

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Benign Tumours and Pseudotumours Within the Porta Hepatis Masquerading as Perihilar Cholangiocarcinoma

Epidemiological Trends for Childhood and Adolescent Cancers in the Period 1994–2016 in the Czech Republic

Sarkopenie u metastatického kolorektálního karcinomu



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.

Tranzice péče o onkologické pacienty z dětského do dospělého věku

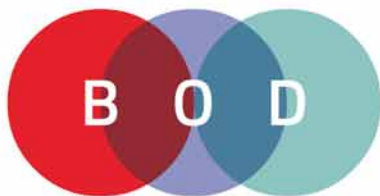
Se zvyšující se úspěšností léčby narůstá populace vyléčených dětských onkologických pacientů, kteří dosahují dospělosti. Z dříve nevyléčitelných onemocnění se dnes stala onemocnění vyléčitelná, ale často provázená chronickými, nezdídko celoživotními zdravotními komplikacemi. Ročně v ČR léčíme v průměru 320 dětí a adolescentů pro nejrůznější nádorová onemocnění. Šance na vyléčení je dnes u řady dětských nádorových diagnóz vyšší než 90 %. V ČR tak dle informací Ústavu zdravotnických informací a statistiky žilo k 31. 12. 2018 přesně 9 190 lidí diagnostikovaných od 1. 1. 1977 pro nádorové onemocnění ve věku 0–18 let. U 8 199 z nich byla diagnóza stanovena před více než 5 lety. Léčebné výsledky dětské onkologie se v posledních dekádách strmě zlepšily, a tak 51,6 % vyléčených českých dětských onkologických pacientů je dnes stále mladších 30 let, 27,8 % je ve věku 30–40 let, 17,3 % ve věku 40–50 let a 3,2 % je starší 50 let. U téměř 80 % vyléčených pacientů ve středním věku nalézáme některý z nežádoucích následků léčby, u 10 % pak závažné či kombinované následky léčby. Obecně je tato vulnerabilní populace ohrožena zvýšeným výskytem nemocí spojených s akcelerovaným stárnutím organismu po intenzivní chemoterapii a zejména radioterapii, kterou byli léčeni v dětském věku či v období dospívání. Znamená to mimo jiné, že se (nejen) v ČR zvyšuje poptávka po specializovaných ambulancích či programech sdílené péče, které se těmto vyléčeným pacientům budou věnovat a které musí úzce spolupracovat s pracovišti dětské onkologie. Takto systém následné péče dobře funguje na národní úrovni až do 19 let věku pacientů. Po dosažení dospělosti se

však řada vyléčených dětských pacientů ztrácí z aktivního sledování center, která vedla primární onkologickou léčbu. Tranzice péče z medicíny dětského věku do péče specialistů a praktiků pro dospělé tak představuje jeden z klíčových bodů, které mohou rozhodovat o kvalitě následné, ze zákona povinné dispensární péče. Tato péče musí zohlednit individuální zdravotní rizika vyplývající z genetických dispozic, diagnózy, lokalizace a rozsahu onemocnění a absolvované léčby, příp. výskytu závažných komplikací z léčby vyplývajících. Léčebné centrum by tak každého svého pacienta mělo vybavit písemným souhrnem typu a rozsahu onemocnění, absolvované léčby vč. kumulativních dávek cytostatik a detailů o ozařovaném poli a dávkách radioterapie a výčtem relevantních komplikací, jakož i predispozičních genetických faktorů. Součástí tranzice péče by měl být jasný individualizovaný plán následných kontrol a cílených indikovaných vyšetření zaměřených jak na screening možných sekundárních malignit (pro celou kohortu je celoživotní riziko kolem 3 %, u některých pacientů však dosahuje i 15 %), tak na prevenci interních onemocnění. Mezi nimi na prvním místě lze zmínit kardiovaskulární onemocnění a následně i celou škálu dalších možných nežádoucích účinků léčby, které mohou být spojeny s velkou zátěží pro systém zdravotní i sociální péče. Patří sem např. endokrinopatie, poruchy fertility nebo poruchy orgánových, smyslových a kognitivních funkcí. Současný systém zdravotní péče není schopen tohoto ideálního cíle pro všechny vyléčené pacienty dosáhnout z mnoha důvodů. Není vytvořena potřebná infrastruktura (počty specializovaných ambulancí, informační systém pro sdílení relevantních zdravot-

ních údajů, chybí i potřební specialisté zaměřeni na tuto novou oblast medicíny), ale také nejsou vhodně nastaveny úhrady následné zdravotní péče tak, aby byl dostatečný prostor se jednotlivému vyléčenému pacientovi věnovat přiměřeně dlouhou dobu a efektivně tak zachytit případné nové zdravotní následky léčby zavčas, kdy se dají ještě účinně řešit.

Narůstající kohorta vyléčených dětských onkologických pacientů přináší současnému zdravotnímu systému nové výzvy – jak vyléčené bývalé dětské onkologické pacienty stratifikovat dle individuálního rizika; koho mohou dle stanoveného plánu sledovat praktičtí lékaři a kdo potřebuje péči specializovaných ambulancí při onkologických centrech; jak vhodným způsobem přenést potřebné informace o rizicích a preventivních opatřeních na vyléčené pacienty samotné, a vést je k převzetí odpovědnosti za vlastní zdraví; jak bezpečně sdílet citlivé informace mezi jednotlivými poskytovateli péče a jak změnit úhradový systém ve prospěch preventivních (nakonec vždy v důsledku levnějších) opatření. K nalezení dobrých řešení je třeba důkladné odborné interdisciplinární diskuze a spolupráce s organizacemi vyléčených pacientů. Nezbytným předpokladem pro nalezení řešení jsou přesné epidemiologické podklady a o současných epidemiologických trendech v této oblasti se mimo jiné můžete dočíst v tomto čísle Klinické onkologie.

*MUDr. Tomáš Kepák
Klinika dětské onkologie
LF MU a FN Brno
Ambulance následné onkologické péče
FN U sv. Anny v Brně*



44. Brněnské onkologické dny / 34. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky 2020

Výstaviště Brno, Pavilon E / 22.–24. dubna 2020

se v roce 2020 těší na Vaši účast!

Přihlaste Vaše sdělení do těchto tematických bloků:

Onkologická prevence a screening
Organizace a financování zdravotní péče
Pacientské organizace
Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická
informatika
Vzdělávání, kvalita a bezpečnost v onkologické praxi
Diagnostické metody v onkologii
Onkochirurgie, rekonstrukční chirurgie
Radioterapeutické metody
Nežádoucí účinky protinádorové léčby
Paliativní péče a symptomatická léčba
Nutriční podpora v onkologii
Ošetrovatelská péče a rehabilitace
Psychosociální péče
Hereditární nádorové syndromy
Nádory prsu
Nádory kůže a maligní melanom
Nádory jícnu a žaludku

Nádory tlustého střeva a konečníku
Nádory slinivky, jater a žlučových cest
Nádory skeletu a sarkomy
Nádory hlavy a krku
Nádory hrudníku, plic, průdušek a pleury
Gynekologická onkologie
Uroonkologie
Neuroendokrinní a endokrinní nádory
Nádory nervového systému
Hematoonkologie
Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých
Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika,
klinická farmacie v onkologii
Základní a aplikovaný výzkum v onkologii
Lokální aplikace protinádorových léčiv a vakcín,
radiointervenční metody
Integrativní přístupy v onkologii
Varia (ostatní, jinde nezařazené příspěvky)

Připravujeme pro Vás zajímavý odborný a doprovodný program, včetně několika soutěží!

Soutěž o nejlepší přednášku BOD – Soutěž o nejlepší přednášku KNZP – Soutěž o nejzajímavější kazuistiku
To nejlepší z onkologického výzkumu – Soutěž o nejlepší posterové sdělení

Edukační bloky

Karcinom plic, karcinom prsu, metastatický karcinom rekta, imuno-onkologie, paliativní péče v onkologii, geriatrická onkologie, onkochirurgie, onkogynekologie, nádory hlavy a krku, urogenitální nádory, endokrinní a neuroendokrinní nádory, cévní vstupy, precizní onkologie.

Poznamenejte si!

Zahájení on-line registrace: **1. ledna 2020.**

Poslední termín k registraci aktivní účasti a zaslání abstrakt příspěvků je **15. února 2020.**

Poslední termín k on-line registraci pasivní účasti je **22. března 2020.**

Dotazy: bod@mou.cz

www.onkologickedny.cz

Obsah | Contents

Editorial

Tranzice péče o onkologické pacienty z dětského do dospělého věku 401

PŘEHLEDY | REVIEWS

Sarkopenie u metastatického kolorektálního karcinomu 406

Sarcopenia in Metastatic Colorectal Carcinoma
Büchler T., Hornová J.

Benign Tumours and Pseudotumours Within the Porta Hepatis Masquerading as Perihilar Cholangiocarcinoma 411

Nezhoubné nádory a pseudotumory v porta hepatis maskující perihilární cholangiokarcinom
Vasiliadis K., Ioannidis O., Tsalis K.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Epidemiological Trends for Childhood and Adolescent Cancers in the Period 1994–2016 in the Czech Republic 426

Epidemiologické trendy onkologických onemocnění u dětí a adolescentů v období 1994–2016 v České republice
Krejci D., Zapletalova M., Svobodova I., Pehalova L., Muzik J., Klimes D., Snajdrova L., Bajciová V., Mudry P., Kodytkova D., Smelhaus V., Janotova I., Vrzalova A., Luks A., Sterba J., Stary J., Dusek L.

Ukraine Data on Prognostic Factors and Treatment Outcomes in Patients with Peripheral T-Cell Lymphomas 436

Ukrajinské údaje o prognostických faktorech a výsledcích léčby u pacientů s periferními T lymfomy
Skrypets T., Novosad O., Pastushenko Y., Gorbach O., Kriachok I.

Bortezomib and Thalidomide Treatment Results in Newly Diagnosed Transplant-Ineligible Multiple Myeloma Patients are Comparable in Long-Term Follow-Up 445

Výsledky léčby bortezomibem a thalidomidem u nově diagnostikovaných netransplantovaných pacientů s mnohočetným myelomem jsou srovnatelné
Stork M., Sandecka V., Boichuk I., Adam Z., Krejci M., Brozova L., Sevcikova S., Pour L.

Expression Analysis of the Long Non-Coding RNA LINC01433 in Lung Cancer 453

Analýza exprese dlouhé nekódující RNA LINC01433 u karcinomu plic
Niazi Z., Garazhian E., Esfandi F., Hassani Z. M., Taheri M., Ghafouri-Fard S.

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



DŮVOD 10

GIOTRIF®

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

ve srovnání s TKI 1. generace gefitinibem⁶

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

Reference:

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

Zkrácená informace o přípravku Giotrif:

Název přípravku: GIOTRIF 20 mg potahované tablety, GIOTRIF 30 mg potahované tablety, GIOTRIF 40 mg potahované tablety, GIOTRIF 50 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibi dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě • dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI; • dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se skvamózní histologií progredujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez jídla. Jídlo nesmí být konzumováno nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresse onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je expozice afatinibu zvýšena. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a v případě netolerance upravte dávku. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antiidiaroiik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antiidiaroiika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antiidiaroiika musí mít 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 třebažalky tečkové 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 seznáme s úplnou informací o přípravku.**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznáme 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

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Vzácný nález hereditární zátěže u mladé pacientky s hyperkalcemickým malobuněčným karcinomem hrdla dělohy 456

Rare Hereditary Burden associated with a Hypercalcemic Small-Cell Carcinoma of Cervix in a Young Female Patient

Hruška L., Sirák I., Laco J., Fridrichová P., Nosková H., Slabý O., Pál K., Bočková V., Hodek M., Petera J.

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

Extravazace (paravazace) cytostatik – doporučení pro standardní péči v rámci České republiky ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétrů 463

Extravasation (Paravasation) of Chemotherapy Drugs – Recommendations for Standard Care

in the Czech Republic based on Consulations between Representatives of the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, Oncology Section of the Czech Nurses Association, and the Society for Ports and Permanent Catheters

Vokurka S., Maňásek V., Navrátilová Hrabánková D., Šípová S., Turková L., Hajnová Fukasová E., Sýkorová Z., Kozáková Š., Mazúr R., Wintnerová J.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 469

PERSONALIA | PERSONAL NEWS 471

RECENZE KNIHY | BOOK REVIEW 473

Sarkopenie u metastatického kolorektálního karcinomu

Sarcopenia in Metastatic Colorectal Carcinoma

Büchler T., Hornová J.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Sarkopenie je ztráta svalové hmoty (skeletal muscle mass – SMM) spojená se snížením svalové síly a/nebo fyzické výkonnosti. U pacientů s malignitami jde o multifaktoriální problém, na jehož vzniku se podílí jak chronický zánět spojený se zhoubnými nádory, tak stárnutí, nutriční deficiencie, inaktivita a onkologická léčba. Metastatický kolorektální karcinom (metastatic colorectal cancer – mCRC) je podobně jako jiné nádory zažívacího traktu provázen vysokou prevalencí sarkopenie (přibližně 30–60 % v době zahájení léčby 1. linie). Sarkopenie je u mCRC objektivně měřitelným nezávislým prognostickým faktorem a prediktorem toxicity systémové léčby. Detekce a kvantifikace sarkopenie v běžné klinické praxi nevyžaduje žádná vyšetření kromě u mCRC běžně využívaných zobrazovacích metod. První výsledky ukazují na různý vliv režimů používaných v léčbě mCRC na svalovou hmotu. SMM má tendenci se zmenšovat během podávání intenzivních režimů. Naopak během udržovací léčby s nízkou intenzitou nebo při observaci u pacientů se stabilizovanou nádorovou chorobou dochází k nárůstu SMM. Longitudinálně se výrazně uplatňuje vliv základní nemoci – při progresi nádoru dochází k redukci SMM. Terapie 3. linie regorafenibem, tyrozinkinázovým inhibítorem receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor, ve srovnání s chemoterapií trifluridinem/tipiracilem snižuje objem skeletální muskulatury, což může mít vliv na přežití či kvalitu života pacientů. Pro objasnění významu změn objemu skeletálních svalů během léčby mCRC však budou nutné větší prospektivní studie.

Klíčová slova

kolorektální karcinom – sarkopenie – chemoterapie – cílená molekulární terapie

Summary

Sarcopenia is the loss of skeletal muscle mass (SMM) and is associated with decreased muscle strength and/or decreased physical performance. Sarcopenia in patients with malignancies is a multifactorial problem, caused by chronic inflammation associated with malignancies, aging, nutritional deficiency, inactivity, and antineoplastic treatment. Sarcopenia is present in approximately 30–60% of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). It is an objective, measurable predictor of survival and systemic toxicity. The detection and quantification of sarcopenia in routine clinical practice does not require any particular test beyond routine imaging. Initial results show that regimens used to treat mCRC can have differential effect on skeletal mass. SMM tends to decrease during intensive regimens. Conversely, SMM tends to increase during low-intensity maintenance therapy or in patients with stable disease. The status of the underlying disease is another determinant of muscle mass changes, and SMM decreases during disease progression. Third-line therapy with regorafenib, a tyrosine kinase inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor, results in more skeletal muscle loss than trifluridine/tipiracil chemotherapy, which may have consequences for the survival or quality of life of patients. Larger prospective studies are needed to elucidate the importance of SMM changes during mCRC treatment.

Key words

colorectal carcinoma – sarcopenia – chemotherapy – molecular targeted therapy

TB dostal honoráře za přednášky a konzultace související s léčbou kolorektálního karcinomu od společností Merck, Amgen, Eli Lilly, Servier, Roche, Sanofi a Bayer. JH neuvádí žádný konflikt zájmů.

TB received fees for lectures and consultations related to the treatment of colorectal cancer from Merck, Amgen, Eli Lilly, Servier, Roche, Sanofi and Bayer. JH declares she has no potential conflict of interest.

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. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 9. 2019

Přijato/Accepted: 25. 10. 2019

doi: 10.14735/amko2019406

Úvod

Sarkopenie je ztráta hmoty kosterního svalstva (skeletal muscle mass – SMM) spojená se snížením svalové síly a/nebo fyzické výkonnosti. Sarkopenie byla původně popsána jako patologický projev stárnutí (primární sarkopenie) [1]. V tomto kontextu přítomnost sarkopenie koreluje s nesoběstačností, rizikem pádů a zranění a úmrtností a také s přímými zdravotnickými náklady, které jsou asi dvojnásobné než u osob bez sarkopenie [2]. Sekundární sarkopenie často provází závažná chronická systémová onemocnění, vč. onemocnění nádorových.

Etiopatogeneze sarkopenie

Předpokládá se, že v patofyziologii se uplatňuje dysregulace komplexu mammalian target of rapamycin (mTOR), který má centrální regulační úlohu v buněčném metabolismu [3]. Patogeneze sarkopenie úzce souvisí s chronickým zánětem a u nemocných se sarkopenií častěji nacházíme jeho další projevy, jako je elevace sérové hladiny C-reaktivního proteinu a zvýšení poměru neutrofilů : lymfocyty [4,5].

K rozvoji sarkopenie přispívá fyzická inaktivita, ať už v důsledku sedavého životního stylu, nebo v důsledku nemoci. Dále se sarkopenie může vyvinout v důsledku nedostatečného příjmu energie nebo bílkovin, jehož příčinou může být anorexie, malabsorpce, omezený přístup ke zdravým potravinám nebo omezená schopnost jíst [1].

Kromě toho může být úbytek SMM nežádoucím účinkem některých onkologických léků. Inhibitory dráhy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) mají přímý efekt na příčně pruhovaný sval. Experimentální studie prokázaly, že tréninkem indukovaná neoangiogeneze ve svalů je inhibovaná blokadou receptoru VEGF (VEGFR). Navíc geneticky modifikované myši bez svalového VEGF nedokážou na svalový trénink reagovat zvýšením růstu svalových kapilár a mají výrazně sníženou fyzickou výdrž [6,7]. Snížení námahové tolerance je jedním z nejčastějších nežádoucích účinků cílené léčby inhibitory dráhy VEGF. Chemoterapie rovněž způsobuje úbytek SMM – mechanismus je neznámý a je možné, že se na rozdíl od

inhibitorů dráhy VEGF jedná o nepřímý efekt (např. přes anorexii nebo malabsorbci při mukozitidě).

Protože patogeneze sarkopenie není dosud objasněná, neexistuje ani specifická léčba. U sekundární sarkopenie se léčí základní onemocnění. Součástí prevence a léčby sarkopenie je správná nutrice a přiměřená fyzická aktivita [8].

Sarkopenie u nádorových onemocnění

Sarkopenie u pacientů s malignitami je multifaktoriálním problémem, na jehož vzniku se podílí jak chronický zánět spojený se zhoubnými nádory, tak stárnutí, nutriční deficiencie, inaktivita a onkologická léčba. Sarkopenie je podle platného mezinárodního konsenzu klíčovým diagnostickým kritériem nádorové kachexie, avšak sarkopenie je často přítomná i u onkologicky nemocných s normální nebo vysokou hodnotou indexu tělesné hmotnosti (body mass index – BMI) [1].

Sarkopenie má prognostický význam u několika typů malignit, vč. karcinomu prsu, hepatocelulárního karcinomu, uroteliálních nádorů a kolorektálního karcinomu (CRC). Její přítomnost koreluje s horším výkonnostním stavem, zvýšeným rizikem toxicit souvisejících s onkologickou léčbou a zkráceným celkovým přežitím (overall survival – OS) [9–11].

Měření svalové hmoty

Objem kosterního svalstva může být vyjádřen několika parametry, mezi něž patří celková SMM, jako apendikulární kosterní svalová hmota (appendicular skeletal muscle mass – ASM) nebo jako plocha průřezu specifických skupin svalů [11]. SMM koreluje s velikostí těla – osoby s větší tělesnou velikostí mají obvykle větší SMM. Při kvantifikaci SMM se proto naměřené hodnoty obvykle korigují na čtverec tělesné výšky, méně často na hmotnost nebo BMI. Mezní hodnoty pro diagnózu sarkopenie mohou být závislé na etnicitě populace.

K objektivnímu měření SMM je validováno několik metod, které lze prakticky využít u onkologických pacientů.

Rentgenová absorpční spektrometrie s dvojitou energií (dual-emission X-ray absorptiometry – DXA) umožňuje rozli-

šení tělesné hmoty na kosti, minerály, tuk a měkkou tkáň bez tuku. Umožňuje kvantifikovat hmotnost kosterního svalu končetiny (tzn. měkká tkáň končetiny bez tuku). Výsledkem měření je ASM definovaná jako součet svalové hmoty horní a dolní končetiny bez tuku a kostní tkáně. Po korekci na velikost těla ($ASM/výška^2$) získáváme z ASM index kosterního svalstva (skeletal muscle index – SMI) s rozměrem kg/m^2 [12]. Kritéria pro diagnózu sarkopenie jsou SMIASM $< 7,0 kg/m^2$ u mužů a $< 5,5 kg/m^2$ u žen [13].

Pro měření SMM lze využít běžný obraz získaný výpočetní tomografií (computed tomography – CT). Hodnotí se dva sousední axiální řezy s tloušťkou 5 mm ve výšce obratle L3. Vypočítá se celková plocha průřezu svalů (cm^2) a průměr pro měření v obou řezech. Hodnotí se následující svaly: přímý, laterální a šikmý břišní sval, musculus psoas a paraspinální svaly (quadratus lumborum, erector spinae). Konturace svalů je buď manuální, nebo automatická (s následnou manuální kontrolou a úpravami). Pro tkáň kosterního svalstva se obvykle používá okno intenzity mezi -30 a $+150$ Hounsfieldových jednotek (HU), pro tukovou tkáň pak okno intenzity mezi -190 a -30 HU [14]. K výpočtu plochy průřezu svaly slouží řada programů, které byly validovány ve srovnávací studii a z nichž některé jsou dostupné jako freeware [14]. Naměřená svalová plocha se posléze normalizuje na výšku. Výsledkem je bederní SMI (rozměr cm^2/m^2). Sarkopenie je definována jako SMI ve výšce L3 $< 55 cm^2/m^2$ u mužů a $< 39 cm^2/m^2$ u žen [15]. Podobný postup lze použít při analýze obrazu získaného magnetickou rezonancí. Protože pacienti s nádory jsou zpravidla sledováni pomocí CT, tato metoda umožňuje longitudinální hodnocení vývoje SMM bez přidaného speciálního vyšetření, a proto byla použita ve většině studií týkajících se onkologie.

Výsledky získané metodami DXA a CT vzájemně korelují a lze je vzájemně přepočítat podle vzorce: $SMIL3 (cm^2/m^2) = [SMIASM (kg/m^2) - 1,17]/0,11$ [11].

Prevalence sarkopenie u mCRC a korelace s jinými nutričními parametry

U CRC, podobně jako u jiných nádorů zažívacího traktu, je prevalence sarkopenie

vysoká a v době zahájení 1. linie léčby pro metastatický CRC (mCRC) dosahuje podle různých autorů 24–61 % [10,16–19]. I když platná konsenzuální definice sarkopenie vyžaduje i funkční korelát (sva-
lovou slabost či snížení námahové tolerance), v publikovaných analýzách týkajících se pacientů s CRC se funkční vyšetření téměř nikdy neprovádělo [13].

Navzdory tomu, že se tento přehled týká mCRC, pro kompletnost se krátce zmíníme o významu sarkopenie u nemetastatického onemocnění. Přítomnost sarkopenie ještě před diagnózou CRC (tedy v době screeningové kolonoskopie) pozitivně koreluje s přítomností pokročilého onemocnění, které se najde dalším vyšetřováním [20–22]. Podle výsledků četných studií koreluje přítomnost sarkopenie u nemetastatického CRC v předoperačním období s výskytem operačních komplikací a horší prognózou [23–26]. Sarkopenie je také spojena s horší prognózou u starších pacientů léčených neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoradioterapií pro karcinom rekta [27,28].

Přítomnost sarkopenie není odvoditelná z běžných měření a odhadů zaměřených na nutriční stav.

Ve studii publikované autory Vashi et al byla u pacientů s CRC zjišťována korelace přítomnosti sarkopenie se subjektivním globálním hodnocením (Subjective Global Assessment – SGA) nutričního stavu (krátký dotazník používaný ke screeningu triáží pacientů s potenciálními nutričními problémy). Z pacientů klasifikovaných jako dobře vyživovaní podle SGA mělo 31,9 % sarkopenii. Naopak 44 % pacientů s malnutricí zjištěnou podle SGA sarkopenii nemělo [29].

Mezi pacienty s pokročilým karcinomem a nadváhou (BMI \geq 25 kg/m²) je sarkopenická minimálně třetina (sarkopenická obezita) [30]. V jedné studii u pacientů s mCRC v různých fázích léčby byla sarkopenie zjištěna v 71 % případů (39 % žen a 82 % mužů), zatímco pouze 4 % nemocných mělo podváhu podle BMI a 18 % těžkou malnutricí podle indexu nutričních rizik, jednoduchého parametru počítaného z hodnot sérového albuminu, aktuální a obvyklé hmotnosti pacienta [31].

Sarkopenií jsou častěji postiženi muži (2–3krát častěji než ženy), pacienti vyššího věku, s nižším BMI, menší abdominální cirkumferencí a menší vrstvou podkožního tuku [18,31]. Rizikovým faktorem je také kouření. Naopak resekcí primárního nádoru a metachronní metastatické onemocnění byly spojeny s nižším rizikem sarkopenie [32].

Sarkopenie a systémová léčba mCRC

V současnosti existuje shoda, že sarkopenie je rizikovým faktorem pro toxicitu systémové léčby mCRC. Barret et al ve své studii dokazují, že sarkopenie byla výrazným nezávislým faktorem pro výskyt nežádoucích účinků stupně 3 a 4 během chemoterapie, s poměrem rizik (hazard ratio – HR) 13,55 a 95% CI 1,08–169,31 [31]. Sarkopenie je také spojena s vyšší toxicitou, zejména neutropenií, u pacientů léčených hypertermickou intraperitoneální chemoterapií pro peritoneální karcinomatózu u mCRC [33].

Vztah mezi sarkopenií a OS, příp. přežitím bez progresse (progression-free survival – PFS) dosud není jednoznačně objasněn, nejspíše kvůli komplexním změnám SMM v průběhu systémové léčby. Výsledky však podle očekávání naznačují, že sarkopenie je u nemocných s mCRC léčených systémovou léčbou negativním prognostickým faktorem. V nedávno publikované analýze 72 pacientů s mCRC, provedené brazilskými autory, mělo sarkopenii 32 (44 %) nemocných. Sarkopenie byla spojena s horšími výsledky terapie. Medián PFS pro léčbu 1. linie u sarkopenických pacientů byl 7,2 vs. 15,2 měsíce u nemocných bez sarkopenie (HR 1,78; 95% CI 1,00–3,14). OS bylo rovněž statisticky významně horší u sarkopenických pacientů a dosáhlo 12,5 vs. 36,7 měsíce (HR 1,86; 95% CI 1,02–3,38), a to po korekci na počet metastáz, na provedení metastazektomie a na výkonnostní stav nemocných [16]. Podle výsledků další analýzy měli pacienti s mCRC, u nichž byla přítomná sarkopenie a zároveň podvýživa podle nutričního screeningu dotazníkem SGA, ještě horší OS než pacienti se sarkopenií samotnou [29].

Dosud nejrozsáhlejší studie sledující význam a vývoj sarkopenie u nemoc-

ných s mCRC byla provedena u pacientů zařazených do studie fáze III CAIRO3. Tato studie, jedna ze série studií zkoumajících stop-and-go strategii v léčbě mCRC, srovnávala udržovací léčbu kapecitabinem + bevacizumabem (CAP-B) nebo sledování po dosažení stabilizace nemoci léčbou 1. linie. Po progresi byla jako reindukce opět nasazena léčba kapecitabin + oxaliplatinou + bevacizumab (CAPOX-B).

V rámci studie CAIRO3 byla provedena analýza 1 355 CT skenů 450 pacientů (81 % ze všech zařazených). SMM byla hodnocena ve čtyřech časových bodech: před zahájením léčby 1. linie, v době randomizace k udržovací léčbě nebo observaci, při první a druhé progresi [17,32,34].

Při hodnocení výsledků této studie je nutné mít na paměti, že se jedná jen o pacienty bez progresse během léčby 1. linie, tedy že pacienti s nejhorší prognózou nebyli do studie CAIRO3 zařazeni. Během šesti cyklů počáteční léčby CAPOX-B se SMM významně snížila u všech pacientů. U pacientů se stabilizací byl tento pokles výraznější než u nemocných s částečnou nebo kompletní odpovědí. Během fáze udržovací léčby nebo observace se SMM nesignifikantně zvýšila. V době první progresse a během reindukční léčby CAPOX-B SMM opět výrazně a statisticky významně poklesla [34].

I když hodnota BMI byla nižší u sarkopenických pacientů než u pacientů bez sarkopenie, průměr BMI byl i u pacientů se sarkopenií v pásmu nadváhy (25 \pm 3,9 kg/m² v době zahájení udržovací léčby). Tyto výsledky potvrzují, že BMI nelze používat pro posuzování stavu a vývoje SMM.

Zatímco sarkopenie na začátku udržovací léčby CAP-B nebyla spojena s rizikem toxicity, které by si vynutilo redukcí dávky (dose-limiting toxicity – DLT), při zahájení intenzivní reindukce CAPOX-B bylo riziko DLT spojeno jak s přítomností sarkopenie, tak s progredující ztrátou SMM. Naproti tomu BMI a jeho změny nekorelovaly s rizikem DLT [17].

V průběhu léčby se podle očekávání prevalence sarkopenie významně zvyšuje. Ve studii zahrnující 45 pacientů, kterou publikovali Huemer et al, mělo

v době zahájení 1. linie systémové terapie sarkopenii 24 % pacientů. Její výskyt stoupl až na 54 % nemocných v době zahájení 3. linie léčby. OS pacientů korelovalo s přítomností sarkopenie v době zahájení léčby 3. linie. Pacienti s normální SMM měli 1leté OS 61 %, pacienti se sarkopenií, která se nezhoršila oproti stavu před zahájením 1. linie léčby, 29 %. Nejhorší OS měli pacienti, u nichž sarkopenie progredovala během léčby mCRC 1leté OS 16 %. Tato studie však byla zaměřena především na rozdíl v progresi sarkopenie u nemocných léčených tyrozinkinázovým inhibítorem regorafenibem působícím proti VEGFR ve srovnání s nemocnými léčenými chemoterapií – fluoropyrimidinem trifluridinem/tipiracilem. Během podávání regorafenibu autoři pozorovali statisticky významnou ztrátu SMM se střední změnou SMI $-2,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($-6,3 \%$; $p < 0,0001$). Během léčby trifluridinem/tipiracilem k významné progresi sarkopenie nedocházelo, změna činila $-1,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($-3,5 \%$; $p = 0,575$). Samozřejmě že tyto výsledky vyžadují ověření ve větších, prospektivně sledovaných souborech pacientů [19].

V další studii, která se zabývala léčbou regorafenibem, nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v PFS a OS mezi sarkopenickými pacienty a pacienty bez sarkopenie, rozdíl však byl ve výskytu nežádoucích účinků. K toxicitě vyžadující redukci dávky nebo vysazení léku došlo u 13 z 23 pacientů (56,5 %) se sarkopenií v době zahájení léčby, ale pouze u 1 ze 13 pacientů (7,6 %) bez sarkopenie ($p = 0,005$) [35].

Korelace mezi sarkopenií s DLT byla zjištěna i u jiných cílených léků, vč. tyrozinkinázového inhibítora sorafenibu, který je regorafenibu strukturou velice podobný, a také sunitinibu používaného v léčbě metastatického renálního karcinomu. Ukazuje se, že sarkopenie ovlivňuje farmakokinetiku těchto léků a výrazně zvyšuje jejich biologickou dostupnost [36–38]. Naproti tomu vliv sarkopenie na farmakokinetiku 5-fluorouracilu (5-FU) prokázán nebyl. Podání vyšší dávky 5-FU po přepočtu na netukovou tělesnou hmotu neměnilo plochu pod koncentrační křivkou. Výskyt nežádoucích účinků chemoterapie byl

přesto u pacientů s relativně vyšší korigovanou dávkou 5-FU zvýšen [39]. Zvýšená toxicita 5-FU u sarkopenických pacientů tedy není zprostředkována farmakokinetickým mechanismem, ale nejspíše mechanismem farmakodynamickým. O jeho povaze zatím víme málo, ale lze předpokládat, že přítomnost chronického zánětu, který je patofyziologickým podkladem sarkopenie, zároveň omezuje schopnost regenerace (např. restituce kostní dřevě) po podání chemoterapie [39].

Další potenciální prognostické faktory související se skeletální muskulaturou

Progresivní ztráta svalové hmoty (skeletal muscle loss – SML), tedy dynamický parametr popisující vývoj SMM v čase, má podle některých analýz větší význam než sarkopenie zjištěná jednorázovým měřením v době zahájení léčby. SML o min. 9 % ve 3 měsících od zahájení chemoterapie byla spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, nižší mírou objektivních odpovědí a nezávisle na dalších parametrech i s horším PFS [18].

Miyamoto et al zjistili, že ztráta SMM v rozsahu 5% nebo více během chemoterapie byla spojena s kratším OS – úbytek kosterního svalstva po chemoterapii byl nezávislým prediktorem OS (HR 2,079; 95% CI 1,194–3,619). Samotná sarkopenie v této studii s OS ani PFS nekorelovala [40].

S prognózou u CRC koreluje nejen objem svalů vyjádřený parametrem SMM, ale i další příbuzný, ale méně zkoumaný parametr – svalová radiodenzita (skeletal muscle density – SMD). SMD odráží složení, a tedy kvalitu skeletálních svalů, a je nezávislá na jejich objemu. Pacienti s mCRC a nízkou SMD měli vyšší celkovou mortalitu (HR 1,61; 95% CI 1,36–1,90) i nádorově specifickou mortalitu (HR 1,74; 95% CI 1,38–2,21) oproti pacientům s normálními hodnotami SMD. Pacienti s nízkou SMD a zároveň sarkopenií však měli vůbec nejhorší prognózu (HR 2,02; 95% CI 1,65–2,47) [41].

Závěr

Sarkopenie je objektivně měřitelným prediktorem OS i toxicity systémové léčby mCRC. Zjišťování a kvantifi-

kace sarkopenie v běžné klinické praxi nevyžaduje žádná vyšetření kromě u mCRC běžně využívaných zobrazovacích metod. Ze studií vyplývá dynamický vztah mezi SMM a systémovou léčbou. Různé léčebné modality mohou mít na rozvoj sarkopenie odlišný vliv – některé mohou sarkopenii zhoršovat, jiné objem SMM stabilizovat. V průběhu léčby se uplatňuje vliv základní nemoci – při progresi dochází k redukci SMM. Uvedené mechanismy působí paralelně, což se projeví během longitudinálního sledování. V průběhu léčby metastatického onemocnění se podle očekávání prevalence sarkopenie významně zvyšuje. U pacientů s progredující sarkopenií během léčby mCRC klesá 1leté OS až na pouhých 16 %. Sarkopenie jako projev progresse onemocnění tedy výrazně koreluje s OS pacientů.

Literatura

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39(4): 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
2. Steffl M, Sima J, Shiells K et al. The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Clin Interv Aging* 2017; 12: 2003–2007. doi: 10.2147/CLIA.S150826.
3. Mauricio SF, de Vasconcelos Generoso S, Leandro Marciano Vieira E et al. Relationship between sarcopenia and mTOR pathway in patients with colorectal cancer: preliminary report. *Nutr Cancer* 2019; 71(1): 172–177. doi: 10.1080/01635581.2018.1540716.
4. Okugawa Y, Toiyama Y, Yamamoto A et al. Close relationship between immunological/inflammatory markers and myopenia and myosteatosis in patients with colorectal cancer: a propensity score matching analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43(4): 508–515. doi: 10.1002/jpen.1459.
5. Xiao J, Caan BJ, Weltzien E et al. Associations of pre-existing co-morbidities with skeletal muscle mass and radiodensity in patients with non-metastatic colorectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(4): 654–663. doi: 10.1002/jcsm.12301.
6. Olfert IM, Howlett RA, Tang K et al. Muscle-specific VEGF deficiency greatly reduces exercise endurance in mice. *J Physiol* 2009; 587(8): 1755–1767. doi: 10.1113/jphysiol.2008.164384.
7. Olfert IM, Baum O, Hellsten Y et al. Advances and challenges in skeletal muscle angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310(3): 326–336. doi: 10.1152/ajp-heart.00635.2015.
8. Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2017; 33(1): 17–26. doi: 10.1016/j.cger.2016.08.002.
9. Martin L, Birdsell L, Macdonald N et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31(12): 1539–1547. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2722.

10. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9(7): 629–635. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0.
11. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33(5): 997–1006. doi: 10.1139/H08-075.
12. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1990; 52(2): 214–218. doi: 10.1093/ajcn/52.2.214.
13. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48(1): 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
14. van Vugt JL, Levolger S, Gharbharan A et al. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8(2): 285–297. doi: 10.1002/jcsm.12158.
15. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
16. da Cunha LP, Silveira MN, Mendes MC et al. Sarcopenia as an independent prognostic factor in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective evaluation. *Clin Nutr ESPEN* 2019; 32: 107–112. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.04.004.
17. Kurk S, Peeters P, Stellato R et al. Skeletal muscle mass loss and dose-limiting toxicities in metastatic colorectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10(4): 803–813. doi: 10.1002/jcsm.12436.
18. Sasaki S, Oki E, Saeki H et al. Skeletal muscle loss during systemic chemotherapy for colorectal cancer indicates treatment response: a pooled analysis of a multicenter clinical trial (KSCC 1605-A). *Int J Clin Oncol* 2019; 20(10): 1204–1213. doi: 10.1007/s10147-019-01460-8.
19. Huemer F, Schlintl V, Hecht S et al. Regorafenib is associated with increased skeletal muscle loss compared to TAS-102 in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2019; 18(2): 159–166. doi: 10.1016/j.clcc.2019.04.003.
20. Jung YS, Kim NH, Ryu S et al. Association between low relative muscle mass and the risk of colorectal neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51(10): 83–89. doi: 10.1097/MCG.0000000000000724.
21. Park YS, Kim JW, Kim BG et al. Sarcopenia is associated with an increased risk of advanced colorectal neoplasia. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32(4): 557–565. doi: 10.1007/s00384-016-2738-8.
22. Hong JT, Kim TJ, Pyo JH et al. Impact of sarcopenia on the risk of advanced colorectal neoplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34(1): 162–168. doi: 10.1111/jgh.14309.
23. Martin L, Hopkins J, Malietzis G et al. Assessment of computed tomography (CT)-defined muscle and adipose tissue features in relation to short-term outcomes after elective surgery for colorectal cancer: a multicenter approach. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(9): 2669–2680. doi: 10.1245/s10434-018-6652-x.
24. van Vugt JL, Braam HJ, van Oudheusden TR et al. Skeletal muscle depletion is associated with severe postoperative complications in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(11): 3625–3631. doi: 10.1245/s10434-015-4429-z.
25. Hopkins JJ, Reif R, Bigam D et al. Change in skeletal muscle following resection of stage I-III colorectal cancer is predictive of poor survival: a cohort study. *World J Surg* 2019; 43(10): 2518–2526. doi: 10.1007/s00268-019-05054-3.
26. Charette N, Vandeputte C, Amey L et al. Prognostic value of adipose tissue and muscle mass in advanced colorectal cancer: a post hoc analysis of two non-randomized phase II trials. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 134. doi: 10.1186/s12885-019-5319-8.
27. Park SE, Hwang IG, Choi CH et al. Sarcopenia is poor prognostic factor in older patients with locally advanced rectal cancer who received preoperative or postoperative chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(48): e13363. doi: 10.1097/MD.00000000000013363.
28. Takeda Y, Akiyoshi T, Matsueda K et al. Skeletal muscle loss is an independent negative prognostic factor in patients with advanced lower rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *PLoS One* 2018; 13(4): e0195406. doi: 10.1371/journal.pone.0195406.
29. Vashi PG, Gorsuch K, Wan L et al. Sarcopenia supercedes subjective global assessment as a predictor of survival in colorectal cancer. *PLoS One* 2019; 14(6): e0218761. doi: 10.1371/journal.pone.0218761.
30. Prado CM, Lieffers JR, Bowthorpe L et al. Sarcopenia and physical function in overweight patients with advanced cancer. *Can J Diet Pract Res* 2013; 74(2): 69–74. doi: 10.3148/74.2.2013.69.
31. Barret M, Antoun S, Dalban C et al. Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2014; 66(4): 583–589. doi: 10.1080/01635581.2014.894103.
32. Derksen JW, Kurk SA, Oskam MJ et al. Factors contributing to cancer-related muscle wasting during first-line systemic treatment for metastatic colorectal cancer. *JNCI Cancer Spectr* 2019; 3(2): pkz014. doi: 10.1093/jncics/pkz016.
33. Chemama S, Bayar MA, Lanoy E et al. Sarcopenia is associated with chemotherapy toxicity in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(12): 3891–3898. doi: 10.1245/s10434-016-5360-7.
34. Kurk SA, Peeters PH, Dorresteijn B et al. Impact of different palliative systemic treatments on skeletal muscle mass in metastatic colorectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(5): 909–919. doi: 10.1002/jcsm.12337.
35. Gokyer A, Kucukarda A, Kostek O et al. Relation between sarcopenia and dose-limiting toxicity in patients with metastatic colorectal cancer who received regorafenib. *Clin Transl Oncol* 2019; 21(11): 1518–1523. doi: 10.1007/s12094-019-02080-4.
36. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2010; 21(8): 1594–1598. doi: 10.1093/annonc/mdp605.
37. Mir O, Coriat R, Blanchet B et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7(5): e37563. doi: 10.1371/journal.pone.0037563.
38. Huillard O, Mir O, Peyromaure M et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 108(5): 1034–1041. doi: 10.1038/bjc.2013.58.
39. Williams GR, Deal AM, Shachar SS et al. The impact of skeletal muscle on the pharmacokinetics and toxicity of 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81(2): 413–417. doi: 10.1007/s00280-017-3487-2.
40. Miyamoto Y, Baba Y, Sakamoto Y et al. Negative impact of skeletal muscle loss after systemic chemotherapy in patients with unresectable colorectal cancer. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129742. doi: 10.1371/journal.pone.0129742.
41. Kroenke CH, Prado CM, Meyerhardt JA et al. Muscle radiodensity and mortality in patients with colorectal cancer. *Cancer* 2018; 124(14): 3008–3015. doi: 10.1002/cncr.31405.

Benign Tumours and Pseudotumours Within the Porta Hepatis Masquerading as Perihilar Cholangiocarcinoma

Nezhoubné nádory a pseudotumory v porta hepatis maskující perihilární cholangiokarcinom

Vasiliadis K.¹, Ioannidis O.², Tsalis K.²

¹ 1st Surgical Department, General Hospital Papageorgiou, Thessaloniki, Greece

² 4th Surgical Department, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital George Papanikolaou, Thessaloniki, Greece

Summary

Background: Hilar cholangiocarcinoma (HC), also referred to as Altemeier-Klatskin's tumour, is a lethal primary extrahepatic carcinoma of biliary epithelial origin, arising within 2 cm of the hilar confluence. Radical surgical excision provides the best chance for a cure; however, the management of patients with HC is challenging not only because of the need for a high level of skill in biliary and hepatic resections, but also because of the difficulty in reaching an accurate diagnosis preoperatively. In fact, the differential diagnosis of HC is a diagnostic dilemma which is currently persisting, as modern, sophisticated diagnostic modalities are not always able to provide a definitive preoperative diagnosis. This difficulty is compounded by the fact that alternative entities that mimic HC may be present in up to 25% of patients with hilar obstruction. This makes precise preoperative characterisation of a hilar stricture extremely important by preventing unnecessary, high-risk, major surgical procedures. Therefore, alternative benign entities masquerading as Altemeier-Klatskin's tumour deserve an important place in the differential diagnosis of hilar obstruction. **Purpose:** Considering the important clinical implications that a precise diagnosis of the aetiological cause of a biliary obstruction at the liver hilum would have, this paper will focus on the differentiation between HC and benign hilar obstructions and will review benign tumours and pseudotumours masquerading as HC along with their specific diagnostic features.

Key words

Altemeier-Klatskin's tumour – hilar biliary stricture – misdiagnosis – benign Altemeier-Klatskin-like lesions – Klatskin-mimicking lesions

Souhrn

Východiska: Hilární cholangiokarcinom (HC) nazývaný také Klatskinův tumor je letální primární extrahepatální karcinom z biliárního epitelu vznikající do 2 cm od spojení žlučodů. Nejlepší šanci na vyléčení představuje radikální chirurgická excize. Léčba pacientů s HC je však problematická, a to z důvodu vysokých požadavků na zkušenosti s biliárními a jaterními resekce a také proto, že stanovení přesné diagnózy před operací není jednoduché. Diferenciální diagnostika HC představuje diagnostické dilema, neboť ani moderní, sofistikované diagnostické modalit neposkytnou vždy definitivní preoperativní diagnózu. Stav, který mohou HC mimikovat, jsou navíc přítomné až u 25 % pacientů s obstrukcí žlučových cest. Proto je precizní stanovení etiologie zúžení hilu před operací zásadní, aby se předešlo zbytečným, vysoce rizikovým závažným chirurgickým zákrokům. Benigní stavy vydávající se za Klatskinův tumor si v diferenciální diagnostice obstrukce hilu zaslouží své místo. **Cíl:** Vzhledem k důležitým klinickým implikacím přesné diagnózy etiologie obstrukce žlučových cest v jaterním hilu se tento článek zaměřuje na rozlišení HC a benigních obstrukcí hilu. Bude uveden přehled benigních nádorů a pseudotumorů vydávajících se za HC společně s jejich charakteristickými diagnostickými znaky.

Klíčová slova

Klatskinův tumor – hilární biliární striktura – nesprávná diagnóza – benigní Klatskinovy léze – léze podobné Klatskinovým lézím

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.



Orestis Ioannidis, MD
4th Surgical Department
Aristotle University of Thessaloniki
General Hospital George
Papanikolaou
Alexandrou Mihailidi 13
546 40 Thessaloniki, Greece
e-mail: telonakos@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 4. 2. 2019

Accepted/Přijato: 4. 9. 2019

doi: 10.14735/amko2019411

Introduction

Hilar cholangiocarcinoma (HC), also referred to as Altemeier-Klatskin's [1,2] tumour, is a lethal primary extrahepatic carcinoma of biliary epithelial origin, arising within 2 cm of the hilar confluence. It is the second most common primary hepatic malignancy, comprising 10–25% of primary hepatic malignancies worldwide, and accounts for about 50–70% of all HCs [3,4]. Radical surgical excision of HC provides the best chance for a cure. However, the infiltrative nature and anatomic location of the tumour necessitates early diagnosis on one hand and on the other, major and challenging procedures that combine bile duct resection with hepatectomy, caudate lobectomy and/or portal vein resection, aiming at complete tumour clearance, which however entails significant morbidity [5]. Equally challenging in the management of patients with hilar biliary obstruction is the establishment of a definitive preoperative diagnosis. In fact, the differential diagnosis of HC remains a diagnostic dilemma, including a significant number of other primary malignancies, metastatic disease and benign lesions [6].

Painless jaundice with evidence of biliary obstruction is the usual clinical pattern of biliary tumours, which usually raises a strong clinical suspicion of biliary neoplasia [7]. Unfortunately, clinical and laboratory parameters related to the diagnostic work-up of obstructive jaundice are non-specific in identifying the precise nature of its underlying cause. This diagnostic dilemma is currently persisting, as modern, sophisticated imaging modalities are not always able to provide a definitive diagnosis [8].

The difficulty in establishing a definitive diagnosis in patients with biliary obstruction at the liver hilum is further compounded by the fact that alternative entities that mimic HC may be present in up to 25% of patients with hilar obstruction [9,10]. Biopsies and/or cytology are often nondiagnostic [11], because while both intraductal biopsies and biliary brush cytology have a very high specificity of 99.2% and 99%, respectively, the sensitivity is low (48.1% and 45% respectively); however a combination of both

techniques can enhance the sensitivity up to 59.4%, which is still far lower than the ideal [12]. Imaging features, although specific, cannot always definitively exclude the presence of a malignancy [9]. On the other hand, it is well documented that over 80% of hilar biliary strictures in patients with no history of previous surgery are secondary to malignancy [9]. Therefore, it is rather reasonable to consider a hilar stricture as malignant in nature until proven otherwise [13]. Despite this concept, it has to be accepted that a diagnosis based on indirect evidence would be incorrect on occasion. Notwithstanding this, a 25% rate of false diagnosis especially in complicated case of hilar obstruction is significantly high, higher than most would have expected and higher than most would have considered as occasional. In fact, according to the results of a recent large series of patients with hilar strictures, approximately 16% of patients with hilar strictures and a preoperative diagnosis of HC proved to have a benign disease [9,10,13–17]. This rate of false diagnosis cannot be overlooked, especially when misdiagnosis leads to unnecessary, high-risk surgical procedures. Therefore, alternative pathologic benign entities masquerading as Altemeier-Klatskin's tumour in terms of clinical presentation and imaging features deserve an important place in the differential diagnosis of hilar obstruction. Whereas a malignancy requires major resections or preoperative chemoradiation followed by liver transplantation in highly selected patients [5], benign conditions usually do not require major interventions, and can usually be successfully treated with percutaneous balloon dilation [18] or endoscopic or percutaneous stent placement, in which case a biodegradable stent may be used [19].

Considering the important clinical implications that a precise diagnosis of the aetiological cause of biliary obstruction at the liver hilum would have, this paper will focus on the differentiation between HC and benign hilar obstructions and will review benign tumours and pseudotumours masquerading as HC along with their specific diagnostic features.

Differentiation between HC and benign biliary obstruction within the porta hepatis

Hilar cholangiocarcinoma occurs most commonly during the 6th decade of life [20] whereas a younger age favours benign causes of biliary hilar strictures. Patients with HC usually present with jaundice, abdominal discomfort and anorexia [21]. Weakness, nausea, weight loss and signs of obstructive jaundice such as pruritus, dark urine and clay-coloured stools are often present [22]. Primary sclerosing cholangitis (PSC), inflammatory bowel disease, intrahepatic stones and oriental cholangiohepatitis are among the commonly encountered comorbidities that constitute additional risk factors for the development of HC [23].

Unfortunately, both benign and malignant biliary strictures share, in general, the same clinical symptoms and signs, while bilirubin and serum tumour markers such as CA19-9, IL-6 and neutrophil gelatinase associated lipocalin do not have the power to reliably differentiate the malignant from the benign nature of a biliary stricture [10]. This notwithstanding, a detailed evaluation of the current symptoms and surgical history are of great importance in the diagnostic work-up of patients with biliary obstruction at the liver hilum. In fact, the clinical symptoms and signs associated with serum liver enzymes and tumour markers initially contribute to the establishment of a working diagnosis. Furthermore, painless progressive jaundice combined with anorexia and weight loss favour malignancy, whereas previous biliary surgery is a significant factor that favours benignity [24]. In parallel, malignant hilar lesions often cause complete biliary obstruction, therefore patients tend to have higher levels of bilirubin and alkaline phosphatase [25].

Imaging investigations remain the cornerstone for the evaluation of the underlying cause of biliary obstruction at the liver hilum. Duplex ultrasonography (DUS) may directly depict a bile duct mass. In a series of 429 patients with obstructive jaundice, the sensitivity and specificity of DUS in localising the biliary obstruction were 94% and 96%, respec-

tively [26]. Furthermore, in a study by Hann et al., DUS depicted the HC in 87% of patients. Of which as intra-ductal polypoid masses in 18%, as infiltrative lesions in 26% and as nodular mural thickening in 56% [27]. Recently, contrast-enhanced ultrasound based on the enhancement patterns of lesions has shown promising results in the diagnosis and differential diagnosis of HC [28]. Despite these facts, the true role of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of hilar biliary strictures remains undefined. Additionally, the sensitivity, specificity and accuracy of DUS are operator-dependent and there are no data supporting its role in the differential diagnosis of hilar biliary strictures. Consequently, other imaging investigations are usually needed to better clarify the exact nature of a hilar lesion.

Triple-phase, high-resolution multi-detector-row computed tomography (CT) scanning plays a key role in the diagnosis of HC. According to its macroscopic type, HC appears on CT as a hyperattenuating intra-ductal mass, focal mural thickening or lumen obliteration at the hilar bile duct. Its sensitivity reaches up to 90–100% with an accuracy of 92.3–95% [29,30]. It can also help differentiate between benign and malignant strictures at the liver hilum. Vascular involvement, infiltration of second-order bile ducts, duct wall thickness > 4 mm and lobar atrophy are all indicators for cholangiocarcinoma [31]. In a study by Saluja et al., CT scanning had a sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accuracy of 79.2, 79.4, 73.1, 84.4 and 79.3%, respectively, for predicting the nature of the biliary stricture at the liver hilum [15]. Rösch et al. [32] reported that the presence of a mass and lymph node enlargement > 1 cm are significant imaging features ($p < 0.001$ and 0.009 , respectively) in determining the malignant nature of a hilar stricture. In addition, Choi et al. [33] in their retrospective analysis reported that biliary wall thickening > 1.5 mm suggestive of a mass, rim-like contrast enhancement in either the arterial or portal phase, long stricture, higher proximal dilatation and lymph node enlargement > 1 cm were

significant multiphasic spiral CT findings favouring malignancy. CT scanning is also useful in detecting other malignant lesions and to evaluate alterations in the hepatic parenchyma, such as lobar atrophy, and to assess the possibility of lymph node involvement and distant metastases. CT is also useful in detecting liver and peritoneal metastases [30].

Attempting to preoperatively establish a definite tissue diagnosis and eliminate the potential to falsely conclude a benign disease, CT-guided percutaneous biopsy (fine-needle aspiration (FNA) or core needle biopsy) of a hilar lesion has been proposed as an alternative method, which may improve diagnostic sensitivity. However, this approach is technically demanding, is feasible only in patients with a depicted focal mass, and is associated with serious complications such as the risk of peritoneal seeding of cancerous cells [34]. Despite the controversy regarding the true incidence of needle-tract seeding [35], it is currently recommended to avoid biopsy of a presumed HC because of the risk of complications such as tumour seeding or bleeding [34].

Similar to CT scanning, magnetic resonance imaging (MRI) in combination with magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is an excellent diagnostic tool for the diagnosis of HC. It provides valuable information regarding biliary ductal involvement, vascular invasion, hepatic lobar atrophy, lymph node involvement and distant metastases [36]. HC appears as a hypointense signal on T1 weighted images and high signal intensity of T2 imaging. The tumour generally appears to be hypovascular in relation to the adjacent hepatic parenchyma and may be characterised by irregular thickening of the bile duct wall with upstream dilation of intrahepatic bile ducts while MRCP enables reconstruction of the biliary network which can define the longitudinal, intra-ductal tumour extension with an accuracy reaching 71–96% [37]. The reported sensitivity and specificity of MRCP for the detection of bile duct malignancy are 81 and 100%, respectively [38]. Saluja et al. [15] reported that MRCP demonstrated with an accuracy of 100%

the level of obstruction in patients with HC. In the same study, it was found that MRCP combined with MRI had a sensitivity of 87.5%, a specificity of 85.3%, a positive predictive value of 80.8%, a negative predictive value of 90.6% and a diagnostic accuracy of 82.7% in predicting the nature of the stricture. However, the sensitivity of MRI-MRCP in differentiating benign from malignant strictures varies widely, from 30 to 98% [39,40]. Park et al. [41] reported 81% sensitivity, 70% specificity and 76% accuracy of MRI-MRCP in differentiating malignant from benign strictures. The currently accepted MRI-MRCP criteria favouring malignant over benign hilar strictures are: irregular margin of the stricture combined with asymmetric dilatation of the biliary radicles, extended/long length stricture with abrupt tapering and the presence of a mass [15,42]. Unfortunately, CT scanning and MRI-MRCP do not allow for invasive procedures such as biopsy, biliary drainage or stent insertion; therefore, direct cholangiography is usually needed in the differential diagnosis of biliary stricture at the hilum of the liver.

The role of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the differential diagnosis of hilar strictures remains unclear. It has a reported specificity of over 80% in detecting distant metastases, but it seemingly does not have much use in differentiating hilar strictures [43]. Studies utilising PET/CTs are limited and more studies are needed to further evaluate the benefit of this imaging modality in differentiating hilar biliary strictures.

Percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) are commonly used direct cholangiographic methods for the diagnosis of HC and the differential diagnosis of biliary strictures at the liver hilum. They provide a clear delineation of the biliary tree and depict precisely the location and extent of the 3 biliary obstruction. Abrupt, irregular and eccentric biliary stenosis with concomitant dilatation of the proximal biliary tree are the main features that imply malignancy. The sensitivity, specificity and accuracy of ERCP/PTC for the

diagnosis of malignant biliary obstruction are 58–85%, 70–75% and 72–81%, respectively [32,41]. A significant limitation of these techniques is their invasiveness, which is associated with the risk of serious complications [29]. In particular, the PTC-related mortality ranges between 0.6 and 5.6% [42]. Another limitation of ERCP/PTC is their failure to depict the whole biliary tree in the event of complete biliary obstruction. In such cases, neither method can precisely estimate the characteristic features of a biliary stricture. On the other hand, these methods can be applied for biliary drainage as well as for material sampling for brush cytology and forceps biopsy or molecular analysis, which may accomplish a definitive diagnosis. However, both cytology and biopsy have a low sensitivity for HC ranging between 41 and 50% for brush cytology [16,44], and 53% for forceps biopsy [44], since cancerous tissue is mainly located in the fibrous stroma surrounding the bile ducts [45].

In patients with presumed HC, who have had a negative brush cytology or forceps biopsy, endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration (endoscopic ultrasound (EUS)-guided FNA) and intraductal ultrasonography (IDUS) represent the currently available alternative modalities to provide a precise diagnosis. According to the results of two small series of patients endoscopic EUS-guided FNA was found to have a sensitivity of 77–89% and a specificity of 100% for the diagnosis of HC. Unfortunately, in the same studies EUS-guided FNA was found to have 29% negative predictive value, implying that a negative for malignancy EUS-guided FNA cytology does not definitely exclude HC [46,47]. One other limitation of EUS-guided FNA is the significant concern over seeding the FNA tract with malignant cells, especially in patients with proximal biliary strictures. Therefore, it is currently recommended to avoid EUS-guided FNA in a presumed surgically curable HC because of the risk of tumour seeding [34]. On the other hand, IDUS providing high-resolution images of the ductal wall and periductal tissues has shown promising results in differentiating malignant

from benign biliary strictures by depicting the heterogeneity and irregularity of bile duct thickening and the invasion of neighbouring hilar structures [48]. Furthermore, the combination of IDUS with ERCP improved the diagnostic accuracy over that of either ERCP or MRCP alone (88 vs. 76% and 58%, respectively) [49]. Meister et al., after retrospectively reviewing 397 patients with undefined biliary strictures who had undergone ERCP with IDUS, found IDUS to have a sensitivity, specificity and accuracy of 97.6, 98 and 92%, respectively [50]. A bile duct wall thickness of < 7 mm and absence of external compression depicted at IDUS are the basic imaging characteristics of benign strictures that have a negative predictive value of 100% for excluding malignancy in patients with biliary obstruction seen on cross-sectional imaging without a mass [51].

Direct peroral cholangioscopy has recently attracted renewed interest because of the low sensitivity of the currently used laboratory, radiological, and endoscopic work-up in succeeding a definitive diagnosis of the underlying aetiology of biliary strictures, the opportunity to perform visual-guided biopsies of suspicious intraluminal biliary lesions and mainly because of the development of a single-operator cholangioscopy (SOC) system, SpyGlass™ Direct Visualization System or simply SpyGlass (Boston Scientific, Natick, MA, USA), which overcomes the technical difficulties related to the use of mother–baby endoscopes [52,53]. In a multicentre international study, SOC was performed with an overall success rate of 89% and a 30-day complication rate of 7.5%. Its overall sensitivity and specificity for differentiating malignant and benign ductal lesions were 78% and 82%, respectively, higher than the 51% and 54% of ERCP alone. The sensitivity of the pathology of samples obtained by SOC was only 49% for the definite diagnosis of malignant disease [52]. In a similar study, Fukuda et al., after combining peroral cholangioscopy with ERCP, reported a sensitivity of 100%, a specificity of 87.5% and an accuracy of 93.5% for differentiating malignant from benign ductal lesions [54]. Although the advantages of

peroral cholangioscopy have been confirmed it is not widely used, mainly because of the high cost, time associated with the procedure, and the significant risk of cholangitis [55].

When attempting to establish a definitive tissue diagnosis of a hilar lesion it should be remembered that HCs are usually small, hard to access, sclerosing lesions containing a small number of carcinoid cells. These features of HC explain the high percentage of false negative results of brush cytology/biopsy studies. Therefore, several sophisticated cytological techniques have been introduced recently to improve the sensitivity of cytological studies in biliary cancer detection, including fluorescence *in situ* hybridisation and digitised image analysis. The first method detects cancer cells with the use of fluorescent probes which identify chromosomal polysomy, while the second uses special stains to detect cancer cells and to quantitate nuclear DNA and identify aneuploidy [29]. Kipp et al. [56] demonstrated that fluorescence *in situ* hybridisation markedly improved the sensitivity of brush cytology in patients with undefined biliary strictures; however, with no significant difference in specificity. In another study by Baron et al. [57] it was shown that digitised image analysis also significantly improved the sensitivity, but it simultaneously impaired the specificity when compared with routine brush cytology. Although promising, the usefulness of these methods for the definite diagnosis of HC still needs further evaluation. Finally, analysis of the DNA methylation status of some important genes in the exfoliated cells of the bile may also contribute in the near future in establishing the diagnosis of HC in patients with biliary strictures. In a recent study, Yin et al. [58] found that the methylation status of the P16 and adenomatous polyposis coli (APC) gene promoters in the bile aspirate was valuable in the diagnosis of malignant biliary obstruction. Differentiation between HC and alternative benign entities within the porta hepatis is also difficult to assess intraoperatively. This is because a frozen section analysis of a small amount of a suspicious tissue obtained intraoperatively from

the liver hilum is often of limited value, due to the fact that well-differentiated cholangiocarcinomas are extremely difficult to differentiate from benign lesions.

Benign lesions within the porta hepatis masquerading as HC

Benign tumours

Benign tumours of the extrahepatic bile ducts are exceedingly rare, being less common than traumatic and non-traumatic inflammatory lesions [59]. They account for only 6% of all biliary tumours and 0.1% of all biliary tract operations [60]. Benign tumours usually develop from the epithelial or nonepithelial layers of the bile ducts, giving rise to a spectrum of clinical, pathologic and radiologic features [61]. The majority of these neoplasms fall into the category of polyps, papillomas and adenomas. The remainder comprise cystadenomas, adenomyomas, granular cell myoblastomas, fibromas, leiomyomas, neurinomas, hamartomas, lipomas, melanomas and carcinoids [62]. Despite their rarity, these tumours should always be included in the differential diagnosis of biliary strictures.

Benign biliary tumours exhibit, in general, similar clinical symptoms and signs with malignant lesions with the exception of anorexia and weight loss, which are rarely present in patients with benign lesions [63]. This notwithstanding, no clinical symptom or sign is specific enough to accurately differentiate benign neoplasms from malignant or inflammatory pseudotumours. Benign neoplasms of the extrahepatic bile ducts are usually diagnosed on final pathologic examination of the surgical specimen.

Epithelial tumours

Extrahepatic biliary adenomas

Extrahepatic biliary adenomas arise from the glandular epithelium lining the bile ducts, representing the most common type of benign tumour of the extrahepatic biliary tree. According to the World Health Organization (WHO) classification of benign biliary tumours, three forms of biliary adenomas are recognised: tubular, papillary and tubulopapil-

lary [61]. Their incidence is very low, and only a limited number of biopsy-proven cases have been reported to date in English-language literature [59,64,65].

In the majority of patients with symptomatic biliary adenomas, obstructive jaundice comprises the prevalent presenting clinical sign [66]. However, biliary obstruction is usually transitory and may be confused with biliary lithiasis. Biliary adenomas are usually localised in the distal part of the common bile duct and biliopancreatic ampulla, with lesions in the common hepatic duct and hepatic ducts accounting for only 15 and 8%, respectively [67]. Regardless of various hypotheses such as focal, reactive process to injury, hepatolithiasis and clonorchis infection, their exact pathogenetic mechanism remains undefined [68].

Their imaging features provided by US, CT or MRI-MRCP are not specific enough to differentiate them accurately from HC. Correct diagnosis of these lesions may be provided by ERCP combined with multiple tissue biopsies [69]. This is because brush cytology, having a low sensitivity, is an inadequate test making histology necessary to establish a firm diagnosis.

Given their rarity and the limited understanding of their natural progression, several authors argue that the use of a conservative approach would be more appropriate for biliary adenomas [69,70]. However, the difficulty in establishing a firm preoperative diagnosis combined with the risk of recurrence in cases of partial tumour resection and their malignant potential rationalises the current strategy of most hepatopancretobiliary surgeons, who advocate radical resection of the adenoma-bearing duct [64]. Following this strategy, distal lesions would require pancreaticoduodenectomy, and proximal lesions, hepatic resection with biliary reconstruction.

Intraductal papillary neoplasms of the bile duct

Intraductal papillary neoplasms of the bile duct (IPNB) is a recently recognised rare type of epithelial bile duct tumour with an exophytic nature, exhibiting

a papillary or villous growth within the bile duct lumen. It has been adopted as a distinct clinical and pathologic entity in the WHO classification of 2010 and is classified into IPN with low-or intermediate-grade intraepithelial neoplasia, IPN with high-grade intraepithelial neoplasia and IPN with an associated invasive carcinoma [71]. These tumours represent the biliary counterpart of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN) and can develop anywhere along the biliary ducts, occasionally causing duct dilatation. Hypersecretion of mucin can also be encountered [72].

Microscopically, these tumours are composed of papillary fronds with fine vascular cores. Their neoplastic epithelial cells usually display atypia, which ranges from borderline to marked, and can be associated with invasive carcinoma. Based on these microscopic features, IPNBs are considered as premalignant lesions towards invasive cholangiocarcinoma.

According to their histomorphology and immunophenotypic profile, these neoplasms are further classified into four subtypes: pancreato-biliary, intestinal, gastric and oncocytic, with pancreato-biliary being the most common [73]. The intestinal and pancreatobiliary types are frequently malignant and therefore are regarded as counterparts of the main duct-type IPMN. Immunopathologically, IPNBs frequently express MUC2, MUC5AC and cytokeratin 20, which are the mucous phenotypes of the intestinal and gastric crypt epithelium [74].

Prior to IPNB inclusion into the WHO classification of tumours, various terminology has been used to describe the types of tumours currently included in the spectrum of IPNBs, such as biliary papilloma/papillomatosis, papillary carcinoma of the extrahepatic bile duct, and biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. According to the latest WHO classification of tumours of the digestive system, types of intrahepatic cholangiocarcinoma with intraductal growth and papillary carcinoma of the extrahepatic bile ducts are currently exclusively included in IPNBs in cases where their intraductal component is composed of

papillary fronds with fine vascular cores. In addition, cystic biliary tumours previously included in the type of cystadenoma or cystadenocarcinoma are currently considered as a cystic variant of IPNB in case of bile duct communication and the absence of ovarian-like stroma [75].

The pathogenesis of IPNBs is not clear. Studies from the Far East suggest an association between IPNBs and hepatolithiasis or clonorchiasis infection. However, this association has not been confirmed in Western studies [76]. Genetic tests of patients with IPNBs suggest a stepwise progression from an initially low-grade intraductal papillary dysplasia to, finally, an invasive adenocarcinoma which is promoted mainly by *KRAS* mutation and loss of p16 [70]. However, the pathogenesis of these tumours remains practically undefined and more studies are needed to clarify and interpret the spectrum of molecular and genetic changes leading to the development of IPNBs.

As a newly defined entity, the clinical and pathologic features of IPNBs are still ill-defined, making their diagnosis challenging. In fact, the most common clinical signs in patients with IPNBs are nonspecific, including intermittent abdominal pain, jaundice and acute cholangitis, while up to 5% of patients can be asymptomatic [76].

The location of IPNBs varies. Some reports demonstrated that IPNBs are mainly located at the intrahepatic bile ducts [77,78] whereas others found that the hepatic hilum was the most common location [76].

The most common imaging finding of IPNBs are bile duct dilatation and intraductal masses, which can be depicted by US, CT and MRI-MRCP, having, however, varying sensitivity [79,80]. Duodenoscopy can show a patulous orifice of the duodenal papilla draining mucin while endoscopic retrograde cholangiography can detect diffuse dilatation of the bile ducts with amorphous filling defect(s) as a result of mucobilia that is present in nearly two-thirds of patients with IPNBs [81]. Retrograde cholangiography can also provide a definitive diagnosis when combined with tissue bio-

psies. Similarly, cholangioscopy can histopathologically confirm the diagnosis, also providing the ability to assess the spreading of the tumour along the epithelium of the biliary ducts [72].

Despite the fact that IPNBs are considered as premalignant lesions, their management should be similar to that applied for cholangiocarcinomas, meaning that radical surgical intervention is required, including major hepatectomy, with or without extrahepatic bile duct resection or pancreaticoduodenectomy. This policy is justified by the fact that preoperative diagnosis usually underestimates the degree of tumour cell atypia [72]. Nevertheless, in cases of preoperative precise diagnosis of IPNB with low- to high-grade intraepithelial neoplasia and limited superficial tumour extension, limited surgical intervention may be justified [82].

Non-epithelial tumours

Granular cell tumour

Granular cell tumours are benign, extremely rare neoplasms usually occurring in the oral cavity and subcutaneous tissue. Fewer than 1% of these tumours arise in the extrahepatic biliary tree [83]. In 1952, Coggins et al. [84] reported the first case of a granular cell tumour of the biliary tract. To date, no case of a malignant bile duct granular cell tumour has been reported. Most authors accept the theory that these tumours originate from Schwann cells, on the basis of histological, electron microscopic and immunohistochemical features [85].

The majority of patients with bile duct granular cell tumours are black, young and female. In fact, the tumour's prevalence is four times greater in women. Clinical symptoms and signs are nonspecific including jaundice, abdominal pain and pruritus. Their size at the time of diagnosis ranges from 0.5 cm [86] to 4.0 cm [87] while in 11.6% of cases the tumour is located near the confluence of the right and left hepatic ducts, masquerading as HC. A definitive preoperative diagnosis, although difficult, might be provided from several repeated biopsies. The histopathology of a granular cell tumour involves large, granular-like eosinophilic cells which are

often immunoreactive for the S-100 protein [88]. However, even if it is precisely diagnosed preoperatively, a surgical operation may be considered, to decidedly rule out malignancy and definitively treat symptoms and signs caused by the obstructing lesion.

Neural tumours

Neurofibroma

Neurofibromas are rare benign tumours arising from Schwann cells that form the myelin sheath of the peripheral nerves. Occasionally, these tumours occur as solitary lesions, but usually they develop in the context of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease), which is an autosomal dominant disease associated with multiple tumours of the nervous system, with or without skin lesions. Extrahepatic bile duct neurofibromas are extremely rare, with only a limited number of cases reported in medical literature [89–91]. These tumours grow on the connective tissue nerve sheath of the sympathetic and parasympathetic nerves that innervate the bile ducts. Long spindle cells characterise these tumours pathologically. The neurogenic features of long spindle cells are demonstrated by positive immunohistochemistry for S100, which is a marker for neuron intermediate filament protein.

In the absence of Recklinghausen's phakomatosis, the majority of extrahepatic bile duct neurofibromas are secondary to inappropriate intraoperative bile duct injuries, where epineurium trauma triggers a reactive fibroinflammatory disorganised regeneration process [89]. Common bile duct primary solitary neurofibromas can also develop secondary to chronic inflammation, biliary lithiasis or infection, when disorganised regeneration of injured nerve axons is enclosed by the nerve's intact epineurium.

Clinical symptoms and signs are nonspecific and there have been no specific detective indexes or imaging features reported for this tumour in the literature [92,93]. Therefore, differentiation from other biliary lesions and establishing a definite preoperative diagnosis is extremely difficult. Despite their rarity, bile duct neurofibromas should be

considered in patients with a history of previous biliary trauma. Exploratory laparotomy is usually indicated and intraoperative frozen section examination should guide the type and extent of the procedure.

Schwannoma

Schwannoma or neurilemoma is a benign tumour derived from Schwann cells, which form the inner portion of the peripheral nerve sheaths. It is usually located in the upper extremities, trunk, head and neck, retroperitoneum, mediastinum, pelvis and peritoneum [94]. Peripheral nerve schwannomas can be associated with neurofibromatosis type I and II [95]. Digestive tract schwannomas are relatively rare, commonly arising in the stomach, large bowel, rectum and oesophagus [96]. Very rarely, these tumours can develop along the sympathetic and parasympathetic network of nerve fibres overlying the biliary duct wall [97]. Extrahepatic biliary schwannomas tend to develop in adults in the fifth decade of life, with a female predominance. Obstructive jaundice is the most common clinical sign, followed by abdominal pain and weight loss; however, the clinical symptoms and signs are nonspecific and there are no specific parameters or imaging findings for these tumours [98].

Macroscopically, schwannomas are usually encapsulated solid globular or ovoid tumours while microscopically these tumours consist of two distinct components, a hypercellular and a myxoid [99].

Immunohistochemistry is necessary to distinguish schwannomas from neurofibromas and other digestive stromal neoplasms. Specifically, schwannomas are strongly positive for vimentin and S100 protein but they are negative for muscle cell markers and CD117, which in turn are positive in smooth muscle and gastrointestinal stromal tumours. Additionally, digestive tract schwannomas are in the majority of cases negative for CD34 [100].

Although there may be a preoperative suspicion, a definitive diagnosis of this exceedingly rare extrahepatic biliary neoplasm requires histopatho-

logical confirmation. Therefore, and despite the considerable chance of serious postoperative complications, most hepatopancreatobiliary surgeons agree that surgical resection is the treatment of choice [101]. Following surgical treatment digestive tract schwannomas have an excellent prognosis [101].

Neuroendocrine tumours – bile duct carcinoid

Neuroendocrine tumours (NETs) are a distinct, heterogeneous group of neoplasms that exhibit characteristic clinical, histological and biological properties. They arise from various neuroendocrine cells which are physiologically involved in the neuroendocrine interface. Commonly, NETs develop in the appendix, bronchus, ileum and rectum, possibly arising from embryonic neural crest cells (Kultschitsky cells) [102]. However, this type of cell is exceedingly scarce throughout the bile duct epithelium, accounting for the fact that extrahepatic bile duct NETs are very rare [103]. In fact, according to the study by Modlin et al., among digestive system NETs, the incidence of extrahepatic bile duct NETs was found to be 0.32% [104].

The term carcinoid was used until recently to describe these tumours; however, in 1996 the WHO proposed the broader term of neuroendocrine tumours to define these neoplasms [105]. According to the WHO the term NETs includes all endocrine tumours, ranging from well-differentiated carcinoid tumours to poorly differentiated cancers. The staging of NETs is based on size, number of mitoses per high power field (HPF), invasiveness and on the Ki-67 immunostaining (cellular marker for proliferation) to differentiate their grade and malignant potential. The latest WHO classification adds emphasis to the NETs grade (G), distinguishing these tumours into three categories, which were assigned as follows: NET G1 or carcinoid, with a mitotic count of < 2 per 10 HPF and/or a Ki-67 index ≤ 2%; NET G2, with a mitotic count of 2 to 20 per 10 HPF and/or a Ki-67 index of 3–20%; and G3 (neuroendocrine carcinoma), with a mitotic count of > 20 per 10 HPF and/or a Ki-67 index > 20% [106].

Carcinoid (NET G1) tumours of the extrahepatic biliary ducts account for only 0.1–0.2% of all carcinoids of the digestive system [13]. They occur more frequently in young female patients [107]. To date, only 14 patients with hilar NET G1 have been reported in international literature [108].

Various hypotheses have been proposed for the development of extrahepatic biliary NETs, however their actual pathogenesis remains largely unsettled. The most accepted theory regarding their pathogenesis is based on the assumption that these neoplasms originate from a multipotent stem cell which has the ability to differentiate into a NET [109]. The rationale of this theory is supported by the fact that NETs exhibit mixed phenotypes, ranging from actual NETs to true carcinomas with dispersed neuroendocrine cells [110]. Intestinal metaplasia consequently to chronic inflammation increasing the number of embryonic neural crest cells throughout the biliary tract epithelium is also implicated in the pathogenesis of biliary NETs. [111].

Biliary NETs usually occur during the 6th decade of life and their most frequent anatomic location is the common bile duct (58%) followed by the hilar confluence (28%), the cystic duct (11%) and the hepatic duct (3%) [104]. In the majority of cases biliary NETs are non-functioning without evidence of systemic endocrine manifestations. Occasionally, they can be hormonally active with a detectable specific serum or urine marker indicative of the endocrine nature of the tumour [112,113]. The size of biliary NET G1 tumours at the time of diagnosis is rather small, ranging from 1.1 to 5.5 cm while their symptoms and signs such as abdominal discomfort, jaundice, weight loss and back pain are non-specific and develop as a result of either obstruction/invasion or metastases [114,115].

Imaging modalities such as US, CT or MRI-MRCP are not specific enough to firmly diagnose biliary NETs. Precise preoperative diagnosis of extrahepatic biliary NETs is difficult and is usually reached postoperatively by the histopathologic examination of the surgical specimen. Occasionally, a de-

finitive preoperative diagnosis might be provided from repeated cytological samplings or from several repeated biopsies [116,117].

Appropriate management for biliary G1 NETs necessitates surgical resection with negative margins combined with hepatoduodenal, periportal and pericholedochal lymph node clearance [114,118]. These tumours are of low malignant potential and therefore, a favourable prognosis should be expected following appropriate surgical management [119].

Pseudotumours

Inflammatory pseudotumours

Inflammatory pseudotumours (IPTs) (plasma cell granulomas, inflammatory myofibroblastic tumours) are rare idiopathic benign lesions consisting of localised proliferation of a heterogeneous population of inflammatory cells (spindle cells, plasma cells, lymphocytes, eosinophils and neutrophils) together with myofibroblastic proliferation and areas of fibrosis and/or necrosis [120,121]. These tumours can arise in practically every site in the body, however the lungs, omentum and mesentery represent the most common locations [122]. Primary sclerosing cholangitis, Crohn's disease and phlebitis have been associated with the development of IPTs [123,124].

Despite the fact that the exact incidence of extrahepatic biliary IPTs is practically unknown, it has been reported that approximately 4–20% of bile duct strictures correspond to IPTs [125,126]. The aetiology of IPTs remains uncertain. Among various proposed pathogenetic hypotheses, the most likely are antecedent bacterial, parasitic or viral infection. Actually, there is an established association between Epstein–Barr virus infection and IPT development, in view of the fact that the Epstein–Barr virus has often been found in histopathological IPTs samples [127]. With regard to the pathogenesis of extrahepatic biliary IPTs, it has been argued that they may develop as a result of recurrent episodes of acute cholangitis, secondary to portal venous infection and obliterating phlebitis [128,129]. Furthermore, associations between IPTs and recurrent pyogenic

cholangitis (RPC) leading to the formation of biliary strictures have been described [120]. Another proposed IPT aetiology is autoimmunogenic processes, given that some cases have responded well to corticosteroid treatment [130]. The latter aetiology is supported by the fact that IgG4-related IPTs of the liver developed in patients with autoimmune pancreatitis [131].

Clinical findings in patients with biliary IPTs are non-specific, being indistinguishable from those of HC. On imaging, IPTs appear as focal masses that may show delayed and persistent enhancement owing to their fibrous content. On cholangiography IPTs are depicted as biliary strictures of intra- or extrahepatic biliary ducts. These imaging findings are remarkably similar to those of HC [132]. In addition, preoperative tumour sampling is technically challenging and it usually results in suboptimal diagnosis [133]. Notwithstanding this, distinction between IPTs and malignant lesions is crucial, because IPTs have a benign biological behaviour and are characterised by the property of spontaneous regression [134].

Surgical resection or bypass operations are indicated for the management of biliary IPTs ensuring a satisfactory prognosis, provided that the tumour has been proved clearly benign. The probability of IPTs in patients undergoing surgical exploration should always be considered and the extent of the resection should be determined by the intraoperative findings and fast frozen section analysis [135].

Dominant stricture in the context of PSC

Primary sclerosing cholangitis is a chronic cholestatic liver and biliary tract disorder of possible autoimmune pathogenesis, characterised by a highly variable natural history [136]. The disease is complicated by a fibrotic process that results in strictures involving intra- and extrahepatic bile ducts [136]. Its diagnosis is currently based on direct cholangiographic or MRCP findings, which include discontinuous focal stricturing and saccular dilatation of bile ducts, which progressively create a 'beaded' appearance [137,138].

PSC consists in a diagnosis of exclusion which is based on cholangiographic biliary alterations which cannot be ascribed to another cause. Accordingly, PSC diagnosis can be established only in the absence of various underlying pathogenic processes, which can lead to the typical PSC imaging pattern [139].

Differential diagnosis of PSC includes several disorders that can cause similar biliary alterations such as bacterial cholangitis, intra-arterial administration of floxuridine, prior biliary surgery and AIDS related cholangiopathy. Central to the diagnosis of PSC is the fact that the disease is associated with inflammatory bowel disease in up to 80% of patients [139].

PSC may run a long asymptomatic course but it may also have an aggressive progression, complicated with recurrent biliary tract obstruction/cholangitis leading to end-stage liver disease. In up to 20% of PSC patients, a localised high-grade bile duct stricture at the liver hilum may be the presenting feature mimicking HC [140]. This finding should be interpreted in light of the fact that PSC is the most common predisposing condition for HC in the Western world, inducing a lifetime risk for the development of HC of 25%. Moreover, approximately 75% of PSC patients who develop HC have a dominant biliary stricture, and compared to sporadic cases of HC, PSC patients tend to present the tumour earlier, in the 4th or 5th decade of life [140,141]. Furthermore, the incidence of HC peaks in the first 2 years following PSC diagnosis, while the risk of carcinogenesis is not associated with the duration of the underlying inflammatory process [142]. Of note is that the pool data of patients with benign lesions obstructing the common bile duct with an initially presumed diagnosis of HC demonstrated a 1.6% definitive diagnosis of PSC at the final histopathologic examination [10,13,14,17].

The development of HC is a lethal sequel of PSC, therefore evaluation of biliary strictures discovered in PSC patients is of the utmost importance. Nevertheless, early and accurate diagnosis of HC in the setting of PSC remains

an unresolved diagnostic challenge. Among the various modern diagnostic tools available, per oral cholangioscopy, which allows direct endoluminal biliary visualisation and directed biopsies of suspicious strictures is probably the method of choice as it provides over 90% sensitivity and specificity for the diagnosis of HC [143]. Unfortunately, HC is still diagnosed at an advanced stage which is associated with a dismal survival. Except palliative treatment no other option is available [144].

The surgical management of PSC with presumed HC deserves special consideration, including resection versus liver transplantation. The choice of treatment should be guided on one hand by the clinical stage of HC and on the other by the severity of PSC. Patients with advanced HC stage or metastatic disease are poor candidates for surgical therapy. Conversely, patients with early stage HC and satisfactory liver function are good candidates for surgical resection [139]. In highly selected PSC patients with nonmetastatic and limited-early stage HC, liver transplantation following radiochemotherapy is a very promising treatment option in experienced centres [145].

Recurrent pyogenic cholangitis

Recurrent pyogenic cholangitis (oriental cholangiohepatitis) is a condition characterised by recurrent episodes of bacterial cholangitis associated with intrahepatic strictures and hepatolithiasis, commonly affecting individuals from Southeast Asia [146,147]. The disease peaks between the 3rd and 5th decades of life, with no gender preference, and is characterised by the presence of pigmented biliary stones, which are typically located in the left lateral and right posterior biliary ducts. Patients commonly present with the classical but non-specific features of pyogenic cholangitis [148].

The pathogenesis of hepatolithiasis is driven by a complex interplay between metabolic disorders, reduced bile flow rate, bile stasis, infection, and chronic infestation of the biliary tree, all interacting in a vicious circle. In fact, liver flukes and ascaris are believed to initially induce biliary injury promoted by stone

formation and strictures followed by bacterial superinfection [149]. Another hypothesis regarding RPC pathogenesis holds that *Escherichia Coli* infection interacting with hypoproteinaemia promotes bilirubin deconjugation in the bile ducts inducing the formation of biliary sludge and stones [150]. Sepsis induced by recurrent bacterial cholangitis is the major cause of lethality in patients with RPC. Additionally, RPC is associated with the development of HC in approximately 10% of patients [150].

Apart from intrahepatic stones, the typical imaging features of RPC are biliary strictures, ductal wall thickening, central duct dilatation with abrupt tapering (arrowhead sign), poor delineation of bile duct branching and non-filling of segmental biliary ducts [151]. Bile duct wall thickening and enhancement at the liver hilum depicted at imaging in patients with RPC can be misinterpreted as HC. This is due to the fact that conventional imaging studies alone cannot accurately differentiate a RPC hilar stricture from HC [152].

Planning treatment of RPC complicated with HC requires careful judgement, taking into consideration both disease processes. The type of surgical operation should be guided on one hand by the HC clinical stage and on the other by the location of intrahepatic stones, the present of additional biliary strictures and coexistent parenchymal liver atrophy [153].

Portal biliopathy

Portal biliopathy (PB) is recently introduced terminology referring to the morphologic alterations of the entire extra and intrahepatic biliary tree in patients with portal hypertension (PH) [154]. PH, especially when it is caused by chronic thrombotic obstruction of the extrahepatic portal vein, is commonly followed by the development of an abnormal periportal and pericholedochal bridging variceal network forming the portal cavernoma, in an attempt to drain the extrahepatic portal system towards the systemic circulation [155–157]. Less common causes of PB include liver cirrhosis, portal vein fibrosis without cirrhosis and congenital hepatic fibrosis [155].

Portal cavernoma exerts extrinsic pressure on the adjacent biliary ducts so that the epicholedochal venous plexus of Saint and paracholedochal venous plexus of Petren may on one hand mechanically protrude into the bile duct lumen and on the other, induce secondary ischaemic vascular bile duct injury with or without cholangitis [156]. These latter secondary events are believed to lead to the development of irregular strictures of both extra and intrahepatic bile ducts (segmental dilated segments with a beaded appearance, ectasia and ‘pruning’ of the intrahepatic bile ducts) that can cause asymptomatic cholestasis in more than 50% of patients and rarely, symptomatic biliary obstruction [158]. Several studies suggest that the prevalence of PB secondary to portal cavernoma can range from 80 to 93% [158,159]. Notwithstanding this, PB is a very rare and usually asymptomatic entity [160].

Upper quadrant pain typically of biliary origin, recurrent fever with chills and jaundice alone or in combination suggest the possibility of symptomatic PB in patients with PH. Direct cholangiographic findings include segmental upstream dilation, calibre irregularity, filling defects that may be interpreted as common bile duct calculi, stricture and extrinsic impression on the bile duct due to collaterals [161]. Clinical symptoms and signs and cholangiographic alterations of PB may resemble HC, with the portal cavernoma appearing as a solid mass which is termed ‘pseudocholangiocarcinoma sign’ raising serious diagnostic and therapeutic issues [162].

Mirizzi syndrome

Mirizzi syndrome, first described by Pablo Luis Mirizzi in 1948 [163] and which since then has come to bear his name, refers to secondary common bile or hepatic duct obstruction caused by an extrinsic compression from an impacted stone in the Hartmann’s pouch of the gallbladder or the cystic duct. Its current definition includes four variations: a) the cystic duct runs parallel to the common hepatic at the gallbladder infundibulum; b) impacted biliary stone in the cystic duct or the infundibulum of the

Tab. 1. Diagnostic criteria of IgG4-SC177.

Features	Characteristic criterion
bile duct histology	lymphoplasmacytic infiltrate with > 10 IgG4-positive cells/HPF within and around bile ducts with associated obliterative phlebitis and storiform fibrosis
bile duct imaging	a) single or multiple strictures involving intrahepatic, proximal extrahepatic, or intrapancreatic bile ducts; b) fleeting/migrating biliary strictures
serology	increased serum levels of IgG4
polyorganic involvement	pancreas, retroperitoneal fibrosis, renal lesion, and salivary/lacrimal gland
steroid-responsive disease	normalization of liver enzymes or resolution of stricture (radiologically)

IgG4 – immunoglobulin G4, HPF – high power field

gallbladder; c) obstruction of the common hepatic duct either by a biliary stone or by secondary inflammation; and d) obstructive jaundice associated with recurrent cholangitis or secondary biliary cirrhosis [164–166]. Csendes et al. [164] in 1989 further defined four evolving stages of the syndrome, from extrinsic compression to fistulisation and/or complete erosion of the common hepatic duct.

The clinical presentation of the syndrome varies from no symptoms or signs to severe acute cholangitis. Despite recent advances in medical technology, preoperative diagnosis of Mirizzi syndrome is usually challenging. This is due to the fact that the clinical picture, laboratory values and imaging findings are not specific [167]. Furthermore, the syndrome is associated with portal inflammation, which often results in the development of biliary stricture mimicking the periductal infiltrating type of HC [31] and apart from masquerading as HC, it is associated with an increased risk of gallbladder cancer, as compared to patients with uncomplicated cholelithiasis [168]. MRCP is the method of choice as it commonly depicts the impacted gallstone and the concomitant extrinsic compression that exerts on the extrahepatic ducts in addition to the dilatation of the proximal biliary ducts, which are all typical imaging findings in favour of Mirizzi syndrome [31].

IgG4 related sclerosing cholangitis in the context of IgG4-related disease

Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) is the biliary

manifestation of the recently recognised IgG4-related disease (IgG4-RD), which is a multisystemic disorder often associated with autoimmune pancreatitis (AIP) [169,170]. Usually, IgG4-RD involves multiple organs causing IgG4-related sclerosing pancreatitis, cholangitis, retroperitoneal fibrosis, sialadenitis, asymptomatic lymphadenopathy, thyroiditis, nephritis, pneumonia, prostatitis and some IPTs [171]. These disease entities belong in the IgG4-RD spectrum with commonly overlapping clinical and radiological features [172].

Immunoglobulin G4-RDs are distinguished by an elevated serum IgG4, extensive IgG4-positive plasma cells and T-lymphocyte infiltration in the affected organs and response to steroid therapy. They affect mainly middle-aged/older men (60 years of age) who commonly present with mass-forming lesions suspicious of malignancy [173,174]. Clinical presentation depends on the organ involved, while general symptoms and signs such as fever and weight loss are present in fewer than 10% of the patients [174].

The pathogenesis of IgG4-RD remains undetermined, but there is evidence supporting the role of autoimmunity and allergy. Inflammation and subsequent fibrosis in IgG4-RD is possibly driven by T helper 2 cells and regulatory T cells [175]. Allergy has been proposed as an additional pathogenetic mechanism because of the significant overlap of symptoms and concomitant atopic disorders [176]. The exact role of IgG4 in the pathogenesis of IgG4-RD remains

unclear and the question as to whether the increased T-lymphocyte infiltration of the affected organs is a primary or a secondary event remains unanswered.

The diagnosis of IgG4-RD is currently based on the international consensus diagnostic criteria [177]. The Mayo Clinic HISORt, which is a mnemonic that stands for histology, imaging, serology, other organ involvement and response to therapy criteria, were initially proposed for the diagnosis of AIP [178]. The three histological cornerstones supporting the diagnosis of IgG4-RD are an IgG4-positive lymphoplasmacytic tissue infiltrate, storiform fibrosis and obliterative phlebitis. Tissue eosinophilia of the involved organs may also coexist. Another central unifying characteristic is the response to immunosuppression, particularly steroid therapy (Tab. 1) [179].

Immunoglobulin G4-SC is the most common extrapancreatic manifestation of AIP [180]. It has a male predominance presenting usually in the 5th and 6th decades of life. Its clinical picture is non-specific including obstructive jaundice, weight loss, abdominal pain, steatorrhea and new onset diabetes [181]. It may be diagnosed incidentally in patients presenting clinically with AIP without clinical symptoms or suspicion of biliary involvement [182].

The diagnosis of IgG4-SC requires a high index of clinical suspicion and can be based on the HISORt criteria [183] and the Japanese IgG4-SC working group statement allowing for differentiation from HC [184]. CT is an invaluable diagnostic method as it demon-

strates biliary strictures with associated wall thickening and inflammation. Additionally, it can identify the involvement of other organs and generalised lymphadenopathy [185]. Endoscopic retrograde or magnetic resonance cholangiography plays a central role in IgG4-SC diagnosis. Cholangiography depicts diffuse bile duct wall thickening in stenotic segments. These findings may be multiple, showing an intrahepatic distribution similar to that of PSC or they may be located in the hilar plate mimicking HC. The intrapancreatic part of the common bile duct is the most commonly involved site, especially when combined with AIP [186]. Notwithstanding this, these findings are non-specific so that the imaging studies presently employed are unable to differentiate IgG4-SC from HC [187]. Differential diagnoses also include PSC, pancreatic cancer and traumatic biliary strictures. Of note is that, despite the fact that the elevation of serum IgG4 (>140 g/L) is a hallmark of IgG4-SC, it is not regarded as pathognomonic, as nearly 30% of IgG4-SC patients have normal serum IgG4 levels, while additional, certain PSC cases, and other disease entities might demonstrate high serum IgG4 [188,189]. Hypergammaglobulinaemia, hyper IgG, antinuclear antibody, rheumatoid factor and peripheral eosinophilia are additional sensitive serological markers, however their diagnostic value is rather limited because of their low specificity [190]. Occasionally, IgG4-SC can develop as an isolated biliary disease presenting as either a diffuse SC or a hilar IPT [191]. Salivary and/or lacrimal gland swelling added by retroperitoneal fibrosis and renal lesions may coexist on presentation [192].

Accurate diagnosis of IgG4-SC requires histological analysis. Bile duct biopsy revealing more than 10 IgG4-positive plasma cells is considered as the diagnostic threshold [190]. Most IgG4-SC patients respond well initially to glucocorticoid therapy, but refractory or recurrent disease is not uncommon [193]. If such a situation occurs, agents with corticosteroid sparing properties and targeting therapy with the monoclonal antibody rituximab against the surface protein CD20 of B cells

may be considered as alternative regimens [181]. However, it should be remembered that when managing a presumed steroid-responsive disease, the use of glucocorticoids must be justified, to avoid the lethal pitfall of missing the correct diagnosis and delaying the treatment of a malignant disease.

Hepatobiliary sarcoidosis

Sarcoidosis is a chronic multisystem granulomatous disorder of undefined aetiology, which is histologically characterised by non-necrotising granulomas composed of epithelioid cells [194]. The disease occurs mainly in the age group of 20- to 40-year-olds who most commonly develop pulmonary infiltrates and bilateral pulmonary hilar adenopathy [195]. Diagnosis can be established clinically by the involvement of at least two organs and by the presence of a compatible illness that presents with respiratory symptoms. A firm diagnosis can be made only by the demonstration of non-caseating epithelioid cell granulomas on pathological examination of the affected organs.

Hepatobiliary involvement is a rather frequent extrapulmonary site of the disease, affecting more than 50% of sarcoidosis patients, however it is usually asymptomatic. Only 5–15% of patients with biopsy-proven hepatobiliary involvement exhibit symptoms and signs of the disease. Rarely, the disorder is associated with severe liver diseases and/or PH [196]. Isolated liver involvement has been documented in about 13% of patients with systemic sarcoidosis [197].

Hepatobiliary sarcoidosis (HS) is characterised by the development of multifocal micronodular or macronodular granulomas, which can cause presinusoidal PH rapidly progressing to liver fibrosis and gradual destruction of the intralobular bile ducts leading to biliary strictures and ductopenia. These derangements can lead to granulomatous cholangitis, which is characterised by a slow onset and can progress in the long term to biliary cirrhosis [31,198]. Extra-hepatic biliary tract involvement is rare and is usually caused by extrinsic compression or direct invasion of the portal or peri-portal lymph nodes by the

sarcoid granulomas [199]. In such cases, the imaging findings are usually indistinguishable from those of HC [200]. Differentiation from HC can become even more challenging in cases of isolated HS with no hepatic or pulmonary manifestations or systemic symptoms [201].

The treatment of HS is the same as for systemic sarcoidosis. Once a firm diagnosis of HS is established, decompression of the biliary system must be provided and a long-lasting remission will be required. Importantly, although steroid treatment improves liver function tests it has no effect on the natural course of granulomas [201].

Xanthogranulomatous cholecystitis and choledochitis

Xanthogranulomatous cholecystitis is an unusual variant of chronic cholecystitis characterised by severe inflammation associated with multiple intramural nodular formation, proliferative fibrosis and foamy histiocytes [202]. It occurs mainly in patients with gallstone disease and its incidence ranges from 1 to 13% with a slight female predominance [203].

Gallbladder lithiasis, bile retention and chronic inflammation are among the basic causative factors of the disease [204]. The destructive inflammatory process develops mainly in the gallbladder wall, however it is characterised by local invasiveness and fistulisation involving occasionally neighbouring structures exhibiting a 'pseudomalignant' behaviour. Xanthogranulomatous inflammatory involvement of the extrahepatic bile ducts can cause xanthogranulomatous choledochitis, which is characterised by biliary obstruction with inflammatory strictures and hilar lymphadenopathy, features that mimic HC. On extremely rare occasions, xanthogranulomatous choledochitis may develop regardless of the presence of xanthogranulomatous cholecystitis and/or direct fistulisation [126,205]. Xanthogranulomatous choledochitis should be included in the differential diagnosis of patients with a biliary stricture, especially in geographical areas with a high incidence of xanthogranulomatous cholecystitis. However, modern preoperative diagnostic tools are unreliable

both in confirming the diagnosis and in ruling out malignancy in cases of xanthogranulomatous cholecystitis, therefore surgical resection should be performed wherever feasible [205].

Conclusions

Acknowledging the lack of a diagnostic gold standard that would always allow a firm preoperative diagnosis of HC, it can be concluded that the stakes remain very high when trying to define the exact nature of the underlying aetiology of a hilar stricture/lesion, both because of the potential risk to falsely conclude a benign disease, missing the window of opportunity to radically resect a lethal but potentially curable cancer and because of the economic costs and significant morbidity associated with inappropriate major operations in patients with benign aetiologies. It appears that an individualised and multidisciplinary approach can play a major role in successfully overcoming this diagnostic and therapeutic challenge.

References

- Altemeier WA, Gall EA, Zininger MM et al. Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts. *Arch Surg* 1957; 75(3): 450–460.
- Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. *Am J Med* 1965; 38: 241–256. doi: 10.1016/0002-9343(65)90178-6.
- Gatto M, Bragazzi MC, Semeraro R et al. Cholangiocarcinoma: update and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2010; 42(4): 253–260. doi: 10.1016/j.dld.2009.12.008.
- Khan SA, Thomas HC, Davidson BR et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366(9493): 1303–1314. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67530-7.
- Ito F, Cho CS, Rikkers LF et al. Hilar cholangiocarcinoma: current management. *Ann Surg* 2009; 250(2): 210–218. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181afe0ab.
- Hadjijs NS, Collier NA, Blumgart LH. Malignant masquerade at the hilum of the liver. *Br J Surg* 1985; 72(8): 659–661. doi: 10.1002/bjs.1800720826.
- Eliason SC, Grosso LE. Primary biliary malignant lymphoma clinically mimicking cholangiocarcinoma: a case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5(1): 25–33. doi: 10.1053/adpa.2001.21483.
- Principe A, Ercolani G, Bassi F et al. Diagnostic dilemmas in biliary strictures mimicking cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(53): 1246–1249.
- Gerhards MF, Vos P, van Gulik TM et al. Incidence of benign lesions in patients resected for suspicious hilar obstruction. *Br J Surg* 2001; 88(1): 48–51. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01607.x.
- Koea J, Holden A, Chau K et al. Differential diagnosis of stenosing lesions at the hepatic hilus. *World J Surg* 2004; 28(5): 466–470. doi: 10.1007/s00268-004-7034-z.
- Harell GS, Anderson MF, Berry PF. Cytological bile examination in the diagnosis of biliary duct neoplastic strictures. *Am J Roentgenol* 1981; 137(6): 1123–1126. doi: 10.2214/ajr.137.6.1123.
- Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015; 81(1): 168–176. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.017.
- Are C, Gonen M, D'Angelica M et al. Differential diagnosis of proximal biliary obstruction. *Surgery* 2006; 140(5): 756–763. doi: 10.1016/j.surg.2006.03.028.
- Uhlmann D, Wiedmann M, Schmidt F et al. Management and outcome in patients with Klatskin-mimicking lesions of the biliary tree. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(8): 1144–1150. doi: 10.1016/j.gassur.2006.04.003.
- Saluja SS, Sharma R, Pal S et al. Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological investigations: a prospective study. *HPB* 2007; 9(5): 373–382. doi: 10.1080/13651820701504207.
- Kloek JJ, van Delden OM, Erdogan D et al. Differentiation of malignant and benign proximal bile duct strictures: the diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol* 2008; 14(32): 5032–5038. doi: 10.3748/wjg.14.5032.
- Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJ et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. *Br J Surg* 2008; 95(6): 727–734. doi: 10.1002/bjs.6057.
- Altman A, Zangan SM. Benign biliary strictures. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33(4): 297–306. doi: 10.1055/s-0036-1592325.
- Siiki A, Sand J, Laukkanen J. A systematic review of biodegradable biliary stents: promising biocompatibility without stent removal. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30(8): 813–818. doi: 10.1097/MEG.0000000000001167.
- Cho MS, Kim SH, Park SW et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(9): 1672–1679. doi: 10.1007/s11605-012-1960-0.
- Nuzzo G, Giulante F, Ardito F et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg* 2012; 147(1): 26–34. doi: 10.1001/archsurg.2011.771.
- Saxena A, Chua TC, Chu FC et al. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: a critical analysis of recurrence and survival. *Am J Surg* 2011; 202(3): 310–320. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.08.041.
- Zheng-Rong L, Hai-Bo Y, Xin C et al. Resection and drainage of hilar cholangiocarcinoma: an 11-year experience of a single center in mainland China. *Am Surg* 2011; 77(5): 627–633.
- Paritpoken N, Tangkijvanich P, Teerasakul S et al. Fast liver alkaline phosphatase isoenzyme in diagnosis of malignant biliary obstruction. *J Med Assoc Thai* 1999; 82(12): 1241–1246.
- Bain VG, Abraham N, Jhangri GS et al. Prospective study of biliary strictures to determine the predictors of malignancy. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(5): 397–402. doi: 10.1155/2000/467567.
- Sharma MP, Ahuja V. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: a clinician's perspective. *Trop Gastroenterol* 1999; 20(4): 167–169.
- Hann LE, Greatrex KV, Bach AM et al. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(4): 985–989. doi: 10.2214/ajr.168.4.9124155.
- Xu HX, Chen LD, Xie XY et al. Enhancement pattern of hilar cholangiocarcinoma: contrast-enhanced ultrasound versus contrast-enhanced computed tomography. *Eur J Radiol* 2010; 75(2): 197–202. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.04.060.
- Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990–2009. *World J Gastroenterol* 2009; 15(34): 4240–4262. doi: 10.3748/wjg.15.4240.
- Akamatsu N, Sugawara Y, Osada H et al. Diagnostic accuracy of multidetector-row computed tomography for hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(4): 731–737. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06113.x.
- Menias CO, Surabhi VR, Prasad SR et al. Mimics of cholangiocarcinoma: spectrum of disease. *Radiographics* 2008; 28(4): 1115–1129. doi: 10.1148/rg.284075148.
- Rösch T, Meining A, Fruhmorgen S et al. A prospective comparison of diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002; 5(7): 870–876. doi: 10.1067/mge.2002.124206.
- Choi SH, Han JK, Lee JM et al. Differentiating malignant from benign common bile duct stricture with multiphasic helical CT. *Radiology* 2005; 236(1): 178–183. doi: 10.1148/radiol.2361040792.
- Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB et al. Transperitoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HBP (Oxford)* 2011; 13(5): 356–360. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00298.x.
- Silva MA, Hegab B, Hyde C et al. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57(11): 1592–1596. doi: 10.1136/gut.2008.149062.
- Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP et al. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3(1): 18–34. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05.
- Choi JY, Kim MJ, Lee JM et al. Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(5): 1448–1457. doi: 10.2214/AJR.07.3992.
- Szklaruk J, Tamm E, Charnsangavej C. Preoperative imaging of biliary tract cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11(4): 865–876.
- Kim MJ, Mitchell DG, Ito K et al. Biliary dilation differentiation of benign from malignant causes: value of adding conventional MR imaging to MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2000; 214(1): 173–181. doi: 10.1148/radiology.214.1.r00ja35173.
- Lee MG, Lee HJ, Kim MH et al. Extrahepatic biliary diseases: 3D MR cholangiopancreatography compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology* 1997; 202(3): 663–669. doi: 10.1148/radiology.202.3.9051013.
- Park MS, Kim TK, Kim KW et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. *Radiology* 2004; 233(1): 234–240. doi: 10.1148/radiol.2331031446.
- Weber A, Schmid RM, Prinz C. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14(26): 4131–4136. doi: 10.3748/wjg.14.4131.
- Li J, Kuehl H, Grabelius F et al. Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma by dual-modality PET/CT. *J Surg Oncol* 2008; 98(6): 438–443. doi: 10.1002/jso.21136.
- Weber A, von Weyhern C, Fend F et al. Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14(7): 1097–1101. doi: 10.3748/wjg.14.1097.
- Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128(6): 1655–1667. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.040.
- Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT et al. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(1): 45–51.
- DeWitt J, Misra VL, Leblanc JK et al. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(3): 325–333. doi: 10.1016/j.gie.2005.11.064.

48. Levy MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersma MJ. Evaluation of the pancreaticobiliary ductal systems by intraductal US. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(3): 397–408. doi: 10.1067/mge.2002.121878.
49. Domagk D, Wessling J, Reimer P et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: a prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9): 1684–1689. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30347.x.
50. Meister T, Heinzow HS, Woestmeyer C et al. Intraductal ultrasound substantiates diagnostics of bile duct strictures of uncertain etiology. *World J Gastroenterol* 2013; 19(6): 874–881. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.874.
51. Krishna NB, Saripalli S, Safdar R et al. Intraductal US in evaluation of biliary strictures without a mass lesion on CT scan or magnetic resonance imaging: significance of focal wall thickening and extrinsic compression at the stricture site. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(1): 90–96. doi: 10.1016/j.gie.2006.10.020.
52. Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF et al. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones. *Gastrointest Endosc* 2011; 74(4): 805–814. doi: 10.1016/j.gie.2011.04.016.
53. Rösch W, Koch H. Peroral cholangioscopy in choledochoduodenostomy-patients using the pediatric fiberoptic. *Endoscopy* 1978; 10(3): 195–198. doi: 10.1055/s-0028-1098293.
54. Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y et al. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(3): 374–382. doi: 10.1016/j.gie.2005.04.032.
55. Meining A, Chen YK, Pleskow D et al. Direct visualization of indeterminate pancreaticobiliary strictures with probe-based confocal laser endomicroscopy: a multicenter experience. *Gastrointest Endosc* 2011; 74(5): 961–968. doi: 10.1016/j.gie.2011.05.009.
56. Kipp BR, Stadheim LM, Halling SA et al. A comparison of routine cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of malignant bile duct strictures. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9): 1675–1681. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30281.x.
57. Baron TH, Harewood GC, Rumalla A et al. A prospective comparison of digital image analysis and routine cytology for the identification of malignancy in biliary tract strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(3): 214–219.
58. Yin XY, Yan G, Peng JX et al. The clinical values of methylation status of P16, APC genes in bile in diagnosis of malignant obstructive jaundice. p. 91. *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium Proceedings*. San Francisco, California, USA 2011.
59. Burhans R, Myers RT. Benign neoplasms of the extrahepatic biliary ducts. *Am Surg* 1971; 37(3): 161–166.
60. Linehan DC, Jarnagin WR, Blumgart LH. Benign tumours and pseudotumours of the biliary tract. In: Blumgart LH (ed.). *Surgery of the liver, biliary tract and pancreas*. Philadelphia: Saunders 2007: 751–763.
61. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. Tumours of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: *WHO Classification of tumors*. 4th ed. IARC press 2012: 263–278.
62. Aggarwal S, Kumar S, Kumar A et al. Extra hepatic bile duct adenoma in a patient with a choledochal cyst. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(3): 351–352. doi: 10.1046/j.1440-1746.2003.02916.x.
63. Sundeep S, Sharma R, Pal S et al. Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological investigations: a prospective study. *HPB (Oxford)* 2007; 9(5): 373–382. doi: 10.1080/13651820701504207.
64. Fletcher ND, Wise PE, Sharp KW. Common bile duct papillary adenoma causing obstructive jaundice: case report and review of the literature. *Am Surg* 2004; 70(5): 448–452.
65. Morris-Stiff GJ, Senda Y, Verbeke CS et al. Papillary adenoma arising in the left hepatic duct: an unusual tumour in an uncommon location. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(7): 886–888. doi: 10.1097/meg.0b013e3283392a62.
66. Loh A, Kamar S, Dickson GH. Solitary benign papilloma (papillary adenoma) of the cystic duct: a rare cause of biliary colic. *Br J Clin Pract* 1994; 48(3): 167–168.
67. Dowdy GS Jr, Olin WG, Shelton EL Jr et al. Benign tumors of the extrahepatic ducts. *Arch Surg* 1962; 85: 503–513. doi: 10.1001/archsurg.1962.01310030151024.
68. Allaire GS, Rabin L, Ishak KG et al. Bile duct adenoma. A study of 152 cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12(9): 708–715. doi: 10.1097/0000478-198809000-00007.
69. Munshi AG, Hassan MA. Common bile duct adenoma: case report and brief review of literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20(6): 193–194. doi: 10.1097/SLE.0b013e3181f93733.
70. Blot E, Heron F, Cardot F et al. Villous adenoma of the common bile duct. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22(1): 77–79. doi: 10.1097/00004836-199601000-00024.
71. Nakanuma Y, Curabo MP, Franceschi S et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al (eds.). *WHO classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Lyon: IARC Press 2010: 217–224.
72. Ohtsuka M, Shimizu H, Kato A et al. Intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *Int J Hepatol* 2014; 2014: 459091. doi: 10.1155/2014/459091.
73. Schlitter AM, Born D, Bettstetter M et al. Intraductal papillary neoplasms of the bile duct: stepwise progression to carcinoma involves common molecular pathways. *Mod Pathol* 2014; 27(1): 73–86. doi: 10.1038/modpathol.2013.112.
74. Zen Y, Sasaki M, Fujii T et al. Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct – an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. *J Hepatol* 2006; 44(2): 350–358. doi: 10.1016/j.jhep.2005.09.025.
75. Zen Y, Fujii T, Itatsu K et al. Biliary cystic tumors with bile duct communication: a cystic variant of intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Mod Pathol* 2006; 19(9): 1243–1254. doi: 10.1038/modpathol.3800643.
76. Rocha FG, Lee H, Katabi N et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? *Hepatology* 2012; 56(4): 1352–1360. doi: 10.1002/hep.25786.
77. Kim KM, Lee JK, Shin JU et al. Clinicopathologic features of intraductal papillary neoplasm of the bile duct according to histologic subtype. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(1): 118–125. doi: 10.1038/ajg.2011.316.
78. Jung G, Park KM, Lee SS et al. Long-term clinical outcome of the surgically resected intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *J Hepatology* 2012; 57(4): 787–793. doi: 10.1016/j.jhep.2012.05.008.
79. Ogawa H, Itoh S, Nagasaka T et al. CT findings of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: assessment with multiphase contrast-enhanced examination using multi-detector CT. *Clin Radiol* 2012; 67(3): 224–231. doi: 10.1016/j.crad.2011.08.015.
80. Yoon HJ, Kim YK, Jang KT et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: description of MRI and added value of diffusion-weighted MRI. *Abdom Imaging* 2013; 38(5): 1082–1090. doi: 10.1007/s00261-013-9989-4.
81. Yeh T, Tseng J, Chiu C et al. Cholangiographic spectrum of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile ducts. *Ann Surg* 2006; 244(2): 248–253. doi: 10.1097/01.sla.0000217636.40050.54.
82. Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H et al. Surgical strategy for mucin-producing bile duct tumor. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*; 17(3): 236–240. doi: 10.1007/s00534-009-0152-0.
83. Saito J, Kitagawa M, Kusanagi H et al. Granular cell tumor of the common bile duct: a Japanese case. *World J Gastroenterol* 2012; 18(43): 6324–6327. doi: 10.3748/wjg.v18.i43.6324.
84. Coggins RP. Granular-cell myoblastoma of common bile duct; report of a case with autopsy findings. *AMA Arch Pathol* 1952; 54(4): 398–402.
85. Mori K, Chano T, Yamamoto K et al. Expression of macrophage inflammatory protein-1alpha in Schwann cell tumors. *Neuropathology* 2004; 24(2): 131–135.
86. Altavilla G, Brotto M, Busatto G et al. Granular cell tumor of the intrapancreatic common bile duct: one case report and review of the literature. *Ultrastruct Pathol* 2004; 28(3): 171–176. doi: 10.1080/01913120490475752.
87. Balart LA, Hines C Jr, Mitchell W. Granular cell schwannoma of the extrahepatic biliary system. *Am J Gastroenterol* 1983; 78(5): 297–300.
88. Weiss SW, Goldblum JR. Benign tumors of peripheral nerves. In: *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. Philadelphia: Mosby Elsevier 2008: 878–887.
89. Peyre CG, Wakim M, Mateo R et al. Unusual cases of jaundice secondary to non-neoplastic bile duct obstruction. *Am Surg* 2004; 70(7): 620–624.
90. Li FY, Cheng JQ, He S et al. Primary neurofibroma of the common bile duct as an unusual cause of obstructive jaundice: a case report. *Dig Dis Sci* 2005; 50(6): 1166–1168. doi: 10.1007/s10620-005-2726-2.
91. De Rosa A, Gomez D, Zaitoun AM et al. Neurofibroma of the bile duct: a rare cause of obstructive jaundice. *Ann R Coll Surg Engl* 2013; 95(2): e38–e40. doi: 10.1308/003588413X13511609955931.
92. Mendes Ribeiro HK, Woodham C. CT demonstration of an unusual cause of biliary obstruction in a patient with peripheral neurofibromatosis. *Clin Radiol* 2000; 55(10): 796–798. doi: 10.1053/crad.2000.0111.
93. Ray S, Das K, Mridha AR et al. Neurofibroma of the common bile duct: a rare cause of obstructive jaundice. *Am J Surg* 2011; 202(1): e1–e3. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.09.008.
94. Yu RS, Sun JZ. Pancreatic schwannoma: CT findings. *Abdom Imaging* 2006; 31(1): 103–105. doi: 10.1007/s00261-005-0345-1.
95. Martuza RL, Eldridge R. Neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). *N Engl J Med* 1988; 318(11): 684–688. doi: 10.1056/NEJM198803173181106.
96. Kwon MS, Lee SS, Ahn GH. Schwannomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features of 12 cases including a case of esophageal tumor compared with those of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas of the gastrointestinal tract. *Pathol Res Pract* 2002; 198(9): 605–613. doi: 10.1078/0344-0338-00309.
97. Jung JH, Joo KR, Chae MJ et al. Extrahepatic biliary schwannomas: a case report. *J Korean Med Sci* 2007; 22(3): 549–552. doi: 10.3346/jkms.2007.22.3.549.
98. Fonseca GM, Montagnini AL, Rocha Mde S et al. Biliary tract schwannoma: a rare cause of obstructive jaundice in a young patient. *World J Gastroenterol* 2012; 18(37): 5305–5308. doi: 10.3748/wjg.v18.i37.5305.
99. Honjo Y, Kobayashi Y, Nakamura T et al. Extrahepatic biliary schwannoma. *Dig Dis Sci* 2003; 48(11): 2221–2226. doi: 10.1023/b:ddas.0000004531.97727.66.
100. Hou YY, Tan YS, Xu JF et al. Schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 33 cases. *Histopathology* 2006; 48(5): 536–545. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02370.x.
101. Fenoglio L, Severini S, Cena P et al. Common bile duct schwannoma: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2007; 13(8): 1275–1278. doi: 10.3748/wjg.v13.i8.1275.
102. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoids tumors. *Cancer* 1997; 79(4): 813–829. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970215)79:4<813::aid-cncr19>3.0.co;2-2.

103. Gusani NJ, Marsh JW, Nalesnik MA et al. Carcinoid of the extra-hepatic bile duct: a case report with long-term follow up and review of literature. *Am Surgeon* 2008; 74(1): 87–90.
104. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97(4): 934–959. doi: 10.1002/cncr.11105.
105. Capella C, Solcia E, Sobin LH et al. Endocrine tumours of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: Hamilton R, Aaltonen LA (eds.). *Pathology and genetics of tumours of the digestive system. WHO classification of tumours*. 3rd ed. Lyon: IARC Press 2000: 214–266.
106. Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al (eds.). *WHO classification of tumors of the digestive system*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2010: 13–14.
107. Tsalis K, Parpoudi S, Kyziridis D et al. Klatskin tumors and “Klatskin-mimicking lesions”: our 22-year experience. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111(2): 121–128. doi: 10.17235/reed.2018.5749/2018.
108. Khuroo S, Rashid A, Bali RS et al. Carcinoid Klatskin tumour: A rare cause of obstructive jaundice. *AMJ* 2014; 7(6): 243–246. doi: 10.4066/AMJ.2014.1934.
109. Todoroki T, Sano T, Yamada S et al. Clear cell carcinoid tumor of the distal common bile duct. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 6. doi: 10.1186/1477-7819-5-6.
110. Aronsky D, Z'graggen K, Stauffer E et al. Primary neuroendocrine tumors of the cystic duct. *Digestion* 1999; 60(5): 493–496. doi: 10.1159/000007696.
111. Brown WM, Henderson JM, Kennedy JC. Carcinoid tumour of the bile duct. A case report and literature review. *Am Surg* 1990; 56(6): 343–346.
112. Martignoni ME, Friess H, Lubke D et al. Study of a primary gastrinoma in the common hepatic duct – a case report. *Digestion* 1999; 60(2): 187–190. doi: 10.1159/000007645.
113. Price TN, Thompson GB, Lewis JT et al. Zollinger-Ellison syndrome due to primary gastrinoma of the extrahepatic biliary tree: three case reports and review of the literature. *Endocr Pract* 2009; 15(7): 737–749. doi: 10.4158/EP09022.RAR.
114. Chamberlain RS, Blumgart LH. Carcinoid tumours of the extrahepatic bile ducts. A rare case of malignant biliary obstruction. *Cancer* 1999; 86(10): 1959–1965.
115. Nesi G, Lombardi A, Batignani G et al. Well differentiated endocrine tumour of the distal CBD: a case study and literature review. *Virchows Arch* 2006; 449(1): 104–111. doi: 10.1007/s00428-006-0207-4.
116. Hubert C, Sempoux C, Berquin A et al. Bile duct carcinoids tumors: an uncommon disease but with a good prognosis? *Hepatogastroenterology* 2005; 52(64): 1042–1047.
117. Malecki EA, Acosta R, Twaddell W et al. Endoscopic diagnosis of a biliary neuroendocrine tumor. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(6): 1275–1276. doi: 10.1016/j.gie.2009.05.021.
118. Tsalis K, Vrakas G, Geroukis T et al. Primary neuroendocrine tumor of the extrahepatic biliary tree mimicking Klatskin tumor. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19(3): 341–342.
119. Maitra A, Krueger JE, Tascilar M et al. Carcinoid tumours of the extrahepatic bile ducts: a study of seven cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(11): 1501–1510. doi: 10.1097/0000478-200011000-00005.
120. Coffin CM, Watterson J, Priest JR et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(8): 859–872. doi: 10.1097/0000478-199508000-0001.
121. Sasahira N, Kawabe T, Nakamura A et al. Inflammatory pseudotumor of the liver and peripheral eosinophilia in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(6): 922–925. doi: 10.3748/wjg.v11.i6.922.
122. Coffin CM, Humphrey PA, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: a clinical and pathological survey. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15(2): 85–101.
123. Nonomura A, Minato H, Shimizu K et al. Hepatic hilar inflammatory pseudotumor mimicking cholangiocarcinoma with cholangitis and phlebitis: a variant of primary sclerosing cholangitis? *Pathol Res Pract* 1997; 193(7): 519–525. doi: 10.1016/S0344-0338(97)80106-9.
124. Amankonah TD, Strom CB, Vierling JM et al. Inflammatory pseudotumor of the liver as the first manifestation of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(8): 2520–2522. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04079.x.
125. Knoefel WT, Prenzel KL, Peiper M et al. Klatskin tumors and Klatskin mimicking lesions of the biliary tree. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(8): 658–661.
126. Corvera CU, Blumgart LH, Darvishian H et al. Clinical and pathologic features of proximal biliary strictures masquerading as hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2005; 201(6): 862–869. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.07.011.
127. Arber DA, Weiss LM, Chang KL. Detection of Epstein-Barr virus in inflammatory pseudotumor. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15(2): 155–160.
128. Yoon KH, Ha HK, Lee JS et al. Inflammatory pseudotumor of the liver in patients with recurrent pyogenic cholangitis: CT-histopathologic correlation. *Radiology* 1999; 211(2): 373–379. doi: 10.1148/radiology.211.2.r99ma36373.
129. Someren A. Inflammatory pseudotumor of liver with occlusive phlebitis: report of a case in a child and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1978; 69(2): 176–181. doi: 10.1093/ajcp/69.2.176.
130. Nonaka D, Birbe R, Rosai J. So-called inflammatory myofibroblastic tumour: a proliferative lesion of fibroblastic reticulum cells? *Histopathology* 2005; 46(6): 604–613. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02163.x.
131. Uchida K, Satoi S, Miyoshi H et al. Inflammatory pseudotumors of the pancreas and liver with infiltration of IgG4-positive plasma cells. *Intern Med* 2007; 46(17): 1409–1412. doi: 10.2169/internalmedicine.46.6430.
132. Tublin ME, Moser AJ, Marsh JW et al. Biliary inflammatory pseudotumor: imaging features in seven patients. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(1): 44–48. doi: 10.2214/AJR.05.0985.
133. Abu-Wasel B, Eltawil KM, Molinari M. Benign inflammatory pseudotumour mimicking extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma in an adult man presenting with painless obstructive jaundice. *BMJ Case Rep* 2012; 2012: 006514. doi: 10.1136/bcr-2012-006514.
134. Koide H, Sato K, Fukusato T et al. Spontaneous regression of hepatic inflammatory pseudotumor with primary biliary cirrhosis: case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2006; 12(10): 1645–1648. doi: 10.3748/wjg.v12.i10.1645.
135. Vasilidis K, Fortounis K, Papavasiliou C et al. Mid common bile duct inflammatory pseudotumor mimicking cholangiocarcinoma. A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2014; 5(1): 12–15. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.10.017.
136. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382(9904): 1587–1599. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60096-3.
137. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA et al. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010; 256(2): 387–396. doi: 10.1148/radiol.10091953.
138. Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51(2): 660–678. doi: 10.1002/hep.23294.
139. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME et al. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(5): 646–659. doi: 10.1038/ajg.2015.112.
140. Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ et al. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB (Oxford)*; 13(2): 79–90. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00268.x.
141. Broome U, Olsson R, Loof L et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38(4): 610–615. doi: 10.1136/gut.38.4.610.
142. Bergquist A, Glaumann H, Persson B et al. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Hepatology* 1998; 27(2): 311–316. doi: 10.1002/hep.510270201.
143. Tischendorf JJ, Kruger M, Trautwein C et al. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2006; 38(7): 665–669. doi: 10.1055/s-2006-925257.
144. Tischendorf JJ, Meier PN, Straßburg CP et al. Characterization and clinical course of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(10): 1227–1234. doi: 10.1080/00365520600633495.
145. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation* 2006; 82(12): 1703–1707. doi: 10.1097/01.tp.0000253551.43583.d1.
146. Lim JH. Oriental cholangiohepatitis: pathologic, clinical, and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157(1): 1–8. doi: 10.2214/ajr.157.1.2048504.
147. Seel DJ, Park YK. Oriental in flexional cholangitis. *Am J Surg* 1983; 146(3): 366–370. doi: 10.1016/0002-9610(83)90417-8.
148. RM S, Koch J, Sandhu JS et al. Recurrent pyogenic cholangitis in Asian immigrants to the United States: natural history and role of therapeutic ERCP. *Dig Dis Sci* 1997; 42(4): 865–871.
149. Reynolds WR, Brinkman JD, Haney BD et al. Oriental cholangiohepatitis. *Mil Med* 1994; 159(2): 158–160.
150. Tsui WM, Chan Y, Wong C et al. Hepatolithiasis and the syndrome of recurrent pyogenic cholangitis: clinical, radiologic, and pathologic features. *Semin Liver Dis* 2011; 31(1): 33–48. doi: 10.1055/s-0031-1272833.
151. Park MS, Yu JS, Kim KW et al. Recurrent pyogenic cholangitis: comparison between MR cholangiography and direct cholangiography. *Radiology* 2001; 220(3): 677–682. doi: 10.1148/radiol.2202001252.
152. Senda Y, Nishio H, Ebata T et al. Hepatolithiasis in the hepatic hilum mimicking hilar cholangiocarcinoma: report of a case. *Surg Today* 2011; 41(9): 1243–1246. doi: 10.1007/s00595-010-4454-2.
153. Co M, Pang SY, Wong KY et al. Surgical management of recurrent pyogenic cholangitis: 10 years of experience in a tertiary referral centre in Hong Kong. *HPB (Oxford)* 2014; 16(8): 776–780. doi: 10.1111/hpb.12185.
154. Sarin SK, Bhatia B, Makawane U. Portal biliopathy in extrahepatic portal vein obstruction. *Indian J Gastroenterol* 1992; 2: A82.
155. Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002; 22(1): 43–58. doi: 10.1055/s-2002-23206.
156. Dumortier J, Vaillant E, Boillot O et al. Diagnosis and treatment of biliary obstruction caused by portal cavernoma. *Endoscopy* 2003; 35(5): 446–450. doi: 10.1055/s-2003-38779.
157. Vasilidis K, Engelmann G, Sauer P et al. Right portocaval H-Shunt for the surgical treatment of symptomatic portal biliopathy: a case report and literature review. *HPB Surg* 2009; 15:2195. doi: 10.1155/2009/152195.
158. Condat B, Vilgrain V, Asselah T et al. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR

- cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology* 2003; 37(6): 1302–1308. doi: 10.1053/jhep.2003.50232.
159. Khuroo MS, Yattoo GN, Zargar SA et al. Biliary abnormalities associated with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 1993; 17(5): 807–813.
160. Dhiman RK, Behera A, Chawla YK et al. Portal hypertensive biliopathy. *Gut* 2007; 56(7): 1001–1008. doi: 10.1136/gut.2006.103606.
161. Shin SM, Kim S, Lee JW et al. Biliary abnormalities associated with portal biliopathy: evaluation on MR cholangiography. *Am J Roentgenol* 2007; 188(4): 341–347. doi: 10.2214/AJR.05.1649.
162. Bayraktar Y, Balkanci F, Kayhan B et al. Bile duct varices or “pseudocholangiocarcinoma sign” in portal hypertension due to cavernous transformation of the portal vein. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(12): 1801–1806.
163. Mirizzi PL. Síndrome del conducto hepático. *J Int Chir* 1948; 8: 731–737.
164. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P et al. Mirizzi syndrome and cholecystobiliary fistula: a unifying classification. *Br J Surg* 1989; 76(11): 1139–1143.
165. Johnson LW, Sehon JK, Lee WC et al. Mirizzi's syndrome: experience from a multi-institutional review. *Am Surg* 2001; 67(1): 11–14.
166. Lai EC, Lau WY. Mirizzi syndrome: history, present and future development. *ANZ J Surg* 2006; 76(4): 251–257. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03690.x.
167. Kumar A, Senthil G, Prakash A et al. Mirizzi's syndrome: lessons learnt from 169 patients at a single center. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2016; 20(1): 17–22. doi: 10.14701/kjhbps.2016.20.1.17.
168. Prasad TL, Kumar A, Sikora SS et al. Mirizzi syndrome and gallbladder cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(4): 323–326. doi: 10.1007/s00534-005-1072-2.
169. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(12): 2811–2812. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08758.x.
170. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterology* 2003; 38(10): 982–984. doi: 10.1007/s00535-003-1175-y.
171. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterology* 2011; 46(3): 277–288. doi: 10.1007/s00535-011-0386-x.
172. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(25): 3948–3955. doi: 10.3748/wjg.14.3948.
173. Kanno A, Nishimori I, Masamune A et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012; 41(6): 835–839. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182480c99.
174. Cheuk W, Chan JKC. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 2010; 17(5): 303–332. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181ee63ce.
175. Stromnes IM, Cerretti LM, Liggitt D et al. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by TH1 and TH17 cells. *Nat Med* 2008; 14(3): 337–342. doi: 10.1038/nm1715.
176. Zen Y, Fujii T, Harada K et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45(6): 1538–1546. doi: 10.1002/hep.21697.
177. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the international association of pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3): 352–358. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
178. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(8): 1010–1016. doi: 10.1016/j.cgh.2006.05.017.
179. Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25(9): 1181–1192. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
180. Ghazale A, Chari ST, Zhang L et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterol* 2008; 134(3): 706–715. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.009.
181. Alderlieste YA, van den Elzen BD, Rauws EA et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: one variant of immunoglobulin G4-related systemic disease. *Digestion* 2009; 79(4): 220–228. doi: 10.1159/000213364.
182. Nishino T, Toki F, Oyama H et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30(1): 76–82.
183. Joshi D, Webster GJ. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015; 61(4): 1432–1434. doi: 10.1002/hep.27411.
184. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19(5): 536–542. doi: 10.1007/s00534-012-0521-y.
185. Yang DH, Kim KW, Kim TK et al. Autoimmune pancreatitis: radiologic findings in 20 patients. *Abdom Imaging* 2006; 31(1): 94–102. doi: 10.1007/s00261-005-0047-8.
186. Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis – overlapping or separate diseases? *J Hepatol* 2009; 51(2): 398–402. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.010.
187. Chung DT, Tang CN, Lai EC et al. Immunoglobulin G4-associated sclerosing cholangitis mimicking cholangiocarcinoma. *Hong Kong Med J* 2010; 16(2): 149–502.
188. Lytras D, Kalaitzakis E, Webster GJ et al. Cholangiocarcinoma or IgG4-associated cholangitis: how feasible it is to avoid unnecessary surgical interventions? *Ann Surg* 2012; 256(6): 1059–1067. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182533a0a.
189. Hussain R, Poindexter RW, Ottesen EA. Control of allergic reactivity in human filariasis. Predominant localization of blocking antibody to the IgG4 subclass. *J Immunol* 1992; 148(9): 2731–2737.
190. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4 cholangiopathy. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 472376. doi: 10.1155/2012/472376.
191. Senthil Kumar MP, Marudanayagam R. Klat-skin-like lesions. *HPB Surg* 2012; 2012: 107519. doi: 10.1155/2012/107519.
192. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366(6): 539–551. doi: 10.1056/NEJMra1104650.
193. Ghazale A, Chari ST, Zhang L et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134(3): 706–715. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.009.
194. Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. *Med Clin North Am* 2005; 89(4): 817–828. doi: 10.1016/j.mcna.2005.02.006.
195. Cremers J, Drent M, Driessen A et al. Liver-test abnormalities in sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(1): 17–24. doi: 10.1097/MEG.0b013e318238347b71.
196. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28(1): 83–101. doi: 10.1055/s-2007-970335.
197. Mueller S, Boehme MW, Hofmann WJ et al. Extrapulmonary sarcoidosis primarily diagnosed in the liver. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(9): 1003–1008. doi: 10.1080/003655200750023110.
198. Pungpapong S, Steers JL, Wallace MB et al. Hepatobiliary sarcoidosis mimicking Klatskin's cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(1): 124–125. doi: 10.1016/j.gie.2006.01.033.
199. Ishak KG. Sarcoidosis of the liver and bile ducts. *Mayo Clin Proc* 1998; 73(5): 467–472. doi: 10.1016/S0025-6196(11)63733-6.
200. Alam I, Levenson SD, Ferrell LD et al. Diffuse intrahepatic biliary strictures in sarcoidosis resembling sclerosing cholangitis. Case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1997; 42(6): 1295–1301. doi: 10.1023/a:1018874612166.
201. Harder H, Büchler MW, Fröhlich B et al. Extrapulmonary sarcoidosis of liver and pancreas: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2007; 13(17): 2504–2509. doi: 10.3748/wjg.v13.i17.2504.
202. Kwon AH, Matsui Y, Uemura Y. Surgical procedures and histopathologic findings for patients with xanthogranulomatous cholecystitis. *J Am Coll Surg* 2004; 199(2): 204–210. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.03.018.
203. Dixit VK, Prakash A, Gupta A et al. Xanthogranulomatous cholecystitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43(5): 940–942. doi: 10.1023/a:1018802028193.
204. Guzman-Valdivia G. Xanthogranulomatous cholecystitis: 15 years' experience. *World J Surg* 2004; 28(3): 254–257. doi: 10.1007/s00268-003-7161-y.
205. Krishna RP, Kumar A, Singh RK et al. Xanthogranulomatous inflammatory strictures of extrahepatic biliary tract: presentation and surgical management. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(5): 836–841. doi: 10.1007/s11605-008-0478-y.

Epidemiological Trends for Childhood and Adolescent Cancers in the Period 1994–2016 in the Czech Republic

Epidemiologické trendy onkologických onemocnění u dětí a adolescentů v období 1994–2016 v České republice

Krejci D.^{1,2}, Zapletalova M.², Svobodova I.^{1,2}, Pehalova L.², Muzik J.^{1,2}, Klimes D.², Snajdrova L.¹, Bajciova V.³, Mudry P.³, Kodytkova D.³, Smelhaus V.⁴, Janotova I.⁴, Vrzalova A.⁴, Luks A.⁴, Sterba J.³, Stary J.⁴, Dusek L.^{1,2}

¹Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

²Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, Prague

³Department of Paediatric Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno

⁴Department of Paediatric Haematology and Oncology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital in Motol, Prague

Summary

Background: Our study aimed to evaluate incidence and mortality trends for childhood and adolescent cancers in the period 1994–2016 in the Czech Republic. **Material and methods:** Data on childhood cancers, which are recorded in the Czech National Cancer Registry, were validated using a clinical database of childhood cancer patients and combined with data from the National Register of Hospitalised Patients and with data from death certificates. These validated data were used to establish cancer incidence. Data from death certificates were used to evaluate long-term trends in mortality. Incidence and mortality trends were assessed by the average annual percentage change. **Results:** The age-standardised incidence trend for childhood cancers (i.e. those diagnosed in patients aged 0–19 years) showed a statistically significant slight long-term increase in the number of new cases, +0.5% annually on average ($p < 0.01$), more specifically an increase of +0.6% in girls and a statistically insignificant decrease of –0.1% in boys. In children aged 0–14 years, other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas showed the largest statistically significant average annual increase in incidence (+4.9%; $p < 0.01$), followed by central nervous system neoplasms (+1.3%; $p < 0.05$). Lymphomas, by contrast, showed a statistically significant average annual decrease in incidence in children aged 0–14 years (–2.1%; $p < 0.01$). In adolescents aged 15–19 years, other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas also showed a statistically significant average annual increase in incidence (+5.2%; $p < 0.01$), followed by central nervous system neoplasms (+1.5%; $p < 0.05$). Mortality trends showed a statistically significant long-term decrease: on average, –5.1% annually in children aged 0–14 years ($p < 0.01$), and –3.7% annually in adolescents aged 15–19 years ($p < 0.01$). **Conclusion:** Available data make it possible to analyse long-term trends in childhood cancer incidence and mortality.

Key words

cancer – children – adolescents – incidence – mortality – time trend

This study was supported by the INTENT and iPAAC research programmes.

Tato studie byla podpořena výzkumnými programy INTENT a iPAAC.

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

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

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

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



RNDr. Denisa Krejčí
Institute of Biostatistics
and Analyses
Faculty of Medicine
Masaryk University
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: denisa.krejci@iba.muni.cz

Submitted/Obdrženo: 24. 6. 2019

Accepted/Přijato: 17. 9. 2019

doi: 10.14735/amko2019426

Souhrn

Východiska: Cílem studie bylo zhodnotit trendy incidence a mortality zhoubných nádorů u dětí a adolescentů v období 1994–2016 v České republice. **Materiál a metody:** Údaje o novotvarech dětí evidované v Národním onkologickém registru byly validovány pomocí klinické databáze dětské onkologie a dále kombinovány s údaji Národního registru hospitalizovaných a Listu o prohlídce zemřelého. Z těchto validovaných dat byly zjištěny hodnoty incidence novotvarů. Ke sledování dlouhodobého trendu mortality byla použita data z Listu o prohlídce zemřelého. Trendy incidence a mortality byly hodnoceny průměrnou roční procentuální změnou. **Výsledky:** Trend věkově standardizované incidence zhoubných nádorů u dětí ve věku 0–19 let vykazuje statisticky významný dlouhodobý mírný nárůst nových případů průměrně o +0,5 % ročně ($p < 0,01$), u dívek o +0,6 %, zatímco u chlapců statisticky nevýznamný pokles o –0,1 %. Nejvýraznější statisticky významný průměrný roční nárůst incidence u dětí ve věku 0–14 let byl pozorován u jiných maligních epiteliálních novotvarů a maligních melanomů (+4,9 %; $p < 0,01$), ale také u onemocnění centrální nervové soustavy (+1,3 %; $p < 0,05$). Naopak statisticky významný průměrný roční pokles incidence u dětí ve věku 0–14 let vykazují lymfomy (–2,1 %; $p < 0,01$). U adolescentů ve věku 15–19 let byl pozorován statisticky významný průměrný roční nárůst incidence u jiných maligních epiteliálních novotvarů a maligních melanomů (+5,2 %; $p < 0,01$), ale také u onemocnění centrální nervové soustavy (+1,5 %; $p < 0,05$). Trend mortality zhoubných nádorů vykazuje statisticky významný dlouhodobý pokles průměrně o –5,1 % ročně u dětí ve věku 0–14 let ($p < 0,01$), a o –3,7 % ročně u adolescentů ($p < 0,01$). **Závěr:** Dostupná data umožňují analyzovat dlouhodobé trendy incidence a mortality zhoubných nádorů u dětí a adolescentů.

Klíčová slova

zhoubné nádory – děti – adolescenti – incidence – mortalita – časový trend

Introduction

Based on data from the Czech National Cancer Registry, which were validated using clinical data from participating childhood cancer centres, data from the National Register of Hospitalised Patients and data from death certificates, our study aimed to evaluate incidence and mortality trends for cancers diagnosed in children (aged 0–14 years) and in adolescents (aged 15–19 years) in the period 1994–2016 in the Czech Republic.

Available data on childhood and adolescent cancers in the Czech Republic

High-quality data play a key role in the assessment of epidemiology of childhood and adolescent cancers. In particular, the following data sources are used for this purpose in the Czech Republic:

- Czech National Cancer Registry (CNCR) – a nationwide population-based registry into which new cancer cases are recorded and followed up regularly. Cancer registration is enshrined in Czech legislation and is obligatory [1];
- Clinical databases of childhood cancer patients – internal databases maintained in two major centres providing care to childhood cancer patients (the Department of Paediatric Haematology and Oncology at the University Hospital in Motol and the Department of Paediatric Oncology at the University Hospital Brno). These databa-

ses contain basic diagnostic and clinical data on childhood cancer patients; data from the period 1994–2016 were available at the time of our analysis [2];

- National Registry of Hospitalised Patients (NRHOSP) – a nationwide population-based registry containing records on persons who were hospitalised in inpatient wards, and who were discharged from hospital in the monitored period [3]. NRHOSP was used to look up more recent data from the years 2015 and 2016;
- Death certificate – the basic source of information on each death. The examining physician fills the certificate immediately after his/her examination of the deceased person. Apart from the basic sociodemographic characteristics, the physician also records the succession of causes leading to death (coded by ICD-10); the evaluated data were last updated on 31 December 2016 [4];
- Demography of the Czech Republic – all demographic data on the population of interest in the period 1994–2016 were drawn from data provided by the Czech Statistical Office (CZSO) [5].

Data on childhood cancers, which are recorded in the Czech National Cancer Registry, were validated using a clinical database of childhood cancer patients and subsequently combined with data

from the National Register of Hospitalised Patients and with data from death certificates. These combined data were used to establish cancer incidence. Data from death certificates were used to determine long-term mortality trends in the period 1994–2016.

Methods

The cancers were classified into groups according to the International Classification of Childhood Cancer (ICCC) [6]. Malignant neoplasms (cancers) were defined as those belonging to all diagnostic groups (I–XII) in the ICCC classification with behaviour code 3, plus those belonging to diagnostic groups III (central nervous system (CNS) and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms) and Xa (intracranial and intraspinal germ cell tumours) with behaviour code 0/1. Incidence is the number of new cases diagnosed in a given period in a given population. Mortality is the number of deaths from a given diagnosis (so-called cause-specific mortality) occurring in a given period in a given population. Crude incidence (or crude mortality) is the number of new cases arising (or deaths occurring) per 1 million persons in a given population; depending on the context, the number of persons is equal to the entire population of children and adolescents aged 0–19 years, children aged 0–14 years, adolescents aged 15–19 years, only boys

Tab. 1. Numbers of cases annually and crude incidence rates according to ICCC groups, sex and age in the period 1994–2016.

		% total			Number of cases annually			Crude incidence (per 1 million children)		B/G ratio
		total	boys	girls	total	boys	girls	total		
age 0–14 years										
I	leukaemias	29.2	45	35	80	53.8	43.9	49.0	1.2 : 1	
II	lymphomas	12.3	23	10	34	27.9	13.1	20.7	2.1 : 1	
III	CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms	21.8	33	27	60	39.2	33.8	36.6	1.2 : 1	
IV	neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours	7.9	11	10	22	13.6	13.0	13.3	1.0 : 1	
V	retinoblastoma	2.4	3	3	7	4.2	3.9	4.0	1.1 : 1	
VI	renal tumours	4.8	6	7	13	7.1	9.2	8.1	0.8 : 1	
VII	hepatic tumours	1.5	3	1	4	3.2	1.6	2.4	2.0 : 1	
VIII	malignant bone tumours	4.6	7	6	13	8.3	7.0	7.7	1.2 : 1	
IX	soft tissue and other extraosseous sarcomas	6.5	10	8	18	12.0	9.7	10.9	1.2 : 1	
X	germ cell tumours, trophoblastic tumours and neoplasms of gonads	2.9	3	4	8	4.1	5.6	4.8	0.7 : 1	
XI	other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas	5.9	6	10	16	7.6	12.2	9.8	0.6 : 1	
XII	other and unspecified malignant neoplasms	0.2	0	0	< 1	0.2	0.6	0.4	0.3 : 1	
	total	100%	152	122	274	181.1	153.6	167.7	1.2 : 1	
age 15–19 years										
I	leukaemias	11.1	10	5	15	29.0	17.1	23.2	1.7 : 1	
II	lymphomas	25.8	18	17	35	55.0	52.5	53.8	1.0 : 1	
III	CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms	10.4	8	6	14	25.0	18.1	21.6	1.4 : 1	
IV	neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours	0.5	0	0	< 1	1.0	1.2	1.1	0.8 : 1	
V	retinoblastoma	–	–	–	–	–	–	–	–	
VI	renal tumours	0.7	0	< 1	1	1.3	1.8	1.5	0.7 : 1	
VII	hepatic tumours	0.3	0	0	< 1	0.8	0.4	0.6	2.0 : 1	
VIII	malignant bone tumours	6.1	5	3	8	16.3	9.0	12.7	1.8 : 1	
IX	soft tissue and other extraosseous sarcomas	5.6	4	4	8	11.6	11.9	11.7	1.0 : 1	
X	germ cell tumours, trophoblastic tumours and neoplasms of gonads	14.0	15	4	19	45.1	12.7	29.3	3.6 : 1	
XI	other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas	25.0	11	23	34	31.9	73.5	52.2	0.4 : 1	
XII	other and unspecified malignant neoplasms	0.4	0	0	< 1	0.7	1.1	0.9	0.6 : 1	
	total	100%	73	64	136	217.6	199.3	208.7	1.1 : 1	

ICCC – International Classification of Childhood Cancer, B/G – boys/girls, CNS – central nervous system

or only girls in a given age group. Age-standardised incidence rate (or age-standardised mortality rate) (ASR) – is the weighted mean of crude incidence (or mortality) rates in age categories, with weights of crude rates in individual age categories being proportional to the number of persons in a standard population. In other words, ASR is the number

of new cases (or deaths) per 1 million persons if the population of interest had the same age structure as the standard population. In our calculations, we used the world standard population (W) [7], i.e. a theoretical population for which the percentages of persons in individual age categories correspond approximately to a given real population.

The joinpoint regression method [8] was used to evaluate incidence and mortality trends; the joinpoint regression model assumes that its regression mean function is piecewise linear and the segments (with different gradients) are continuously connected at several time points, which are generally unknown. Apart from the obtained curve, the

average annual percentage change (AAPC) is an important result of this method. If any joinpoints occur, the annual percentage change (APC) for a given period can be evaluated, supplemented with statistical significance and confidence intervals. The IBM SPSS Statistics 25 software was used to carry out the analysis. The Joinpoint Regression Program (version 4.6) [9] was used as a specialised software to calculate the joinpoint regression.

Results

Demography

According to the CZSO data, there were 10,565,284 people living in the Czech Republic on 1 July 2016. The population age structure revealed that a total of 1,635,342 children aged 0–14 years and 458,382 adolescents aged 15–19 years lived in the Czech Republic at that time; the population of interest therefore comprised a total of 2,093,724 persons aged 0–19 years, accounting for approximately 20% of the total population. Although a steady decline in the number of children aged 0–19 years was observed in the Czech Republic from 1994 onwards, a slight increase in the number of both boys and girls was observed in 2015–2016. The percentages of age groups < 1 year and 10–14 years was virtually unchanged in the period 1994–2016, whereas the percentages of children aged 1–4 years and 5–9 years increased slightly and the percentage of adolescents aged 15–19 years decreased steadily. The ratio of boys to girls has not changed in the period of interest (there were 51.3% boys and 48.7% girls in 2016).

Current epidemiological trends for childhood and adolescent cancers in the Czech Republic

A total of 9,435 children and adolescents under the age of 19 were diagnosed with cancer in the period 1994–2016, i.e. 410 cases annually on average (274 cases in children aged under 14 and 136 cases in adolescents). The age group distribution was as follows: < 1 year (6.7%), 1–4 years (22.8%), 5–9 years (17.2%), 10–14 years (20.1%) and 15–19 years (33.2%). Despite minor

fluctuations, cancer incidence in absolute numbers decreased steadily until 2007 and could be considered as stable from that time until 2016. The incidence rate per 1 million children, however, had a slightly increasing trend in the entire period of interest, apart from the stabilisation in the most recent years. A total of 378 cases were newly diagnosed in the Czech Republic in 2016, corresponding to 181 cases per 1 million children (183 cases in girls, i.e. 180 cases per 1 million girls, and 195 cases in boys, i.e. 185 cases per 1 million boys). In the period 1994–2016, incidence was somewhat higher in boys than in girls in both age groups of interest: 0–14 years (boys/girls ratio 1.2; $p < 0.01$) and 15–19 years (1.1; $p < 0.05$). The higher incidence of cancer in boys aged 0–14 years, as compared to girls in the same age group, is due to a markedly higher incidence of lymphomas (ICCC Group II). The numbers of cases annually and crude incidence rates by ICCC groups, sex and age in the period 1994–2016 are given in Tab. 1.

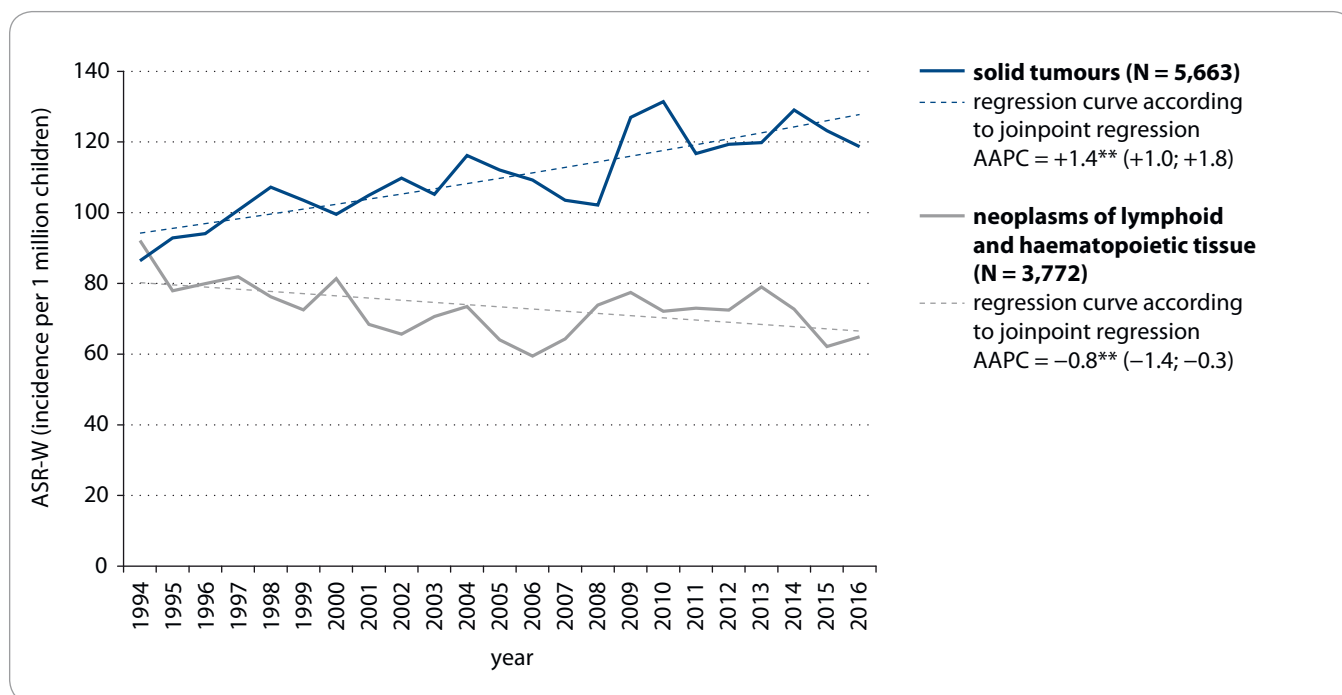
The most common childhood and adolescent cancers affecting the age group of < 19 years in the Czech Republic in the period 1994–2016 involved leukaemia, which accounted for almost 1 in 4 of all cases, followed by CNS neoplasms (18.0%) and lymphomas (16.8%). Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas also contributed significantly to the incidence of childhood and adolescent cancers (12%). Leukaemia (29.2%) and CNS neoplasms (21.8%), followed by lymphomas (21.8%), were the most common cancers in children aged 0–14 years, whereas lymphomas (25.8%), other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas (25.0%) and germ cell tumours, trophoblastic tumours and neoplasms of the gonads (14.0%) were the most common cancers in adolescents aged 15–19 years, as shown in Tab. 1.

The age-standardised incidence trend for childhood cancers (i.e. those diagnosed in patients aged 0–19 years) showed a statistically significant long-term slight increase in the number of new cases, +0.5% annually on average (95% CI +0.2, +0.8; $p < 0.01$) (ASR-W: 184 cases per 1 million children

in 2016), namely an increase of +0.6% in girls (95% CI +0.3, 1.0; $p < 0.01$) and a statistically insignificant decrease of –0.1% in boys (95% CI –2.3, +2.1; $p = 0.93$). The incidence trend for solid tumours in patients aged 0–19 years in the Czech Republic showed a statistically significant increase in the number of new cases annually, +1.4% on average (95% CI +1.0, +1.8; $p < 0.01$), in the entire period 1994–2016 (ASR-W: 119 cases per 1 million children in 2016). By contrast, the incidence trend for malignant neoplasms of the lymphoid and haematopoietic tissue showed a statistically significant slight decrease in the number of new cases, –0.8% annually on average (95% CI –1.4, –0.3; $p < 0.01$) (ASR-W: 65 cases per 1 million children in 2016), as shown in Graph 1.

The largest statistically significant average annual increase in incidence was observed in the group of other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas (+5.1%; 95% CI +4.0, +6.3; $p < 0.01$) (ASR-W: 28 cases per 1 million children in 2016), followed by CNS neoplasms (+1.4%; 95% CI +0.4, +2.4; $p < 0.01$) (ASR-W: 38 cases per 1 million children in 2016). By contrast, a statistically significant average annual decrease in incidence was observed in lymphomas (–1.5%; 95% CI –2.5, –0.5; $p < 0.01$) (ASR-W: 26 cases per 1 million children in 2016). A statistically significant average annual decrease in incidence of germ cell tumours, trophoblastic tumours and neoplasms of the gonads was only observed in girls (–3.3%; 95% CI –5.9, –0.7; $p < 0.05$) (ASR-W: 5 cases per 1 million girls in 2016). Let us examine the main subgroups of the most important ICCC groups in more detail:

- ICCC Group II: The incidence trend for Hodgkin's lymphoma showed a statistically significant slight decrease over the entire period 1994–2016, –1.4% annually on average (95% CI –2.4, –0.4; $p < 0.01$) (ASR-W: 13 cases per 1 million children in 2016). The incidence trend for non-Hodgkin's lymphoma also showed a statistically significant decrease in the number of new cases, –2.3% annually on average (95% CI –3.5, –1.0; $p < 0.01$) (ASR-W: 7 cases per 1 million children in 2016). The opposite was observed



Graph 1. Incidence trends for solid tumours and neoplasms of lymphoid and haematopoietic tissue in children and adolescents aged 0–19 years.

ASR-W – age-standardised incidence rate – world standard population, AAPC (95% CI) – average annual percentage change (95% confidence interval)

** p-value < 0.01

Tab. 2. Incidence trends and average annual percentage change in selected ICCC groups according to age and sex, 1994–2016.

Diagnosis according to ICCC	ICCC I. Leukaemias	ICCC II. Lymphomas	ICCC III. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms	ICCC XI. Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas
0–14 years				
AAPC	-1.5 (-4.3; 1.3)	-2.1** (-3.5; -0.7)	+1.3* (0.2; 2.5)	+4.9** (3.4; 6.4)
AAPC in boys	-0.1 (-1.3; 1.2)	-2.5** (-4.3; -0.8)	+1.1 (-0.3; 2.6)	NA
AAPC in girls	-1.9 (-4.4; 0.7)	-0.8 (-2.5; 1.0)	+1.6* (0.3; 2.9)	+5.4** (3.6; 7.1)
15–19 years				
AAPC	+1.0 (-1.0; 3.1)	-0.8 (-2.5; 0.8)	+1.5* (0.1; 2.9)	+5.2** (3.8; 6.7)
AAPC in boys	+0.8 (-1.4; 3.1)	-1.1 (-2.6; 0.5)	+0.9 (-1.2; 3.1)	+5.7** (3.8; 7.6)
AAPC in girls	+1.2 (-1.5; 4.0)	-0.5 (-2.0; 1.0)	+2.3 (-0.3; 5.1)	+5.0** (3.5; 6.7)
0–19 years				
AAPC	-1.3 (-3.8; 1.2)	-1.5** (-2.5; -0.5)	+1.4** (0.4; 2.4)	+5.1** (4.0; 6.3)
AAPC in boys	0.0 (-1.2; 1.2)	-1.9** (-3.3; -0.6)	+1.3* (0.1; 2.5)	+5.0** (3.6; 6.6)
AAPC in girls	-1.6 (-4.0; 0.7)	+0.1 (-2.0; 2.2)	+1.6** (0.5; 2.8)	+5.1** (3.7; 6.5)

ICCC – International Classification of Childhood Cancer, CNS – central nervous system, AAPC (95% CI) – average annual percentage change

*p-value < 0.05, **p-value < 0.01

NA – AAPC could not be estimated reliably because N = 0 was reported in at least 1 year from the follow-up period; AAPC was calculated from the age-standardised incidence rate for children aged 0–14 years and for the entire group (0–19 years); AAPC was calculated from the crude incidence rate for adolescents aged 15–19 years.

Tab. 3. Numbers of deaths and crude mortality rates for childhood and adolescent cancers according to age and selected years from the period 1994–2016.

	Number of deaths			Crude mortality (per 1 million children)		
	Malignant neoplasms	Solid tumours	Neoplasms of lymphoid and haematopoietic tissue	Malignant neoplasms	Solid tumours	Neoplasms of lymphoid and haematopoietic tissue
0–14 years						
1994	112	69	43	56.6	34.9	21.7
2000	76	49	27	45.1	29.1	16.0
2005	34	29	5	22.5	19.2	3.3
2010	39	26	13	25.9	17.3	8.6
2016	35	25	10	21.4	15.3	6.1
15–19 years						
1994	49	28	21	54.5	31.2	23.4
2000	33	20	13	47.8	29.0	18.8
2005	19	13	6	29.0	19.8	9.2
2010	19	17	2	31.7	28.4	3.3
2016	10	7	3	21.8	15.3	6.5
0–19 years						
1994	161	97	64	56.0	33.7	22.2
2000	109	69	40	45.9	29.0	16.8
2005	53	42	11	24.4	19.4	5.1
2010	58	43	15	27.5	20.4	7.1
2016	45	32	13	21.5	15.3	6.2

in the incidence trend for Burkitt lymphoma, which showed a statistically significant increase, +3.3% annually on average (95% CI +0.5, +6.2; $p < 0.05$) (ASR-W: 4 cases per 1 million children in 2016).

- ICCG Group III: The incidence trend for astrocytomas showed a statistically insignificant slight increase over the entire period 1994–2016, +0.2% annually on average (95% CI –1.1, +1.5; $p = 0.73$) (ASR-W: 20 cases per 1 million children in 2016), and a similar trend was observed for ependymomas and choroid plexus tumours, i.e. an insignificant slight increase in incidence, +0.5% annually on average (95% CI –1.9, +3.0; $p = 0.68$) (ASR-W: 2 cases per 1 million children in 2016). The incidence trend for intracranial and intraspinal embryonal tumours, however, showed a statistically significant increase in the number of new cases, +2.1% an-

nually on average (95% CI +0.5, +3.6; $p < 0.05$), (ASR-W: 8 cases per 1 million children in 2016).

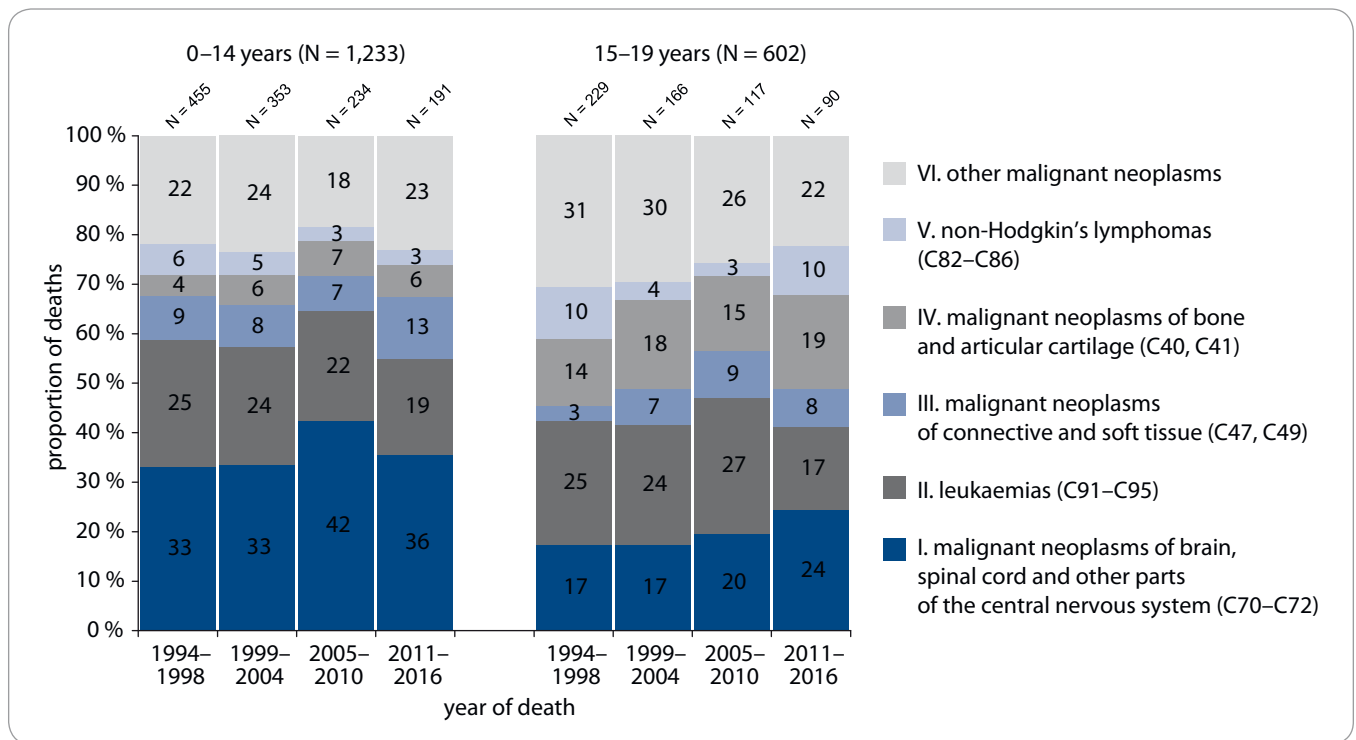
- ICCG Group XI: Incidence trends for other and unspecified carcinomas, thyroid carcinomas and malignant melanomas all showed statistically significant average annual increases over the entire period 1994–2016, namely +4.9% in other and unspecified carcinomas (95% CI +2.9, +7.0; $p < 0.01$) (ASR-W: 9 cases per 1 million children in 2016), of 6.5% in thyroid carcinomas (95% CI +4.5, +8.5; $p < 0.01$) (ASR-W: 8 cases per 1 million children in 2016) and of 5.1% in malignant melanomas (95% CI +2.6, +7.7; $p < 0.01$) (ASR-W: 7 cases per 1 million children in 2016).

According to available data, cancer incidence had a stable trend in children aged 0–14 years (AAPC = +0.2%; 95% CI –0.2, +0.6; $p = 0.34$) (ASR-W: 173 cases

per 1 million children in 2016), unlike cancer incidence in adolescents aged 15–19 years, which showed a statistically significant long-term increase in the number of new cases, +1.0% annually on average in boys (95% CI +0.2, +1.7; $p = 0.02$) (crude incidence: 225 cases per 1 million boys in 2016), and even +1.7% in girls (95% CI +0.9, +2.5; $p < 0.01$) (crude incidence: 215 cases per 1 million girls in 2016).

Trends in cancer incidence in children aged 0–14 years

The incidence trend for leukaemia can be considered as stable since 1996 (age-standardised incidence: 42 cases per 1 million children in 2016). The incidence of lymphomas showed a statistically significant decrease, –2.1% annually on average (95% CI –3.5, –0.7; $p < 0.01$) (ASR-W: 17 cases per 1 million children in 2016), whereas CNS



Graph 2. Changes over time in the proportion of deaths from different cancer types (according to ICD-10) in children and adolescents.

neoplasms showed the opposite trend, i.e. a statistically significant average annual increase of +1.3% (95% CI +0.2, +2.5; $p < 0.05$) (ASR-W: 43 cases per 1 million children in 2016). The incidence of other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas grew significantly, +4.9% annually on average (95% CI +3.4, +6.4; $p < 0.01$) (ASR-W: 16 new cases per 1 million children in 2016).

Trends in cancer incidence in adolescents aged 15–19 years

The incidence trend for leukaemia showed a slight but statistically insignificant increase, +1.0% annually on average (crude incidence: 31 cases per 1 million children in 2016). The incidence of lymphomas showed an average annual decrease of 0.8%, which, however, was statistically insignificant (crude incidence: 55 cases per 1 million children in 2016). By contrast, CNS neoplasms showed the opposite trend, i.e. a statistically significant average annual increase of +1.5% (95% CI +0.1, +2.9; $p < 0.05$) (crude incidence: 20 cases per 1 million children in 2016). The incidence of other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas grew signifi-

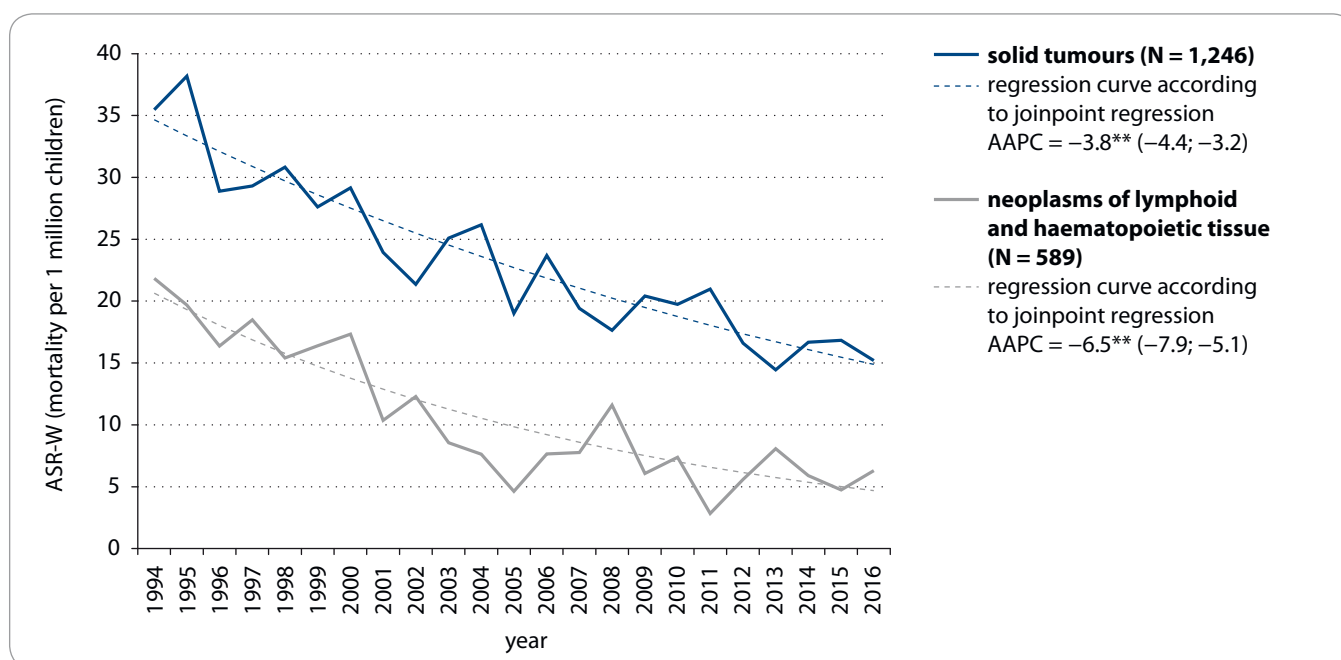
cantly, +5.2% annually on average (95% CI +3.8, +6.7; $p < 0.01$) (crude incidence: 70 cases per 1 million children in 2016).

Incidence trends and the AAPC for the four most common ICCC groups diagnosed in children and adolescents, according to age and sex, are described in Tab. 2.

Cancer mortality in patients aged 0–19 years decreased over the entire period 1994–2016, both in absolute numbers and calculated per 1 million children. Mortality was mostly higher in boys than in girls (both in absolute numbers and calculated per 1 million persons) – except the most recent year, when girls had a higher mortality than boys. There were 161 cancer deaths in children in the Czech Republic in 1994, i.e. 56 deaths per 1 million children. By contrast, there were only 45 cancer deaths in children in the Czech Republic in 2016, corresponding to 22 deaths per 1 million children (25 deaths in girls, i.e. 25 deaths per 1 million girls, and 20 deaths in boys, i.e. 19 deaths per 1 million boys). The numbers of deaths and crude mortality rates for malignant neoplasms, solid tumours and neoplasms of the lymphoid and haematopoietic tissue,

according to age and selected years from the period 1994–2016, are given in Tab. 3.

Malignant neoplasms of the brain, spinal cord and other parts of the CNS (C70–C72) were the most common causes of cancer deaths in patients aged 0–19 years in the Czech Republic in the period 1994–2016, followed by leukaemia (C91–C95) and then by less common neoplasms, namely malignant neoplasms of the bone and articular cartilage (C40–C41), malignant neoplasms of the connective and soft tissue (C47, C49) and non-Hodgkin’s lymphoma (C82–C86). The age group distribution was as follows: < 1 year (4.6%), 1–4 years (19.2%), 5–9 years (21.4%), 10–14 years (22.0%) and 15–19 years (32.8%). In the period 1994–2016, malignant neoplasms of the brain, spinal cord and other parts of the CNS were the most common causes of cancer deaths in children aged 0–14 years (accounting for more than 1 in 3 cancer deaths in this age group), followed by leukaemia (23.4%) and malignant neoplasms of the connective and soft tissue (9.1%). Leukaemia (23.9%), followed by malignant neoplasms of the brain, spinal cord and other parts of the CNS (18.9%) and ma-



Graph 3. Mortality trends for solid tumours and neoplasms of lymphoid and haematopoietic tissue in children and adolescents aged 0–19 years.

ASR-W – age-standardised mortality rate – world standard population, AAPC (95% CI) – average annual percentage change (95% confidence interval)

** p-value < 0.01

lignant neoplasms of the bone and articular cartilage (15.9%) were the most common causes of cancer deaths in adolescents aged 15–19 years. Malignant neoplasms of the brain, spinal cord and other parts of the CNS remained the most common causes of cancer death in children aged 0–14 years of the entire period of interest. In adolescents aged 15–19 years, leukaemia was the most common causes of cancer deaths until 2010, when it was replaced by malignant neoplasms of the brain, spinal cord and other parts of the CNS in the more recent period (2011–2016), as shown in Graph 2.

The age-standardised mortality trend for childhood cancers (i.e. those diagnosed in patients aged 0–19 years) showed a statistically significant long-term decrease in the number of deaths, -4.7% annually on average (95% CI $-5.3, -4.1$; $p < 0.01$) (ASR-W: 21.5 deaths per 1 million children in 2016), more specifically -5.1% annually in boys (95% CI $-5.8, -4.3$; $p < 0.01$) (ASR-W: 19 deaths per 1 million boys in 2016) and -4.1% annually in girls (95% CI $-5.1, -3.2$; $p < 0.01$) (ASR-W: 25 deaths per 1 million girls in

2016). The mortality trend for solid tumours in patients aged 0–19 years in the Czech Republic showed a statistically significant decrease in the entire period 1994–2016, -3.8% annually on average (95% CI $-4.4, -3.2$; $p < 0.01$) (ASR-W: 15 deaths per 1 million children in 2016). The mortality trend for malignant neoplasms of the lymphoid and haematopoietic tissue showed a similar situation, i.e. a statistically significant long-term decrease in the number of deaths, -6.5% annually on average (95% CI $-7.9, -5.1$; $p < 0.01$) (ASR-W: 6 deaths per 1 million children in 2016), as shown in Graph 3.

The mortality trend for childhood cancers showed a statistically significant long-term decrease in both age groups of interest: -5.1% annually on average in children aged 0–14 years (95% CI $-5.7, -4.4$; $p < 0.01$) (ASR-W: 21 deaths per 1 million children in 2016) and -3.7% annually on average in adolescents aged 15–19 years (95% CI $-4.8, -2.6$; $p < 0.01$) (crude mortality: 22 deaths per 1 million adolescents in 2016). Mortality trends and the AAPC for malignant neoplasms, solid tumours and neo-

plasms of the lymphoid and haematopoietic tissue, according to age and sex, are described in Tab. 4. Please note that over the entire period 1994–2016, the mortality trend for solid tumours in boys aged 15–19 years in the Czech Republic showed a statistically significant decrease in the number of deaths, -4.0% annually on average (95% CI $-5.3, -2.7$; $p < 0.01$), whereas an average annual increase of $+0.6\%$ was shown in girls (95% CI $-1.8, +3.1$); this increase, however, was statistically insignificant.

Discussion

In the period 1994–2016, the age-standardised incidence trend for childhood cancers (i.e. those diagnosed in patients aged 0–19 years) in the Czech Republic showed a statistically significant increase in the number of new cases, $+0.5\%$ annually on average (95% CI $+0.2, +0.8$; $p < 0.01$); this is comparable to trends in the US, where cancer incidence in patients under 20 years of age grew $+0.6\%$ annually on average ($p < 0.05$) in the period 1975–2014 [10]. When comparing European countries, the Czech Republic has one of the highest incidence rates

Tab. 4. Mortality trends and average annual percentage change in selected neoplasms according to age and sex, 1994–2016.

	Malignant neoplasms	Solid tumours	Neoplasms of lymphoid and haematopoietic tissue
0–14 years			
AAPC	–5.1** (–5.7; –4.4)	–4.2** (–4.8; –3.7)	–6.7** (–8.4; –5.1)
AAPC in boys	–5.2** (–6.1; –4.3)	–4.2** (–5.3; –3.0)	–6.9** (–8.8; –5.0)
AAPC in girls	–4.7** (–6.0; –3.4)	–4.2** (–5.1; –3.3)	–5.6** (–8.3; –2.7)
15–19 years			
AAPC	–3.7** (–4.8; –2.6)	–2.2** (–3.6; –0.8)	–5.6** (–7.6; –3.5)
AAPC in boys	–4.8** (–6.2; –3.4)	–4.0** (–5.3; –2.7)	NA
AAPC in girls	–1.8 (–3.8; 0.3)	0.6 (–1.8; 3.1)	NA
0–19 years			
AAPC	–4.7** (–5.3; –4.1)	–3.8** (–4.4; –3.2)	–6.5** (–7.9; –5.1)
AAPC in boys	–5.1** (–5.8; –4.3)	–4.2** (–5.1; –3.2)	–6.5** (–8.3; –4.7)
AAPC in girls	–4.1** (–5.1; –3.2)	–3.2** (–4.0; –2.3)	–6.1** (–8.3; –3.9)

AAPC (95% CI) – average annual percentage change (95% confidence interval)

**p-value < 0.01

NA – AAPC could not be estimated reliably because N = 0 was reported in at least one year from the follow-up period; AAPC was calculated from the age-standardised mortality rate for children aged 0–14 years and for the entire group (0–19 years); AAPC was calculated from the crude mortality rate for adolescents aged 15–19 years.

of cancer diagnosed in children aged 0–19 years. The age-standardised (world) incidence rate per 1 million children in the Czech Republic (173.5 in the period 1990–2012) is similar to that in Portugal, for example (173.8; 1991–2012). The highest incidence has been reported in Belgium (211.1; 2004–2013) and in Italy (206.2; 1992–2013), whereas Bulgaria reported the lowest incidence (124.6; 1990–2013) [11].

The trend in age-standardised incidence of cancer diagnosed in children aged 0–14 years in European countries (39 registries from 19 countries in total) has seen a statistically significant increase in the period 1991–2010 (+0.54%; 95% CI +0.44; +0.65) [12]. A similar trend – but of borderline significance – was observed in the Czech Republic in the period 1994–2014 (+0.6%; 95% CI 0.01; 1.12) [13]. In the period 1994–2016, however, the incidence of childhood cancer in the Czech Republic already had a stable trend (+0.2%; 95% CI –0.2; +0.6; p = 0.34). In children aged 0–14 years, other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas showed the

largest statistically significant average annual increase in incidence (+4.9%; 95% CI +3.4, +6.4; p < 0.01), followed by CNS neoplasms (+1.3%; 95% CI +0.2, +2.5; p < 0.05). Studies published in recent years also reported a significant increase in the incidence of these two cancer groups: in Austria, for example, the incidence of CNS neoplasms increased +2.9% annually on average (95% CI +0.9, +5.0; p < 0.01) in the period 1994–2011, and an average annual increase of +1.8% (95% CI +0.6, +3.1; p < 0.05) in the incidence of CNS neoplasms was observed in Italy in the period 1988–2008; a significant increase in the incidence of other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas, +4.1% (p < 0.05) was also observed in Italy [14,15]. By contrast, lymphomas in children aged 0–14 in the Czech Republic showed a statistically significant average annual decrease in incidence (–2.1%; 95% CI –3.5, –0.7; p < 0.01); this trend, although statistically insignificant, was also observed in Austria (–0.7%) [14]. Apart from that, the most recent paper by Steliarova-Foucher et al.

pointed out a statistically significant decrease in the incidence of lymphomas in Eastern European countries (–1.32%; 95% CI –2.08; –0.56), as opposed to stable trends in Northern, Southern and Western European countries [12]. Similar trends in the incidence of individual cancers diagnosed in children aged 0–14 years in the period 1994–2014 in the Czech Republic were described by Kodytkova et al. [13].

Cancer incidence in Czech adolescents showed a significant long-term increase in the number of new cases in the period 1994–2016: +1.0% annually on average in boys (95% CI +0.2; +1.7; p = 0.02) and even +1.7% in girls (95% CI +0.9; +2.5; p < 0.01). In the period 1991–2010, a significant increase in cancer incidence in adolescents (+0.96%; 95% CI +0.73; +1.19) was reported in other European countries, too (45 registries from 19 countries in total) [12]. In the period 1994–2016, the incidence of other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas in adolescents aged 15–19 years in the Czech Republic grew significantly, +5.2% annually on average

(95% CI +3.8, +6.7; $p < 0.01$), followed by CNS neoplasms, which showed an average annual increase in incidence of +1.5% (95% CI +0.1; +2.9; $p < 0.05$). An increase in the incidence of malignant melanomas has already been mentioned in the paper by Bajciová et al., which also highlighted the continuously growing trend in cancer incidence in adolescents [16]. In Austria in the period 1994–2011, the average annual increase in the incidence of CNS neoplasms was +5.7% ($p < 0.01$), whereas the incidence of other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas increased by +2.9% ($p < 0.05$) annually on average [14]. An increase in the incidence of other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas (+5.3%; 95% CI +3.3, +7.3; $p < 0.05$) was also observed in Italy in the period 1988–2008 [15].

The mortality trend for solid tumours in patients aged 0–19 years in the Czech Republic showed a statistically significant decrease in the entire period 1994–2016, –3.8% annually on average (95% CI –4.4, –3.2; $p < 0.01$) and a similar situation was observed in the mortality trend for malignant neoplasms of the lymphoid and haematopoietic tissue, i.e. a statistically significant long-term decrease in the number of deaths, –6.5% annually on average (95% CI –7.9, –5.1; $p < 0.01$). In the US in the period 1998–2006, the mortality trend for malignant neoplasms of the lymphoid and haematopoietic tissue showed a statistically significant decrease of –2.2% annually on average (95% CI –3.1, –1.2; $p < 0.05$) in patients under 20 years of age, whereas mortality trends for other malignant neoplasms were stable in the period 1996–2006 (–0.3%; 95% CI –1.1, +0.5) [17].

In the Czech Republic in the period 1994–2016, the mortality trend for childhood cancers showed a statistically significant long-term decrease in both age groups of interest: –5.1% annually on average in children aged 0–14 years (95% CI –5.7, –4.4; $p < 0.01$) and –3.7% annually on average in adolescents aged 15–19 years (95% CI –4.8, –2.6; $p < 0.01$). Studies published in recent years also reported a significant decrease in mortality: in Austria in the period 1994–2011, for example, cancer mortality decreased –2.4% annually on average (95% CI –3.7, –1.2; $p < 0.001$) in children aged 0–14 years and –2.0% (95% CI –4.6, 0.5; $p > 0.05$) in adolescents [14]; and in Ireland, cancer mortality decreased –2.6% annually on average (95% CI –3.0, –2.1) in boys aged 0–14 years in the period 1964–2013, and –2.9% annually on average (95% CI –3.4, –2.3) in girls aged 0–14 years in the period 1968–2013 [18].

Conclusion

Our study provides the latest and comprehensive information on the development of epidemiological trends for childhood and adolescent cancers in the Czech population. This paper proves the availability of adequate data sources for the above-mentioned analyses.

References

1. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. National Health Information System (NHIS), Czech National Cancer Registry (CNCR). [online]. Available from: <http://www.uzis.cz/en/czech-national-cancer-registry-cnrcr>.
2. Clinical database of childhood cancer patients. [online]. Available from: <http://detskaonkologie.registry.cz/index-en.php>.
3. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. National Health Information System (NHIS), National Register of Hospitalised Patients (NRHOSP). [online]. Available from: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nrhosp>.
4. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. National Health Information Sys-

tem (NHIS), Death certificates. [online]. Available from: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/list-prohlidce-zem-releho>.

5. Czech statistical office. Czech demographic handbook 2016. [online]. Available from: <https://www.czso.cz/csu/czso/czech-demographic-handbook-2016>.
6. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B et al. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* 2005; 103(7): 1457–1467. doi: 10.1002/cncr.20910.
7. Doll R, Payne P, Waterhouse JA (eds.). *Cancer incidence in five continents*. Vol. 1. Geneva: UICC, Berlin: Springer 1966.
8. Boyle P, Parkin DM. Statistical methods for registries. In: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R et al (eds). *Cancer registration: principles and methods*. Lyon: IARC Scientific Publ 1991: 126–158.
9. National cancer institute. Division of cancer control & population sciences. Joinpoint Regression Program, Version 4.6.0.0. Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program. [online]. Available from: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
10. Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al (eds.). *SEER cancer statistics review (CSR) 1975–2014*. Bethesda: National Cancer Institute 2017. [online]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
11. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LA et al (eds.). *International incidence of childhood cancer, volume III (electronic version)*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. [online]. Available from: <http://iicc.iarc.fr/results/>.
12. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M et al. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991–2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. *Lancet Oncol* 2018; 19(9): 1159–1169. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30423-6.
13. Kodytková D, Bajciová V, Krejčí D et al. Trends in incidence of childhood cancers in the Czech Republic: population-based analysis of national registries (1994–2014). *Neoplasma* 2018; 65(4): 620–629. doi: 10.4149/neo_2018_170517N358.
14. Karim-Kos HE, Hackl M, Mann G et al. Trends in incidence, survival and mortality of childhood and adolescent cancer in Austria, 1994–2011. *Cancer Epidemiol* 2016; 42: 72–81. doi: 10.1016/j.canep.2016.03.015.
15. AIRTUM Working Group, CCM, AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev* 2013; 37 (Suppl 1): 1–225.
16. Bajciová V, Ondercová Z, Kodytková D. Cancer in adolescents. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 2): 81–90. doi: 10.14735/amko20152581.
17. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010; 28(15): 2625–2634. doi: 10.1200/JCO.2009.27.0421.
18. National Cancer Registry Ireland. *Cancer trends 32 – childhood cancer. Childhood cancer trends report February 2017*. [online]. Available from: <http://www.ncr.ie/publications/cancer-trends-and-projections/cancer-trends-32-childhood-cancer>.

Ukraine Data on Prognostic Factors and Treatment Outcomes in Patients with Peripheral T-Cell Lymphomas

Ukrajinské údaje o prognostických faktorech a výsledcích léčby u pacientů s periferními T lymfomy

Skrypets T.^{1,2}, Novosad O.¹, Pastushenko Y.¹, Gorbach O.¹, Kriachok I.¹

¹ Oncohematology Department, National Cancer Institute, Kiev, Ukraine

² Clinical and Experimental Medicine PhD Program, Università di Modena e Reggio Emilia, Italy

Summary

Background: Peripheral T-cell lymphomas (PTCLs) is a diverse group of lymphomas (10–15% of all non-Hodgkin's lymphomas) with aggressive behavior. Despite the standard of 1st line anthracycline-containing regimens, clinical outcomes are poor compared to B-cell lymphomas. In addition, there are still debates about specific prognostic factors (PF) in PTCLs. **Aims:** Primary endpoints – event-free survival (EFS) and overall survival (OS). To evaluate the prognostic significance of five PTCLs scores (International Prognostic Index – IPI, International Peripheral T-cell lymphoma Project Score – IPTCL, Prognostic Index for T-cell lymphoma – PIT, modified Prognostic Index for T-cell lymphoma – mPIT and T-cell score). **Patients and methods:** From 67 enrolled patients, only 50 were included: PTCL not otherwise specified (22, 44%), anaplastic large cell lymphoma ALK+ (anaplastic lymphoma kinase-positive) (10, 20%) and ALK– (anaplastic lymphoma kinase-negative) (18, 36%). Patients received CHOP-like regimens (CHOP, CHOEP, EPOCH). **Results:** The overall rate response was observed in 66% of cases (complete response 78%). There were 48% of relapses after the 1st line therapy during follow-up (median 11 months; range 1–85 months). Median age 57 (range 22–80) with male predominance 62%. In total, 40% of patients were > 60 years old, 48% had stage III–IV. Majority of patients were assessed by five prognostic scores. IPI (45 patients): the 3-year EFS and OS were higher for IPI ≤ 1 vs. IPI > 2 (80 vs. 18% and 87 vs. 27%, respectively; p = 0.0002). Receiver operating characteristic analysis confirmed poor clinical outcome to patients with PF > 1 (Se = 88 %; Sp = 68 %; AUC = 0.7; p = 0.0081). IPTCLP (41 patients): the presence of PF = 1–2 showed EFS and OS reduction. A 3-year EFS rate for 1–2 PF was 25 vs. 70% for PF = 0 (p = 0.003). Thus, 3-year OS in patients with PF = 0 vs. PF = 1–2 was 100 vs. 20% (p = 0.0001). PIT (42 patients): better 3-year EFS and OS in patients with PF = 0 vs. PF = 1–3 (88 vs. 28% and 100 vs. 34%, respectively, p = 0.001). Patients with PF = 1–3 have a higher rate of relapses vs. PF = 0 (p = 0.0005 by Cox-test). mPIT (21 patients): no significant difference between PF and clinical outcomes. T-cell score (18 patients): higher survival rates with PF ≤ 2. More than 2 PF have an impact on EFS (p = 0.005). The 3-years OS in patients with PF ≤ 2 was 77 vs. 25% in cases with PF ≥ 3 (p = 0.001). **Conclusion:** IPI, PIT, IPTCLP are still very useful in defining risk stratification. As to mPIT and T-cell score, more patients to evaluate their prognostication possibility are needed.

Key words

peripheral T-cell lymphomas – prognostic factors – peripheral T-cell lymphomas not otherwise specified – anaplastic lymphoma kinase-positive – anaplastic lymphoma kinase-negative

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.



Tetiana Skrypets, MD
Oncohematology Department
National Cancer Institute
33/43 Lomonosova street
03022 Kiev, Ukraine
e-mail: tetianaskrypets@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 18. 7. 2019

Accepted/Přijato: 13. 10. 2019

doi: 10.14735/amko2019436

Souhrn

Východiska: Periferní T lymfomy (peripheral T-cell lymphomas – PTCL) jsou různorodou skupinou lymfomů (10–15 % všech non-Hodgkinových lymfomů) s agresivním chováním. I přes standardní režimy obsahující antracykliny v 1. linii jsou klinické výsledky ve srovnání s lymfomy B buněk špatné. Rovněž se stále vedou diskuze o specifických prognostických faktorech (PF) v PTCL. **Cíle:** Primární cíle – přežití bez příhody (event-free survival – EFS) a celkové přežití (overall survival – OS). Vyhodnotit prognostický význam pěti skóre PTCL (Mezinárodní prognostický index – IPI, Mezinárodní projektové skóre periferního T lymfomu – IPTCL, Prognostický index pro T lymfom – PIT, upravený prognostický index pro T lymfom – mPIT a T-skóre buněk). **Pacienti a metody:** Z 67 registrovaných pacientů bylo zahrnuto pouze 50: PTCL blíže nespecifikované (22, 44 %), anaplastický velkobuněčný lymfom ALK+ (pozitivní anaplastická lymfomová kináza) (10, 20 %) a ALK– (negativní anaplastická lymfomová kináza) (18, 36 %). Pacienti dostávali režimy CHOP (CHOP, CHOEP, EPOCH). **Výsledky:** Celková četnost odpovědi byla pozorována v 66 % případů (úplná odpověď 78 %). Během následné léčby došlo ve 48 % k relapsům (medián 11 měsíců; rozmezí 1–85 měsíců). Průměrný věk 57 let (rozmezí 22–80), s převahou mužů 62 %. Celkem 40 % pacientů bylo starších 60 let, 48 % mělo stadium III–IV. Většina pacientů byla hodnocena pěti prognostickými skóre. IPI (45 pacientů): 3leté EFS a OS byly vyšší s IPI ≤ 1 vs. IPI > 2 (80 vs. 18 % a 87 vs. 27 %; p = 0,0002). Analýza ROC (receiver operating characteristic) potvrdila špatný klinický výsledek u pacientů s PF > 1 (Se = 88 %; Sp = 68 %; AUC = 0,7; p = 0,0081). IPTCLP (41 pacientů): přítomnost PF = 1–2 vykazovala snížení EFS a OS. Tříleté EFS pro 1–2 PF bylo 25 vs. 70 % pro PF = 0 (p = 0,003). Tudiž 3leté OS u pacientů s PF = 0 vs. PF = 1–2 bylo 100 vs. 20 % (p = 0,0001). PIT (42 pacientů): lepší 3leté EFS a OS u pacientů s PF = 0 vs. PF = 1–3 (88 vs. 28 % a 100 vs. 34 %; p = 0,001). Pacienti s PF = 1–3 mají vyšší míru relapsů než PF = 0 (p = 0,0005 Coxovým testem). mPIT (21 pacientů): žádný významný rozdíl mezi PF a klinickými výsledky. Skóre T buněk (18 pacientů): vyšší míra přežití s PF ≤ 2. Více než 2 PF mají dopad na EFS (p = 0,005). Tříleté OS u pacientů s PF ≤ 2 bylo 77 vs. 25 % v případech s PF ≥ 3 (p = 0,001). **Závěr:** IPI, PIT, IPTCLP jsou stále velmi užitečné při definování stratifikace rizika. Pokud jde o skóre mPIT a T buněk, je třeba více pacientů, aby bylo možné vyhodnotit jejich prognostické možnosti.

Klíčová slova

periferní T lymfomy – prognostické faktory – periferní T lymfomy blíže nespecifikované – pozitivní anaplastická lymfomová kináza – negativní anaplastická lymfomová kináza

Introduction

The classification of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) has evolved steadily during the last several decades. In the 1950s, Rappaport et al. recognized the importance of the growth pattern in NHL and used pattern, cell size and shape as the basis of a classification [1]. In the 1970s, recognition that NHL cells were derived from T- or B-cells led to the immunologically based classification of Lukes and Collins and the Kiel classification of Lennert [2,3]. The Working Formulation was proposed in 1982 in an attempt to unify the various classifications. In 1994, a group of pathologists (the International Lymphoma Study Group) proposed a classification of lymphoid neoplasms [4].

Due to the 2016 World Health Organization (WHO) classification, there are more than 20 types of mature T- and natural killer neoplasms (Tab. 1), with its heterogeneous nature and genetic characteristics. Between all lymphoid neoplasms, peripheral T-cell lymphomas (PTCL) counts only near 10–15% by different data [5,6]. The incidence of PTCL depends on geographical region. It is well-known that incidence of PTCLs is more frequent in Asia, Central and

South America compared to Europe. However, in Europe and North America, nodal disease is more common than in Asia and South America, where extranodal cases prevalence is observed [7,8]. Usually, the disease more often occurs in male, but women are not an exception. Predominantly, PTCL are diagnosed in middle and elderly age groups [9].

Nowadays, there are four more prevalent types of PTCL: anaplastic large cell lymphoma (ALCL), what could be ALCL anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) and anaplastic lymphoma kinase-negative (ALK–), angioimmunoblastic lymphoma and peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS) [6]. PTCLs are an extremely heterogeneous group with different “mixed luggage” clinical and pathological features, but still lack of clearer information to define it in one entity.

Unfortunately, compared to B-cell lymphomas, outcome prognostic rates in PTCL are lower, in spite of numerous treatment options and ongoing clinical trials. Prognostic scores for patients with PTCL are still under investigation. There are two large retrospective studies organized by the International T-Cell Project and the British Columbia

Cancer Agency, but prospective data are still missing. Despite this, risk factors are being studied and described in countless studies, but there are still a lot of debates about their clinical implementation.

Patients and methods

Study population

During the last 9 years, from August 2009 to April 2018, we analyzed PTCL patients at the Department of Oncohematology of the National Cancer Institute.

Approximately 80% of all cases have been evaluated in the pathology laboratory of the National Cancer Institute in Kiev, Ukraine. Other cases have been received from pathological laboratories in different Ukrainian centers. All pathology reports were reviewed according to the last edition of the WHO classification of lymphoid neoplasms (2016). Only PTCL-NOS, ALCL ALK+ and ALCL ALK– cases were included in the analysis because of their prevalence between other subtypes. Treatment response was mostly assessed by computed tomography scan or positron emission tomography/computed tomography. All data collection has been done by gathering information manually and via electronic local database.

Prognostic scores in PTCL

One of the main ideas of this study was to analyze present prognostic scores: International Prognostic Index (IPI), Prognostic Index for T-cell lymphoma (PIT), International Peripheral T-cell lymphoma Project Score (IPTCLP), modified Prognostic Index for T-cell lymphoma – mPIT and the new one – T-cell score [10–14].

The IPI was calculated as a primary scale to assess outcomes in patients with NHL's. Factors for poor prognosis were age > 60 years, stage III/IV disease, elevated lactate dehydrogenase (LDH) level, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 2, more than one extranodal site of disease. Number of risk factors identified four groups: 0–1 low; 2 low intermediate; 3 high intermediate and 4–5 high.

The PIT score was evaluated by four prognostic factors (PF): age (< 60 vs. > 60), performance status (ECOG 1 vs. > 2), LDH level (low vs. high) and bone marrow involvement (negative vs. positive). Due to PF, patients were divided into four groups: low-risk, low-intermediate-risk, high-intermediate-risk or high-risk groups.

The IPTCLP prognostic model includes three variables: age (< 60 vs. > 60), performance status (ECOG 1 vs. > 2) and platelet cell count (< $150 \times 10^9/L$ vs. $> 150 \times 10^9/L$). As in previous prognostic models, patients were classified into low-risk, low-intermediate-risk, high-intermediate-risk or high-risk groups.

The mPIT score has the same PF as PIT score with addition of Ki-67 immunostaining (< 75% vs. > 75%), age (< 60 vs. > 60), performance status (ECOG 1 vs. > 2), LDH level (low vs. high) and bone marrow involvement (negative vs. positive). After calculating all PF, patients were classified into low-risk, intermediate-risk or high-risk groups.

Three prognostic groups were identified by T-cell score: low-risk, intermediate risk, and high-risk groups, based on the inclusion of ECOG (< 1 vs. > 1) Ann Arbor stage (I–II vs. III–IV) Albumin (> 3.5 vs. < 3.5 g/dL) and absolute neutrophil count (ANC) (< $6.5 \times 10^9/L$ vs. $> 6.5 \times 10^9/L$) evaluation.

Tab. 1. 2016 World Health Organization classification of mature T and NK neoplasms.

mature T and NK neoplasms

T-cell prolymphocytic leukemia

T-cell large granular lymphocytic leukemia

chronic lymphoproliferative disorder of NK cells

Aggressive NK-cell leukemia

systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood

Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*

adult T-cell leukemia/lymphoma

Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type

enteropathy-associated T-cell lymphoma

Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*

indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract*

Hepatosplenic T-cell lymphoma

subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Mycosis fungoides

sezary syndrome

Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorder

lymphomatoid papulosis

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma

Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma

primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma*

Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder

peripheral T-cell lymphoma, NOS

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

follicular T-cell lymphoma*

Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*

anaplastic large-cell lymphoma ALK+

Anaplastic large-cell lymphoma ALK–*

breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*

* changes from the 2008 classification

T neoplasms – neoplasms from T cells, NK – natural killer, EBV – Epstein-Barr virus, NOS – not otherwise specified, TFH – T follicular helper, ALK – anaplastic lymphoma kinase

Statistical analysis

Event-free survival (EFS) was defined as the time from diagnosis to either disease progression or relapse, or to death (from any cause). Data were censored if the patients were alive and free of progression/relapse at last follow-up. Overall survival (OS) was defined as the

time from diagnosis to death from any cause. Data were censored if the patients were alive at the last follow-up. Survival curves were calculated by the method of Kaplan and Meier, statistical significance of parameters differences was determined using Log-rank test and Chi-square test. To investigate the contri-

Tab. 2. Patients characteristics with PTCL (PTCL-NOS, ALCL+, ALCL-).

	N total	N	%
Median age (years)	50	57 (22–80)	
Age ≥ 60 years	50	20	40
Gender (male)	50	31	62
Histology type, n (%)	50		
PTCL-NOS		22	44
ALCL+		10	20
ALCL-		18	36
ECOG >1	50	15	30
Ann Arbor stage III-IV	50	24	48
B symptoms	50	26	52
Bulky disease	50	3	6
Extranodal involvement sites ≥ 2	50	11	22
Bone marrow involvement	50	7	14
Low albumin level < 3.5 g/L	28	5	18
High Ki-67 level > 75%	27	12	44
Platelets < 150 × 10⁹/L	50	9	18
ANC > 6.5 × 10⁹ cells /L	50	12	24
1st-line treatment			
CHOP + CHOP – like	50	25	50
CHOEP	50	16	32
Da-EPOCH	50	8	16
Only radiation therapy	50	1	2

PTCL – peripheral T-cell lymphomas, PTCL-NOS – peripheral T-cell lymphomas not otherwise specifies, ALCL+ – anaplastic large cell lymphoma positive, ALCL- anaplastic large cell lymphoma negative, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, ANC – absolute neutrophil count, CHOP – cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone, CHOEP – cyclophosphamide/doxorubicin/etoposide/vincristine/prednisone, Da-EPOCH – etoposide/prednisone/vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin

Tab. 3. Number of patients (from all included in the study – 50) assessed by prognostic scores.

	N total	%
International Prognostic Index	45	90
Prognostic Index for T-cell lymphoma	42	84
International Peripheral T-cell lymphoma Project Score	41	82
modified Prognostic Index for T-cell lymphoma	21	42
T-cell score	18	36

bution of individual prognostic factors, the Cox proportional hazards regression model was performed. Hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (CI)

was calculated for factors identified by this regression model. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$. The data was statistically pro-

cessed using Statistica 10 and MedCalc 12.6.1.0 software.

Patients characteristics

We registered 67 PTCL patients based on the WHO classification, but only 50 patients were included with histological subtypes of PTCL-NOS (22 cases, 44%), ALCL ALK+ (10 cases, 20%) and ALCL ALK- (18 cases, 36%). In total, 13 patients with ALCL diagnosis but without ALK status were excluded and 2 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphomas (AITL) due to loss of follow-up. Staging and response assessment have been done by standard protocols and generally accepted criteria. Median age at diagnosis was 57 (22–80) years with male predominance in 62% of cases. Patient characteristics at the time of diagnosis are summarized in Tab. 2.

For prognostic score assessment, the majority of patients were evaluated with IPI, PIT, IPTCLP, mPIT and T-cell score (Tab. 3). All patients received CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) or CHOP-like regimens with or without radiation therapy.

Results

The overall rate response was observed in 66% patients of our cohort group. The survival rates by T-NHL subtype are shown in Fig. 1, 2. Early relapse or refractory disease were registered in 21 (42%) patients, late relapse – 3 (6%) after the 1st line therapy during the follow-up period (median 11 months; range 1–85 months).

We revealed that advanced stages (III–IV), performance status (ECOG > 1) and high serum level of LDH (> 620 U/l) are unfavorable PF in patients with PTCL and can predict clinical outcomes (Fig. 3A–C).

Three-year-EFS was higher in patients with stage I–II (by Cox, $p = 0.003$), ECOG 0 (50 vs. 10%, log rank test, $p = 0.0001$) and low serum level of LDH (80 vs. 25%, log rank test; $p = 0.0017$).

The same data were found in our cohort for OS. The level of 3-year-OS was lower in patients with stage III–IV (30 vs. 66%, log rank test; $p = 0.003$), ECOG < 1 (15 vs. 65%, log rank test; $p = 0.0001$) and high

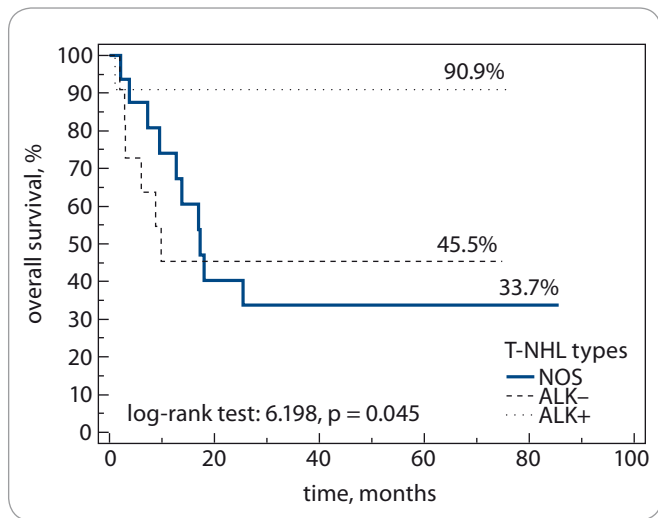


Fig. 1. Overall survival by T-NHL subtype.
T-NHL – T-cell non-Hodgkin’s lymphoma, NOS – not otherwise specified, ALK – anaplastic lymphoma kinase

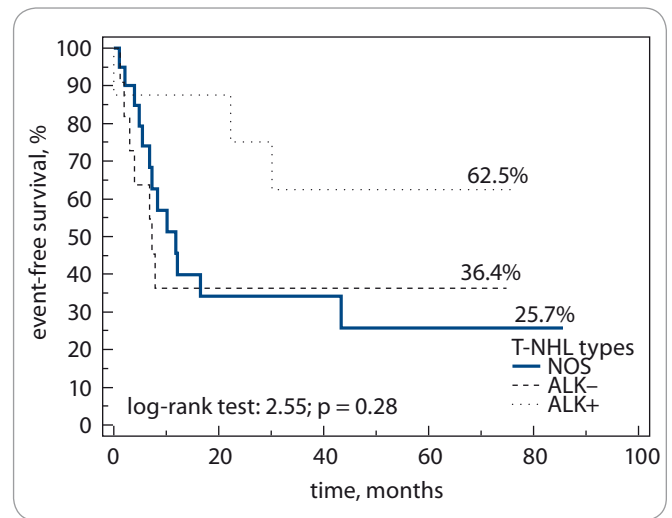
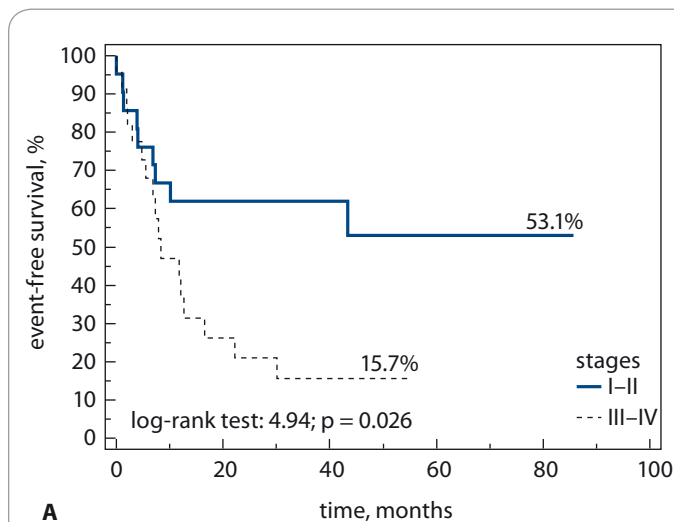
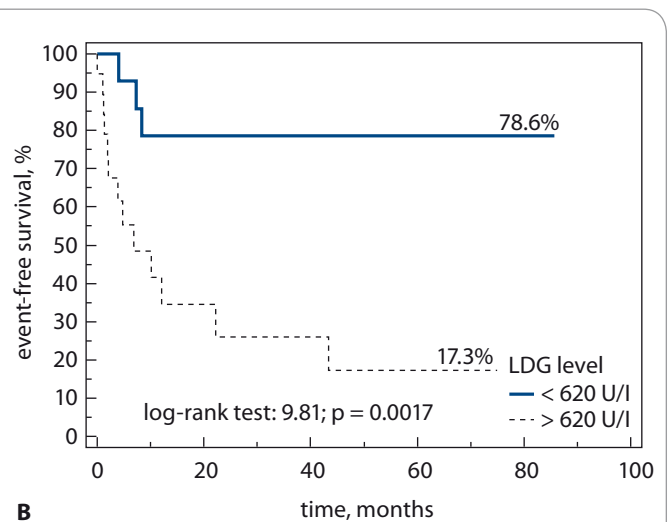


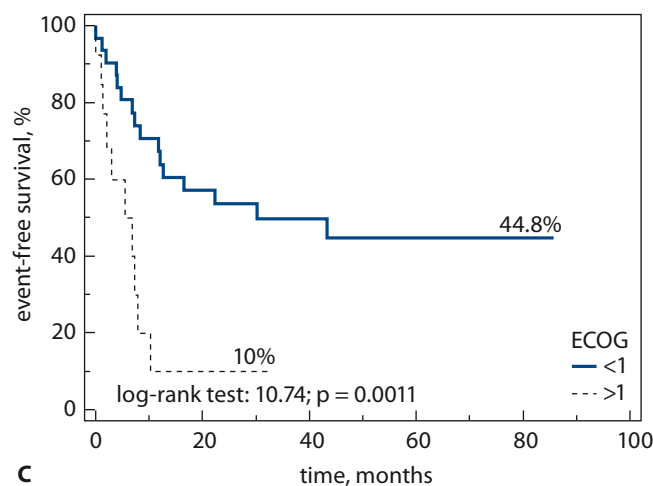
Fig. 2. Event-free survival by T-NHL subtype.
T-NHL – T-cell non-Hodgkin’s lymphoma, NOS – not otherwise specified, ALK – anaplastic lymphoma kinase



A



B



C

Fig. 3A–C. Clinical outcomes.
LDG – lactate dehydrogenase, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

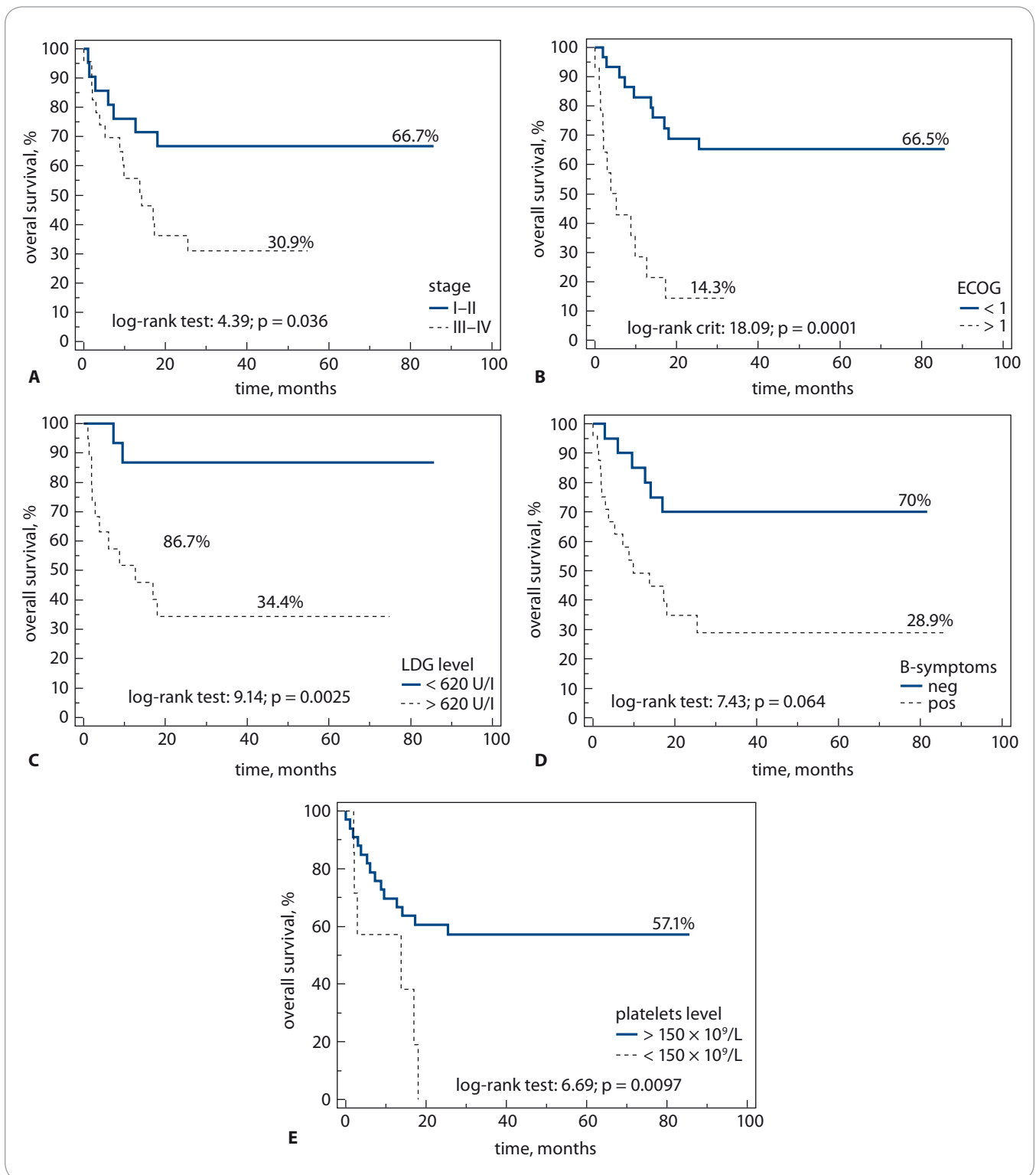


Fig. 4A–E. Poor clinical outcomes.

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, LDG – lactate dehydrogenase, B-symptoms – fever, night sweats, weight loss

serum level of LDH (35 vs. 85%, log rank test; p = 0.0009). Receiver operating characteristic (ROC) analysis confirmed all data for stage III–IV (sensitivity

(Se) = 68%; specificity (Sp) = 63%; area under the curve (AUC) = 0.65, p = 0.02), ECOG > 1 (Se = 55%; Sp = 90%; AUC = 0.72; p = 0.0003) and high LDH

(Se = 85%; Sp = 65%; AUC = 0.75; p = 0.0005).

In addition, the presence of B-symptoms was shown to play an important

Tab. 4. Patients assessed with International Prognostic Index.

	International Prognostic Index					
	PTCL-NOS		ALCL+		ALCL-	
	N	%	N	%	N	%
low risk (0–2)	10	22	7	16	11	24
high risk (3–5)	9	20	3	7	5	11

PTCL-NOS – peripheral T-cell lymphomas not otherwise specifies, ALCL+ – anaplastic large cell lymphoma positive, ALCL– anaplastic large cell lymphoma negative

role in prognosis of 3-year-OS (70 vs. 28%, log rank; $p = 0.006$) as well as low platelet (PLT) count ($PLT < 150 \times 10^9/L$) showed poor clinical outcomes (Fig. 4A–E). Thus, 1-year OS was better in patients with normal vs. low level of PLT (58 vs. 20%, respectively, log rank test; $p = 0.009$).

Patients who achieved any type of response had higher 3-year EFS and OS compared to patients without response (73 vs. 15% and 80 vs. 15%, respectively, log rank; $p < 0.0001$). No difference between 1st line chemotherapy with or without adding etoposide and presence of radiation therapy to EFS and OS.

Outcomes in different prognostic groups

All patients in study group were assessed by prognostic scores. The number of patients in the investigation scores-groups were approximately equal.

IPI (45 patients)

The 3-year EFS and OS were significantly higher in patients with $IPI \leq 1$ vs. $IPI > 2$ (80 vs. 18% and 87 vs. 27%, respectively; $p = 0.0002$). ROC analysis confirmed that patients with $PF > 1$ are associated with poor clinical outcome (Se = 88%; Sp = 68%; AUC = 0.7; $p = 0.0081$) (Tab. 4).

IPTCLP (41 patients)

The presence of $PF = 1–2$ were associated with the reduced EFS and OS in T-NHL patients. A 3-year EFS rate for $PF = 1–2$ was 25% compared with 70% for $PF = 0$ of T-NHL patients (log rank test; $p = 0.003$) (Tab. 5).

At the same time, OS was calculated. Using Kaplan-Meier, 3-year OS in pa-

tients in this group with $PF = 0$ was better vs. $PF = 1–2$ (100 vs. 20%, respectively, log rank test; $p = 0.0001$). The prognostic significance of $PF = 0$ in clinical outcome of T-NHL (OS) was also confirmed with multivariate analysis (HR = 1.2; 95% CI 1.8–6.5; $p = 0.0001$).

PIT (42 patients)

Kaplan-Meier assessment showed better results of 3-year EFS and OS in patients with $PF = 0$ vs. $PF = 1–3$ (88 vs. 28% and 100 vs. 34%, respectively, log rank test; $p = 0.001$). Patients with $PF = 1–3$ had a higher rate of relapse, comparing to absence of PF ($p = 0.0005$ by Cox-test) (Tab. 6).

mPIT (21 patients)

There was no significant difference between PF and clinical outcomes in this group (Tab. 7).

T-cell score (18 patients)

We revealed that survival rates were better if $PF \leq 2$. Thus, more than 2 PF influenced EFS ($p = 0.005$ by Cox). Notably, 3-year OS in patients with $PF \leq 2$ was 77 vs. 25% in cases with $PF \geq 3$ (log rank test; $p = 0.001$). However, no significant difference between PF and PFS was found (Tab. 8).

No significant difference was found between bone marrow involvement, age, gender, Ki-67, albumin, ANC, and EFS or OS rate.

Discussion

This study was based on the Ukrainian population over a 10-year period. It is the largest Ukrainian population-based data reported about PTCL, despite the fact that it is a single-center experience.

National Cancer Institute provides therapy to people from all over Ukraine. Although, there are no previous available population based reports from east European countries. Moreover, this is the first study where patients were analyzed using all five prognostic scores: IPI, PIT, IPTCLP, mPIT and T-cell score.

It is known that PTCL has a large epidemiological variation in different geographical regions. Using data of The International T-Cell Project, the most frequent types of PTCL are PTCL-NOS, AITL, ALCL (ALK–), ALCL (ALK+) and NK/T-cell lymphoma [8]. In Europe, PTCL-NOS and AITL are more frequent than the other three, confirmed by several studies [8,15]. However, in our analysis, PTCL-NOS was observed in a majority of patients, while only two cases with AITL were presented and excluded from analysis, because of unclear data records. Our study has two limitations – absence of Ukrainian data registry and central pathology review. We can also mention a small number of patients as a limitation, but it is a single-center study.

The median age of patients in our cohort is lower compared to previously published large studies [10,15,16]. It could be explained by a shorter lifetime in the Ukrainian population compared to the European one. Nevertheless, OS rates are comparable with international data presented in the T-Cell Project [10,15].

There are still debates about risk stratification of PTCL, since the standard 1st line of treatment results in poor outcome of major PTCL types. In our study, we did not observe any crucial difference between prognostic scores in sur-

Tab. 5. Patients assessed with International Peripheral T-cell lymphoma Project Score.

	International Peripheral T-cell lymphoma Project Score					
	PTCL-NOS		ALCL+		ALCL-	
	N	%	N	%	N	%
low risk (0-1)	12	63	8	80	9	75
high risk (2-3)	7	37	2	20	3	25

PTCL-NOS – peripheral T-cell lymphomas not otherwise specifies, ALCL+ – anaplastic large cell lymphoma positive, ALCL- anaplastic large cell lymphoma negative

Tab. 6. Patients assessed with Prognostic Index for T-cell lymphoma.

	Prognostic Index for T-cell lymphoma					
	PTCL-NOS		ALCL+		ALCL-	
	N	%	N	%	N	%
low risk (0-2)	15	83	8	80	12	86
high risk (3-5)	3	17	2	20	2	14

PTCL-NOS – peripheral T-cell lymphomas not otherwise specifies, ALCL+ – anaplastic large cell lymphoma positive, ALCL- anaplastic large cell lymphoma negative

Tab. 7. Patients assessed with modified Prognostic Index for T-cell lymphoma.

	modified Prognostic Index for T-cell lymphoma					
	PTCL-NOS		ALCL+		ALCL-	
	N	%	N	%	N	%
low risk (0-2)	7	78	3	50	3	50
high risk (3-5)	2	22	3	50	3	50

PTCL-NOS – peripheral T-cell lymphomas not otherwise specifies, ALCL+ – anaplastic large cell lymphoma positive, ALCL- anaplastic large cell lymphoma negative

vival rates; however, we did not receive any significant data from mPIT, and EFS rate using T-cell score. Possibly, the number of patients assessed by these two scores was lower, than in group of PIT, IPI and IPTCLP (Tab. 3). The mPIT was assessed in 42% of patients, where Ki-67 was available using immunohistochemistry reports. The same situation was observed for T-cell score, where only 36% of patients were analyzed, due to the lack of the electronic database with all laboratory counts of albumin and ANC.

As previously mentioned in results, we identified several factors from all covariates included in five prognostic scores, with a significant impact on OS (Fig. 4A-E) and EFS (Fig. 3A-C). Of course, all these scores are based on clinical characteristics; however, despite the absence of some molecular and genetic findings, they are useful in evaluating and defining risk of PTCLs. An impact of all these scores has been already confirmed in several studies, although it was proven in these ones only [5,10]. However, there are two most important and

frequently used prognostic indices frequently used – IPI and PIT.

Moreover, we decided not to exclude patients with ALCL ALK+. A lot of previous studies showed better outcomes for this type of PTCL, but we decided to include this patient population for several reasons. The first reason – ALCL ALK+ is one of the most frequent type of PTCLs in the European population. Then, the definition of PTCLs in a new 2016 WHO classification includes more than 20 different types of PTCLs. Further several studies showed ALK status is not

Tab. 8. Patients assessed with T-cell score.

	PTCL-NOS		T-cell score ALCL+		ALCL–	
	N	%	N	%	N	%
low risk (0–2)	5	63	7	100	1	33
high risk (3–5)	3	37	0	0	2	67

PTCL-NOS – peripheral T-cell lymphomas not otherwise specified, ALCL+ – anaplastic large cell lymphoma positive, ALCL– anaplastic large cell lymphoma negative

an independent prognostic factor on ALCL outcome [15,17].

The treatment schedules received by patients were > 90% with anthracycline-based regimens (CHOP; CHOEP – cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine, prednisone; Da-EPOCH – etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin). Young patients (< 65 years old) were treated with adding etoposide in 58%. However, we did not observe any influence on OS and EFS by treatment with or without adding etoposide in 1st line treatment ($p = 0.3$ and $p = 0.15$, respectively). Autologous stem cell transplantation has been done only for 2 patients in 1st line treatment option. There are several explanations for this – lack of hematological centers where transplant could be performed, lack of financial support and mixed data about superiority of transplant in a 1st line setting.

In conclusion, results received from this Ukrainian based-population study are similar to data from several other European based-population studies. There could be some selection bias due to limitations mentioned above. Nevertheless, the IPI, PIT, IPTCLP are still very useful in defining risk stratification. More pa-

tients need to be included for evaluation according mPIT and T-cell score, in order to confirm their prognostication ability.

References

- Hicks EB, Rappaport H, Winter WL. Follicular lymphoma: a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9(4): 792–821. doi: 10.1002/1097-0142(195607/08)9:4<792::aid-cnrcr2820090429>3.0.co;2-b.
- Damber L, Lenner P, Lundgren E. The impact of growth pattern on survival in non-Hodgkin's lymphomas classified according to Lukes and Collins. *Pathol Res Pract* 1982; 174(1–2): 42–52. doi: 10.1016/S0344-0338(82)80027-7.
- Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34 (Suppl 4): 1488–1503. doi: 10.1002/1097-0142(197410)34:8+<1488::aid-cnrcr2820340822>3.0.co;2-c.
- Harris HL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84(5): 1361–1392.
- Gutiérrez-García G, García-Herrera A, Cardesa T et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2011; 22(2): 397–404. doi: 10.1093/annonc/mdq359.
- Bellei M, Foss FM, Shustov AR et al. The outcome of peripheral T-cell lymphoma patients failing first-line therapy: a report from the prospective, International T-Cell Project. *Haematologica* 2018; 103(7): 1191–1197. doi: 10.3324/haematol.2017.186577.
- Vose JM. Peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(5): 997–1005. doi: 10.1016/j.hoc.2008.07.010.
- Bellei M, Chiattoni CS, Luminari S et al. T-cell lymphomas in South America and Europe. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34(1): 42–47. doi: 10.5581/1516-8484.20120013.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds). 2017. World Health Organization Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: Res Cancer Rev 2017.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network. *Br J Haematol* 2018; 181(6): 760–769. doi: 10.1111/bjh.15258.
- Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103(7): 2474–2479. doi: 10.1182/blood-2003-09-3080.
- Vose J. International Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) Clinical and Pathology Review Project: poor outcome by prognostic indices and lack of efficacy with anthracyclines. *Blood* 2005; 106(11): 811. doi: 10.1182/blood.V106.11.811.811.
- Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 987–994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
- Went P, Agostinelli C, Gallamini A et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2472–2479. doi: 10.1200/JCO.2005.03.6327.
- Ellin F, Landström J, Jerkeman M et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 2014; 124(10): 1570–1577. doi: 10.1182/blood-2014-04-573089.
- Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004; 15(10): 1467–1475. doi: 10.1093/annonc/mdh392.
- Sibon D, Fournier M, Brière J et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol* 2012; 30(32): 3939–3946. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2345.

Bortezomib and Thalidomide Treatment Results in Newly Diagnosed Transplant-Ineligible Multiple Myeloma Patients are Comparable in Long-Term Follow-Up

Výsledky léčby bortezomibem a thalidomidem u nově diagnostikovaných netransplantovaných pacientů s mnohočetným myelomem jsou srovnatelné

Stork M.¹, Sandecká V.¹, Boichuk I.¹, Adam Z.¹, Krejci M.¹, Brozova L.², Sevcikova S.³, Pour L.¹

¹Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno

²Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

³Babak Myeloma Group, Department of Pathological Physiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

Summary

Background: Thalidomide- and bortezomib-containing regimens are widely used for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients. The aim of this study was to analyse the efficiency of thalidomide- or bortezomib-based regimens in long-term follow-up.

Materials and methods: From 2008 to 2012, 142 transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients were analysed retrospectively. Bortezomib was administered at the standard dosing of 1.3 mg/m² weekly, and thalidomide was administered at a daily dose of 100 mg. Both drugs were combined with cyclophosphamide and dexamethasone. A total of 95 patients were treated with thalidomide and 47 with bortezomib. A median four cycles of treatment were administered in both groups. **Results:** In the thalidomide group, the overall response rate was 60.6%, the median progression-free survival (PFS) was 10.3 months (95% CI 7.4–13.2) and the median overall survival (OS) was 35.1 months (95% CI 23.9–46.3). In the bortezomib group, the overall response rate was 51.1%, the median PFS was 11.9 months (95% CI 8.8–15) and the median OS was 25.4 months (95% CI 9.3–41.6). There was a statistically significant difference in OS ($p = 0.027$), favouring the cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone group, but the response rates and PFS intervals were not significantly different between both groups. The median follow-up in the thalidomide group was 35.1 months (95% CI 0.2–95.9) compared to 25.1 months (95% CI 0.4–60.6) in the bortezomib group ($p = 0.004$). The incidence of serious adverse events was comparable in both groups. **Conclusion:** In conclusion, the results of bortezomib treatment are comparable to thalidomide treatment under conditions of short administration. According to other clinical trials, long-term bortezomib treatment provides an additional advantage for PFS and OS.

Key words

bortezomib – thalidomide – multiple myeloma – primotherapy

The authors would like to thank all the patients and their caregivers for participating in this study.

Autoři děkují všem pacientům a jejich ošetřovatelům za účast v této studii.

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

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

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

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



MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.

Department of Internal Medicine

Hematology and Oncology

University Hospital

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: sandecka.viera@fnbrno.cz

Submitted/Obdrženo: 11. 7. 2019

Accepted/Přijato: 17. 9. 2019

doi: 10.14735/amko2019445

Souhrn

Východiska: Režimy obsahující thalidomid a bortezomib jsou široce používané pro nově diagnostikované pacienty s mnohočetným myelomem neschopné autologní transplantace kostní dřeně. Cílem této práce bylo srovnat dlouhodobou efektivitu thalidomidového a bortezomibového režimu v dlouhém sledování. **Metody:** Celkově bylo mezi roky 2008 a 2012 retrospektivně analyzováno 142 pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem neschopných autologní transplantace. Bortezomib byl podáván ve standardním dávkování 1,3 mg/m² 1krát týdně a thalidomid v denní dávce 100 mg. Oba léky byly kombinované s cyklofosfamidem a dexamethasonem. Celkem 95 pacientů bylo léčeno thalidomidovým režimem a 47 bortezomibovým režimem. V obou skupinách byl medián čtyři cykly léčby. **Výsledky:** Ve skupině s thalidomidem byla celková četnost odpovědí 60,6 %, medián přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) byl 10,3 měsíce (95% CI 7,4–13,2) a medián celkového přežití (overall survival – OS) 35,1 měsíce (95% CI 23,9–46,3). Ve skupině s bortezomibem byla celková četnost odpovědí 51,1 %, medián PFS 11,9 měsíce (95% CI 8,8–15) a medián OS 25,4 měsíce (95% CI 9,3–41,6). Délka OS byla statisticky signifikantně delší u skupiny léčené thalidomidem ($p = 0,027$), ale počet dosažených léčebných odpovědí a interval PFS byl v obou skupinách srovnatelný. Medián času sledování byl ve skupině léčené thalidomidem 35,1 měsíce (95% CI 0,2–95,9) a ve skupině léčené bortezomibem 25,1 měsíce (95% CI 0,4–60,6), $p = 0,004$. Výskyt závažných nežádoucích účinků léčby byl srovnatelný v obou skupinách. **Závěr:** Za předpokladu krátkého trvání léčby jsou výsledky bortezomibového režimu srovnatelné s režimem thalidomidovým. Vzhledem k výsledkům ostatních klinických studií je zřejmé, že dlouhá doba léčby bortezomibem je spjata s delším přežitím bez progresse a též i přežitím celkovým.

Klíčová slova

bortezomib – thalidomid – mnohočetný myelom – primoterapie

Introduction

Multiple myeloma (MM) is the second most common haematological malignancy. The incidence of MM in the Czech Republic is 4.8/100,000. The median age at diagnosis is 65, but only 2% of the patients are younger than 40 years of age [1]. While MM is a hard disease to treat, the development of new drugs has changed treatment outcomes fundamentally. The use of bortezomib and thalidomide at the start of the new millennium was a significant improvement in the field of MM treatment [2].

Thalidomide, a glutamic acid derivative, is the first of the immunomodulatory drugs used in MM treatment. Thalidomide efficiency was first documented in relapsed MM patients in 1999 [3]. Thalidomide efficiency in primotherapy was confirmed in the meta-analysis of six clinical trials in newly diagnosed MM (NDMM) patients ineligible for autologous stem cell transplantation (ASCT). Thalidomide showed a much better response rate and longer survival intervals than the conventional melphalan prednisone regimen (overall response rate (ORR) in the 1st year: 59 vs. 37%, $p < 0.001$, progression-free survival (PFS) median 21.8 vs. 14.5 months, $p = 0.004$) [4]. Limiting toxicity was represented mainly by sensorimotor polyneuropathy, thromboembolic complications, cytopenia, constipation or cognitive disorders [5].

Bortezomib is a reversible proteasome inhibitor. Bortezomib efficiency in trans-

plant-ineligible NDMM patients was first analysed in the VISTA trial. Bortezomib showed significantly better results than the standard melphalan prednisone treatment (ORR 71 vs. 31%, $p < 0.001$, median time to progression [TTP] 24.4 vs. 16.6 months, median overall survival [OS] 56.4 vs. 43.1 months, $p < 0.001$) [6]. The most serious and unpredictable adverse effect of bortezomib is polyneuropathy. Other bortezomib side effects are herpetic infections, diarrhoea and thrombocytopenia, only rarely accompanied by bleeding [7].

The depth of response in primotherapy is crucial for response duration and OS. Thus, the choice of the most effective treatment regimen in NDMM patients is a major factor affecting the entire prognosis [6–9]. Combined regimens with thalidomide and alkylators showed significant efficiency in ASCT-ineligible NDMM patients [4–10]. However, the superiority of bortezomib-based treatment regimens in NDMM patients was later demonstrated in the meta-analyses of clinical trials [11,12].

In the Czech Republic, the melphalan prednisone regimen was administered as the standard of induction treatment in ASCT-ineligible NDMM patients until 2008. Thalidomide-based therapy has been reimbursed since 2008 and bortezomib-based therapy since 2010.

This analysis compares the therapeutic efficacy of the induction regimens composed of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) vs. cy-

clophosphamide bortezomib (Velcade®), and dexamethasone (CVD) in the therapy of ASCT-ineligible NDMM patients.

Patients and methods

Data collection

All the acquired data were recorded in the Registry of Monoclonal Gammopathies of the Czech Myeloma Group. The data were primarily analysed in June 2013; after the follow-up period, the survival intervals were updated in 2018. All the participants provided written informed consent to the inclusion of their data in the Registry of Monoclonal Gammopathies. These consent forms were approved by the institutional ethics board in accordance with the latest Declaration of Helsinki.

Patients' characteristics

We retrospectively analysed 142 NDMM patients ineligible for ASCT. All the patients were treated at the Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Czech Republic, between 2008 and 2012. The median follow-up of the patients treated with thalidomide was 35.1 months (range 0.2–95.9) and for the patients treated with bortezomib, 25.1 months (range 0.4–60.6). The patients' characteristics are summarised in Tab. 1.

Administered treatment

All the patients were treated according to the investigator's decision with the

best available treatment. In the first time period (from 2008 to 2010), the patients were treated with thalidomide and in the second period (from 2010 to 2012), the patients were treated with bortezomib, according to the Czech healthcare insurance rules. Our treatment options were limited by 'stop rules', established by health insurance in 2002–2015. This means that the treatment was stopped when the patients did not achieve at least a partial response (PR) after four treatment cycles, and that the treatment was stopped when the patient achieved a complete response.

In the CTD arm, the dosing protocol was as follows: cyclophosphamide 50 mg orally daily; thalidomide 100 mg daily; dexamethasone 20 mg orally on days 1–4 and 15–18 of a twenty-eight-day cycle. All the patients had thromboembolic prophylaxis with low molecular weight heparin. Omeprazole (20 mg/day) was administered as a corticosteroid-induced gastropathy prophylaxis during corticosteroid therapy. In patients with a high risk of infection (e.g. elderly and frail patients, patients with frequent infections), antibiotic prophylaxis with co-trimoxazole (480 mg/day) was administered according to the investigator's decision.

In the CVD arm, the subsequent dosing schedule was as follows: cyclophosphamide 50 mg orally daily; bortezomib 1.3 mg/m² intravenously on days 1, 8, 15 and 22 of a twenty-eight-day cycle; dexamethasone 20 mg orally on days 1–4 and 15–18 of a twenty-eight-day cycle. Omeprazole and co-trimoxazole were used as described above. Acyclovir (200 mg/day) was used in all patients as a herpetic infection prophylaxis. In bortezomib intravenous administration, prehydration with 500 mL of physiological saline solution and posthydration with 100–250 mL of physiological saline solution were used.

Response and adverse event assessment

The endpoint of this analysis was the CTD and CVD regimen treatment response and survival interval comparison. The response was assessed after treatment withdrawal, a minimum of

Tab. 1. Patients demographic and baseline characteristics.

Basic characteristics (N = 142)	CTD (N = 95)	CVD (N = 47)	p-value ¹
Sex, N (%)	N = 95	N = 47	
men	51 (53.6%)	29 (61.7%)	0.376
woman	44 (46.3%)	18 (38.3%)	
Age	N = 95	N = 47	
median (min–max)	68 (51–85)	72 (60–90)	0.001
Follow-up (months)	N = 95	N = 47	
median (min–max)	35.1 (0.2–95.9)	25.1 (0.4–60.6)	0.004
Durie Salmon stage, N (%)	N = 95	N = 47	
I	21 (22.1%)	11 (23.4%)	0.904
II	14 (14.7%)	8 (17.0%)	
III	60 (63.2%)	28 (59.6%)	
Durie Salmon Sub-stage, N (%)	N = 95	N = 47	
A	80 (84.2%)	35 (74.5%)	0.178
B	15 (15.7%)	12 (25.5%)	
ISS stage, N (%)	N = 93	N = 46	
1	36 (38.7%)	11 (23.9%)	0.192
2	28 (30.1%)	19 (41.3%)	
3	29 (31.2%)	16 (34.8%)	
Performance status (ECOG), N (%)	N = 80	N = 46	
0–1	58 (72.5%)	25 (54.3%)	0.111
2	14 (17.5%)	12 (26.1%)	
3–4	8 (10.0%)	9 (19.6%)	
Myeloma type, N (%)	N = 95	N = 47	
IgG	56 (58.9%)	29 (61.7%)	0.005
IgA	26 (27.4%)	4 (8.5%)	
LC only	9 (9.5%)	13 (27.7%)	
other ²	4 (4.3%)	1 (2.1%)	
FLC type, N (%)	N = 93	N = 47	
Kappa	56 (60.2%)	26 (55.3%)	0.591
Lambda	37 (39.8%)	21 (44.7%)	

Data described by count (relative frequencies) and median (min–max).

¹ p-value of Fisher's exact test or Mann-Whitney U test

² other includes IgM, nonsecretory or bclonal M-protein type

CTD – thalidomide, CVD – bortezomib, ISS – International Staging System, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Ig – immunoglobulin, LC – light chain, FLC – free light chains

60 days after the last bortezomib administration. The response was assessed according to the current International Myeloma Working Group criteria [13].

Thalidomide and bortezomib treatment toxicity were also analysed. Adverse events (AEs) were graded using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tab. 2. Treatment response for CTD and CVD in NDMM patients.

Treatment response, N (%)	CTD (N = 94)	CVD (N = 47)	p-value ¹
complete response	14 (14.9%)	4 (8.5%)	0.658
very good partial response	23 (24.5%)	11 (23.4%)	
partial response	20 (21.3%)	9 (19.1%)	
minimal response	4 (4.3%)	5 (10.6%)	
stable disease	5 (5.3%)	2 (4.3%)	
progressive disease	28 (29.8%)	16 (34.0%)	0.279
overall response rate (PR+)	57 (60.6%)	24 (51.1%)	

¹ p-value of Fisher’s exact test or Mann-Whitney U test
 CTD – thalidomide, CVD – bortezomib, NDMM – newly diagnosed multiple myeloma, PR – partial response

version 5.0 [14]. Safety was evaluated throughout the treatment and during the long-term follow-up.

Statistical methods

The patients’ characteristics were described using absolute and relative frequencies or median (minimum–maximum). For comparison of the treatment groups, Fisher’s exact test or Pearson’s chi-square test was adopted. OS, PFS, TTP and duration of response (DOR) were assessed using the Kaplan-Meier methodology. The log-rank test was used to estimate the statistical significance of the difference between the curves. P-values of less than 0.05 were considered statistically significant (all tests two-sided). Analysis was performed in the SPSS software and software R.

Results

Patients and treatment

Altogether, 95 patients were treated with CTD and 47 with CVD. The median age at diagnosis was 68 (range 51–85) in the CTD arm and 72 (range 60–90) in the CVD arm, the difference in age was statistically significant (p = 0.001). There were significantly more patients with Bence Jones (BJ) type myeloma in the CVD arm (27.7 vs. 9.5%) and more immunoglobulin A (IgA) myeloma patients in the CTD arm (27.4 vs. 7.5), p = 0.006. The proportion of other MM types, Durie Salmon (DS), International Staging System (ISS) stage or Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance

status was comparable in both groups. The median of administered treatment cycles was four (range one to ten) in the CTD arm and four (range one to thirteen) in the CVD arm. The median follow-up was significantly longer in the CTD arm (35.1 months (95% CI 0.2–95.9)) when compared to the CVD arm (25.1 months (95% CI 0.4–60.6), p = 0.004). The thalidomide dose was reduced due to toxicity in 33.7% (32/95) of the patients and the bortezomib dose in 25.5% (12/47) of the patients, respectively.

Response to treatment

Treatment response was evaluable in 99.2% (141/142) of the patients.

PR or better response (ORR) was achieved in 60.6% (57/94) of the patients in the CTD arm compared to 51.1% (24/47) in the CVD arm. This difference was not statistically significant (p = 0.279).

Complete response was achieved in 14.9% (14/94) of the patients in the CTD arm, compared to 8.5% (4/47) of the patients in the CVD arm. Very good PR was achieved in 24.5% (23/94) of the patients in the CTD arm, compared to 23.4% (11/47) of the patients in the CVD arm, PR in 21.3% (20/94) in the CTD arm, compared to 19.1% (9/47) in the CVD arm. In total, 29.8% (28/94) of the patients in the CTD arm and 34.0% (16/47) of the patients in the CVD arm progressed during the treatment or within 60 days after treatment withdrawal. There was no significant difference in treatment responses in both arms (p = 0.658). The

treatment responses are summarised in Tab. 2.

Survival intervals

The median PFS was 10.3 months (95% CI 7.4–13.2) in the CTD arm and 11.9 months (95% CI 8.8–15.0) in the CVD arm (p = 0.824); median DOR 20.2 months (95% CI 15.1–25.3) in the CTD arm and 17.0 months (95% CI 8.9–25.1) in the CVD arm (p = 0.522), median TTP 12.0 months (95% CI 7.6–16.3) in the CTD arm and 15.2 months (95% CI 11.3–19.1) in the CVD arm (p = 0.107). All the previously mentioned survival intervals were not significantly different between the treatment groups. The median OS was significantly longer in the CTD arm, 35.1 months (95% CI 23.9–46.3) compared to 25.4 months (95% CI 9.3–41.6) in the CVD arm (p = 0.027). The survival intervals are concluded in Fig. 1A–D.

Adverse events

Serious toxicity (grades 3 and 4 according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events criteria and polyneuropathy grade 2) was observed in 54.3% (77/142) of the patients. Serious toxicity in the CTD arm was experienced by 49.5% (47/95) of the patients and in 63.8% (30/47) of the patients in the CVD arm, respectively.

The most frequent non-haematologic adverse event was polyneuropathy. Polyneuropathy grade 1 occurred in 27.4% (26/95) of the patients in the CTD arm and in 6.4% (3/47) of the patients in the CVD arm, grade 2 occurred in 14.7% (14/95) of the patients in the CTD arm and in 17.0% (8/47) of the patients in the CVD arm. Grade 3 polyneuropathy was observed in 2.1% (2/95) of the patients in the CTD arm and in 2.1% (1/47) in the CVD arm, respectively. The incidence of polyneuropathy was significantly higher in the CTD arm (p = 0.015). There was no incidence of polyneuropathy grade 4 in both arms.

The second most frequent non-haematologic adverse event was constipation. The incidence of mild (grade 1–2) constipation was higher in the CTD arm (40.0% (38/95) vs. 17.0% (8/47), p = 0.012). Severe constipation occurred only in 2.1% (2/95) of the patients in the CTD arm.

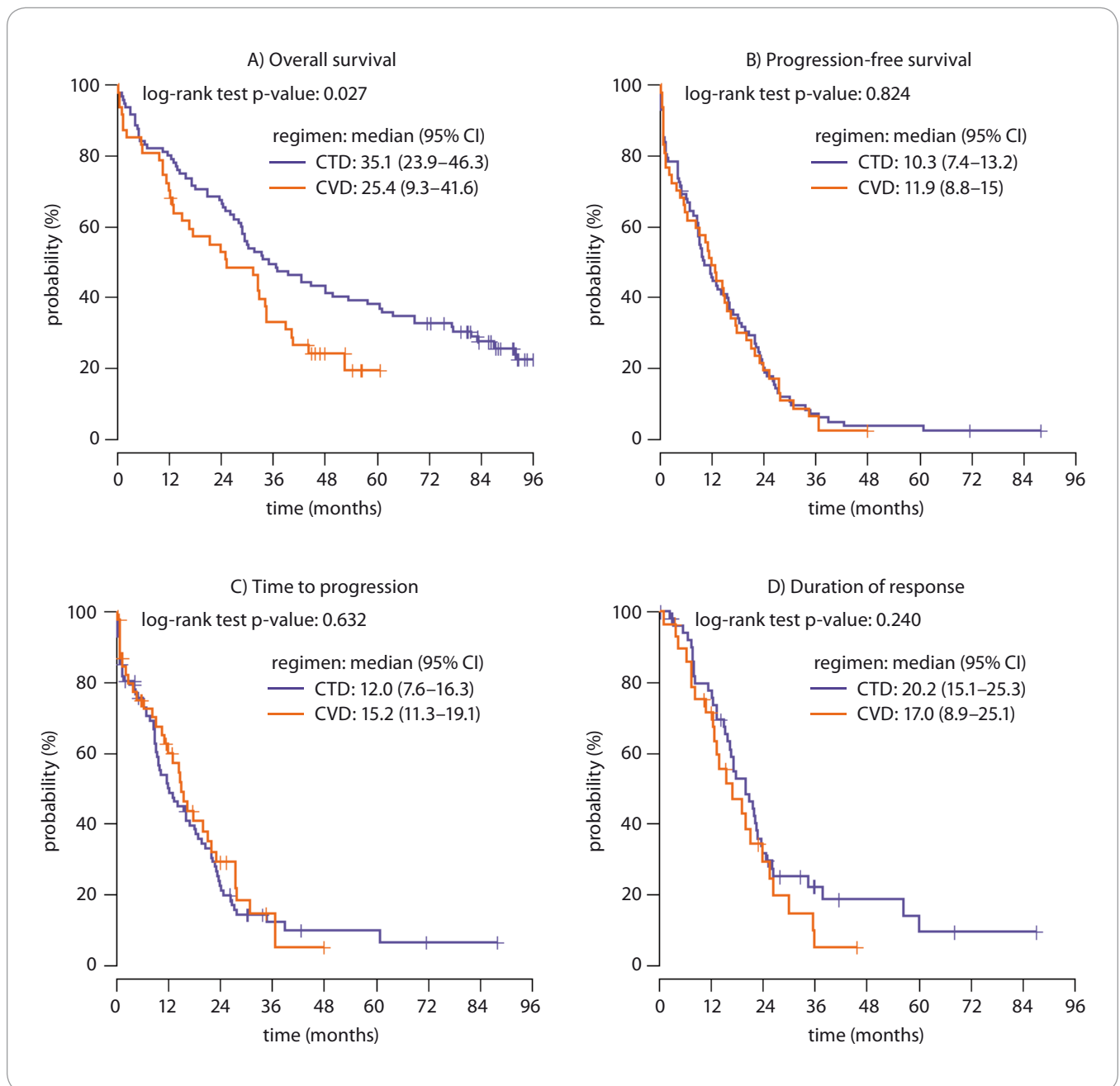


Fig. 1. Survival intervals in CTD and CVD groups (N = 142 treatment lines).

A. Overall survival in CTD and CVD treatment arms. B. Progression-free survival in CTD and CVD treatment arms. C. Time to progression in CTD and CVD treatment arms. D. Duration of response in CTD and CVD treatment arms.

CTD – thalidomide, CVD – bortezomib

The incidence of thromboembolic events was slightly higher in the CTD arm (8.4 vs. 4.2%), but the difference was not statistically significant ($p = 0.288$).

Haematologic AEs were more frequent in the CVD arm, but were mostly mild (grade 1–2).

The most frequent was mild anaemia (CVD 72.3% (34/47) vs. CTD 35.9%

(36/95), $p < 0.001$) and mild thrombocytopenia (CVD 51.1% (24/47) vs. CTD 9.5% (9/95), $p < 0.001$). The incidence of frequent or serious AEs is described in Tab. 3.

Dose reduction due to toxicity was necessary in 33.7% (32/95) of the patients in the CTD arm compared to 25.5% (12/47) of the patients in the CVD arm.

Due to uncontrollable toxicity, treatment was withdrawn in 24.2% (23/95) of the patients in the CTD arm compared to 10.6% (5/47) of the patients in the CVD arm.

Discussion

In the last two decades, we have experienced enormous improvement in the

Tab. 3. Adverse events in CTD and CVD treatment of newly diagnosed elderly multiple myeloma patients (N = 142 patients).

Adverse events ¹	CTD (N = 95)				CVD (N = 47)				p ²
	1	2	3	4	1	2	3	4	
neutropenia	12 (12.6)	15 (15.8)	9 (9.5)	2 (2.1)	6 (12.8)	6 (12.8)	4 (8.5)	3 (6.4)	0.774
infection	–	19 (20.0)	6 (6.3)	2 (2.1)	1 (2.1)	3 (6.4)	5 (10.6)	3 (6.4)	0.051
thrombosis/embolism	–	–	7 (7.4)	1 (1.1)	–	1 (2.1)	1 (2.1)	–	0.288
anemia	23 (24.2)	13 (13.7)	3 (3.2)	–	15 (31.9)	19 (40.4)	3 (6.4)	–	< 0.001
neuropathy	26 (27.4)	14 (14.7)	2 (2.1)	–	3 (6.4)	8 (17.0)	1 (2.1)	–	0.015
constipation	21 (22.1)	17 (17.9)	2 (2.1)	–	4 (8.5)	4 (8.5)	–	–	0.012
thrombocytopenia	6 (6.3)	3 (3.2)	–	1 (1.1)	22 (46.8)	2 (4.3)	–	1 (2.1)	< 0.001
anorexia	5 (5.3)	2 (2.1)	–	–	3 (6.4)	2 (4.3)	1 (2.1)	–	0.453
nausea	7 (7.4)	2 (2.1)	–	–	5 (10.6)	4 (8.5)	–	–	0.191
diarrhea	5 (5.3)	1 (1.1)	–	–	2 (4.3)	4 (8.5)	–	–	0.104

¹ Sorted by total frequency of grade ≥ 3; dash shown in case of zero frequency.

² p-value of Fisher’s exact test.

CTD – thalidomide, CVD – bortezomib

treatment of NDMM patients ineligible for ASCT [2]. Thalidomide-based regimens achieved a significant improvement of treatment results compared to conventional chemotherapy [4]. Bortezomib-based regimens showed better results and are therefore still the standard of care for NDMM patients in many countries [6–12]. Lenalidomide-based regimens can be an alternative [15], but it is not clear whether they are suitable for all transplant-ineligible NDMM patients, especially for those with high-risk cytogenetic aberrations [15,16]. Recent large randomised phase III trials showed that triplet regimens composed of bortezomib, lenalidomide and corticosteroids [17], or regimens with monoclonal antibodies can be much more effective [9]. However, this treatment is not yet widely available mostly for pharmaco-economical reasons. Therefore, bortezomib-based regimens are still the standard of care in many countries [18].

Our findings did not show any significant differences between treatment response, PFS, DOR and TTP in CVD and CTD regimens in transplant-ineligible NDMM patients. The OS results were even better in the CTD group.

Our results are surprising since data from a meta-analysis of six large Eu-

ropean randomised trials showed the superior effect of bortezomib over thalidomide. Patients treated with bortezomib-based combined protocols (bortezomib (Velcade®)-melphalan-prednisone – VMP) achieved a significantly better response rate (ORR 78 vs. 69%; p = 0.01), PFS rate (32.5 vs. 22.9 months; p = 0.001) and OS rate (79.7 vs. 45.1 months, p = 0.008) when compared to thalidomide-based treatment (melphalan-thalidomide-prednisone – MTP) [12].

Our CTD regimen treatment results are comparable to the Medical Research Council Myeloma IX randomised trial (ORR 63.8 vs. 60.6%; PFS 13.0 vs. 10.3 months) [10]. It is obvious that in randomised trials, the MPT regimen has similar results to the CTD regimen [4,10,19].

Our bortezomib treatment results are significantly worse than the VISTA trial results. In the VISTA trial, higher response rates (ORR 71 vs. 51%) and survival intervals (TTP 24.4 vs. 15.2 months) were achieved [6].

The main reason for the difference between our results and those achieved by VISTA seems to be the length of treatment. In the VISTA trial, bortezomib was administered twice a week, i.e. on days

1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 and 32 in cycles one to four; and weekly (day 1, 8, 22, 29) in cycles five to nine, so the treatment lasted 54 weeks. In our analysis, bortezomib was administered in a weekly dosing schedule, i.e. on days 1, 8, 15, 22, and the median of administered treatment cycles was four, which means only 16 weeks of treatment [6]. A similar situation was recorded in many other clinical trials [9,11,12,19], where the treatment was much longer than in our analysis. The length of our treatment was clearly affected by ‘stop rules’ in treatment, established by Czech health insurance at the time of our treatment. Currently, it is not customary to administer just four cycles of treatment in transplant-ineligible NDMM patients.

In previously mentioned clinical trials, bortezomib was administered twice a week (intensive), instead of weekly (non-intensive) in our analysis. However, this fact does not seem crucial for the difference in our results. The issue of an intensive or non-intensive dosing effect on treatment results was described in an analysis published by Bringen et al. [20]. The results of this analysis showed that the efficiency of an intensive and a weekly schedule is comparable. Grade 3–4 polyneuropathy was significantly

higher in patients with an intensive dosing schedule (28 vs. 8%; $p < 0.001$) and leads to dose reduction in 41% of the patients and treatment withdrawal in 15% of the patients. In the weekly-administration group, dose reduction was necessary in 17% of the patients and treatment was stopped in 5% of them. The cumulative dose of bortezomib was almost identical in both groups (39.4 vs. 40.1 mg/m²). Taken together, the cumulative dose has the main influence on efficiency but a higher frequency of bortezomib dosing correlates with higher toxicity. Toxicity, represented mainly by polyneuropathy leads to early dosing reduction or even treatment withdrawal [20].

We maintained a weekly bortezomib dosing schedule in all the patients in our analysis. As described above, the rationale for our dosing was better tolerance and a lower adverse event rate [20]. The bortezomib dose was reduced in 25% of the patients, and treatment was withdrawn in 10% of the patients due to toxicity, mostly represented by polyneuropathy. When compared with the previously mentioned analysis, we reduced the dosing or stopped treatment less frequently than in the intensive dosing schedule group. On the other hand, we reduced or stopped our treatment more frequently when compared to a once-a-week dosing schedule group, even in a lower number of treatment cycles (four vs. nine). We believe that early reduction was a key point of our feasible toxicity, lower than clinical trials [6,11,12,16,19,20].

Subcutaneous bortezomib administration is the next precaution in the prevention of treatment-related polyneuropathy. In a phase III clinical trial, patients with subcutaneous bortezomib administration had a significantly lower incidence of polyneuropathy when compared to those with intravenous administration. Treatment efficiency was not significantly different [21]. On the other hand, Czech authors did not prove these results in a large retrospective analysis [7]. Subcutaneous administration was not allowed at the time of our patients' treatment, so all our patients obtained intravenous administration of bortezomib.

According to the previously mentioned toxicity management, polyneuropathy in the CVD group was significantly lower when compared to the CTD group. On the other hand, serious polyneuropathy (grade 2 and higher) was comparable in both groups. Other significantly different AE rates between both groups were treatment-specific (i.e. constipation in the thalidomide group or mild thrombocytopenia in the bortezomib group). Serious (grade 3 and higher) haematologic or non-haematologic AEs were comparable between both groups.

In the phase II trial EVOLUTION, treatment with the CVD regimen achieved comparable results to the VMP regimen in the VISTA trial. ORR was very similar, 75% of the patients in the CVD arm achieved at least PR, compared to 71% of the patients treated with the VMP regimen in the VISTA trial. On the other hand, serious haematologic toxicities (grade 3 and greater) were lower in the cyclophosphamide regimens than in the oral melphalan regimens (neutropenia 30 vs. 40%; thrombocytopenia 12 vs. 35%; anaemia 0 vs. 19%) [6,22]. According to our experience, there is a higher patient treatment adherence to daily oral cyclophosphamide administration than to sequential pulse oral melphalan, especially when a single daily melphalan dose is divided into more tablets.

Taken together, we found the bortezomib treatment length as a major reason for the difference between our results and those of VISTA in treatment response and survival intervals. Other treatment-related factors, such as dosing schedule or other drugs in the treatment protocol, seem to have no influence in our results of treatment response and previously mentioned survival intervals.

In a meta-analysis of six large European trials, a clear OS benefit of bortezomib-based treatment was described. More surprising are our better OS results in the thalidomide-based group. Similarly to other survival intervals, short bortezomib treatment length is probably the most important factor for such results. Other reasons could be the differences in the patients' ages, since the

bortezomib group was significantly older.

Another possible reason for this treatment response or OS results may lie in the different representation of the free light chains (FLC) type of MM (BJ myeloma) in both treatment arms. The FLC type of MM is found approximately in 15% of all MM patients and it is connected to a worse prognosis in a new diagnosis [23,24] or in a relapse [25]. In the CVD arm, FLC-type myeloma was present almost twice as often as in the standard population of MM patients.

Another reason for the differences between our results may be the unselected and non-randomised population in our group of patients. It is important to mention that in our real-life analysis, 10% of the patients were found to have an ECOG status of 3–4 at the time of diagnosis. Those patients would be excluded from most clinical trials.

Conclusion

Our analysis showed that short treatment with bortezomib has comparable response rates, PFS, TTP and DOR intervals to thalidomide treatment. The OS interval was even better in the thalidomide group. According to the clinical trial results, better outcomes of bortezomib treatment can be expected only after longer administration.

Differences in age or different representation of the BJ type of MM between both groups are not likely to be a key factor influencing our results.

In short treatment, serious AE rates were also comparable. Careful toxicity management (i.e. non-intensive dosing or early bortezomib dose reduction) led to lower rates of serious neuropathy when compared to the clinical trials.

Our work is an important analysis of NDMM patients' treatment outside of clinical trials. It clearly shows that if we want to achieve bortezomib efficiency, similarly to clinical trials, it is necessary to use bortezomib treatment long-term. If not, similar results as in thalidomide-based regimens can be expected.

References

1. Brozova L, Jarkovsky J, Pour L et al. Asymptomatic and treatment-requiring multiple myeloma – data from the

- Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Klin Onkol* 2017; 30 (Suppl 2): 51–59. doi: 10.14735/amko20172551.
2. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5): 2516–2520. doi: 10.1182/blood-2007-10-116129.
 3. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341(21): 1565–1571. doi: 10.1056/NEJM199911183412102.
 4. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011; 118(5): 1239–1247. doi: 10.1182/blood-2011-03-341669.
 5. Palumbo A, Waage A, Hulin C et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica* 2013; 98(1): 87–94. doi: 10.3324/haematol.2012.067058.
 6. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359(9): 906–917. doi: 10.1056/NEJMoa0801479.
 7. Minarik J, Pavlicek P, Pour L et al. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015; 10(4): e0123866. doi: 10.1371/journal.pone.0123866.
 8. Usmani SZ, Crowley J, Hoering A et al. Improvement in long-term outcomes with successive total therapy trials for multiple myeloma: are patients now being cured? *Leukemia* 2012; 27(1): 226–232. doi: 10.1038/leu.2012.160.
 9. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018; 378(6): 518–528. doi: 10.1056/NEJMoa1714678.
 10. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011; 118(5): 1231–1238. doi: 10.1182/blood-2011-02-338665.
 11. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol* 2013; 31(26): 3279–3287. doi: 10.1200/JCO.2012.48.4626.
 12. Morabito F, Brighten S, Larocca A et al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: a retrospective case-matched study. *Am J Hematol* 2014; 89(4): 355–362. doi: 10.1002/ajh.23641.
 13. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 538–548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
 14. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. [online]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
 15. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 29–37. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0.
 16. Reece D, Song KW, Roland B et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009; 114(3): 522–525. doi: 10.1182/blood-2008-12-193458.
 17. Durie BG, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10068): 519–527. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
 18. Raab MS, Cavo M, Delforge M et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol* 2016; 175(1): 66–76. doi: 10.1111/bjh.14193.
 19. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 934–941. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70187-X.
 20. Bringhen S, Larocca A, Rossi D et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116(23): 4745–4753. doi: 10.1182/blood-2010-07-294983.
 21. Moreau P, Pylypenko H et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 431–440. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X.
 22. Kumar S, Flinn I, Richardson PG et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012; 119(19): 4375–4382. doi: 10.1182/blood-2011-11-395749.
 23. Rafea A, Malik MN, Abu Zar M et al. An overview of light chain multiple myeloma: clinical characteristics and rarities, management strategies, and disease monitoring. *Cureus* 2018; 10(8): e3148. doi: 10.7759/cureus.3148.
 24. Zhang JJ, Sun WJ, Huang ZX et al. Light chain multiple myeloma, clinic features, responses to therapy and survival in a long-term study. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 234. doi: 10.1186/1477-7819-12-234.
 25. Caillon H, Attal M, Avet-Loiseau H et al. Free light chain escape in multiple myeloma: an exceptional phenomenon. *Blood* 2016; 128(22): 4428. doi: 10.1182/blood.V128.22.4428.4428.

Společnost Merck Sharp & Dohme s.r.o. se stala partnerem
České onkologické společnosti ČLS JEP pro rok 2019.

Expression Analysis of the Long Non-Coding RNA LINC01433 in Lung Cancer

Analýza exprese dlouhé nekódující RNA LINC01433 u karcinomu plic

Niazi¹ Z.^{1,2}, Garazhian E.^{1,2}, Esfandi F.³, Hassani Z. M.^{3,4}, Taheri M.⁵, Ghafouri-Fard S.⁶

¹ Department of Basic Medical Sciences, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran

² Neyshabur Endemic Diseases Research Center, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran

³ Geniran Lab, Tehran, Iran

⁴ Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Life Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

⁵ Urogenital Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Department of Medical Genetics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Summary

Background: Lung cancer is one of the most fatal human cancers both in males and females. This type of cancer is categorized to different subtypes among them is non-small cell lung cancer (NSCLC). NSCLC accounts for about 80% of all cases. Long non-coding RNAs (lncRNAs) have been shown to influence the pathogenic course of lung cancer. However, the contribution of LINC01433 lncRNA in this type of cancer in Iranian patients is not clear. **Purpose:** In the current project, we evaluated expression of LINC01433 in 42 NSCLC samples and their paired non-tumoral tissues using quantitative real time polymerase chain reaction method. Samples were collected from patients admitted to Labbafinejad Hospital during 2016–2017. **Results:** There was no significant difference in the expression of LINC01433 between tumoral and non-tumoral tissues (expression ratio 0.67, $p = 0.42$). Expression of this lncRNA was not associated with any of clinical and demographic data including age, gender, smoking history, stage or cancer subtype. **Conclusion:** Based on the similar expression levels of this lncRNA between tumoral and non-tumoral tissues and lack of association between expression levels and clinical data, this lncRNA is not a possible contributor to lung cancer in Iranian patients. However, expression analysis of this lncRNA in larger sample sizes is needed to verify our results.

Key words

lung cancer – expression – long non-coding RNA

Souhrn

Východiska: Karcinom plic je jedním z nejfatálnějších karcinomů jak u mužů, tak u žen. Tento typ karcinomu je rozdělen do různých podtypů, k nimž patří nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). NSCLC představuje asi 80 % všech případů. Bylo prokázáno, že dlouhé nekódující RNA (long non-coding RNA – lncRNA) ovlivňují patogenezi karcinomu plic. Vliv lncRNA LINC01433 na tento typ karcinomu u iránských pacientů však není jednoznačný. **Cíl:** V tomto projektu jsme pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce v reálném čase vyhodnotili expresi LINC01433 ve 42 vzorcích NSCLC a jejich párových nenádorových tkáních. Vzorky byly odebrány od pacientů přijatých do nemocnice Labbafinejad v letech 2016–2017. **Výsledky:** Nebyl nalezen žádný významný rozdíl v expresi LINC01433 mezi nádorovými a nenádorovými tkáněmi (poměr exprese 0,67; $p = 0,42$). Expese této lncRNA nebyla spojena s žádnými klinickými a demografickými údaji vč. věku, pohlaví, historie kouření, stadia nebo podtypu karcinomu. **Závěr:** Na základě podobných hladin exprese této lncRNA mezi nádorovými a nenádorovými tkáněmi a chybějící asociace mezi hladinami exprese a klinickými údaji nemá tato lncRNA vliv na karcinom plic u iránských pacientů. K ověření našich výsledků je však nutná analýza exprese této lncRNA na větším vzorku pacientů.

Klíčová slova

karcinom plic – exprese – dlouhé nekódující RNA

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.



Mohammad Taheri, MD, PhD
Urogenital Stem Cell Research Center
Shahid Beheshti University of Medical Sciences
Bldg No. 2 SBUMS
Arabi Ave, Daneshjoo Blvd, Velenjak
Tehran, Iran
e-mail: mohammad_823@yahoo.com



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

Submitted/Obdrženo: 18. 6. 2019

Accepted/Přijato: 8. 8. 2019

doi: 10.14735/amko2019453

Introduction

Lung cancer is one of the most fatal human cancers accounting for the first cause of cancer-related mortality in male and the second one in female patients [1]. This type of cancer is categorized based on the histological features to non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer. The major types of NSCLC are adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and large cell carcinoma [2]. Based on the close relationship between cancer stage and overall survival [3], biomarkers for early diagnosis of lung cancer are needed. Expression profiling of tumoral tissues vs. non-tumoral tissues is expected to facilitate identification of such biomarkers. Long non-coding RNAs (lncRNAs) include a major part of human gene transcripts. Their participations in various cellular processes, for instance proliferation, metastasis and stem cell renewal, has potentiated them as diagnostic biomarkers in NSCLC [4]. We have recently reported dysregulation of some lncRNAs in NSCLC tissues of Iranian patients [5,6]. A previous study, which aimed at identification of lung-cancer-related lncRNAs, has detected alterations in lncRNA profile in the human bronchial epithelial cell line after transformation of cells by anti-benzo(a) pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide. Among the altered lncRNAs was the long intergenic non-protein coding RNA 1433 (LINC01433 or alternatively named LOC728228). This lncRNA has been up-regulated in transformed cells compared with control untransformed cells [7]. Its silencing has suppressed cell proliferation, induced cell-cycle arrest, inhibited cellular migration and repressed tumorigenic potential both *in vitro* and *in vivo*. Consequently, author suggested this lncRNA as an oncogenic lncRNA in

lung cancer [7]. A recent study has reported over-expression of LINC01433 in NSCLC samples compared with the normal non-tumoral tissues. Their *in vitro* experiments also verified the results of the previous study regarding the oncogenic role of this lncRNA [8]. Based on these studies, we aimed to confirm these results in Iranian NSCLC patients. Therefore, we designed the current investigation to compare expression of LINC01433 between tumoral and non-tumoral tissues from NSCLC patients.

Materials and Methods

Patients

Forty-two patients with NSCLC have been enrolled in the current study. Patients were referred to the Labbafnejad Hospital during 2016–2017. Tumoral and non-tumoral samples were gathered prior to radio/chemotherapy from each person. Informed consent forms were obtained from all study participants. The study protocol was approved by the local ethical committee.

Expression assays

Total RNA was isolated from tumoral and non-tumoral tissues using the TRIzol™ material (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Next, the quantity and quality of the extracted RNA was appraised using NanoDrop equipment (Thermo Scientific, USA). The ratio of absorbance at 260 nm and 280 nm was measured. The ratios between 1.8–2.0 were regarded as acceptable for further steps. The High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) was used for complementary DNA (cDNA) production. Approximately 500 ng – 1µg of RNA was reverse transcribed. Then, 20–40 ng of the synthesized cDNA was used for each reaction. Transcript levels

of LINC01433 were compared between tumoral and non-tumoral tissues in Real-Time PCR System. B2M was used as the endogenous control. Each run had a no template control (comprised of all polymerase chain reaction reagents and primers but no cDNA template) used as negative control. Moreover, a positive control was included in each run. All reactions were performed in duplicate. The nucleotide sequences of primers are shown in Tab. 1.

Statistical analysis

Transcript levels of LINC01433 were compared between tumoral and non-tumoral considering the efficiency values. The association between LINC01433 expression and clinicopathologic data was appraised using Chi-square test. Statistical analyses were executed in SPSS Statistics version 18 (Chicago, IL, USA).

Results

General data of patients

General information of patients is summarized in Tab. 2.

Expression assay

There was no significant difference in the expression of LINC01433 between tumoral and non-tumoral tissues (expression ratio 0.67, p = 0.42). Expression of this lncRNA was not associated with any

Tab. 1. The sequences of primers used for assessment of LINC01433 levels.

Primer	Sequence	Product size (bp)
B2M F	AGATGAGTATGCCTGCCGTG	105
B2M R	GCGGCATCTTCAAACCTCCA	
LINC01433 F	AGACAGTAGCAGCCACCTTC	123
LINC01433 R	AACAACCGCTAGTGATGAC	

Tab. 2. General information of patients.

Parameters	Values
age	57 ± 8.78 (37–80)
gender	male 73.8%
	female 26.2%
stage	I 19%
	II 38.1%
	III 42.9%
smoking	yes 83.3%
	no 16.7%
subtype	adeno-carcinoma 57.1%
	squamous cell carcinoma 42.9%

of clinical and demographic data including age, gender, smoking history, stage or cancer subtype. Tab. 3 shows the results of association analysis between expression levels of LINC01433 and patients' characteristics.

Discussion

LncRNAs have been regarded as crucial regulators of cell survival and apoptosis in different tissues such as lung tissue. Among lncRNAs with putative roles in lung carcinogenesis are long intergenic RNAs. Zhao et al. reported significant up-regulation of LINC00152, LINC00691 and LINC00578 in lung cancer tissues. They also demonstrated down-regulation of LINC00668, LINC00710 and LINC00607 in these tissues compared with paired non-tumoral tissues [9]. Another long intergenic RNA with possible participation of lung carcinogenesis has been LINC01433. Two independent groups have demonstrated oncogenic roles of this lncRNAs via *in vitro* assays [7,8]. Moreover, the results of *in vivo* experiments support such role in animal models [7]. LINC01433 up-regulation in cancer cell lines has enhanced cell proliferation, migration, and invasion, and induced epithelial-mesenchymal transition [8]. Based on these studies, we supposed that expression of LINC01433 would be higher in tumoral tissues obtained from Iranian NSCLC patients as well. However, expression assays indicated similar expression levels of this lncRNAs between tumoral and non-tumoral tissues of these patients. The discrepancy between our results and the results of Qian et al. study [8] might be due to different origin of included patients and their dissimilar genetic background. Consequently, we propose conduction of expression assays in samples from different ethnic groups to unravel whether genetic/environmental factors contribute in dysregulation of expression of this lncRNA. Similar to our results, Qian et al. did not report any association between expression of LINC01433 and any of clinical data including tumor size, lymph node metastasis and clinical stage [8], which reduces the possibility of participa-

Tab. 3. The results of association analysis between expression levels of LINC01433 and patients' characteristics.

Parameters	LINC01433 up-regulation	LINC01433 down-regulation	p-value
age			
> 60	8 (36.4%)	14 (63.6%)	0.8
≤ 60	8 (40%)	12 (60%)	
gender			
female	12 (38.7%)	19 (61.3%)	0.89
male	4 (36.4%)	7 (63.6%)	
smoking			
yes	14 (40%)	21 (60%)	0.69
no	2 (28.6%)	5 (71.4%)	
stage			
I	1 (12.5%)	7 (87.5%)	0.2
II	8 (50%)	8 (50%)	
III	7 (38.9%)	11 (61.1%)	
subtype			
adenocarcinoma	9 (37.5%)	15 (62.5%)	0.93
squamous cell carcinoma	7 (38.9%)	11 (61.1%)	

tion of this lncRNA in the pathogenesis of lung cancer. However, Qian et al. reported association between expression of LINC01433 and smoking history [8], which was not revealed in our study.

In brief, our study did not verify the over-expression of LINC01433 in NSCLC Iranian patients despite the reported oncogenic role of this lncRNA. In our recent study of assessment of OIP5-AS1 expression in lung cancer tissues, we also reported down-regulation of this lncRNA [5], despite the reported oncogenic role of OIP5-AS1 in other studies [10]. Such results necessitate assessment of expression profile of genes in each ethnic group and potentiate the contribution of genetic/environmental factors in regulation of gene expression in tumoral tissues. Consequently, this note should be considered in adoption of transcript biomarkers for detection of cancer.

References

1. Mao Y, Yang D, He J et al. Epidemiology of lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25(3): 439–445. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.001.

- Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K et al. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Dis* 2013; 5 (Suppl 4): S389–S396. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.10.
- Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(7): 792–801. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a7716e.
- Lu T, Wang YY, Chen D et al. Potential clinical application of lncRNAs in non-small cell lung cancer. *Oncotargets Ther* 2018; 11: 8045–8052. doi: 10.2147/Ott.S178431.
- Esfandi F, Kholghi Oskoei V, Taheri F et al. Expression analysis of OIP5-AS1 in non-small cell lung cancer. *Klin Onkol* 2018; 31(4): 260–263. doi: 10.14735/amko2018260.
- Esfandi F, Taheri M, Omrani MD et al. Expression of long non-coding RNAs (lncRNAs) has been dysregulated in non-small cell lung cancer tissues. *BMC cancer* 2019; 19(1): 222. doi: 10.1186/s12885-019-5435-5.
- Hu G, Yang T, Zheng J et al. Functional role and mechanism of lncRNA LOC728228 in malignant 16HBE cells transformed by anti-benzopyrene-trans-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide. *Mol Carcinog* 2015; 54 (Suppl 1): 192–204. doi:10.1002/mc.22314.
- Qian B, Wang X, Mao C et al. Long non-coding RNA linc01433 promotes migration and invasion in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2018; 9(5): 589–597. doi: 10.1111/1759-7714.12623.
- Zhao B, Xu H, Ai X et al. Expression profiles of long non-coding RNAs in lung adenocarcinoma. *Oncotargets Ther* 2018; 11: 5383–5390. doi:10.2147/OTT.S167633.
- Wang M, Sun X, Yang Y et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 promotes proliferation of lung cancer cells and leads to poor prognosis by targeting miR-378a-3p. *Thorac Cancer* 2018; 9(8): 939–949. doi: 10.1111/1759-7714.12767.

Vzácný nález hereditární zátěže u mladé pacientky s hyperkalcemickým malobuněčným karcinomem hrdla dělohy

Rare Hereditary Burden associated with a Hypercalcemic Small-Cell Carcinoma of Cervix in a Young Female Patient

Hruška L.¹, Sirák I.¹, Laco J.², Fridrichová P.³, Nosková H.⁴, Slabý O.⁴, Pál K.⁴, Bočková V.¹, Hodek M.¹, Petera J.¹

¹ Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

² Fingerlandův ústav patologie, FN Hradec Králové

³ Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové

⁴ CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

Souhrn

Východiska: Nádorová onemocnění jsou ve většině případů multifaktoriální etiologie, na jejich vzniku se podílejí jak faktory vnějšího, tak vnitřního prostředí. Hereditární nádorové syndromy jsou převážně autozomálně dominantně dědičná onemocnění, s neúplnou, nicméně velmi vysokou penetrancí. **Případ:** Osmnáctiletá pacientka, virgo, přichází v červnu 2018 k ošetřujícímu gynekologovi pro metroragii. Magnetická rezonance pánve odhalí tumor velikosti 80 × 90 × 80 mm vycházející z oblasti děložního hrdla. Histologicky je potvrzen velmi vzácný, tzv. hyperkalcemický typ malobuněčného karcinomu děložního hrdla. Došetření germinálního exomu odhalilo patogenní variantu genů *PALB2* a *BRCA2* s doporučením podrobného vyšetření cestou lékařské genetiky. **Závěr:** Klinické zkušenosti s tímto typem nádoru jsou velmi omezené, ale nacházejí průnik v několika aspektech – gynekologické malobuněčné karcinomy jsou velice vzácná agresivní onemocnění s velmi špatnou prognózou, postihující převážně mladé ženy. Nejčastěji vycházejí z vaječníků, na tato onemocnění je relativně nejvíce dat, ale jsou popsány i případy lokalizace na cervixu, endometriu, v pochvě i vulvě. Jedná se o extrémně vzácný případ nádorového onemocnění, což dokumentuje i nedostatek klinických dat a popsaných kazuistik z celého světa, v našem případě spojeného s velmi málo pravděpodobnou genetickou mutační náloží, kterou pacientka získala od svých rodičů. Vzhledem k této zkušenosti doporučujeme při podobném nálezu pečlivě odebrat rodinou anamnézu a zvážit genetické testování.

Klíčová slova

hereditární nádorové syndromy – *PALB2*, *BRCA2* mutace – celoexomové sekvenování – malobuněčný karcinom, hyperkalcemický typ – vzácný tumor děložního hrdla

Práce byla podpořena MZ ČR, grantem 16-33209A a výzkumným programem Univerzity Karlovy Progres Q40/06.

This work was supported by MH CR grant 16-33209A and research program of Charles University Progress Q40/06.

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. Libor Hruška
Klinika onkologie a radioterapie
FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: libor.hruska@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 6. 2019

Přijato/Accepted: 9. 9. 2019

doi: 10.14735/amko2019456

Summary

Background: Oncological diseases have, in most cases, a multifactorial etiology, composed of a combination of external and internal environmental factors. Hereditary tumorous syndromes are mostly autosomal dominant diseases with incomplete but very high penetrance. **Observation:** The patient, an 18-year-old virgin female, consulted a gynecologist in June 2018 because of metrorrhagia. Magnetic resonance imaging revealed a cervical tumor with the dimensions 80 × 90 × 80 mm. Histological analysis confirmed the presence of a very rare hypercalcemic type of small-cell carcinoma of the cervix. Further investigation of the germinal exome of the patient showed pathological variations in genes *PALB2* and *BRCA2*, presented with recommendation of detailed examination by medical genetics. **Conclusion:** Clinical experience with this type of tumor is very limited, but it still comes with some useful outcome. Small cell carcinomas of the gynecologic tract are very rare, aggressive diseases, with very poor prognosis, affecting mainly young women. Their origin is most often the ovaries, based on most clinical data, but these tumor also localize to the endometrium, cervix, vagina and vulva. It is an extremely rare type of cancer, for which clinical data is scant due to the extremely low number of reported cases. In this patient, the carcinoma had an unusual genetical mutation burden, which she inherited from her parents. In the light of these findings, we recommend that patients suspected of having a small-cell of the gynecologic tract provide a detailed family history, and that genetic testing be considered in similar cases.

Key words

hereditary neoplastic syndromes – *PALB2*, *BRCA2* mutation – whole exome sequencing – small-cell carcinoma, hypercalcemic type – rare cervical cancer

Úvod

Nádorová onemocnění jsou ve většině případů multifaktoriální etiologie a na jejich vzniku se podílejí jak faktory vnějšího, tak vnitřního prostředí. Velká většina nádorů vzniká jako náhodný proces, jen asi 5–10 % vzniká na základě vrozené dědičné dispozice [1,2].

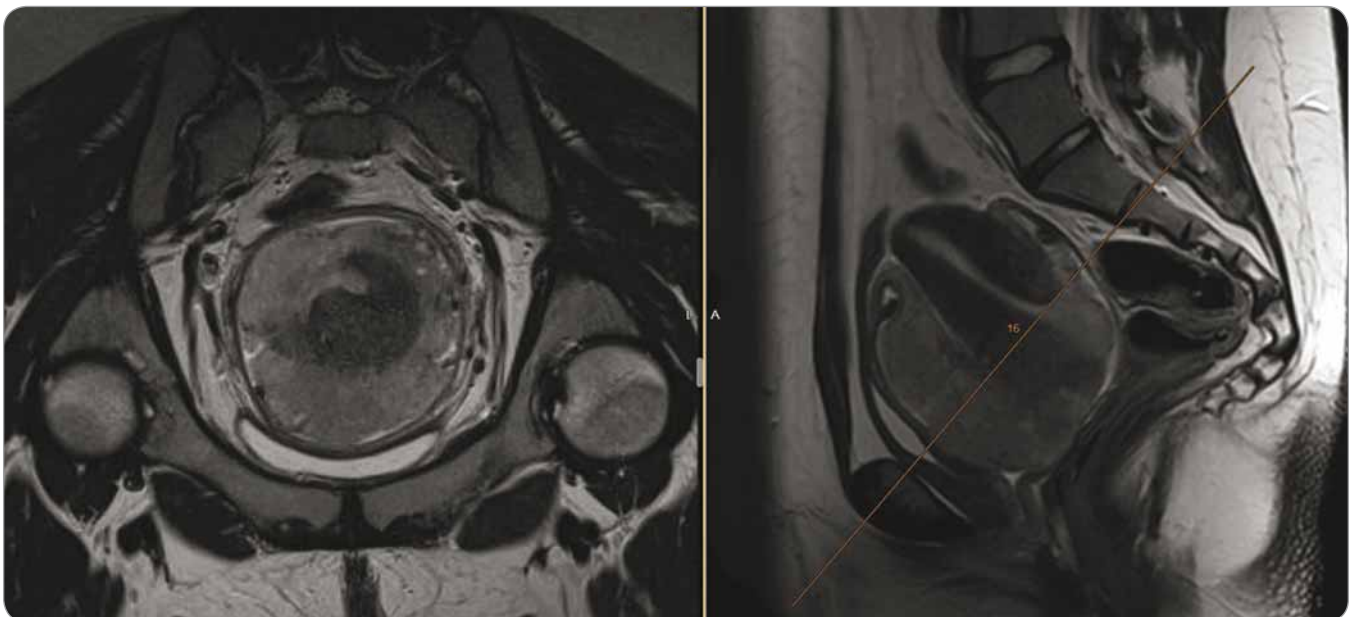
Hereditární nádorové syndromy jsou převážně autozomálně dominantně dědičná onemocnění s neúplnou, nicméně velmi vysokou penetrancí. Podle Knudsonovy teorie germinální mutace v příslušném genu vytvářejí první zásah, což zvýší náchylnost jedince k nádoru,

jelikož nyní stačí pouze jedna somatická mutace k vyřazení obou alel příslušného genu, a buňka tak získává selekční výhodu. Charakteristický je přenos mutace bez rozdílu pohlaví, klinické projevy se mohou u jednotlivých pohlaví lišit, a ne každý nositel musí onemocnět, avšak riziko onemocnění je u takového jedince větší než u normální populace. Pro tyto nádory je typický opakovaný výskyt určitého nádorového onemocnění v rodině, nízký věk při diagnóze (často méně než 35 let) a vícenásobný či opakovaný výskyt nádorového onemocnění u téže osoby.

V různých rodinách se mohou vyskytovat a přenášet různé typy mutací. Pokud je mutace ve vysoce penetrantním genu prokázána, je v dnešní době možné nechat testovat všechny příbuzné v riziku na přítomnost, resp. nosičství stejné mutace. Díky tomuto postupu je možné u dalších členů vybrané rodiny odhalit vyšší riziko nádorového onemocnění a časně zahájit opatření, ať charakteru dispenzárního, či charakteru specifických preventivních výkonů.

Kazuistika

Osmnáctiletá pacientka, virgo, přichází v červnu 2018 k ošetřujícímu gyneko-



Obr. 1. Magnetická rezonance pánve odhalující tumor velikosti 80 × 90 × 80 mm, vycházející z oblasti děložního hrdla, *de facto* obdávající dělohu, vyplňující pochvu, naléhající na močový měchýř a rektum (bez zřetelné invaze), lymfadenopatie presakrálně (30 × 15 × 15 mm) a bilaterálně parailicky (28 × 21 × 40 mm).



Obr. 2. Snímek magnetické rezonance po radioterapii, graficky potvrzená parciální regrese nálezu na děloze i uzlinách.

logovi pro metroragii. Ten při vyšetření nalézá tumor v oblasti děložního hrdla, provede komplexní vyšetření vč. biopsie a posléze odesílá nemocnou na indikační seminář do vyššího pracoviště. Magnetická rezonance (magnetic resonance imaging – MRI) pánve odhalí tumor velikosti 80 × 90 × 80 mm vycházející z oblasti děložního hrdla, *de facto* obdávající dělohu (obr. 1), vyplňující pochvu, naléhající na močový měchýř a rektum (bez zřetelné invaze). Současně je na MRI přítomna lymfadenopatie presakrálně (30 × 15 × 15 mm) a bilaterálně parailicky (28 × 21 × 40 mm). Z druhého čtení biopsie ve Fingerlandově ústavu patologie FN Hradec Králové je potvrzen velmi vzácný, tzv. hyperkalcemický typ malobuněčného karcinomu děložního hrdla, se ztrátou exprese *SMARCA4*.

Při explorativní laparotomii v červenci 2018 se daří pouze odstranění zvětšených uzlin s histologicky identickým nálezem hyperkalcemického malobuněčného nádoru, radikální výkon R0 se zachováním močového měchýře není možný a nemocná je cestou multidisciplinárního týmu ihned indikována k chemoterapii. Při absenci jakýchkoliv léčebných doporučení je v 1. linii zvolen režim cisplatina/etoposid à 4 týdny se zajištěním faktor stimuluji granulocytární kolonie (G-CSF) na 5 dní, s pravidelnou MRI pánve před každým dalším cyklem pro sledování léčebné odpovědi. První dva cykly zvládla pacientka zcela bez obtíží, avšak na kontrolní MRI před třetím cyklem v září 2018 byla zjiš-

těna progrese nálezu na děloze o velikosti 98 × 80 × 75 mm s infiltrací obou parametrií, stěny močového měchýře a přední stěny rekta. Na výpočetní tomografii (computed tomography – CT) trupu vzdálená diseminace nebyla jednoznačně prokázána, až na sporné drobnoložiskové postižení obou plic do 5 mm. Pro chemorezistenci onemocnění byla pacientka konzultována onkogynekologickým týmem VFN v Praze, kde byla potvrzena definitivní inoperabilita nálezu.

Vzhledem ke gynekologickému krváčení a zhoršení mikčních potíží pacientka podstoupila paliativní radioterapii pánve a retroperitonea do 45 Gy ve 25 frakcích, s následným boostem na oblast tumoru do celkové dávky 59,4 Gy ve 33 frakcích. Radioterapii pacientka zvládla bez komplikací s klinickou úlevou od potíží. Graficky byla potvrzena parciální regrese nálezu na děloze i uzlinách (obr. 2).

Současně s radioterapií byly vzorek nádoru i krev pacientky odeslány k vyšetření somatického i germinálního exomu metodou celoexomového sekvenování (whole exome sequencing – WES) cestou výzkumného centra CEITEC Masarykovy univerzity v Brně. Bohužel pro pacientku nález vyšetření somatického exomu neodhalil žádnou známou mutaci vhodnou k efektivní cílené terapii. Současně byla prokázána nízká nádorová mutační nálož, což neumožnilo pacientku zařadit do specifického léčebného programu s anti-PD1 terapií ni-

volumabem (Bristol-Myers Squibb, NY, USA). Žádost o schválení nivolumabu nad rámec pojištění byla pojišťovnou zamítnuta pro nedostatek důkazů o efektivitě léčby v této indikaci. Došetření germinálního exomu odhalilo patogenní variantu genů *PALB2* a *BRCA2* s doporučením k podrobnému vyšetření cestou lékařské genetiky.

V lednu 2019 byla pacientka přijata pro celkové zhoršení stavu, dušnost, teploty, nechutenství a bolesti. Doplněné CT hlavy vyloučilo organické postižení. Na CT trupu byla sice potvrzena parciální regrese nádoru v pánvi, došlo ale k masivní systémové progresi onemocnění se zvětšenými uzlinami na krku a v mediastinu, mnohočetným ložiskovým postižením plic a pleury s oboustranným fluidothoraxem, vícečetným ložiskovým postižením jater (největší 52 × 36 mm), postižením omenta s měkkotkáňovými masami (největší 72 × 56 mm) a ascitem (obr. 3). Pacientka byla indikována k pokusu o 2. linii paliativní chemoterapie, které se již bohužel nedočkala, a umírá na rychlou progresi základního onemocnění.

Histopatologie

Malobuněčný karcinom hyperkalcemického typu je velmi vzácný a velmi agresivní typ maligního nádoru, který v rámci orgánů ženského pohlavního traktu postihuje nejčastěji ovarium. Vyskytuje se u mladých žen (průměrný věk 23 let) a u přibližně dvou třetin nemocných lze prokázat paraneoplastickou hy-



Obr. 3. Snímek výpočetní tomografie trupu s potvrzenou parciální regresí nádoru v pánvi, nicméně masivní systémovou progresí onemocnění se zvětšenými uzlinami na krku a v mediastinu, mnohočetným ložiskovým postižením plic a pleury s oboustranným fluidothoraxem, vícečetným ložiskovým postižením jater (největší 52 × 36 mm), postižením omenta s měkkotkáňovými masami (největší 72 × 56 mm) a ascitem.

perkalciemii. Je důležité zmínit, že tento nádor nemá žádný vztah k malobuněčným karcinomům neuroendokrinního typu vyskytujícím se v jiných orgánech, např. v plicích.

Makroskopicky bývá nádor většinou objemný, na řezu solidní struktury, šedobílé barvy, často s ložisky nekrotických a krvácení. Mikroskopicky nádor sestává ze solidně či méně často folikulárně rostoucích atypických buněk s hyperchromními jádry. Variabilní část nádorové populace bývá navíc tvořena objemnými buňkami s vezikulárními jádry s jadérky a s eozinofilní cytoplazmou, někdy až rhabdoidního vzhledu. Pokud tyto buňky převažují, hovoří někteří autoři o tzv. velkobuněčné variantě. Typická je vysoká mitotická a proliferační aktivita. Imunohistochemický profil nádoru je relativně nespecifický. Je popisována variabilní exprese cytokeratinů (CK), epitelálního membránového antigenu, CD10, WT-1 a calretininu. Recentně byla jako důležitý diagnostický znak identifikována ztráta jaderné exprese markeru *SMARCA4* (též *BRG-1*), kterou lze zjistit imunohistochemicky. Diferenciálně diagnosticky je z mikroskopického hlediska nutné pomocí imunohistochemie odlišit zejména juvenilní typ nádoru z buněk

granulózy, který má odlišnou léčbu a prognózu.

V prezentovaném případě byla diagnóza malobuněčného karcinomu hyperkalciemického typu stanovena na základě mikroskopického vzhledu nádoru v základním barvení hematoxylinem a eozinem (obr. 4) a na základě výsledku imunohistochemického vyšetření, při kterém byla zjištěna variabilní pozitivita CK, CK18, vimentinu, GATA3 a p16. Expres *SMARCB1* (též *INI-1*) byla zachována. Diagnosticky nepřínosnější však byl průkaz ztráty exprese *SMARCA4* (obr. 5).

Genetické vyšetření

Ve snaze odhalit mutaci pro případnou cílenou terapii byl odeslán vzorek nádoru a krve k WES. Exom je část genomu tvořená exony neboli sekvencemi, které vytvářejí mediátorovou RNA (mRNA) po vystřížení intronů [3]. Exom lidského genomu je tvořen asi 180 000 exony, což je asi 1 % celkového genomu. I když exom tvoří velice malou část celkového genomu, mutace v něm jsou dle současných odhadů zodpovědné až za 85 % nemocí podmíněných mutacemi. Sekvenování exomu je metoda pro analýzu genomu, která využívá sekve-

nační technologii pro selektivní detekci exomu v kódujících oblastech lidského genomu [4]. Následuje obohacení cílových fragmentů a vysokokapacitní sekvenování. Prostřednictvím této metody lze získat genetické informace pouze z exomových oblastí, což výrazně zvyšuje účinnost výzkumu protein kódujících oblastí lidského genomu a značně snižuje finanční náklady.

Celoexomové sekvenování bylo provedeno za použití soupravy TruSeq DNA Exome Kit, sekvenační kazety NextSeq 500/550 Mid Output Kit a sekvenátoru NextSeq 500 (vše Illumina, CA, USA). Vstupním materiálem pro vyšetření zárodečného exomu bylo 400 ng DNA izolované z leukocytů periferní krve a pro vyšetření nádorového exomu bylo použito 400 ng DNA izolované z parafinového bloku s vysokým obsahem nádorových buněk. Sekvenování bylo provedeno s vysokým pokrytím, kdy více než 85 % vychytávaných oblastí bylo pokryto alespoň 20krát. Vyšetření nádorového exomu odhalilo variantu ve *FGFR3* c.586C>T/p.R196C (NM_000142, exon 5), která se v tumoru vyskytovala s relativně nízkou frekvencí (7 %). Varianta je popsána pouze v databázích dbSNP a COSMIC, kde byla iden-

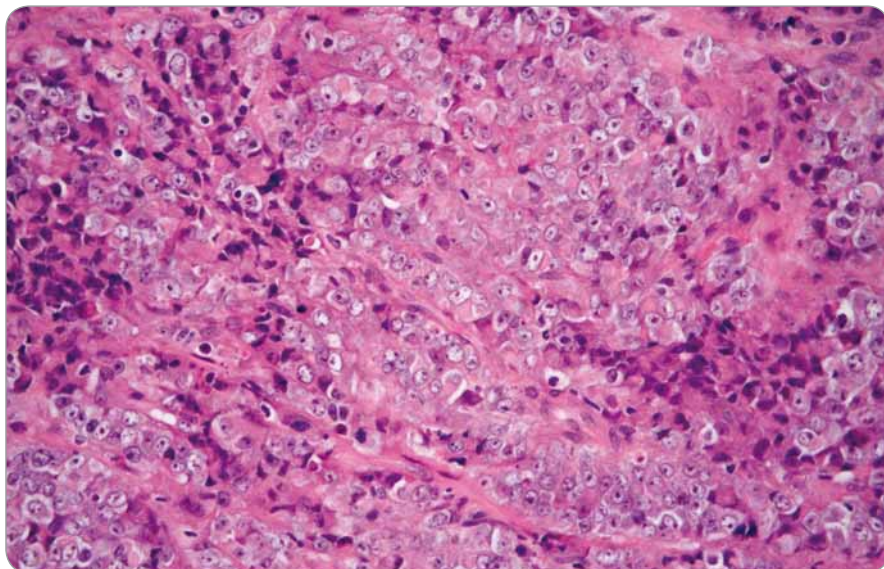
tifikována u pacienta s maligním melanomem. Bližší popis varianty či její efekt na funkci proteinu FGFR3 není znám a je možné jej pouze predikovat za pomoci příslušných programů. Mutační nálož (počet nesynonymních mutací na 1 Mb DNA) tumoru byla nízká – 4 mutace/Mb. Vyšetřením zárodečného exomu byla u pacientky nalezena mutace v *BRCA2* c.8350C>T/p.R2784W (NM_000059, exon 19) a v *PALB2* c.509_510del/p.R170fs (NM_024675, exon 4). Obě tyto mutace jsou v databázích popisovány jako patogenní (*PALB2*) nebo pravděpodobně patogenní (*BRCA2*), způsobující nádory prsu a/nebo ovarií.

BRCA2

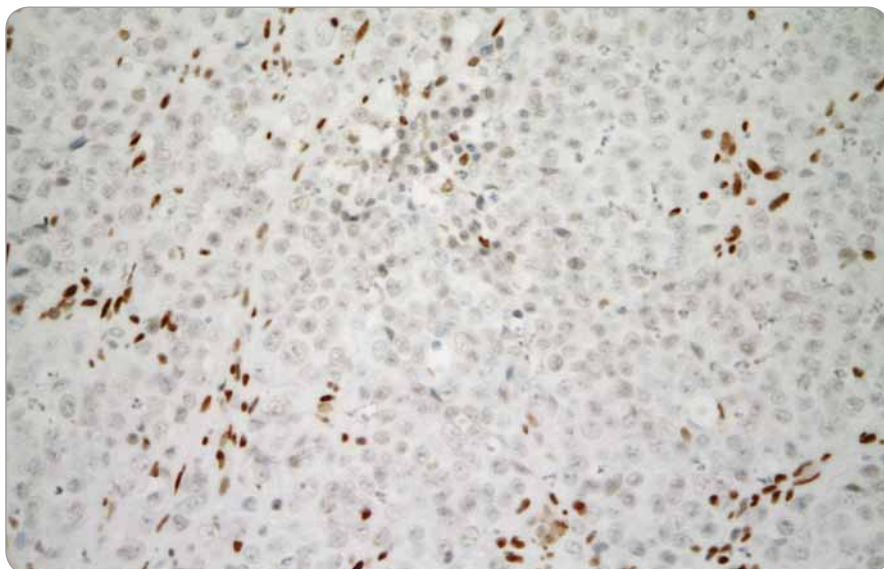
Jedná se o tumor supresorový gen, spolu s *BRCA1* se produkty těchto genů účastní kontroly buněčného cyklu a oprav poškozené DNA [5]. *BRCA2* je lokalizován na chromozomu 13q. Produktem je polypeptid pBRCA2. Na poškození DNA zareaguje produkt genu *ATM*. Proteinkináza *ATM* spustí fosforylační kaskádu, během níž se fosforyluje protein pBRCA1. Ten následně interaguje s proteinem pRAD51, který se účastní oprav dvouřetězcových zlomů DNA procesem homologní rekombinace. Protein pBRCA2 také interaguje s tímto komplexem. Jeho úlohou je transportovat pRAD51 do místa poškození. *BRCA* mutace jsou typickým podkladem pro hereditární nádorové syndromy, např. HBC (hereditary breast cancer syndrome) a HBOC (hereditary breast/ovarian cancer syndrome). Riziko vzniku nádorů je u nositelek mutací celoživotně velmi vysoké, pro *BRCA2* je celoživotní kumulativní riziko 45–85 % pro nádory prsu a 17–37 % pro nádory ovarií. Nosiči *BRCA2* mutace mají mírně až středně zvýšené riziko vzniku nádorů prostaty, tlustého střeva, žaludku, pankreatu, žlučníku a žlučových cest, maligního melanomu.

PALB2

Produktem mutace je vadný protein *PALB2*, který je součástí rozsáhlého endogenního multiproteinového komplexu, který se spolu s proteiny *BRCA2* a *RAD51C* podílí na reparačních pochodech DNA [6]. Poškození této dráhy pak vede k akumulaci alterací



Obr. 4. Malobuněčný karcinom hyperkalcemického typu. Nádor sestává z objemných buněk s vezikulárními jádry s dobře patrnými jadérky a s bohatou eozinofilní cytoplazmou. Jedná se o tzv. velkobuněčnou, příp. rhabdoidní variantu tohoto nádoru (hematoxylin-eozin, původní zvětšení 400×).



Obr. 5. Malobuněčný karcinom hyperkalcemického typu. Nádorové buňky jsou negativní při průkazu SMARCA4. Hnědé zbarvení jader nenádorových fibroblastů a zánětlivých buněk lze využít jako pozitivní vnitřní kontrolu (imunohistochemie, původní zvětšení 400×).

DNA. *PALB2* mutace je asociována s vyšším rizikem nádorů, u žen zejména prsu, ale také pankreatu. U bialelické mutace vzniká autozomálně recesivní onemocnění Fanconiho anemie typ N s výskytem vrozených vad a s vysokým rizikem solidních nádorů i hematologických malignit.

Vzhledem k vysoké pravděpodobnosti familiárního původu mutací bylo pa-

cientce i rodině pacientky doporučeno genetické vyšetření. U matky pacientky (rok narození 1971) byla prokázána mutace c.8350C>T v *BRCA2* genu v heterozygotním stavu. U otce pacientky (rok narození 1968) byla prokázána mutace c.509_510delGA v *PALB2* genu v heterozygotním stavu. U bratra nemocné (rok narození 1996) byla prokázána familiární heterozygotní mutace *PALB2* zdě-

děná po otci. Pacientka zdědila heterozygotní mutaci v *BRCA2* genu od matky a současně heterozygotní mutaci v *PALB2* genu od otce. Tato velmi málo pravděpodobná mutační nálož s familiárním výskytem nejspíše svým charakterem zapříčinila extrémně vzácný typ malignity v tak nízkém věku.

Diskuze

U pacientů s hereditárními nádorovými syndromy máme v dnešní době zavedený systém preventivních opatření [7]. Rozeberme si detailněji prevenci u hereditárních syndromů nádorů prsu a ovarií, které se nejvíce pojí s *BRCA* či *PALB2* mutacemi. Primární prevence spočívá v preventivních chirurgických zákrocích, např. preventivní mastektomii a preventivní adnexektomii, které riziko onemocnění snižují na 1–5 %. Dále spoléháme na sekundární prevenci, kam řadíme např. samovyšetřování prsou každý měsíc po skončení menstruace od 20 let, kontroly prsou lékařem každoročně od 20 let, kontroly prsou ultrazvukem ročně od 20 let, od 25 let po půl roce, MRI prsů po roce od 25 let, od 35 let kontroly prsou mamograficky každoročně, gynekologické kontroly vč. vaginálního ultrazvuku a markeru CA125 od 20 do 30 let každoročně, později každého půl roku, mezi další vhodná vyšetření patří vyšetření okultního krvácení ve stolici od 40 let každoročně, koloskopie, gastrokopie od 45 let po 3 letech, ultrazvuk břišních orgánů, kožní kontroly, kontroly prsou u mužů a kontroly prostaty (od 45 let) každoročně, vhodné je i doplnění nádorových markerů CA125, CEA, CA15-3 každoročně. Při pohledu na věkové hranice jednotlivých opatření je zřejmé, že cílová skupina je sledována nejdříve od 20 let. Z toho plyne, že i kdyby se v rodině naší pacientky předpokládala hereditární nádorový syndrom, stejně by kvůli nízkému věku nestihla genetické testování a preventivní vyšetření. Avšak díky pohotovému genetickému vyšetření může být její nejbližší rodina zařazena do preventivního programu a dále sledována.

Dalším bodem k zamyšlení je fakt, proč nebyl při WES zjištěn hypermutovaný nádorový proces, když v reparaci DNA hrají důležitou roli mutace *BRCA2* i *PALB2*, při kterých by se dal předpokládat výskyt

dalších chyb v genetickém zápisu. Což otevírá i druhou otázku, proč nádor vycházející z hereditární chyby v reparačních genech neodpovídal na cytotoxickou léčbu, která by z těchto chyb naopak měla profitovat. Na tuto klíčovou otázku bohužel odpověď neznáme a jsme ve shodě s dalšími pracemi, které tento typ nádoru také považují za velmi málo chemo- i radiosenzitivní.

Pro tento typ nádoru je typická mutace genu *SMARCA4*, kdy gen *SMARCA4* je nádorový supresorový gen, který kóduje protein, jenž se podílí na remodelaci chromatinu [8]. Somatická nebo zárodečná mutace bývá zjištěna u 91,5 % těchto tumorů. Nosičky této mutace mají také zvýšené riziko rhabdoidních nádorů, což podporuje i fakt, že malobuněčný karcinom vaječnicků hyperkalcemického typu je rhabdoidním tumorům morfologicky velmi blízký. V našem případě nebyla prokázána zárodečná mutace *SMARCA4*, ztráta exprese příslušného genu byla způsobena pouze somatickou mutací. Vzhledem k vysokému zachytu zárodečných mutací genu *SMARCA4* je u pacientek s tímto typem nádoru doporučována genetická konzultace a testování. Ačkoli lze prediktivní testování doporučit i příbuzným, z důvodu neznámé penetrance onemocnění, zatím neexistují oficiální doporučení pro nosičky s mutací genu *SMARCA4*. Účinnou prevencí by jistě byla oboustranná adnexektomie, nicméně bez známé penetrance je obtížné stanovit optimální věk pro tento postup. Účinnost sledování zatím není známá.

Práce zahraničních autorů se také potýkají s myšlenkou nízké mutační nálože a možného efektu imunoterapie [9]. V 8 z 11 popisovaných případů byla vykazována exprese PD-L1 jak ve vlastním tumoru, tak v nádorovém stromatu, spojená s nádorovou infiltrací T lymfocyty. Toto zjištění může naznačovat, že se PD-L1 podílí na vzniku získané imunitní rezistence těchto tumorů. Práce naznačují, že i u tumoru s nízkou mutační náloží může díky příhodnému imunogennímu prostředí cílená blokáda PD-1/PD-L1 přinést léčebný benefit. V našem případě však byla exprese PD-1 5 %.

Klinické zkušenosti s tímto typem nádoru jsou velmi omezené, ale nacházejí

průnik v několika aspektech – gynekologické malobuněčné karcinomy jsou velice vzácná, agresivní onemocnění s velmi špatnou prognózou, postihující převážně mladé ženy. Nejčastěji vycházejí z vaječnicků, jichž se týká relativně nejvíce dat, ale jsou popsány i případy lokalizace na cervixu, endometriu, v pochvě i vulvě; většina dat vychází z retrospektivních studií a z dat léčby pro malobuněčný karcinom plic. Nejdůležitějším faktorem pro dlouhodobější přežití je stadium onemocnění [10].

Největší studie byla představena Youngem [11], obsahovala údaje 150 pacientů, z nichž 50 % mělo stadium choroby I, 5 % stadium II, 43 % stadium III a 1 % stadium IV; 33 % pacientů se stadiem IA stále žilo a bylo bez známek choroby i po 5 letech, ze stadií IC, II, III, IV se 5 let dožilo pouze 10 %. Pacienti, kteří podstoupili adjuvantní chemoterapii, měli lepší přežití ve stadiu IA dle Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO) v porovnání s těmi, kteří absolvovali pouze chirurgický výkon. Zatím chybí jasný důkaz o tom, že by adjuvantní chemoterapie ve stadiu IA mohla zlepšit celkovou prognózu.

V prvním vybraném případě byla postižena 24letá pacientka [12], s téměř 20cm tumorem vycházejícím z pravého vaječnicku, bez dalších ložisek dle CT. Prvním krokem byla shodně laparotomie, při které se na rozdíl od našeho případu podařilo primární tumor resekovat bez rezidua. Pacientka podstoupila čtyři cykly adjuvantní chemoterapie etoposid/cisplatina, následované restaginigovým CT, bez průkazu onemocnění. Po 5 měsících od ukončení léčby byla přijata se zácpou, anorexií a slabostí způsobenými hyperkalcemií, na CT popsány dva téměř 10cm tumory v dutině břišní, stav se komplikoval ileózním stavem, pro který byla operována, a 4. pooperační den umírá na plicní embolii cca 10 měsíců od diagnózy. V dalším případě 29letá pacientka [13] s tumorózní masou v pánvi 110 × 116 × 125 mm, s předoperačně vysokou hladinou kalcia, podstoupila R0 resekci tumoru, dále šest cyklů karboplatina/paklitaxel. Po 1,5 roce byla stále bez známek onemocnění. V třetím případě byla 35letá pacientka [14] přijata pro příznaky hyperkalcemie, se

známkami jaterního selhání, s masou 135 × 180 × 120 mm s rozsevem po břišní dutině, umírá do 1 měsíce od prvních projevů.

V námi prezentovaném případě byla po celou dobu léčby hladina sérového kalcia i jeho ionizované složky v normě, což vyvolává otázku, co zde bylo jinak, když v ostatních námi zmíněných případech hyperkalcemie přítomna byla a způsobovala i příslušné komplikace. Dle dostupné literatury bývá hyperkalcemie přítomna ve dvou třetinách případů.

Popsané případy odrážejí strohá doporučení vedení léčby. Bez platných léčebných doporučení je ošetřující lékař odkázán na kazuistická sdělení, kterých je také velmi málo. Zkušeností s prezentovaným postupem – chirurgickým výkonem s R0 resekci, adjuvantní chemoterapií doplněnou případně o zevní radioterapii – je vzhledem k raritě onemocnění velmi málo a chybějí validní klinická data.

Závěr

Jedná se o extrémně vzácný případ nádorového onemocnění, což dokumentuje

i nedostatek klinických dat a popsaných kazuistik z celého světa, v našem případě spojený se vzácným nosičstvím zárodečných mutací v genech *BRCA2* a *PALB2*, které pacientka získala od svých rodičů. Vzhledem k této zkušenosti doporučujeme při podobném nálezů pečlivě odebrat rodinou anamnézu a zvážit genetické testování. Z výše popsaného vyplývá, že i přes multimodální léčebné možnosti stále chybí standardní léčba tohoto typu onemocnění. V našem případě měl nádor překvapivě nízkou mutační nálož, z čehož lze předpokládat nízký efekt i benefit imunoterapie, která je dnes v mnohých bezvýchodných situacích pro pacienty jiskrou nadějí.

Literatura

1. Tomášek J, Abrahámová J, Adam Z et al. Onkologie – minimum pro praxi. Mlečice: Axonite 2015: 44–52.
2. Genetika-biologie.cz. Šípek A. Hereditární nádorové syndromy. 2010–2014. [online]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz/hereditarni-nadorove-syndromy>.
3. Wikipedia.org. Exom. [online]. Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Exom>.
4. Biogen.cz. Molekulární biologie a genetika. [online]. Dostupné z: <https://biogen.cz/sekvenovani-lidskeho-exomu>.
5. Wikiskripta.eu. BRCA. [online]. Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/BRCA>.
6. Wikipedia.org. PALB2. [online]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/PALB2>.
7. Linkos.cz. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Hereditární syndrom nádorů prsu a/nebo ovaria. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/geneticka-rizika/nadorove-syndromy/hereditarni-syndrom-nadoru-prsu-a-nebo-ovaria/>.
8. Plevová P, Geržová H. Vzácné pediatrické ovariální tumory a jejich genetické příčiny. Klin Onkol 2019; 32 (Suppl 2): 2579–2591. doi: 10.14735/amko2019579.
9. Jelinic P, Ricca J, van Oudenhove E et al. Immune-active microenvironment in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type: rationale for immune checkpoint blockade. J Natl Cancer Inst 2018; 110(7): 787–790. doi: 10.1093/jnci/djx277.
10. Cohen JG, Chan JK, Kapp DS. The management of small-cell carcinomas of the gynecologic tract. Curr Opin Oncol 2012; 24(5): 572–579. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283565ed6.
11. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. Am J Surg Pathol 1994; 18(11): 1102–1116. doi: 10.1097/0000478-199411000-00004.
12. Kascak P, Zamecnik M, Bystrický B. Small cell carcinoma of the ovary (hypercalcemic type): malignant rhabdoid tumor. Case Rep Oncol 2016; 9(2): 305–311. doi: 10.1159/000446694.
13. Wang JJ, Liu Q, Wu N et al. Ovarian small-cell carcinoma hypercalcemic type successfully treated: case report and literature review. Onco Targets Ther 2016; 9: 1409–1414. doi: 10.2147/OTT.S97170.
14. Ghazi A, Ayaz A, Hamid T et al. Small cell carcinoma of the ovary hypercalcemic type (SCCOHT): a rare case after in vitro fertilization (IVF). Pak J Med Sci 2017; 33(1): 241–244. doi: 10.12669/pjms.331.11634.

Extravazace (paravazace) cytostatik – doporučení pro standardní péči v rámci České republiky ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétrů

Extravasation (Paravasation) of Chemotherapy Drugs – Recommendations for Standard Care in the Czech Republic based on Consolutions between Representatives of the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, Oncology Section of the Czech Nurses Association, and the Society for Ports and Permanent Catheters

Vokurka S.¹, Maňásek V.², Navrátilová Hrabánková D.³, Šípová S.¹, Turková L.⁴, Hajnová Fukasová E.⁵, Sýkorová Z.⁶, Kozáková Š.⁷, Mazúr R.⁸, Wintnerová J.⁹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín

³ I. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze

⁴ Interní hematologická klinika FN Královské Vinohrady, Praha

⁵ Klinika onkologická FN Ostrava

⁶ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁷ Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁸ Nemocnice Znojmo

⁹ Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: Extravazace (paravazace) cytostatik jsou velmi významnou komplikací při léčbě onkologických pacientů. Preventivní a léčebné intervence snižují riziko komplikace nebo rozsah následků. Pracovní skupina autorů z odborných skupin připravila doporučení standardní péče. **Cíl:** Základní souhrn doporučených postupů pro základní denní praxi, definovaných na základě poznatků z dlouhodobé, ověřené, prokázané praxe nebo ze shodných názorů zástupců odborných skupin. **Výsledky:** Preventivní opatření jsou zásadním opatřením a zahrnují včasné zvážení indikace dlouhodobých žilních vstupů, volbu místa vpichu, kontrolu žilní linky před každou aplikací cytostatika a edukaci pacienta. Řešení extravazace především zahrnuje aplikaci antidot (dimethylsulfoxid, hyaluronidáza, dexrazoxan) a aplikaci suchého chladu nebo tepla podle typu cytostatika. Nejsou doporučovány kortikoidy subkutánně, vlhké teplo nebo chlazení, komprese. **Závěr:** Doporučené postupy přispívají k redukci rizika a následků extravazace. Individuálně na pracovištích může být rozsah doporučených intervencí rozšiřován.

Klíčová slova

chemoterapie – ošetřovatelství – extravazace

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. Samuel Vokurka, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika
LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 9. 2019

Přijato/Accepted: 13. 10. 2019

doi: 10.14735/amko2019463

Summary

Background: Extravasation (paravasation) of chemotherapy drugs is a very significant complication in the treatment of cancer patients. Preventive and therapeutic interventions reduce the risk of this complication or the extent of its consequences. A working group of authors from expert groups prepared recommendations for standard care. **Purpose:** To prepare a basic summary of recommended interventions for daily practice, based on knowledge from long-term, proven, evidence-based practice or on consensus opinions of representatives of expert groups. **Results:** Preventive measures are essential and include early consideration of long-term venous access device indications, choice of injection site, venous line control before each chemotherapy drug application, and patient education. Interventions in cases of extravasation mainly involve the application of antidotes (dimethylsulfoxide, hyaluronidase, and dexrazoxane) and the application of dry cold or heat, depending on the type of cytostatic drug. Corticosteroids injected subcutaneously, moist heat or cooling, and compression, are not recommended. **Conclusion:** The recommended procedures will contribute to reducing the risk and consequences of extravasation. The range of recommended interventions can be expanded depending on individual clinical workplace policy and needs.

Key words

chemotherapy – nursing care – extravasation

Úvod

Extravazace (paravazace) cytostatik z periferních žil jsou obávanou a reálnou komplikací při léčbě onkologických pacientů. Jde o velmi aktuální a s ohledem na možné zdravotní následky velmi důležitou problematiku, která na některých pracovištích není stále definována k řešení v žádném standardním postupu, příp. jsou některé doporučené intervence sporné, opomíjené či si vzájemně napříč rozličnými centry, příp. publikacemi, odporují. Tento dokument shrnuje potřebný a zcela základní souhrn poznatků odpovídajících péči založené na poznatcích z dlouhodobé, ověřené či důkazní praxe nebo vycházející ze shodných názorů expertů odborných pracovních skupin. Zdroje, ze kterých bylo čerpáno, jsou uvedeny samostatně na konci dokumentu [1–7].

Postupy a intervence uvedené v tomto doporučení lze považovat za základní a pro běžnou praxi napříč pracovišti ČR za plně realizovatelné, a tedy standardní. Tento dokument ve formě doporučení si neklade za cíl a ani nemůže vymezit rozsah poskytované péče při extravazaci, která individuálně na jednotlivých pracovištích může rozsah zde uvedeného výrazně překračovat a rozšiřovat.

Pracovní skupina, která připravila tento dokument, zahrnuje zástupce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katétry. Členové pracovní skupiny vyvinuli maximální snahu o vytvoření písemného dokumentu, který definuje několik

prakticky nesporných a v běžné denní onkologické praxi českých center velmi dobře přijatelných a realizovatelných bodů standardní péče a ošetření v rámci extravazace cytostatik s přihlédnutím k běžné dostupnosti prostředků v ČR.

Definice extravazace (paravazace) cytostatika z periferní žíly

Jedná se o situaci, kdy dojde k úniku cytostatika aplikovaného nitrožilně mimo žilní lumen do okolních tkání. Podle typu cytostatika a uniklého objemu dochází k poškození tkání různé intenzity a rozsahu. Podle potenciálu působit poškození tkání se cytostatika dělí na **vezikanty** (zpuchýřující), **iritanty** (dráždivé) a **nonvezikanty** (nedráždivé) (tab. 1). V praxi musí být pozornost věnována všem případům extravazace s ohledem na možnost individuálně výraznějších reakcí i při úniku cytostatik nedráždivých (nonvezikanty).

Zásady prevence extravazace

Preventivní opatření jsou zásadní podmínkou pro minimalizaci rizika extravazace a jejích následků. Je doporučeno:

1. S ohledem na délku indikované chemoterapie, charakter cytostatik, způsob podání (několikahodinové až několikadenní kontinuální aplikace) a další individuální okolnosti (např. spolupráce pacienta, stav periferních žil horních končetin, potřeba dalších intravenózních (i.v.) aplikací) obecně upřednostnit volbu středně- a dlouhodobých žilních vstupů, jako jsou např. periferně zavedená centrální žilní kanyl (peripherally inserted cen-

tral catheter – PICC), tunelizované centrální žilní katetry a porty (viz také dále odstavec Indikace permanentních žilních vstupů).

2. Nezávadět periferní žilní vstup v oblasti kloubů, dolní končetiny, končetiny s lymfedémem nebo v oblasti, kde je riziko vzniku lymfedému (např. stav po exenteraci axily apod.), v místě hematomů a zánětů, při anamnéze opakovaně neúspěšných venepunkcí a v místě nebo distálně od místa předchozího náběru krve a nitrožilní aplikace. Rizikové jsou žíly drobné, fragilní, tvrdé, sklerotické, příliš pohyblivé (např. u seniorů). Rizikovými faktory pro extravazaci jsou stavy s insuficiencí cirkulace (Raynaudův syndrom, symptomatický diabetes mellitus, cévní onemocnění, lymfedém, syndrom horní duté žíly – vena cava superior), obezita, neuropatie omezující schopnost vnímat případný rozvoj paravazace, prolouvaná aplikace infuze.
3. Upřednostňovat jako vhodné místo vstupu dostatečně široké žíly předloktí. Neměla by se používat volární (dlaňová) strana zápěstí a dolní končetiny, nejsou doporučeny žíly v kubitální jamce a na dorzu ruky. Individuálně lze při velmi dobré kvalitě žíly a spolupráci pacienta v případě nutnosti akceptovat i krátkodobé zavedení periferního žilního vstupu na dorzu ruky. Oblast dorza ruky však není obecně doporučena obzvláště pro aplikaci zpuchýřujících cytostatik (vezikanty), kdy je nutno brát zřetel na těsný vztah šlach, svalů, cév a nervů v oblasti dorza ruky a s tím souvise-

Tab. 1. Cytostatika a další onkologická léčiva rozdělená podle potenciálu působit poškození tkání při extravazaci.

Vezikanty (zpuchýřující)	Iritanty (dráždivé)	Nonvezikanty (nedráždivé)
S vazbou na DNA:		
<i>Alkylační cytostatika</i> bendamustin, dacarbazin, karmustin, mechlorethamin	<i>Alkylační cytostatika</i> bendamustin, busulfan, fotemustin, ifosfamid, melphalan, streptozocin	arsenic-trioxid asparagináza bleomycin bortezomib cladribin cyklofosfamid cytarabin gemcitabin fludarabin interferon interleukin (IL-2) metotrexát monoklonální protilátky pemetrexed raltitrexed temsirolimus thiotepa
<i>Antracykliny</i> daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin	<i>Antracykliny</i> doxorubicin lipozomální	
<i>Protinádorová antibiotika</i> dactinomycin, mitomycin C, mitoxantron	<i>Inhibitory topoisomeráz I</i> irinotecan, topotecan	
	<i>Inhibitory topoisomeráz II</i> etoposid, teniposid	
Bez vazby na DNA:	<i>Deriváty platiny</i> karboplatina, cisplatina, oxaliplatin	
<i>Vinca-alkaloidy</i> vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin	aflibercept fluorouracil ixabepilon metotrexát (vysoké dávky) trastuzumab-emtansin	
<i>Taxany</i> cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel		
trabectedin		

jící vysoké nebezpečí závažných poškození až s nekrózou tkání při extravazaci rizikových cytostatik. Mezi ně řadíme především vezikanty, které se vážou na DNA a kde je poškození tkání nevratné, a vysoce riziková jsou také cytostatika ze skupiny vezikantů bez vazby na DNA (tab. 1).

4. Kontrolovat žilní linku aspirací krve a proplachem 10–20 ml fyziologického roztoku před aplikací každého cytostatika.
5. Edukovat pacienta o projevech extravazace a nutnosti hlášení, provádět pravidelné kontroly stavu a příznaků extravazace v pravidelných intervalech během aplikace.

Zásady řešení extravazace (schéma 1)

1. **Ihned ukončit aplikaci cytostatika**, zachovat klid a rozvahu, uklidnit pacienta a komunikovat s ním, ponechat žilní vstup na místě, pokusit se o zpětné nasátí z postižené oblasti a poté vstup odstranit (v případě extravazace cytostatik ze skupiny taxanů (cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel) a vinca-alkaloidů (vinblastin, vincris-

tin, vindesin, vinorelbin) může být vstup ještě ponechán pro možnost využití k aplikaci hyaluronidázy), netlačit na postiženou oblast, žádné vlhké obklady (pouze suché působení tepla nebo chladu podle typu cytostatika – viz dále), elevace a úleva postižené končetiny, označení oblasti extravazace, vedení dokumentace.

2. **Informovat lékaře** o vzniklé situaci k zajištění ordinace úkonů a dalších případných individuálních postupů dle metodik pracoviště (např. forma hlášení a evidence události, vedení dokumentace).
3. **Nejsou doporučovány kortikoidy** injekčně k lokální aplikaci do postiženého místa.
4. **Aplikace speciálních antidot podle typu cytostatika:**

Dostupnost přípravků může být limitována registrací a dovozem. Je doporučeno vyvinout maximální snahu o zajištění pohotovostní zásoby na pracovišti.

- 4.1 **DMSO 99%** – „scavenger“ – vylučuje volné kyslíkové radikály, urychluje clearance extravazátu z tkání a je doporučen pro lokální aplikaci

po extravazaci antracyklinů (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin), mitomycinu C a cisplatin. V případě extravazace antracyklinů se DMSO aplikuje tehdy, když nebude použit dexrazoxan (viz níže). První dávka DMSO je aplikována optimálně do 10 min po paravazaci na místo postižení do oblasti velikostí dvakrát větší, než je postižená plocha, čtyři kapky na plochu povrchu kůže o velikosti 10 cm², bez tlaku rozetřít sterilní gázou, 3krát denně po dobu min. 1 týdne (v případě extravazace doxorubicinu (TEVA) uvádí Souhrn údajů o přípravku (Summary of product characteristics – SPC) [7] aplikace minimálně 14 dní s chlazením oblasti po aplikaci). Místo nezakrývávejte obvazem ani oděvem. **Aktuální dostupnost v ČR:** DMSO – Dimethylsulfoxid 99%, surovina (dimethylsulfoxid 99% 50 gm) v kapalném skupenství pro magistraliter přípravu v lékárně, expedice z lékárny individuálně v množství a způsobem dle potřeb a procesů pracoviště, použitelnost 6 měsíců.

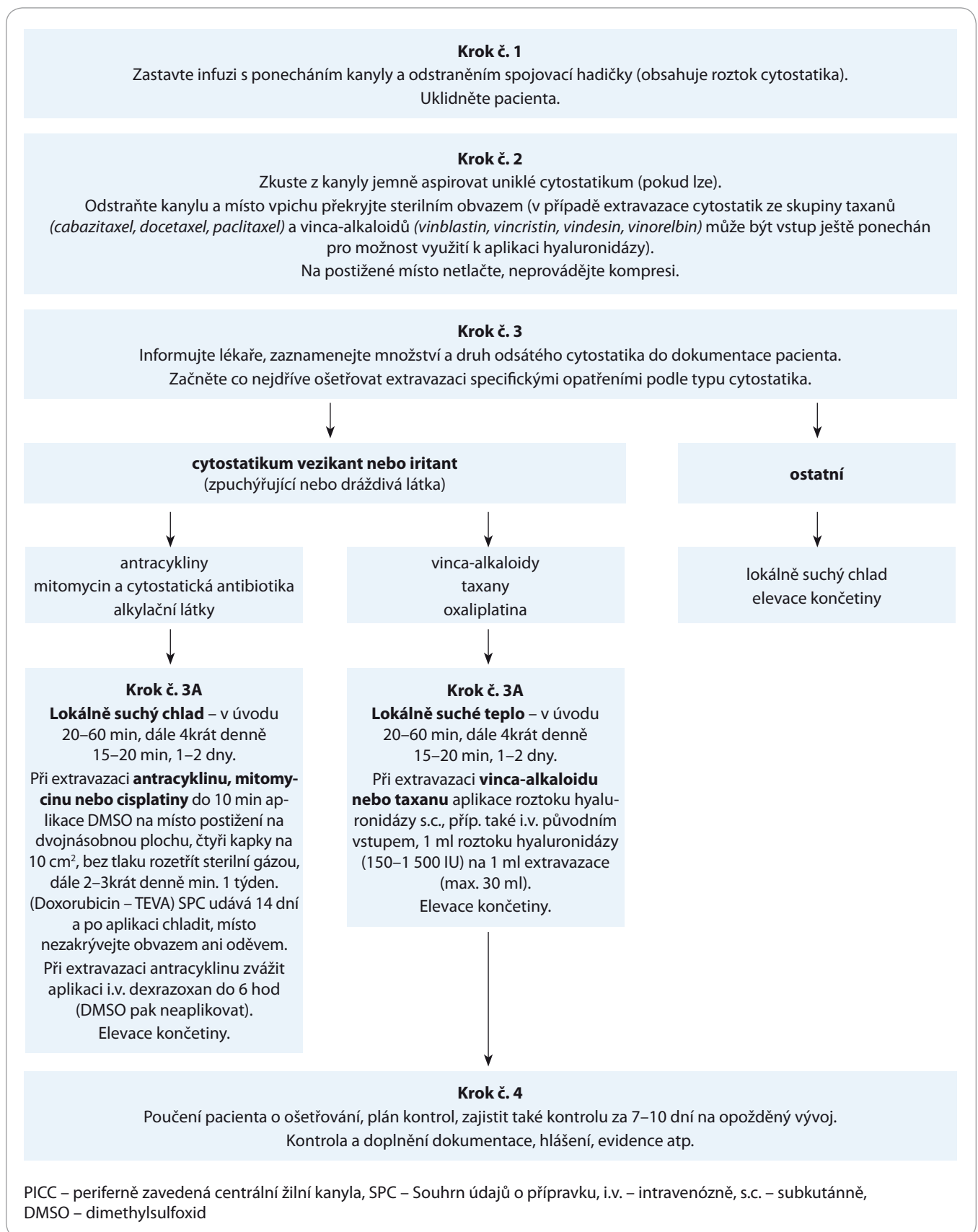


Schéma 1. Extravazace (paravazace) cytostatik – schematické zobrazení. V případě extravazace do podkoží např. u portu nebo PICC katetru postupujte jako u paravenózní aplikace.

4.2 Hyaluronidáza (150 U/ml) – v případě extravazace cytostatik ze skupiny taxanů (cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel) a vinca-alkaloidů (vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin). Enzymaticky degraduje kyselinu hyaluronovou, která je jednou z hlavních složek v mezibuněčném prostoru tkání. Odbourávání mezibuněčné hmoty a zvýšení permeability vazivových tkání zlepšuje absorpci uniklého cytostatika. V SPC s hyaluronidázou není exaktně stanoven postup pro použití v případě extravazace, nicméně obecně je doporučeno podání do 1 hod po paravazaci. Obvyklá dávka je 1 ml (150 IU) hyaluronidázy na 1 ml paravazátu [8]. V 1 ml aqua pro injectione může být naředěno 150–1 500 IU hyaluronidázy, 0,4 ml může být podáno kanylou těsně před odstraněním, zbylé množství se aplikuje do okolí paravazátu podkožně. Optimální je užití jehly o velikosti 25 G nebo 27 G a požadovaný objem podat v pěti dávkách do okolí paravazátu. Na každou aplikaci je vhodné užít jinou jehlu. Maximální denní dávky v chirurgii při i.v. aplikaci jsou do 4 500 U, resp. 30 ml. **Aktuální dostupnost v ČR:** Hylase Dessau, bal. à 10 amp. à 150 IU, SÚKL t. č. neregistrováno.

4.3 Dexrazoxan – chelatační činidlo, vazbou na železo omezuje vznik komplexů antracyklin železo produkujících kardiotoxické radikály. Uplatňuje se v případě řešení extravazací antracyklinů (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin). Dexrazoxan byl ve studiích podáván nitrožilně po dobu 3 dnů (1 000, 1 000 a 500 mg/m²), s iniciační dávkou nejpozději 6 hod po extravazaci. S infuzí dexrazoxanu nemá být aplikován DMSO a studené obklady by měly být odstraněny 15 min před podáváním a během podávání dexrazoxanu. Je doporučeno podat dexrazoxan i.v. do velké žíly v oblasti vzdálené od místa extravazace, optimálně na kontralaterální končetině. **Aktuální dostupnost v ČR:** Cyr-

danax 20 mg/ml inf. plv., dexrazoxanum 250 mg nebo 500 mg v lahvičce, úprava dávky, rekonstituce a další ředění dle příbalových instrukcí léčiva.

5. Aplikace suchého tepla nebo chladu:

Ideálně např. ve formě gelových sáčků krytých do vhodné, suché bavlněné nebo lněné textilie nebo papírové utěrky, aby nedošlo k přímému kontaktu gelového sáčku a kůže.

Suché teplo – za účelem disperze a diluce extravazátu, použít v případě extravazace oxaliplatinu, taxanů a vinca-alkaloidů. Aplikovat v úvodu 20–60 min, dále 4krát denně 15–20 min po dobu 1–2 dnů.

Suchý chlad – za účelem ohraničení a neutralizace extravazátu, použít v případě extravazace cisplatinu ošetřované DMSO a dále vezikantů s vazbou na DNA (tab. 1), suchý chlad lze jinak využít také u extravazací všech dalších cytostatik, kromě těch doporučených k aplikaci suchého tepla. Aplikovat v úvodu 20–60 min, dále 4krát denně 15–20 min po dobu 1–2 dnů.

6. Ochrana před působením slunce při extravazaci dacarbazinu.

7. Zajištění následných kontrol a sledování vývoje.

Extravazace do podkoží z centrálního žilního vstupu

V případě extravazace do podkoží s dobrou dostupností (např. oblast nad membránou žilního portu nebo jeho okolí) lze použít zásady jako v případě extravazace z periferní žíly (zastavení infuze a aspirace roztoku ponechaným centrálním žilním katétrem) uvedené výše. Při horší lokalizovatelnosti extravazátu, větším objemu, podezření na kumulaci léčiva v mediastinu, pohrudnici nebo v podkožní oblasti hrudníku a krku je vždy nutné provést obratem vyšetření výpočetní tomografií k dokumentaci postižené oblasti. S ohledem na charakter cytostatika se doporučuje individuální plán péče ve spolupráci s hrudními chirurgy, pneumology a se zajištěním pečlivé observace s kontrolami vývoje v době alespoň do 2 týdnů (chirurgická intervence, podání antibiotik, intrave-

nózních kortikoidů a analgetik). Dexrazoxan je doporučen při extravazaci antracyklinů.

Indikace permanentních žilních vstupů

Indikace pro elektivní zavedení střednědobého nebo dlouhodobého žilního vstupu v onkologii vychází ze zhodnocení stavu žilního systému pacienta, délky plánované terapie, vlastností léčiva a frekvence jeho podávání. Je vhodné vybrat optimální druh žilního vstupu před zahájením protinádorové léčby, indikace z důvodu vyčerpání periferního přístupu s poškozením žil by měla být minulostí.

1. Hledisko časové – uvažujte o zavedení permanentního žilního vstupu v případě, že je plánována léčba delší než 1 měsíc. Volit lze mezi PICC kanylou, tunelizovanou centrální venózní kanylou a nitrožilním portem. Při trvání léčby do 3 měsíců může být optimální možností PICC, při předpokládané délce léčby více než 6 měsíců je doporučován port. Pro délku léčby 3–6 měsíců lze zvolit kterýkoli z uvedených vstupů, záleží především na stavu žilního systému a preferenci pacienta. Ambulantní dlouhodobá léčba s frekvencí podání léčiv každé 3–4 týdny je vhodná k zavedení portu, naopak u střednědobé terapie s častější aplikací do žilního řečiště je vhodnější PICC nebo tunelizovaná centrální venózní kanyla. Žilní vstup lze využít rovněž ke krevním odběrům, pacient nemusí podstupovat opakované venepunkce, což je výhodou zvláště v případě léčby pacienta po chirurgické intervenci v axile.

2. Hledisko cytostatika – do centrálního řečiště je doporučeno podávat především cytostatika, která mají chemické vlastnosti poškozující endotel, anebo ta, která nesou riziko poškození pacienta v případě extravazace. V tomto ohledu jsou nejnebezpečnější vezikanty, zpuchýřující cytostatika (tab. 1). Celá řada dalších cytostatik má potenciál poškození tkání, přičemž z běžně užívaných látek jde především o tato dráždivá cytostatika (iritanty) – melfalan, ifosfamid, etoposid, 5-fluorouracil, metotrexát, platinové deriváty, irinotekan a topotekan.

Modelové příklady:

- 4krát chemoterapie AC (doxorubicin, cyklofosfamid) při karcinomu prsu → PICC, 6 měsíců léčba AC-T(P) → port;
- malignity s dlouhodobou adjuvancí a/nebo s potenciálem více cyklů terapie, jako jsou např. kolorektální karcinom, karcinom ovaria, metastatický karcinom prsu → port;
- malignity s nejistou délkou léčby v úvodu, jako např. lokoregionálně pokročilý spinocelulární karcinom jícnu → PICC;
- nádory hlavy a krku, obzvláště v případě tracheostomie → PICC;
- lymfomy s bulky postižením → port.

Závěr

Zajištění spolehlivého a bezpečného žilního vstupu je nedílnou součástí péče

o aktivně léčené onkologické pacienty. Z důvodu možných závažných trvalých následků extravazace rizikových cytostatik ze skupiny vezikantů a iritantů je nutné dodržovat doporučené postupy ve vztahu k prevenci a léčbě extravazace. V době narůstajícího počtu onkologických pacientů, ať už s vyššími riziky extravazace (vyšší věk pacientů, obezita, komorbidita), nebo naopak s předpokladem potřeby zachování periferního žilního řečiště do budoucna (nižší věk pacientů, prodloužení života obecně), je nezbytně nutné věnovat zvýšenou pozornost indikacím pro zavedení středně- nebo dlouhodobých žilních vstupů, které jsou navíc v dnešní době poměrně dobře dostupné.

Literatura

1. Pittiruti M, Capozzoli G, Delfino A (eds.). Venous access – a practical textbook. Rome: Antonio Delfino Editore 2018.
2. Maňásek V. Extravazace cytostatik – prevence a doporučené postupy. *Klin Onkol* 2016; 29(2): 93–99. doi: 10.14735/amko201693.
3. Charvát J et al. Žilní vstupy dlouhodobé a střednědobé. Praha: Grada Publishing 2016.
4. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii1167–vii1173. doi: 10.1093/annonc/mds294.
5. Mader I, Fürst-Weger PR, Mader RM et al. Extravasation of cytotoxic agents: compendium for prevention and management. New York: Springer 2010.
6. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(6): 323–346. doi: 10.3322/CA.2008.0015.
7. SPC – DOXORUBICIN TEVA 2 mg/ml, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (č.j. 28185/2016). Příloha č. 3 k rozhodnutí o registraci sp. zn. sukls124962/2009.
8. SPC – Hylase "Dessau" 150 IU. Prášek pro přípravu injekčního roztoku. Příloha č. 2 k rozhodnutí o převodu registrace sp.zn.sukls26323/2013.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 12. 11. 2019 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Aktuality z odborného tisku

Overall Mortality After Diagnosis of Breast Cancer in Men vs. Women

Wang F, Shu X, Meszoely I et al.

JAMA Oncol 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2803.



Zdá se, že jsou rozdíly v přežití mezi pacienty mužského a ženského pohlaví s karcinomem prsu, avšak základní faktory spojené s touto nerovnováhou nebyly plně studovány. Tato rozsáhlá kohortová studie založená na údajích z registru využila data z Národní onkologické databáze USA o pacientech s diagnózou karcinomu prsu mezi 1. lednem 2004 a 31. prosincem 2014. Celkově bylo analyzováno 1 816 733 pacientů. Do studie bylo zahrnuto celkem 16 025 mužů (medián věku [SD] 63,3 [13,0] let) a 1 800 708 žen (SD 59,9 [13,3] let). Ve srovnání s pacientkami měli muži ve všech stádiích vyšší úmrtnost. U mužů byla 3letá míra přežití 86,4 % (95% CI 85,9–87,0; $p < 0,001$) a 5letá míra přežití 77,6 % (95% CI 76,8–78,3; $p < 0,001$). U žen byla 3letá míra přežití 91,7 % (95% CI 91,7–91,8; $p < 0,001$) a 5letá míra byla 86,4 % (95% CI 86,4–86,5; $p < 0,001$). Pohlaví zůstalo významným faktorem spojeným s celkovou úmrtností (HR 1,19; 95% CI 1,16–1,23), jakož i úmrtností po 3 (HR 1,15; 95% CI 1,10–1,21) a 5 letech (HR 1,19; 95% CI 1,14–1,23). Úmrtnost po diagnóze zhoubného nádoru prsu byla vyšší u mužů ve srovnání s jejich ženskými protějšky. Zdá se, že taková disparita přetrvává i po zohlednění klinických charakteristik, léčebných faktorů a přístupu k péči, což naznačuje, že by měly být identifikovány další faktory (zejména další biologické atributy, soulad s léčbou a faktory životního stylu), které by pomohly tuto nerovnost odstranit.

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 sensorickou neuropatií (PSN). V rámci sledování dopadu chemoterapie s oxaliplatinou na sensorickou funkci byla provedena otevřená multicentrická randomizovaná klinická studie fáze III, již se účastnilo 1 313 asijských pacientů s karcinomem tlustého střeva stadia III, která zkoumala noninferioritu podání 3 oproti 6 měsícům 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). Z 1 291 léčených pacientů (650 v 3měsíční větvi a 641 v 6měsíční větvi) dostalo 969 (75 %) chemoterapii CAPOX. Míra rizika pro přežití bez nemoci ve 3měsíční skupině byla ve srovnání se 6měsíčním ramenem 0,95 (95% CI 0,76–1,20). Poměry rizika 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 nízkým rizikovým onemocněním (klasifikace TNM ve stádiích T1–3 a N1) a vysoce rizikovým onemocněním (stadia T4 nebo N2). Míra jakéhokoli stupně PSN trvajících 3 roky ve 3měsíčních vs. 6měsíčních léčebných ramenech byla 9,7 vs. 24,3 % ($p < 0,001$). Incidence PSN trvajících 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 dlouhotrvajících sensorické neuropatie byla významně nižší po dobu podávání 3 měsíců než po 6 měsících léčby a výrazně nižší při léčbě kombinací CAPOX než s mFOLFOX6. Protože zkrácení trvání léčby neohrozilo výsledky, může být nejvhodnější možností léčby 3měsíční léčba CAPOX, zejména u pacientů s nízkým rizikovým onemocněním.

Impact of a Pre-Operative Exercise Intervention on Breast Cancer Proliferation and Gene Expression: Results from the Pre-Operative Health and Body (PreHAB) Study

Ligibel JA, Dillon D, Giobbie-Hurder A et al.

Clin Cancer Res 2019; 25(17): 5398–5406. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3143.



Pohybová aktivita po diagnóze karcinomu prsu je spojena s nižší mortalitou specifickou pro karcinom prsu, ale biologické mechanismy, prostřednictvím kterých cvičení ovlivňuje karcinom prsu, nejsou plně známy. Dopadem pohybové aktivity na předoperační období pro tento typ malignity se zabývala studie PreHAB. Jednalo se o randomizovanou studii, jejímž cílem bylo otestovat dopad cvičení na Ki-67, genovou expresi a další biomarkery u žen s karcinomem prsu. Pohybově neaktivní ženy s nově diagnostikovaným karcinomem prsu byly randomizovány do skupiny s cvičební intervencí nebo do kontrolní skupiny. Bylo

randomizováno 49 žen (27 v intervenčním rameni, 22 kontrol) s mediánem věku 52,6 let, BMI 30,2 kg/m² a pohybovou aktivitou 49 min/týden. Účastnice cvičícího ramene významně zvýšily svůj fyzický výkon oproti kontrolám (203 vs. 23 min/týden, $p < 0,0001$). Sice nebyly zjištěny žádné rozdíly ve změnách exprese Ki-67, inzulinového receptoru a kaspázy-3 u žen, účastnicích se cvičení proti kontrolám, analýza však prokázala významnou upregulaci 18 jedinečných cest mezi základní biopsií a chirurgickou excizí u účastnic cvičení a žádnou upregulaci u pacientek v rameni kontrol ($q < 0,1$). Největší změny se odehrály v cestách implikovaných v procesech imunity a zánětu. Analýza nádorových infiltrátů prokázala trend směrem ke snížení počtu buněk FOXP3⁺ u účastnic cvičení oproti kontrole během intervalu intervence ($p = 0,08$). Cvičební intervence sice neovlivňovala proliferaci, ale vedla ke změnám v genové expresi karcinomu prsu, což naznačuje, že cvičení může mít přímý účinek na tuto malignitu.

Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update

Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E et al.

J Clin Oncol 2019; 37(33): 3152–3165. doi: 10.1200/JCO.19.01472.



Nová doporučení American Society of Clinical Oncology (ASCO) pro užití endokrinní terapie k redukci rizika karcinomu prsu u postmenopauzálních žen ve zvýšeném riziku (obr. 1).

Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction
Endocrine agents shown to reduce breast cancer incidence for postmenopausal women at elevated risk.

↓	Anastrozole 1 mg	Prescribed daily for 5 years.	
	Tamoxifen 20 mg		
	Raloxifene 60 mg		
	Exemestane 25 mg		

Alternative option: low dose tamoxifen 5 mg/day for 3 years in woman with intra-epithelial neoplasia.

Woman with one or more of these factors are most likely to benefit from endocrine prevention therapy

1. Prior diagnosis of atypical hyperplasia or lobular carcinoma in situ.
2. 5-year risk by the NCI Breast Cancer Risk Assessment Tool of at least 3%.
3. 10-year risk by the IBIS/Tyrer Cuzick Risk Calculator of 5% or higher.
4. Relative risk of 2x or greater than average for age group if age 45–69.
5. Relative risk of 4x or greater than average for age group if age 40–44.

Visvanathan, Fabian et al. *J Clin Oncol* 2019.
asco.org/breast-cancer-guidelines

ASCO Guidelines

Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody

Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C et al.

J Clin Oncol 2019; 37(30): 2730–2737. doi: 10.1200/JCO.19.00318.



Cílem této analýzy bylo posoudit vztah mezi mírou odezvy nádoru, celkovým přežitím a vývojem souvisejících nežádoucích účinků zvláštního zájmu (adverse events of special interest – AESI) nebo souvisejících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (immune-related adverse events – irAE) u pacientů s uroteliálním karcinomem léčených anti-PD-1/L1 protilátkami. Bylo analyzováno sedm studií s 1 747 pacienty s metastatickým nebo lokálně pokročilým uroteliálním karcinomem, s podáváním anti-PD-1/L1 protilátky. Pět studií zařadilo pacienty, kteří podstoupili předchozí léčbu na bázi platiny, a dvě pacienty, kteří nebyli pro léčbu platinou vhodní. V těchto analýzách byly související AESI hlášeny u 64 % reagujících pacientů a u 34 % pacientů, kteří nereagovali na anti-PD-1/L1 protilátku, zatímco související irAE se objevily u 28 % těch, kteří reagovali, a 12 % pacientů, kteří nereagovali na léčbu. Celkem 57 % pacientů s příbuznou AESI odpovědělo na AESI před dokumentací odpovědi. U pacientů, kteří nereagovali na léčbu protilátkou anti-PD-1/L1, byla větší pravděpodobnost, že u nich proběhne související AESI nebo související irAE. Zdá se, že tento vztah není způsoben zvýšenou dobou expozice u reagujících pacientů. Nezdá se však, že by systémové užívání kortikosteroidů ovlivnilo délku trvání odpovědi.

Články vybrala a komentovala

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Spomienka na prof. MUDr. Ľudovíta Milana Jurgu, DrSc.

S hlbokým zármutkom sme prijali správu, že 28. októbra 2019 nás vo veku 76 rokov navždy opustil významný slovenský rádioterapeut, onkológ, vysokoškolský pedagóg prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc.

Prof. Jurga sa narodil 17. júla 1943 v Bratislave v rodine matematika, univerzitného profesora Františka Jurgu (1909–1963). V roku 1967 promoval na Lekárskej fakulte Univerzity Pavla Jozefa Šafárika (LF UPJŠ) v Košiciach. Popri štúdiu na tejto fakulte zároveň externe študoval na tamojšej prírodovedeckej fakulte fyziku a chémiu. Jeho výborné študijné výsledky boli ocenené aj tým, že už počas štúdia v roku 1966 bol vymenovaný za asistenta na katedru patofyziológie a experimentálnej patológie na košickej lekárskej fakulte.

Špecializáciu I. stupňa z rádioterapie získal v roku 1972, II. stupňa v roku 1976. V roku 1977 obhájil na vtedajšej Lekárskej fakulte UJEP v Brne dizertačnú prácu pod názvom „Význam enzýmových analýz v diagnostike a kontrole liečby pri kombinovanej terapii malígnych nádorov“ a bol mu udelený akademický titul kandidáta lekárskeho vied (CSc.). V roku 1979 bol na košickej lekárskej fakulte habilitovaný na docenta v odbore onkológia. V roku 1980 získal nadstavbovú špecializáciu z klinickej onkológie. Zavŕšením klinickej erudície prof. Jurgu bolo úspešné vykonanie medzinárodnej certifikovanej skúšky European Society for Medical Oncology (ESMO) pre klinických onkológov v roku 2002.

V roku 1996 inauguroval na Lekárskej fakulte Masarykovej univerzity v Brne a v roku 1997 bol vymenovaný prezidentom ČR Václavom Havlom za profesora v odbore rádiológia. V roku 2001 obhájil na Fakulte zdravotníctva a sociálnej práce (FZaSP) Trnavskej univerzity (TU) doktorskú dizertačnú prácu a získal vedeckú hodnosť doktora vied (DrSc.) v odbore verejné zdravotníctvo.



V rokoch 1967–1996 pôsobil na Rádiologickej klinike/Klinike rádioterapie a onkológie LF UPJŠ v Košiciach v rôznych funkciách (vedecký asistent, odborný asistent, docent, vedúci oddelenia, prednosta kliniky).

V rokoch 1996–2014 bol prof. Jurga prednostom Onkologickej kliniky FZaSP TU a Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava. Z pôvodného rádioterapeutického oddelenia trnavskej nemocnice postupne vybudoval prosperujúcu onkologickú kliniku s veľmi dobrou kvalifikačnou štruktúrou, ktorá doteraz po-

skytuje v rekonštruovaných priestoroch modernú protinádorovú chemoterapiu, hormonálnu liečbu, bioterapiu a rádioterapiu nádorov.

V roku 1978 dostal cenu Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS) za vedecké práce publikované v časopise Neoplasma a v roku 1994 obdržal cenu SLS za publikačnú činnosť v oblasti chemoterapie. Vo svojich prácach sa venoval monitorovaniu priebehu protinádorovej liečby pomocou nádorových markerov, včasnej detekcii nádorovej invázie heparu a skeletu, monitorovaniu toxicity

kombinovanej terapie zhubných nádorov (kardiotoxicita, nefrotoxicita, hepatotoxicita, dreňová toxicita).

Prof. Jurga ako prvý v bývalej Českej a slovenskej federatívnej republike zostavil vlastný počítačový program ROCK III pre hodnotenie validity vyšetrení na základe metód rozhodovacej analýzy. Táto metóda bola bázou pre zostavenie tabulárnych prehľadov optimálnych a vhodných markerov a testov pre včasnú detekciu toxicity protinádorovej liečby. Tieto prehľady doplnil optimálnymi operačnými bodmi (cut-off points) markerov a testov, pri ktorých sú hodnoty senzitivity a špecificity v jednotlivých stratifikovaných skupinách chorých najvyššie. Súčasne sa venoval metódam optimalizácie kombinovanej rádioterapie. V tejto oblasti sa mu podarilo vytvoriť školu nadväzujúcu na tradíciu jeho pôvodného pracoviska obohatenú rozvínutím metód monitorovania nádorovej odpovede a toxicity liečby. Z poverenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky skúšal viaceré novšie cytostatiká, vrátane tzv. registračných triálov. Bol hlavným riešiteľom početných medzinárodných klinických štúdií. Úspešne riešil štyri výskumné úlohy štátneho plánu technického rozvoja v priamej nadväznosti na komplexný program „Zhubné novotvary“ v rámci Rady vzájomnej hospodárskej pomoci a tiež viaceré grantové úlohy Kultúrnej a edukačnej grantovej agentúry a Vedeckej grantovej agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky.

Študijné pobyty absolvoval na mnohých popredných pracoviskách v zahraničí, okrem iného na univerzitách v Londýne, Oxforde, Cambridgi, oso-

bitný prínos pre neho znamenal trojmesačný pobyt na National Cancer Institute v Miláne. Na domácich a medzinárodných konferenciách, sympóziách a kongresoch predniesol niekoľko stoviek vedeckých prednášok, z nich vyše 100 vyžiadanych.

V roku 1993 mu bola návrh Slovenskej onkologickej spoločnosti udelená bronzová medaila SLS. V roku 2003 sa stal jej čestným členom a bola mu na návrh Slovenskej spoločnosti radiačnej onkológie udelená strieborná medaila SLS, zároveň sa stal čestným členom Slovenskej chemoterapeutickej spoločnosti.

Bohatá je aj vedecká škola prof. Jurgu; vchoval 7 docentov, 3 kandidátov vied, 8 doktorandov.

Funkciu prodekanu FZaSP TU pre externé štúdium vykonával v rokoch 1997–2000 a 2005–2009. Bol taktiež prodekanom pre liečebno-preventívnu činnosť a styk s fakultnou nemocnicou, členom vedeckej rady FZaSP a členom vedeckej rady TU v Trnave.

V rokoch 2004–2007 bol aj prorektorom Vysokej školy zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety v Bratislave.

Dlhé roky pracoval v rôznych komisiách – pre obhajoby doktorských (DrSc.) dizertačných prác v odbore rádiológia a verejné zdravotníctvo, pôsobil aj ako hlavný odborník MZ SR pre rádioterapiu. Bol členom viacerých onkologických spoločností v Európe (ESMO) i v zámoří (American Society of Clinical Oncology), dlhé roky aktívne pôsobil ako člen redakčných rád viacerých odborných časopisov, napr. Klinickej onkológie a Acta chemotherapeutica.

Publikoval takmer 200 odborných a vedeckých prác s početnými vedec-

kými ohlasmi, z ktorých najvýznamnejšie boli rozsiahle knižné publikácie: Klinická onkológia a rádioterapia (2000) ocenená premiou Literárneho fondu za vedeckú a odbornú literatúru a Klinická a radiačná onkológia založená na dôkazoch (2010), ktorých bol zostavovateľom.

V roku 2007 mu bola udelená zlatá medaila Vysokej školy zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety. V apríli 2012 udelil rektor TU prof. Jurgovi Cenu Antona Hajduka, v októbri 2013 dostal pamätnú medailu predsedu Trnavského samosprávneho kraja za prínos v oblasti onkologickej medicíny, zlatú medailu Fakulty zdravotníctva a sociálnej práce TU a v máji 2016 mu rektor TU priznal titul emeritného profesora.

V spomienkach absolventov zostal prof. Jurga ako pedagóg zanieteny pre onkológiu, pri skúškach ako prísny, ale spravodlivý pedagóg.

Pevná viera v trvalé hodnoty, životný optimizmus a aktívne športovanie (kondičné posilňovanie, plávanie, cyklistika, tenis, lyžovanie) dopĺňané relaxačnými aktivitami ho sprevádzali po celý život.

Vážený pán profesor, milý Ľudo, chcem sa Ti v mene Tvojich bývalých spolupracovníkov, kolegov, priateľov nielen na Slovensku, ale i v českých zemiach a v neposlednom rade aj pacientov, ktorým si odovzdával kus seba, poďakovať a vysloviť presvedčenie, že ostaneš nadržal v našich spomienkach a srdciach.

Češť Tvojej pamiatke.

*prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.
prednosta I. onkologickej kliniky
LF UK a OÚSA v Bratislave*

Maligní onemocnění, psychika a stres. Příběhy pacientů s komentářem psychologa

V současné době vyšla v nakladatelství Grada nová kniha autorů Z. Adam, J. Klimeš, L. Pour, Z. Král, A. Onderková, A. Čermák, J. Vorlíček.

Kniha se zabývá méně často diskutovanou, nicméně velmi důležitou součástí léčby onkologických onemocnění, a to psychikou pacientů. Onkologické onemocnění je bezesporu vždy výrazným stresem jak pro pacienta samotného, tak pro osoby jej obklopující, tedy především pro členy rodiny, ale nakonec i pro ošetřujícího lékaře a další zdravotnický personál.

Kniha velmi dobře popisuje jednotlivé fáze vnímání onkologické diagnózy i dlouhodobých následků a ukazuje možnosti nápravy či zmírnění s respektem k velmi různorodému naturelu pacientů, a tedy mnohdy až protikladných potřeb.

Zvláštností knihy je, jak z podtitulu vyplývá, časté protkání textu příběhy skutečných pacientů, což mnohdy neosob-

ním psychologickým termínům dává velmi jasnou náplň. Bylo by možno se pozastavit nad tím, že většina příběhů je spojena s mnohočetným myelomem, ale to pochopitelně vyplývá z profesního zaměření hlavního autora. Navíc právě tato diagnóza jak svou, pro laika neuchopitelnou podstatou, tak svým často velmi komplikovaným průběhem i terapií jednoznačně plodí velmi značný tlak na psychiku pacienta.

Autor navíc opět potvrdil svou schopnost psát poutavě, takže i já, pro kterého jsou psychologické texty většinou zcela nestravitelné, jsem byl schopen tuto knihu se zájmem přečíst.

Knihu tedy jednoznačně doporučuji všem, kteří se s onkologickými pacienty setkávají.

*doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
vedoucí redaktor časopisu
Klinická onkologie*



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

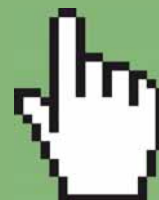
WMM
we make media

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



www.terapie.digital



Tomáš Büchler a kolektiv **Obecná onkologie**

Maxdorf 2019, 384 str., edice Jessenius
ISBN: 978-80-7345-617-7, cena: 595 Kč, formát: 154 × 230 mm, pevná (V8)

Anotace

Onkologie je jedním z nejdynamičtějších oborů současné medicíny. Zejména léčebné možnosti se mění téměř před očima, cílená a biologická léčba, stejně jako imunoterapie a další moderní léčebné modalitty se rychle dostávají z laboratoří do každodenního arzenálu klinických imunologů.

Kolektiv autorů z několika komplexních onkologických center České republiky vedený doc. MUDr. Tomášem Büchlerem, Ph.D., vydal v roce 2017 v nakladatelství Maxdorf knihu Speciální onkologie, která se svým moderním pojetím rychle stala novým standardem pro základní vzdělávání v oboru.

Ve stejném duchu nyní tento autorský kolektiv vydává knihu Obecná onkologie – důraz je kladen na srozumitelnost, přehlednost a na praktickou aplikovatelnost poznatků do klinické praxe. I tato kniha je určena jak pro přípravu ke zkouškám, tak pro každodenní onkologickou praxi.



KLINICKÁ ONKOLOGIE

Přejeme příjemné prožití vánočních svátků a v novém roce pevné zdraví, mnoho štěstí a spokojenosti. Děkujeme všem autorům a recenzentům za spolupráci v roce 2019 a těšíme se na další.

PF 2020



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://redakce2.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

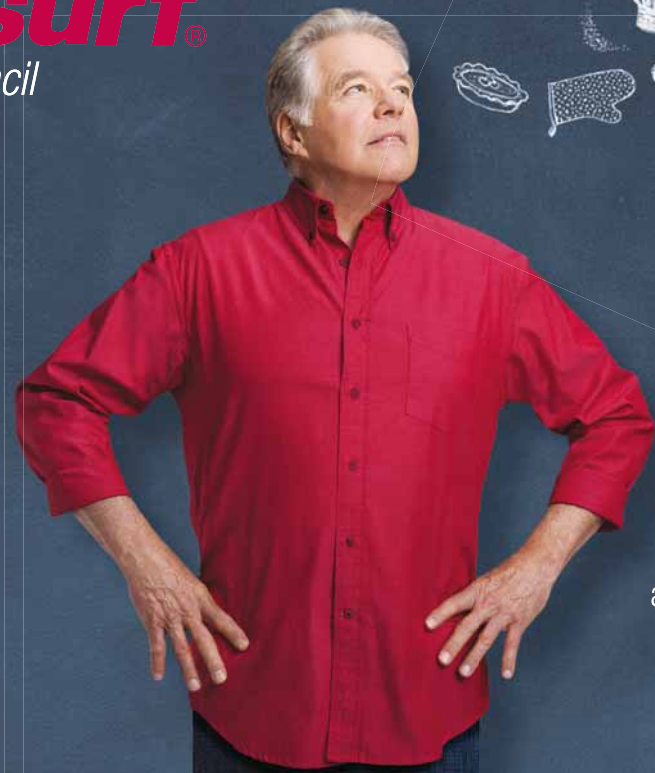
Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 12. 2019

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

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

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



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®: Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. **SLOŽENÍ*:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageálního juncu, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávkování přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávkování jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti; jsou povoleny 3 snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita:** antiemetika. Léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno. Úpravy dávkování (odložení a/ nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin:** přípravek Lonsurf se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf**; pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater:** přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie:** doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky:** laktosa. **INTERAKCE*:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA* TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střevní infekce, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepsě**, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestezie, hyperstezie, hypestezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrať, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zčervenání, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukalní polyp, krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, řhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, biliární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, diskomfort**, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Post-marketingové zkušenosti:** hlášené případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Nevžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **BALENÍ*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 09/2019. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektálního karcinomu, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

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

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

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 postizním lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; 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). Kombinace s ipilimumabem: Melanom: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. RCC: 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud jí 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, hyperkalcémie, hypokalémie, 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 koncentrátů 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:** říjen 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: VERVOY 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 jí pacient snáší. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolice, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinopatii považovat za zánětlivé a související s ipilimumabem. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Použití antikoagulancií zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se souběžnou léčbou antikoagulancií musí být pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Ipilimumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, u pacientů s nivolumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšení AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, dále hyperglykémie, hypoglykémie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, hypokalémie, hyperkalcémie, hypokalémie, 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 koncentrátů 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:** říjen 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.

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

1506CZ1908347-01, datum schválení 27. 11. 2019