a Badg-wellovu studii Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) for Metastatic Gastric Cancer (NCT02092298).

V případě peritoneálních metastáz karcinomu žaludku patří mezi nejužívanější chemoterapeutika deriváty platinu (cisplatina, oxalipatina), mitomycin, doxorubicin, fluorouracil, často v kombinacích. Organizace PSOGI (The Peritoneal Surface Oncology Group International) doporučovala doposud kombinaci cisplatina 50 mg/m² a doxorubicin 15 mg/m² a délku HIPEC 90 min.

Závěr

Řada publikací ukazuje prioritu použití HIPEC v prevenci a léčbě (limitované) karcinomatózy žaludečního původu oproti klasické kombinaci operace a chemoterapie, jde ale prozatím o metodu experimentální. Na druhou stranu u pacientů s vyšším T stadiem (T3, T4), generalizací do uzlin (N1), s pozitivním cytologickým nálezem v peritoneální dutině, příp. s limitovanou karcinomatózou (PCI ≤ 10) lze zvážit indikaci k resekci doplněné HIPEC. Dosud publikované výsledky neukazují vyšší riziko pooperačních komplikací oproti skupině nemocných bez HIPEC.

Literatura

- Rihuete Caro C, Manzanedo I, Pereira F et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44(11): 1805–1810. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.036.
- Leiting JL, Grotz TE. Optimizing outcomes for patients with gastric cancer peritoneal carcinomatosis. *World J Gastrointest Oncol* 2018; 10(10): 282–289. doi: 10.4251/wjgo.v10.i10.282.
- Seshadri RA, Glehen O. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7(2): 198–207. doi: 10.1007/s13193-016-0502-8.
- Hoskovec D, Varga J, Konečná E et al. Levels of CEA and Ca 19-9 in the sera and peritoneal cavity in patients with gastric and pancreatic cancers. *Acta Cir Bras* 2012; 27(6): 410–416.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017; 20(1): 1–19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
- AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagoastralen Übergangs. [online]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagoastraler_Uebergang_2012-abgelaufen.pdf.
- Modrá kniha České onkologické společnosti. Masarykův onkologický ústav 2019.
- National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer. NCCN Guidelines Version 2.2018. [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
- Smyth EC, Verheij M, Allum Wn et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): 38–49. doi: 10.1093/annonc/mdw350.
- De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL et al. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer* 2017; 20(1): 20–30. doi: 10.1007/s10120-016-0615-3.
- Alberto M, Brandl A, Garg PK et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy and its effect on gastric cancer-derived peritoneal metastases: an overview. *Clin Exp Metastasis* 2019; 36(1): 1–14. doi: 10.1007/s10585-019-09955-4.
- Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 1988; 208(1): 36–41. doi: 10.1097/0000658-198807000-00005.
- Glehen O, Gilly FN, Arvieux C et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9): 2370–2377. doi: 10.1245/s10434-010-1039-7.
- Coccolini F, Cotte E, Glehen O et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(1): 12–26. doi: 10.1016/j.ejso.2013.10.019.
- Yonemura Y, Canbay E, Li Y et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(8): 1123–1131. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.016.
- Murata S, Kaida S, Kodama H et al. A propensity-matched analysis comparing hepatic recurrence after curative gastrectomy followed by adjuvant HIPEC to surgery alone for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): 4056–4056.
- Desiderio J, Chao J, Melstrom L et al. The 30-year experience – a meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017; 79: 1–14. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.030.
- Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H et al. Treatment of patients with peritoneal metastases from gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2018; 2(2): 116–123. doi: 10.1002/ags3.12060.

Peritoneální karcinomatóza ovariálních nádorů – současný pohled na efekt cytoredukční chirurgie a intraperitoneální hypertermické chemoterapie

Peritoneal Carcinomatosis from Ovarian Cancer – Current Clinical Impact of Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy

Klos D.¹, Riško J.¹, Hanuliak J.¹, Neoral Č.¹, Pilka R.², Dzvinčuk P.², Lemstrová R.³, Melichar B.³, Duchoňová-Mohelníková B.³

¹I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

²Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

³Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Epiteliální ovariální karcinomy představují jednu z nejčastějších příčin úmrtí na nádorová onemocnění u žen. Více než polovina bývá diagnostikována v pokročilém stadiu. Důvodem bývá zpravidla lokoregionální šíření s tvorbou peritoneální karcinomatózy. V léčbě se uplatňuje zejména systémová chemoterapie v kombinaci s chirurgickým cytoredukčním výkonem. Nicméně peritoneum je velmi špatně dostupné konvenční chemoterapií kvůli plazmaperitoneální bariéře. Proto intraperitoneální podání chemoterapie může zlepšit výsledky přežívání eliminací reziduální mikroskopické peritoneální chemoterapie. Kombinace intravenózního a intraperitoneálního podání může snížit plazmatickou toxicitu a zvýšit efektivitu cytostatika během hypertermie. Celá řada odborníků tedy celosvětově zkoumá efekt cytoredukční chirurgie a hypertermické intraperitoneální chemoterapie pro primární i recidivující ovariální karcinomy. Tato metoda se na základě výsledků posledních randomizovaných studií ukazuje jako slibná metoda, která je schopná pozitivně ovlivnit celkové přežívání nemocných a prodloužit také období bez choroby. I když zatím není tato metoda součástí standardních guidelines a je předmětem řady dalších klinických studií, měla by být indikace zvažována u žen v případě významného nádorového residua po neoadjuvantní chemoterapii, neboť právě tato skupina žen může při únosném riziku morbidit a mortality profitovat z komplexního onko-gynekologicko-chirurgického resekcčního výkonu doplněného o hypertermickou intraperitoneální chemoterapii jako prevenci lokoregionálních recidiv.

Klíčová slova

karcinom vaječnicků – cytoredukční chirurgie – hypertermická intraperitoneální chemoterapie

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892) a grantem MZ ČR NV18-03-00130.

Supported by MH CR – DRO (FNOI, 00098892) and grant MH CR NV18-03-00130.

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. JUDr. Dušan Klos, Ph.D.

I. chirurgická klinika

FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

779 00 Olomouc

e-mail: dusan.klos@fnol.cz

Přijato/Accepted: 27. 7. 2019

doi: 10.14735/amko2019349

Summary

Epithelial ovarian cancer is one of the most common causes of cancer-related death in women. More than half of patients are diagnosed at an advanced stage, usually due to locoregional spread of peritoneal carcinomatosis. A combination of systemic chemotherapy and cytoreductive surgery has been the standard treatment since the mid-1990s. However, conventional chemotherapy is poorly delivered to the peritoneum due to the plasma-peritoneal barrier. Intraperitoneal chemotherapy can improve survival by eliminating residual microscopic disease. A combination of hyperthermic intravenous and intraperitoneal chemotherapy may reduce plasma toxicity and increase therapeutic effectiveness. Several experts are investigating the effectiveness of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for both primary and recurrent ovarian cancer worldwide. Recent randomized studies indicate that this method prolongs overall patient survival and the disease-free interval. This approach is not yet part of standard guidelines and is the subject of several other clinical trials. However, indications should be considered in women with significant residual disease after neoadjuvant chemotherapy because these patients can benefit from comprehensive surgical resection in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to prevent locoregional relapses.

Key words

ovarian cancer – cytoreductive surgery – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Úvod

Epiteliální karcinomy vaječnicků představují jednu z nejčastějších příčin úmrtí žen na gynekologické nádory. Peritoneální karcinomatóza (peritoneal carcinomatosis – PC) je pak nejčastější formou lokoregionálního šíření těchto nádorů. Epiteliální nádory ovaria mají obecně sklon k šíření *per continuitatem* a PC patří k jejich obrazu. V časných stádiích již mohou být přítomny maligní buňky v peritoneálním výplachu. Epiteliální nádory vaječnicku patří přitom mezi chemosenzitivní nádory. Peritoneum však zůstává při systémové léčbě do značné míry odolné, a to kvůli funkci a schopnostem plazmaperitoneální bariéry [1,2]. Koncept použití cytoredukční chirurgie (cytoreductive surgery – CRS) a hypertermické intraperitoneální chemoterapie (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) také v indikacích PC pocházející z nádorů vaječnicků se rozvíjí od 90. let 20. století. Význam intraperitoneálního podání chemoterapie je spatřován v lokálním působení s cílem eliminace reziduálních mikroskopických buněk onemocnění. Při využití hypertermie je možné snížit systémovou toxicitu cytostatik a zvýšit efekt cytostatik během hypertermie a konečně i samotná hypertermie formou denaturace proteinů působí na biologickou aktivitu rychle se dělicích nádorových buněk epitheliálních karcinomů ovaria [3,4]. Indikace kombinovaného cytoredukčního výkonu a HIPEC u ovariálního karcinomu je stále kontroverzním tématem jak pro gynekology, tak pro onkology i chirurgy a o významu této léčby se živě diskutuje. Kon-

troverze vyvolává zejména nízká úroveň evidence významu HIPEC, která ještě nedávna pocházela z observačních či jednoramenných studií.

Evidence-based data analýza

V roce 2018 byla prezentována multicentrická randomizovaná open-label studie fáze III holandské skupiny vedené van Drielovou [5] sledující význam intervalového CRS výkonu s HIPEC či bez ní u pacientek s primárním karcinomem ovaria s mediánem follow-up 4,7 roku. Studijní skupinu v prvním rameni tvořilo 122 pacientek, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii a následně CRS + HIPEC (délka 90 min, cisplatina + elotaxin + mitomycin) a adjuvantní chemoterapii, do druhého ramene bylo zařazeno 123 nemocných s neoadjuvantní chemoterapií a intervalovou CRS a adjuvantní chemoterapií. Tato studie prokázala signifikantní benefit pro celkové přežití (overall survival – OS) a přežití bez nemoci (disease-free survival – DFS) u pacientek, u kterých byla CRS kombinována s HIPEC, medián OS 45,7 vs. 33,9 měsíce; medián DFS 14,2 vs. 10,7 měsíce.

V rozsáhlé systematické review a metaanalýze Wang et al z letošního roku [6] byl prokázán statisticky signifikantní význam HIPEC pro OS nemocných s ovariálním karcinomem, byť není zcela zjevné, které cytostatikum využít. Analyzováno bylo celkem 1 362 publikovaných studií. Po vynětí duplikátů, názvů a abstrakt bylo do této metaanalýzy zařazeno celkem 13 komparativních studií. Přitom 2 studie byly randomizo-

vané, 11 observačních, 6 studií zařadilo pacientky s primárním nádorem, 6 studií s rekurencí a 1 studie jak primární, tak rekurence ovariálních nádorů; 5 studií bylo publikováno po roce 2015 a 5 studií zahrnovalo více než 100 pacientů. Na základě analýzy těchto studií bylo prokázáno, že CRS v kombinaci s HIPEC signifikantně pozitivně ovlivňuje OS a DFS ve srovnání s pacientkami, které podstoupily pouze intervalovou CRS. V podskupině s recidivujícím karcinomem ovaria nebyl prokázán žádný statistický význam pro DFS. Do těchto studií byly přitom zařazeny pouze platina-senzitivní pacientky. Co se týče použitých cytostatik, nelze na základě analýzy těchto dat vzhledem k heterogenitě skupiny nemocných určit látku s nejvyšším účinkem. V analyzovaných studiích byly použity cisplatina, oxaliplatina, elotaxin, karboplatina, paklitaxel a mitomycin. Nejčastěji je však využívána cisplatina, jejíž penetrace do postižených tkání je potencována hypertermií jak u platina-senzitivních, tak u rezistentních buněčných linií [7]. Při srovnání morbidity a mortality těchto výkonů nebyly prokázány žádné signifikantní statistické rozdíly v incidenci závažných komplikací stupně 3 a 4 dle Clavien-Dinda ve skupinách s CRS vs. skupinami s CRS/HIPEC. Jako nejčastější komplikace jsou uváděny nauzea, zvracení, anémie, neutropenie, trombocytopenie a neuropatie. Ve skupině van Drielové byly nežádoucí účinky stupně 3 a 4 popsány ve 25 % u pacientek s CRS vs. 27 % ve skupině CRS/HIPEC ($p = 0,76$) [5]. V této skupině byla hodnocena kvalita života

na základě stavu zdraví podle standardizovaných dotazníků EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), QLQ-OV28 (Quality of Life Questionnaire-Ovarian Cancer Module) a QLQ-CR38 (Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer Module). V obou skupinách nebyly prokázány žádné statisticky signifikantní rozdíly ve vnímání kvality života po operaci s HIPEC nebo bez ní.

Doporučené léčebné postupy

Volba léčebného režimu záleží zejména na histologickém typu a pokročilosti nádoru, věku a komorbiditách pacientky. V současnosti je pro 1. linii chemoterapie standardem léčba založená na platinovém derivátu (karboplatině či cisplatině) v kombinaci s paklitaxelem [8]. Chemoterapie se zde objevuje v indikaci neoadjuvantní, adjuvantní, paliativní i konsolidační. V adjuvantní léčbě lze pro stadia II a III dle NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines využít kombinovanou intravenózní a intraperitoneální chemoterapii v případě optimálního rezidua do 1 cm. Paklitaxel je zde aplikován ve 24hodinové intravenózní infuzi (135 mg/m² D1) s následně intraperitoneálně podanými cytostatiky (cisplatinou 75–100 mg/m² D2 a paklitaxel 60 mg/m² D8). U pacientek, kde není možno provést primárně chirurgický výkon, aplikujeme neoadjuvantní chemoterapii, optimálně tři až čtyři cykly platinového derivátu v kombinaci s taxanem a v systémové chemoterapii pokračujeme po chirurgickém výkonu. Přestože v případě kurativního zákroku následovaného standardní adjuvantní systémovou léčbou je dosaženo mediánu OS více než 50 měsíců, dochází u 75 % pacientek k návratu onemocnění (rekurenci) a 20–30 % těchto rekurencí již může mít rozvinutou rezistenci vůči platinovým preparátům [9].

V případě recidivy onemocnění je možno v případě dobrého výkonnostního stavu pacientky a dle rozsahu onemocnění opět zvažovat kombinaci chirurgického výkonu a chemoterapie. Nicméně dle metaanalýzy Bristowa et al [10] jen 10 % rekurencí může podstoupit kompletní resekční výkon s pro-

dloužením OS o 3 měsíce. Studie fáze III poukázala na benefit využití HIPEC během CRS výkonu v této indikaci [11]. HIPEC protokol pro platina-senzitivní pacientky obsahoval cisplatinu (100 mg/m²) a paklitaxel (175 mg/m²) a pro platina-rezistentní pacientky doxorubicin (35 mg/m²) a mitomycin C (15 mg/m²) s dobou aplikace 60 min. Obě ramena následně absolvovala standardní systémovou chemoterapii. V této studii přidání HIPEC k CRS výkonu prokázalo jednoznačné prodloužení OS pacientek (26,7 vs. 13,4 měsíce). Zajímavé je, že ve skupině HIPEC léčených pacientek nebyl rozdíl v OS platina-senzitivních a platina-rezistentních pacientek (26,6 vs. 26,8 měsíce), zatímco ve skupině s pouze systémovou chemoterapií po chirurgickém výkonu byl tento rozdíl markantní (15,2 vs. 10,2). Na podkladě této studie lze usuzovat, že zejména u platina-rezistentních pacientek by měl být tento alternativní způsob léčby zvážen s přihlédnutím k individuálnímu stavu.

V loňském roce byla publikována již zmiňovaná multicentrická rozsáhlá studie fáze III van Drielové et al [5], která jednoznačně prokázala benefit přidání HIPEC (cisplatinou 100 mg/m²) k intervalové CRS u pacientek s karcinomem ovaria FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) III, které podstupovaly výkon po třech cyklech systémové chemoterapie v kombinaci karboplatiny a paklitaxelu (medián OS 33,9 vs. 45,7 měsíce).

Doporučené chirurgické techniky

Základem léčby ovariálního karcinomu obecně je CRS a chemoterapie. CRS výkon ve standardním rozsahu zahrnuje hysterektomii, adnexektomii, omentektomii, appendektomii a lymfadenektomii. Cílem chirurgického výkonu je odstranění veškeré viditelné nádorové tkáně před zahájením chemoterapie [12–14]. Ke skutečnému dosažení R0 resekce je však nutné někdy přistoupit k dalším chirurgickým technikám, které vedou k redukci viditelného nádoru, protože ovariální karcinom se může šířit po celé dutině břišní. Na místě je tedy zejména peritonektomie (a to pouze makroskopicky viditelně posti-

ženého peritonea), cholecystektomie, resekce střevní, a to jak na tenkém, tak tlustém střevu, splenektomie a resekce jaterních metastáz, stripping bránice či její parciální resekce. Jednoznačný benefit v redukci nádorové masy přináší také zadní exenterace malé pánve s resekčním výkonem na rektu s kompletní extraperitoneální excízi Douglasova prostoru. Koordinace a spolupráce operujícího gynekologa a chirurga je často klíčovými faktory pozitivně ovlivňujícími šanci nemocných na prodloužení OS a DFS.

Této cytoredukce je možné dosáhnout při primární operaci, po níž následuje chemoterapie nejčastěji kombinací cisplatinu a taxanu. U některých pacientek je však v době diagnózy provedena pouze diagnostická laparoskopie, jelikož vzhledem k rozsahu postižení či celkovému stavu pacienta není možné začít s CRS výkonem. Poté následuje systémová chemoterapie a tzv. intervalová debulking operace po ukončení chemoterapie. Výhody jednoho či druhého z obou přístupů jsou diskutabilní, nicméně některé studie ukazují [15], že v OS nemocných s ovariálním karcinomem stadia IIIc a IV randomizovaných do ramene s primárním chirurgickým výkonem a druhým ramenem s neoadjuvantní chemoterapií a intervalovou debulking chirurgií nejsou rozdíly.

Bohužel u většiny nemocných dochází k recidivě onemocnění. Přes kompletní CRS a chemoterapii dochází k rekurenci choroby do 5 let u 60 % žen a do 10 let u 66 % žen, z toho dvě třetiny nemocných jsou postiženy peritoneálními metastázami [16,17]. V případě lokalizovaných a resekabilních metastáz u celkově dobře prospívajících nemocných bez zásadních celkových limitací a komorbidit je na místě zvážení sekundární CRS.

HIPEC u ovariálního karcinomu

První použití HIPEC u ovariálního karcinomu bylo popsáno v roce 1995 [17]. Od té doby byla publikována celá řada dat o použití HIPEC po CRS. Pověšinou tato data měla charakter sérií případů nebo časných stadií studií a byla obtížně interpretovatelná. Až v roce 2018 jsou k dispozici data randomizované studie holandské skupiny [5], která jednoznačně

prokazují benefit HIPEC po CRS, a to jak pro období bez rekurence choroby, tak pro OS při srovnatelné morbiditě ve srovnání se skupinou bez HIPEC. Jak už bylo řečeno výše, použitá cytostatika se velmi různí. Nejčastěji se jedná o cisplatinu od 50 do 100 mg/m². Stejně tak se liší délka hypertermie od 40 do 90 min. Podle metaanalýzy Wanga et al z letošního roku bylo prokázáno, že v podskupině s délkou hypertermie 90 min došlo k signifikantnímu impaktu na délku OS a DFS. Na základě těchto výsledků lze konstatovat, že delší trvání HIPEC může adekvátně dosáhnout plného efektu působení cytostatika v peritoneální dutině [6].

Mortalita a morbidita CRS/HIPEC u PC ovariálního karcinomu

Velké chirurgické komplikace (stupeň 3–4 dle Clavien-Dindo) jsou popisovány od 15 % [18] do 56 % [19]. V největší randomizované studii holandské skupiny není rozdíl mezi chirurgickými komplikacemi stadia 3 a 4 mezi skupinou pouze s CRS (25 %) a skupinou s CRS a HIPEC (27 %) [5].

Závěr

Na základě výše uvedených dat představuje HIPEC jako aditivní součást komplexního cytoredukčního výkonu slibný terapeutický postup s cílem redukovat mikroskopický rozsev nádorových buněk v peritoneální dutině, a tedy redukovat následné lokoregionální recidivy metastazujících epiteliálních karcinomů vaječníků. Byť tato léčba není t. č. stan-

dardem péče v guidelines odborných společností, síla důkazů kombinace CRS a HIPEC vzrůstá. Současně není stanoven, vzhledem k heterogenitě studijních výsledků, význam jednotlivých cytostatik, stejně jako délka trvání hypertermie. Kombinace obou složek tohoto komplexního onko-gynekologicko-chirurgického výkonu by měla být zvažována dle zásad přísně individualizované, cíleně personalizované onkologické léčby u pacientek s rozsáhlým postižením peritoneální dutiny, kde dosažení kompletní cytoredukce je možné jen při spolupráci gynekologa a chirurga, ze které mohou tyto pacientky profitovat při akceptabilní míře morbidita a mortality.

Literatura

1. Sugarbaker PH, van der Speeten K, Chang D et al. Impact of surgical and clinical factors on the pharmacology of intraoperative doxorubicin in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(8): 719–726. doi: 10.1016/j.ejso.2011.04.007.
2. van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr Drug Discov Technol* 2009; 6(1): 72–81.
3. Ansaloni L, Coccoluni F, Morosi L et al. Pharmacokinetics of concomitant cisplatin and paclitaxel administered by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2015; 112(2): 306–312. doi: 10.1038/bjc.2014.602.
4. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008; 44(17): 2546–2554. doi: 10.1016/j.ejca.2008.07.038.
5. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(3): 230–240. doi: 10.1056/NEJMoa1708618.
6. Wang Y, Ren F, Chen P et al. Effects of cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) versus cytoreductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(3): 301–309. doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.528.

7. Hettiga JV, Lemstra W, Meijer C et al. Mechanism of hyperthermic potentiation of cisplatin action in cisplatin-sensitive and -resistant tumor cells. *Br J Cancer* 1997; 75(12): 1735–1743. doi: 10.1038/bjc.1997.297.
8. Ozols RF. Treatment goals in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (Suppl 1): 3–11. doi: 10.1111/j.1525-1438.2005.15351.x.
9. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351(24): 2519–2529. doi: 10.1056/NEJMra041842.
10. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112(1): 265–274. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.033.
11. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(5): 1570–1575. doi: 10.1245/s10434-014-4157-9.
12. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1248–1259. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248.
13. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006; 103(2): 559–564. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.051.
14. Vergote I, Trope CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy on primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(10): 943–953. doi: 10.1056/NEJMoa0908806.
15. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA et al. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1): 21–24. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00334-2.
16. Ferrandina G, Legge F, Salutati V et al. Impact of pattern of recurrence on clinical outcome of ovarian cancer patients: clinical considerations. *Eur J Cancer* 2006; 42(14): 2296–2302. doi: 10.1016/j.ejca.2006.03.025.
17. Loggie BW, Sterchi JM, Rogers AT et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastrointestinal and ovarian cancers. *Reg Cancer Treat* 1995; 7(2): 78–81.
18. Deraco M, Kusamura S, Virzi S et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase II-trial. *Gynecol Oncol* 2011; 122(2): 215–220. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.004.
19. de Bree E, Helm CW. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: rationale and clinical data. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(7): 895–911. doi: 10.1586/era.12.72.

Alopecie a poškození vlasů indukované onkologickou terapií

Alopecia and Hair Damage Induced by Oncological Therapy

Jedličková H.¹, Vokurka S.², Vojtíšek R.², Malečková A.³

¹ Dermatovenerologické oddělení, FN Brno

² Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

³ Biomedicínské centrum, Ústav histologie a embryologie, LF UK v Plzni

Souhrn

Poškození a ztráta vlasů (alopecie) jsou předvídatelným nežádoucím účinkem onkologické léčby. Mohou být způsobeny chemoterapií či radioterapií v oblasti hlavy a krku, příp. i cílenou a hormonální léčbou. Ztráta vlasů patří k nejobávanějším nežádoucím účinkům léčby z pohledu pacientů, kteří se současně vyrovnávají s realitou onkologického onemocnění. Ztráta vlasů může být difúzní, kompletní, částečná nebo ložisková, dochází též ke zhoršení kvality vlasů, příp. zánětu a jizvení pokožky. Výpadek postihuje i řasy, obočí i ochlupení těla. Alopecie je většinou reverzibilní, může ale dojít i k trvalému poškození v závislosti na typu, celkové délce, dávce onkologické léčby a řadě dalších individuálních faktorů. Zvýšené riziko alopecie mají vysoké dávky docetaxelu, doxorubicinu, cyklofosfamidu, nízké riziko je spojeno s preparáty platiny, melfalanem, kapecitabinem. U cílené terapie a imunoterapie pozorujeme imunitně podmíněné alopecie, jako je alopecie areátní a jizvící, ale paradoxně i hypertrichózu a trichomegalii. Existují možnosti fyzikální i farmakologické prevence a léčby alopecie, jejich účinnost a dostupnost je však limitována. Výpadek vlasů se daří redukovat u moderních metod radioterapie, které šetří oblast kůže. Dobré výsledky má chlazení kůže během krátkých infuzních režimů, které omezuje toxický účinek cytostatika na vlasový folikul. K dispozici je několik chladících systémů s ochlazením pokožky pod 22 °C. V lokální terapii se používá minoxidil, který urychluje zarůstání kůže. Velmi důležitá je psychologická podpora a dostupnost kosmeticky přijatelných náhrad.

Klíčová slova

alopecie – chemoterapie – radioterapie – hormonální léčba – cílená léčba – nežádoucí účinky – kvalita života – hirsutismus

Summary

Damage and loss of hair (alopecia) is a predictable adverse event of oncological therapy. It can be caused by chemotherapy, radiotherapy, or targeted and hormonal therapy. From the point of view of patients with malignant disease, hair loss is one of the most feared side effects and adversely affects their mental health. Hair loss can be diffuse, complete, partial, or regional. Worsening of hair quality, cutaneous inflammation, and scarring can also occur. Eyelashes, eyebrows, and body hair can also be lost. Alopecia is mostly reversible, but permanent damage can occur depending on the type, overall length, and dose of oncological treatment and other factors. The risk of alopecia is high with high-dose docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide, but low with platinum chemotherapy, melphalan, and capecitabine. Targeted therapy and immunotherapy can cause immune-mediated alopecia such as alopecia areata and scarring alopecia as well as paradoxically hypertrichosis and trichomegaly. Physical and pharmacological approaches can be used to prevent and treat alopecia; however, their effectiveness and availability are limited. Modern radiotherapy scalp-sparing methods minimize hair loss. Good results have been obtained with scalp cooling, which reduces the toxic effects of cytostatic agents on hair follicles during short infusion regimens. Several systems cool the scalp to less than 22°C. Minoxidil accelerates hair regrowth and is used as a topical therapy. Psychological support and provision of cosmetically acceptable head coverings are also very important.

Key words

alopecia – chemotherapy – radiotherapy – hormonal therapy – targeted therapy – adverse effects – quality of life – hirsutism

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZ ČR (FNPL, 00669806); programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres Q39); Národním programem udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaným Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a projektem SVV 260390/2017 Univerzity Karlovy.

This study was supported by the grant of MH CR (FNPL, 00669806); by the project of the Charles University Conceptual Development of Research Organization (Progres Q39); by National Sustainability Program I (NPU I) Nr. LO1503 provided by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic, and by project of the Charles University SVV 260390/2017.

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

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

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

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



prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika
FN Plzeň
alej Svobody 80
323 00 Plzeň
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Přijato/Accepted: 8. 8. 2019

doi: 10.14735/amko2019353

Úvod

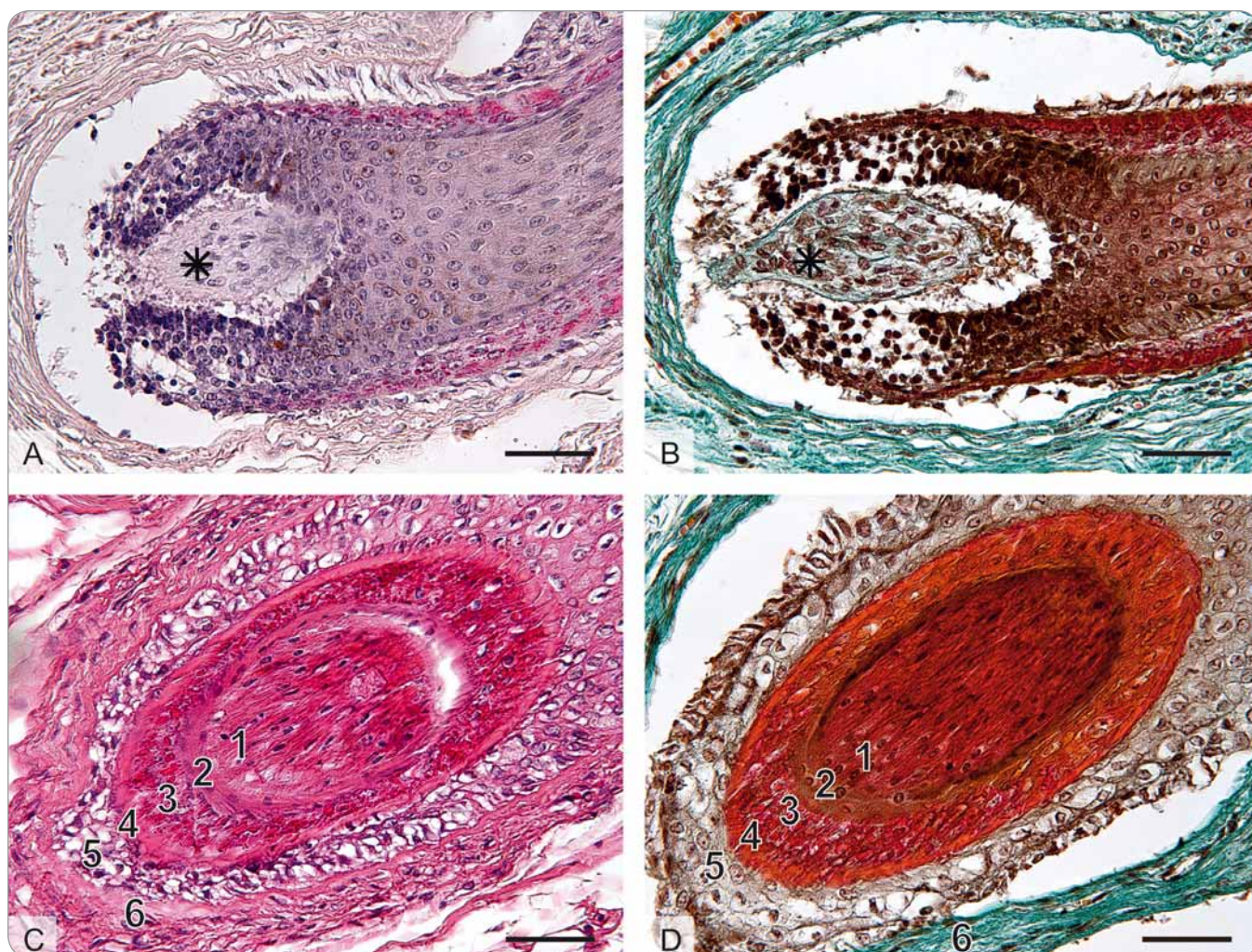
Poškození a ztráta vlasů (alopecie) jsou předvídatelným nežádoucím účinkem onkologické léčby s významným dopadem na kvalitu života pacienta. Postižení může být způsobeno chemoterapií, radioterapií v oblasti hlavy a krku, příp. i dalšími metodami onkologické terapie. Ztráta vlasů může být difuzní, kompletní nebo ložisková, dochází též ke zhoršení kvality vlasů, příp. zánětu a jizvení pokožky, výpadek může postihovat řasy, obočí i ochlupení těla. Alopecie je většinou reverzibilní, může ale dojít i k trva-

lému poškození v závislosti na typu, celkové délce a dávkě onkologické léčby. V českém onkologickém písemnictví (časopis *Klinická onkologie*) nebyla tato problematika podle našeho vědomí dosud prezentována a obecně nebývá častým námětem publikací, jakkoliv je alopecie často zmiňována jako charakteristická komplikace chemoterapie.

Struktura vlasu

Vlasový folikul (obr. 1) vzniká z vychlípění fetální epidermis a dermálního mezenchymu, který vytvoří vlasovou papilu.

Folikul tvoří funkční jednotku s mazovou žlázou a hladkým svaelem musculus arrector pili, v axilární a pubické oblasti i s apokrinními žlázkami. Počet folikulů se po narození nemění. Ve folikulu se tvoří tři typy vlasů: prenatálně fetální lanugo; postnatálně terminální vlas – silný, s dřeví, pigmentem a papilou v subcutis; velusový vlas – tenčí, kratší, s řídkým pigmentem a bez dřevě, s papilou v korii. Vlasový folikul má několik částí: dolní bulbos s aktivně se dělicí matrix, která produkuje vlas, s papilou s cévním zásobením; suprabulbární část; istmus mezi



Obr. 1. Histologická stavba vlasového folikulu, mikrofotografie, měřítka vpravo dole 50 μ m (foto A. Malečková).

A. Histologický řez oblastí vlasové cibulky (bulbus pili), axilla, barvení hematoxylin a eozin.

B. Barvení trichrom. Na podélném řezu je zachycena vlasová cibulka (bulbus) – ztlustělý epitelový začátek vlasu (chlupu), který představuje zárodečnou oblast vlasového (chlupového) folikulu a samotného vlasu (chlupu). Cibulka obsahuje mitoticky se dělicí buňky keratinocyty a melanocyty. Vlasová papila (hvězdička) představuje vchlípní řídkého kolagenního vaziva do cibulky. Papila obsahuje nervová zakončení a kapilární kličku důležitou pro cévní zásobením cibulky.

C. Příčný řez vlasovým folikulem, labium majus, barvení hematoxylin a eozin.

D. Axilla, barvení trichrom: 1) terminální vlas, 2) kutikula pochvy, 3) Huxleyova vrstva, 4) Henleova vrstva, 5) vnější epitelová pochva, 6) vazivová pochva.

Tab. 1. Kritéria hodnocení závažnosti alopecie.

	Stupeň 0	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Stupnice podle Deanové, 1979 [1]	bez ztráty	ztráta vlasů < 25 %	25–50 %	50–75 %	75–100 %
National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2017 [2]	–	poškození < 50 %, není na první pohled patrné, dá se upravit účesem, není nutná paruka	stupeň 2 ztráta ≥ 50 %, nejde začesat, nutná paruka nebo příčesek, psychický dopad	–	–
WHO příručka pro hlášení výsledků protinádorové terapie, 1979 [3]	bez poškození	minimální ztráta vlasů	mírná ztráta vlasů, ložisková	totální ztráta, reverzibilní	ireverzibilní ztráta vlasů

připojením svalu a ústím mazové žlázy a nad ním infundibulum (ústí). V istmu se nachází důležitá struktura – vlasový hrbolík, který obsahuje kmenové buňky nutné pro obnovu vlasu. Terminální vlas má několik vrstev: dřev, kortex a kutikulu, která přechází ve vnitřní vlasovou pochvu s vlastní kutikulou, vrstvami Huxleyovou a Henleovou, na kterou navazuje vnější vlasová pochva krytá PAS (periodic acid schiff) pozitivní hyalinní vrstvou. Celý folikul je obalen vnější vazivovou pochvou.

Rozlišujeme několik typů ochlupení: vlasy (capilli), vousy (barbae), chloupky v podpaží (hirci), ochlupení pohlavní (pubes). Dále řasy (cilia), obočí (supercilia), chloupky v nose (vibrissae), uších (tragi), ochlupení ostatního povrchu (velusový vlas). Pouze dlaně, plosky, rty, labia minora, klitoris, glans penis a pupek nemají ochlupení. U dospělého jedinice je v křtici asi 100–150 tisíc vlasů, denně za normálních podmínek vypadne 90–150 vlasů. Normální vlas povyroste asi o 0,3 mm denně.

Vlas prochází vlasovým cyklem, který má čtyři části: anagen, katagen, telogen a exogen. Anagen je růstová část cyklu trvající 2–5 let (průměr 1 000 dní) a ve zdravé křtici by mělo být 80–90 % vlasů v anagenní fázi. Katagen je přechodné období, které trvá cca 10 dní, kdy vlas přestává růst a dochází k masivní apoptóze buněk v dolní části folikulu. Telogen je klidová fáze trvající 3 měsíce, ve které se nachází 10–15 % vlasů a kdy dochází ke kompletnímu odloučení vlasu

od pochev dolní části folikulu a posouvání směrem k infundibulu. Zároveň se již formuje zárodek nové papily a nového bulbu. V exogenu (teloptosis) vlas vypadává.

Hodnocení intenzity alopecie

Ztráta vlasů se hodnotí různými způsoby. Často užívaná je škála podle Deanové nebo hodnocení podle manuálů NCI-CTC AE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), příp. kritéria Světové zdravotnické organizace pro nežádoucí účinky protinádorové terapie (tab. 1) [1–4]. Jako poškození mírné se prakticky hodnotí ztráta vlasů do 50 %, kdy začíná být již patrná, ale prořídnutí lze ještě začesat a není nutné používat paruky či pokrývky hlavy [2,4,5].

Chemoterapií indukovaná alopecie

Chemoterapie zasahuje do křehké rovnováhy vlasového cyklu několika způsoby. Cytotoxické látky poškozují především rychle se dělicí buňky matrix vlasového bulbu, což vede k zástavě růstu vlasu, disruptci a odloučení vlasového stvolu v suprabulbární části a anagennímu výpadku vlasů. Mírnější poškození dělicích se buněk u nižších dávek vede ke ztenčení vlasu (Pohlův-Pinkusův fenomén) v době chemoterapie a pozdějšímu ulomení v infundibulu [6]. Kmenové buňky v istmu jsou v klidové fázi, proto nemusí být poškozeny a po ukončení chemoterapie jsou zdrojem buněk

pro obnovený růst vlasů. Pokud jsou však poškozeny, vlasový cyklus se obnoví a dochází k trvalé alopecii.

Chemoterapie s největší pravděpodobností alopecie bývá využívána především při léčbě germinálních nádorů, karcinomů prsu, ovaria, sarkomů, akutních leukemií a lymfomů. Přesné určení rizikovitosti jednotlivých cytostatik, příp. i protokolů ve vztahu k alopecii nebývá vždy dostatečně prostudováno, a tedy ani definováno, údaje jednotlivých pozorování mohou být zatíženy různou mírou nepřesnosti nebo variability, přičemž se na rozvoji alopecie může podílet i celá řada dalších individuálních faktorů. Kromě typu chemoterapie závisí výpadek vlasů na velikosti dávky a kombinaci cytostatik v protokolu, na intervalech a délce podávání. Vliv má i věk, předchozí poškození vlasů a přidružená onemocnění (např. androgenní alopecie), onemocnění štítné žlázy nebo chemoterapie v minulosti (obr. 2 s difúzním efluviem kombinované etiologie).

Mezi cytostatika s vysokým rizikem výpadku vlasů (nad 50 % incidence) lze řadit kromě protokolů vysokodávkované chemoterapie v rámci transplantací krvetvorných buněk především doxorubicin, epirubicin, paklitaxel a docetaxel, dále ifosfamid, temozolomid, vyšší dávky cyklofosfamidu, mechlorethamin, lomustin, dakarbazin, ale také etoposid a irinotekan. Nižší riziko (do 50 %) se udává pro bleomycin, cabazitaxel, ixabepilon, eribulin, fluorouracil, gemcitabin, metotrexát, mitomycin, mitoxantron,

Tab. 2. Vybraná cytostatika a pravděpodobnost alopecie [4,7].

doxorubicin	80–100 %
daunorubicin	100 %
docetaxel	100 %
epirubicin	96 %
cyklofosamid	25–100 %
etoposid	55 %
temozolomid	55 %
irinotekan	58 %
idarubicin	50 %
topotekan	20–49 %

**Obr. 4. Alopecie jizvící, pokročilé stadium** (foto H. Jedličková).

idarubicin, topotekan, floxuridin a vinca alkaloidy. Výpadek vlasů téměř nezpůsobuje nebo s rizikem do 10 % fludarabin, kladribin, kapecitabin, bendamustin, melfalan p.o., cisplatina, karboplatina a oxaliplatina (tab. 2) [4,7].

Trvalá totální alopecie je rizikem u intenzivní terapie germinálních tumorů a karcinomu prsu, kde podle některých studií může dosahovat až 30 %. Může se objevit v rámci transplantací krvetvorných buněk, po vysokodávkované chemoterapii s busulfanem, cyklofosfamidem, thiotepou, karboplatinou. Ireverzibilní alopecii působí např. docetaxel v dávkách vyšších než 75 mg/m² [4,8].

Vlasy začínají vypadávat asi týden po zahájení chemoterapie, u 2- a 3týdenních režimů je do 4 týdnů výpadek kompletní. Výpadek vlasů je nejrychlejší v místech, kde bývají řidší vlasy (temeno, vertex), což je stejné jako u androgenní

**Obr. 2. Difuzní efluvium kombinované etiologie** (foto H. Jedličková).

alopecie, a může být i ložiskový. Vlasový cyklus se obnovuje záhy po ukončení chemoterapie, zarůstání pak do 3–6 měsíců. U týdenních režimů je výpadek pomalejší, vlasy mohou začít zarůstat již před ukončením chemoterapie. Obnovené vlasy mohou mít jinou i lepší kvalitu, mohou z kudrnatět (obr. 3), získat jiný odstín, růst bílé i v horizontálních pruzích (fenomén praporku u metotrexátu). Tyto změny bývají reverzibilní. Řasy, obočí a ostatní ochlupení mohou vypadávat později, zpravidla i rychleji zarůstají. Časté je zhoršení kvality vlasů, prořidnutí a šedivění s odstupem měsíců od terapie [9].

Poškození vlasů u cílené terapie a imunoterapie

Molekuly cílené terapie mohou způsobovat difuzní prořidnutí vlasů a alopecie pak bývá velmi často v případě léčby s vismodegibem (až 64 %) a vemurafenibem (až 45 %), ale způsobuje ji významně i so-rafenib (14–67 %), regorafenib (až 24 %), dabrafenib (až 22 %), objevit se může i v případě léčby s ribociklibem a palbociklibem v kombinaci s hormonální terapií [4]. Jizvící alopecie (obr. 4) vzniká imunitním zánětem, který nenávratně destruuje folikul. Je popsána i jako nežádoucí účinek dlouhodobé terapie inhibi-

**Obr. 3. Změna kvality vlasů po chemoterapii – kudrnatost** (foto H. Jedličková).

tory receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) cetuximabem, gefitinibem a erlotinibem [8]. Riziko alopecie v případě imunoterapie (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA4) bývá do 2 % a v případě ipilimumabu byla popsána alopecia areata – nejčastější typ imunologicky podmíněné alopecie [4,7,10].

Poškození vlasů u hormonální terapie

Kortikosteroidy ve středních dávkách růst vlasů podporují a jsou využívány v terapii imunitně podmíněných alopecií. Výpadkem ale může pacient reagovat při vysokých dávkách kortikoidů, prořidnutím a ztenčením vlasů pak při dlouholeté terapii. Účinky hormonální terapie se také kombinují s předchozí chemoterapií. Prořidnutí vlasů se dále objevuje při léčbě s antiestrogeny (tamoxifen) a inhibitory aromatázy a úbytek vlasů je podobný jako u androgenní alopecie [8].

Radioterapie

Radioterapie poškozuje dělicí se matrix vlasu, anagenní vlas je velmi citlivý na ozáření a dochází k anagennímu efluviu, předčasnému katagenu a následně telogennímu efluviu [11,12].

Dočasné nebo trvalé vypadávání vlasů se začíná zpravidla objevovat za 2–3 týdny při konvenční frakcionaci a je omezeno na ozařovanou oblast. Stupeň a eventuální reverzibilita alopecie závisí na celkové aplikované dávce radiotherapie a rovněž na typu použitého záření. Dávka působící trvalou alopecii je značně individuální. Není-li však alopecie trvalá, začínají vlasy opět růst přibližně za 1–3 měsíce po skončení radiotherapie. Nenastane-li nový růst do 6 měsíců, zpravidla již vlasy nenarostou.

Při radiotherapii primárních mozkových nádorů a mozkových metastáz se v dnešní době standardně využívají vysoce konformní techniky radiotherapie, ať už se jedná o klasickou 3D konformní radiotherapii, radiotherapii s modulovanou intenzitou svazku, objemově modulovanou radiotherapii kyvem, anebo o stereotaktickou radiochirurgii či radiotherapii. Tyto techniky umožňují přesnější dodání dávky do hlubších cílových struktur a umožňují více šetřit oblast křtice, takže výpadek vlasů bývá mírnější, lokalizovaný a nemusí být nutně trvalý [13]. Standardně používané fotonové záření také má charakteristický kůži šetřící efekt, kdy je maximum dávky deponováno v určité hloubce (v závislosti na energii záření) pod místem vstupu svazku záření, což dále vede k možné redukci vzniku alopecie [7]. Příkladem výše uvedených skutečností může být výsledek studie, ve které byla použita technika ozáření celého mozku s šetřením hippokampu a ve které nedošlo v období 1–2 měsíců po radiotherapii k žádnému výpadku vlasů [14]. V jiné studii s radiotherapií primárních mozkových nádorů s šetřením křtice bylo popsáno riziko vzniku akutní alopecie u dávky 16 Gy na oblast křtice 49 %, u dávky 30 Gy pak bylo toto riziko 80 %, přesto však u 87 % pacientů došlo po 6 měsících od ukončení léčby k uspokojivému narůstání vlasů [15].

Abnormální růst vlasů, hirsutizmus, hypertrichóza

Hypertrichózu, zvláště v obličeji, příp. i hirsutizmus působí typicky léčba s kortikosteroidy. Hirsutizmus byl ale popsán také u EGFR inhibitorů, u kterých je popisován i abnormální růst vlasů, bývá pozorována trichomegalie, nadměrná



Obr. 5. Trichomegalie při terapii inhibitory EGFR (foto H. Jedličková, archiv Dermatovenerologického oddělení, FN Brno).

délka a kroucení řas i obočí (obr. 5), i když zároveň může docházet k prořídnutí křtice. Změna barvy vlasů a kudrnacení byla popsána u sunitinibu, pazopanibu, EGFR inhibitorů, BRAF inhibitorů, inhibitorů Brutonovy tyrozin kinázy a také při léčbě s anti-CTLA-4 a anti-PD-1/PD-L1 [4,16,17].

Terapie alopecie

Výhled alopecie je deprimující zvláště pro ženy, pro které znamená ztrátu atraktivity a sebevědomí, prohlubuje depresi z vážné diagnózy, nese společenské stigma onkologického onemocnění. I řada mužů pociťuje nepříznivý dopad ztráty vlasů – cítí se zranitelnější a infantilní. Jen malá část pacientů vnímá ztrátu vlasů jako nutné zlo v cestě za vyléčením [10]. Léčba alopecie v současnosti má bohužel jen omezené možnosti.

Podpůrná opatření

Je důležité s pacienty prodiskutovat hrozící ztrátu vlasů ještě před zahájením onkologické léčby a s ohledem na její charakter a připravit je i na možnost případné ztráty trvalé. Před zahájením chemoterapie není vhodné vlasy odbarvovat, kulmovat a používat trvalou, protože tyto úpravy narušují strukturu vlasu a poškození může být výraznější. K mytí je vhodné používat šetrné dětské šampony. Doporučuje se před chemoterapií s předpokládanou ztrátou vlasů ostříhat vlasy na krátko, aby rozdíl

nebyl pro okolí tak nápadný a výpadek byl méně technicky a psychicky zatěžující. Vhodné je již s předstihem doporučit pacientkám specializovanou prodejnu paruk, aby si vybraly svůj přirozený odstín a střih. Paruky se mohou doplňovat nebo nahrazovat šátky, klobouky apod.

Fyzikální terapie

Ochlazení pokožky křtice snižuje krevní průtok kůží asi o 20 %, tím se snižuje expozice vlasové cibulky cytostatiku, jeho vstřebání do folikulu a zpomaluje se metabolická aktivita folikulu [4]. Jedná se tedy o princip ochrany využívaný i v případě prevence mukozitidy dutiny ústní především při krátké aplikaci vysokodávkovaného melfalanu u transplantací krvetvorných buněk [18]. K dispozici jsou v současnosti chladicí systémy DigniCap a Paxman a dále manuální chladicí čepičky, na které se ještě nasazuje izolační pokrývka. Systémy s chladicím roztokem mohou být použity u dvou pacientek zároveň, lépe udržují teplotu v požadovaném rozmezí. Manuální čepičky se chladí v mrazničce, po prohřátí při použití se vyměňují a teplota tak výrazně kolísá. Teplota chlazení by měla být pod 22 °C, někteří autoři doporučují pod 15 °C [7]. Nutné je začít chlazení již 0,5 hod před začátkem chemoterapie a pokračovat dle jejího typu ještě další 1,5–2 hod po ukončení. Metoda tedy není vhodná pro režimy trvajících více hodin, dále není vhodná u onkologických onemocnění

s velkým množstvím cirkulujících nádorových buněk (leukemie, lymfomy), kontrindikována je u onemocnění z chladových aglutininů a kryoglobulinemie. Nežádoucími účinky jsou pocit chladu, bolest hlavy, pocit těžké hlavy, bolest pokožky, migrény, chladová kopřivka. Ve většině případů jsou tyto nežádoucí účinky zvládnutelné. Riziko možného metastatického postižení kůže se ukazuje jako velmi nízké [19]. Efekt se hodnotí obtížně vzhledem k různým typům protokolů chemoterapie, metodice chlazení i cílovým hodnocením charakteristikám. Relativně nejlepší výsledky a nejvíce zkušeností jsou s chlazením pokožky hlavy během aplikace antracyklinů a taxanů u karcinomu prsu, ale použití je možné i u dalších solidních malignit. Chlazení také zřejmě snižuje pravděpodobnost trvalé alopecie u režimů s cyklofosfamidem a docetaxelem [5]. Ve studii SCALP u žen s karcinomem prsu stadia I–II léčených chemoterapií s taxany, antracykliny nebo oběma byla úspěšná ochrana před alopecií (ztráta vlasů do 50 %) pozorována v případě chlazení u 50,5 % žen, s obecně horšími výsledky (16 %) při léčbě zahrnující antracykliny [20]. V jiné recentní studii u 131 pacientek byla ztráta vlasů do intenzity méně než 50 % pozorována v případě zajištění chlazení u 71 % pacientek léčených taxany nebo taxany s antracykliny [21]. Obecně metoda chlazení kůže zabrání totální alopecii přibližně u 50–80 % pacientek, u většiny dosáhne stupeň poškození hodnoty 0–2 na škále dle Deanové [1,22,23]. Výbor České onkologické společnosti (ČOS) ve svém stanovisku ze dne 26. 6. 2018 v závěru uvádí: „Chlazení hlavy během chemoterapie je bezpečnou a relativně účinnou metodou k prevenci alopecie u pacientů léčených chemoterapií. Celkový výsledek onkologické léčby není ovlivněn. Tato léčba není široce dostupná a její provozování klade zvýšené organizační, personální a časové nároky na provoz onkologického stacionáře. Z těchto důvodů ČOS doporučuje aplikaci chlazení hlavy v režimu nadstandardní péče. Nedostupnost této metody rozhodně nesmí vést k nedoporučení nebo odkladu indikované chemoterapie“ [24]. Metodu nehradí pojišťovna, v současnosti je k dis-

pozici na několika málo onkologických pracovištích v ČR.

Farmakologická terapie

Ve fázích zkoušek a studií jsou snahy například o ovlivnění výpadku vlasu ochrannou folikulu nebo zastavením vlasového cyklu, v případě radioterapií indukované alopecie byl zkoušen i botulotoxin [8]. Nejčastěji se doporučuje minoxidil jako přípravek používaný u androgenní alopecie, který prodlužuje anagenní fázi vlasového cyklu a zabraňuje miniaturizaci folikulu. Zdá se, že účinek na alopecii indukovanou chemoterapií nemá, vlasy ale při minoxidilu pomaleji vypadávají a rychleji zarůstají [7]. Kalcitriol, metabolit vitamínu D, který se využívá v léčbě psoriázy, měl ochranný efekt na vlasový výpadek u krys, u člověka se však efekt zatím neprokázal [7]. Latanoprost a bimatoprost jsou prostaglandiny primárně používané v terapii glaukomu. Bimatoprost 0,03% v očních kapkách nebo gelu je také schválen v několika zemích k léčbě hypotrichózy očních řas a ve studii Glasera et al byl po chemoterapii pozorován efekt zlepšení po 4 měsících léčby s bimatoprostem u 37,5 vs. 16 % pacientů v případě užívání pouze vehikula [25]. Na zvířecích modelech se zkoumala také účinnost alfa-tokoferolu, topického cyklosporinu, interleukinu-1, inhibitorů cyklin dependentních kináz, růstových faktorů fibroblastů, keratocytů, epidermálního růstového faktoru a řady dalších [7,10].

Chirurgická terapie

Individuálně je možno uvažovat i o transplantaci vlasů či plastické rekonstrukci především při poškození v souvislosti s radioterapií [8].

Závěr

Alopecie patří mezi klasické nežádoucí účinky onkologické terapie, která s ohledem na svůj charakter může poškodit vlas reverzibilně i ireverzibilně. Mechanizmy poškození vlasu sahají od toxického akutního i chronického poškození dělicích se buněk vlasové matrix přes hormonální ovlivnění růstu a maturace až k imunitním vlivům molekul cílené léčby a imunoterapie. Existují možnosti fyzikální i farmakologické terapie, které čas-

tečně umožní nepříznivý dopad onkologické léčby redukovat, nicméně jejich účinnost a dostupnost v běžné praxi je limitována. Ačkoli je ve většině případů ztráta vlasů nebolestivá a dočasná, je často nemocnými hodnocena jako nejvýznamnější nežádoucí účinek onkologické léčby, je proto vhodné hledat a zdokonalovat stávající postupy prevence a léčby ztráty vlasů a možnosti cílené ochrany vlasového folikulu.

Literatura

1. Dean JC, Salmon SE, Griffith KS. Prevention of doxorubicin-induced hair loss with scalp hypothermia. *N Engl J Med* 1979; 301(26): 1427–1429. doi: 10.1056/NEJM197912273012605.
2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2017. [online]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
3. World Health Organization. (1979). WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization. [online]. Available from: www.who.int/iris/handle/10665/37200.
4. Freitas-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S et al. CME Part 1: Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(5): 1179–1196. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.055.
5. Breed WP, Van den Hurk CJ, Peerbooms M. Presentation, impact and prevention of chemotherapy-induced hair loss: scalp cooling potentials and limitations. *Expert Rev Dermatol* 2011; 6(1): 109–125. doi: 10.1586/edm.10.76.
6. Aday KA, Inamadar AC, Palit A et al. Light microscopy of the hair: a simple tool to “untangle” hair disorders. *Int J Trichol* 2011; 3: 46–56. doi: 10.4103/0974-7753.82124.
7. Rugo S, Lacouture ME, Payne AS. Chemotherapy-induced alopecia. [online]. Available from: <https://www.upToDate.com/contents/chemotherapy-induced-alpecia>.
8. Freitas-Martinez A, Shapiro J, van den Hurk C et al. CME Part 2: Hair disorders in cancer survivors. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(5): 1199–1213. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.056.
9. Kang D, Kim IR, Choi EK et al. Permanent chemotherapy-induced alopecia in patients with breast cancer: a 3-year prospective cohort study. *Oncologist* 2019; 24(3): 414–420. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0184.
10. Chon SY, Champion RW, Geddes ER et al. Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(1): 37–47. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.026.
11. Ali SY, Singh G. Radiation-induced alopecia. *Int J Trichology* 2010; 2(2): 118–119. doi: 10.4103/0974-7753.77528.
12. Malkinson FD, Keane JT. Radiobiology of the skin: review of some effects on epidermis and hair. *J Invest Dermatol* 1981; 77(1): 133–138. doi: 10.1111/1523-1747.ep12479347.
13. Hynková L, Šlampa P, Jančálek R. Radioterapie v léčbě mozkových metastáz. *Neurol pro praxi* 2016; 17(5): 293–297.
14. Mahadevan A, Sampson C, LaRosa S et al. Dosimetric analysis of the alopecia reventing effect of hippocampus sparing whole brain radiation therapy. *Radiat Oncol* 2015; 10: 245. doi: 10.1186/s13014-015-0555-9.
15. Scocciati S, Simontacchi G, Talamonti C et al. Scalp-sparing radiotherapy to minimize alopecia in patients with primary brain cancer. *The Green Journal*. [online].

Available from: [www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(17\)31080-0/pdf](http://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(17)31080-0/pdf).

16. Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F et al. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol* 2003; 42(4): 345–346. doi: 10.1080/02841860310006038.
17. Zheng H, Zhang H, Zhang T et al. Trichomegaly and scalp hair changes following treatment with erlotinib in pulmonary adenocarcinoma patients: a case report and literature review. *Exp Ther Med* 2016; 12(3): 1287–1292. doi: 10.3892/etm.2016.3460.
18. Vokurka S. Mukozitida dutiny ústní a gastrointestinálního traktu u pacientů po chemoterapii – aktuální přehled. *Klin Onkol* 2007; 20(1): 23–28.
19. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 163(2): 199–205. doi: 10.1007/s10549-017-4185-9.
20. Nangia J, Wang T, Osborne C et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: the SCALP randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317(6): 596–605. doi: 10.1001/jama.2016.20939.
21. Vasconcelos I, Wiesske A, Schoenegg W. Scalp cooling successfully prevents alopecia in breast cancer patients undergoing anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Breast* 2018; 40: 1–3. doi: 10.1016/j.breast.2018.04.012.
22. Friedrichs K, Carstensen MH. Successful reduction of alopecia induced by anthracycline and taxane containing adjuvant chemotherapy in breast cancer – clinical evaluation of sensor-controlled scalp cooling. *Springerplus* 2014; 3: 500. doi: 10.1186/2193-1801-3-500.
23. Rugo HS, Klein P, Melin SA et al. Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 2017; 317(6): 606–614. doi: 10.1001/jama.2016.21038.
24. Büchler T. Chlazení hlavy během chemoterapie jako prevence alopecie. Stanovisko České onkologické společnosti. Příloha zápisu ze schůze výboru ČOS ČLS J.E.P. ze dne 26.6.2018. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/ceska-onkologicka-spolecnost-cls-jep/stanoviska-cos/priority-a-stanoviska-cos/chlazení-hlavy-behen-chemoterapie-jako-prevence-alopecie-stanovisko-ceske-onkolo/>.
25. Glaser DA, Hossain P, Perkins W et al. Long-term safety and efficacy of bimatoprost solution 0,03% application to the eyelid margin for the treatment of idiopathic and chemotherapy-induced eyelash hypotrichosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2015; 172(5): 1384–1394. doi: 10.1111/bjd.13443.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 15. 10. 2019 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Má amygdalin své místo v integrativní protinádorové léčbě?

Can Amygdalin Provide any Benefit in Integrative Anticancer Treatment?

Třísková A., Rudá-Kučerová J.

Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Amygdalin je přírodní sloučenina, která se nachází především v semenech ovocných stromů. V lidském těle je postupně hydrolyzován až na benzaldehyd, glukózu a kyanid, který je považován za účinnou látku amygdalinu. Semisyntetická forma amygdalinu je známa pod komerčním názvem Laetrile® nebo jako vitamin B17. **Cíl:** Cílem této přehledové práce je poskytnout ucelený obraz o výsledcích studií, které se věnují potenciálnímu léčebnému účinku amygdalinu v onkologii. Preklinické studie poskytují informace především o mechanismech účinku *in vitro*, *in vivo* a toxicitě. V nedávných studiích *in vitro* byla prokázána aktivita na úrovni buněčného cyklu, apoptózy a syntézy COX-2, iNOS, E-cadherinu a integrinů $\beta 1$, $\beta 4$. Preklinické studie *in vivo* však zaznamenaly slabý, nebo žádný efekt. Naopak existenci protinádorových účinků amygdalinu popisuje množství případových studií *in vivo*, avšak pozitivní efekt léčby amygdalinem nebyl potvrzen klinickými studiemi. Ty existují dosud pouze dvě a jsou téměř 40 let staré. Zabývaly se především bezpečností amygdalinu podávaného perorálně i intravenózně. Ačkoliv tyto klinické studie neprokázaly na 178 léčených onkologických pacientech žádný efekt, amygdalin se dnes dostává znovu do popředí zájmu vědců i pacientů. Výsledky posledních studií *in vitro* jsou optimistické a současné poznatky přisuzují amygdalinu jistý onkopreventivní efekt, jehož zhodnocení však vyžaduje potvrzení dalšími studiemi *in vivo* a klinickým hodnocením. Vzhledem k jeho nepřesvědčivým účinkům a prokazatelné toxicitě nelze jeho používání jako podpůrného přípravku v onkologii doporučit.

Klíčová slova

amygdalin – nádorová onemocnění – nežádoucí účinky – toxicita

Summary

Background: Amygdalin is a natural compound primarily found in seeds of fruit trees. In the human body, it is hydrolyzed to benzaldehyde, glucose, and cyanide, which is considered the active component of amygdalin. The semi-synthetic form of amygdalin is known under the commercial name Laetrile® or as vitamin B17. **Purpose:** This review aims to provide a comprehensive overview of studies that evaluated the potential therapeutic effects of amygdalin in oncology. Preclinical studies provided information about the mechanisms of action of amygdalin *in vitro* and *in vivo* and its toxicity. Recent *in vitro* studies demonstrated the effects of amygdalin on the cell cycle, apoptosis, and synthesis of cyclooxygenase-2, inducible nitric oxide synthase, E-cadherin, and integrins $\beta 1$ and $\beta 4$. However, amygdalin exhibited no or low treatment efficiency in preclinical *in vivo* studies. Conversely, many case studies describe the anti-tumor effects of amygdalin, but these have not been confirmed in clinical trials. Only two clinical studies published almost 40 years ago focused on the safety of amygdalin administered orally and intravenously. Although these studies reported that amygdalin had no benefit in 178 cancer patients, this compound has recently come to the attention of both scientists and patients. The results of recent *in vitro* studies are promising and indicate that amygdalin has an oncopreventive effect, although this must be confirmed by *in vivo* studies and clinical trials. Considering its proven toxicity and unconvincing clinical effects, amygdalin cannot currently be recommended to oncology patients as a supportive treatment.

Key words

amygdalin – cancer – adverse effects – toxicity

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Farmakologický výzkum v oblasti farmakokinetiky, neuropsychofarmakologie a onkologie“ číslo MUNI/A/1550/2018 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytl MŠMT v roce 2019.

This publication was written at Masaryk university as part of the project „Pharmacological research in the field of pharmacokinetics, neuropsychopharmacology and oncology“ number MUNI/A/1550/2018 with the support of the Specific University Research Grant, as provided by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic in the year 2019.

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

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

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

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



doc. PharmDr. Jana Rudá-Kučerová,
Ph.D.

Farmakologický ústav

LF MU

Kamenice 5

625 00 Brno

e-mail: jkucer@med.muni.cz

Přijato/Accepted: 12. 8. 2019

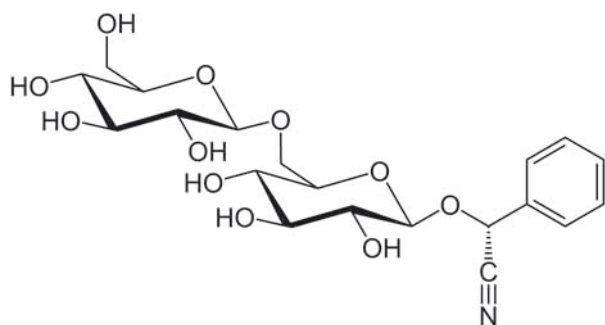
doi: 10.14735/amko2019360

Úvod

Amygdalin představuje jeden z přírodních kyanogenních glykosidů původně izolovaný z jader hořkých mandlí (*Prunus dulcis*) v 30. letech 19. století. Jedná se o široce rozšířenou sloučeninu s molekulárním vzorcem $C_{20}H_{27}NO_{11}$ nacházející se především v semenech meruněk, jablek, třešní, broskví a švestek. Chemickou strukturou jde o D-mandelonitril- β -D-glukosid-6- β -glukosid (obr. 1) [1–3]. Za aktivní formu amygdalinu je považována pravotočivá konfigurace (R-amygdalin), zatímco levotočivý S-izomer, který se v přírodě nevyskytuje, je považován za inaktivní [4].

Amygdalin je v těle postupně enzymaticky hydrolyzován na benzaldehyd, dvě molekuly glukózy a kyanovodík (HCN), který je pro tělo toxický [5,6].

Amygdalin je často zaměňován se svou semisyntetickou formou (laevomandelonitril), komerčně pojmenovanou „Laetrile®“, nebo je též známý pod pojmem vitamin B17, ačkoli se o vitamin nejedná [3]. Modifikovaná forma amygdalinu byla poprvé vytvořena Krebsem ml. v roce 1952, který mandelonitril s jednou navázanou molekulou glukózy pojmenoval laetrile, název vznikl spojením slov *laevorotatory* a *mandelonitrile* [7,8]. Milníky v historii výzkumu a používání amygdalinu shrnuje tab. 1.



Obr. 1. Chemická struktura amygdalinu [2].

Tab. 1. Stručný přehled historie amygdalinu.

30. léta 19. století	izolován amygdalin (Robiquet & Boutron – Charland)	[41]
1837	popřeny chemické vlastnosti amygdalinu (Liebig & Wohler)	[42]
1845	první použití v protinádorové léčbě v Rusku	[43]
20. léta 20. století	první perorální aplikace v protinádorové léčbě v USA	[44]
1952	syntetizován laetrile (Ernst T. Krebs ml.)	[7,8,42]
70. léta 20. století	častěji užíván v protinádorové léčbě (do roku 1978 bylo léčeno 70 tisíc pacientů v USA)	[45]
70. léta 20. století	hodnocení kvality perorální i parenterální formy amygdalinu vyráběných v Mexiku – neodpovídají standardům (několik ampulek viditelně mikrobiálně kontaminovaných)	[46]
konec 70. let 20. století	zákaz dovozu amygdalinu do USA (nicméně amygdalin zůstává legální ve 23 státech USA pro terminálně nemocné pacienty)	[47]
1981–1982	I. a II. fáze klinické studie	[36,37]

Amygdalin je už dlouho znám a využíván tradiční čínskou medicínou pro své expektorační a protinádorové účinky [9]. V posledních dvou desetiletích je alternativní medicína více vyhledávána pacienty [10], nejrozšířenější praktikou je užívání přírodních produktů. V USA má až 80 % onkologických pacientů zkušenosti s alternativní medicínou [11], v Evropě více než 50 % onkologických pacientů využívá alternativní medicínu buď v kombinaci, nebo i místo konvenční terapie. O možnostech alternativní medicíny se pacienti nejčastěji dozvídají od rodinných příslušníků, přátel, ale čím dál více i ze zdrojů z internetu [12]. Amygdalin bývá pacienty užíván v kombinaci s urinerapií, metabolickou terapií či intravenózní aplikací β glukosidázy [5].

Ve studiích byly prokázány antitumorigenní a antiastmatické účinky amygdalinu, dále působí antiaterogenně, protizánětlivě, antiulcerózně, také inhibuje renální intersticiální a plicní fibrózu. Tradiční medicínou je používán k léčbě astmatu, bronchitidy, emfyzému, lepry, kolorektálního karcinomu a vitiliga [5,13].

Předpokládaný mechanismus účinku

Samotný amygdalin není po perorálním podání ze střeva vstřebáván, ale rozkládá se dvěma odlišnými cestami v tenkém a tlustém střevě. V proximálním jejunu je amygdalin enzymaticky hydrolyzován β (1,6) glukosidázou na glukózu a prunasin (D-mandelonitril- β -D-glukosid), který je v nezměněné podobě transportován do krevního řečiště aktivním Na^+ dependentním monosacharidovým transportérem SGLT1 (sodium-glucose co-transporter 1) [14,15]. Absorbovaný prunasin je z těla vylučován ledvinami [16]. Prunasin, který zůstává v gastrointestinálním traktu, je degradován β glukosidázou na mandelonitril. Mandelonitril je velmi nestabilní sloučenina, a proto může být buď ve střevě hydroxylován na hydroxymandelonitril, který prochází střevní stěnou, nebo může disociovat na benzaldehyd a kyanid, který je považován za účinnou látku amygdalinu [17]. V tlustém střevě je amygdalin úplně hydrolyzován bakteriální mikroflórou na benzaldehyd, glukózu a kyanid [14]. Kyanid snadno prochází střevní stěnou

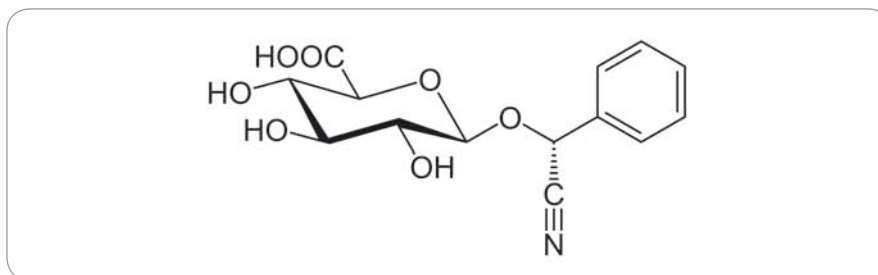
a dosahuje maximální hladiny v krvi během 1,5–2 hodin. Dále je pomocí rhodanázy (thiosulfát sulfurtransferáza) a 3-merkaptopyruvát sulfurtransferázy rychle přeměněn na thiokyanát (SCN^-), který je vylučován ledvinami. Tyto enzymy nejsou v buňkách rozloženy homogenně. 3-merkaptopyruvát sulfurtransferáza se nachází z větší části v cytoplasmě, ale i v mitochondriích, zatímco rhodanáza je přítomna pouze v mitochondriích [18].

Mechanismy účinku amygdalinu prokázané *in vitro*

In vitro studie prokázaly indukci apoptózy v lidských nádorových buňkách prsu. Na základě měření hladiny Bcl-2, Bcl-2 associated x protein (Bax), rozštěpené poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP) a prokaspázy-3 v triple-negative breast cancers (TNBC Hs578T) buňkách bylo dokázáno, že amygdalin zvyšuje expresi proapoptického proteinu Bax a hladinu rozštěpeného PARP, dále snižuje expresi antiapoptického proteinu Bcl-2 a hladinu prokaspázy-3. Amygdalin také působí fosforylaci proapoptické signální molekuly p38 mitogenem aktivované proteinové kinázy (p38 MAPK), čímž ji aktivuje (Pp38 MAPK) [19]. Stejný mechanismus indukce programované buněčné smrti byl prokázán i v kultuře lidských prostatických nádorových buněk a v kultuře HeLa buněk [20,21].

Amygdalin ovlivňuje buněčný cyklus, jeho efekt se liší v závislosti na typu buněčné linie a době užívání. Dále snižuje hladinu proteinů zodpovědných za přechod mezi jednotlivými fázemi, čím brání proliferaci buněk. Krátkodobá aplikace podle studií vedla ke zvýšení počtu nádorových buněk močového měchýře UMUC-3 a TCCSUP ve fázi G0/G1 a snížení nádorových buněk v S fázi. Naopak u nádorových buněk močového měchýře RT112 došlo po krátkodobé aplikaci k nárůstu počtu buněk v S fázi a snížení počtu buněk v G2/M fázi [22].

Mezi další pozitivní účinky amygdalinu patří protizánětlivý a analgetický efekt, který je založen na zásahu do metabolismu kyseliny arachidonové na úrovni indukovatelné cyklooxygenázy (COX-2), která je v buňkách exprimována pouze v reakci na zánětlivé signály, jako jsou např. prozánětlivé cytokiny, lipo-



Obr. 2. Chemická struktura laetrile [2].

polysacharid nebo bakteriální endotoxin. Je prokázáno, že amygdalin inhibuje v myších mikroglích vystavených lipopolysacharidu expresi COX-2, což vede k potlačení syntézy prostaglandinu E_2 , hlavního metabolitu COX-2. Aktivita COX-2 úzce souvisí s radikálem NO, který vzniká pomocí NO-syntázy, jejíž expresi inducibilní formy (iNOS) inhibuje amygdalin, a tím nepřímo potlačuje tvorbu prostaglandinu E_2 (PGE_2) [13].

Antimetastatické a antiproliferační účinky amygdalinu byly zkoumány na vysoce metastatických buňkách plicního nádoru. Amygdalin pozitivně ovlivňuje expresi E-cadherinu, jehož ztráta by vedla k uvolnění spojů s okolními buňkami a snadnější migraci bazální membránou. Dále snižuje expresi integrinu $\beta 1$ a $\beta 4$, která je charakteristická pro metastatické buňky. $\beta 1$ a $\beta 4$ integriny mohou například aktivovat fokální adhezivní kinázu (FAK), a tím následně zvýšit hladinu β -cateninu, který podporuje růst buňky a syntézu proteinů zodpovědných za buněčný pohyb. Dále může $\beta 1$ integrin aktivovat kinázu spojenou s integriny (ILK) a spustit tak Akt-mTOR signální dráhu (aktivace proteinové kinázy mTOR (mammalian target of rapamycin)), která ovlivňuje další osudy buňky na úrovni apoptózy, adheze a proliferace buněk [23].

Po užití amygdalinu byla dokumentována nižší hladina transformujícího růstového faktoru β a růstového faktoru pojivové tkáně v ltvých buňkách v játrech a na tomto podkladě byl amygdalinu připsán antifibrotický účinek [24].

Preklinické hodnocení protinádorového účinku amygdalinu

Preklinické zkoumání potenciálního protinádorového účinku amygdalinu využilo

buňky z kultivovaných lidských nádorových linií i buňky z nádorových modelů. Byla zjišťována protinádorová aktivita samotného amygdalinu, jeho účinnost v kombinaci s jinými látkami a míra toxicity. Ve dvou studiích byly myším a potkanům transplantovány různé hlodavčí tumory (osteogenní sarkom, melanom, leukemie, karcinom plic a karcinosarkom) a následně jim byl intraperitoneálně aplikován amygdalin samotný nebo v kombinaci s β glukosidázou. V žádných z testovaných solidních nádorů ani leukemií nebyla zaznamenána protinádorová aktivita amygdalinu, také nebylo pozorováno žádné statisticky významné prodloužení života zvířat [25,26]. Podobné výsledky byly zaznamenány v jiné studii na lidských nádorových buňkách prsu a tlustého střeva implantovaných do myší [27]. Na myších nádorech (B16 melanom a BW5147 leukemie) nebyla při parenterálním podávání pozorována žádná protinádorová účinnost amygdalinu [28]. Stock et al zveřejnili shodné výsledky pro tytéž transplantabilní nádory potkanů jako jejich předchůdci (Wodinsky a Swinarski, 1975 [25]; Laster and Schabel, 1975 [26]), protinádorový efekt amygdalinu nebyl prokázán ani u DMBA-indukovaného potkaního karcinomu prsu [29].

Naopak v roce 1978 byla na myším adenokarcinomu prsu prokázána protinádorová aktivita amygdalinu podávaného v kombinaci s vitamínem A a enzymy [30]. V další studii vyzpozorovali po intraperitoneální aplikaci slabě inhibující efekt amygdalinu na růst HeLa buněk implantovaných myším [21]. Detailní přehled preklinických studií a jejich výsledků uvádí tab. 2.

Klinické studie protinádorové účinnosti amygdalinu

Od 2. poloviny 20. století bylo publikováno mnoho případových studií o pozi-

Tab. 2. Přehled vybraných studií *in vivo* a jejich výsledky.

Testované nádory	Dávka	Výsledky	
čtyři transplantabilní nádory hlodavců (L1210 leukemie, P388 lymfocytární leukemie, B16 melanom a Walkerův 256 karcinosarkom)	neuveдена	žádná protinádorová aktivita amygdalinu, zvýšení toxicity v kombinaci s β glukosidázou	[25]
tři transplantabilní nádory hlodavců (Ridgway osteogenní sarkom, Lewisův karcinom plic a P388 leukemie)	LD 20	bez protinádorové aktivity	[26]
lidský nádor prsu a tlustého střeva implantovaný myším – xenograft	neuveдена	neúčinný	[27]
myší B16 melanom a BW5147 leukemie	50–5 000 mg/kg parenterálně	neefektivní léčba	[28]
DMBA-indukovaný potkaní karcinom prsu a transplantabilní nádory: sarkom 180, plasma cell tumor LPC-1, leukemie L1210, Mecca lymfosarkom, Ridgway osteogenní sarkom, sarkom T241, karcinom prsu E0771, Taper nádor jater, Ehrlich karcinom a Walkerův karcinosarkom 256	1 000 mg/kg/den	neefektivní léčba	[22]
myší adenokarcinom prsu	neuveдена	neefektivní léčba samotného amygdalinu, zvýšená protinádorová aktivita amygdalinu (i.m.) v kombinaci s vitamínem A (p.o.) a enzymů aplikovaných do okolí nádoru	[30]
lidské nádorové buňky děložního čípku (HeLa) implantované myším – xenograft	300 mg/kg intraperitoneálně po dobu 14 dnů	slabá inhibice růstu nádoru	[21]

i.m. – intramuskulárně, p.o. – perorálně

tivních účincích amygdalinu, ale klinické studie existují doposud pouze dvě, a to z let 1981 a 1982, které nepotvrdily očekávaný protinádorový efekt amygdalinu.

V případové studii publikované v roce 1962 bylo sledováno 10 osob s odlišnými neoperabilními nádory a vzdálenými metastázami. Osobám byl podáván 1 g amygdalinu intravenózně po dobu 4–43 týdnů. U všech 10 pacientů byla zaznamenána úleva od bolesti a u 8 z nich možná regrese maligních lézí [31]. V jiné studii na Filipínách popsal Navarro po podávání 0,1–0,5 g/den amygdalinu (intravenózně a perorálně) prodloužené přežití u pacientů s nádorem [32,33]. V další studii vedlo podávání 0,1–1 g/den amygdalinu k subjektivnímu zlepšení u 21 pacientů s nádorovým onemocněním ze 30 sledovaných a u 5 z nich došlo k regresi onemocnění [34]. V roce 1966 byla publikována studie, ve které bylo léčeno 150 osob v terminálním stadiu rakoviny 0,1–1 g/den amygdalinu

a u 21 % byla sledována regrese tumoru nebo zastavení růstu nádoru [35].

Během fáze I klinického testování bylo na 6 pacientech s pokročilým stavem rakoviny stanoveno bezpečné dávkování a program pro intravenózní a perorální podávání amygdalinu. Intravenózně aplikované množství 4,5 g/m²/den po dobu 21 dnů nevedlo k detekovatelnému zvýšení kyanidu v krvi ani k žádnému z projevů toxicity. Po intravenózním podání byl amygdalin velmi rychle vylučován ledvinami v nezměněné formě. Naopak perorální podávání 0,5 g amygdalinu 3× denně vedlo k signifikantnímu zvýšení hladiny kyanidu v krvi na 2,1 μ g/ml. Při tomto denním dávkování nebyly zaznamenány žádné známky toxicity [36].

Fáze II klinického testování se účastnilo 178 pacientů s různými nádorovými onemocněními (především nádory prsu, plic a tlustého střeva), pro které nebyly další standardní postupy léčby považo-

vány za účinné. Účastníci nesměli být minimálně 1 měsíc před studií léčeni formou chemoterapie ani radioterapie, přičemž třetina pacientů nepodstoupila před studií žádnou z konvenčních terapií. Počty jednotlivých typů nádorů, jejich předešlou terapii a dávku amygdalinu podávaného během studie prezentuje tab. 3. Amygdalin byl pravidelně podáván společně s vitaminy a pankreatickými enzymy. Dávkovací schéma léčby je shrnuto v tab. 4. Během studie byla dodržována speciální dieta s omezením kofeinu, cukru, vajec, masa a alkoholu. Celkem 165 pacientů bylo léčeno standardními dávkami amygdalinu, nejprve racemickou směsí 4,5 g/m²/den po dobu 3 týdnů, poté perorálně po dobu 7 týdnů R-epimerem o dávce 0,5 g 3× denně. Zbývajících 14 testovaných bylo léčeno vyššími dávkami amygdalinu (i.v. 7 g/m²/den, p.o. 0,5 g 4× denně) i vitamínů. Studii dokončilo 175 pacientů, přičemž pouze 1 částečně

splňoval kritéria účinnosti. Jednalo se o pacienta s nádorem žaludku s metastázami do krčních lymfatických uzlin, u kterého byla pozorována částečná odezva po dobu 10 týdnů při léčbě amygdalinem. U 54 % účastníků byla pozorována zjevná progresse onemocnění po ukončení intravenózní aplikace amygdalinu a u všech testovaných byla zaznamenána progresse onemocnění po 7 měsících po ukončení intravenózní aplikace. Při léčbě amygdalinem nebyl pozorován žádný podstatný přínos z hlediska vyléčení, stabilizace nebo zlepšení stavu nemoci či prodloužení délky života [37].

Nežádoucí účinky a toxicita zaznamenané v klinických hodnoceních

Nežádoucí účinky se vyskytují převážně v souvislosti s perorálním užitím amygdalinu a souvisí s hladinou kyanidu v krvi. Mezi nežádoucí účinky popsané v klinických studiích patří bolesti hlavy, závratě, nauzea, zvracení, dermatitida [37], horečka, posturální hypotenze [36]. V případových studiích byly popsány další nežádoucí účinky – zmatenost, cyanóza, ptóza, poškození jater, ataxická neuropatie, ve vzácných případech kóma až smrt. Tyto nežádoucí účinky mohou být zesíleny současným podáváním amygdalinu s ovocem a zeleninou obsahujícím β glukosidázu (např. celer, broskve, fazole, mrkev) [38]. Vysoké dávky vitamínu C (více než 3 g/den) *per os* podporují hyd-

Tab. 3. Zastoupení pacientů s jednotlivými nádory a jejich terapií před studií [37].

Typ nádoru	Standardní dávka	Vysoká dávka	Všichni pacienti
kolorektální karcinom	44	14	58
karcinom plic	30	0	30
karcinom prsu	21	0	21
melanom	15	0	15
sarkom	10	0	10
karcinom pankreatu	8	0	8
karcinom žaludku	7	0	7
karcinom ledvin	6	0	6
lymfom	5	0	5
ovariální karcinom	4	0	4
jiné	14	0	14
s předešlou radioterapií	72	0	72
bez předešlé radioterapie	92	14	106
s předešlou chemoterapií	109	9	118
bez předešlé chemoterapie	55	5	60

rolýzu amygdalinu ve střevě a potencují nežádoucí účinky amygdalinu [39].

Amygdalin může způsobit akutní i systémovou toxicitu. Experimenty akutní toxicity prokázaly po perorálním podání amygdalinu silnější toxicitu než po podání intravenózním, kdy je amygdalin velmi omezeně hydrolyzován a hladina kyanidu v krvi je velice nízká až neměřitelná. Mezi klinické projevy toxicity

patří bolest hlavy, tachykardie, zmatenost, slabost, cyanóza, kóma, křeče, arytmie. Toxicita může vést k oběhovému a dechovému selhání, srdeční zástavě. U lidí se maximální toxická dávka pohybuje v rozmezí 0,5–3 g/kg váhy člověka. Systémová toxicita se objevuje po půl měsíci podávání 4 g/den *per os* a po 1 měsíci podávání stejného množství amygdalinu intravenózně. Dřívější

Tab. 4. Léčebný program amygdalinu ve studii [37].

Dávkovací schéma léčby	Standardní dávka	Vysoká dávka
amygdalin		
intravenózně RS amygdalin	4,5 g/m ² /den po dobu 3 týdnů	7 g/m ² /den po dobu 3 týdnů
perorálně R amygdalin	0,5 g 3× denně po dobu 7 týdnů	0,5 g 4× denně po dobu 7 týdnů
vitamíny		
A	25 tisíc jednotek/den	100 tisíc jednotek/den
C	2 g/den	10 g/den
E	400 jednotek/den	1 200 jednotek/den
B komplex a minerály	1 kapsle/den	1 kapsle/den
pankreatické enzymy	12 tablet/den	12 tablet/den

R – R-epimer (pravotočivá konfigurace amygdalinu), RS – racemická směs

toxicita po perorálním podání souvisí se štěpením amygdalinu na toxický kyanid bakteriální mikroflórou, může být doprovázena předčasnými síňovými stahy a změnami na EKG ve vlně T. Snížením dávky *per os* na 0,6–1 g se můžeme vyhnout výše zmíněné toxické reakci [2,5,39].

Závěr

Amygdalin je už dlouho znám a využíván tradiční čínskou medicínou pro své expektorační a protinádorové účinky [9]. V dnešní době získává pozornost ze strany onkologicky nemocných pacientů ubírajících se cestou alternativní terapie a bývá pacienty užíván v kombinaci s urinoterapií, metabolickou terapií či intravenózní aplikací β glukosidázy [5]. Jeho protinádorovou účinnost hodnotily dosud pouze dvě téměř 40 let staré otevřené klinické studie, které neprokázaly žádný efekt [36,37]. Jednadvacáté století přineslo novou vlnu zájmu vědeckých pracovníků o amygdalin a jeho protinádorové účinky na úrovni *in vitro* [3,19–21,40]. V roce 2017 byly pozorovány možné antimutagenní a antirekombinující účinky amygdalinu *in vitro*, tudíž by amygdalin mohl být přisouzen potenciální onkopreventivní efekt [40], jehož zhodnocení však vyžaduje potvrzení dalšími studii. Na základě dostupných výsledků lze shrnout, že terapeutická hodnota amygdalinu nebyla dosud prokázána, a tudíž začlenění amygdalinu do standardní či integrativní léčby není možné. Četné nežádoucí účinky související především s perorálním užitím vyšších dávek amygdalinu a neprokázaný protinádorový efekt staví amygdalin do pozice, v níž pro pacienta převažuje risk nad možným benefitem.

Literatura

- Savic IM, Nikolic VD, Savic-Gajic IM et al. Optimization of technological procedure for amygdalin isolation from plum seeds (*Pruni domesticae* semen). *Front Plant Sci* 2015; 6: 276. doi: 10.3389/fpls.2015.00276.
- Liczbirski P, Bukowska B. Molecular mechanism of amygdalin action *in vitro*: review of the latest research. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2018; 40(3): 212–218. doi: 10.1080/08923973.2018.1441301.
- Zhou C, Qian L, Ma H et al. Enhancement of amygdalin activated with β -D-glucosidase on HepG2 cells proliferation and apoptosis. *Carbohydr Polym* 2012; 90(1): 516–523. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.05.073.
- Milazzo S, Lejeune S, Ernst E. Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence. *Support Care Cancer* 2007; 15(6): 583–595. doi: 10.1007/s00520-006-168-9.
- Song Z, Xu X. Advanced research on anti-tumor effects of amygdalin. *J Can Res Ther* 2014; 10 (Suppl 1): 3–7. doi: 10.4103/0973-1482.139743.
- Suchard JR, Wallace KL, Gerkin RD. Acute cyanide toxicity caused by apricot kernel ingestion. *Ann Emerg Med* 1998; 32(6): 742–744. doi: 10.1016/s0196-0644(98)70077-0.
- Unproven methods of cancer management. *Laetrile*. *CA Cancer J Clin* 1991; 41(3): 187–192. doi: 10.3322/canjclin.41.3.187.
- Milazzo S, Horneber M. Laetrile treatment for cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): CD005476. doi: 10.1002/14651858.CD005476.pub4.
- Milazzo S, Ernst E, Lejeune S et al. Laetrile treatment for cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11): CD005476. doi: 10.1002/14651858.CD005476.pub3.
- Fischer FH, Lewith G, Witt CM et al. High prevalence but limited evidence in complementary and alternative medicine: guidelines for future research. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 46. doi: 10.1186/1472-6882-14-46.
- Saghatchian M, Bihan C, Chenailler C et al. Exploring frontiers: use of complementary and alternative medicine among patients with early-stage breast cancer. *Breast* 2014; 23(3): 279–285. doi: 10.1016/j.breast.2014.01.009.
- Huebner J, Micke O, Muecke R et al. User rate of complementary and alternative medicine (CAM) of patients visiting a counseling facility for CAM of a German comprehensive cancer center. *Anticancer Res* 2014; 34(2): 943–948.
- Chang HK, Yang HY, Lee TH et al. *Armeniaca* semen extract suppresses lipopolysaccharide induced expressions of cyclooxygenase correction of cyclooxygenase. 2 and inducible nitric oxide synthase in mouse BV2 microglial cells. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(3): 449–454. doi: 10.1248/bpb.28.449.
- Strugala GJ, Stahl R, Elsenhans B et al. Small-intestinal transfer mechanism of prunasin, the primary metabolite of the cyanogenic glycoside amygdalin. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14(11): 895–901. doi: 10.1177/096032719501401107.
- Wagner B, Galey WR. Kinetic analysis of hexose transport to determine the mechanism of amygdalin and prunasin absorption in the intestine. *J Appl Toxicol* 2003; 23(5): 371–375. doi: 10.1002/jat.934.
- Rauws AG, Olling M, Timmerman A. The pharmacokinetics of prunasin, a metabolite of amygdalin. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19(8): 851–856. doi: 10.3109/15563658208992518.
- Shim SM, Kwon H. Metabolites of amygdalin under simulated human digestive fluids. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61(8): 770–779. doi: 10.3109/09637481003796314.
- Blaheta RA, Nelson K, Haferkamp A et al. Amygdalin, quackery or cure? *Phytomedicine* 2016; 23(4): 367–376. doi: 10.1016/j.phymed.2016.02.004.
- Lee HM, Moon A. Amygdalin regulates apoptosis and adhesion in Hs578T triple-negative breast cancer cells. *Biomol Ther (Seoul)* 2016; 24(1): 62–66. doi: 10.4062/biomolther.2015.172.
- Chang HK, Shin MS, Yang HY et al. Amygdalin induces apoptosis through regulation of Bax and Bcl-2 expressions in human DU145 and LNCaP prostate cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(8): 1597–1602. doi: 10.1248/bpb.29.1597.
- Chen Y, Ma J, Wang F et al. Amygdalin induces apoptosis in human cervical cancer cell line HeLa cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 25(1): 43–51. doi: 10.3109/08923973.2012.738688.
- Makarevic J, Rutz J, Juengel E et al. Amygdalin blocks bladder cancer cell growth *in vitro* by diminishing cyclin A and cdk2. *PLoS One* 2014; 9(8): e105590. doi: 10.1371/journal.pone.0105590.
- Qian L, Xie B, Wang Y et al. Amygdalin-mediated inhibition of non-small cell lung cancer cell invasion *in vitro*. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(5): 5363–5370.
- Luo H, Li L, Tang J et al. Amygdalin inhibits HSC-T6 cell proliferation and fibrosis through the regulation of TGF- β /CTGF. *Mol Cell Toxicol* 2016; 12(3): 265–271. doi: 10.1007/s13273-016-0031-0.
- Wodinsky I, Swiniarski JK. Antitumor activity of amygdalin MF (NSC-15780) as a single agent and with beta-glucosidase (NSC-128056) on a spectrum of transplantable rodent tumors. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59(5): 939–950.
- Laster WR Jr, Schabel FM Jr. Experimental studies of the antitumor activity of amygdalin MF (NSC-15780) alone and in combination with beta-glucosidase (NSC-128056). *Cancer Chemother Rep* 1975; 59(5): 951–965.
- Ovejera AA, Houchens DP, Barker AD et al. Inactivity of DL-amygdalin against human breast and colon tumor xenografts in athymic (nude) mice. *Cancer Treat Rep* 1978; 62(4): 576–578.
- Hill GJ, Shine TE, Hill HZ et al. Failure of amygdalin to arrest B16 melanoma and BW5147 AKR leukemia. *Cancer Res* 1976; 36(6): 2102–2107.
- Stock CC, Tarnowski GS, Schmid FA et al. Antitumor tests of amygdalin in transplantable animal tumor systems. *J Surg Oncol* 1978; 10(2): 81–88. doi: 10.1002/jso.2930100202.
- Manner HW, DiSanti SJ, Maggio MI et al. Amygdalin, vitamin A and enzyme induced regression of murine mammary adenocarcinomas. *J Manipulative Physiol Ther* 1978; 1(4): 246–248.
- Morrone JA. Chemotherapy of inoperable cancer: preliminary report of 10 cases treated with laetrile. *Exp Med Surg* 1962; 20: 299–308.
- Navarro MD. Five years experience with laetrile therapy in advanced cancer. *Acta Unio Int Contra Cancum* 1959; 15 (Suppl 1): 209–221.
- Navarro MD. Laetrile therapy in cancer. *Acta Unio Int Contra Cancum* 1964; 20: 392–394.
- Weber P. Influence of amygdalin treatment on clinical progress and tumor relevant serum enzymes in 29 cancer patients. In: Doctoral thesis. Medical Faculty of the Georg August-University Göttingen. Germany 1975.
- Rossi B, Guidetti E, Deckers C. A clinical trial of chemotherapeutic treatment of advanced cancers with L-mandelonitrile β -diglucoside (abstract). In: 9th International Cancer Congress. Japan: Tokyo 1996.
- Moertel CG, Ames MM, Kovach JS et al. A pharmacologic and toxicological study of amygdalin. *JAMA* 1981; 245(6): 591–594.
- Moertel CG, Fleming TR, Rubin J et al. A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. *N Engl J Med* 1982; 306(4): 201–206. doi: 10.1056/NEJM198201283060403.
- PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. *Laetrile/Amygdalin (PDQ®)*: Patient Version. [online]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65722/>.
- Bromley J, Hughes BG, Wend DC et al. Life-threatening interaction between complementary medicines: cyanide toxicity following ingestion of amygdalin and vitamin C. *Ann Pharmacother* 2005; 39(9): 1566–1569. doi: 10.1345/aph.1E634.
- Todorova A, Pesheva M, Iliev I et al. Antimutagenic, antirecombinogenic, and antitumor effect of amygdalin in a yeast cell-based test and mammalian cell lines. *J Med Food* 2017; 20(4): 360–366. doi: 10.1089/jmf.2016.108.

41. Wisniak J, Robiquet PJ. Emergent topics on chemistry education. *Educ Quimica* 2013; 24(1): 139–149.
42. Dorr RT, Paxinos J. The current status of laetrile. *Ann Intern Med* 1978; 89(3): 389–397. doi: 10.7326/0003-4819-89-3-389.
43. Moss RW. The laetrile controversy. In: Moss RW (ed). *The Cancer Industry: The Classic Expose on the Can-*

- cer Establishment*. New York: First Equinox Press 1996: 131–152.
44. Curt GA. Unsound methods of cancer treatment. *Princ Pract Oncol Updates* 1990; 4(12): 1–10.
45. Moss RW. Patient perspectives: Tijuana cancer clinics in the post-NAFTA era. *Integr Cancer Ther* 2005; 4(1): 65–86. doi: 10.1177/1534735404273918.

46. Davignon JP, Trissel LA, Kleinman LM. Pharmaceutical assessment of amygdalin (Laetrile) products. *Cancer Treat Rep* 1978; 62(1): 99–104.
47. Curran WJ. Law-medicine notes. Laetrile for the terminally ill: Supreme Court stops the nonsense. *N Engl J Med* 1980; 302(11): 619–621. doi: 10.1056/NEJM198003133021108.



11. Prague ONCO
ONCOLOGY COOPERATION

11. pražské mezioborové onkologické kolokvium

WORLD INTERDISCIPLINARY ONCOLOGISTS MEETING
LÉKAŘI A SESTRY SPOLEČNĚ PROTI ZHOUBNÝM NÁDORŮM

29.–31. ledna 2020 | Clarion Congress Hotel Prague****

Předběžná témata pro 11. ročník kolokvia:
State of the Art Highlights from the 2020 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco | onkogynekologie | indikace imunoterapie napříč solidními nádory | karcinom prsu | novinky v imunoterapii GI | kontroverze v léčbě nádorů GI | nádory genitourinárního traktu | karcinom plic | karcinom hlavy a krku | personalizovaná léčba

Více informací na www.pragueonco.cz

we make media
POŘADATEL A ORGANIZÁTOR KOLOKVIA
We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475
e-mail: info@pragueonco.cz / www.pragueonco.cz

DIAMANTOVÝ PARTNER
SERVIER

Lymfangioleiomyomatóza

Lymphangiomyomatosis

Doubková M.¹, Štefániková M.¹, Čan V.², Merta Z.¹, Svoboda M.^{3,4}

¹ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

² Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

³ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Lymfangioleiomyomatóza (LAM) je vzácné systémové onemocnění, které se vyskytuje sporadicky (S/LAM) nebo je součástí tuberózní sklerózy (TS/LAM). Onemocnění je charakterizováno proliferací abnormálních buněk hladkého svalstva. LAM se klinicky manifestuje zhoršující se námahovou dušností a pneumotorax. Bývá zvětšení uzlin v abdominální a pánevní oblasti vedoucí k lymfatické obstrukci. LAM je asociována s angiomyolipomy v ledvinách. Diagnóza je stanovena histologicky a/nebo kombinací anamnézy a typického nálezu při vyšetření plic výpočetní tomografií s vysokým rozlišením. V histopatologickém nálezu je diagnóza podporována nálezem charakteristických LAM buněk. Je to onemocnění progredující, s možností kauzální léčby inhibitory mTOR.

Materiál a metody: Na našem pracovišti bylo v letech 2002–2018 sledováno celkem deset pacientek s LAM (osm S/LAM, dvě TS/LAM) a plicním postižením. Popisujeme jednotlivé klinické charakteristiky a naše zkušenosti s léčbou. **Výsledky:** LAM je prezentována na deseti případech s různým stupněm pokročilosti. Stanovení prognózy u konkrétního nemocného s plicní formou LAM je těžké. Nejlepším ukazatelem vývoje onemocnění je sledování hodnot plicních funkčních parametrů (usílovná vitální kapacita, usílovně vydechnutý objem za první sekundu, difuzní kapacita plic) v čase. V současné době jsou léčeni čtyři naši pacienti mTOR inhibitory, u všech vedla terapie ke stabilizaci plicních funkčních parametrů. Medián sledování byl 48 měsíců (12–132). Nebyl dosažen medián přežití, zemřeli jen tři pacienti. **Závěr:** Společná mezioborová spolupráce pneumologa, chirurga, onkologa a genetiky je základem naší péče o pacientky s LAM. Terapie inhibitory mTOR vedla ke stabilizaci LAM u našich nemocných. Nežádoucí účinky léčby byly dobře zvládnutelné.

Klíčová slova

lymfangiomyomatóza – rapamycin – sirolimus

Summary

Background: Lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare systemic disease that occurs sporadically (S/LAM) or as part of tuberous sclerosis (TS/LAM). LAM is characterized by proliferation of abnormal smooth muscle cells. This disease clinically manifests as dyspnea on exertion and pneumothorax. Lymphadenopathy in the abdominal and pelvic region leading to lymphatic obstruction can also occur. LAM is associated with kidney angiomyolipoma and meningioma. The disease is diagnosed histologically and/or using typical high-resolution computed tomography findings and anamnestic information. In histopathological studies, the diagnosis is supported by detection of characteristic LAM cells. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors are possible treatment options. **Material and methods:** Ten consecutive patients diagnosed with LAM and pulmonary manifestation (eight with S/LAM and two with TS/LAM) in 2002–2018 were retrospectively analyzed. Their individual clinical characteristics and our treatment experience are described. **Results:** The patients varied in terms of disease stage. The best predictors of prognosis were lung function parameters (forced vital capacity, forced expiratory volume in 1 second, and diffusing capacity for carbon monoxide). Four patients are currently being treated with mTOR inhibitors. This treatment stabilized lung functions in all four patients. The median follow-up was 48 months (12–132 months). Median survival was not achieved and only three patients died. **Conclusion:** An interdisciplinary approach is required to care for LAM patients. Cooperation of pneumologists, surgeons, oncologists, and geneticists is needed. Treatment with mTOR inhibitors led to stabilization in our patients. The side effects were well managed.

Key words

lymphangiomyomatosis – rapamycin – sirolimus

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. Martina Doubková, Ph.D.
Klinika nemocí plicních
a tuberkulózy
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: doubkovamartina@seznam.cz

Přijato/Accepted: 5. 8. 2019

doi: 10.14735/amko2019367

Úvod

Lymfangioleiomyomatóza (LAM) je vzácné onemocnění, které bylo poprvé popsáno v lékařské literatuře v roce 1918 Lauterbacherem [1]. Druhé pozorování publikoval von Stössel v roce 1937 [2]. Názvosloví nemoci se postupně vyvíjelo ze slova lymfangiomyom k lymfangiomyomatóze a následně lymfangioleiomyomatóze. Jako samostatná nosologická jednotka byla LAM vymezena až v roce 1958 [3]. Přestože je LAM vzácné onemocnění, bylo v naší a slovenské literatuře zaznamenáno hned několik případů nemoci. Jako první u nás LAM diagnostikoval Dvořáček v roce 1974. Tento první případ nemoci byl zmíněn v práci Miřejovského et al [4] a v práci Halíkové et al [5]. Dvořáček svůj případ časopisecky nepublikoval.

Známe dvě formy LAM – sporadická forma a forma v rámci tuberózní sklerózy (TS) [6]. Příčina nemoci je pravděpodobně genetická. Patologické nálezy u LAM jsou identické s těmi, které vidíme u TS, autozomálně dominantně dědičného onemocnění, u nějž jsou mutované tumor supresorové geny *TSC1* a *TSC2* na 9. a 16. chromozomu (9q34, 16p13) [7,8]. Sporadická LAM je zapříčiněna mutací *TSC2* genu [9–11]. Komplex tuberózní sklerózy (tuberous sclerosis complex – TSC) je zapříčiněn mutací *TSC1* nebo *TSC2* [9,11]. Vzhledem k predilekčnímu postižení žen v reprodukčním věku a přítomnosti hormonálních receptorů v LAM tkáni byla za možnou příčinu nemoci považována nerovnováha mezi hladinou estrogenů a gestagenů v cirkulaci nebo ve tkáních a mezi počtem tkáňových receptorů pro tyto hormony [12,13]. Úloha hormonální regulace v patogenezi nemoci není stále jasná. Progresi nemoci je možné vidět během těhotenství, menstruace a užívání estrogenů [14,15].

Ve světové literatuře je možné nalézt více než 1 500 prací pojednávajících o LAM. Jejich počet stále narůstá v souladu s poznáním nemoci a její přesnější diagnostikou. LAM dominantně postihuje ženy ve fertilním věku [7,16,17], i když byly popsány případy žen po menopauze [18], u dětí a také u mužů [19]. LAM se může vyskytovat ve formě sporadické nebo ve spojení s TS. Některé případy LAM, které začaly již v reprodukč-

ním věku ženy, mohou být při pomalé progresi diagnostikovány až postmenopauzálně. Dosud nebyl popsán familiární výskyt sporadické LAM a vyšší výskyt u některého z etnik [19]. Z velké části jsou pacienti nekuřáci nebo bývalí kuřáci [20]. Přesná data o výskytu nemoci v populaci nejsou známa. Sporadická LAM se vyskytuje u 3,3–7,7 žen na 1 milion obyvatel [21]. Odhadovaný medián přežití bez plicní transplantace je 29 let od začátku symptomů, 10leté přežití je 86 % [22]. LAM prevalence u TSC je většinou u žen. Mezi 67 japonskými ženami s TSC bylo 54 % s LAM. Frekvence u mužů je 1/28. LAM frekvence narůstá po 20. roku věku [23]. V jiné studii se LAM u TS vyskytovala až u 80 % žen [7,24]. Epidemiologická data v ČR chybí.

Materiál a metody

Provedli jsme retrospektivní analýzu pacientů sledovaných a léčených na našem pracovišti pro lymfangioleiomyomatózu v letech 2002–2018. V roce 2015 jsme vytvořili jako reakci na nová doporučení léčby LAM inhibitory mTOR (target of rapamycin), pracovní skupinu sestávající ze společné mezioborové spolupráce pneumologa, dětského onkologa, genetika a chirurga. Tato spolupráce má za cíl zlepšit diagnostiku a péči o pacienty a zajistit lepší dostupnost léčby inhibitory mTOR. Cílem práce bylo provést charakteristiku souboru našich pacientů s LAM, analyzovat přirozený vývoj onemocnění, příčiny úmrtí, léčebné postupy a jejich efekt a porovnat naše údaje s údaji publikovanými v české a světové lékařské literatuře.

Diagnóza LAM byla stanovena standardními postupy (klinický nálezy, sérologický biomarker vaskulární endoteliální růstový faktor D (vascular endothelial growth factor – VEGF-D), funkční vyšetření plic, zobrazovací metody, bronchoskopie s bronchoalveolární laváží k vyloučení jiných intersticiálních plicních procesů, histologický průkaz). Pro stanovení diagnózy jsme vyžadovali korelaci histologického nálezu, klinického nálezu, zobrazovacích a laboratorních vyšetření [6]. V případě absence histopatologického nálezu byla diagnóza stanovena na základě shody kliniky s výsledky zobrazovacích a laboratorních

vyšetření (VEGF-D), vyšetření bronchoalveolární tekutiny, observací a vyloučením jiných intersticiálních plicních onemocnění.

Výsledky

V letech 2002–2018 bylo na našem pracovišti sledováno deset pacientů (žen) s diagnózou LAM a plicním postižením, dvě S/LAM a osm TS/LAM. Dvě pacientky byly kuřáčky, jeden pacient byl bývalý kuřák. Medián věku při stanovení diagnózy byl 44,5 roku, průměrný věk 41 let. Hodnocením klinických nálezů našich pacientů jsme zjistili, že v době stanovení diagnózy byla u čtyř (40 %) přítomna dušnost, u šesti (60 %) pneumotorax, u jednoho (10 %) chylotorax, u pěti (50 %) angiomyolipom a u čtyř (40 %) lymfangioleiomyom. Histologický průkaz LAM byl potvrzen u čtyř nemocných. U zbylých nemocných byla diagnóza stanovena na základě korelace klinického nálezu, zobrazovacích metod, laboratorních vyšetření s odběrem VEGF-D a vyloučením jiných intersticiálních plicních procesů.

Plicní funkční vyšetření neprokázalo při zjištění diagnózy ventilační poruchu u šesti pacientů (60 %). Obstrukční ventilační porucha byla u čtyř (40 %) nemocných. Bez poruchy difuze byli tři (30 %) pacienti, ostatní měli poruchu difuze od mírné po těžkou. Vyšetřením krevních plynů (arterializovaná krev z ušního lalůčku) v klidu v době diagnózy jsme u šesti (60 %) neprokázali respirační nedostatečnost.

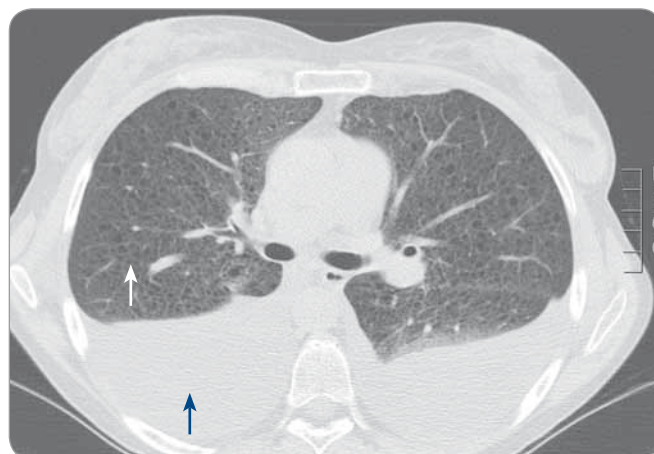
Bronchoskopie s bronchoalveolárním výplachem byla provedena u všech pacientů k vyloučení jiných intersticiálních plicních procesů s cystickou plicní přestavbou. Vyšetření výpočetní tomografií s vysokou rozlišovací schopností (high-resolution computed tomography – HRCT) hrudníku, ultrazvuk nebo CT břicha bylo provedeno u všech nemocných. Charakteristické nálezy na HRCT hrudníku u našich pacientek ukazují obr. 1, 2. K vyloučení TS pacienti podstoupili neurologické, kožní a oční vyšetření a při podezření na TS bylo provedeno i vyšetření genetické.

Kromě plicní rehabilitace, bronchodilatační léčby u nemocných s bronchiální obstrukcí, chemické a chirurgické



Obr. 1. HRCT hrudníku u pacientky s lymfangioleiomyomatózou. Difúzně mnohočetné cysty splývající v objemné buly (šipka), bez pneumotoraxu.

HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením



Obr. 2. HRCT hrudníku s charakteristickým nálezem lymfangioleiomyomatózy. Cystická přestavba plicního parenchymu (bílá šipka) a pleurální výpotek charakteru chylotoraxu (modrá šipka).

HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením

pleurodýzy (ošetření viscerální a parietální pleury za účelem srůstu obou listů a zamezení recidivě pneumotoraxu a pleurálních výpotků) terapie sestávala z hormonální léčby a z léčby inhibitory mTOR. Progesteron byl podáván u dvou pacientek, antiestrogen (tamoxifen) u jedné pacientky, radiační kastrace (ooforektomie) u jedné pacientky. Hormonální léčba nevedla ani u jedné z nich ke stabilizaci plicních nálezů a ke stabilizaci plicních funkčních parametrů v čase. U jedné pacientky ale měla antiestrogenová terapie vliv na redukci velikosti lymfangioleiomyomů v břiše. Čtyři pacienti jsou v současnosti léčeni inhibitory mTOR, snášenlivost je dobrá. Jen u jedné pacientky musela být léčba krátce přerušena z důvodu mírných kožních změn (purpura) a nevysvětlitelných pocitů chladu. U nemocných s mTOR inhibitory je pravidelně kontrolována hladina sirolimu, aby se pohybovala mezi doporučenými hodnotami 4–10 ng/ml. U všech čtyř pacientek vedly inhibitory mTOR ke stabilizaci plicních funkčních parametrů v čase nebo mírnému zlepšení. Hodnoceny byly intervaly 6, 12, 18 měsíců a porovnávaly se parametry usilovné vitální kapacity (forced vital capacity – FVC), usilovně vydechnutého objemu za první sekundu (forced expiratory volume in one second – FEV1) a difúzní kapacity plic (diffusing capacity of carbon monoxide – DLco) v čase oproti předešlé kontrole.

Za dobu sledování tři pacienti zemřeli. Příčinou smrti bylo respirační selhání u nemocné s pokročilým plicním postižením na domácí dlouhodobé kyslíkové léčbě a v přípravě na plicní transplantaci; další příčinou bylo multiorgánové selhání u pacientky po plicní transplantaci s rejekcí transplantátu; v posledním případě se jednalo o kardiální selhání u nemocné s diagnózou LAM v menopauze, se třemi dětmi a pokročilým plicním postižením s těžkou plicní hypertenzí. Medián sledování (follow-up) byl 48 (12–132) měsíců. Nebylo dosaženo mediánu přežití, zemřeli jen tři pacienti. Shrnutí klinických charakteristik viz tab. 1, 2.

Diskuze

Lymfangioleiomyomatóza je méně běžné multisystémové onemocnění vyskytující se samostatně nebo s TS. LAM je nově klasifikována jako nádor s nízkým stupněm metastazování (nízkým stupněm malignity) a je řazena do kategorie perivaskulárních epiteloidních buněčných tumorů [7]. Původ nemoci je genetický a LAM buňky obsahují abnormality (mutace a epigenetické modifikace) v *TSC1* a *TSC2* genech kódujících tuberin a hamartin, dva proteiny kontrolující signální dráhu kinázy mTOR. Nemoc je charakterizována: 1) proliferací abnormálních buněk hladké svaloviny v plicním intersticiu a podél axiálních lymfatických cest hrudníku a břicha a kolem mediastinálních, abdominálních a dol-

ních krčních uzlin; 2) tenkostěnnými plicními cystami; 3) vyšší incidencí angiomylipomů (abdominálních) [6,25]. Proliferující LAM buňky mají charakteristiky buněk hladké svaloviny a melanocytů pronikají do tkání plic, formují se do svazků a prorůstají do stěn dýchacích cest, krevních a lymfatických cév, čímž vedou k jejich poškození a obstrukci. Proto při vyšetření plicních funkčních parametrů nejčastěji zjišťujeme obstrukční ventilační poruchu se známkami plicní hyperinflace, současně bývá snížena difúzní kapacita plic. Obstrukce plicních krevních cév může vést k plicní hemoragii, hemoptýze a hemosideróze. Obstrukce lymfatických cest vede k chylotoraxům a chylózním ascitům [7].

Průměrný věk stanovení diagnózy je 35 let [26]. V naší skupině byl průměrný věk 41 let. Dvěma nejčastějšími klinickými manifestacemi jsou dušnost a pneumotorax [7]. Klinické příznaky se různí dle studií, zahrnují dušnost (73 % u S/LAM, 71 % u TS/LAM), spontánní pneumotorax (57 % u S/LAM, 47 % u TS/LAM), hemoptýzu (10 % u S/LAM, 3 % u TS/LAM), abdominální angiomylipomy (41 % u S/LAM, 96 % u TS/LAM), lymfangioleiomyom (38 % u S/LAM, 13 % u TS/LAM), chylotorax (20 % u S/LAM, 14 % u TS/LAM), méně často chylózní ascites, chylurie, chyloptysis a abdominální krvácení způsobené renálními angiolipomy [7,8]. Uvedené údaje korespondují s našimi výsledky.

Tab. 1. Charakteristika souboru deseti žen s lymfangioleiomyomatózou sledovaných na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno v letech 2002–2018.

Pacient	Věk při stanovení diagnózy	Začátek potíží před stanovením diagnózy LAM	Diagnóza postavena na základě	S/LAM, TS	Plicní funkční parametry vstupní	Mimoplicní postižení
1.	49 (2011)	2009 (plicní příznaky: dušnost, kašel)	HRCT hrudníku (cysty) + chylotorax (bez anamnézy PNO)	S/LAM	obstrukce střední (FEV1 50 %, FVC 47 %), těžká porucha difuze (DLco 21 %), střední hypoxemie (pO ₂ 6,67)	lymgangioleiomy v břišní dutině
2.	53 (2015)	2000 (první pneumotorax v roce 2000)	HRCT (cysty) + recidivující pneumotoraxy	TS	obstrukce mírná (FEV1 68 %, FVC 77 %), střední porucha difuze (DLco 46 %), lehká hypoxemie (pO ₂ 8,5)	renální angiomyolipomy, lymfadenopatie,
3.	52 (2015)	– (náhodný nálezn v rámci prevence)	HRCT hrudníku (cysty)	S/LAM	norma (FEV1 110 %, FVC 119 %), bez poruchy difuze (DLco 81 %), normoxemie	lymfangioleiomyom v břiše (v rámci prevence na onkologii)
4.	50 (2014)	2006 (první pneumotorax v roce 2006)	HRCT hrudníku (cysty) + recidivující pneumotoraxy	S/LAM	norma (FEV1 87 %, FVC 89 %), difuze těžká (DLco 23 %), střední hypoxemie (pO ₂ ; 7,06 kPa)	renální angiomyolipom
5.	44 (2015)	4 měsíce před diagnózou (kašel, dušnost, hemoptýza)	HRCT hrudníku (cysty)	S/LAM	norma (FEV1 81 %, FVC 89 %), difuze mírná (DLco 69 %), bez hypoxemie	–
6.	38 (2016)	bez plicních potíží kožních změn si všimla kožní lékařka v roce 2016	HRCT	TS	norma (FEV1 84 %, FVC 77 %), difuze norma (DLco 90 %), bez hypoxemie	–
7.	33 (2015)	4 měsíce před diagnózou (dušnost, hemoptýza)	HRCT hrudníku (cysty, 1krát PNO) + plicní biopsie	S/LAM	norma (FEV1 92 %, FVC 82 %), difuze norma (DLco 83 %), bez hypoxemie	lymfangioleiomyomy, angiomyolipomy
8.	25 (2008)	2008 (bolesti břicha)	HRCT hrudníku (cysty, recidivující PNO od 2014) + biopsie tumoru retroperitonea	S/LAM	obstrukce mírná (FEV1 70 %, FVC 77 %), difuze mírná (DLco 64 %), bez hypoxemie	lymfangioleiomyom retroperitonea
9.	24 (2010)	14 dní před stanovením diagnózy (dušnost, bolesti na hrudníku)	HRCT hrudníku (cysty, recidivující PNO) + plicní biopsie	S/LAM	norma (FEV1 82 %, FVC 84 %), mírná difuze (DLco 69 %), bez hypoxemie	renální angiomyolipom
10.	45 (2002)	1991 (dušnost – pacientka vedena pod diagnózami astma, chronická obstrukční plicní nemoc)	HRCT hrudníku (cysty, recidivující PNO) + plicní biopsie	S/LAM	obstrukce těžká (FEV1 42 %, FVC 70 %), difuze těžká (DLco 36 %), střední hypoxemie (pO ₂ ; 7 kPa)	–

LAM – lymfangioleiomyomatóza, S/LAM – sporadická forma lymfangioleiomyomatózy, TS – tuberkulózní skleróza, HRCT – výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností, PNO – pneumotorax, FEV1 – usilovně vydechnutý objem za první sekundu, FVC – forsírovaná vitální kapacita, DLco – difuzní kapacita plic

LAM vede obvykle k progresivní destrukci plicní tkáně a respiračnímu selhání. Doba od začátku symptomů ke stanovení diagnózy je podle zahraniční

literatury 3–4 roky [20]. U některých našich pacientek to bylo i déle. LAM se může projevat i jako mimoplicní postižení, což jsme pozorovali i v našem

souboru. Matsui et al popisují ve své práci 22 nemocných s postižením lymfatických uzlin mediastina a retroperitonea. U většiny těchto pacientů diagnóza

Tab. 2. Charakteristika souboru deseti žen s lymfangioleiomyomatózou sledovaných na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno v letech 2002–2019 (pokračování tab. 1).

Pacient	Terapie LAM	Efekt terapie LAM (inhib. mTOR nebo hormonální léčba)	Transplantace plic	Přežití
1.	progesteron	bez efektu	ano	dosud
2.	inhibitory mTOR (od 5/2016)	stabilizace plicních funkcí a stabilizace velikosti amgiomyolipomu	budoucí kandidát	dosud
3.	bez léčby	–	budoucí kandidát	dosud
4.	bez léčby	–	zvažována	zemřela na kardiální selhání při těžké PH (2014)
5.	inhibitory mTOR (od 5/2018)	stabilizace plicních funkcí	budoucí kandidát	dosud
6.	bez léčby	–	budoucí kandidát	dosud
7.	inhibitory mTOR (od 4/2019)	stabilizace plicních funkcí	budoucí kandidát	dosud
8.	antiestrogeny (tamoxifen) progesteron (vysazen pro nežádoucí účinky) inhibitory mTOR (od 4/2016)	stabilizace plicních funkcí při inhibitech mTOR	budoucí kandidát	dosud
9.	–	–	budoucí kandidát	zemřela na respirační selhání (2018) během předtransplantačních vyšetření
10.	ooforektomie	bez efektu	ano	zemřela 2 roky po transplantaci na chronickou rejekci transplantátu (2004)

LAM – lymfangioleiomyomatóza, mTOR – target of rapamycin, PH – plicní hypertenze

extrapulmonální LAM předcházela plicní projevy obvykle o 1–2 roky [27]. Častým nálezem u 20–54 % pacientů s LAM je benigní angiomyolipom. Jde většinou o malý, bilaterální, často bezpříznakový útvar složený z tuku, hladké svaloviny a krevních cév [28].

Diagnostická kritéria jsou následující (spolehlivá diagnóza LAM): charakteristický nález cyst na HRCT hrudníku + jeden z následujících klinických příznaků: TSC, renální angiomyolipomy, cystický lymfangioleiomyom, chylózní pleurální výpotek nebo chylózní tekutina v břišní dutině. V případě, že není diagnóza jistá a některé z následujících příznaků nejsou přítomny, pak je indikována plicní biopsie [25]. V našem souboru pacientů byla histologická verifikace provedena u čtyř nemocných. Vyšetření sérové hladiny VEGF-D je vhodné v případě kontraindikace invazivního odběru vzorku. VEGF-D je lymfangiogenní růstový faktor (přispívá k lymfangio-

genezi, invazi a metastazování); je zvýšen v séru pacientů s LAM [7,29] a pomáhá při stanovení diagnózy u pacientů s LAM bez mimoplicního poškození nebo TSC a k vyloučení jiných cystických plicních poškození [7,25]. Hladiny VEGF-D v séru nad 800 pg/ml jsou diagnostické pro LAM [7,25,30]. Vyšetření VEGF-D jsme využívali i my pro diagnostiku LAM v případě, že nebyla provedena histologická verifikace. Sérové koncentrace VEGF-D mají i prognostický význam, hladiny klesají u nemocných léčených inhibitory mTOR oproti placebo [25].

Na HRCT hrudníku je nález homogeně difúzně rozložených tenkostěnných cyst různých velikostí (od mm po cm) (obr. 1, 2). Na diagnózu LAM je nutno pomýšlet v diferenciální diagnostice plicních intersticiálních procesů, zvláště pokud jsou spjaty s recidivujícími pneumotoraxy, chylotoraxem a obstrukční ventilací poruchou u mladých žen. U pacientů s početnými cystami

na CT skenech hrudníku by mohlo v diagnostické rozvaze pomoci i provedení abdominálního CT vyšetření k ověření extrapulmonální LAM. U pacientů s lymfatickým poškozením vidíme pleurální tekutinu charakteru chylotoraxu a plicní infiltráty způsobené kumulací chylu v intersticiu. Další nálezy zahrnují již zmiňované angiomyolipomy, lymfadenopatie, lymfangioleiomyomy a ascites [7]. Diferenciálně diagnosticky je potřeba odlišit S/LAM od TS/LAM (nejvíce sexuální predilekce, je charakterizována mnohčetnými hamartomy, epilepsií, mentální retardací a kožními změnami typu adenoma sebaceum).

Nejvíce specifickou metodou průkazu LAM je plicní biopsie demonstrující přítomnost LAM buněk, buď pro jejich typický histologický obraz, nebo pro jejich reakci s HMB-45 protilátkami (myší monoklonální protilátka reagující s extraktem z lidského maligního melanomu) způsobenou nekompletní formou mela-

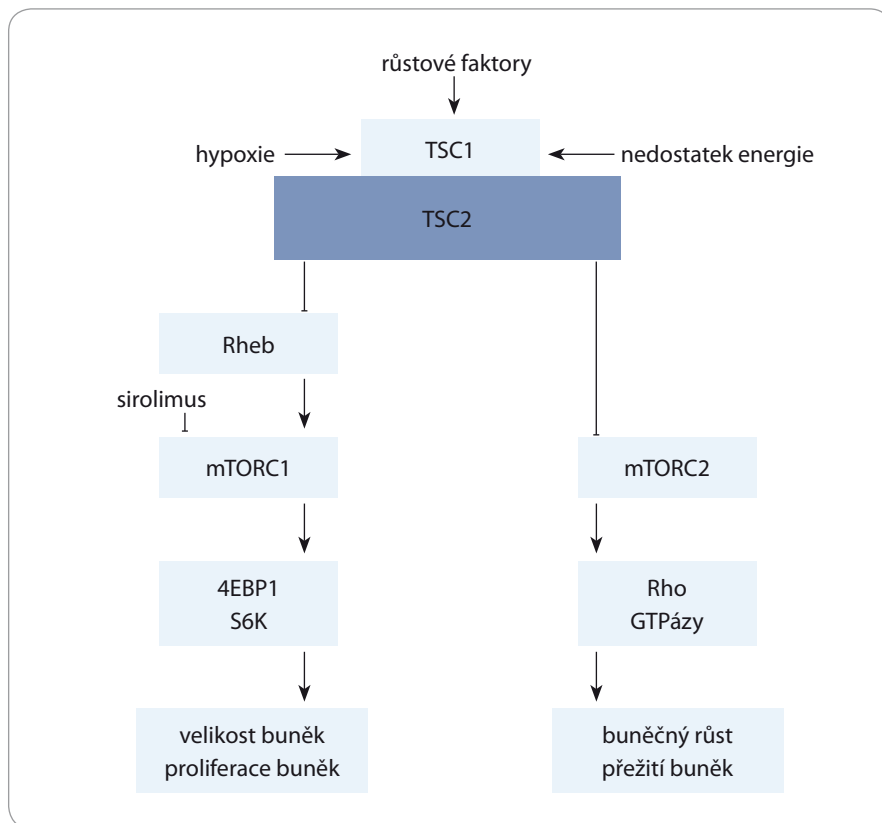


Schéma 1. Signalizační dráha mTOR a působení inhibitoru mTOR sirolimu. Podle Taveira-DaSilva [7].

Zjednodušené schéma mTOR signalizační cesty. Proteiny TSC1/2 integrují řadu signálů růstových faktorů či hypoxie a ovlivňují proliferaci a velikost buněk. TSC1/2 negativně regulují mTORC1 prostřednictvím proteinu Rheb. Aktivace mTORC1 vede k růstu buněk a proliferaci. mTORC2 reguluje aktin cytoskeletu prostřednictvím Rho GTPáz, což má za následek změny buněčné migrace a přežití. Absence TSC1/2 vede k aktivaci mTORC1. Sirolimus blokuje mTORC1, a tím snižuje proliferaci a zmenšuje velikost buněk.

mTOR – target of rapamycin, TSC – komplex tuberózní sklerózy, Rheb – Ras homolog enriched in brain

nogeneze v LAM buňkách. LAM buňky exprimují kromě markerů buněk melanomů, estrogenových a progesteronových receptorů [7,31], chemokinových receptorů [32], CD44v6 (glykoproteinu spojeného s metastazováním) [33] a matrix metaloproteináz rovněž receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF-D3) [7,29].

Současná terapie vychází z několika doporučení [25,34]. Obecně je doporučováno ženám udržovat normální tělesnou hmotnost (negativní vliv estrogenů tvořených v tukové tkáni) a nekouřit. Ve světě existuje sdružení na podporu žen (samy sobě si říkají „LAMies“), které poskytují informace o nemoci a doporučení pro život a podporu dalšího výzkumu (www.thelamfoundation.org).

U nás zatím takové patientské sdružení není. Vhodné je zvýšení rehabilitačního potenciálu, proto i většina našich pacientek podstupuje dechovou plicní rehabilitaci. Symptomaticky všem nemocným s bronchiální obstrukcí podáváme bronchodilatační léčbu, protože obstrukce může být částečně reverzibilní a může pomáhat ke zlepšení subjektivního vnímání dušnosti [6].

Gravidita představuje pro pacientku s LAM a jejího lékaře velké dilema. Je prokázáno, že estrogeny v průběhu těhotenství zhoršují průběh onemocnění. To byl i případ naší pacientky (případ č. 9). Nemocná ale byla pečlivě informována o rizicích, aby se mohla svobodně rozhodnout, zda je ochotna podstoupit riziko zhoršení nemoci. Hormonální fak-

tory pravděpodobně hrají úlohu v patogenezi nemoci, a to proto, že onemocnění prakticky výlučně jen ženy [25], stabilizace nemoci bývá vidět v postmenopauzálním období [35], zhoršení LAM je spojené s menstruačním cyklem [36], těhotenstvím [37,38], hormonální forma antikoncepce obsahující estrogeny zhoršuje průběh onemocnění [39]. I přes tyto skutečnosti (viz výše) užívání progesteronu u žen s LAM neposkytlo jasný důkaz o jeho účinnosti. Obdobně nejsou v léčbě LAM doporučovány antiestrogenová léčba ve formě tamoxifenu, ooforektomie nebo podávání agonistů gonadotropinů uvolňujících hormony [40–42]. My jsme podali hormonální léčbu dvěma pacientkám, ani u jedné nebylo dosaženo efektu na průběh nemoci a plicní funkce (případ 1 a 8). Třetí podstoupila v roce 2002 radiační kastraci, opět bez pozitivního efektu na plicní funkce. Nemocná byla posléze provedena plicní transplantace (případ č. 10).

V roce 2015 byla americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (U.S. Food and Drug Administration – FDA) schválena kauzální léčba inhibitory mTOR (tato terapie ale není v ČR pro indikaci LAM dosud schválena a musí se žádat pojišťovnu o úhradu). Patologická proliferace LAM buněk je totiž zapříčiněna dysregulací mTOR dráhy, která přes hamartin a tuberin, proteiny kódované *TSC1* a *TSC2* geny, reguluje intracelulární serin/threonin kinázu mTOR signalizační cesty. Ta pak ve výsledku kontroluje velikost, proliferaci, dělení a přežití buněk. mTOR obsahuje dva komplexy (mTORC1, mTORC2). mTORC1 je citlivý na mTOR inhibitory (sirolimus, everolimus) (schéma 1). Sirolimus stabilizuje nebo zlepšuje plicní funkce (FEV1 a FVC), kvalitu života, redukuje velikost angiomyolipomů, lymfangoioleiomomů a množství chylózní tekutiny [25,43]. Sirolimus je na základě uvedených studií indikován pro LAM pacienty s FEV1 menší než 70 % [25,43]. Indikací u našich nemocných byla rovněž obstrukční ventilační porucha s FEV1 menší než 70 % a progresse plicních funkčních parametrů v čase nebo progresse velikosti angiomyolipomů. Doporučená dávka pro pacienty s LAM/TSC je 2 mg/den s případnou korekcí,

aby hladina sirolimu v krvi byla mezi 4–10 ng/ml, max. 15 ng/ml [25,43]. Nejběžnější nežádoucí účinky jsou stejné jako u jiných indikací, např. mukozitidy, zažívací potíže (průjmy, zvracení), hypercholesterolemie, kožní změny (purpura), otoky dolních končetin, elevace jaterních testů, infekce, dysmenorhea, proteinurie, cysty ovaria [25,43,44]. U našich pacientek jsme se setkali s mírnými nežádoucími účinky většinou typu mukozitidy. U žádné ze čtyř pacientek jsme nemuseli z důvodů nežádoucích účinků zcela vysadit terapii.

Dalším lékem, který byl klinicky studován, je doxycyklin. Doxycyklin je tetracyklinové antibiotikum, které inhibuje produkci a aktivitu matrix metaloproteináz (MMP-2, MMP-9). Degradace extracelulární matrix proteolytickými enzymy, jako jsou MMP, přispívá k tvorbě cyst [45]. Bohužel terapie doxycyklinem neprokázala žádnou účinnost na plicní funkce [46]. Jiné léčebné možnosti se nadále hledají, zejména inhibitory autofagie, hydroxychlorochin a simvastatin jsou nyní pod klinickým testováním, protože inhibice mTORC1 sirolimem vede ke zvýšení autofagie a přežití buněk [7]. Kombinace mTOR s dalšími léčebnými modalitami tedy čeká na výsledky dalších studií.

Symptomatická léčba se zaměřuje na ovlivnění recidivujících pneumotoraxů, pleurálních výpotků a chylózních ascitů. Pleurodéz, plerectomie, pleurální abraze se mohou použít k minimalizování rizika opakujících se pneumotoraxů, zároveň ale mohou komplikovat provedení plicní transplantace [6,34,47]. V našem souboru pacientů byla chirurgická pleurodéz pro recidivující pneumotorax provedena u čtyř nemocných. V případě, že dochází k progresi, je indikována plicní transplantace, která obvykle přináší nemocným dlouhodobý benefit. V naší kohortě byla plicní transplantace provedena u dvou nemocných. Transplantace plic bývá zvažována v případě, že se pacientka funkčně posune do stadia dušnosti NYHA III–IV s klidovou hypoxemií a těžkým postižením plicních funkcí. Komplikací pro pacienty s LAM jsou pneumotoraxy v nativní plicí po jednostranné plicní transplantaci, chylotorax a v literatuře zřídka

popisy rekurence nemoci v transplantované plicí, které bývají často asymptomatické [6,48–51]. Jsou známy zkušenosti s retransplantací plic pro selhání štěpu nebo při recidivě plicního postižení v transplantátu [50,51].

Klinický průběh je variabilní a nemoc většinou pomalu progreduje a vede k respiračnímu selhání a ke smrti v horizontu let. Prognostické faktory jsou závislé na plicních funkčních parametrech a histopatologickém zastoupení obou složek: cystické degenerace a proliferace abnormálních buněk hladké svaloviny. Mladší, premenopauzální ženy mají obvykle rychlejší pokles plicních funkčních parametrů nežli ženy starší, postmenopauzální [6,7]. Předpokládá se, že pacienti s TS/LAM mají ve srovnání se S/LAM mírnější a méně progresivní onemocnění [52,53]. V našem souboru máme jen dvě pacientky s TS/LAM. První je ve sledování od roku 2000 a je stabilní na léčbě inhibitory mTOR, druhá je diagnostikována v roce 2016 a nemá respirační potíže ani plicní funkční poruchu. Mladší pacienti, kteří se prezentují pneumotoraxem jako první manifestací LAM, mají lepší prognózu než ti, kteří trpí progredující dušností bez anamnézy pneumotoraxu [7,54]. S tímto závěrem se plně neshodujeme, protože pacienti, kteří se prezentují dlouhodobou dušností, mohou být často vedeni pod jinými diagnózami (viz pacientka 10, která byla 11 let léčena pro astma, pak pro chronickou obstrukční plicní nemoc) a LAM je pak diagnostikována až v pokročilém stadiu. Pacientka č. 9 se prezentovala jen recidivujícími pneumotoraxy, bez subjektivně udávané dušnosti, byla premenopauzální a u ní i vzhledem ke dvěma graviditám nemoc rychle progredovala. Ve studii Hayashida et al pacienti s poklesem plicních funkčních parametrů v čase (FEV1) a DLco pod 40 % projevující se dušností bez pneumotoraxu měli horší prognózu [54]. U našich pacientek byla také deklinace FEV1, DLco v čase spojena s progresí a závažností plicního procesu, a funkční parametry tak byly citlivé ukazatele pokročilosti plicního postižení.

Závěr

LAM je pomalu progresivní, metastatické onemocnění způsobené *TSC1/TSC2* mutací. Negativními prognostickými faktory

jsou gravidita a pokles plicních funkčních parametrů v čase. Předpovědět průběh onemocnění neumíme, ale základem správné péče o naše pacienty je dobrá mezioborová spolupráce s cílem časné diagnostiky a léčby, která je v současné době již kauzální. mTOR inhibitory jsou indikovány u progredujícího onemocnění a u tří našich pacientek vedly ke stabilizaci plicních funkcí, u jedné pacientky ke stabilizaci plicních funkcí a stabilizaci velikosti angiomyolipomu. Nežádoucí účinky asociované s mTOR u LAM jsou v našem souboru shodné s těmi u jiných indikací a jsou dobře terapeuticky zvládnutelné.

Literatura

1. Lauterbacher R. Dysembriomes metotypiques des reins carcinoïdes submilliers aigue poumon avec emphysemie generalisee et double pneumothorax. *Ann Med Interne (Paris)* 1918; 5: 435–450.
2. Van Stössel E. Uber muskuläre Cirrhose der Lunge. *Beitr Klin Tuberk* 1937; 90: 432–442.
3. Laipply TC, Sherrick JC. Intrathoracic angiomyomatous hyperplasia associated with chronic chylothorax. *Lab Invest* 1958; 7(4): 387–400.
4. Miřejovský P, Kulháňková J. Plicní lymfangioleiomyomatóza. *Česk Patol* 1980; 16(3): 132–138.
5. Halíková J, Miřejovský P, Fučík J et al. Plicní lymfangioleiomyomatóza. *Stud Pneumol Phtiseol Cechoslov* 1990; 50(4): 239–243.
6. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35(1): 14–26. doi: 10.1183/09031936.00076209.
7. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Epidemiology, pathogenesis and diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Expert Opin Ophan Drugs* 2016; 4(4): 369–378. doi: 10.1517/21678707.2016.1148597.
8. Ryu JH, Moss J, Beck GJ et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(1): 105–111. doi: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
9. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX et al. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations, chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62(4): 810–815. doi: 10.1086/301804.
10. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutation in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(11): 6085–6090. doi: 10.1073/pnas.97.11.6085.
11. Yu J, Astrinidis A, Henske EP. Chromosome 16 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8Pt1): 1537–1540. doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2104095.
12. Colley MH, Geppert E, Franklin WA. Immunohistochemical detection of steroid receptors in case of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 1989; 13(9): 803–807. doi: 10.1097/0000478-198909000-00011.
13. Matsui K, Takeda K, Yu ZX et al. Down regulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangiomyomatosis following therapy: an immunohistochemical

- study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3Pt1): 1002–1009. doi: 10.1164/ajrccm.161.3.9904009.
14. Oberstein EM, Fleming LE, Gomez-Marin O et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. *J Women Health* 2003; 12(1): 81–85. doi: 10.1089/154099903321154176.
 15. Silerstein EF, Ellis K, Wolff M et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Roentgenol* 1974; 120(4): 832–850.
 16. Doubková M, Turčáni P, Pokojová E et al. Lymfangioleiomyomatóza (kazuistika a přehled případů popsaných v české a slovenské lékařské literatuře). *Stud Pneumol Phtiseol* 2005; 65(4): 154–159.
 17. Svatoň M, Pešek M, Ferda J. Lymfangioleiomyomatóza – cesta do nitra buněk. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2013; 10(3): 3–8.
 18. Homolka J, Svobodová L, Slovákova A. Lymfangioleiomyomatóza u postmenopauzální ženy. *Cas Lek Cesk* 2003; 142(2): 117–119.
 19. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000(2Pt1); 162: 749–752. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9911006.
 20. Urban T, Lazor R, Lancronique J et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P)*. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78(5): 321–337. doi: 10.1097/00005792-199909000-00004.
 21. Harknett EC, Chang WY, Byrnes S et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM* 2011; 104(11): 971–979. doi: 10.1093/qjmed/hcr116.
 22. Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S et al. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: a population-based registry. *Lung* 2013; 191(1): 35–42. doi: 10.1007/s00408-012-9419-3.
 23. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T et al. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 1666 Japanese patients. *PLoS One* 2013; 8(5): e63910. doi: 10.1371/journal.pone.0063910.
 24. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013; 144(2): 578–585. doi: 10.1378/chest.12-2813.
 25. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6): 748–761. doi: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
 26. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA et al. Diffuse cystic lung disease: part I. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(12): 1354–1366. doi: 10.1164/rccm.201411-2094CI.
 27. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol* 2000; 31(10): 1242–1248. doi: 10.1053/hupa.2000.18500.
 28. Avilla NA, Kelly J, Chu S et al. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000; 216(1): 147–153. doi: 10.1148/radiology.216.1.r00jl42147.
 29. Glasgow CG, Avila NA, Lin JP et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other disease. *Chest* 2009; 135(5): 1293–1300. doi: 10.1378/chest.08-1160.
 30. Young L, Lee HS, Inoue Y et al. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1(6): 445–452. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70090-0.
 31. Grzegorek I, Lenze D, Chabowski M et al. Immunohistochemical evaluation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Anticancer Res* 2015; 35(6): 3353–3360.
 32. Pacheco-Rodriguez G, Kumaki F et al. Chemokine-enhanced chemotaxis of lymphangioleiomyomatosis cells with mutation in the tumor suppressor TSC2 gene. *J Immunol* 2009; 182(3): 1270–1277. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1270.
 33. Pacheco-Rodriguez G, Steagall WK et al. TSC2 loss in lymphangioleiomyomatosis cells correlated with expression of CD44v6, a molecular determinant of metastasis. *Cancer Res* 2007; 67(21): 10573–10581. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1356.
 34. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(10): 1337–1348. doi: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
 35. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 628–633. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9901027.
 36. Sandrini A, Silverstone E, Yates DH. Menstrual cycle variation of retroperitoneal lymphangioleiomyomas in lymphangioleiomyomatosis. *Intern Med J* 2011; 41(12): 832–835. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02593.x.
 37. Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986; 87(10): 277–278, 293.
 38. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002; 57(12): 1085–1086. doi: 10.1136/thorax.57.12.1085.
 39. Shen A, Iseman MD, Waldron JA et al. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91(5): 782–785. doi: 10.1378/chest.91.5.782.
 40. Taveira-Da Silva AM, Stylianou MP, Hedin CJ et al. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126(6): 1867–1874. doi: 10.1378/chest.126.6.1867.
 41. Banner AS, Carrington CB, Emory WB et al. Efficacy of oophorectomy in lymphangioleiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma. *N Engl J Med* 1981; 305(4): 204–209. doi: 10.1056/NEJM198107233050406.
 42. Harari S, Cassandro R, Chiodini I et al. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2008; 133(2): 448–454. doi: 10.1378/chest.07-2277.
 43. McCormack FX, Inoue Y, Moss J et al. National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011(17); 364: 1595–1606. doi: 10.1056/NEJMoa1100391.
 44. Gao N, Zhang T, Ji J et al. The efficacy and adverse events of mTOR inhibitors in lymphangioleiomyomatosis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 134. doi: 10.1186/s13023-018-0874-7.
 45. Bendeck MP, Conte M, Zhang M et al. Doxycycline modulates smooth muscle cell growth, migration, and matrix remodeling after arterial injury. *Am J Pathol* 2002; 160(3): 1089–1095. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64929-2.
 46. Chang WY, Cane JL, Kumaran M et al. A 2-year randomized placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2014; 43(4): 1114–1123. doi: 10.1183/09031936.00167413.
 47. Čan V, Doubková M, Hanke I, Penka I. Lymfangioleiomyomatóza z pohledu chirurga. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2016; 13(2): 10–15.
 48. Bittmann I, Dose TB, Muller C et al. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after single-lung transplantation. *Hum Pathol* 1997; 26(12): 1420–1423. doi: 10.1016/s0046-8177(97)90233-1.
 49. Zaki KS, Aryan Z, Mehta AC et al. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis: nine years after a bilateral lung transplantation. *World J Transplant* 2016; 6(1): 249–254. doi: 10.5500/wjt.v6.i1.249.
 50. Pechet TT, Meyers BF, Guthrie TJ et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23(3): 301–308. doi: 10.1016/S1053-2498(03)00195-5.
 51. Sakompani P, Kasemsam C, Yottasurodom C. Retransplantation after single lung transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40(8): 2617–2619. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.07.120.
 52. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodriguez G, Moss J. The natural history of lymphangioleiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat Res Biol* 2010; 8(1): 9–19. doi: 10.1089/lrb.2009.0024.
 53. Gupta N, Lee HS, Young LR et al. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2019; 53(4): 1802066. doi: 10.1183/13993003.02066-2018.
 54. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y et al. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007; 12(4): 523–530. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01101.x.

Association of *MTHFR* 677C>T, 1298A>C and *MTR* 2756A>G Polymorphisms with Risk of Retinoblastoma

Asociace polymorfizmů *MTHFR* 677C>T, 1298A>C a *MTR* 2756A>G s rizikem rozvoje retinoblastomu

Gohari M.¹, Dastgheib S. A.², Jafari-Nedooshan J.³, Akbarian-Bafghi M. J.⁴, Morovati-Sharifabad M.⁵, Mirjalili S. R.⁶, Neamatzadeh H.^{7,8}

¹Department of Ophthalmology, Geriatric Ophthalmology Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

²Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Iran

³Department of Surgery, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁴Department of Health Care Management, Bam University of Medical Sciences, Iran

⁵Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Ardakan University, Iran

⁶Department of Pediatrics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁷Department of Medical Genetics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁸Mother and Newborn Health Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Summary

Background: The *MTHFR* 677C>T, 1298A>C and *MTR* 2756A>G polymorphisms have been investigated in several different cancer types. However, the role of these polymorphisms in the development of retinoblastoma remains unclear. Here, we have evaluated the association of the *MTHFR* 677C>T, 1298A>C and *MTR* 2756A>G polymorphisms with the risk of retinoblastoma in Iranian children. **Methods:** The *MTHFR* 677C>T, 1298A>C and *MTR* 2756A>G polymorphisms in 66 patients with retinoblastoma and 99 age- and gender-matched healthy controls were detected on the ABI PRISMs 7500 Real-Time PCR System. The association between these polymorphisms and the risk of retinoblastoma was analysed by an odds ratio with a 95% confidence interval. **Results:** Our results showed a significant association between the *MTR* 2756A>G polymorphism and the risk of retinoblastoma. In the *MTR* 2756A>G polymorphism, the AG (39.4%) and GG (9.1%) genotype frequencies in the cases were found to be higher in comparison with the controls, showing a significant difference ($p < 0.05$). However, no significant difference was observed in the allelic or genotypic frequencies for both the *MTHFR* 677C>T and 1298A>C polymorphisms in the retinoblastoma patients of the controls ($p > 0.05$). **Conclusions:** Our results suggested that the *MTR* 2756A>G polymorphism might be associated with an increased risk of retinoblastoma in Iranian children. However, the results show that the *MTHFR* 677C>T and 1298A>C polymorphisms are not significantly associated with an increased risk of retinoblastoma.

Key words

retinoblastoma – childhood – *MTHFR* gene – *MTR* gene – single-nucleotide polymorphism

The authors would like to thank the patients and controls who participated in the present study.

Autoři by chtěli poděkovat pacientům a kontrolům, kteří se této studie zúčastnili.

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

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

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

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



Dr. Jamal Jafari-Nedooshan
Department of General Surgery
Shahid Sadoughi Hospital
Avicenna Blvd, Shahid Ghandi Blvd
Safayeh, Yazd, Iran
e-mail: jamalnedooshan@yahoo.com

Accepted/Přijato: 15. 8. 2019

doi: 10.14735/amko2019375

Souhrn

Úvod: U různých typů nádorových onemocnění byly studovány polymorfizmy *MTHFR* 677C>T, 1298A>C a *MTR* 2756A>G. Role těchto polymorfizmů v rozvoji retinoblastomu však zůstává nejasná. V této studii jsme hodnotili asociaci polymorfizmů *MTHFR* 677C>T, 1298A>C a *MTR* 2756A>G s rizikem rozvoje retinoblastomu u dětí v Íránu. **Metody:** Pomocí Real-Time PCR systému ABI PRISM 7500 byly zachyceny polymorfizmy *MTHFR* 677C>T, 1298A>C a *MTR* 2756A>G u 66 pacientů s retinoblastomem a 99 zdravých kontrolních subjektů odpovídajícího věku a pohlaví. Asociace mezi těmito polymorfizmy a rizikem rozvoje retinoblastomu byla analyzována pomocí poměru šancí s 95% intervalem spolehlivosti. **Výsledky:** Naše výsledky ukázaly významnou asociaci mezi polymorfizmem *MTR* 2756A>G a rizikem rozvoje retinoblastomu. V případě polymorfizmu *MTR* 2756A>G byly četnosti výskytu genotypu AG (39,4 %) a GG (9,1 %) statisticky významně vyšší v porovnání s kontrolním vzorkem ($p < 0,05$). U polymorfizmů *MTHFR* 677C>T a 1298A>C však nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve frekvenci alel nebo genotypové frekvenci mezi pacienty s retinoblastomem a kontrolními subjekty ($p > 0,05$). **Závěry:** Naše výsledky naznačují možnou asociaci polymorfizmu *MTR* 2756A>G se zvýšeným rizikem rozvoje retinoblastomu u dětí v Íránu. Výsledky však také ukázaly, že polymorfizmy *MTHFR* 677C>T a 1298A>C nejsou se zvýšeným rizikem rozvoje retinoblastomu významně spojeny.

Klíčová slova

retinoblastom – dětství – gen *MTHFR* – gen *MTR* – jednonukleotidový polymorfizmus

Introduction

Retinoblastoma is the most common intraocular tumour in children, representing approximately 3% of all childhood cancers between the ages of 0–14 years [1,2]. It is responsible for approximately 3,000 cancer-related childhood deaths worldwide each year [3]. Although retinoblastoma can occur at any age, 95% of the cases are presented in children under the age of 5. Its incidence is approximately 1 in 15,000–28,000 live births and represents 2–4% of all paediatric malignancies [4]. Worldwide, it is estimated that there are approximately 5,000–8,000 new cases diagnosed each year [5]. However, it is an example of successful cancer treatment with the overall survival exceeding 95% in developed countries [6].

The data suggest that retinoblastoma is not a homogeneous tumour on the genomic level, and that inter-tumour heterogeneity exists between retinoblastoma tumours [7,8]. The majority of heritable retinoblastoma cases (75% of heritable patients) have no affected parents and are therefore called non-familial heritable patients with *de novo* mutation. Classically, retinoblastoma results from biallelic loss of the retinoblastoma susceptibility gene (*RB1*). However, with the continued development of medical genetics, an increasing number of studies have focused on the identification of RB genetic biomarkers such as gene polymorphisms, oncogenes (*KIF14*, *MDM4*, *E2F3*, *MYCN* and *DEK*), potential tumour suppressors (NGFR and

CDH11), microRNA and long non-coding RNA [7,9]. Among them, the C677T and A1298C polymorphisms in the *MTHFR* gene and the 2756A>G polymorphism at the *MTR* gene have been assessed as potential candidates. *MTHFR* is an enzyme that catalyses the reduction of 5,10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate, the carbon donor for the remethylation of homocysteine to methionine [10,11]. Moreover, the *MTR* product, a vitamin B₁₂-dependent enzyme, plays a crucial role in the folate metabolic network [12].

The *MTHFR* gene is localised on chromosome 1 at 1p36.6, which includes 11 exons spanning 2.2 kb [13]. Two polymorphisms, 677C>T (exon 4) and 1298A>C (in exon 7) in the *MTHFR* gene have been shown to have reduced *MTHFR* activity. The C677T polymorphism is a C to T transition at base pair 677 resulting in an alanine to valine substitution and the A1298C polymorphism is an A to C transition at base pair 1298 leading to a glutamate to alanine substitution [14,15]. Moreover, the *MTR* gene is mapped to chromosome band 1q43, close to the telomeric region of the long arm and the *MTR* 2756A>G polymorphism is an extensively investigated polymorphism. These polymorphisms have been increasingly attracting attention in different cancer types. In recent years, a few studies have explored the possible association of the *MTHFR* 677C>T, 1298A>C and *MTR* 2756A>G polymorphisms with the risk of retinoblastoma and the results of these published studies remain

inconsistent and inconclusive [16,17]. Therefore, the purpose of the present study was to analyse the association of the *MTHFR* 677C>T, 1298A>C and *MTR* 2756A>G polymorphisms with the risk of retinoblastoma in Iranian children.

Materials and Methods

Study Population

The study procedures were approved by the Ethics Committee for Human Research of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Bam University of Medical Sciences. Moreover, informed consent had been obtained from all the study subjects. A total of 66 children diagnosed with retinoblastoma (ranging between 1 month and 6 years of age) who were referred to the different clinics between 2013 and 2017 were included in this study. Ninety-nine age-, gender- and ethnicity-matched unrelated healthy children who visited the clinic, with no family history of cancer, originating from the same geographical regions were included.

SNPs Genotyping

Genomic DNA was isolated from the donated venous blood samples using a commercial DNA extraction kit according to the manufacturer's instructions and was stored at –20°C in a dedicated area that was only used for polymerase chain reaction (PCR). The *MTHFR* 677C>T (rs1801133), 1298A>C (rs1801131) and *MTR* 2756A>G (rs1805087) polymorphisms were detected on the ABI PRISMS 7500 Real-Time PCR System (PE Applied

Biosystems, Foster City, CA, USA). The primers, probes and reaction conditions were obtained on the basis of published data and synthesised by Applied Biosystems. Briefly, the assay was performed under universal conditions, and PCR reactions were carried out in a final volume of 5 mL containing 500 nM of each primer, 200 nM each probe, 25 mM each dNTP, 1 M Tris-HCL (pH 8.3), 1 M MgCl₂, 300 mM KCl, 100% glycerol, ROX reference dye, 1 U TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems) and 30 ng genomic DNA. The following thermal cycling condition was used: 60°C for 1 min and 95°C for 10 min (Taq activation), 50 cycles at 92°C for 15 s (denature), and at 60°C for 1 min (anneal/extend). After the PCR reaction, the plates were scanned by an allelic discrimination on the 7500 Real-Time PCR system using SDS 2.4 software for allelic discrimination (Applied Biosystems) to determine the genotypes by allelic discrimination. The genotyping accuracy was assessed by repeating 10% of the samples, which were selected randomly from both cases and healthy subjects, and a concordance of 100% was observed for both polymorphisms for all samples.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed on the software package SPSS (Statistical Package for the Social Science; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) version 20.0 analysis was conducted to establish whether the MTHFR 677C>T, 1298A>C and MTR 2756A>G polymorphisms are associated with retinoblastoma in patients. Pearson's chi-square (χ^2) test was performed to assess the genotype frequency distribution for the different subject groups. The Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) of the genotype distribution among the controls was tested by a goodness-of-fit χ^2 test. The significance of the results was accepted if the p-value was less than 0.05. The odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated to estimate the strength of the associations of the MTHFR 677C>T, 1298A>C and MTR 2756A>G polymorphisms with retinoblastoma.

Results

A total of 165 samples were included in this case-control study, including

66 childhood retinoblastoma cases and 99 healthy subjects. The characteristics of the retinoblastoma cases were summarised in Tab. 1. No significant differences were found between the retinoblastoma cases and controls in age and gender ($p > 0.05$). The distribution of the MTHFR 677C>T, 1298A>C and MTR 2756A>G polymorphisms in the cases and controls are presented in Tab. 2. All the allelic and genotypic frequencies in the controls were in agreement with the HWE equilibrium ($p = 0.346$, $p = 0.613$ and $p = 0.239$, respectively), and the minor allele frequencies in the control group were 0.384, 0.613 and 0.163, respectively.

The frequencies of the MTHFR 677C>T genotypes for wild homozygotes (CC), heterozygotes (CT), and mutant homozygotes (TT) of the retinoblastoma cases were 36.7, 50.0, and 13.3%, respectively, whereas the healthy control groups showed 35.4, 52.5, and 12.1%, respectively. In the MTHFR 1298A>C polymorphism the frequency of AA, AC and CC was 59.1, 31.8 and 9.1%, respectively, in the cases and 57.6, 35.3 and 7.1%, respectively, in the controls. However, no significant risk of retinoblastoma was found to relate to the mutant genotypes of the MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms (Tab. 2). The allele frequency of both the alleles in the MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms among the cases and controls is given in Tab. 2. The values of the ORs with 95% CI for the MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms are presented in Tab. 2. Although the mutant homozygote and heterozygote genotype frequencies of both the polymorphisms in the cases were higher in comparison with the controls, the polymorphisms did not show a significant association between the cases and controls (Tab. 2).

In the MTR 2756A>G polymorphism, the AG (39.4%) and GG (9.1%) genotype frequencies in the cases were found to be higher in comparison with the controls, showing a significant difference ($p < 0.05$). However, the prevalence of the MTR 2756G allele was not significantly higher in the cases (0.132) (Tab. 2). Moreover, the values of the ORs with

Tab. 1. Clinical characteristics of retinoblastoma patients.

Variables	Frequency (%)
Gender	
male	39 (59.1)
female	27 (40.9)
Age at diagnosis (months)	
< 24	45 (68.2)
> 24	21 (31.8)
Family history of retinoblastoma	
yes	11 (16.7)
no	55 (83.3)
Laterality	
unilateral	48 (72.7)
bilateral	18 (27.3)
Tumor aggression	
low	26 (39.4)
high	37 (60.6)

95% CI were as follows: dominant model (AG/GG, OR 2.065, 95% CI 1.085–3.927, $p = 0.027$) and recessive model (AA/AG, OR 0.102, 95% CI 0.012–0.868, $p = 0.037$) (Tab. 2).

Discussion

Retinoblastoma is an embryonic malignant neoplasm of retinal origin [2,18]. Retinoblastoma tumours can be hereditary or spontaneous and they display a high degree of genetic heterogeneity [19]. Mutations in the *RB1* gene have been implicated to play a role in the heritable genetic form of this disease [7]. According to the statistics, about 40% of all retinoblastoma patients have a germline mutation in the *RB1* gene, although only less than 7% have a positive family history [20,21]. The risk of retinoblastoma is substantially increased when the subject has parents who have had retinoblastoma or are of an advanced parental age, as well as subjects who were conceived by *in vitro* fertilisation [22,23].

Tab. 2. Association of *MTHFR* 677C>T, 1298A>C and *MTR* 2756A>G polymorphisms with retinoblastoma risk.

Polymorphisms	Cases (n = 66)	Controls (n = 99)	Crude OR (95% CI)	P-value ^a
MTHFR 677C>T				
Genotype				
CC	24 (36.7)	35 (35.4)	Ref.	
CT	33 (50.0)	52 (52.5)	0.913 (0.488–1.707)	0.775
TT	9 (13.3)	12 (12.1)	1.165 (0.461–2.945)	0.747
Allele				
C	81 (66.4)	122 (61.6)	Ref.	
T	51 (41.8)	76 (38.4)	1.153 (0.728–1.826)	0.544
Genetic Mode				
dominant	42 (63.6)	64 (64.6)	0.976 (0.510–1.868)	0.942
recessive	57 (86.4)	87 (87.9)	0.858 (0.340–2.169)	0.747
MTHFR 1298A>C				
Genotype				
AA	39 (59.1)	57 (57.6)	Ref.	
AC	21 (31.8)	35 (35.3)	0.813 (0.416–1.586)	0.543
CC	6 (9.1)	7 (7.1)	1.337 (0.428–4.172)	0.617
Allele				
A	99 (81.1)	149 (75.2)	Ref.	
C	33 (18.9)	49 (24.8)	1.127 (0.675–1.884)	0.647
Genetic Mode				
dominant	27 (40.1)	42 (42.4)	0.940 (0.499–1.768)	0.847
recessive	60 (90.9)	92 (92.9)	0.761 (0.244–2.374)	0.638
MTR 2756A>G				
Genotype				
AA	34 (51.5)	68 (68.6)	Ref.	
AG	26 (39.4)	30 (30.3)	1.495 (0.777–2.875)	0.228
GG	6 (9.1)	1 (1.1)	9.800 (1.152–83.398)	0.037
Allele				
A	94 (77.1)	166 (83.8)	Ref.	
G	28 (22.9)	32 (16.2)	1.545 (0.877–2.724)	0.132
Genetic Mode				
dominant	32 (48.5)	31 (31.3)	2.065 (1.085–3.927)	0.027
recessive	60 (90.9)	98 (98.9)	0.102 (0.012–0.868)	0.037

^atwo-sided χ^2 test for the frequency distributions of genotype between cases and controls
OR – odds ratios, CI – confidence intervals

The genetic variants at the *MTHFR* gene have been implicated as risk factors for several types of tumours [24]. However, reports on the association of polymorphisms at the *MTHFR* gene with susceptibility of retinoblastoma are inconclusive. In the present study we evaluated the association of the *MTHFR* 677C>T and 1298A>C polymorphisms with the risk of retinoblastoma in central and southern Iranian children. Our results showed that the *MTHFR* 677C>T and 1298A>C polymorphisms were not significantly associated with an increased risk of retinoblastoma in the Iranian population. Similarly, de Lima et al. have investigated the roles of *MTHFR* 677C>T and 1298 A>C, *MTR* 2756A>G, *RFC* 80A>G and *TYMS* in retinoblastoma susceptibility in a population from north-east Brazil. They found that the *MTHFR* 677C>T and 1298A>C, *RFC* 80A>G and *TYMS* polymorphisms are not significantly associated with an increased risk of retinoblastoma [17]. Moreover, Bisht et al. have found a greater frequency of a mutant heterozygous genotype for both the *MTHFR* 677C>T and 1298A>C polymorphisms in retinoblastoma patients than in the healthy controls. Therefore, they have found a strong association of the *MTHFR* 677C>T and 1298A>C polymorphisms with retinoblastoma pathogenesis in an Indian population. They have suggested a possible and important role of a one-carbon metabolism pathway, methylation regulation, and an increased risk of retinoblastoma initiation [25]. Inconsistent with our results, the previous study in the Iranian population demonstrated that *MTHFR* 677C>T is associated with retinoblastoma. In 2016, Soleimani et al. conducted a case-control study of 96 patients with retinoblastoma and 204 healthy controls to investigate the association of the *MTHFR* 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility of retinoblastoma in a northern population from Iran. Their results showed that the *MTHFR* 677C>T polymorphism was associated with the risk of retinoblastoma in the Iranian population. Moreover, they have reported that the T allele had a protective effect on the susceptibility of retinoblastoma [16]. Iran is a multi-national

or multi-racial community with different ethnic groups, including Persians, Azeri, Kurds, Gilakis, Mazandarani, Lurs, Tats, Talysh, Turkmen, Arabs and Baloch [26]. Thus, the differences between our results and the previous study might be describing a distinct pattern of *MTHFR* gene polymorphisms in different ethnic groups in Iran. Moreover, other genetic and environmental factors may modify the effect of *MTHFR* polymorphisms in Iranian ethnic groups.

The *MTR* gene encodes a protein containing 1,265 amino acids (140.5 kDa), which plays a key role in DNA repair, maintaining adequate intracellular folate, methionine and normal homocysteine concentrations [18]. The *MTR* gene contains a common polymorphism at nucleotide 2756 (*MTR* 2756A>G), which promotes the substitution of aspartic acid with glycine residue, affecting the enzyme activity and inducing hyperhomocysteinemia and DNA hypomethylation [17,27]. Plenty of studies have found that *MTR* A2756G polymorphism has been associated with different types of cancers [12,27]. In this case-control study, the association between *MTR* 2756A>G polymorphism and risk of retinoblastoma was also investigated. Our results showed that the *MTR* 2756A>G polymorphism is significantly associated with an increased risk of retinoblastoma. Similarly, Akbari et al. have found a significant association between the *MTR* 2756A>G polymorphism and the risk of retinoblastoma in the Iranian patients [18]. Moreover, de Lima et al. have showed that this polymorphism is associated with an increased risk of retinoblastoma in the Brazilian population [17]. These findings suggested that the *MTR* 2756A>G polymorphism may be associated with the development of retinoblastoma, possibly by reducing S-adenosyl-methionine (SAM) levels and causing DNA hypomethylation.

In summary, the current study results showed that the *MTHFR* 677C>T and

1298A>C polymorphisms may not be associated with an increased risk of retinoblastoma in Iranian children. However, we have found that the *MTR* 2756A>G polymorphism is significantly associated with an increased risk of retinoblastoma in Iranian children. Moreover, the main limitation of this study is the small population size being analysed for the *MTHFR* 677C>T, 1298A>C and *MTR* 2756A>G polymorphisms. Therefore, to validate these associations and our findings further, large and well-designed epidemiological studies are warranted.

References

1. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15021. doi: 10.1038/nrdp.2015.21.
2. Francis JH, Levin AM, Abramson DH. Update on ophthalmic oncology 2014: retinoblastoma and uveal melanoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016; 5(5): 368–382. doi: 10.1097/APO.0000000000000213.
3. Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(9): 1129–1131. doi: 10.1136/bjo.2008.150292.
4. Pandey AN. Retinoblastoma: an overview. *Saudi J Ophthalmol* 2014; 28(4): 310–315. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.11.001.
5. Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(8): 2683–2691. doi: 10.1167/iovs.04-1462.
6. Tamboli D, Topham A, Singh N et al. Retinoblastoma: a SEER dataset evaluation for treatment patterns, survival, and second malignant neoplasms. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(5): 953–958. doi: 10.1016/j.ajo.2015.07.037.
7. Stenfelt S, Blixt MK, All-Ericsson C et al. Heterogeneity in retinoblastoma: a tale of molecules and models. *Clin Transl Med* 2017; 6(1): 42. doi: 10.1186/s40169-017-0173-2.
8. Kooi IE, Mol BM, Massink MP et al. Somatic genomic alterations in retinoblastoma beyond RB1 are rare and limited to copy number changes. *Sci Rep* 2016; 6: 25264. doi: 10.1038/srep25264.
9. Dimaras H, Khetan V, Halliday W et al. Loss of RB1 induces non-proliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Hum Mol Genet* 2008; 17(10): 1363–1372. doi: 10.1093/hmg/ddn024.
10. Azarpira MR, Ghilian MM, Sobhan MR et al. Association of *MTHFR* and *TNF-α* genes polymorphisms with susceptibility to Legg-Calve-Perthes disease in Iranian children: a case-control study. *J Orthop* 2018; 15(4): 984–987. doi: 10.1016/j.jor.2018.08.042.
11. Kamali M, Hantoush-zadeh S, Borna S et al. Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Iran Biomed J* 2018; 22(2): 78–89.
12. Shao HB, Ren K, Gao SL et al. Human methionine synthase A2756G polymorphism increases susceptibility to prostate cancer. *Aging (Albany NY)* 2018; 10(7): 1776–1788. doi: 10.18632/aging.101509.
13. Abedinzadeh M, Zare-Shehneh M, Neamatzadeh H et al. Association between *MTHFR* C677T polymorphism and risk of prostate cancer: evidence from 22 studies with 10,832 cases and 11,993 controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(11): 4525–4530. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.11.4525.
14. Gao S, Liu N, Ma Y et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms as predictive and prognostic biomarkers in ovarian cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(2): 569–573. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.2.569.
15. Meguid N, Khalil R, Gebriel O et al. Evaluation of *MTHFR* genetic polymorphism as a risk factor in Egyptian autistic children and mothers. *J Psychiatry* 2015; 18(1): 14–75. doi: 10.4172/psychiatry.1000179.
16. Soleimani E, Saliminejad K, Akbari MT et al. Association study of the common polymorphisms in the folate-methionine pathway with retinoblastoma. *Ophthalmic Genet* 2016; 37(4): 384–387. doi: 10.3109/13816810.2015.1107596.
17. de Lima ELS, da Silva VC, da Silva HDA et al. *MTR* polymorphic variant A2756G and retinoblastoma risk in Brazilian children. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(7): 904–908. doi: 10.1002/pbc.22472.
18. Akbari MT, Naderi A, Saremi L et al. Methionine synthase A2756G variation is associated with the risk of retinoblastoma in Iranian children. *Cancer Epidemiol* 2015; 39(6): 1023–1025. doi: 10.1016/j.canep.2015.11.002.
19. Mallipatna A, Marino M, Singh AD. Genetics of retinoblastoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016; 5(4): 260–264. doi: 10.1097/APO.0000000000000219.
20. Rojanaporn D, Boontawon T, Chareonsiriruthigul T et al. Spectrum of germline RB1 mutations and clinical manifestations in retinoblastoma patients from Thailand. *Mol Vis* 2018; 24: 778–788.
21. Parma D, Ferrer M, Luce L et al. RB1 gene mutations in Argentine retinoblastoma patients. Implications for genetic counseling. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189736. doi: 10.1371/journal.pone.0189736.
22. Bradbury BD, Jick H. In vitro fertilization and childhood retinoblastoma. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58(2): 209–211. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02109.x.
23. Dommering CJ, van der Hout AH, Meijers-Heijboer H et al. IVF and retinoblastoma revisited. *Fertil Steril* 2012; 97(1): 79–81. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.035.
24. Pu D, Jiang SW, Wu J. Association between *MTHFR* gene polymorphism and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of the literature. *Curr Pharm Des* 2014; 20(11): 1632–1638. doi: 10.2174/13816128113199990564.
25. Bisht S, Chawla B, Dada R. Oxidative stress and polymorphism in *MTHFR* SNPs (677 and 1298) in paternal sperm DNA is associated with an increased risk of retinoblastoma in their children: a case-control study. *J Pediatr Genet* 2018; 7(3): 103–113. doi: 10.1055/s-0038-1667037.
26. Rashidvash V. Iranian people: Iranian ethnic groups. *Int J Humanit Soc Sci* 2013; 15(3). [online]. Available from: http://www.ijhssnet.com/journals/Vol_3_No_15_August_2013/24.pdf.
27. Ma LM, Yang HP, Yang XW et al. Methionine synthase A2756G polymorphism influences pediatric acute lymphoblastic leukemia risk: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2019; 39(1): BSR20181770. doi: 10.1042/BSR20181770.

Lymfo/plazmocytární infiltrace chemoterapií neovlivněných triple negativních karcinomů prsu – koreláty s morfolo­gickými a klinicko-patologickými parametry

Tumor-Infiltrating Lymphocytes/Plasmocytes in Chemotherapeutically Non-Influenced Triple-Negative Breast Cancers – Correlation with Morphological and Clinico-Pathological Parameters

Kolečková M.¹, Kolář Z.^{1,2}, Ehrmann J.¹, Kořínková G.¹, Zlámálová N.³, Melichar B.⁴, Trojanec R.²

¹ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

² Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc

³ I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Triple negativní karcinomy prsu (triple-negative breast cancer – TNBC) jsou považovány za morfolo­gicky a geneticky heterogenní skupinu karcinomů prsu charakterizovanou nízkou či nulovou expresí estrogenových i progesteronových receptorů, HER2/neu/ERBB2 proteinu, specifickým biologickým chováním a odpovědí na léčbu. Cílem naší práce bylo hodnocení intenzity lymfo/plazmocytární infiltrace (tumor-infiltrating lymphocytes/plasmocytes – TILs) v nádorovém parenchymu, jeho stromatu a v okolí invazivní fronty u časného karcinomu prsu bez předchozí chemoterapie a její korelace s morfolo­gií nádoru, proliferační aktivitou, expresí Bcl-2 a dalšími vybranými klinicko-patologickými parametry. **Materiál a metody:** Z celkového počtu 3 544 karcinomů prsu diagnostikovaných na našem pracovišti mezi lety 2007 a 2017 bylo 413 TNBC (11,65 %). Z toho jsme získali pouze 61 případů, které byly primárně léčeny chirurgicky a které neměly morfolo­gii poškozenou chemoterapií. U nich jsme korelovali intenzitu infiltrace TILs s morfolo­gií, expresí Bcl-2 proteinu, proliferační aktivitou měřenou expresí Ki-67, věkem pacientek, stupněm diferenciaci (grade) a výskytem metastáz. **Výsledky:** V našem souboru TNBC dominovaly invazivní karcinomy NST (no special type) s medulárními rysy (80,32 %), které formovaly poměrně dobře ohraničené léze průměrné velikosti 13,4 mm (rozmezí od 5 do 20 mm, medián 15 mm) s centrální nekrózou či fibrózou, často s vřetenobuněčnou transformací a/nebo alespoň v malém úseku s ložisky podobnými apokrinní diferenciaci a variabilně intenzivním TILs. V souboru se však vyskytly i nádory, jejichž morfolo­gie není typická pro TNBC. Prokázali jsme statisticky významnou pozitivní korelaci infiltrace TILs s premenopauzálním stavem ($p = 0,003$), expresí Ki-67 ($p = 0,015$), gradem ($p = 0,002$), hraniční pozitivní korelaci s velikostí nádorů ($p = 0,065$) a statisticky významnou negativní korelaci s expresí proteinu Bcl-2 ($p = 0,035$). U mladších žen (do 50 let) s velikostí nádorů do 20 mm (pT1a–pT1c) jsme zaznamenali nižší počet případů s metastatickým postižením lymfatických uzlin ($p = 0,001$). **Závěr:** Intenzita a lokalizace TILs infiltrace vyhodnocovaná v kontextu morfolo­gických změn a dalších klinicko-patologických znaků u terapií neovlivněných TNBC může mít prognostický význam a poskytnout podklad pro plánování efektivnější terapie.

Klíčová slova

triple negativní karcinomy prsu – zhoubný novotvar mléčné žlázy – mastektomie – morfolo­gie nádoru – nádor infiltrující lymfocyty – Bcl-2 – klinicko-patologické parametry

Práce byla podpořena grantem AZV ČR 16-31997A. Autoři děkují paní Mgr. Kateřině Langové, Ph.D., (Ústav lékařské biofyziky, LF UP v Olomouci) za statistické zpracování souboru, Ing. Mgr. Ivo Überalovi, Ph.D., (Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP v Olomouci) za spolupráci při fotodokumentaci případů.

This work was supported by the grant AZV ČR 16-31997A. The authors thank to Mgr. Kateřina Langová, Ph.D., (Institute of Medical Biophysics, Faculty of Medicine, Palacký University in Olomouc) for statistical processing of the file, Ing. Mgr. Ivo Überall, Ph.D., (Institute of Clinical and Molecular Pathology, Faculty of Medicine, Palacký University in Olomouc) for cooperation in the photo documentation of cases.

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

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

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

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



prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc.
Ústav klinické a molekulární patologie
LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
e-mail: kolarz@tunw.upol.cz

Přijato/Accepted: 4. 9. 2019

doi: 10.14735/amko2019380

Summary

Background: Triple-negative breast cancers (TNBCs) are considered a morphologically heterogeneous group of breast carcinomas characterized by the absence or low protein expression of hormone receptors and HER2/neu/ERBB2 with a specific biological behavior and therapeutic response. This study aimed to evaluate correlations of the density of tumor-infiltrating lymphocytes/plasmocytes (TILs) in the tumor parenchyma, stroma, and invasive margins with tumor morphology, the proliferation rate, Bcl-2 expression, and selected clinical and pathological parameters in early breast cancer patients prior to mastectomy who had not received initial chemotherapy. **Materials and methods:** Samples of 3,544 breast cancer patients investigated in our department between 2007 and 2017 were re-examined. In total, 413 (11.65%) patients were diagnosed with TNBC. Only 61 cases did not undergo neoadjuvant therapy prior to mastectomy. Correlations between the density of TILs and tumor morphology, Bcl-2 expression, proliferative activity measured by Ki-67, patient age at diagnosis, tumor grade, and metastases were investigated. **Results:** The samples were predominantly relatively well-localized invasive carcinomas of no special type with medullary features (80.32%) that measured on average 13.4 mm (range 5–20 mm, median 15 mm) and exhibited central necrosis or fibrosis, a tendency to undergo spindle cell and/or apocrine-like differentiation, and intensive infiltration of TILs. There were significant positive correlations between TILs and premenopausal status ($p=0.003$), Ki-67 expression ($p=0.015$), and tumor grade ($p=0.002$), a marginal positive correlation between TILs and tumor size ($p=0.065$), and a significant negative correlation between TILs and Bcl-2 expression ($p=0.035$). In younger patients (< 50 years) with tumor size less than or equal to 20 mm (pT1a–pT1c) we recorded a lower number of women with metastatic lymph node involvement ($p=0.001$). **Conclusion:** The density and location of TILs in non-therapeutically influenced TNBCs, evaluated in the context of morphological changes and other clinicopathological parameters, may have prognostic significance and assist effective therapy planning.

Key words

triple-negative breast neoplasms – malignant neoplasm of breast – mastectomy – tumor morphology – tumor infiltrating lymphocytes – Bcl-2 – clinico-pathological parameters

Východiska

„Triple“ negativní karcinomy prsu (triple-negative breast cancer – TNBC) jsou považovány za morfologicky a geneticky heterogenní skupinu karcinomů charakterizovanou nízkou či nulovou expresí steroidních receptorů (estrogenový a progesteronový receptor) a HER2/neu/ERBB2 proteinu nebo absencí amplifikace *HER2/neu/ERBB2* genu, se specifickým biologickým chováním [1]. Přestože jsou TNBC obecně považovány za chemosenzitivní nádory, setkáváme se u nich s odlišnou odpovědí na léčbu či dokonce primární a sekundární rezistencí [2]. TNBC reprezentují 10–20 % všech karcinomů prsu, jsou častější u žen před menopauzou, u žen s mutací genu *BRCA 1/2* a relaps u nich zpravidla nastává v období kratším 5 let [3]. V minulosti bylo podle expresního profilu navrženo několik způsobů klasifikace TNBC. V roce 2010 bylo publikováno rozdělení na „basal-like“ variantu s expresí cytokeratinu 5/6 (CK 5/6) a receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR), variantu exprimující androgenové receptory (AR) a „claudin-low“ variantu s pozitivní expresí CD44 a negativitou antigenu CD24 [4]. O rok později Lehmann et al na základě genetického profilu rozsáhlého souboru TNBC, kromě skupiny s pozitivitou AR (LAR), dále rozčlenili „basal-like“ TNBC na typ 1 (BL1) a 2 (BL2) lišící se zvýšenou ex-

presí Ki-67 u BL1 a p63 a CD10 u BL2. Následně rozšířil TNBC o podtyp mezenchymový, regulovaný signální dráhou zahrnující Rho, Wnt, ALK a TGF- β , podtyp z multipotentních mezenchymových kmenových buněk asociovaný s epitelovo-mezenchymovou tranzicí, signální dráhou ERK1/2, inositol fosfátovým metabolismem, expresí EGFR, destičkového a růstového faktoru a imunomodulační podtyp s významným podílem imunokompetentních buněk (pomocné CD4+ T lymfocyty, NK buňky, B lymfocyty, dendritické buňky) s produkcí interleukinů IL-12 a IL-7 [5]. Jedna z nejnámějších a nejjednodušších klasifikací potom dělí TNBC na skupiny „basal-like“ (BL) a „normal breast-like“ (NBL) podle zvýšené exprese CK 5/6 a EGFR ve skupině BL [6,7]. V porovnání s NBL bývá skupina BL charakterizována vyšší mitotickou aktivitou, nižším stupněm diferenciací, a tím i horší prognózou související s časným metastazováním do plic a centrálního nervového systému.

V současné době je chemoterapie považována za standardní systémovou léčebnou modalitu TNBC. Novým trendem však je získat a uvést do rutinní praxe nové terapeutické postupy založené na cíleném ovlivnění v patogenезi se uplatňujících molekul, jako jsou AR [8,9], EGFR [8,10], poly(ADP-ribóza) polymeráza (PARP) [8,11], vaskulární endotelový růstový faktor [8,12], různé mi-

kroRNA [13] a příp. i dlouhé nekódující řetězce RNA [14]. Na významu rovněž nabývá i určení morfologie TNBC zejména ve spojitosti s expresí transmembránového glykoproteinu regulujícího programovanou buněčnou smrt 1 (PD-1), jeho ligandem PD-L1, antiapoptotickým proteinem Bcl-2 a intenzitou lymfocytárního infiltrátu [15]. V minulosti bylo prokázáno, že exprese Bcl-2 proteinu je u TNBC nezávislým prognostickým faktorem [16]. Přestože TNBC nejsou hormonálně dependentní nádory, exprese Bcl-2 proteinu může stratifikovat pacientky do různých prognostických skupin.

Cílem naší práce bylo proto zjistit, zda intenzita lymfocytárního infiltrátu může korelovat s morfologií, expresí Bcl-2, proliferací a aktivitou hodnocenou na podkladě exprese Ki-67 a některými klinicko-patologickými parametry.

Materiál a metody

Z celkového počtu 3 544 karcinomů prsu diagnostikovaných v Ústavu klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc mezi lety 2007 a 2017 jsme vybrali 413 karcinomů prsu hodnocených jako TNBC (11,65 %). S ohledem na zachování kompletní morfologie nádorů jsme k detailní analýze zastoupených nádorových morfologií a lymfo/plazmocytárního infiltrátu (tumor-infiltrating lymphocytes/plasmocytes – TILs) v nádorovém parenchymu/stromatu

Tab. 1. Přehled imunohistochemického vyšetření – typ protilátky, výrobce, užití ředění.

	Typ protilátky	Výrobce	Koncentrace
ER	monoklonální myší, klon 1D5	Dako; Agilent Technologies, Inc.	1 : 20
PR	monoklonální myší, klon PgR 636	Dako; Agilent Technologies, Inc.	1 : 100
HER2/c-neu	polyklonální králičí, HercepTest™	Dako; Agilent Technologies, Inc.	RTU
Bcl-2	monoklonální myší, klon 10C4	BioGenex Laboratories, Inc.	1 : 10
PCNA	monoklonální myší, klon PC10	Dako; Agilent Technologies, Inc.	1 : 1 500
Ki-67	monoklonální myší, klon MIB-1	Dako; Agilent Technologies, Inc.	1 : 200

ER – estrogenový receptor, PR – progesteronový receptor, HER2 – humánní epidermální receptor 2, Bcl-2 – B-cell lymphoma 2, PCNA, Ki-67 – znaky proliferace aktivity, RTU – předředěná protilátka

a v okolí invazivních částí nádoru vybrali pouze případy TNBC získané z resekátů mléčné žlázy (kvadrantektomie, totální/subkutánní/kůži šetřící mastektomie). Z našeho souboru TNBC byly tedy vyřazeny nádory, u nichž jsme měli k dispozici pouze punkční vzorky, evidentní adenoidně cystické karcinomy, u kterých je negativita hormonálních receptorů a HER2/neu/ERBB2 popisována, a dále nádory, jejichž morfologie by mohla být pozměněná neoadjuvantní chemoterapií. Získali jsme tak 61 případů TNBC léčených primárně chirurgickým přístupem, tedy velikosti do 20 mm (pT1c). Soubor pacientek jsme rozdělili podle věku v době stanovení diagnózy, a to hranicí 50 let, na skupinu pacientek s velkou pravděpodobností premenopauzálních (< 50 let) a postmenopauzálních (≥ 50 let). U všech případů invazivních karcinomů prsu jsme revidovali histologický typ nádorů podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO) [17], zaznamenávali přítomnost centrální nekrózy/fibrózy, ložiska podobná apokrinní diferenciaci (hodnoceno podle typické morfologie – objemnější eozinofilní nebo světlá granulózní cytoplazma nádorových buněk) nebo vřetenobuněčné transformace, velikost nádoru v mm, věk pacientek v době diagnózy, grade, rozsah onemocnění (stage, pTNM klasifikace) a případný relaps onemocnění. Stupeň intenzity TILs v nádorovém parenchymu/stromatu a okolí invazivních partií jsme hodnotili škálou 1–4 (1 – TILs v méně než 10 % plochy uvnitř hranic nádoru a podél obvodu ložiska;

2 – TILs v 10–29 % plochy uvnitř hranic nádoru a podél obvodu ložiska; 3 – TILs v 30–60 % plochy uvnitř hranic nádoru a podél obvodu ložiska; 4 – TILs ve více než 60 % plochy uvnitř hranic nádoru a podél obvodu ložiska nádoru (modifikovaného podle dříve publikovaného doporučeného postupu) [15].

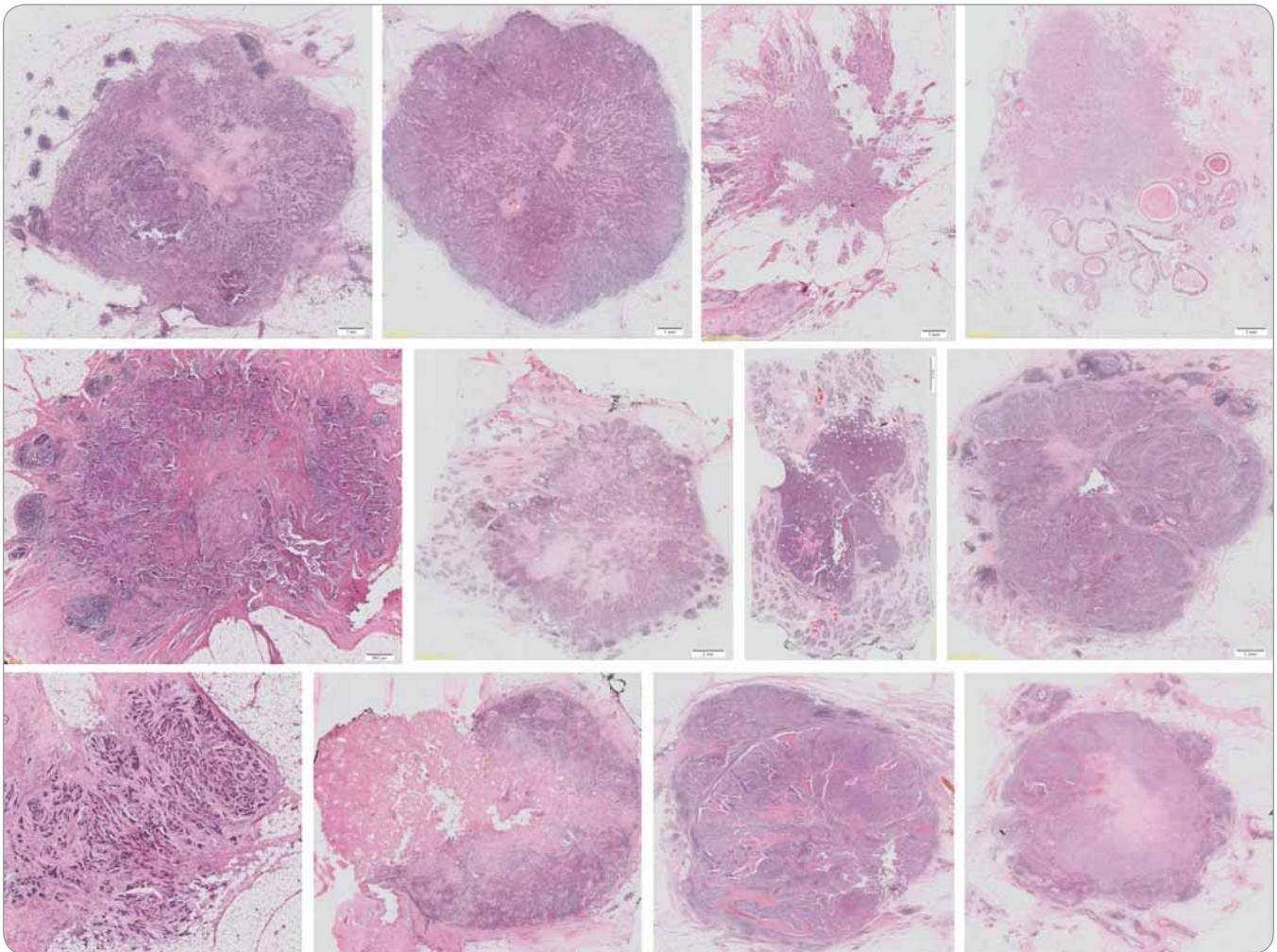
Expresi proteinu Bcl-2 jsme hodnotili ve čtyřech stupních: nádory s kompletní negativitou, nádory s nízkou (1–5 %), střední (6–60 %) či vysokou (> 60 %) expresí. Hodnota proliferace indexu Ki-67 byla stanovena na základě procentuálního zastoupení pozitivních jader ve vzorku a posléze rozdělena na případy s nižší (do 30 %), střední (31–70 %) a vysokou jadernou expresí (> 70 %). Imunohistochemickým (IHC) vyšetřením byla stanovena exprese estrogenových a progesteronových receptorů, HER2/neu/ERBB2 proteinu, ukazatele proliferace aktivity (Ki-67) a Bcl-2 antigenu. Vybrány byly pouze vzorky s negativitou hormonálních receptorů, negativní expresí HER2/neu/ERBB2 proteinu (0, 1+) potvrzenou v případě hraničních výsledků fluorescenční *in situ* hybridizací (FISH).

IHC vyšetření byla provedena na formalínem fixovaných a do parafínu zalitých (FFPE) tkáních mléčné žlázy. Řezy o síle 5 µm byly deparafinizovány, antigenicita byla obnovena působením tepla 120 °C v mikrovlnné troubě po dobu 5 min v citrátovém pufru (pH 6,0). Aktivita endogenní peroxidázy byla blokována inkubací s blokovacím roztokem po dobu 10 min. Protilátky byly ředěny a inkubovány s tkáněmi způsobem uvedeným v tab. 1. Primární protilátky jsme

vizualizovali podle protokolu výrobce s použitím sekundární protilátky Dako EnVision + Dual Link System HRP (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA) a 3,3'-diaminobenzidinu Liquid DAB + (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA) pro manuální zpracování. Tkáňové řezy byly obarveny hematoxylinem, dehydratovány a montovány.

Počet kopií genu *HER2/neu/ERBB2* a centromery chromozomu 17 byl detekován metodou FISH na opracovaných FFPE tkáních s použitím lokusově specifické sondy LSI *HER2/neu/ERBB2* (Spectrum Orange™) a alfa-satelitní (centromerické) sondy CEP17 (Spectrum Green™; IntelliMed, Ltd., Olomouc, ČR). Jako pozitivní výsledek byl podle doporučení ASCO/CAP (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists) z roku 2007 považován průměrný počet kopií genu *HER2/neu/ERBB2* > 6,0 a/nebo poměr *HER2*/chromozom 17 > 2,2. Karcinomy prsu s průměrem 4,0–6,0 a/nebo poměrem 1,8–2,2 byly hodnoceny jako hraničně pozitivní (nesplňují-li některou předchozí podmínku). Od roku 2013 jsou za pozitivní považovány pacientky s průměrným počtem kopií genu *HER2/neu/ERBB2* > 6,0 a/nebo poměrem *HER2*/chromozom 17 > 2,0. Hraniční jsou případy s poměrem < 2,0 a průměrem 4,0–6,0. Při hodnocení bylo odečteno nejmeně 100 nepřekrývajících se jader.

Korelace morfologických typů TNBC s intenzitou TILs v nádorovém parenchymu/stromatu a v okolí invazivních částí, expresí Bcl-2, Ki-67 a dalšími vybranými klinicko-patologickými znaky byla zpracována statistickým systémem IBM SPSS Sta-



Obr. 1. Ukázka typické morfologie karcinomů prsu našeho souboru. Barveno hematoxylinem a eozinem.

tistics version 23.0 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA). Korelace mezi dvěma ordinálními veličinami byla ověřena výpočtem Spearmanova korelačního koeficientu (r). Rozdíly mezi dvěma skupinami v ordinálních veličinách, které měly alespoň 4 stupně, byly ověřeny Mann-Whitneyovým U-testem. Rozdíly mezi dvěma skupinami v kvalitativních nominálních veličinách byly ověřeny Fisherovým přesným testem. Za statisticky významné výsledky jsme považovali hodnoty signifikance (p -value) $< 0,05$.

Výsledky

Charakteristika analyzovaného souboru

Průměrný věk patientek v našem souboru TNBC byl 55,8 roku (rozmezí 28–82 let, medián 55 let). Metastatické postižení regionálních axilárních lymfatických uzlin bylo zaznamenáno u 11 případů (18,03 %), nádorová multifokalita potom

u 7 případů (11,50 %). Velikost ložisek nádorů byla od 5 do 20 mm, průměrné velikosti 13,4 mm (medián 15 mm). Podle nejnovějšího vydání WHO klasifikace [17] byla většina TNBC definována jako invazivní karcinom NST (no special type) s medulárními rysy (49/61; 80,32 %) (obr. 1). V menším počtu byly nádory zastoupeny metaplastickým (7/61; 11,48 %) či medulárním karcinomem (2/61; 3,28 %), dále invazivním malobuněčným (1/61; 1,64 %) a překvapivě i ojediněle zastoupeným kribriformním (1/61; 1,64 %) a tubulárním (1/61; 1,64 %) karcinomem, jež jsou obvykle asociovány s expresí hormonálních receptorů a příznivější prognózou. Většina TNBC byla s centrální nekrózou či fibrózou (60/61; 98,36 %), u části potom okrsky s tendencí k vřetenobuněčné transformaci (29/61; 47,54 %) a apokrinní diferenciaci podobným ložiskům (32/61; 52,46 %). U 31,15 % (19/61) případů byla

vřetenobuněčná transformace a apokrinní diferenciaci podobná ložiska přítomna současně. Jiný typ diferenciaci, a to skvamózní či chondrogenní, jsme pozorovali u 8,20 % případů (5/61). U všech nádorů jsme mimo jiné pozorovali variabilně intenzivní kulatobuněčnou infiltraci, a to jak uvnitř nádoru vč. vazivového stromatu (obr. 2), tak i v okolí invazivních front (obr. 3). Tyto znaky byly porovnány s morfologií TNBC, menopauzálním stavem, věkem patientek v době diagnózy, stupněm diferenciaci (grade), velikostí nádoru, proliferační aktivitou měřenou pomocí Ki-67 a expresí Bcl-2.

Vztah intenzity TILs k menopauzálnímu stavu, věku patientek v době diagnózy a metastatickému potenciálu

U premenopauzálních žen mladších 50 let, kterých bylo v našem souboru

20 (32,8 %) jsme zaznamenali signifikantně vyšší intenzitu intratumorálního i frontálního TILs v porovnání s pacientkami staršími 50 let ($p = 0,003$). Mladší věk v době diagnózy byl rovněž asociován s nižším stupněm diferenciacie (grade) a vysokou proliferační aktivitou měřenou expresí Ki-67. U mladších žen (< 50 let) s velikostí nádorů do 20 mm (pT1c) jsme zaznamenali signifikantně nižší počet případů s metastatickým postižením regionálních lymfatických uzlin ($p = 0,001$) v porovnání se skupinou žen postmenopauzálních.

Vztah intenzity TILs a stupně diferenciacie nádoru

V naší populaci TNBC dominovaly převážně nádory s nízkým a středním stupněm diferenciacie (grade 3, grade 2; 63,9 %, 26,2 %). Dobře diferencované nádory (grade 1) byly přítomny u 9,9 % případů. Statistickým zhodnocením jsme prokázali signifikantní pozitivní vztah mezi stupněm diferenciacie (grade) a stupněm lymfo/plazmocytární celulizace ($p = 0,002$).

Vztah intenzity TILs a velikosti nádorů

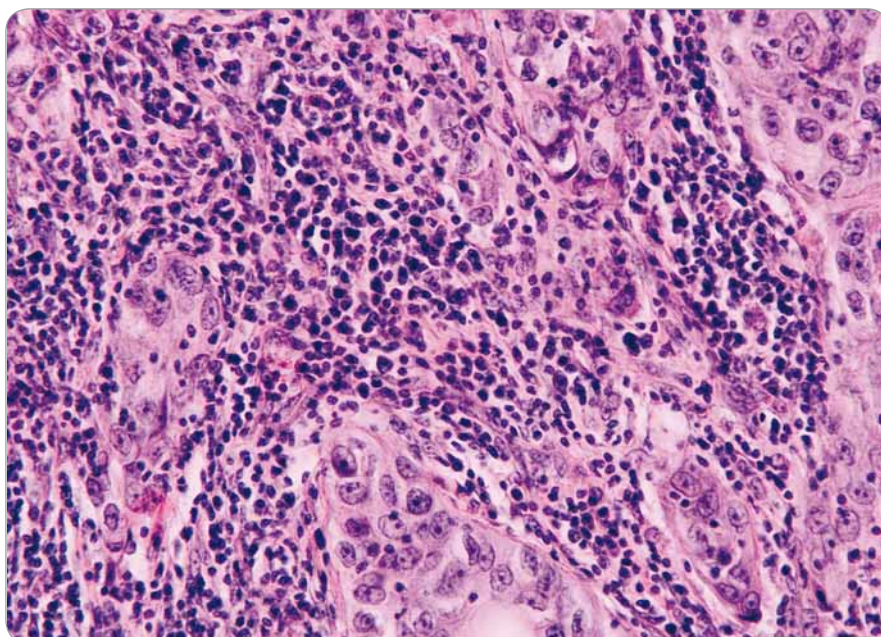
Velikost nádorů v mm změřená v průběhu makroskopického popisu a zpracování vzorků byla verifikována na mikroskopické úrovni. Průměrná velikost nádorů v našem souboru TNBC byla 13,4 mm, s rozmezím od 5 do 20 mm. Pozorovali jsme tendenci k nárůstu intenzity lymfo/plazmocytární celulizace se zvyšující se velikostí nádoru ($p = 0,065$).

Vztah intenzity TILs a exprese Bcl-2

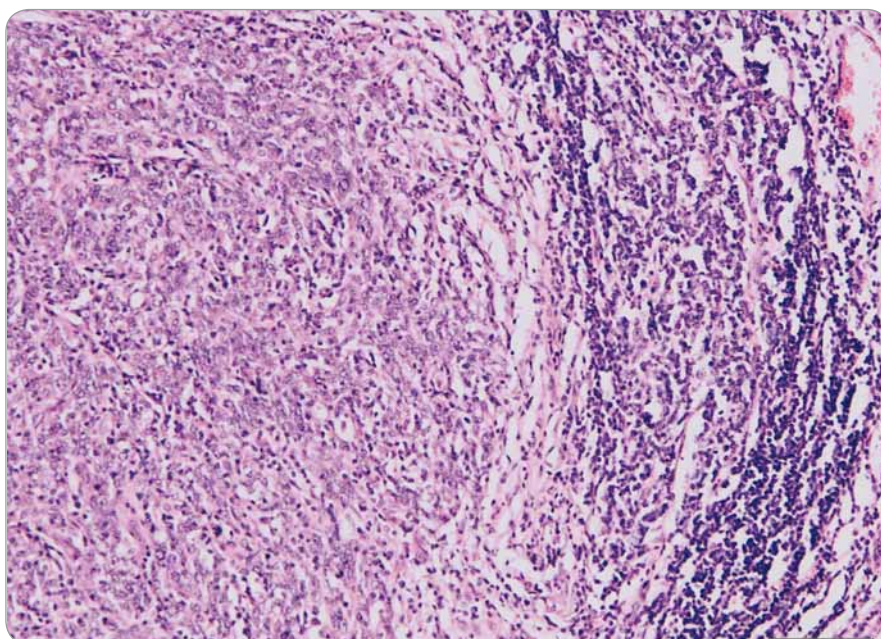
Kompletní negativita zjištěna u 57,40 %, nízká exprese u 3,30 %, střední u 16,40 % a vysoká u 22,90 % pacientek. Vysoká exprese Bcl-2 negativně korelovala s množstvím intratumorální i frontální TILs ($p = 0,035$).

Vztah intenzity TILs a proliferační aktivity Ki-67

Nižší proliferační aktivita byla zjištěna u 32,80 %, střední u 18,00 % a vysoká u 49,20 % pacientek. V našem souboru jsme prokázali pozitivní, statisticky významnou korelaci s množstvím TILs jak



Obr. 2. Intratumorální lymfo/plazmocytární infiltrace uvnitř hranic tumoru při okraji centrální fibrózy. Barveno hematoxylinem a eozinem.



Obr. 3. Intenzivní lymfo/plazmocytární infiltrace v okolí invazivní fronty tumoru. Barveno hematoxylinem a eozinem.

uvnitř nádoru, tak i v okolí jeho invazivní fronty ($p = 0,015$).

Vztah intenzity TILs a morfologie TNBC

TNBC se současně přítomnou ložiskovou vřetenobuněčnou a apokrinní transformací byly spojeny s intenzivnější infiltrací nádorového parenchymu/stromatu

i invazivní fronty lymfo/plazmocytů ($p = 0,005$). Statisticky významné rozdíly v intenzitě lymfocytární infiltrace nádoru mezi nádory se samotnou vřetenobuněčnou transformací či ložiskovými podobnými apokrinní diferenciací prokázány nebyly ($p = 0,413$). Případy hodnocené jako metaplastické karcinomy se vyznačovaly nízkou intenzitou intratumorové

infiltrace lymfo/plazmocytů a středně vysokou intenzitou infiltrace kolem frontálních struktur.

Diskuze

Dosud byla identifikována řada prognostických a prediktivních biomarkerů [8] vč. infiltrace TILs, které pomáhají stratifikovat pacientky s TNBC z hlediska různé odpovědi na terapii. Málo je však známo o intenzitě infiltrace nádoru lymfo/plazmocytů u neoadjuvantně neléčených TNBC. Je dokumentováno, že vyšší intenzita nádoru infiltrujících lymfocytů a plazmocytů je asociována s přibližně 4krát silnější kompletní patologickou odpovědí [18]. S ohledem na věk, velikost a histologický typ nádoru, grade, expresi hormonálních receptorů, postižení lymfatických uzlin a použitou terapeutickou modalitu jsou nádor infiltrující lymfo/plazmocytů považovány za nezávislý prognostický ukazatel. V závislosti na distribuci populace lymfo/plazmocytů lze infiltrát v nádorech prsu rozdělit na intratumorální, tedy infiltrát v těsném kontaktu s vlastními nádorovými buňkami, dále infiltrát stromální a infiltrát v okolí invazivní fronty nádoru. Některé práce popisují, že pro pacientky mají prognosticky největší význam infiltrace stromatu a invazivní fronty nádoru [15]. Protože však v praxi je velmi těžké kvantifikovat počet buněk v přímém kontaktu s nádorovými buňkami odděleně od počtu buněk infiltrujících stroma nádoru, modifikovali jsme doporučený postup tak, že nerozlišujeme tyto dvě skupiny a kvantitativně hodnotíme počet lymfo/plazmocytů nacházejících se uvnitř hranic nádoru, zatímco infiltrace podél invazivní fronty leží mimo hranice nádoru. Existuje řada prací, které se zabývaly hodnocením TILs v karcinomech prsu ve vztahu k terapeutické odezvě i praktickým aspektům jejich objektivního vyhodnocení. Výsledkem je návrh standardizace těchto postupů [18,19]. Náš mírně modifikovaný a zjednodušující postup je v souladu s tímto návrhem, a navíc je rozšířen o hodnocení infiltrátu v okolí nádoru podle doporučení uvedeného v práci Polónia et al [20].

V našem souboru TNBC byl dominantně zastoupen invazivní karcinom NST s medulárními rysy řazený podle

nejnovější WHO klasifikace [17] spolu s medulárním karcinomem a atypickým medulárním karcinomem do skupiny karcinomů s medulárními rysy, které jsou zpravidla asociovány s „triple“ negativním imunofenotypem. Oproti klasickému medulárnímu karcinomu, diagnostikovanému v méně než 1 % případů, nesplňuje invazivní karcinom NST s medulárními rysy všechna přesně definovaná kritéria (dobře ohraničení s expanzivním způsobem růstu, syncyriální morfologií ve více než 75 % plochy nádoru a velkým množstvím TILs nebo výrazný stupeň jaderné pleomorfie s četnými mitotickými figurami) a je v současnosti považován rovněž za prognosticky málo příznivou entitu. Morfologie invazivních karcinomů NST s medulárními rysy byla u našeho souboru pacientek s TNBC poměrně uniformní. Jednalo se vždy o relativně dobře ohraničené léze s centrální nekrotizací či fibrózou, variabilní vřetenobuněčnou transformací nádorových buněk a/nebo ložisky podobnými apokrinální transformací s poměrně intenzivní TILs. Popsaná morfologie globálně korelovala se střední až vysokou expresí Ki-67 a nižší expresí Bcl-2. Z literatury je však známo, že naopak vysoká exprese Bcl-2 je spolu s velikostí nádoru a postižením lymfatických uzlin nezávislým prediktorem kratšího období bez relapsu onemocnění, kratší doby přežívání specifického pro karcinom prsu i celkového přežívání [16].

I přes svou heterogenitu jsou TNBC všeobecně považovány za nádory s nepříznivou prognózou, s vysokým zastoupením nízké diferencovaných tumorů. V našem souboru jsme přesto zaznamenali a revizí potvrdili v šesti případech TNBC grade 1. K poměru našeho souboru TNBC nádorů se toto číslo jeví jako vysoké, musíme si však uvědomit jeho některá specifika. Za prvé, nejde o procento ze všech konsekutivně vyšetřovaných TNBC, kterých bylo 413, ale jen o ty nádory, které splnily naše podmínky, tj. byly dostatečně malé nebo ohraničené a mohly být léčeny primárně chirurgickým přístupem bez předchozí neoadjuvantní léčby. Už tato skutečnost selektuje případy s příznivým biologickým potenciálem, což se patrně

odráží i ve vyšší diferenciaci (nižším gradem). Dalším faktorem, který ovlivnil náš výsledek, je zastoupení nádorů s klasickou medulární morfologií, o kterých je známo, že většinou neexprimují hormonální receptory ani HER2. Na tyto specifické nádory v našem souboru však můžeme nahlížet i z hlediska platné klasifikace gradingu založené na podílu tubulární komponenty, mitotickým indexu a jaderné anizomorfii jako na grade 1 nádory. Je nutné si uvědomit, že současný nottinghamský gradingový systém byl konstruován pro invazivní duktální karcinomy, nyní invazivní karcinomy NST, a pro některé speciální typy se vlastně nehodí. Asociací s nízkým gradem můžeme vysvětlit i nízkou proliferativní aktivitu stanovenou pomocí IHC vyšetření Ki-67. Nelze ani vyloučit, že se na výsledcích interpretovaných jako nižší proliferativní aktivita malou částí mohly podílet i rozdíly v použitých protilátkách, příp. jejich koncentracích, které mohou spadat do mezilaboratorní variability. Rozhodně se však nejednalo o metodickou chybu, o čemž svědčí fakt, že naše laboratoř se účastní pravidelného testování kvality imunohistochemických vyšetření. Výsledky proliferativní aktivity se rovněž liší v různých studiích zabývajících se touto problematikou [21–24].

Výše uvedeným výběrem se nám tedy podařilo sestavit poměrně početnou skupinu morfologicky dobře popsaných případů s celým objemem tumoru, které podstoupily primární chirurgickou léčbu, bez předchozí neoadjuvantní chemoterapie. Tímto je náš soubor specifický. V souboru se vyskytly i dva případy s morfologií kribiformního a tubulárního karcinomu a dva případy jednoznačně medulárního karcinomu, které byly zařazeny mezi TNBC. Přitom jejich dobrá prognóza je ověřena empirií i četnými studiemi a v případě medulárního karcinomu se připouští i možnost negativity estrogenových receptorů, progesteronových receptorů i proteinu HER2/neu/ERBB2 [25]. Vystává otázka, zda měly být z této skupiny vyřazeny jen na základě morfologické typizace, i když neexprimovaly hormonální receptory ani HER2/neu/ERBB2, nebo zda měly být podrobeny další IHC specifikaci. Přikláníme se k druhé možnosti.

Důvody, proč tyto nádory neexprimovaly hlavní znaky pro zařazení do molekulárního subtypu, mohly ležet na úrovni fixačního artefaktu (i když exprese dalších IHC znaků u nich byla zachována), nebo bychom mohli spekulovat i o specifické hormonální regulaci receptorů pro steroidní hormony, vlivu věku, fáze menstruačního cyklu, správnosti prahu negativit estrogenních receptorů < 1 % apod. Metodickou nebo fixační chybu musíme vyloučit, protože jsme IHC vyšetření opakovali se stejným výsledkem, přestože imunopozitivita jiných markerů (AR, Ki-67 apod.) zůstala zachována.

Naše výsledky dokazují význam přesné histologické typizace a popisu morfologické heterogenity uvnitř každého z nádorů. Tyto údaje mohou následně klinikům podat validní informaci o možném dalším vývoji léze a naplánovat specifický terapeutický přístup. V současné době jsou ke genetickému vyšetření *BRCA1/2* mutace indikovány i pacientky s diagnózou TNBC do 60 let věku. Na základě genetické analýzy TNBC klasifikovaných jako karcinomy s medulárními rysy je však speciálně u tohoto histologického typu doporučováno zavedení rutinního vyšetření přítomnosti mutace *BRCA1/2* s cílem identifikovat potenciální skupinu *BRCA1* nosiček, u kterých je rovněž prokázána korelace s námi popsanou morfologií [26].

Nepočtenou skupinu v našem souboru TNBC tvořily metaplastické karcinomy. Ve všech případech metaplastických karcinomů jsme se setkali s nízkou intenzitou intratumorálního i frontálního TILs. Proliferační aktivita metaplastických karcinomů byla ve srovnání s ostatními morfologickými typy podstatně nižší, exprese Bcl-2 byla středně vysoká.

Signifikantně vyšší intenzitu intratumorálního i frontálního TILs, ale zároveň i pokročilé patologické stadium, nižší stupeň diferenciaci a vyšší proliferaci aktivitu jsme prokázali u premenopauzálních žen (< 50 let věku). Přes vysoké hodnoty indexu Ki-67, nízkou až kompletně negativní expresi proteinu Bcl-2 a větší velikost nádorů jsme v této skupině zaznamenali méně případů s metastatickým postižením lymfatických uzlin. Tento jev dáváme spolu

s nekrózou a fibrózou do souvislosti s vystupňovanou imunitní reakcí. Naše výsledky ukazují, že exprese proteinu Bcl-2 je v souladu s dřívějšími studiemi nezávislým prognostickým faktorem. Recentní studie zabývající se vztahem nádor infiltrující populace lymfo/plazmocyty k efektivitě neoadjuvantní chemoterapie potvrzují, že vyšší intenzita infiltrace může znamenat vyšší pravděpodobnost kompletní patologické odpovědi, která je považována za nejsignifikantnější ukazatel celkového přežití a období bez progresu nádorového onemocnění [26,27–31]. Ve snaze o identifikaci dosud neúplně jasně patogeneze kompletní patologické odpovědi se někteří autoři pokusili analyzovat spektrum lymfocytárních subpopulací v nádorovém infiltrátu TNBC. U pacientek, které nepodstoupily neoadjuvaní léčbu, byl prokázán statisticky významně vyšší podíl CD3+, CD8+ a FOXP3 pozitivních T lymfocytů [26,31]. Podáním chemoterapie došlo k rapidnímu snížení počtu FOXP3 pozitivních T lymfocytů a zvýšení zastoupení populace cytotoxických CD8 pozitivních buněk a granzym pozitivních B buněk. Detailní analýzu lymfocytárních subpopulací u našeho souboru případů plánujeme.

Závěr

Závěrem lze říci, že neoadjuvantní terapií neovlivněné TNBC mají své specifické histopatologické znaky, které samy o sobě vypovídají o prognóze pacientek a mohou posloužit k jejich stratifikaci do dalších prognostických skupin. Z tohoto důvodu by měl vždy histopatolog věnovat pozornost detailnímu popisu morfologické heterogenity uvnitř nádoru a kliník by jeho nález měl umět inkorporovat do návrhu co nejefektivnější terapie.

Literatura

- Lebert JM, Lester R, Powell E et al. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol* 2018; 25 (Suppl 1): S142–S150. doi: 10.3747/co.25.3954.
- Svoboda M, Navrátil J, Fabián P et al. Triple negativní karcinom prsu: analýza souboru pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2004 až 2009. *Klinická onkologie* 2012; 25(3): 188–198. doi: 10.14735/amko2012188.
- Morris GJ, Naidu S, Topham AK et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer

- Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2007; 110(4): 876–884. doi: 10.1002/cncr.22836.
- Ma CX, Luo J, Ellis MJ. Molecular profiling of triple negative breast cancer. *Breast Dis* 2010; 31(1–2): 73–84. doi: 10.3233/BD-2010-0309.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and pre-clinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121(7): 2750–2767. doi: 10.1172/JCI45014.
- Zeng Z, Hou CHJ, Hu QH et al. Mammography and ultrasound effective features in differentiating basal-like and normal-like subtypes of triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8(45): 79670–79679. doi: 10.18632/oncotarget.19053.
- Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2568–2581. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1748.
- Yadav BS, Chanana P, Jhamb S. Biomarkers in triple negative breast cancer: a review. *World J Clin Oncol* 2015; 6(6): 252–263. doi: 10.5306/wjco.v6.i6.252.
- Rampurwala M, Wisinski KB, O'Regan R. Role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016; 14(3): 186–193.
- Liu D, He J, Yuan Z et al. EGFR expression correlates with decreased disease-free survival in triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol* 2012; 29(2): 401–405. doi: 10.1007/s12032-011-9827-x.
- Domagala P, Huzarski T, Lubinski J et al. PARP-1 expression in breast cancer including BRCA1-associated, triple negative and basal-like tumors: possible implications for PARP-1 inhibitor therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(3): 861–869. doi: 10.1007/s10549-011-1441-2.
- Ferrara N. Pathways mediating VEGF-independent tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21(1): 21–26. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.003.
- Luo J, Zhao Q, Zhang W et al. A novel panel of microRNAs provides a sensitive and specific tool for the diagnosis of breast cancer. *Mol Med Rep* 2014; 10(2): 785–791. doi: 10.3892/mmr.2014.2274.
- Lin A, Li C, Xing Z et al. The LINK-A lncRNA activates normoxic HIF1 α signalling in triple-negative breast cancer. *Nat Cell Biol* 2016; 18(2): 213–224. doi: 10.1038/ncb3295.
- García-Tejido P, Luque Cabal M, Peláez Ferandéz I et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: the future of immune targeting. *Clinical Medicine Insights Oncology* 2016; 10 (Suppl 1): 31–39. doi: 10.4137/CMO.S34540.
- Bouchalova K, Svoboda M, Kharishvili G et al. BCL2 is an independent predictor of outcome in basal-like triple-negative breast cancers treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Tumour Biol* 2015; 36(6): 4243–4252. doi: 10.1007/s13277-015-3061-7.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO classification of tumours of the breast. WHO Classification of Tumours. 4th ed. Lyon, IARC Press 2012.
- Denkert C, Wienert S, Poterier A et al. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group. *Mod Pathol* 2016; 29(10): 1155–1164. doi: 10.1038/modpathol.2016.109.
- Salgado R, Denkert C, Demaria S et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015; 26(2): 259–271. doi: 10.1093/annonc/mdl450.
- Polónia A, Pinto R, Cameselle-Teijeiro JF et al. Prognostic value of stromal tumour infiltrating lymphocytes and programmed cell death-ligand 1 expression in breast cancer. *J Clin Pathol* 2017; 70(10): 860–867. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203990.

21. Penault-Llorca F, Radošević-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology* 2017; 49(2): 166–171. doi: 10.1016/j.pathol.2016.11.006.
22. Ilie SM, Bacinschi XE, Botnariuc I. Potential clinically useful prognostic biomarkers in triple-negative breast cancer: preliminary results of a retrospective analysis. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2018; 10: 177–194. doi: 10.2147/BCTT.S175556.
23. Zenzola V, Cabezas-Quintario MA, Arguelles M et al. Prognostic value of Ki-67 according to age in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2018; 20(11): 1448–1454. doi: 10.1007/s12094-018-1877-5.
24. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(22): 1656–1664. doi: 10.1093/jnci/djr393.
25. Mao Y, Qu Q, Zhang Y et al. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(12): e115103. doi: 10.1371/journal.pone.0115103.
26. Rechsteiner M, Dedes K, Fink D et al. Somatic BRCA1 mutations in clinically sporadic breast cancer with medullary histological features. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144(5): 865–874. doi: 10.1007/s00432-018-2609-5.
27. Zhao S, Ma D, Xiao Y et al. Clinicopathologic features and prognoses of different histologic types of triple-negative breast cancer: a large population-based analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44(4): 420–428. doi: 10.1016/j.ejso.2017.11.027.
28. Denkert C, Loibl S, Noske A et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 105–113. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370.
29. Ono M, Tsuda H, Shimizu C et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3): 793–805. doi: 10.1007/s10549-011-1554-7.
30. Yamaguchi R, Tanaka M, Yano A et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Human Pathol* 2012; 43(10): 1688–1694. doi: 10.1016/j.humpath.2011.12.013.
31. Ladoire S, Arnould L, Apetoh L et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy of breast carcinoma is associated with the disappearance of tumor-infiltrating foxp3+ regulatory T cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14(8): 2413–2420. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4491.

Redakce časopisu *Klinická onkologie* a nakladatelství *Ambit Media, a.s.* vypisuje

SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

Odměna pro vítěze: 10 000 Kč

Cíl soutěže:

Podpořit renomé a prestiž časopisu *Klinická onkologie* – oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP – u domácích i zahraničních autorů, lékařů a akademických pracovníků.

Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od ledna do prosince 2019.
3. Ve svých článcích zaslanych k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise *Klinická onkologie* (k vyhledání lze použít databáze www.pubmed.org nebo www.linkos.cz).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

**KLINICKÁ
ONKOLOGIE**


ambit media®

Combined Use of Regorafenib with SBRT in Pulmonary Metastasis from Colorectal Cancer

Použití regorafenibu a SBRT při léčbě plicních metastáz kolorektálního karcinomu

Cihan Y. B.

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

Colorectal cancer is the third most common cancer in humans. Metastases are the main cause of death in colorectal cancer patients. The most common areas of metastases include liver, lungs and peritoneum. Lung metastasis will develop in approximately 2–54% of patients with colorectal cancer during the course of the disease. When left untreated, prognosis is poor in metastatic cases with median survival time of 5–9 months [1–3].

In colorectal cancer cases in which the primary tumor is under control, curative therapies are attempted due to prolonged life expectancy in patients with single oligometastasis confined to the lung, and surgical resection of pulmonary lesion is the first choice. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) has been increasingly used in the management of oligometastasis in case of the patient's refusal to surgery, comorbid conditions or in patients who are ineligible to surgery due to vital risks, which is a non-invasive treatment modality as effective as surgery but one that does not harbor potential complications of surgery [2,3]. SBRT is a non-invasive treatment modality delivering high dose radiotherapy per fraction, which aims to deliver high dose radiotherapy to target tissue while providing maximum protection to adjacent tissues. In recent years, SBRT was introduced into routine practice as a more invasive treatment where respiratory movements are minimized by advanced imaging methods. In colorectal cancer, results of current studies on SBRT

in patients with pulmonary metastasis showed that this treatment modality is a safe and tolerable method which may be performed on an outpatient basis [2–4]. Recent studies show that local control of the tumor can be improved by increasing radiotherapy doses in lung metastasis. In general, SBRT is given at doses of 60 Gy/3–8 fractions (biological effective dose 105–180 Gy) [3,4]. In previous studies, 1-, 2- and 5-year overall survival rates were reported as 83–100%, 43–76% and 39–49%, resp., in pulmonary metastasis from colorectal cancers. In addition, minimum toxicity was reported for SBRT [4,5]. In a review on metastatic colorectal cancer patients, Wild et al. reported 1-year local control rate as 77–100% and grade 3 or higher toxicity rate as less than 10% in SBRT when used in lung metastasis [4]. Today, a few prospective studies are completed and many are ongoing.

In recent years, there was an increase in the effectiveness of regorafenib, which is introduced as targeted agent in metastatic colorectal cancer, in combination with SBRT, becoming the focus of interest in combination therapies due to high response rates. However, studies are limited to case reports, and there is no retrospective or prospective study on this issue [3,6]. Regorafenib is an oral tyrosine kinase inhibitor approved for metastatic colorectal cancer by U. S. Food and Drug Administration in 2012. It exerts anti-angiogenic properties through vascular endothelial growth factor 1–3 (VEGF1–3) and

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

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

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

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



Yasemin Benderli Cihan, M.D.
Department of Radiation Oncology
Kayseri Education and Research
Hospital
Sanayi District, Ataturk Boulevard
Hastane Street, No 78
380 10 Kocasinan/Kayseri, Turkey
e-mail: cihany@erciyes.edu.tr

Accepted/Přijato: 17. 9. 2019

doi: 10.14735/amko2019388

tunica interna endothelial 2 (TIE-2) inhibition, stromal signal inhibition through platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR- β) and fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibition and anti-oncogenic features through tyrosine-protein kinase (KIT), PDGFR and receptor tyrosine kinase (RET) inhibition [1,3,6,7]. In a placebo-controlled phase II study, it was reported that regorafenib showed significant improvements in overall survival, disease-free survival and disease control [7]. In another study,

Roberto et al. investigated effectiveness and safety of SBRT plus regorafenib combination therapy in patients with pulmonary metastasis of colorectal cancer. The authors emphasized that regorafenib improved disease control and survival and that regorafenib used in combination with SBRT was safe and effective. In addition, regorafenib use is not contraindicated even in patients with disease progression [3]. Gatto et al. used regorafenib plus SBRT combination in 2 patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor and achieved local tumor control in one patient while objective response in the other patient [6].

In conclusion, existence of metastases from colorectal cancers, particularly pulmonary metastasis, is important for determining treatment approach. In

this group of patients, local ablative approaches (such as SBRT) are widely used in addition to systemic therapies. Today, SBRT to metastases is planned to prolong disease-free survival or to achieve cure as reported previously. It seems that targeted agents, such as regorafenib, combined with SBRT may provide higher clinical benefit in these patients. Thus, it is of important to identify patients that may benefit from these therapies.

References

1. Li J, Qin S, Xu R et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 619–629. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
2. Qiu H, Katz AW, Chowdhry AK et al. Stereotactic body radiotherapy for lung metastases from colorectal cancer: prognostic factors for disease control and survival. *Am J Clin Oncol* 2018; 41(1): 53–58. doi: 10.1097/COC.0000000000000220.
3. Roberto M, Falcone R, Mazzuca F et al. The role of stereotactic body radiation therapy in oligometastatic colorectal cancer: clinical case report of a long-responder patient treated with regorafenib beyond progression. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(48): 9023. doi: 10.1097/MD.00000000000009023.
4. Wild AT, Yamada Y. Treatment options in oligometastatic disease: stereotactic body radiation therapy – focus on colorectal cancer. *Visc Med* 2017; 33(1): 54–61. doi: 10.1159/000454685.
5. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(2): 572–579. doi: 10.1245/s10434-012-2726-3.
6. Gatto L, Nannini M, Saponara M et al. Radiotherapy in the management of gist: state of the art and new potential scenarios. *Clin Sarcoma Res* 2017; 7: 1. doi: 10.1186/s13569-016-0065-z.
7. Røed Skårderud M, Polk A, Kjeldgaard Vistisen K et al. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018; 62: 61–73. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.10.011.

^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT vyšetření u pacienta s gastroenteropankreatickým neuroendokrinním nádorem – první vyšetření v České republice

^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT Examination in a Patient with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor – First Examination in the Czech Republic

Bencsiková B.¹, Řehák Z.², Budinský M.³, Hejnová R.⁴, Kozáková Š.³, Kiss I.¹, Demlová R.³, Svoboda M.^{1,5}

¹ Klinika komplexní onkologické péče, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Oddělení genetiky a epidemiologie nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Neuroendokrinní nádory (NEN) představují velmi heterogenní skupinu nádorů vznikajících z buněk difuzního neuroendokrinního systému, jejichž definujícím znakem je endokrinní diferenciací nádorových buněk spojená se schopností produkovat, hromadit a uvolňovat biologicky aktivní látky hormonální povahy [1]. Nejčastějšími lokalizacemi NEN jsou zažívací trakt od žaludku po rektum, pankreas (tzn. gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory – GEP NEN) a dýchací cesty. Méně obvyklými primárními lokalizacemi NEN jsou ovaria, kůže, zcela raritně střední ucho nebo jinde [2]. Společnou vlastností NEN je exprese somatostatinových receptorů pěti podtypů (SSTR1–5). GEP NEN vykazují vždy expresi více než jednoho podtypu receptorů, nejčastěji je však zastoupen podtyp SSTR 2 [3].

Obecně je diagnostika GEP NEN metodami nukleární medicíny založena na zobrazování SSTR v ložisku. Dnešní kamery k zobrazování jsou vesměs hybridní – jednofotonová emisní výpočetní

tomografie (single-photon emission computed tomography) a výpočetní tomografie (computed tomography) (SPECT/CT), pozitronová emisní tomografie a výpočetní tomografie (PET/CT) nebo pozitronová emisní tomografie a magnetická rezonance (magnetic resonance imaging) (PET/MRI) kombinující metabolické zobrazení (SPECT/PET) s morfoloogickým zobrazením (CT/MRI). V konvenční (planární a SPECT) diagnostice byl prvním, od roku 1994 využívaným radiofarmakem pro zobrazování GEP NEN ^{111}In -pentetreotid (OctreoScan, Mallinckrodt Medical BV, Le Petten, Nizozemí) [4]. Méně rozšířené je v ČR další radiofarmakum pro konvenční (planární a SPECT) diagnostiku, a to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC octreotid (Tektrotyd, Narodowe Centrum Badań Jadrowych Polatom, Otwock, Polsko) [5]. PET proti konvenční (planární a SPECT) scintigrafii nabízí zejména výrazně lepší rozlišení, což je dáno hlavně díky zobrazení dvou fotonů místo jednoho i koincidenční detekcí místo kolimované [6]. Nejrozšířenější z pozitronových radiofarmak,

Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (MOU, 00209805).

This work was supported by the grant MH CR – DRO (MMCI, 00209805).

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

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

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

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



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

Přijato/Accepted: 26. 7. 2019

tzv. DOTA-konjugovaných peptidů značených galliem-68 (⁶⁸Ga), je ⁶⁸Ga DOTA-TOC. Toto radiofarmakum nabízí vyšší afinitu k somatostatinovým receptorům podtypu SSTR2 a doplňkově afinitu i k receptorům podtypu SSTR5. První údaje o klinickém využití radiofarmaka ⁶⁸Ga-DOTA-TOC pocházejí již z roku 2001 [7]. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT vyšetření proti scintigrafii ¹¹¹In-pentetreotidem (OctreoScan) má vyšší senzitivitu (96 vs. 86 %) a výrazně vyšší specifitu (93 vs. 50 %) [8]. Je proto logické, že dnes je toto vyšetření u pacientů s GEP NEN považováno za metodu volby k diagnostice, lokalizaci a sledování pacientů. Dále je doporučeno pro výběr pacientů s metastatickým onemocněním před terapií DOTA-peptidy s terapeutickým radionuklidem (luteciem ¹⁷⁷Lu nebo ytriem ⁹⁰Y). U pacientů s jinými nádory lze vyšetření využít k průkazu exprese SSTR v daném typu nádoru před zvážením terapie somatostatinovými analogy [9]. Vyšetření PET/CT s ⁶⁸Ga-DOTA-TOC proti konvenční (planární a SPECT) scintigrafii s ¹¹¹In-pentetreotidem (OctreoScan) přináší řadu výhod [10–13]:

- zrychluje celé vyšetření, které tak trvá celkově méně než 2 hod (akumulace 45–90 (optimálně 60) min, poté snímání do 25 min). Naproti tomu scintigrafie s ¹¹¹In-pentetreotidem (OctreoScan) vyžaduje akumulaci 4–5 hod s následným snímáním a opakovanými snímáními po 24 hod, někdy i 48 hod, často i s nutností použít laxativum;
- lépe vizualizuje malé léze, lépe hodnotí ložiska zejména v játrech a skeletu, nabízí možnost kvantifikací;
- snižuje radiační zátěž pro pacienta (efektivní dávka 4,2 mSv vs. 12 mSv z obvyklých aplikovaných aktivit radiofarmak bez příspěvku CT);
- díky kratšímu poločasu rozpadu radionuklidu (68 min vs. 67 hod) mimo jiné výrazně snižuje radiační zátěž po vyšetření pro osoby v blízkosti pacienta (personál, rodinu).

Nevýhodou zůstává relativní nedostupnost v ČR a absence úhrady (aktuálně v červenci 2019). Proto Masarykův onkologický ústav, který je uznaným centrem pro léčbu NEN v rámci evropské referenční sítě EURACAN, vytvo-

řil a financuje projekt zaměřený na diagnostiku NEN pomocí ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT ve formě neintervenční peregistrační akademické klinické studie. Přitom předpokládá, že do ukončení projektu bude nalezeno financování z veřejného zdravotního pojištění, aby se toto vyšetření mohlo provádět i v dalších PET centrech v ČR.

Studie potrvá 1,5 roku a může zařadit cca 50 dospělých pacientů s potvrzenými nebo suspektními dobře diferencovanými GEP NEN. U těchto pacientů půjde o:

- zjištění primárního nádoru;
- zjištění rozsahu onemocnění před chirurgickým výkonem nebo lokální léčbou;
- upřesnění diagnostiky recidiv;
- zpřesnění rozsahu metastatického postižení u nových pacientů i pacientů v léčbě.

Kazuistika

Čtyřiapadesátiletý pacient s metastatickým NEN ilea grade 2 zahájil léčbu v prosinci 2015. Anamnesticky byly u pacienta dlouhodobě zažívací potíže, průjemy, bolesti břicha, nadýmání. Pro zhoršení bolesti břicha v epigastriu v listopadu 2015 bylo provedeno ultrazvukové vyšetření břicha s nálezem jaterních ložisek, pacient byl dále došetřován. V prosinci 2015 byla provedena operační revize a resekce nádoru ilea, nález byl multifokální. Peroperačně byl nález dalších ložisek proximálně na tenké kličce, hmatný paket uzlin v radixu mezenteria a při aortě, bez možnosti chirurgického odstranění. Histologické vyšetření prokázalo multifokální NEN grade 2, chromogranin A pozitivní, synaptofyzin pozitivní, Ki67 5%. Pacient byl následně odeslán na naše pracoviště. Vstupní scintigrafie s ¹¹¹In-pentetreotidem (OctreoScan) v lednu 2016 prokázala pouze patologickou akumulaci radiofarmaka v paketu uzlin v radixu mezenteria. Vyšetření CT zobrazilo několik ložisek v obou lalocích jater a patologickou lymfadenopatii v mezenteriu při radixu. Pacient zahájil léčbu analogem somatostatinu (Sandostatin LAR, Novartis, Basilej, Švýcarsko) od února 2016 a od listopadu 2016 v kombinaci s interferonem-alfa-2b (IntronA, Merck Sharp & Dohme Limited,

Hoddesdon, Velká Británie). Od března 2019 se u pacienta objevily nové potíže, bolesti břicha, hubnutí. CT vyšetřením byla prokázána pouze mírná progresie lymfadenopatie v mezenteriu, retroperitoneu a radixu mezenteria. V rámci restagingu jsme tedy doplnili funkční zobrazovací ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT vyšetření s cílem upřesnění rozsahu nemoci před další zvažovanou onkologickou léčbou. Vyšetření proběhlo dne 26. června 2019 jako první vyšetření tohoto typu v ČR.

Příprava radiofarmaka

Radiofarmakum, edotreotid značený ⁶⁸Ga, bylo připraveno z registrovaných přípravků – radionuklidový generátor jako zdroj radionuklidu v podobě chloridu galitého (⁶⁸Ga) – GalliaPharm 1,48 GBq radionuklidový generátor (Eckert & Ziegler RadioPharma GmbH, Berlín, Německo) a SomaKit TOC 40 µg kit pro radiofarmakum (Advanced Accelerator Applications, Saint Genis Pouilly, Francie). Radionuklidový generátor byl eluován 5 ml 0,1 M kyseliny chlorovodíkové přímo do lahvičky kitu SomaKit TOC. Po přidání 0,5 ml reakčního pufru byl přípravek inkubován při teplotě 95 °C po dobu 7 min (C-MAG HS 7, ETS-D5, Ika Werke GmbH, Staufen, Německo). Po 10 min chlazení při pokojové teplotě bylo provedeno hodnocení jakosti přípravku dle požadavků Souhrnu údajů o přípravku (vzhled, pH, efektivita značení radionuklidem – koloidní formy ⁶⁸Ga a volné ⁶⁸Ga). Po uvolnění přípravku k aplikaci bylo radiofarmakum rozplněno do injekční stříkačky s využitím µDDS-A (Tema Sinergie, Faenza, Itálie). Takto připravené radiofarmakum bylo předáno k aplikaci na oddělení nukleární medicíny.

PET/CT vyšetření

Aplikace 202 MBq radiofarmaka byla provedena intravenózně (i.v.) kanylou s proplachem 20 ml fyziologického roztoku. Snímání proběhlo na PET/CT skeneru Biograph mCT Flow SIEMENS (Erlangen, Německo), zahájeno bylo v 56. min od aplikace diagnostickým CT s perorálním (p.o.) podáním kontrastní látky 20 ml Ultravist 350 (Bayer AG, Leverkusen, Německo) i s i.v. podáním kontrastní látky 80 ml Iomeron 400 (Bracco, Milán, Itálie).

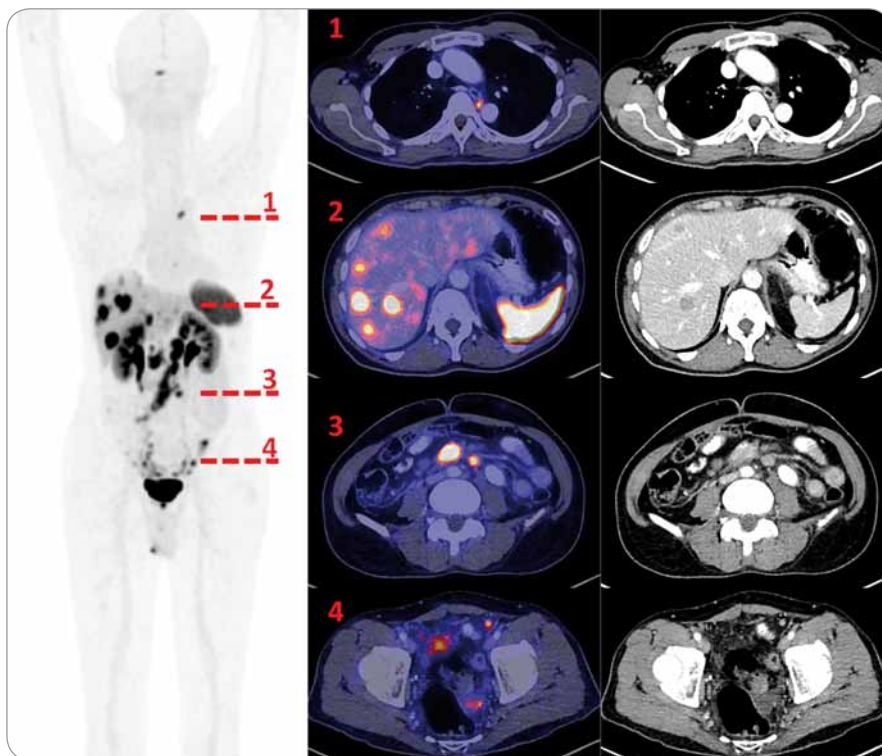
Parametry snímání: 80 kV 130 mAs eff., pitch 1,4 CARE Dose 4D zapnuto, CARE kV zapnuto, station time 0,5 s, slice 5 mm. Rekonstrukce řezů proběhla iterační metodou, Siemens SAFIRE zapnuto. V 60. min následovalo snímání PET v délce 20 min v rozsahu vertex – kolena se vzpažením horních končetin (obr. 1). Vyhodnocení proběhlo na konzolích Siemens se softwarem Syngovia. PET snímky byly rekonstruovány iterativní metodou s 2 iteracemi a 21 subsety, ImageSize 200 × 200, FWHM 4,0 mm, metoda rekonstrukce TrueX + TOF (ultraHD PET). Obrazy vyšetření byly hodnoceny jak vizuálně, tak i semikvantitativně. Nález byl hodnocen jako pozitivní, pokud akumulace v ložisku převyšovala akumulaci jaterní v parametru SUV_{max} (max. hodnota standardized uptake value). Další referenční akumulace jsme stanovovali v hýždovém svalu a aortální blood-pool.

Výsledky

Akumulace radiofarmaka v hypofýze, slezině a při vylučování radiofarmaka i v ledvinách, močovém měchýři a kapku kontaminace močí na spodním prádle pacienta jsme hodnotili jako fyziologické. Jako patologické akumulace jsme hodnotili ložiska v mediastinu, mnohčetně v játrech, v uzlinách retroperitonea oboustranně, v mezenteriu, drobná ložiska na kličkách střevních a v pánvi (obr. 1). Referenční akumulace: játra SUV_{max} 4,86; aortální blood-pool SUV_{max} 1,63; hýždové svalstvo SUV_{max} 0,93. Patologické akumulace (uvádíme nejvyšší v dané lokalizaci): jaterní ložiska SUV_{max} 40,08; mediastinální uzliny (SUV_{max} 11,11); retroperitoneální uzliny (SUV_{max} 29,06); mezenteriaální uzliny (SUV_{max} 17,66); drobná ložiska na kličkách střevních a v pánvi (SUV_{max} 14,29).

Závěr

⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT vyšetření jsme prováděli u pacienta se známým nálezem GEP NEN i přibližným rozsahem onemocnění. Potvrzujeme, že toto vyšetření je v současnosti v ČR proveditelné, v našem případě ve formě neinvazivní peregistrační akademické klinické studie, kde výrobu radiofarmaka ⁶⁸Ga-DOTA-TOC hradí ze svých prostředků Masarykův onkologický ústav.



Obr. 1. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT vyšetření. Vlevo sumovaná projekce tzv. MIP (maximum intensity projection) PET vyšetření v černobílé barevné škále, červeně jsou označeny úrovně axiálních řezů, které jsou v detailech (PET zobrazení v barevné škále Hot Metal) vpravo. Řada 1 je ve výši dvou drobných splývajících, metabolicky aktivních uzlin mediastina vlevo mezi aortou a jícnem ve výši obratle Th 5. Řada 2 ukazuje některé z četných jaterních metastáz (jen některé však mají na CT korelát) a fyziologickou akumulaci radiofarmaka ve slezině. Řada 3 dokumentuje aktivní, zvětšené uzliny v mezenteriu. V řadě 4 dokumentujeme četná drobná nádorová ložiska v pánvi.

⁶⁸Ga-DOTA-TOC – pozitronové radiofarmakum DOTA-konjugovaných peptidů značených galliem-68, PET – pozitronová emisní tomografie, CT – počítačová tomografie

Předpokládáme, že nejpozději do ukončení studie bude pro toto vyšetření nalezeno financování z veřejného zdravotního pojištění, aby se mohlo provádět i v dalších PET centrech v ČR.

Literatura

1. Mandys V. Patologie. In: Sedláčková E, Bajčiová V et al. Neuroendokrinní nádory. Maxdorf: Praha 2016.
2. Vítek P. Neuroendokrinní nádory. In: Onkologie v klinické praxi. Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. Praha: Mladá fronta 2019.
3. Bencsiková B. Antiproliferační účinek analog somatostatinu – analýza dat a klinické aplikace v kontextu výsledků studie CLARINET. Klin Onkol 2016; 29(4): 253–258. doi: 10.14735/amko2016253.
4. Kubinyi J. Funkční zobrazovací vyšetření. In: Sedláčková E, Bajčiová V et al. Neuroendokrinní nádory. Maxdorf: Praha 2016.
5. Táborová K. Somatostatinová receptorová scintigrafie ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC první klinické zkušenosti v České republice. Nucl Med 2012; 1: 7–12.
6. Rahmim A, Zaidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges. Nucl Med Commun 2008, 29(3): 193–207. doi: 10.1097/MNM.0b013e3282f3a515.

7. Hofmann M, Maecke H, Borner R et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand ⁶⁸Ga-DOTATOC: preliminary data. Eur J Nucl Med 2001; 28(12): 1751–1757. doi: 10.1007/s002590100639.
8. Gabriel M, Decristoforo C, Kendlr D et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. J Nucl Med 2007; 48(4): 508–518.
9. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(10): 2004–2010. doi: 10.1007/s00259-010-1512-3.
10. Graham MM, Gu X, Ginader T et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC imaging of neuroendocrine tumors: a systematic review and metaanalysis. J Nucl Med 2017; 58(9): 1452–1458. doi: 10.2967/jnumed.117.191197.
11. Bombardieri E, Coliva A, Maccauro M et al. Imaging of neuroendocrine tumours with gamma-emitting radiopharmaceuticals. Q J Nucl Med Mol Imaging 2010; 54(1): 3–15.
12. Švec P, Hrubý M. Radiofarmaka pro diagnostiku a terapii neuroendokrinních nádorů. Chem Listy 2017; 111(1): 3–10.
13. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R et al. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer 2011; 18 (Suppl 1): S27–S51. doi: 10.1530/ERC-10-0282.

Aktuality z odborného tisku

Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens Versus Capecitabine in Older Women With Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial

Muss HB, Polley MC, Berry DA et al.

J Clin Oncol 2019; 37(26): 2338–2348. doi: 10.1200/JCO.19.00647.



Starší ženy s karcinomem prsu zůstávají většinou v klinických studiích nedostatečně zastoupeny. Studie Cancer and Leukemia Group B 49907 se zaměřila na ženy ve věku 65 a více let. V tomto textu byly zveřejněny aktualizované údaje srovnání podání standardní adjuvantní chemoterapie vs. kapecitabinu s mediánem sledování 11,4 roku. Ženy ve věku 65 a více let s časným karcinomem prsu byly náhodně zařazeny buď do standardní adjuvantní chemoterapie (dle výběru lékaře režim CMF [cyklofosfamid/methotrexát/5-fluorouracil], nebo AC [doxorubicin, cyklofosfamid]) nebo k podání kapecitabinu. Bylo hodnoceno 633 pacientek. Po 10 letech sledování byla u pacientek léčených standardní chemoterapií vs. kapecitabinem míra přežití bez známek relapsu (relaps-free survival – RFS) 56 vs. 50 % (HR 0,80; p = 0,03); míra přežití specifická pro karcinom prsu byla 88, resp. 82 % (HR 0,62; p = 0,03); a celková míra přežití byla 62, resp. 56 % (HR 0,84; p = 0,16). Při delším sledování tak zůstává standardní chemoterapie lepší než kapecitabin, a to zvláště u pacientek s negativními hormonálními receptory (HR 0,66; p = 0,02). RFS zůstává výrazně delší u pacientek léčených standardní chemoterapií.

Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs. Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: a Phase 2 Randomized Clinical Trial

Pietrantonio F, Morano F, Corallo S et al.

JAMA Oncol 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1467.



K dispozici je jen málo studií informujících o významu udržovacích strategií po režimech indukční léčby založených na anti-EGFR terapii. Tato otevřená randomizovaná studie fáze II hodnotila nemocné s neresekovatelným metastatickým kolorektálním adenokarcinomem wtRAS, kteří nebyli dříve léčeni pro metastatické onemocnění. Indukční terapie sestávala z panitumumabu plus FOLFOX-4 (panitumumab 6 mg/kg, oxaliplatin 85 mg/m² v den 1, leucovorin 200 mg/m² a fluorouracil bolus 400 mg/m², následovaný 600 mg/m² nepřetržitou 24hod infuzí ve dnech 1 a 2, každé 2 týdny). Pacienti byli randomizováni (1 : 1) do terapie panitumumabem plus FOLFOX-4 po dobu osmi cyklů s následnou udržovací terapií panitumumabem plus fluorouracil-leucovorinem (rameno A) nebo samotným panitumumabem (rameno B) až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Celkově bylo do ramene A (n = 117) nebo ramene B (n = 112) náhodně zařazeno 229 pacientů (153 mužů [66,8 %]; medián věku 64 let) při mediánu sledování 18 měsíců. Desetiměsíční přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) bylo 59,9 % (95% CI 51,5–69,8) v rameni A vs. 49,0 % (95% CI 40,5–59,4) v rameni B (HR 1,51; 95% CI 1,11–2,07; p = 0,01). Během udržovací léčby byl v rameni A vyšší výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčbou stupně 3 nebo vyšší (36 [42,4 %] vs. 16 [20,3 %]) a nežádoucích účinků souvisejících s panitumumabem (27 [31,8 %] vs. 13 [16,4 %]) ve srovnání s ramenem B. U pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem wtRAS měla udržovací léčba monoterapií panitumumabem horší PFS ve srovnání s kombinací panitumumab plus fluorouracil-leucovorin, kde však byly zaznamenány horší nežádoucí účinky léčby.

Effect of Metformin Plus Tyrosine Kinase Inhibitors Compared With Tyrosine Kinase Inhibitors Alone in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Lung Adenocarcinoma: a Phase 2 Randomized Clinical Trial

Arrieta O, Barrón F, Padilla MS et al.

JAMA Oncol 2019; e192553. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2553.



Metformin-hydrochlorid se nově objevuje jako protinádorové léčivo. Předklinické a retrospektivní studie ukázaly, že zlepšuje léčebné výsledky u celé řady novotvarů, vč. karcinomu plic. Zejména se objevují informace týkající se synergického spojení mezi metforminem a inhibitory tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR-TKI). Tato otevřená randomizovaná studie fáze II zahrnuje pacienty s histologicky potvrzeným plicním adenokarcinomem stadia IIIB–IV s aktivující mutací EGFR. Tito pacienti

byli náhodně přiděleni do ramene, ve kterém dostávali EGFR-TKI (erlotinib hydrochlorid, afatinib dimaleát nebo gefitinib ve standardní dávce) plus hydrochlorid metformin (500 mg 2× denně) nebo EGFR-TKI samotný. Celkem bylo zařazeno 139 pacientů (medián věku 59,4 roku; 65,5 % žen) a náhodně přiřazeno k podávání pouze EGFR-TKI (n = 70) nebo EGFR-TKI plus metformin (n = 69). Medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) byl významně delší ve skupině EGFR-TKI plus metformin (13,1; 95% CI 9,8–16,3 měsíce) ve srovnání se skupinou EGFR-TKI (9,9; 95% CI 7,5–12,2 měsíce) (HR 0,60; 95% CI 0,40–0,94; p = 0,03). Medián celkového přežití byl také významně delší u pacientů léčených kombinovanou terapií (31,7; 95% CI 20,5–42,8 vs. 17,5; 95% CI 11,4–23,7 měsíce; p = 0,02). Jedná se o první studii, která prospektivně prokazuje, že přidání metforminu ke standardní terapii EGFR-TKI u pacientů s pokročilým plicním adenokarcinomem signifikantně zvyšuje PFS.

Efficacy and Long-term Peripheral Sensory Neuropathy of 3 vs. 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer: the ACHIEVE Phase 3 Randomized Clinical Trial

Yoshino T, Yamanaka T, Oki E et al.

JAMA Oncol 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2572.



Chemoterapie na bázi oxaliplatinu je spojena s periferní senzoricou neuropatií (PSN). V rámci sledování dopadu chemoterapie s oxaliplatinou na senzoricou funkci byla provedena otevřená multicentrická randomizovaná klinická studie fáze III, jíž se účastnilo 1 313 asijských pacientů s karcinomem tlustého střeva stadia III. Studie zkoumala noninferioritu podání po dobu 3 vs. 6 měsíců adjuvantní chemoterapie na bázi oxaliplatinu. Od 1. srpna 2012 do 30. června 2014 byli účastníci randomizováni do dvou léčebných skupin: s fluorouracilem, leukovorinem a oxaliplatinou (mFOLFOX6) nebo kapecitabinem plus oxaliplatinou (CAPOX). Ze 1 291 léčených pacientů (650 v 3měsíční větvi a 641 v 6měsíční větvi) bylo 969 (75 %) na chemoterapii CAPOX. Míra rizika (HR) pro přežití bez nemoci ve 3měsíční skupině byla ve srovnání se 6měsíčním ramenem 0,95 (95% CI 0,76–1,20). Poměry rizik byly 1,07 (95% CI 0,71–1,60) a 0,90 (95% CI 0,68–1,20) pro léčiva mFOLFOX6 a CAPOX a 0,81 (95% CI 0,53–1,24) a 1,07 (95% CI 0,81–1,40) u pacientů s nízkorizikovým onemocněním (klasifikace TNM ve stadiích T1–3 a N1) a vysoce rizikovým onemocněním (stadia T4 nebo N2). Míra jakéhokoli stupně PSN trvajícího 3 roky ve 3měsíčních vs. 6měsíčních léčebných ramenech byla 9,7 vs. 24,3 % (p < 0,001). Incidence PSN trvající 3 roky byla významně nižší u pacientů léčených CAPOX než u pacientů léčených mFOLFOX6 v 3 měsících (7,9 vs. 15,7 %; p = 0,04) i 6 měsících (21,0 vs. 34,1 %; p = 0,02). Incidence dlouhotrvající senzoricke neuropatie byla významně nižší po dobu podávání 3 měsíců než po 6 měsících léčby a výrazně nižší při léčbě lékem CAPOX než s mFOLFOX6. Protože zkrácené trvání léčby neohrozilo výsledky, může být nejvhodnější možností léčby 3měsíční léčba CAPOX, zejména u pacientů s nízkorizikovým onemocněním.

Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs. Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Invasion: a Randomized Clinical Trial

He M, Li Q, Zou R et al.

JAMA Oncol 2019; 5(7): 953–960. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.



Sorafenib je v současnosti standardní terapií 1. linie u pacientů s pokročilým hepatocelulárním karcinomem. Do této randomizované otevřené klinické studie bylo zařazeno 247 nemocných s hepatocelulárním karcinomem s infiltrací portální žíly. Byli zařazeni jednak do ramene sorafenib plus arteriální hepatální infuze s obsahem oxaliplatinu, fluorouracil, leukovorin (HAIC) nebo sorafenib samotný. Pacienti léčení monoterapií sorafenibem dostávali tento lék v dávce 400 mg 2× denně (skupina sorafenib) nebo 400 mg sorafenibu 2× denně plus HAIC (skupina SoraHAIC) (oxaliplatinu 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m², fluorouracil bolus 400 mg/m² v den 1 a infuze fluorouracilu 2 400 mg/m² po dobu 46 hod, každé 3 týdny). U 247 pacientů (medián věku 49 let; 223 mužů a 24 žen), randomizovaných 1 : 1, byl medián celkového přežití 13,37 měsíce (95% CI 10,27–16,46) ve skupině SoraHAIC vs. 7,13 měsíce (95% CI 6,28–7,98) ve skupině sorafenibu (HR 0,35; 95% CI 0,26–0,48; p < 0,001). Skupina SoraHAIC vykázala vyšší míru odezvy než skupina sorafenibu (51 [40,8 %] vs. 3 [2,46 %]; p < 0,001) a delší medián přežití bez progresu (7,03 [95% CI 6,05–8,02] vs. 2,6 [95% CI 2,15–3,05] měsíce; p < 0,001). Nežádoucí účinky stupně 3/4, které byly ve skupině SoraHAIC častější než ve skupině se sorafenibem, zahrnovaly neutropenii (12 [9,68 %] vs. 3 [2,48 %]), trombocytopenii (16 [12,9 %] vs. 6 [4,96 %]), a zvracení (8 [6,45 %] vs. 1 [0,83 %]). Sorafenib plus HAIC FOLFOX zlepšili celkové přežití a měli přijatelné toxické účinky ve srovnání s terapií pouze sorafenibem u pacientů s hepatocelulárním karcinomem a invazí portální žíly.

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

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Onkologie v obrazech

Apendikální mukokéla a pseudomyxom peritonea

Němec L.¹, Lžičarová E.², Šefr R.^{1,3}

¹Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Klinika operační onkologie, LF MU, Brno

Jako apendikální mukokéla se označuje nahromadění hlenu v lumen červovitého přívěsku slepého střeva (obr. 1). Jen vzácně se jedná o prostou retenci serózního slizničního sekretu, častější je etiologie nádorová jako projev tzv. mucinózní apendikální neoplazie (obr. 2). Ruptura neoplastické mukokély s vylitím hlenu do dutiny břišní nebo transmurální invaze mucin secernujících epiteliálních buněk vede k tvorbě peritoneálních metastáz a vzniku syndromu pseudomyxomu peritonea. Podle The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) se apendikální neoplazie rozdělují na prostý adenom, serátní adenom, low-grade apendikální mucinózní neoplazie (LAMN),

high-grade apendikální mucinózní neoplazie (HAMN) a mucinózní adenokarcinom appendix (MACA).

Při nálezů intaktní mukokély je pro většinu LAMN i HAMN dostačujícím výkonem apendektomie, v případě pozitivní resekční linie je nutná parciální resekce céka. Jsou-li infiltrovány mezoapendikální uzliny, je indikována pravostranná hemikolektomie, která se také vždy provádí u MACA. Dojde-li během operace k ruptuře apendikální mukokély, je zapotřebí výkon následně doplnit hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC). Při nálezů peritoneálních, omentálních či ovariálních metastáz nebo volného mucinu v dutině břišní se již nález klasifikuje

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by MH CR – DRO (MMMCI, 00209805).



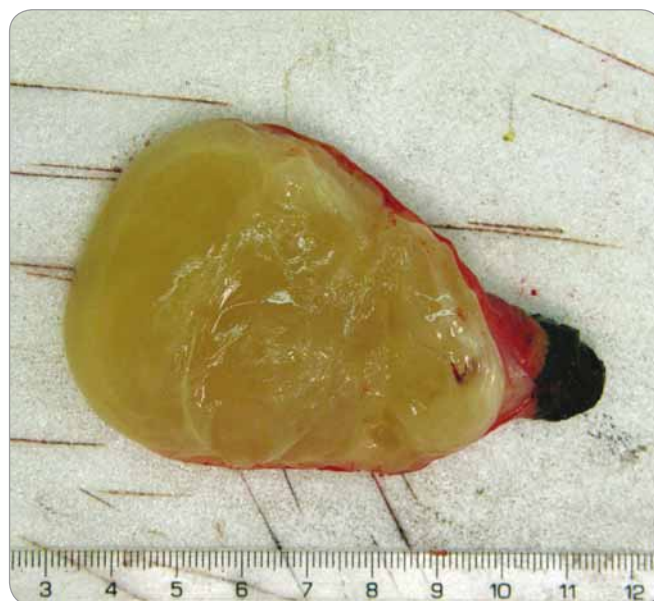
MUDr. Libor Němec
Klinika operační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: lnemec@mou.cz

Přijato/Accepted: 18. 9. 2019

jako pseudomyxom peritonea, u něž je na místě radikální operační výkon ve smyslu adekvátní cytoredukce a HIPEC.



Obr. 1. Apendikální mukokéla – resekát červovitého přívěsku.



Obr. 2. Rozstřižený preparát, viditelný intraluminální mucin.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

Čestní členové redakční rady

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

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

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

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

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

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

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2018

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

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

Nakladatel: Ambit Media, a. s., 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.predplatne-ambit.cz

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

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

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

Toto číslo vychází 15. 10. 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 3 mg/kg i.v. infuzí (60 min) každé 2 týdny. Kombinace s ipilimumabem: Melanom: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. RCC: 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg 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, hypokalémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, hyperkalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, horečka, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **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 u prvních 4 dávek, dále nivolumab v monoterapii i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. RCC: 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. U kombinované léčby léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolic, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážka u endokrinopatií 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 antikoagulantů zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se souběžnou léčbou antikoagulantů 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, 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 hypoglykémie, hypoglykémie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, hypokalémie, hyperkalcemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie. *Další nežádoucí účinky – viz SPC.* **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Dostupná balení:** 10 ml nebo 40 ml koncentrátu v injekční lahvičce, 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum poslední revize textu:** únor 2019. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii.

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

* Všímejte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku

1506CZ1904133-01, datum schválení 14. 6. 2019

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



DŮVOD 10

GIOTRIF®

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

ve srovnání s TKI 1. generace gefitinibem⁶

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

Reference:

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

Zkrácená informace o přípravku Giotrif:

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

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

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