

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

## Z obsahu:

Pohybová liečba ako prevencia a podporná liečba onkologických ochorení

Léčba karcinomu hrdla děložního s postižením paraaortálních uzlin – retrospektivní hodnocení vlastního souboru

Invazívna rino-orbito-cerebrálna forma mukormykózy u detskej pacientky s akútnou leukémiou





## DEJTE JÍ ŠANCI!

**Léčba pacientek  
s HER2-positivním časným  
karcinomem prsu s vysokým  
rizikem rekurence<sup>1</sup>**

**Zkrácená informace o přípravku** • Perjeta 420 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Účinná látka:** pertuzumabum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/813/001. **Indikace:** Přípravek Perjeta je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií: • k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-positivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence • k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-positivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence. Přípravek PERJETA je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-positivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků musí být název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenáno. Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně přípravku PERJETA, byl hlášen pokles ejekční frakce levé srdeční komory. Incidence symptomatické systolické dystunkce levé komory srdeční byla vyšší u pacientů léčených přípravkem Perjeta v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií ve srovnání s trastuzumabem a chemoterapií. Přípravek PERJETA nebyl hodnocen u pacientů s hodnotou ejekční frakce levé srdeční komory  $\leq 50\%$  před léčbou, s anamnézou městnavého srdečního selhání, s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na  $< 50\%$  během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem nebo u pacientů se stavy, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinu  $> 360$  mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu. **Před použitím přípravku PERJETA s antracykliny má být pečlivě zváženo a vyhodnoceno kardiální riziko v závislosti na potřebě léčby individuálního pacienta.** Na základě farmakologických účinků anti-HER2 přípravků a antracyklinů lze očekávat zvýšené riziko kardiotoxicity při současném užívání přípravku Perjeta a antracyklinů než při následném užívání. U přípravku Perjeta byla pozorována závažná hypersenzitivita, včetně anafylaxe a příhod končící úmrtím. Při podání pertuzumabu se doporučuje pečlivé sledování pacienta během podávání a po dobu 60 minut po první infuzi a během podávání a podobu 30–60 minut po dalších infuzích. **Klinicky významné interakce:** Nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 30\%$ ) z těchto společných údajů byly průjem, alopecie, nauzea, únava, neutropenie a zvracení. Nejčastějšími ( $\geq 10\%$ ) nežádoucími účinky stupně 3 až 4 podle kritérií NCI-CTCAE byly neutropenie a febrilní neutropenie. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená úvodní dávka pertuzumabu je 840 mg podaná v intravenózní infuzi trvající 60 minut následovaná každé 3 týdny udržovací dávkou 420 mg podávanou po dobu 30 až 60 minut. Při podávání s pertuzumabem je doporučeno dodržovat třítydenní režim pro trastuzumab, který může být podán buď jako: • intravenózní infuze s úvodní dávkou trastuzumabu 8 mg/kg tělesné hmotnosti následovanou udržovací dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny, nebo jako • subkutánní injekce trastuzumabu ve fixní dávce (600 mg) každé tři týdny bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta. Podrobné informace o dávkování přípravku docetaxel najdete v SPC. Přípravek Perjeta a trastuzumab mají být podávány postupně a nesmí se mísit ve stejném infuzním vaku. Přípravek Perjeta a trastuzumab lze podávat v libovolném pořadí. Pokud je pacient léčen docetaxelem, má být podán po pertuzumabu a trastuzumabu. Po každé infuzi přípravku PERJETA a před zahájením další infuze trastuzumabu nebo docetaxelu se doporučuje obobit 30 až 60 minut sledování. Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Perjeta podáván v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií jako součást kompletního léčebného režimu časného karcinomu prsu, při adjuvantní léčbě má být přípravek Perjeta podáván v kombinaci s trastuzumabem po dobu celkem jednoho roku\*, při metastazujícím karcinomem prsu mají pacienti léčení přípravkem PERJETA do progresse nemoci nebo do nepřijatelné toxicity. Další podrobné informace o dávkování a délce léčby přípravku Perjeta najdete v SPC. **Dostupná balení přípravku:** PERJETA 420 mg koncentrát pro infuzní roztok. Jedna injekční lahvička se 14 ml koncentrátu obsahuje pertuzumabum 420 mg o koncentraci 30 mg/ml. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 30 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Datum poslední revize textu:** 28. 3. 2019. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích HER2-positivního metastazujícího karcinomu prsu a adjuvantní léčby HER2-positivního karcinomu prsu, v indikaci neoadjuvantní léčby HER2-positivního karcinomu prsu úhrada nebyla dosud stanovena.** Další informace naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

**Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy** • Používání přípravku PERJETA je třeba se vyhnout během těhotenství, pokud by potenciální benefit pro matku nepřevážil potenciální riziko pro plod. Neexistují žádné studie týkající se přípravku PERJETA u těhotných žen a bezpečné užívání přípravku PERJETA během těhotenství a laktace nebylo prokázáno. • Před zahájením užívání přípravku PERJETA ověřte, zda není žena těhotná. Ženy s možností otěhotnění by měly užívat účinnou antikoncepci při léčbě přípravkem PERJETA nebo po dobu 6 měsíců od poslední dávky. • Pacientky, které otěhotněly během léčby přípravkem PERJETA nebo do 6 měsíců od poslední dávky, je nutné pečlivě monitorovat pro oligohydramnion. • Jestliže byl přípravek PERJETA užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 6 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. • Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku PERJETA během těhotenství a dále v prvním roce života kojenice. To umožní společnosti Roche/Genentech lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku PERJETA a poskytovat náležitě informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům.

**Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku PERJETA nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. • \* *Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.*

**Základní informace o přípravcích: HERCEPTIN® 150 mg.** Registrační číslo: EU/1/00/145/001. **HERCEPTIN® 600 mg/5 ml injekční roztok.** Registrační číslo: EU/1/00/145/002. **Účinná látka:** trastuzumabum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientek, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal receptor 2): a) v monoterapii u pacientek, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; b) v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientek, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; c) v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientek, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; d) v kombinaci s inhibitorrem aromatazy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, současně podávány přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U nemocných, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při současném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevy kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinický stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientek se srdečními příznaky a prokázaným prospěchem z léčby se pokračovalo v týdení terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srdečních příhod. **Klinicky významné interakce:** Studie léčebných interakcí u lidí nebyly s přípravkem Herceptin prováděny. Riziko vzniku interakcí se současně užívanými přípravky proto nemůže být vyloučeno. Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky při léčbě Herceptinem v monoterapii nebo v kombinaci s paklitaxelem byly příznaky hlášené ve spojení s podáním infuze (obvykle po první infuzi přípravku) následující – hlavně horečka a/nebo třesavka, méně často nauzea, zvracení, bolest, ztuhlost, bolest hlavy, kašel, závrte, vyrážka, astenie, dušnost; zřídka hypotenze, hypertenze, bronchospasmus, tachykardie, dechová tíseň, angioedém; alergické a hypersenzitivní reakce. Některé z těchto reakcí mohou být závažné. Dalšími čtenějšími nežádoucími účinky byly bolesti břicha, astenie, bolest na hrudi, třesavka, horečka, bolest hlavy, nespecifikovaná bolest; průjem, nauzea, zvracení; artralgie, myalgie, vyrážka, vypadávání vlasů. Byly zaznamenány izolované případy závažných plicních příhod, které v několika případech vedly k úmrtí pacienta. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. U nemocných léčených přípravkem Herceptin byly zaznamenány některé projevy srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např. dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém a třetí srdeční ozva. **Dávkování a způsob podání:** Herceptin 150 mg. Třítydenní režim – Doporučená úvodní nasyovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání počáteční nasyovací dávky. Týdenní režim – Doporučená úvodní nasyovací dávka je 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za týden, zahajuje se jeden týden po podání počáteční nasyovací dávky. Herceptin 600mg/5ml: Doporučená dávka přípravku Herceptin pro subkutánní podání je 600 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta. Není nutná úvodní nasyovací dávka. Tato dávka se musí podat podkožně po dobu 2-5 minut každé 3 týdny. **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce. Herceptin 600 mg/5 ml injekční roztok. Injekční lahvička obsahuje 5 ml roztoku (600 mg trastuzumabu). Jedna krabice obsahuje jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchování:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. **Datum poslední revize textu:** 27. 7. 2019. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111.

**Těhotenství:** Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem Herceptin nebo během 7 měsíců po podání poslední dávky, nahlaste prosím okamžitě těhotenství na kontakt Roche pro hlášení nežádoucích účinků [czech\\_republic.pa\\_susar@roche.com](mailto:czech_republic.pa_susar@roche.com) či na 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Herceptinu a během prvního roku života kojenice, budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Herceptinu a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SUKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům. • Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

CS/PERJ/0120/0001



# Karcinom děložního hrdla

Karcinom děložního hrdla v minulosti představoval svou incidencí neradostnou diagnózu. Vytvoření národního screeningového programu od roku 2007 a zavedení celoplošné vakcinace proti vysoce rizikovým lidským papilomavirům (high risk human papillomavirus – HR-HPV) od roku 2012 u dívek mezi 13.–14. rokem vedlo ke snížení incidence. Hodnota incidence v roce 2016 byla 15,3 nových onemocnění / 100 000 žen, což je 822 nových onemocnění. Mortalita v roce 2016 byla 6,28/100 000 žen, což je 384 žen.

Hlavním etiopatogenetickým činitelem je HPV. Jedná se o DNA viry a podle struktury jejich bází dnes rozlišujeme u lidí přes 100 typů HPV. Nejvyšší riziko maligní transformace buněk děložního čípku představují především HPV typy 16 a 18. Přítomnost DNA HR-HPV se prokazuje v 99,7 % u spinocelulárního karcinomu a v 95 % u adenokarcinomu. K odhalení typu HPV infekce slouží hybridizační testy. Promořenost viry HPV v naší populaci je cca 80 %. Perzistence HPV v epitelu čípku děložního souvisí s neschopností imunitního systému eliminovat virus. V současné době jsou k dispozici tři profylaktické vakcíny proti rizikovým kmenům HR-HPV (bivalentní Cervarix, kvadrivalentní Gardasil (dříve Silgard), novalentní Gardasil9). K rizikovým faktorům patří sexuálně přenosné infekce, časně zahájení pohlavního života, pohlavní promiskuita, neošetřené porodní poranění čípku, kouření cigaret, porucha imunity (vrozená, získaná).

Přednádorové změny dle klasifikace Světové zdravotnické organizace dělíme na skvamózní intraepitelové léze nízkého stupně (low-grade squamous intraepithelial lesion – L-SIL) a skvamózní intraepitelové léze vysokého stupně (high-grade squamous intraepithelial lesion – H-SIL). U převážné většiny dysplastických změn, zejména L-SIL, dochází ke spontánní regresi nálezu. Pouze u menšího procenta všech stadií dochází k postupné progresi patologických změn epitelálního krytu a vy-

víjí se invazivní karcinom. Tento proces je dlouhodobý, trvající až 10 let. Byly popsány i případy vzniku nádoru po 2 letech.

Z pohledu histopatologického se ve většině případů jedná o spinocelulární karcinomy (85–90 %), v 10–15 % případů o adenokarcinomy mající výrazně horší prognózu. Zcela vzácně se vyskytují nádory z pojiva – sarkomy děložního hrdla a melanomy. Kromě této základní klasifikace je posuzován stupeň nádorové diferenciaci, invaze do krevních a lymfatických cév a do stromatu. Významným prognostickým faktorem je také objem tumoru.

K prvním klinickým příznakům karcinomu děložního hrdla patří zapáchající krvavý výtok a krvácení, ke kterému dochází zvláště po pohlavním styku. Později se mohou přidat bolesti v podbřišku. V pokročilých stádiích nemoci v souvislosti se šířením nádoru do okolních tkání vznikají např. obtíže při močení, krvácení z močové trubice či konečníku, zácpa, otok dolních končetin vzniklý útlakem žilního či mízního systému apod.

Rozhodující roli v diagnostice karcinomu děložního hrdla má onkologická cytologie, expertní kolposkopické vyšetření, bioptická verifikace. K základním (obligatorním) vyšetřením kromě anamnézy, interního vyšetření, laboratorních odběrů, vč. odběru nádorových markerů (SCC u spinocelulárního karcinomu, Ca 125 u adenokarcinomu), patří rentgenové vyšetření srdce a plic a sonografie nitrobřišních orgánů. Gynekologické vyšetření se opírá o vyšetření nejméně dvěma zkušenými gynekology, vč. vyšetření rektálního k posouzení parametrií. Vaginálním a/nebo rektálním ultrazvukem posuzujeme u makroskopických tumorů jejich velikost, objem a rozsah nádorové infiltrace stromatu čípku, posouzení nádorové infiltrace parametrií. K fakultativním vyšetřením řadíme cystoskopické vyšetření, rektoskopii, výpočetní tomografii (computed tomography – CT) břicha, retroperitonea a malé pánve, magnetickou rezonanci

(magnetic resonance imaging – MRI) pánve, pozitronovou emisní tomografií / magnetickou rezonanci (PET/MRI) či PET/CT.

K primárním léčebným modalitám časných stadií onemocnění, tj. od tumorů ohraničených pouze na děložní hrdlo do stadia IIa (tumor infiltruje stěnu pochvy, ale ne její dolní třetinu), patří operační řešení. Pokud je ověřeno, že nádor má mikroskopické rozměry, stačí tzv. konzervativní operace – konizace děložního čípku, trachelektomie, radikální trachelektomie. Individuálně se postupuje při výkonech zachovávajících fertilitu. V ostatních případech se standardně provádí radikální hysterektomie s odstraněním parametrií, horní části pochvy, pánevní lymfadenektomie s radio-koloronavigací či bez ní či paraaortální lymfadenektomie pro určení rozsahu další léčby. Odstranění adnex je prováděno dle histologického typu nádoru. Operační přístup se volí laparotomicky, laparoskopicky či roboticky pomocí přístroje da Vinci. U lokálních recidiv je možné provádět exenterační výkony s rizikem vysoké morbidity i mortality. Operativa pro malignitu by měla být prováděna v onkogynekologických centrech. Pokud se nádor šíří do okolních tkání či pokud interní stav pacientky nedovolí operační řešení, je využívána primární radioterapie. Ionizující záření bývá aplikováno dvěma základními způsoby – zevní ozáření (teleterapie, cca 50 Gy) a vnitřní ozáření (brachyterapie). Radioterapie bývá často kombinována s konkomitantním podáním malých dávek cisplatiny intravenózně ke zvýšení účinku ozařování. V pooperačním průběhu je využití radioterapie v rámci adjuvance. Samotná chemoterapie se uplatňuje až v pokročilých stádiích a v případech recidiv. Jedná se zejména o cytostatika na bázi platiny. Dle rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv je aktuálně úhradově omezení pro biologickou léčbu. Bevacizumab je hrazen v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (popř. s topotekanem a paklitaxelem u pacientek, kterým nemůže být podána léčba cisplatinou)



v rámci léčby pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku, u kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie. Pokud je nutné přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možné pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. V případě již inkurabilního stavu je indikována pouze symptomatická léčba.

Po ukončení onkologické léčby je nutné, aby pacientky absolvovaly pravidelné dispenzární kontroly v onkogynkologických centrech z důvodu zachycení eventuálního návratu onemocnění a včasné léčby potenciálních komplikací, které mohou po onkologické léčbě nastat.

Závěrem lze říci, že při kvalitním a efektivním screeningu v rámci prevence karcinomu děložního hrdla lze ve většině případů zachytit změny na děložním hrdle ve fázi přednádorových změn. Od roku 2014 jsou ženy pojišťovnamí aktivně zvány k preventivním prohlídkám. Léčebné možnosti jdou stále kupředu, za posledních 14 let došlo nejen k rozvoji profylaktických vakcín, ale i k rozšíření operačních technik pomocí robotické operativy a také zabudování biologické léčby do možného léčebného algoritmu. Významnou roli v léčbě karcinomu děložního hrdla hraje multioborová spolupráce.

*MUDr. Lucie Mouková, Ph.D.  
Oddělení gynekologické onkologie,  
Klinika operační onkologie,  
Masarykův onkologický ústav, Brno*

### Literatura (vč. odkazů na doporučení odborných společností)

1. Česká onkologická společnost ČLS JEP. [online]. Dostupné z: [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).
2. Onkogynkologie. [online]. Dostupné z: [www.onkogynkologie.com](http://www.onkogynkologie.com).
3. eOnkologie.cz. [online]. Dostupné z: [www.klinicka-onkologie.cz](http://www.klinicka-onkologie.cz).
4. Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP. [online]. Dostupné z: [www.cgps.cz](http://www.cgps.cz).
5. National Comprehensive Cancer Network. [online]. Available from: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
6. Ústav zdravotnických informací a statistiky. [online]. Dostupné z: [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz).
7. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: [www.svod.cz](http://www.svod.cz).
8. European Society of Gynaecological Oncology. [online]. Available from: [www.esgo.org](http://www.esgo.org).
9. Rob L, Halaška M, Robová H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol* 2010; 11(3): 292–301. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70191-3.
10. Rob L, Pluta M, Charvat M et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113(2): 181–184. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.02.005.
11. Halaška MJ, Nováčková M, Malá I et al. A prospective study of postoperative lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(5): 900–904. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181da29d0.
12. Rob L, Škapa P, Robová H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 192–200. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70084-X.
13. Rob L, Robová H, Chmel R et al. Surgical options in early cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 2012; 28(6): 489–500. doi: 10.3109/02656736.2012.675116.
14. Cibula D, Petruželka L (eds). *Onkogynkologie*. Praha: Grada Publishing 2009.
15. Thigpen T, Vance R, Khansur T et al. The role of ifosfamid and systemic therapy in the management of carcinoma of the cervix. *Semin Oncol* 1996; 23 (Suppl 6): 56–64.
16. Kim RY, Alvarez RD. Recent developments in chemoradiotherapy for locally advanced cancer of the cervix. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14(9): 1327–1335.
17. Šlampa P. Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. Brno: KAP CZ 2000.
18. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Sarris K et al. Combination of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin for the treatment of metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix: a phase II. study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2002; 85(3): 476–482. doi: 10.1006/gyno.2002.6649.
19. Calda P, Rob L (eds). *Zhoubné nádory rodidel*. Moderní gynekologie a porodnictví 2000; 9(4): 640–660.
20. del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000; 5(1): 18–25. doi: 10.1634/theoncologist.5-1-18.
21. Robová H, Rob L, Pluta M et al. Guideline gynekologických zhoubných nádorů: Standard – komplexní léčba časných stádií zhoubných nádorů děložního hrdla. [online]. Dostupné z: [http://www.onkogynkologie.com/wp-content/uploads/2011/03/Guideline-C53\\_2013.pdf](http://www.onkogynkologie.com/wp-content/uploads/2011/03/Guideline-C53_2013.pdf).
22. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(1): 104–109. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.043.
23. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4649–4655. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909.
24. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22(15): 3113–3119. doi: 10.1200/JCO.2004.04.170.
25. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105(2): 299–303. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.12.031.
26. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4626–4633. doi: 10.1200/JCO.2005.10.021.
27. Tewari KS, Sill M, Long HJ et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 6. abstr. 3.
28. Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA et al. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 100(2): 385–388. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.09.009.
29. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(8): 734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.

erative Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2002; 85(3): 476–482. doi: 10.1006/gyno.2002.6649.

19. Calda P, Rob L (eds). *Zhoubné nádory rodidel*. Moderní gynekologie a porodnictví 2000; 9(4): 640–660.

20. del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000; 5(1): 18–25. doi: 10.1634/theoncologist.5-1-18.

21. Robová H, Rob L, Pluta M et al. Guideline gynekologických zhoubných nádorů: Standard – komplexní léčba časných stádií zhoubných nádorů děložního hrdla. [online]. Dostupné z: [http://www.onkogynkologie.com/wp-content/uploads/2011/03/Guideline-C53\\_2013.pdf](http://www.onkogynkologie.com/wp-content/uploads/2011/03/Guideline-C53_2013.pdf).

22. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(1): 104–109. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.043.

23. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4649–4655. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909.

24. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22(15): 3113–3119. doi: 10.1200/JCO.2004.04.170.

25. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105(2): 299–303. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.12.031.

26. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4626–4633. doi: 10.1200/JCO.2005.10.021.

27. Tewari KS, Sill M, Long HJ et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 6. abstr. 3.

28. Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA et al. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 100(2): 385–388. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.09.009.

29. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(8): 734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.

# Obsah | Contents

## Editorial

### Karcinom děložního hrdla

87

## PŘEHLEDY | REVIEWS

### Association of NAD(P)H Quinine Oxidoreductase 1 rs1800566 Polymorphism with Bladder and Prostate Cancers – a Systematic Review and Meta-Analysis

92

Asociace polymorfizmu NAD(P)H chininové oxidoreduktázy 1 rs1800566 s karcinomem močového měchýře a prostaty – systematický přehled a metaanalýza

Abedinzadeh M., Moghimi M., Dastgheib S. A., Maleki H. , Salehi E., Mohammad Z., Jarahzadeh M. H., Neamatzadeh H.

### Pohybová léčba ako prevencia a podporná liečba onkologických ochorení

101

Physical Therapy as an Adjuvant Treatment for the Prevention and Treatment of Cancer

Líška D., Stráska B., Pupiš M.

### Metformin in Oncology – How Far Is Its Repurposing as an Anticancer Drug?

107

Metformin v onkologii – jak daleko jsme od jeho etablování coby protinádorového léku?

Pacal L., Kankova K.

## PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

### Využití extrakraniální stereotaktické radioterapie při oligometastatickém postižení lymfatických uzlin

114

Stereotactic Body Radiotherapy of Lymph Node Oligometastases

Burkoň P., Oberreiterová S., Kazda T., Slávik M., Bobek L., Komínek L., Procházka T., Vrzal M., Šlampa P.

### Léčba karcinomu hrdla děložního s postižením paraaortálních uzlin – retrospektivní hodnocení vlastního souboru

123

Treatment of Cervical Cancer with Paraaortic Lymph Node Involvement – Retrospective Review

Pechačová Z., Kmoníčková E., Křepelková I., Maczvalda Adamová K., Tomancová V., Třebický F., Weitochová Z., Zikán M.

### HPV 16 v patogeneze nádorů horného aerodigestivního traktu

132

HPV 16 in Pathogenesis of Upper Aerodigestive Tract Tumors

Uhliarova B., Smitka M.

## KAZUISTIKY | CASE REPORTS

**Invazívna rino-orbito-cerebrálna forma mukormykózy u detskej pacientky s akútnou leukémiou** 138

Invasive Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in Pediatric Patient with Acute Leukemia

Bačová E., Chovanec F., Makohusová M., Hederová S., Mikesková M., Hrašková A., Rudinský B., Plank L., Volfová P., Kolenová A.

**Využití indocyaninové zeleně k peroperační diagnostice zdroje chylózního ascitu a autologního tkáňového lepidla (Vivostat) k jeho ošetření** 145

The Use of Indocyanin Green for Peroperative Diagnostic of Chylous Ascites and Autologous Tissue Glue (Vivostat) for the Treatment

Zetelová A., Rovný I., Kala Z., Moravčík P., Minář L.

## SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

**Anti-Cancer Effect of Melatonin with Radioprotective/Radiosensitive Property** 150

Protirakovinný účinek melatoninu s radioprotektivní a radiosenzitivní vlastností

Cihan Y. B.

## AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 153

## RŮZNÉ | VARIOUS

**Vzpomínka na prof. RNDr. M. Lokajíčka, DrSc.** 156**Onkologie v obrazech** 159

Účinek kapecitabinu v léčbě triple negativního karcinomu prsu

Richter I., Dvořák J.

# 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.

# Association of NAD(P)H Quinine Oxidoreductase 1 rs1800566 Polymorphism with Bladder and Prostate Cancers – a Systematic Review and Meta-Analysis

Asociace polymorfizmu NAD(P)H chininové oxidoreduktázy 1 rs1800566 s karcinomem močového měchýře a prostaty – systematický přehled a metaanalýza

Abedinzadeh M.<sup>1</sup>, Moghimi M.<sup>2</sup>, Dastgheib S. A.<sup>3</sup>, Maleki H. <sup>1</sup>, Salehi E.<sup>4</sup>, Mohammad Z.<sup>5</sup>, Jarahzadeh M. H.<sup>6</sup>, Neamatzadeh H.<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup> Department of Urology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Shahid Rahnamoun Hospital, Yazd, Iran

<sup>2</sup> Department of Pathology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>3</sup> Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>4</sup> Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Ardakan University, Ardakan, Iran

<sup>5</sup> Department of Surgery, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>6</sup> Department of Anesthesiology and Critical Care, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>7</sup> Department of Medical Genetics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

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

## Summary

**Background:** Number of studies has been performed to investigate the association of NAD(P)H quinine oxidoreductase 1 (*NQO1*) rs1800566 polymorphism with risk of bladder and prostate cancers, but presented inconsistent results. Therefore, we performed a meta-analysis to provide a comprehensive data on the association of *NQO1* rs1800566 polymorphism with bladder and prostate cancers. **Methods:** All eligible studies were identified in PubMed, Google Scholar, EMBASE, and China National Knowledge Infrastructure databases before June 01, 2019. **Results:** A total of 22 case-control studies including 15 studies with 4,413 cases and 4,275 controls on bladder cancer and 7 studies with 762 cases and 1,813 controls on prostate cancer were selected. Overall, pooled data showed that the *NQO1* rs1800566 polymorphism was significantly associated with an increased risk of bladder cancer (T vs. C: OR 1.300; 95% CI 1.112–1.518;  $P = 0.001$ ; TT vs. CC: OR 1.415; 95% CI 1.084–1.847;  $P = 0.011$ ; TC vs. CC: OR 1.389; 95% CI 1.111–1.738;  $P = 0.004$ ; TT + TC vs. CC: OR 1.428; 95% CI 1.145–1.782;  $P = 0.002$ ) and prostate cancer (TC vs. CC: OR 1.276; 95% CI 1.047–1.555;  $P = 0.016$ ; TT + TC vs. CC: OR 1.268; 95% CI 1.050–1.532;  $P = 0.014$ ). The stratified analysis by ethnicity revealed an increased risk of bladder cancer among Caucasians and prostate cancer among Asians. **Conclusion:** This meta-analysis suggested that the *NQO1* rs1800566 polymorphism was significantly associated with increased risk of bladder and prostate cancers.

## Key words

urinary bladder neoplasms – prostatic neoplasms – *NQO1* gene – polymorphism – meta-analysis

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

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

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

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



**Dr. Mansour Moghimi**  
Department of Pathology  
Shahid Sadoughi University  
of Medical Sciences  
Yazd, Iran  
e-mail:  
dr\_mansour\_moghimi@yahoo.com

Submitted/Obdrženo: 25. 6. 2019

Accepted/Přijato: 12. 8. 2019

doi: 10.14735/amko202092



## Souhrn

**Výhodiska:** Bylo provedeno několik studií s cílem zkoumání asociace polymorfizmu NAD(P)H chinin oxidoreduktázy 1 (*NQO1*) rs1800566 s rizikem karcinomu močového měchýře a prostaty, ale byly předloženy nekonzistentní výsledky. Proto jsme provedli metaanalýzu, abychom poskytli komplexní údaje o asociaci polymorfizmu *NQO1* rs1800566 s karcinomem močového měchýře a prostaty. **Metody:** Příslušné studie byly identifikovány v databázích PubMed, Google Scholar, EMBASE a China National Knowledge Infrastructure před 1. červnem 2019. **Výsledky:** Bylo vybráno celkem 22 případových kontrolních studií zahrnujících 15 studií karcinomu močového měchýře se 4 413 případy a 4 275 kontrolami a 7 studií karcinomu prostaty s 762 případy a 1 813 kontrolami. Souhrnná data ukázala, že polymorfizmus *NQO1* rs1800566 byl významně asociován se zvýšeným rizikem karcinomu močového měchýře (T vs. C: OR 1,300; 95% CI 1,112–1,518;  $p = 0,001$ ; TT vs. CC: OR 1,415; 95% CI 1,084–1,847;  $p = 0,011$ ; TC vs. CC: OR 1,389; 95% CI 1,111–1,738;  $p = 0,004$ ; TT + TC vs. CC: OR 1,428; 95% CI 1,145–1,782;  $p = 0,002$ ) a karcinomu prostaty (TC vs. CC: OR 1,276; 95% CI 1,047–1,555;  $p = 0,016$ ; TT + TC vs. CC: OR 1,268; 95% CI 1,050–1,532;  $p = 0,014$ ). Analýza stratifikovaná podle etnicity odhalila zvýšené riziko karcinomu močového měchýře u Kavkazanů a karcinomu prostaty u Asiatů. **Závěr:** Tato metaanalýza naznačuje, že polymorfizmus *NQO1* rs1800566 byl významně spojen se zvýšeným rizikem karcinomu močového měchýře a prostaty.

## Klíčová slova

karcinom močového měchýře – karcinom prostaty – gen *NQO1* – polymorfizmus – metaanalýza

## Introduction

Bladder cancer is one of the most common malignancies, with approximately 430,000 new cases diagnosed worldwide, with 118,000 new cases and 52,000 deaths recorded in Europe in 2012 [1]. Bladder cancer is a heterogeneous disease appearing in different forms, e.g. non-muscle invasive and muscle invasive. It mainly affects elderly people and the average age at the time of diagnosis is 73 years [2]. The leading risk factor for bladder cancer is tobacco use, with cigarette smokers showing an approximately threefold higher risk compared to non-smokers [1,3]. Moreover, prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer and the second leading cause of cancer deaths among men in the United States [4]. Risk factors for developing localized prostate cancer are not well known. However, a family history of prostate cancer and age has long been identified as an important risk for development of the disease [5,6]. Although several notable advances in our knowledge about risk factors of bladder and prostate cancers were published in recent years, their exact mechanisms remains poorly understood [7]. It is suggested that both bladder and prostate cancers are caused by a combination of genetic and environmental risk factors [5].

The NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (*NQO1*; also known as diphtheria toxin diaphorase), a key phase II enzyme, plays an important role in the metabolism of several carcinogens; it also protects cells against oxidative stress [8,9]. *NQO1* ac-

tivity prevents the one electron reduction of quinones and thus prevents generation of free radicals by redox cycle. The human *NQO1* gene is located on chromosome 16q22, consists of seven exons (first exon is non-coding) spanning 20 kb of genomic DNA [10]. *NQO1* genetic variations may play important roles in etiology of genitourinary malignancies, especially bladder cancer and prostate cancer. Therefore, *NQO1* is considered as an anticancer enzyme, and its polymorphisms can highly impact bio-reductive cancer therapy [11,12].

Several single nucleotide polymorphisms have been identified in the *NQO1* gene; among them, rs1800566 C>T (Pro187Ser) polymorphism at nucleotide 609 of exon 6, codes for a proline (Pro)-to-serine (Ser) amino acid substitution is one of the most studied [13]. Genotype-phenotype correlation studies have shown that the rs1800566 polymorphism is associated with a decreased activity of *NQO1* enzymatic activity and an increased susceptibility to carcinogenesis, xenobiotic induced toxicity and also a phenotypic gene-dose effect [14]. A number of case-control studies showed that the *NQO1* rs1800566 polymorphism might increase susceptibility to bladder and prostate cancers, but the results remain inconclusive and contradictory. In addition, the sample size in each study was relatively small, and the statistical power might be insufficient. Therefore, we performed a comprehensive meta-analysis to derive a more precise estimate for association of the *NQO1* rs1800566 poly-

morphism with susceptibility to bladder and prostate cancers.

## Materials and methods

### Publication search

A comprehensive literature search was performed in PubMed, EMBASE, Cochrane Library database, Springer Link, Chinese Biomedical Database, China National Knowledge Infrastructure platforms, WanFang and VIP database to collect all the eligible studies evaluating the association of *NQO1* rs1800566 polymorphism with bladder and prostate cancers up to June 01, 2019. The following terms, keywords and their combinations were used: ("Prostate cancer" or "Bladder cancer") and ("NAD(P)H dehydrogenase (Quinone) 1" or "*NQO1*" or "DT-diaphorase" or "DTD" or "quinone reductase") and ("609C>T" or "rs1800566" or "Pro187Ser") and ("Polymorphism" or "SNPs" or "Mutation" or "Variation" or "Allele"). Additionally, we reviewed the reference list of all relevant articles and reviews to identify potential eligible studies. If there were multiple publications from the same population, only the most recent was included.

### Selection criteria

The eligible studies, included in the current meta-analysis, must have met the following criteria: 1) studies with case-control or cohort design; 2) studies focused on the association of *NQO1* rs1800566 polymorphism with bladder and prostate cancers; 3) providing complete data of cases and controls for calculating an odds ratio (OR) with

95% confidence interval (CI). Studies were excluded for following reasons: 1) abstracts, reviews, case reports, posters, editorials, conference articles; 2) data unavailable for calculating genotype or allele frequencies; 3) studies without reported genotype frequencies; 4) case only studies (without controls); 5) linkage studies, twin and family-based studies; and 6) overlapping data or duplicate of previous publication.

#### Data extraction

Data were independently extracted by two authors (S. A. Dastgheib and H. Neamatzadeh) using a data-collecting form according to the inclusion criteria. Any disagreement was resolved by discussion with third author (M. Abedinzadeh). The following information was collected from each study: first author's name, year of publication, ethnicity, country of the selected subjects, source of the control groups, definition of metabolic syndrome, frequencies of genotypes in both groups and genotyping methods. Diverse ethnicity descents were categorized as Asian, Caucasian and African. If data were not reported in the primary manuscripts, we contacted the corresponding authors by email to request the missing data.

#### Statistical analysis

The strength of association between *NQO1* polymorphism and bladder and prostate cancers was assessed by ORs with 95% CIs. The significance of the pooled effect size was determined by Z-test, in which  $P < 0.05$  was considered statistically significant. The association was evaluated under all five genetic models, i.e., allele (T vs. C), homozygote (TT vs. CC), heterozygote (TC vs. CC), dominant (TT + TC vs. CC), and the recessive (TT vs. TC + CC). Between-study heterogeneity was evaluated by the Cochran Q-test, in which  $P \leq 0.10$  indicated significant heterogeneity was found. In addition, the  $I^2$  statistic we applied to qualify between-study heterogeneity (range of 0–100%:  $I^2 = 0$ –25%, no heterogeneity;  $I^2 = 25$ –50%, moderate heterogeneity;  $I^2 = 50$ –75%, large heterogeneity;  $I^2 = 75$ –100%, extreme heterogeneity). The random effects model shows more

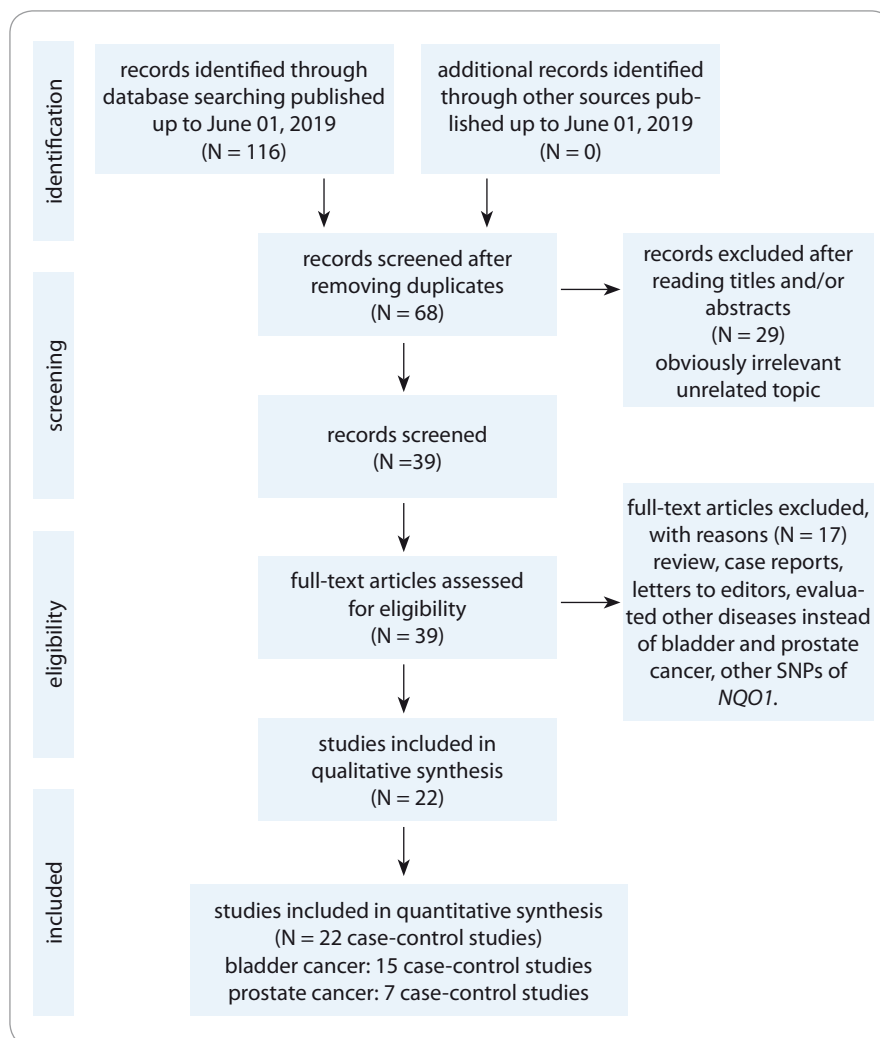


Fig. 1. Flowchart of literature search and selection process [43].

flexibility with respect to variable effect size in different studies and study populations. Thus, we have applied a random-effects model, using the DerSimonian and Laird method to calculate the pooled OR when heterogeneity was found; otherwise, affixed effect model was applied to use the Mantel-Haenszel method in absence of heterogeneity. A Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) test of the *NQO1* rs1800566 polymorphism in controls was tested using chi-square test ( $P$ -values  $< 0.05$ ). Subgroup analyses were conducted by stratification of ethnicity to identifying potential source of heterogeneity. Sensitivity analyses were performed to assess influence of each single study on pooled ORs and the stability of the meta-analysis results by sequential removal of individual

studies. In addition, sensitivity analysis was performed to examine the stability of the results by excluding those studies that did not show HWE. Funnel plots and Egger's linear regression test were used to estimate evidence for potential publication bias. All of the statistical calculations were performed using Comprehensive Meta-Analysis software version 2.0 (Biostat, USA). Two-sided  $P$ -values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

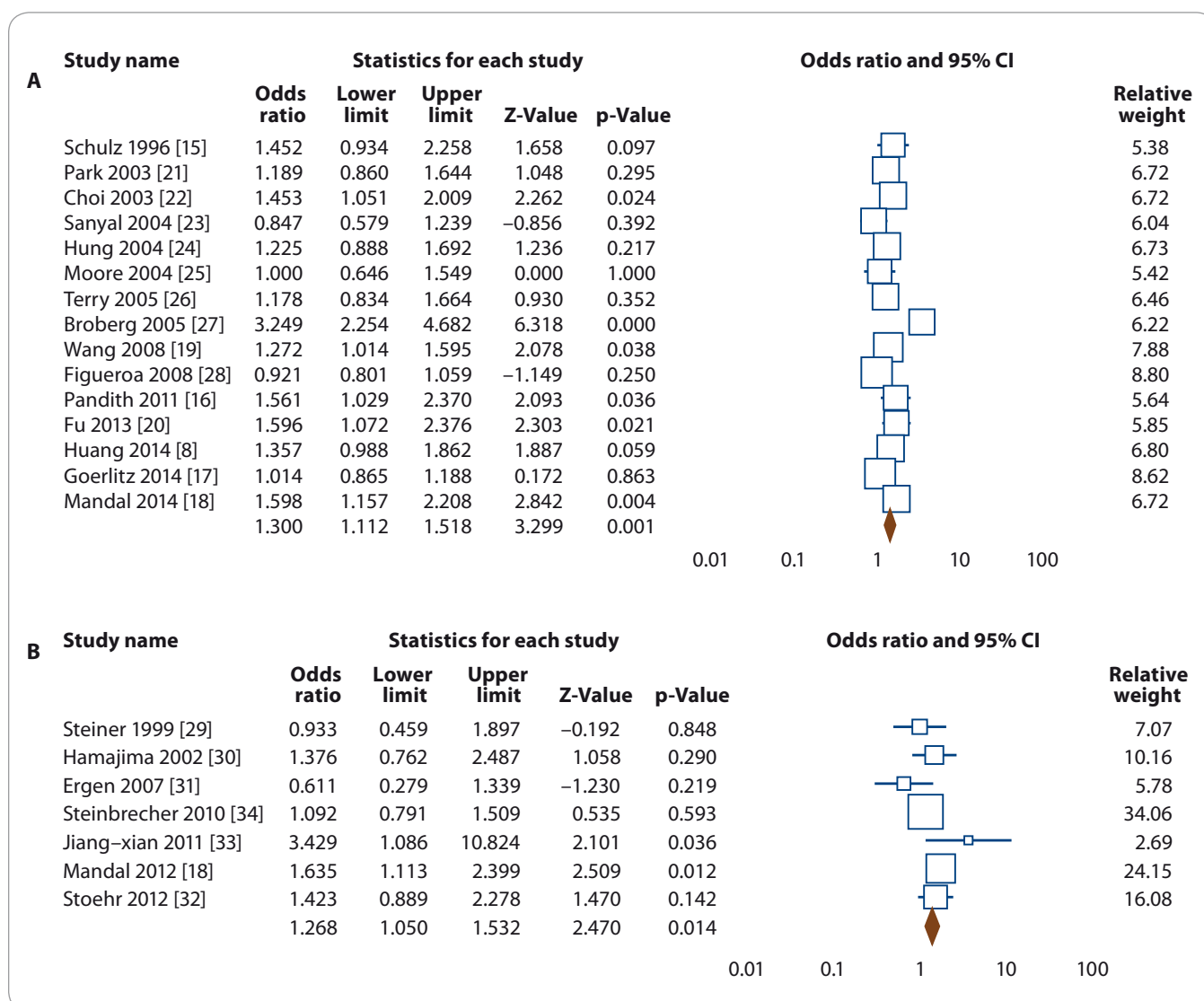
### Study characteristics

Fig. 1 shows the flowchart of literature search and selection process. The initial literature searches retrieved 116 potentially relevant studies. After reading the titles and abstracts, 48 studies were

Tab. 1. Characteristics of studies included in the meta-analysis.

First Author	Country (Ethnicity)	Geno- typing Method	SOC	Case/ Control	Cases					Controls					MAFs	HWE
					Genotypes			Allele		Genotypes			Allele			
					CC	CT	TT	C	T	CC	CT	TT	C	T		
<b>Bladder Cancer</b>																
Schulz 1996 [15]	Germany (Caucasian)	PCR-RFLP	PB	99/260	68	26	5	162	36	195	61	4	451	69	0.13	0.755
Park 2003 [21]	USA (Caucasian)	PCR-RFLP	HB	232/239	142	82	8	366	96	163	66	10	392	86	0.18	0.321
Choi 2003 [22]	Korea (Asian)	PCR-RFLP	HB	177/170	81	68	28	230	124	94	60	16	248	92	0.27	0.167
Sanyal 2004 [23]	Sweden (Caucasian)	PCR-RFLP	PB	299/124	206	85	8	497	101	83	34	7	200	48	0.19	0.175
Hung 2004 [24]	Italy (Caucasian)	PCR-RFLP	HB	201/214	113	75	13	301	101	135	66	13	336	92	0.21	0.207
Moore 2004 [25]	Argentina (Caucasian)	PCR-RFLP	PB	106/108	62	35	9	157	53	61	40	7	162	54	0.25	0.897
Terry 2005 [26]	USA (Caucasian)	MS	HB	235/214	156	70	9	382	88	150	58	6	358	70	0.16	0.891
Broberg 2005 [27]	Sweden (Caucasian)	MS	PB	179/156	43	131	5	217	141	107	46	3	260	52	0.17	0.442
Wang 2007 [19]	Taiwan (Asian)	PCR-RFLP	HB	300/300	70	148	82	288	312	94	136	70	324	276	0.46	0.129
Figueroa 2008 [28]	Spain (Caucasian)	TaqMan	HB	1128/1123	685	392	51	1762	494	661	400	62	1722	524	0.23	0.884
Pandith 2011 [16]	India (Asian)	PCR-RFLP	HB	104/120	44	53	7	141	67	70	44	6	184	56	0.23	0.785
Fu 2003 [20]	China (Asian)	PCR-RFLP	HB	99/100	30	38	31	68	100	38	46	16	122	78	0.39	0.739
Huang 2014 [8]	Taiwan (Asian)	PCR-RFLP	HB	159/150	36	83	40	155	163	51	67	32	169	131	0.44	0.259
Goerlitz 2014 [17]	Egypt (African)	TaqMan	PB	895/797	519	323	53	1361	429	470	276	51	1216	378	0.24	0.226
Mandal 2012 [18]	India (Asian)	PCR-RFLP	HB	200/200	105	72	23	282	118	128	61	11	317	83	0.21	0.304
<b>Prostate Cancer</b>																
Steiner 1999 [29]	Germany (Caucasian)	PCR-RFLP	PB	54/100	37	15	2	89	19	67	31	2	165	35	0.18	0.461
Hamajima 2002 [30]	Japan (Asian)	PCR-RFLP	HB	56/640	17	30	9	64	48	240	286	114	766	514	0.40	0.075
Ergen 2007 [31]	Turkey (Caucasian)	PCR-RFLP	HB	45/59	23	17	5	63	27	23	26	10	72	46	0.39	0.571
Steinbrecher 2010 [34]	Germany (Caucasian)	MS	PB	248/492	163	80	5	406	90	333	133	26	799	185	0.19	0.011
Jing-Xian 2011 [33]	China (Asian)	TaqMan	NS	45/40	5	26	14	36	54	12	21	7	36	35	0.44	0.673
Mandal 2012 [18]	India (Asian)	PCR-RFLP	HB	195/250	105	67	23	277	113	164	72	14	400	100	0.20	0.113
Stoehr 2012 [32]	Germany (Caucasian)	PCR-RFLP	HB	119/232	76	37	6	189	49	166	60	6	392	72	0.16	0.835

SOC – source of control, MAF – minor allele frequency, HWE – Hardy-Weinberg equilibrium, PCR-RFLP – polymorphism chain reaction-restriction fragment length polymorphism, MS – mass spectrometry, PB – population based, HB – hospital based, NS – not stated



**Fig. 2. Forest plot for association of *NQO1* rs1800566 polymorphism with risk of bladder and prostate cancers.**

A. Bladder cancer (allele model T vs. C).

B. Prostate cancer (dominant model TT + TC vs. CC).

excluded. Among these studies, 46 studies were excluded because they did not report useful data for meta-analysis, or were a review, case only study, and not being case-control studies. Finally, 22 case-control studies including 15 studies with 4,413 cases and 4,275 controls for bladder cancer [8,15–28] and 7 studies with 762 cases and 1,813 controls for prostate cancer [18,29–34] were included to the meta-analysis. The main characteristics of the studies are shown in Tab. 1. All included studies were published between 2005 and 2013. The studies have been carried out in Germany (N = 4), USA (N = 2), Sweden (N = 2),

India (N = 3), China (N = 2), Taiwan (N = 2), Korea (N = 1), Italy (N = 1), Argentina (N = 1), Spain (N = 1), Egypt (N = 1), Japan (N = 1), and Turkey (N = 1). As for ethnicity, 12 studies were conducted on Caucasians, 9 studies on Asians, and 1 article on Africans. A total of 16 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, 3 mass spectrometry, and 1 TaqMan genotyping approach were used. The genotype and minor allele frequency distributions in the studies considered in the present meta-analysis are shown in Tab. 1. Moreover, the distribution of genotypes in the controls was in agreement with HWE for all selected

studies, except for one study for prostate cancer (Tab. 1).

### Quantitative synthesis

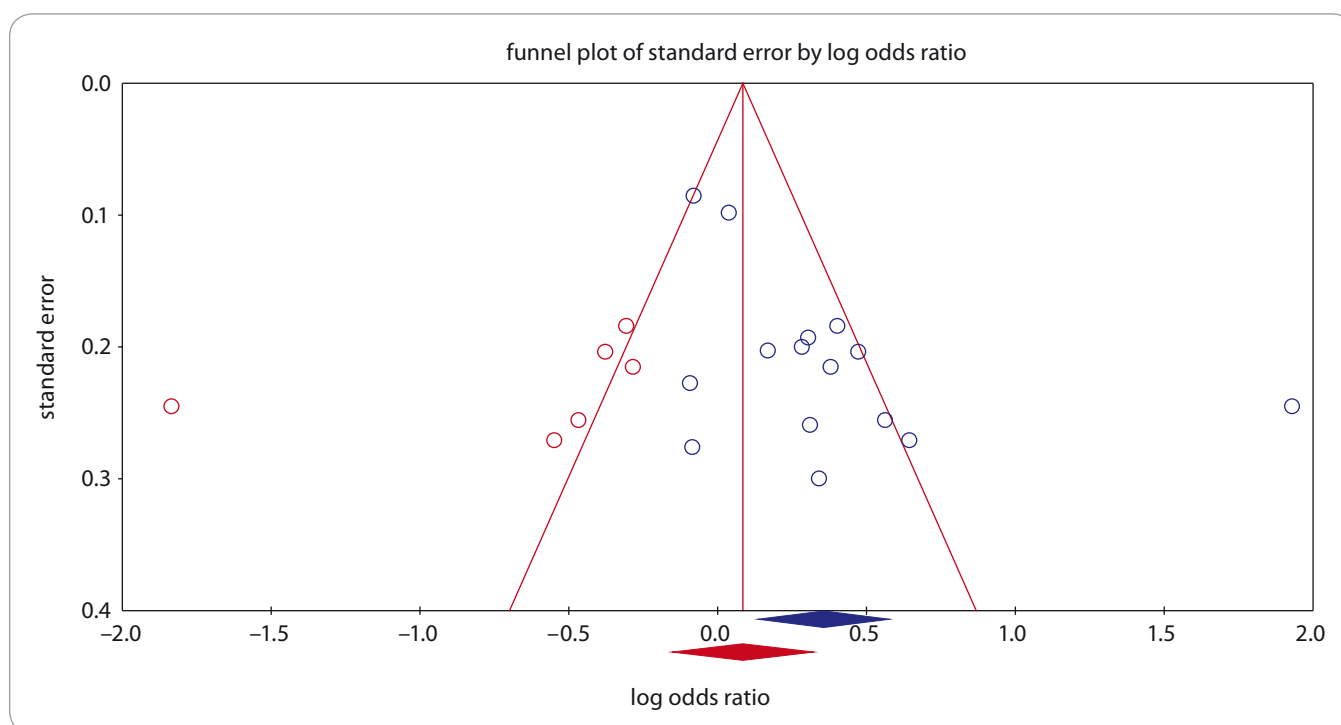
#### Bladder cancer

The summary of the meta-analysis of the association of *NQO1* rs1800566 polymorphism with bladder cancer is shown in Tab. 2. Overall, pooled ORs showed that there was a significant association between *NQO1* rs1800566 polymorphism and bladder cancer risk under four genetic models, i.e., allele (T vs. C: OR 1.300, 95% CI 1.112–1.518,  $P = 0.001$ ) (Fig. 2A), homozygote (TT vs. CC: OR 1.415, 95% CI 1.084–1.847,  $P = 0.011$ ),

**Tab. 2. Summary of meta-analysis for the association of *NQO1* rs1800566 polymorphism with risk of bladder and prostate cancers.**

Subgroup	Genetic model	Type of model	Heterogeneity		OR	Odds ratio			Publication bias	
			I <sup>2</sup> (%)	P <sub>H</sub>		95% CI	Z-test	POR	P <sub>Begg</sub>	P <sub>Egger</sub>
<b>Bladder Cancer</b>										
Overall	T vs. C	random	76.45	≤ 0.001	1.300	1.112–1.518	3.299	0.001	0.276	0.014
	TT vs. CC	random	47.96	0.020	1.415	1.084–1.847	2.555	0.011	0.198	0.081
	TC vs. CC	random	79.68	≤ 0.001	1.389	1.111–1.738	2.879	0.004	0.620	0.064
	TT + TC vs. CC	random	81.29	≤ 0.001	1.428	1.145–1.782	3.157	0.002	0.198	0.023
	TT vs. TC + CC	fixed	31.43	0.117	1.169	0.987–1.519	1.838	0.066	0.488	0.209
<b>Ethnicity</b>										
Caucasian	T vs. C	random	84.98	≤ 0.001	1.283	0.963–1.709	1.706	0.088	0.710	0.171
	TT vs. CC	fixed	38.57	0.122	0.986	0.748–1.300	-0.098	0.922	0.018	0.084
	TC vs. CC	random	88.49	≤ 0.001	1.405	0.934–2.115	1.630	0.103	1.000	0.257
	TT + TC vs. CC	random	88.88	≤ 0.001	1.398	0.939–2.082	1.648	0.099	1.000	0.205
	TT vs. TC + CC	fixed	6.630	0.379	0.938	0.714–1.232	-0.459	0.646	0.173	0.178
Asian	T vs. C	fixed	0.00	0.842	1.421	1.249–1.616	5.357	≤0.001	0.259	0.027
	TT vs. CC	fixed	0.00	0.880	1.890	1.445–2.472	4.648	≤0.001	0.259	0.148
	TC vs. CC	fixed	0.00	0.757	1.469	1.208–1.787	3.857	≤0.001	1.000	0.922
	TT + TC vs. CC	fixed	0.00	0.961	1.583	1.318–1.901	4.919	≤0.001	1.000	0.500
	TT vs. TC + CC	fixed	0.00	0.443	1.498	1.183–1.897	3.359	0.001	0.259	0.191
<b>Prostate Cancer</b>										
Overall	T vs. C	random	55.59	0.036	1.194	0.940–1.518	1.453	0.145	1.000	0.909
	TT vs. CC	random	62.56	0.014	1.348	0.689–2.641	0.872	0.383	1.000	0.938
	TC vs. CC	fixed	1.030	0.416	1.276	1.047–1.555	2.410	0.016	1.000	0.942
	TT + TC vs. CC	fixed	38.31	0.137	1.268	1.050–1.532	2.470	0.014	1.000	0.908
	TT vs. TC + CC	random	53.74	0.043	1.171	0.669–2.051	0.553	0.580	0.763	0.867
<b>Ethnicity</b>										
Caucasian	T vs. C	fixed	35.99	0.196	1.017	0.831–1.244	0.163	0.871	1.000	0.812
	TT vs. CC	fixed	50.78	0.107	0.766	0.417–1.406	-0.861	0.389	0.734	0.491
	TC vs. CC	fixed	0.00	0.423	1.146	0.895–1.468	1.081	0.280	0.308	0.170
	TT + TC vs. CC	fixed	14.52	0.320	1.088	0.858–1.380	0.699	0.489	0.308	0.431
	TT vs. TC + CC	fixed	48.03	0.123	0.767	0.423–1.390	-0.875	0.382	0.308	0.409
Asian	T vs. C	fixed	35.19	0.214	1.472	1.174–1.844	3.358	0.001	1.000	0.882
	TT vs. CC	fixed	48.33	0.144	2.063	1.247–3.414	2.818	0.005	1.000	0.722
	TC vs. CC	fixed	0.00	0.533	1.544	1.110–2.148	2.577	0.010	0.296	0.257
	TT + TC vs. CC	fixed	0.00	0.383	1.646	1.207–2.244	3.148	0.002	1.000	0.519
	TT vs. TC + CC	fixed	45.83	0.158	1.568	0.995–2.470	1.940	0.052	1.000	0.890





**Fig. 3. Funnel plot for publication bias in the meta-analysis of *NQO1* rs1800566 polymorphism with bladder cancer under dominant model (TT + TC vs. CC).**

heterozygote (TC vs. CC: OR 1.389, 95% CI 1.111–1.738,  $P = 0.004$ ), and dominant (TT + TC vs. CC: OR 1.428, 95% CI 1.145–1.782,  $P = 0.002$ ). Stratified analysis by ethnicity revealed that there was a significant association between *NQO1* rs1800566 polymorphism and bladder cancer among Caucasians using all five genetic models, i.e., allele (T vs. C: OR 1.421, 95% CI 1.249–1.616,  $P \leq 0.001$ ), homozygote (TT vs. CC: OR 1.890, 95% CI 1.445–2.472,  $P \leq 0.001$ ), heterozygote (TC vs. CC: OR 1.469, 95% CI 1.208–1.787,  $P \leq 0.001$ ), dominant (TT + TC vs. CC: OR 1.583, 95% CI 1.318–1.901,  $P \leq 0.001$ ), and recessive (TT vs. TC + CC: OR 1.498, 95% CI 1.183–1.897,  $P = 0.001$ ), but not in Asian population.

#### Prostate Cancer

The summary of the meta-analysis of the association of *NQO1* rs1800566 polymorphism with prostate cancer is shown in Tab. 2. Overall, pooled ORs showed that there was a significant association between *NQO1* rs1800566 polymorphism and prostate cancer risk under two genetic models, i.e., heterozygote (TC vs. CC: OR 1.276, 95% CI 1.047–1.555,  $P = 0.016$ ), and dominant (TT + TC vs. CC:

OR 1.268, 95% CI 1.050–1.532,  $P = 0.014$ ) (Fig. 2B). Stratified analysis by ethnicity revealed that there was a significant association between *NQO1* rs1800566 polymorphism and prostate cancer among Asians under all four genetic models, i.e., allele (T vs. C: OR 1.472, 95% CI 1.174–1.844,  $P = 0.001$ ), homozygote (TT vs. CC: OR 2.063, 95% CI 1.247–3.414,  $P = 0.005$ ), heterozygote (TC vs. CC: OR 1.544, 95% CI 1.110–2.148,  $P = 0.010$ ), dominant (TT + TC vs. CC: OR 1.646, 95% CI 1.207–2.244,  $P = 0.002$ ), but not under Caucasians.

#### Heterogeneity test and sensitivity analyses

There was a statistically significant heterogeneity for both bladder cancer and prostate cancer in the overall analysis. Thus, we performed subgroup analyses by ethnicity and HWE status to explain the potential source of heterogeneity. As shown in Tab. 2, most heterogeneity disappeared in the subgroup analysis by ethnicity among Asians and Caucasians, indicating that ethnicity might be the major source of heterogeneity in this meta-analysis. Moreover, we performed a sensitivity analysis to assess the influ-

ence of each study on pooled results and robustness of our results by sequential omission of each eligible study. However, the pooled results showed that the significance of the OR was not affected by any single study. Then, sensitivity analysis was conducted by excluding those studies departure from the HWE. Therefore, the sensitivity analysis suggested that the current meta-analysis were relatively consistent even when a single study or some studies were excluded.

#### Publication bias

Publication bias was assessed with Begg's funnel plots and Egger's test (Tab. 2). The shapes of the funnel plots and Egger's test did not show any evidence of publication bias in the overall and subgroup analysis by ethnicity for prostate cancer. However, the results of Begg's funnel plots and Egger's regression test suggested evidence of publication bias for bladder cancer in overall under two genetic models, i.e., allele ( $P_{\text{Begg's}} = 0.276$ ;  $P_{\text{Eggers}} = 0.014$ ) and dominant ( $P_{\text{Begg's}} = 0.198$ ;  $P_{\text{Eggers}} = 0.023$ ; Fig. 3), and by subgroup analysis among Asians under the allele model ( $P_{\text{Begg's}} = 0.259$ ;

$P_{\text{Eggers}} = 0.027$ ). Thus, to adjust these biases, we used a trim-and-fill method developed by Duval and Tweedie. However, after trimming, we obtained similar results, indicating that the results were statistically reliable.

## Discussion

In this meta-analysis, a total of 22 case-control studies including 15 studies on bladder cancer and 7 on prostate cancer were selected to provide the most comprehensive assessment of the association of *NQO1* rs1800566 polymorphism with bladder cancer and prostate cancer risk. The current meta-analysis results showed that the *NQO1* rs1800566 polymorphism is significantly associated with bladder and prostate cancers. Moreover, stratified analysis by ethnicity showed that the *NQO1* rs1800566 polymorphism was significantly associated with an increased risk of bladder and prostate cancers in Caucasians and Asians, respectively. In view of the complex effect of genetic variations on tumorigenesis, the lack of an increased risk of bladder and prostate cancers with *NQO1* rs1800566 polymorphism in other populations might be attributed to genetic backgrounds and environmental factors of those populations.

The current meta-analysis results are inconsistent with previous meta-analysis investigating the association between *NQO1* rs1800566 polymorphism in the prostate cancer risk. In 2014, Zhang et al., in a meta-analysis of 6 case-control studies with 717 cases and 1,794 controls, failed to show a significant association between the *NQO1* rs1800566 polymorphism and prostate cancer risk in overall population. However, similarly to our results, they reported that the *NQO1* rs1800566 polymorphism might be a risk factor for development of prostate cancer in Asians [35]. However, Zhang et al., in meta-analysis of urinary system cancer including 5 case-controls on prostate cancer found that the *NQO1* rs1800566 polymorphism conferred genetic susceptibility to urinary system cancer including bladder cancer, prostate cancer, and renal cell carcinoma [11]. Moreover, our results are inconsistent with previous meta-

analysis only focused on the role of *NQO1* rs1800566 polymorphism in the bladder cancer risk [36,37]. Recently, Wang et al. performed a meta-analysis on effects of *NQO1* rs1800566 polymorphism and smoking as an environment-related factor on bladder cancer susceptibility. Their meta-analysis included seven case-control studies with 1,341 cases and 1,346 controls, and showed that the *NQO1* rs1800566 polymorphism in smokers significantly increased risk of bladder cancer compared with non-smokers [12]. However, their estimates were based on crude pooled ORs, not adjusted OR values, such as ethnicity, which might be the cause of inaccurate results. Similarly, in 2014, Goerlitz et al., in a case-control study of 902 cases with bladder cancer and 804 population-based healthy subjects in Egypt found that the *NQO1* rs1800566 polymorphism plays an important role in the susceptibility to bladder cancer by modulating the effects of known contributing factors, such as smoking and also schistosoma haematobium infection [17].

Meta-analysis is an ideal tool to identify genetic association [38]. However, between-study heterogeneity can distort the results of a meta-analysis [39,40]. Several factors, such as diversity in study design, sample size, ethnicity, source of controls, genotyping method, and deviation from HWE might contribute to results heterogeneity [41,42]. To identify possible factors that contributed to high heterogeneity, we performed subgroup analysis by ethnicity. The overall heterogeneity no longer existed in subgroup analysis, thus we hypothesized that ethnicity was the main source of between-study heterogeneity in this meta-analysis.

Some limitations in this meta-analysis must be addressed. First, the small sample size for prostate cancer was the major defect in this meta-analysis. Thus, well-designed studies with large sample size are needed to further investigate the association between *NQO1* rs1800566 polymorphism and prostate cancer risk. Second, we mostly focused on studies published in English and Chinese, which might have led to publication bias. Third,

the study populations were dominantly Caucasian and Asian. The subgroup meta-analysis for ethnicity had little or no information for other ethnic groups, such as Africans and mixed populations. Fourth, several important confounding factors, such as age, gender (for bladder cancer), drinking, smoking, and disease stages were not considered for stratified analysis because relevant data were insufficient in the selected studies. Finally, bladder and prostate cancers are mainly caused by gene-gene and gene-environment interactions. However, no appropriate information was available for further analysis and data sorting. Therefore, further large-scale studies in different populations with more detailed data, with different environmental background are required to validate gene-gene and gene-environment interactions on *NQO1* rs1800566 polymorphism with risk of bladder and prostate cancers.

In summary, the results of meta-analysis suggested that the *NQO1* rs1800566 polymorphism was significantly associated with an increased risk of bladder and prostate cancers. Moreover, *NQO1* rs1800566 polymorphism was significantly associated with risk of bladder cancer and prostate cancer in Caucasians and Asians, respectively. However, well-designed and large studies are needed to further investigate the association of these polymorphisms with breast cancer susceptibility.

## References

1. Wong MC, Fung FD, Leung C et al. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep* 2018; 8(1): 1129. doi: 10.1038/s41598-018-19199-z.
2. Gunlusoy B, Ceylan Y, Degirmenci T et al. The potential effect of age on the natural behavior of bladder cancer: Does urothelial cell carcinoma progress differently in various age groups? *Kaohsiung J Med Sci* 2016; 32(5): 261–266. doi: 10.1016/j.kjms.2016.03.002.
3. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17022. doi: 10.1038/nrdp.2017.22.
4. Bashir MN. Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(13): 5137–5141. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.13.5137.
5. Abedinzadeh M, Zare-Shehneh M, Neamatzadeh H et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and risk of prostate cancer: evidence from 22 studies with 10,832 cases and 11,993 controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(11): 4525–4530. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.11.4525.
6. Madersbacher S, Alcaraz A, Emberton M et al. The influence of family history on prostate cancer risk: impli-

- cations for clinical management. *BJU Int* 2011; 107(5): 716–721. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.10024.x.
7. Dudek AM, Grotenhuis AJ, Vermeulen SH et al. Urinary bladder cancer susceptibility markers. What do we know about functional mechanisms? *Int J Mol Sci* 2013; 14(6): 12346–12366. doi: 10.3390/ijms140612346.
  8. Huang ZM, Chen HA, Chiang YT et al. Association of polymorphisms in iNOS and NQO1 with bladder cancer risk in cigarette smokers. *J Chin Med Assoc* 2014; 77(2): 83–88. doi: 10.1016/j.jcma.2013.10.005.
  9. Ergen HA, Gormus U, Narter F et al. Investigation of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism in prostate cancer. *Anticancer Res* 2007; 27(6B): 4107–4110.
  10. Jaiswal AK. Human NAD(P)H: quinone oxidoreductase (NQO1) gene structure and induction by di-oxin. *Biochemistry* 1991; 30(44): 10647–10653. doi: 10.1021/bi00108a007.
  11. Zhang Y, Yang D, Zhu JH et al. The association between NQO1 Pro187Ser polymorphism and urinary system cancer susceptibility: a meta-analysis of 22 studies. *Cancer Invest* 2015; 33(2): 39–40. doi: 10.3109/07357907.2014.998836.
  12. Wang XC, Wang J, Tao HH et al. Combined effects of NQO1 Pro187Ser or SULT1A1 Arg213His polymorphism and smoking on bladder cancer risk: two meta-analyses. *Int J Occup Med Environ Health* 2017; 30(5): 791–802. doi: 10.13075/ijomh.1896.00930.
  13. Yadav U, Kumar P, Rai V. NQO1 gene C609T polymorphism (dbSNP: rs1800566) and digestive tract cancer risk: a meta-analysis. *Nutr Cancer* 2018; 70(4): 557–568. doi: 10.1080/01635581.2018.1460674.
  14. Ding R, Lin S, Chen D. Association of NQO1 rs1800566 polymorphism and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(7): 885–892. doi: 10.1007/s00384-011-1396-0.
  15. Schulz WA, Eickelmann P, Sies H. Free radicals in toxicology: redox cycling and NAD(P)H: quinone oxidoreductase. *Arch Toxicol Suppl* 1996; 18: 217–222. doi: 10.1007/978-3-642-61105-6\_22.
  16. Pandith AA, Khan NP, Shah ZA et al. Association of bladder cancer risk with an NAD(P)H: quinone oxidoreductase polymorphism in an ethnic Kashmiri population. *Biochem Genet* 2011; 49(7–8): 417–426. doi: 10.1007/s10528-011-9418-8.
  17. Goerlitz D, Amr S, Dash C et al. Genetic polymorphisms in NQO1 and SOD2: interactions with smoking, schistosoma infection, and bladder cancer risk in Egypt. *Urol Oncol* 2014; 32(1): 15–20. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.06.016.
  18. Mandal RK, Nissar K, Mittal RD. Genetic variants in metabolizing genes NQO1, NQO2, MTHFR and risk of prostate cancer: a study from North India. *Mol Biol Rep* 2012; 39(12): 11145–11152. doi: 10.1007/s11033-012-2023-z.
  19. Wang YH, Lee YH, Tseng PT et al. Human NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and sulfotransferase 1A1 (SULT1A1) polymorphisms and urothelial cancer risk in Taiwan. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 134(2): 203–209. doi: 10.1007/s00432-007-0271-x.
  20. Fu J, Chen B. Relationship between genetic polymorphisms of CYP1A1, NQO1 and EPHX1 and susceptibility to bladder cancer. *Chin J Cancer Prev Treat* 2013; 20(1): 10–14.
  21. Park SJ, Zhao H, Spitz MR et al. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer. *Mutat Res* 2003; 536(1–2): 131–137. doi: 10.1016/s1383-5718(03)00041-x.
  22. Choi JY, Lee KM, Cho SH et al. CYP2E1 and NQO1 genotypes, smoking and bladder cancer. *Pharmacogenetics* 2003; 13(6): 349–355. doi: 10.1097/01.fpc.0000054096.48725.25.
  23. Sanyal S, Festa F, Sakano S et al. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. *Carcinogenesis* 2004; 25(5): 729–734. doi: 10.1093/carcin/bgh058.
  24. Hung RJ, Boffetta P, Brennan P et al. Genetic polymorphisms of MPO, COMT, MnSOD, NQO1, interactions with environmental exposures and bladder cancer risk. *Carcinogenesis* 2004; 25(6): 973–978. doi: 10.1093/carcin/bgh080.
  25. Moore LE, Wiencke JK, Bates MN et al. Investigation of genetic polymorphisms and smoking in a bladder cancer case-control study in Argentina. *Cancer Lett* 2004; 211(2): 199–207. doi: 10.1016/j.canlet.2004.04.011.
  26. Terry PD, Umbach DM, Taylor JA. No association between SOD2 or NQO1 genotypes and risk of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(3): 753–754. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0574.
  27. Broberg K, Björk J, Paulsson K et al. Constitutional short telomeres are strong genetic susceptibility markers for bladder cancer. *Carcinogenesis* 2005; 26(7): 1263–1271. doi: 10.1093/carcin/bgi063.
  28. Figueroa JD, Malats N, García-Closas M et al. Bladder cancer risk and genetic variation in AKR1C3 and other metabolizing genes. *Carcinogenesis* 2008; 29(10): 1955–1962. doi: 10.1093/carcin/bgn163.
  29. Steiner M, Hillenbrand M, Borkowski M et al. 609 C-T polymorphism in NAD(P)H: quinone oxidoreductase gene in patients with prostatic adenocarcinoma or benign prostatic hyperplasia. *Cancer Lett* 1999; 135(1): 67–71. doi: 10.1016/s0304-3835(98)00269-9.
  30. Hamajima N, Matsuo K, Iwata H et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism and the risk of eight cancers for Japanese. *Int J Clin Oncol* 2002; 7(2): 103–108. doi: 10.1007/s101470200013.
  31. Ergen HA, Gormus U, Narter F et al. Investigation of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism in prostate cancer. *Anticancer Res* 2007; 27(6B): 4107–4110.
  32. Stoehr CG, Nolte E, Wach S et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) P187S polymorphism and prostate cancer risk in caucasians. *Int J Mol Sci* 2012; 13(9): 10959–10969. doi: 10.3390/ijms130910959.
  33. Jing-Xian Z, Li-Ling L, Ya-Wen W. NQO1 C609T gene polymorphism associated with an increased risk of prostate cancer cognitive dysfunction. *Chin J Behav Med and Brain Sci* 2011; 20(8): 698–700.
  34. Steinbrecher A, Rohrmann S, Timofeeva M et al. Dietary glucosinolate intake, polymorphisms in selected biotransformation enzymes, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(1): 135–143. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0660.
  35. Zhang DH, Zhang Q, Zheng M et al. Effect of NQO1 C609T polymorphism on prostate cancer risk: a meta-analysis. *Oncotargets Ther* 2014; 7: 907. doi: 10.2147/OTT.S62046.
  36. Yang S, Jin T, Su HX et al. The association between NQO1 Pro187Ser polymorphism and bladder cancer susceptibility: a meta-analysis of 15 studies. *PLoS One* 2015; 10(1): e0116500. doi: 10.1371/journal.pone.0116500.
  37. Gong M, Yi Q, Wang W. Association between NQO1 C609T polymorphism and bladder cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Tumor Biol* 2013; 34(5): 2551–2556. doi: 10.1007/s13277-013-0799-7.
  38. Jafari Nedooshan J, Kargar S, Neamatzadeh H et al. Lack of association of the fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 polymorphism with breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis based on case – control studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(4): 1031–1037. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.4.1031.
  39. Aslebahar F, Neamatzadeh H, Meibodi B et al. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) -308G>A and -238G>A polymorphisms with recurrent pregnancy loss risk: a meta-analysis. *Int J Fertil Steril* 2019; 12(4): 284–292. doi: 10.22074/ijfs.2019.5454.
  40. Kamali M, Hamadani S, Neamatzadeh H et al. Association of XRCC2 rs3218536 polymorphism with susceptibility of breast and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(7): 1743–1749. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.7.1743.
  41. Namazi A, Forat-Yazdi M, Jafari M et al. Association of interleukin-10 -1082 A/G (rs1800896) polymorphism with susceptibility to gastric cancer: meta-analysis of 6,101 cases and 8,557 controls. *Arq Gastroenterol* 2018; 55(1): 33–40. doi: 10.1590/s0004-2803.201800000-18.
  42. Moghimi M, Kargar S, Jafari MA et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(11): 3225–3231. doi: 10.31557/APJCP.2018.19.11.3225.
  43. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

# Pohybová liečba ako prevencia a podporná liečba onkologických ochorení

## Physical Therapy as an Adjuvant Treatment for the Prevention and Treatment of Cancer

Líška D.<sup>1</sup>, Stráska B.<sup>2</sup>, Pupiš M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakulta zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Slovenská republika

<sup>2</sup> Klinika pediatickej onkológie a hematológie Slovenskej zdravotníckej univerzity a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou Banská Bystrica, Slovenská republika

<sup>3</sup> Filozofická fakulta, Univerzita Mateja Bela v Banskej Bystrici, Slovenská republika

### Souhrn

Počet onkologických ochorení má stúpajúcu tendenciu. U pacientov s onkologickým ochorením je často znížená kvalita života a zhoršená fyzická schopnosť. Cvičenie je zamerané na zlepšenie fyzickej zdatnosti pacientov a tiež na zlepšenie symptómov spojených s onkologickými ochoreniami, prípadne symptómov spojených s liečbou onkologického ochorenia. Pri cvičení svalové bunky uvoľňujú látky s protektívnym účinkom pred vznikom onkologických ochorení, ktoré sa označujú ako myokíny. Pravidelným cvičením je možné ovplyvniť hodnoty cytokínov IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ . Zníženie rizika vzniku onkologického ochorenia pohybovou aktivitou môže byť vysvetlené viacerými mechanizmami, ktoré môžeme rozdeliť na priame a nepriame. Ľudia so zvýšenou pohybovou aktivitou majú zväčša optimálnejšie hodnoty BMI a majú nižší výskyt intraabdominálnej obezity. Medzi ďalšie priame mechanizmy môžeme zaradiť vplyv na hodnoty inzulínu podobného rastového faktora a vazoaktívneho intestinálneho peptidu. Dôležitý mechanizmus tiež predstavuje epigenetický vplyv cvičenia na DNA. Cvičenie pôsobí na oxidačné a antioxidačné dráhy. Cvičenie zohráva dôležitú úlohu v energetickom metabolizme a tiež v ovplyvnení inzulínovej senzitivity. Optimálna pohybová aktivita vedie k redukcii rizika vzniku onkologických ochorení. Cvičenie vedie k zlepšeniu kardiovaskulárneho zdravia u pacientov s onkologickým ochorením a tiež k optimalizácii hodnôt BMI. Pravidelne cvičenie tiež ovplyvňuje oslabenú svalovú silu u onkologických pacientov. Cvičenie výrazne ovplyvňuje kvalitu života u onkologických pacientov. Pre redukcii únavy spojenej s onkologickým ochorením predstavuje cvičenie dôležitú terapeutickú možnosť. Cvičenie rovnako predstavuje benefit pre pacientov v zlepšení stavu v predoperačnom a pooperačnom období. Cvičenie znižuje riziko komplikácii spojených s operáciou. U pacientov tiež cvičenie redukuje riziko zranenia u pádov.

### Kľúčové slová

pohybová aktivita – cvičenie – onkologické ochorenia

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

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

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

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



**MUDr. Dávid Líška**  
Fakulta zdravotníctva  
Slovenská zdravotnícka univerzita  
v Bratislave  
Sládkovičova 21  
974 05 Banská Bystrica,  
Slovenská republika  
e-mail: david.liska27@gmail.com

Obdržané/Submitted: 3. 11. 2019

Prijaté/Accepted: 31. 12. 2019

doi: 10.14735/amko2020101

## Summary

The prevalence of cancer has been increasing. In cancer patients, quality of life and physical abilities are often impaired. Exercise is aimed at improving patient physical fitness and the symptoms associated with cancer and its treatment. During exercise, muscle cells release substances, referred to as myokines, that have a protective effect against oncological diseases. Regular exercise can influence the levels of cytokines IL-2, IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$ . Reductions in the risk of developing an oncological disease by performing physical activity can be explained by several mechanisms, which can be divided into direct and indirect mechanisms. People with increased physical activity tend to have more optimal BMI values and a lower incidence of intraabdominal obesity. Other direct mechanisms include the effect of exercise on the levels of insulin-like growth factor and vasoactive intestinal peptide. Epigenetic effects of exercise are also an important mechanism. Additionally, exercise also affects oxidative and antioxidant pathways, energy metabolism, and insulin sensitivity. Optimal physical activity reduces the risk of cancer and leads to improvements in cardiovascular health in cancer patients. It also optimizes of BMI values. In cancer patients, regular exercise also improves muscle strength and significantly affects quality of life. Exercise is an important therapeutic option for reducing the fatigue associated with cancer and can benefit patients by improving their condition in the preoperative and postoperative periods. Exercise also reduces the risk of complications associated with surgery and reduces the risk of injury.

## Key words

physical activity – exercise – oncological diseases

## Úvod

Počet onkologických ochorení má stúpajúcu tendenciu. U pacientov s onkologickým ochorením je často znížená kvalita života a zhoršená fyzická schopnosť. Cvičenie môžeme definovať ako pohybovú aktivitu so zvýšeným výdajom energie. Pohybová aktivita je typická pre ľudí už od dávnych čias. Absencia alebo nedostatok pohybu môže zohrávať podstatnú úlohu pri vzniku rôznych typov ochorení. Pohybová liečba nie je dôležitá len ako prevencia pred vznikom ochorení, ale predstavuje benefit pri liečbe širšieho spektra ochorení. Cvičenie môže znižovať riziko vzniku niektorých onkologických ochorení. Cvičenie je zamerané na zlepšenie fyzickej zdatnosti pacientov a tiež na zlepšenie symptómov spojených s onkologickými ochoreniami, prípadne symptómov spojených s liečbou onkologického ochorenia. Pri cvičení svalové bunky uvoľňujú látky s protektívnym účinkom pred vznikom onkologických ochorení, ktoré sa označujú ako myokíny. Pravidelným cvičením je možné ovplyvniť hodnoty cytokínov IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  [1]. Zníženie rizika vzniku onkologického ochorenia pohybovou aktivitou môže byť vysvetlené viacerými mechanizmami, ktoré môžeme rozdeliť na priame a nepriame. Ľudia so zvýšenou pohybovou aktivitou majú zväčša optimálnejšie hodnoty body mass indexu (BMI) [2] a majú nižší výskyt intraabdominálnej obezity. Medzi ďalšie priame mechanizmy môžeme zaradiť vplyv na hodnoty inzulínu podob-

ného rastového faktora a vazoaktívneho intestinálneho peptidu [3]. Dôležitý mechanizmus tiež predstavuje epigenetický vplyv cvičenia na DNA [4]. Cvičenie tiež pôsobí na oxidačné a antioxidačné dráhy. Cvičenie rovnako pozitívne vplyva na hladiny heat shock proteínu [5] a hodnoty testosterónu [6] a kortizolu [7]. Jedným z najpodstatnejších vplyvov cvičenia je vplyv na cytokíny [1]. Cvičenie tiež zohráva dôležitú úlohu v energetickom metabolizme a v ovplyvnení inzulínovej senzitivity. Medzi nepriame vplyvy patrí účinok na náladu. Cvičiaci ľudia majú tiež nižšiu tendenciu fajčiť [8].

### Optimálna dávka v prevencii

Dostatok pohybovej aktivity predstavuje protektívny faktor pred vznikom viacerých ochorení. Dôležitú úlohu zohráva dávka pohybovej aktivity. Za optimálne sa odporúča min. 600 metabolického ekvivalentu (metabolic equivalent of task – MET) (150 min svižnej chôdze týždenne, alebo 75 min behu). Cieľom metaanalýzy od Kyu et al [9] bolo analyzovať protektívny efekt cvičenia pred vznikom rakoviny prsníka, rakoviny hrubého čreva, ischemickej choroby srdca a tiež určiť optimálnu dávku pohybovej aktivity pred vznikom daných ochorení. U ľudí, u ktorých bola zaznamenaná vyššia odporúčaná dávka pohybovej aktivity (3 000–4 000 MET), bolo zaznamenané znížené riziko vzniku ochorenia 14 % (relatívne riziko 0,863; 95% UI (uncertainty interval) 0,829–0,900) pre rakovinu prsníka,

21 % (0,789; 0,735–0,850) pre rakovinu hrubého čreva, 28 % (0,722; 0,678–0,768) pre diabetes mellitus, 25 % (0,754; 0,704–0,809) pre ischemickú chorobu srdca a 26 % (0,736; 0,659–0,811) pre ischemickú prírodu.

### Cvičenie a tolerancia chemoterapie

Cvičenie predstavuje potencionálnu terapiu na zlepšenie tolerancie chemoterapie. Chemoterapia je spojená s potencionálnymi nežiadúcimi účinkami ako vznik neutropénie, periférnej neuropatie, vznik únavy. Tieto nežiadúce účinky môžu viesť k potencionálnemu ovplyvneniu liečby v zmysle ovplyvnenia dávky chemoterapie. Cieľom review od Bland et al [10] bolo zistiť efektivitu cvičenia u pacientov vzhľadom na dodržanie kompletnosti terapie. Zahnutých bolo 8 randomizovaných štúdií; 2 štúdie zo 6 zaznamenali zlepšenie tolerancie chemoterapie v zmysle dokončenia chemoterapie a tiež v zmysle tolerancie priemernej dávky. V ostatných štúdiách nebol zaznamenaný rozdiel.

### Kardiovaskulárne zdravie a cvičenie

Cieľom metaanalýzy od Fuller et al [11] bolo otestovať efektivitu silového a aeróbného cvičenia u pacientov s onkologickým ochorením. Sledované boli kardiorespiračné markery, svalová sila pacientov, kvalita života, únava a prevencia depresie. Signifikantný efekt cvičenia bol zaznamenaný v 75 % metaana-



lýz. Najväčší benefit bol zaznamenaný pri zlepšení kardiovaskulárneho zdravia a svalovej sily. Menší benefit bol zaznamenaný pri zlepšení únavy, kvality života a v znížení prevalence a incidencie depresie. Podľa Fuller et al predstavuje cvičenie významný faktor v zlepšení fyzickej funkcie pacientov, mentálneho zdravia a všeobecne pocitu zdravia a kvality života pacientov.

U onkologických pacientov je často znížená fyzická schopnosť. Znížená kardiovaskulárna funkcia u pacientov s onkologickým ochorením môže prispievať ku vzniku ďalších komplikácií. Podľa Jensen et al [12] je zhoršené kardiovaskulárne zdravie spojené s vyšším rizikom úmrtia u pacientov s onkologickým ochorením. Cieľom štúdie od Jensen et al bolo zistiť asociáciu medzi kardiovaskulárnym zdravím a prevalenciou úmrtí po 42 rokoch sledovania. Súbor tvorili dánsky muži bez onkologického ochorenia zaradení do štúdie s názvom Copenhagen v rokoch 1970–1971. VO<sub>2</sub>max bolo zisťované pomocou stacionárneho ergometra. Zahrnutých bolo celkovo 5 131 mužov s priemerným vekom 48,8 rokov. Muži boli sledovaní počas nasledujúcich 42 rokov. Celkom 4 486 mužov v tomto období zomrelo (87,4 %) a z toho 1 527 (29,8 %) z onkologického ochorenia. Zhoršená kardiovaskulárna funkcia bolo asociovaná so zvýšeným rizikom úmrtia (HR 0,83; 95% CI 0,77–0,90). Rovnaká asociácia bola zaznamenaná v skupine onkologických ochorení okrem rakoviny prostaty (1,00 [0,82–1,2]; p = 0,97; n = 231).

### Riziko vzniku rakoviny žalúdka a pohybová aktivita

Rakovina žalúdka je štvrtým najčastejším onkologickým ochorením. Ochorenie sa častejšie vyskytuje u mužov. Rakovina žalúdka je spojená so zlou prognózou. Za rizikové faktory sa považuje pitie alkoholu, fajčenie, zlé návyky životného štýlu a tiež infekcia *H. pylori*. Medzi potencionálne rizikové faktory vzniku môžeme tiež zaradiť nedostatočnú pohybovú aktivitu. Cieľom metaanalýzy od Abioye et al [13] bolo otestovať asociáciu medzi nedostatkom pohybovej aktivity a vznikom rakoviny žalúdka. Zaradené boli štúdie z databáz PubMed, EMBASE,

CINAHL, PsycINFO a Google Scholar. Zaradených bolo celkovo 7 prospektívnych kohortných štúdií a 4 typu case-control. Zahrnutých bolo celkovo 1 535 006 ľudí s 7 944 prípadmi rakoviny žalúdka. V metaanalýze bol zaznamenaný protpektívny účinok dostatočnej pohybovej aktivity na riziko rakoviny žalúdka (RR (relative risk) 0,81; 95% CI 0,69–0,96; I<sup>2</sup> = 68,5 %) a tiež v štúdiách typu case-control (0,78; 95% CI 0,66–0,91; I<sup>2</sup> = 0 %).

### Onkologické ochorenia a kvalita života

Onkologické ochorenia sú spojené so zhoršením kvality života. Ku zhoršenej kvalite života u pacientov s onkologickým ochorením môže prispievať tiež osamelosť [14]. K zhoršenej kvalite života môžu tiež prispievať kognitívne deficity u pacientov spojené s daným ochorením alebo náročnou liečbou [15]. Potencionálnu terapiu na zlepšenie kvality života u pacientov s onkologickým ochorením predstavuje cvičenie. Cieľom metaanalýzy Gerritsen et al [16] bolo otestovať efektivitu cvičenia u pacientov s onkologickým ochorením počas terapie a po terapii. Zaradených bolo 16 randomizovaných štúdií. Medzi sledované typy cvičenia patrilo bicyklovanie, posilňovacie cvičenia, chôdza, plávanie. Cvičenie viedlo ku zlepšeniu kvality života (MD (mean difference) 5,55; 95% CI 3,19–7,90; p < 0,001). Podľa Gerritsen et al predstavuje cvičenie dôležitú doplnkovú terapiu pri liečbe onkologických ochorení.

### Rakovina prostaty a pohybová aktivita

Rakovina prostaty je druhým najčastejším onkologickým ochorením. Karinóm prostaty patrí medzi najčastejšie onkologické ochorenia u mužov [17]. Ochorenie a liečba rakoviny prostaty je asociovaná so vznikom únavy u pacientov. Rakovina prostaty je tiež asociovaná so zhoršenou kvalitou života. Cieľom metaanalýzy od Horgan et al [18] bolo zistiť efektivitu cvičenia u pacientov s rakovinou prostaty na únavu pacientov a kvalitu života počas rádioterapie. Zaradených bolo 5 randomizovaných štúdií s 392 pacientami. Cvičenie viedlo ku signifikantnému zlepšeniu symptómov únavy u pacientov v porovnaní s kontrolnou skupinou (SMD (stan-

dardized mean difference) 1,03; 95% CI 1,82–0,24). Zaznamenaný bol tiež efekt v zlepšení kvality života, avšak výsledok nebol signifikantný.

### Cvičenie a onkologické ochorenia v oblasti hlavy a krku

Každý rok je diagnostikovaných cez 650 000 nových prípadov rakoviny v oblasti hlavy a krku vrátane rakoviny hypofaryngu, hrtanu, orofaryngu, pery, ústnej dutiny, krčných mandlí, slinnej žľazy, nosohltanu, nosnej dutiny, paranazálneho sínusu a stredného ucha [19].

Karcinómy hlavy a krku sú známe časťtým metastázovaním do regionálnych lymfatických uzlín krku a lokoregionálnou recidívou.

Onkologické ochorenia v oblasti hlavy a krku vedú k zníženej kvalite života u pacientov [20]. Onkologické ochorenia v oblasti hlavy a krčnej časti sú asociované so stratou hmotnosti, stratou svalovej hmoty, vznikom neprimeranej únavy. Potencionálnu terapiu na zlepšenie predstavuje cvičenie. Cieľom analýzy od Capozzi et al bolo zistiť efektivitu cvičenia na zlepšenie symptómov rakoviny v oblasti hlavy a krčnej časti. Analýza zahŕňala 16 štúdií. Fyzická aktivita predstavovala bezpečnú terapiu na liečbu symptómov spojených s onkologickým ochorením a liečbou. U pacientov bolo zaznamenané zlepšenie BMI, svalovej sily, fyzickej funkcie, zníženie únavy a najmä zlepšenie kvality života.

### Cvičenie a únava pri onkologických ochoreniach a po nich

Únava je častým sprievodným symptómom onkologických ochorení. Únavu pri onkologických ochoreniach je možné definovať ako perzistentný exhaustívny stav spojený s emočným a fyzickým vyčerpaním. Únava je u pacientov spojená so signifikantným znížením kvality života [21]. K únave tiež môže prispievať úzkosť, depresia a psychický distress [22]. Patofyziológia únavy u onkologických ochorení nie je jednoznačne objasnená. Predpokladá sa kombinácia vplyvu zápalových cytokínov a tiež ovplyvnenie HPA (hypothalamic–pituitary–adrenal axis) línie. Potencionálnu terapiu u pacientov predstavuje cvičenie. Cieľom metaanalýzy od Hilfiker

et al [23] bolo zistiť efektivitu cvičenia a ostatných nefarmakologických typov terapie, ako napr. relaxácia, pri liečbe únavy u onkologických ochorení. Zahrnutých bolo celkovo 245 štúdií. Najvyššia efektivita bola dosiahnutá pri použití relaxačných cvičení (MD 0,77; 95% CI 1,22–0,31). Ďalší benefit pri liečbe únavy bol zaznamenaný pri aeróbnom a silovom cvičení (–0,67; –1,01–0,34) a tiež pri jóge (–0,67; –1,01–0,34). Zlepšenie symptómov únavy nastalo aj po kognitívno-behaviorálnej terapii a masáži.

### Predoperačné cvičenie

Cvičenie predstavuje potencionálnu terapiu aj v prevencii komplikácií po operačných výkonoch. Cieľom metaanalýzy od Steffens et al [24] bolo otestovať efektivitu predoperačných cvičení na prevalenciu pooperačných komplikácií, dĺžku hospitalizácie a kvalitu života pacientov. Zahrnuté boli štúdie z databáz MEDLINE, EMBASE a PEDro. Celkovo bolo zahrnutých 13 štúdií s 806 pacientami so 6 rôznymi typmi nádorov. Cvičenie viedlo k signifikantnej redukcii pooperačných komplikácií (RR 0,52; 95% CI 0,36–0,74). Predoperačné cvičenie tiež znižovalo dĺžku hospitalizácie po resekcii pľúcneho karcinómu (MD –2,86 dňa, 95% CI –5,40–0,33). Cvičenie však nebolo efektívne v znížení dĺžky hospitalizácie pacientov s nádorom ezofágu. U pacientov s rakovinou ústnej dutiny a rakovinou prostaty bolo zaznamenané zvýšenie kvality života. Tento benefit však nebol zaznamenaný u pacientov s metastázami do hrubého čreva a pečene.

### Svalová sila a cvičenie počas onkologických ochorení

Fyzická schopnosť pacientov je okrem kardiovaskulárnej funkcie daná aj svalovou silou pacientov. Svalová sila zahŕňa svalovú silu dolných a horných končatín a aj silu trupu. Užívanie chemoterapie je asociované so znížením svalovej hmoty a so znížením svalovej sily pacientov. Cieľom metaanalýzy od Sweegers et al [25] bolo otestovať efektivitu cvičenia na svalovú silu a funkciu u pacientov. Zahrnutých bolo 28 randomizovaných štúdií. Cvičenie bolo asociované so zlepšením svalovej sily horných končatín (MD 0,20; 95% CI 0,14–0,26), dolných

končatín (MD 0,29; 95% CI 0,23–0,35), zlepšením svalovej funkcie dolných končatín (MD 0,16; 95% CI 0,08–0,24) a tiež aeróbnej kondície (MD 0,28; 95% CI 0,23–0,34). Najvyššia efektivita bola dosiahnutá pri cvičení pod dohľadom. Najvyššia efektivita pre svalovú silu horných končatín bola dosiahnutá, pokiaľ bolo cvičenie viac ako 3× týždenne pod dohľadom.

### Pľúcna rehabilitácia a karcinóm pľúc

Karcinóm pľúc predstavuje najčastejší typ onkologického ochorenia [26]. Pľúcny karcinóm patrí medzi zhubné nádory so zlou prognózou [27]. Pľúcny karcinóm je asociovaný s vysokou mortalitou a prežívaním okolo 14 % po 5 rokoch [26]. Primárnou liečbou karcinómu je operácia. Resekcia karcinómu je asociovaná so zníženým pľúcneho ventilačného objemu, zníženou funkciou respiračných svalov, inhibíciou dýchacích svalov, zníženou pľúcnou kapacitou a rovnako so zníženou aktivitou bránice. Tieto komplikácie sú asociované s dlhším časom hospitalizácie a tiež so zníženou kvalitou života. Potencionálnu terapiu predstavujú dychové cvičenia [28,29]. Cieľom metaanalýzy od Wang et al [26] bolo otestovať efektivitu dychových cvičení na prevalenciu pooperačných pulmonálnych komplikácií, pulmonálnu funkciu a počet hospitalizačných dní. Celkovo bolo zahrnutých 1 270 pacientov s karcinómom pľúc. V 16 štúdiách sa sledovali predoperačné dychové cvičenia a ve 4 štúdiách tiež pooperačné dychové cvičenia. Intervencia trvala od 1 týždňa až do 6 mesiacov. Jednotná frekvencia a intenzita dychových cvičení nebola udaná. Dychové cvičenie viedlo k zníženiu pooperačných komplikácií. Zaznamenaný bol pokles pneumónie a atelektázy. Zaznamenané boli tiež pozitívne zmeny vo funkčnej kapacite pľúc. Pľúcna rehabilitácia bola spojená s kratšou hospitalizačnou dobou.

### Dysfunkcia horných končatín po operácii rakoviny prsníka a cvičenie

Operácia rakoviny prsníka predstavuje možné nežiaduce účinky spojené s dysfunkciou v danej oblasti [30]. Dysfunk-

cia po operácii rakoviny prsníka môže zahŕňať znížený rozsah pohybu v ramene, zníženú svalovú silu, bolesť a lymfedém. Cvičenie, ktoré sa využívajú v terapii po operácii prsníka, sú aktívne, semi-aktívne, pasívne. Využitie môžu byť cvičenia na zlepšenie rozsahu pohybu, strečingové cvičenia, posilňovacie cvičenia. Cvičenia môžu byť tiež doplnené o manuálne techniky s cieľom zlepšenia svalového napätia. Cieľom metaanalýzy od McNeely et al [31] bolo zistiť efektivitu cvičenia vzhľadom na prevenciu, minimalizáciu symptómov a tiež zlepšenie stavu u pacientov s rakovinou prsníka. Zaradené boli randomizované štúdie, 10 štúdií hodnotilo efekt skorých cvičení po operácii v porovnaní s tými neskoršími. Skorá implementácia cvičení v predoperačnej fáze viedla k zlepšeniu flexie v ramennom kĺbe (MD 10,6 stupňov; 95% CI 4,51–16,6) avšak rovnako viedla k zväčšeniu rany (MD 0,31; 95% CI 0,13–0,49) a tiež v trvaní rekonvalescencie (MD 1,15 dňa; 95% CI 0,65–1,65). Celkom 14 štúdií hodnotilo štruktúrované cvičenia v porovnaní s bežnou liečbou, 6 štúdií bolo pooperačných, 3 štúdie ako adjuvantná terapia a 5 štúdií po onkologickej liečbe. Štruktúrované cvičenie viedlo k zlepšeniu flexie v ramennom kĺbe (MD 12,92 stupňov; 95% CI 0,69–25,16). Cvičenie nevedlo k vyššiemu riziku lymfedému. Efektivitu skorej rehabilitácie tiež testovali Ribeiro et al [32], ktorí testovali efekt rehabilitácie na svalovú silu, rozsah pohybu a funkciu po rakovine prsníka. Zahrnutých bolo 12 randomizovaných štúdií s 1 710 pacientami. Cvičenie na zlepšenie rozsahu pohybu viedlo k zlepšeniu rozsahu pohybu vo flexii, abdukcii a externej rotácii (ES (effect size) 0,45–2,5). Silové cvičenie bolo tiež asociované so zlepšením rozsahu pohybu do flexie (ES 1,4–2,4).

### Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek kostnej drene a pohybová aktivita

Autológna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek kostnej drene je súčasťou liečby niektorých onkologických ochorení [33]. U pacientov po transplantácii krvotvorných kmeňových buniek kostnej drene je často prítomná únava s nejednoznačnou etiológiou. Potencionálnu terapiu u týchto pacientov

predstavuje pohybová aktivita. Cieľom metaanalýzy od Oberoi et al [34] bolo otestovať efektivitu cvičenia u pacientov s onkologickým ochorením alebo po transplantácii kmeňových buniek kostnej drene. Zahrnuté boli randomizované štúdie. Cvičenie zahŕňalo aeróbný tréning, neuromotorický tréning, silový tréning a kombinované cvičenia. Cvičenie viedlo k redukcii únavy v porovnaní s kontrolnou skupinou u pacientov s onkologickým ochorením a tiež po transplantácii kmeňových buniek (MD -0,49, 95% CI -0,60-0,37;  $p < 0,00001$ ).

### Hematoonkologické malignity a cvičenie

Hematoonkologické malignity predstavujú typ onkologických ochorení postihujúcich myelocyt, lymfatické bunky, kostnú dreň, lymfatické uzliny [35]. U pacientov je často obmedzovaná fyzická aktivita v dôsledku trombocytopenie a anémie. Cieľom metaanalýzy od Bergenthal et al [36] bolo otestovať efektivitu, bezpečnosť a vhodnosť aeróbného cvičenia u pacientov s hematoonkologickým ochorením. Analýza zahŕňala 9 randomizovaných štúdií s 818 pacientami. Väčšina pacientov mala akútnu lymfoblastovú leukémiu, akútnu myeloidnú leukémiu, malígny lymfóm alebo mnohočetný myelóm. V 6 štúdiách pacienti podstúpili transplantáciu kostnej drene. Väčšina cvičení zahŕňala chôdzu s rôznou intenzitou a časom trvania.

Cvičenie nevedlo k zlepšeniu prežívania (RR 0,93; 95% CI 0,59-1,47;  $p = 0,75$ ; 3 štúdie, 269 pacientov). Cvičenie však viedlo k zlepšeniu kvality života (MD 0,26; 95% CI 0,03-0,49;  $p = 0,03$ ; 3 štúdie, 291 pacientov). Zlepšenie bolo tiež zaznamenané vo fyzickej funkcii (MD 0,33; 95% CI 0,13-0,52;  $p = 0,0009$ ; 4 štúdie, 422 pacientov) a v symptómoch depresie (MD 0,25; 95% CI -0,00-0,50;  $p = 0,05$ ; 3 štúdie, 249 pacientov). Cvičenie rovnako viedlo k zlepšeniu únavy (MD 0,24; 95% CI 0,08-0,40;  $p = 0,003$ ). Cvičenie nepredstavovalo riziko pre vznik nežiadúcich účinkov v porovnaní s kontrolnými skupinami.

### Riziko pádov a cvičenie

U pacientov s onkologickým ochorením je často zvýšené riziko pádu. Cvi-

čenie ovplyvňuje svalovú silu, flexibilitu a stabilitu. Cvičenie zohráva významnú úlohu v prevencii pádov u pacientov a s ním spojených následkov. Cieľom prehľadu od Williams et al [37] bolo zistiť efektivitu cvičenia na prevenciu rizika pádov. Zaradené boli randomizované štúdie. Analýza zahŕňala celkovo 11 štúdií s 835 pacientami. Zaznamenané bolo zlepšenie svalovej sily m. quadriceps femoris, ktoré bolo sledované v 2 štúdiách (MD 8,99 kg; 95% CI 1,29-16,70). V 4 štúdiách bolo zaznamenané zlepšenie v leg presse (MD 21,1 kg; 95% CI 8,47-33,74) Zlepšenie balančných schopností bolo zaznamenané v 4 štúdiách (127 pacientov; MD 0,44; 95% CI 0,08-0,79) a tiež pri Backward Walk Test (2 štúdie, 280 pacientov; MD -0,24; 95% CI -0,48-0,01). Zlepšenie nastalo v Timed Up and Go Teste. Podľa Williams et al vedie cvičenie k nižšiemu riziku pádu u pacientov s onkologickým ochorením.

### Kolorektálny karcinóm a cvičenie

Funkčná kapacita je dôležitá aj u pacientov s kolorektálnym karcinómom. Cieľom metaanalýzy od Van Rooijen et al [38] bolo otestovať efektivitu cvičenia u pacientov s kolorektálnym karcinómom. V 2 štúdiách bol zaznamenaný malý efekt (ES -0,4) vytrvalostného a silového cvičenia V 5 štúdiách bol zaznamenaný dobrý efekt intervalového cvičenia (ES 1,5;  $p \leq 0,05$ ). Cvičenie tiež viedlo k zlepšeniu svalovej sily dolných končatín a funkčnej kapacity. Podľa Van Rooijen sú však potrebné ďalšie štúdie najmä so zameraním na predoperačné obdobie.

Cvičenie a výživa predstavujú dôležitú terapiu v optimalizácii telesnej kompozície a BMI u obéznych pacientov. Cieľom randomizovanej štúdie od Anderson et al [39] bolo otestovať efekt diéty a pohybovej aktivity (BeWEL) u pacientov, ktorí mali BMI > 25. Súbor tvorilo 329 pacientov s nadváhou a kolorektálnym adenokarcinómom, 163 pacientov bolo v intervenčnej skupine a 166 v kontrolnej skupine. Intervencia trvala 12 mesiacov. Pacienti mali znížiť energetický príjem a zvýšiť pohybovú aktivitu. Priemerná strata hmotnosti bola v intervenčnej skupine 3,50 kg (SD 4,91; 95% CI 2,70 -4,30) a v kontrolnej 0,78 kg (SD

3,77; 0,19-1,38). Signifikantné zlepšenie tiež nastalo v zlepšení obvodu pásu, v zlepšení krvného tlaku a hladiny krvnej glukózy.

### Jóga u žien s rakovinou prsníka

Terapie pri liečbe rakoviny prsníka zahŕňajú multimodálnu zložku [40]. Okrem bežných terapií ako aeróbné cvičenie, silové cvičenie, aktívne cvičenie, pasívne cvičenie ďalšiu potencionálnu pohybovú terapiu predstavuje jóga. Jóga predstavuje komplexnú intervenciu zahŕňajúcu fyzickú aktivitu, dychové cvičenia a meditáciu. Jóga predstavuje aj motivujúci faktor pre pacientov [41]. Cieľom metaanalýzy od Cramer et al [42] bolo otestovať efektivitu cvičenia jógy na kvalitu života, mentálne zdravie a symptómy spojené s rakovinou prsníka u žien počas terapií a po celkovej liečbe rakoviny prsníka. Zahnutých bolo 24 štúdií s 2 166 pacientkami. V porovnaní jógy ako jediného cvičenia viedla jóga k zlepšeniu kvality života (MD 0,22; 95% CI 0,0-0,40; 10 štúdií, 675 pacientiek), zníženiu únavy (MD -0,48; 95% CI -0,75-0,20; 11 štúdií, 883 pacientiek) a redukcii spánkových problémov (MD -0,25; 95% CI -0,40-0,09; 6 štúdií, 657 pacientiek). V 4 štúdiách bola jóga porovnávaná s psychosociálnymi a edukačnými intervenciami a viedla k redukcii depresie (MD -2,29; 95% CI -3,97-0,61; 4 štúdie, 226 pacientiek), úzkosti (MD -2,21; 95% CI -3,90-0,52; 3 štúdie, 195 pacientiek) a únavy (MD -0,90; 95% CI -1,31-0,50; 2 štúdie, 106 pacientiek).

### Cvičenie a kostná hmota

Cvičenie predstavuje dôležitú prevenciu v rámci straty minerálnej denzity u pacientiek s rakovinou prsníka. Cieľom štúdie od Winters-Stone et al [43] bolo otestovať efektivitu cvičenia na minerálnu denzitu kosti u pacientiek s rakovinou prsníka. Súbor tvorilo 71 pacientiek, ktoré boli rozdelené na intervenčnú skupinu a kontrolnú. V intervenčnej skupine pacientky cvičili jednoduché silové cvičenia. U pacientiek v intervenčnej skupine bola zaznamenaná lepšia minerálna denzita kosti v oblasti krčka femuru a chrbtice ( $0,004 \pm 0,093 \text{ g/cm}^2$  vs. kontrolná skupina,  $-0,010 \pm 0,089 \text{ g/cm}^2$ ;  $p < 0,01$ ; chrbtica  $-0,003 \pm 0,114 \text{ g/cm}^2$



vs. kontrolná skupina,  $-0,020 \pm 0,110 \text{ g/cm}^2$ ;  $p = 0,03$ ). V intervenčnej skupine bola tiež zaznamenaná vyššia redukcia tuku ( $p < 0,03$ ).

## Záver

Optimálna pohybová aktivita vedie k redukcii rizika vzniku onkologických ochorení. Cvičenie vedie k zlepšeniu kardiovaskulárneho zdravia u pacientov s onkologickým ochorením a tiež k optimalizácii hodnôt BMI. Pravidelné cvičenie rovnako ovplyvňuje oslabenú svalovú silu u onkologických pacientov. Cvičenie tiež výrazne ovplyvňuje kvalitu života u onkologických pacientov. Pre redukciu únavy spojenej s onkologickým ochorením je cvičenie dôležitou terapeutickou možnosťou. Cvičenie tiež predstavuje benefit pre pacientov v zlepšení stavu v predoperačnom a pooperačnom období. Cvičenie znižuje riziko komplikácií spojených s operáciou. U pacientov tiež cvičenie redukuje riziko zranenia pádov.

## Literatúra

- Meneses-Echávez JF, Correa-Bautista JE, González-Jiménez E et al. The effect of exercise training on mediators of inflammation in breast cancer survivors: a systematic review with meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(7): 1009–1017. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1061.
- Tichý M, Ptáčková H, Plančiková D et al. 2019 BMI a pravdepodobnosť vzniku endometriálneho adenokarcinomu u českých žien – prípadová štúdie. *Klin Onkol* 2019; 32(4): 281–287. doi: 10.14735/amko2019281.
- Frystyk J. Exercise and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(1): 58–66. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181b07d2d.
- Holčáková J. Vliv metylace DNA na vznik nádorových onemocnění. *Klin Onkol* 2018; 31 (Suppl 2): 41–45. doi: 10.14735/amko20182541.
- Fehrenbach E, Niess AM. Role of heat shock proteins in the exercise response. *Exerc Immunol Rev* 1999; 5: 57–77.
- Yeo JK, Cho SI, Park SG et al. Which exercise is better for increasing serum testosterone levels in patients with erectile dysfunction? *World J Mens Health* 2018; 36(2): 147–152. doi: 10.5534/wjmh.17030.
- Budde H, Machado S, Ribeiro P et al. The cortisol response to exercise in young adults. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 13. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00013.
- Thomas RJ, Kenfield SA, Jimenez A. Exercise-induced biochemical changes and their potential influence on cancer: a scientific review. *Br J Sports Med* 2016; 51(8): 640–644. doi: 10.1136/bjsports-2016-096343.
- Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016; 354: i3857. doi: 10.1136/bmj.i3857.
- Bland KA, Zadavec K, Landry T et al. Impact of exercise on chemotherapy completion rate: a systematic review of the evidence and recommendations for future exercise oncology research. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 136: 79–75. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.005.
- Fuller JT, Hartland MC, Maloney LT et al. Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: a systematic review of meta-analyses of clinical trials. *Br J Sports Med* 2018; 52(20): 1311. doi: 10.1136/bjsports-2017-098285.
- Jensen MT, Holtermann A, Bay H et al. Cardiorespiratory fitness and death from cancer: a 42-year follow-up from the Copenhagen Male Study. *Br J Sports Med* 2016; 51(18): 1364–1369. doi: 10.1136/bjsports-2016-096860.
- Abioye AI, Odesanya MO, Abioye AI I et al. Physical activity and risk of gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *Br J Sports Med*; 49(4): 224–229. doi: 10.1136/bjsports-2013-092778.
- Bencová V. Osamelosť pacientov v predterminálnom a terminálnom štádiu nádorovej choroby, sociálny rozmer zomierania. *Klin Onkol* 2019; 32(3): 220–223. doi: 10.14735/amko2019220.
- Mikulajová M, Boleková V, Surová K. Kognitívne deficity onkologických pacientov s hematologickými malignitami. *Klin Onkol* 2017; 30(6): 443–451. doi: 10.14735/amko2017443.
- Gerritsen JK, Vincent AJ. Exercise improves quality of life in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2016; 50(13): 796–803. doi: 10.1136/bjsports-2015-094787.
- Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 28–33. doi: 10.14735/amko201728.
- Horgan S, O'Donovan A. The impact of exercise during radiation therapy for prostate cancer on fatigue and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging* 2018; 49(2): 207–219. doi: 10.1016/j.jmir.2018.02.056.
- Doležalová H, Blechová N, Petera J. Kvalita života pacientů s častými nádory dutiny ústní léčených pooperační brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem pro těsné nebo pozitivní okraje. *Klin Onkol* 2018; 31(2): 125–129. doi: 10.14735/amko2018125.
- Capozzi LC, Nishimura KC, McNeely ML et al. The impact of physical activity on health-related fitness and quality of life for patients with head and neck cancer: a systematic review. *Br J Sports Med* 2016; 50(6): 325–338. doi: 10.1136/bjsports-2015-094684.
- Fayette D, Gaherová L, Kozák T et al. Poškození kognitivních funkcí po chemoterapii u pacientů s Hodgkinovým lymfomem – patofyziologie a rizikové faktory. *Klin Onkol* 2017; 30(2): 93–99. doi: 10.14735/amko201793.
- Světláková L, Sláma O, Světlák M et al. Prevalence symptomů úzkosti a deprese a jejich vliv na kvalitu života u pacientů v paliativní onkologické léčbě – projekt PALINT. *Klin Onkol* 2019; 32(3): 201–207. doi: 10.14735/amko2019201.
- Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M et al. Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; 52(10): 651–658. doi: 10.1136/bjsports-2016-096422.
- Steffens D, Beckenkamp PR, Hancock M et al. Preoperative exercise halves the postoperative complication rate in patients with lung cancer: a systematic review of the effect of exercise on complications, length of stay and quality of life in patients with cancer. *Br J Sports Med* 2018; 52(5): 344–344. doi: 10.1136/bjsports-2017-098032.
- Sweegers MG, Altenburg TM, Brug J et al. Effects and moderators of exercise on muscle strength, muscle function and aerobic fitness in patients with cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Br J Sports Med* 2019; 53(13): 812. doi: 10.1136/bjsports-2018-099191.
- Wang YQ, Liu X, Jia Y et al. Impact of breathing exercises in subjects with lung cancer undergoing surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2019; 28(5–6): 717–732. doi: 10.1111/jocn.14696.
- Fiala O, Šorejs O, Pešek M et al. Imunoterapie v léčbě karcinomu plic. *Klin Onkol* 2017; 30 (Suppl 3): 22–31. doi: 10.14735/amko20173522.
- Moc Kralová D, Nevěliková K, Tomášková I et al. Možnosti dechové rehabilitace u hematooonkologických pacientů – kazuistická studie. *Rehabilitácia* 2018; 55(4): 247–259.
- Beňuš P, Kováč J, Gurín D et al. Vplyv špeciálnych dýchacích cvičení na výkon a ich potencionálne využitie v rehabilitácii. *Rehabilitácia* 2019; 56(3).
- Dostálek L, Šašková P. Možnosti snížení radikality operací v axile a značení axilárních lymfatických uzlin v rámci terapie karcinomu prsu. *Klin Onkol* 2017; 30(6): 420–425. doi: 10.14735/amko2017420.
- McNeely ML, Campbell K, Ospina M et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD005211. doi: 10.1002/14651858.cd005211.pub2.
- Ribeiro IL, Moreira RF, Ferrari AV et al. Effectiveness of early rehabilitation on range of motion, muscle strength and arm function after breast cancer surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2019; 33(12): 1876–1886. doi: 10.1177/0269215519873026.
- Móčíková H, Marková J, Gaherová L et al. Léčba relabovaného a refraktérního Hodgkinova lymfomu – doporučení české studijní skupiny Hodgkinůvlymfom. *Klin Onkol* 2016; 29(5): 342–346. doi: 10.14735/amko2016342.
- Oberoi S, Robinson PD, Cataudella D et al. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122: 52–59. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.011.
- Brožová L, Jarkovský J, Pour L et al. Asymptomatický a léčbu vyžadující mnohočetný myelom – data z českého Registru monoklonálních gamapatií. *Klin Onkol* 2017; 30 (Suppl 2): 51–59. doi: 10.14735/amko20172551.
- Bergenthal N, Will A, Streckmann F et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD009075. doi: 10.1002/14651858.cd009075.pub2.
- Williams AD, Bird ML, Hardcastle SGK et al. Exercise for reducing falls in people living with and beyond cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (10): CD011687. doi: 10.1002/14651858.CD011687.pub2.
- van Rooijen SJ, Engelen MA, Scheede-Bergdahl C et al. Systematic review of exercise training in colorectal cancer patients during treatment. *Scand J Med Sci Sports* 2018; 28(2): 360–370. doi: 10.1111/sms.12907.
- Anderson AS, Craigie AM, Caswell S et al. The impact of a bodyweight and physical activity intervention (BeWEL) initiated through a national colorectal cancer screening programme: randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 348: 1823–1823. doi: 10.1136/bmj.g1823.
- Vrtělová P, Coufal O, Fait V et al. Lymfémám po operáciách na spádových lymfatických uzlinách pro karcinom prsu. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 34–40. doi: 10.14735/amko201734.
- Bañarová P, Petriková-Rosinová I, Durcová A. Ako motivovať ľudí k pravidelnému cvičeniu v rámci primárnej prevencie vzniku vertebrogenných ochorení funkčného pôvodu. *Rehabilitácia* 2016; 53(1): 25–32.
- Cramer H, Lauche R, Klose P et al. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD010802. doi: 10.1002/14651858.cd010802.pub2.
- Winters-Stone KM, Dobek J, Nail LM et al. Impact + resistance training improves bone health and body composition in prematurely menopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2013; 24(5): 1637–1646. doi: 10.1007/s00198-012-2143-2.

# Metformin in Oncology – How Far Is Its Repurposing as an Anticancer Drug?

## Metformin v onkologii – jak daleko jsme od jeho etablování coby protinádorového léku?

Pacal L., Kankova K.

Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

### Summary

**Background:** Metformin is the most commonly used antidiabetic drug with a plethora of proven metabolic and cardiovascular beneficial effects and exceptional safety profile. On top of the established metabolic effects, retrospective epidemiologic evidence shows that metformin use is associated with decreased cancer risk and/or improved disease prognosis in diabetic cancer patients on metformin compared to those treated with different antidiabetic drugs. This is a sound argument for eventual repurposing metformin as an adjuvant drug in oncology; however, evidence-based data are currently needed to establish this. Metformin is a biguanide that in the context of type 2 diabetes primarily targets the liver. Metformin inhibits oxidative phosphorylation which leads to the suppression of gluconeogenesis and causes decrease of blood glucose concentration. Mechanisms responsible for metformin anti-neoplastic effect have been investigated extensively, and key events seem to centralize around its ability to induce intracellular energetic stress with subsequent changes of metabolism resulting in cytostatic or cytotoxic action. Large clinical experience with metformin in the treatment of diabetes together with its plausible effects on different cancer cell types initiated a number of clinical trials that tested the hypothesis that metformin might have a beneficial effect in the treatment of cancer. **Purpose:** The aim of this review is to compile recent advances in our understanding of metformin antineoplastic effects and to give a summary of the results of recent clinical trials of metformin for treatment of different cancer types.

### Key words

metformin – diabetes – cancer – treatment – clinical trial – AMPK

### Souhrn

**Východiska:** Metformin je lékem první volby u diabetiků, lékem stále šířeji využívaným i v nediabetické populaci, a to zejména díky kombinaci efektivity a excelentního bezpečnostního profilu. Nad rámec známých metabolických efektů prokázaly retrospektivní epidemiologické studie, že užívání metforminu u diabetiků snižuje riziko vzniku nádorů a/nebo zlepšuje prognózu ve srovnání s těmi, kteří užívají jiná antidiabetika. Toto je velmi silný argument pro to, uvažovat o změně účelu indikace metforminu jako případného adjuvancia v onkologických indikacích, nicméně je bezpodmínečně nutné ověřit tuto domněnku v duchu medicíny založené na důkazech. Metformin patří mezi biguanidy a v kontextu diabetu typu 2 zvyšuje citlivost tkání k inzulínu. Účinkuje především na úrovni jater, kde inhibuje oxidativní fosforylaci, což vede k supresi glukoneogeneze a způsobuje pokles koncentrace glukózy v krvi. Působí také na svalové a tukové buňky, ve kterých zlepšuje utilizaci glukózy. Mechanismy zodpovědné za protinádorový účinek metforminu jsou detailně studovány a zdá se, že nejdůležitější je jeho schopnost vyvolat intracelulární energetický stres a následně metabolické změny, které mají cytostatický nebo cytotoxický efekt. Rozsáhlá klinická zkušenost s metforminem v léčbě diabetu v kombinaci s jeho prokázaným efektem na různé typy nádorových buněk vedla k zahájení mnoha klinických studií, které testovaly jeho potenciál při léčbě nádorů. **Cíl:** Cílem této práce je shrnout současné znalosti o protinádorových účincích metforminu a výsledky recentních klinických studií s metforminem při léčbě různých typů nádorů.

### Klíčová slova

metformin – diabetes – nádory – léčba – klinická studie – AMPK

The study was supported by the grant GA16-14829S from the Czech Science Foundation.

Tato studie byla podpořena grantem GA16-14829S Grantové agentury ČR.

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.



Lukáš Pácal, PhD  
Department of Pathophysiology  
Faculty of Medicine  
Masaryk University  
Kamenice 5  
625 00 Brno  
e-mail: paci@med.muni.cz

Submitted/Obdrženo: 26. 4. 2019

Accepted/Přijato: 10. 12. 2019

doi: 10.14735/amko2020107



## Introduction

Metformin is the 1<sup>st</sup> line antidiabetic drug worldwide with an exceptional status because of its efficiency and safety profile. It is typically well tolerated, weight-neutral and does not cause hypoglycemia. Furthermore, metformin is inexpensive and can be safely combined with majority of antidiabetic drugs. Although its action is still not fully understood despite the long history of its use to treat type 2 diabetes mellitus (T2DM) – since 1957 in Europe and since 1995 in the US – metformin has been shown to impact multiple tissues through different molecular mechanisms. Not long ago, its use was extended to polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, prediabetes and lately also to gestational diabetes. Beyond the field of endocrinology and metabolic medicine, metformin became at the forefront of oncology. Recent epidemiological data consistently show increased incidence of certain types of cancers in diabetes mellitus, worse treatment response in diabetics and also non-negligible effect of antidiabetic treatments (namely metformin) on cancer outcomes. Both diabetes and cancer are prevalent diseases which make potential treatment overlap or synergy an extremely attractive idea. Metformin has been successfully used for T2DM treat-

ment for more than 50 years and also there is a substantial evidence of its anticancer effect – these facts make metformin a clear candidate for repurposing as an adjuvant anticancer therapy. The aim of the current review is to a) briefly summarize recent understanding of molecular mechanism of metformin antidiabetic and anticancer effects; b) compile results of clinical trials in oncology that investigated the impact of metformin added to standard anticancer treatment in different solid tumors and; c) identify recent obstacles and issues preventing eventual progress in this area.

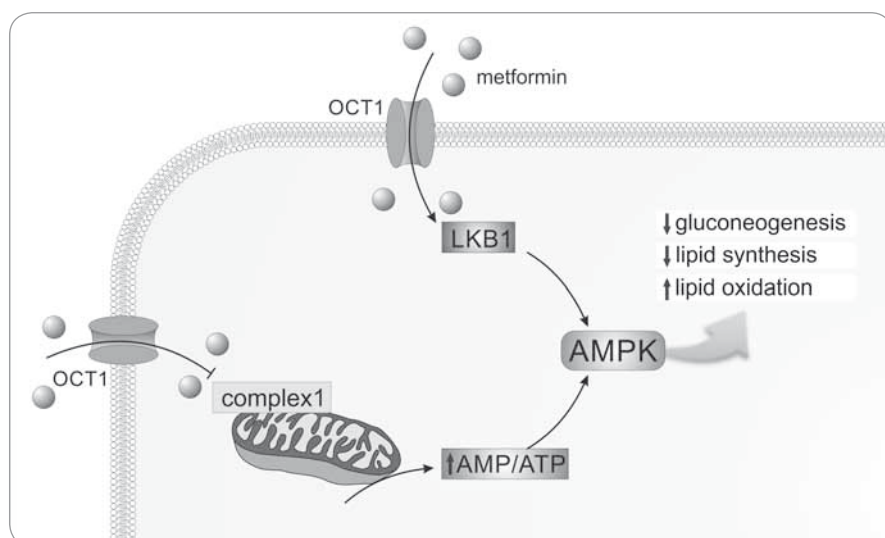
## Mechanisms of action mediating anti-diabetic effect of metformin

The major target of metformin is most likely the liver where it reaches much higher concentration than in the systemic circulation (plasma metformin concentration usually 10–40  $\mu\text{mol/L}$ ) and majority of other human tissues [1]. The crucial antidiabetic effect of metformin is the inhibition of hepatic gluconeogenesis and increase of insulin sensitivity. At the molecular level, metformin accumulates in the mitochondria where it inhibits complex 1 of the respiratory chain [2] which leads to the subsequent decline in adenosine triphosphate (ATP) produc-

tion. As the gluconeogenesis is an energy consuming process, energetic stress causes its inhibition. The AMP-activated protein kinase (AMPK) plays a central role in mediating metformin therapeutic effects. AMPK – by means of detecting levels of AMP, adenosine diphosphate (ADP) and ATP – serves as a cellular energy sensor. Increased AMP/ATP and ADP/ATP ratios induced by shortage of ATP production, activates AMPK leading to a switch to catabolic processes replenishing cellular ATP while inactivating anabolic reactions consuming ATP. Besides gluconeogenesis, AMPK inhibits lipid synthesis and stimulates lipid oxidation through phosphorylation and subsequent activation of enzyme acetyl-CoA carboxylase [3]. Metformin also activates AMPK through liver kinase B1 [4] and, alternatively, through the lysosomal pathway [5]. Another mechanism (AMPK-independent) contributing to the suppression of gluconeogenesis operates via inhibition of mitochondrial enzyme glycerophosphate dehydrogenase [6]. Glycerophosphate dehydrogenase catalyses regeneration of  $\text{NAD}^+$  from NADH which contributes to oxidative phosphorylation. However,  $\text{NAD}^+$  is replenished also by malate/aspartate shuttle; thus, the contribution of glycerophosphate dehydrogenase inhibition to metformin metabolic effect repertoire must be established. Fig. 1 summarizes the effect of metformin on hepatocytes.

Recent evidence suggests that the gut is another target tissue of metformin – likely as important as the liver. Buse et al. [7] conducted randomized clinical trial using delayed-release metformin with decreased (by 50%) absorption in the gut. Despite lower plasma concentration, patients receiving delayed-release metformin showed larger decrease of blood glucose than patients with immediate- or extended-release metformin. These data suggest gut-related effects of metformin. Several candidate mechanisms have been proposed from animal experiments including change of intestinal microbiota, metabolism of bile acids or secretion of glucagon-like peptide 1 [8].

Besides liver and gut, metformin is accumulated significantly in the kidneys and bladder which likely reflects its elimination route.



**Fig. 1. The effect of metformin on hepatocytes.**

Metformin activates AMPK through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain and through liver kinase B1. AMPK then inhibits gluconeogenesis and lipid synthesis and activates lipid oxidation.

AMP – adenosine monophosphate, AMPK – AMP-activated protein kinase, ATP – adenosine triphosphate, LKB1 – liver kinase B1, OCT1 – organic cation transporter 1

### Epidemiological evidence linking diabetes and cancer and hypothetic pathogenic mechanisms

There is growing epidemiological evidence indicating relationship between diabetes mellitus, namely T2DM, and increased incidence of certain types of cancer [9]. Moreover, mortality from cancer appears increased in people with pre-existing diabetes [10,11]. Finally, the effect of various types of glucose-lowering therapies, consistently documented for metformin, seems to modulate the risk of cancer incidence and cancer-associated mortality [12,13]. The relationship between T2DM and cancer can be principally direct/causal (e.g. diabetes creating the favorable microenvironment for cancer to develop) or indirect through shared risk factors such as obesity, poor dietary habits and physical inactivity.

Regarding the possibility of direct, biological relationship between diabetes and cancer, multiple metabolic derangements produced by chronic, undiagnosed (as is very often the cause of T2DM) or poorly compensated diabetes indeed hypothetically establish cancer-permissive environment. Energy substrate overload due to insulin resistance and relative insulin deficiency in frank T2DM leads to multiple alterations of intermediate metabolism [14,15]. The pro/oxidative state induces a profound and complex dysregulation of cellular metabolism (often described as gluco-/lipotoxicity) marked by the overproduction of an array of harmful metabolites from glycolytic intermediates, such as polyols, hexosamines, methylglyoxal, advanced glycation end-products etc.

Cancer cells have striking metabolic properties – mainly prevailing aerobic glycolysis (so called “Warburg effect”) – that are according to current understanding the consequence of active reprogramming of cellular metabolism during the process of malignant transformation. Metabolic regulation is an inseparable component of cell proliferation machinery and has a tight link with activities of oncogenes and suppressor genes. The major purpose of metabolic reprogramming in cancer cells (but

also in normal intensively proliferating cells) is to incorporate greater fraction of glucose metabolites into newly synthesized macromolecules. Some of the crucial master switches of these adaptations are flexibly regulated opposing insulin/phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/AKT and LKB1/AMPK pathways converging at the level of mammalian target of rapamycin (mTOR, a regulator of protein synthesis and autophagy). There are several plausible pathogenic mechanisms in favor of hypothetically direct facilitating effect of diabetic milieu on cancer development and/or progression:

- a) hyperglycemia (favouring “Warburg effect” [16]);
- b) hyperinsulinemia (promoting cell proliferation and survival via insulin or IGF-1 receptors [17,18]);
- c) oxidative stress and inflammation (as a consequence of gluco- and lipotoxicity [19]);
- e) decreased sex-hormone binding globulins in insulin resistance (leading to excess of free estrogens for estrogen-dependent tumors [20]);
- f) excessive glycation (exerting proteomic and epigenetic changes altering cellular phenotype and regulations) and possibly several others [21,14].

Increasing evidence also suggests that metformin has an immunomodulatory effect. Metabolic sensor AMPK is a possible link between metformin and immune system as AMPK has been shown to regulate T cell effector response *in vivo* [22]. Furthermore, metformin-induced activation of AMPK enhanced CD8<sup>+</sup> T cell memory cells [23]. Recent study showed that metformin stimulates immune response to cancer cells through increasing the number of CD8<sup>+</sup> tumor-infiltrating lymphocytes via inhibition of their apoptosis [24]. However, further investigation of metformin as an immunomodulator and its possible interaction with immunotherapy is warranted.

### Putative anticancer effects of metformin

Metformin has gained large attention in 2005 when results of the observational study showing lower risk of cancers as-

sociated with metformin use were published [25]. Since then, many analyses have been performed; substantial epidemiological evidence shows that metformin use is associated with reduced risk of many types of cancers, including colorectal, pancreatic, liver and others [26].

Although the notion of metformin as a possible modulator of cancer risk dates back to history, molecular mechanisms underlying metformin anticancer action (including issue of bioavailability, pharmacogenetics, effect in non-diabetics etc.) are still to be determined. Moreover, it is likely that the effect of metformin on cancer incidence may result from different mechanisms than the effect on cancer mortality. The glucose-lowering effect of metformin is a consequence of decreased hepatic gluconeogenesis and increased muscle glucose uptake. Molecular mechanisms responsible for these metabolic effects involve both AMPK-dependent and AMPK-independent events; the same mechanisms are likely to be responsible for metformin anticancer effects as recently extensively reviewed [27,28].

Despite being supported by solid epidemiological and experimental evidence, there are still several concerns related to metformin use in cancer treatment. Not all tissues are exposed to equal and pharmacodynamically relevant metformin concentrations with highest concentration of metformin being consistently reported in portal circulation. Metformin molecule has a positive charge; therefore, its transport into the cells is an active process depending on the presence of organic cation transporters. Metformin enters the enterocytes through the plasma monoamine transporter (PMAT, encoded by the gene *SLC29A4*) and leaves the cell through organic cation transporter 1 (OCT1, encoded by *SLC22A1*) [27]. Metformin was shown to accumulate in cells with high expression of metformin transporters (e.g. OCT1 but also others), predominantly in hepatocytes [28]. Genetic polymorphism in genes encoding for organic cation transporters (several individual variants) were shown to have a pharmacogenetically relevant effect, i.e. their

carriers exhibited impaired glucose lowering effect when metformin was prescribed. Individual response to metformin treatment was also studied using genome-wide approach [29]. The study found a single nucleotide polymorphism associated with better response to metformin treatment in patients with T2DM at a locus containing *ATM*, the ataxia telangiectasia mutated gene. Subsequent *in vitro* experiment linked *ATM* to activation of AMPK suggesting a possible involvement of cell cycle control and glycaemic response to metformin.

### Animal studies and clinical trials with metformin as an adjuvant anticancer drug

Given the putative pharmacodynamic restriction mentioned above (mediated by variable tissue expression of metformin transporters), it is not surprising that initially metformin was widely studied in relation to colorectal cancer (CRC), where concentration upon oral administration tends to be maximal. Initially, it was shown that metformin possessed chemoprotective effect in two rodent models of CRC [30,31]. The same laboratory conducted a study in human nondiabetic subjects investigating the effect of metformin treatment on the number of aberrant crypt foci. They found that metformin inhibits proliferation of enterocytes and also formation of aberrant crypt foci [32]. Next, the same authors initiated a randomized controlled trial in nondiabetic patients who underwent colorectal polypectomy [33]. Results of the phase III trial were published in 2016 [34] showing colonoscopy findings in 151 patients enrolled after 1 year of metformin or placebo administration. Metformin reduced prevalence and number of polyps together with indisputable safety for nondiabetic subjects as no serious adverse events were detected [34]. In another trial, metformin was also added to fluorouracil in patients with metastatic CRC [35]. In this phase II trial, sample size was unfortunately a major limitation as only 11 of 50 patients reached primary endpoint which was defined as a disease control at 8 weeks, and only those patients were further analyzed. The authors found that

obese patients had longer, though statistically insignificant, median survival. Metformin treatment was generally well-tolerated. Finally, metformin was tested as a potential drug that might protect from adverse effects of oxaliplatin treatment, specifically from peripheral sensory neuropathy [36]. The authors reported a protective effect of metformin – namely less subjects with more advanced neuropathy and lower mean pain score in patients receiving metformin. Also biochemical intermediate traits – such as serum malondialdehyde and neurotensin – were lower in the metformin group.

The accumulation of epidemiologic evidence and findings from *in vitro* and animal experiments initiated a number of clinical trials testing metformin as a potential adjuvant treatment of many other cancer types (Tab. 1). Recently, 113 trials are ongoing or recruiting patients [37] (accessed December 2018). Nevertheless, 28 trials have been prematurely terminated because of a low recruitment rate or suffered from other design issues, other than limited sample size. 121 studies were completed but only 17 released results so far. For example, in a placebo-controlled phase II randomized clinical trial, metformin did not improve outcomes in patients with advanced pancreatic cancer [38]. However, this trial is quite controversial [39] since patients receiving metformin had more advanced disease (based on values of marker CA19.9), and they also received fewer treatment cycles. Results of another phase II trial in patients with advanced pancreatic cancer receiving standard systemic therapy with or without metformin (2g daily) were reported [40] with no significant difference in 6-months progression-free, disease-free and overall survival between groups.

Metformin was also tested in addition to aromatase inhibitor in women with hormone receptor positive advanced breast cancer [41]. Metformin did not affect progression-free survival or overall survival. However, only women with advanced or metastatic breast cancer were enrolled. The influence of metformin on metabolic profile

of women with early breast cancer was studied [42]; 32 women with baseline insulin > 45 pmol/L received 1,500 mg of metformin per day for 6 months. After intervention, women had significantly lower fasting insulin, total and LDL-cholesterol and improved insulin sensitivity. The impact of metformin on selected metabolic and hormonal parameters in women with breast cancer was tested in a randomized study [43]. During first 3 months, women received 500 mg daily, then 1,000 mg daily for 1 month and for the last 5 months were randomized to receive 1,000 or 1,500 mg. The arm with 1,500 mg per day had significantly lower plasma insulin, HOMA index, testosterone and free androgen index. Biological effects of metformin were investigated also in non-diabetic women with operable breast cancer [44,45]. Experimental design was similar for both studies. Metformin was administered two weeks before surgery – 500 mg daily for one week, then 1g twice a day for another week, while control group did not receive metformin. Cancer biopsy was performed twice – before initiation of metformin and at the time of surgery – and tissue samples were analyzed using immunochemistry. In the first study [44], phospho-AMPK was upregulated while phospho-Akt was downregulated in the metformin group. Tissue insulin receptor and serum insulin did not change during treatment in the metformin group, while both parameters were higher at the time of surgery in the control group. Ki-67 (a marker of cell proliferation) was significantly lower after treatment with metformin. In the second study [45], Ki-67 was decreased in the metformin group. Also, mRNA expression of several genes was decreased, including phosphodiesterase 3 D (a regulator of AMPK), *TP53*, *BRCA* and others. The effect of metformin on cancer proliferation marker Ki-67 was tested also in non-diabetic women with breast cancer 4 weeks prior surgery [46]. Women received 850 mg of metformin or placebo, biopsy and blood samples for measurement of selected markers were taken at baseline and at the time of surgery. The effect of metformin varied based on metabolic and tumor charac-

**Tab. 1. Clinical trials examining the effect of metformin on cancer.**

Cancer site	Study author	Population	Sample size (metformin/ placebo)	Primary outcome
colorectal cancer	Hosono K [32]	nondiabetic patients with aberrant crypt foci	9/14	number of rectal aberrant crypt foci
	Higurashi T [34]	non-diabetic adults with previous CRC adenomas or polyps resected by endoscopy	71/62	number and prevalence of adenomas or polyps
	Miranda VC [35]	patients with metastatic CRC	50/–	disease control rate at 8 weeks
	El-Fatraty BM [36]	patients with stage III CRC	20/20	oxaliplatin-induced neuropathy
pancreatic cancer	Kordes S [38]	patients aged 18 years and older with advanced pancreatic cancer	60/61	OS at 6 months
	Reni M [40]	patients aged 18 years and older with metastatic pancreatic cancer	31/29	6-months PFS
breast cancer	Zhao Y [41]	postmenopausal women with hormone receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer	30/30	PFS
	Goodwin PJ [42]	women with early breast cancer with baseline insulin > 45 pmol/L	32/–	fasting insulin, cholesterol, insulin sensitivity
	Campagnoli C [43]	postmenopausal women with breast cancer without diabetes and with basal testosterone levels > 0.28 ng/mL	96/–	serum levels of insulin and testosterone
	Hadad SM [44]	non-diabetic women with operable invasive breast cancer	17/22	immunohistochemistry (AMPK, pAKT, Ki-67, insulin receptor)
	Hadad S [45]	non-diabetic women with operable invasive breast cancer	17/22	Ki-67 and expression of selected genes
	DeCensi A [46]	non-diabetic women with breast cancer prior surgery	100/100	Ki-67, serum markers (HOMA-IR, C-peptide)
	Kalinsky K [47]	overweight/obese non-diabetic patients with stage 0–III breast cancer	35/–	tumour proliferation change (Ki-67)
	Niraula S [48]	newly diagnosed untreated non-diabetic women with breast cancer	39/–	Ki-67
	Sonnenblick A [49]	women with diabetes and HER2 positive breast cancer	260/186	DFS, distant DFS, OS
	Davis SR [50]	postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer	50/52	tamoxifen-induced endometrial changes and insulin resistance
endo-metrial cancer	Hanawa S [51]	women with endometrial cancer	27/–	protein phosphatase 2A
	Schuler KM [52]	obese women with endometrial cancer	20/–	immunohistochemistry (Ki-67, estrogen receptor, AMPK, mTOR)
	Sivalingam VN [53]	women with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer	28/12	phosphorylated PI3K-AKT-mTOR, cell proliferation (Ki-67)
	Mitsuhashi A [54]	patients with endometrial cancer	31/–	cell proliferation (Ki-67), circulating factors (insulin, glucose, leptin)
	Mitsuhashi A [55]	patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer	36/–	relapse-free survival after remission
non-squamous non-small cell lung cancer	Marrone KA [56]	patients with chemotherapy-naïve advanced or metastatic non-squamous NSCLC	18/6	1-year PFS
	Parikh AB [57]	patients with advanced NSCLC	14/–	PFS

CRC – colorectal cancer, NSCLC – non-squamous non-small-cell lung cancer, OS – overall survival, PFS – progression-free survival, AMPK – AMP-activated protein kinase, HOMA-IR - homeostatic model assessment of insulin resistance, DFS – disease-free survival, mTOR – mammalian target of rapamycin, PI3K - phosphatidylinositol 3-kinase



teristics. Metformin decreased Ki-67 but only in women with HOMA > 2.8. Tumor proliferation was evaluated in another study [47]. Women with body mass index (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup> were taking 1,500 mg of metformin daily. Metformin did not affect Ki-67 but reduced total cholesterol, BMI and leptin. In the next study, metformin was administered to women with newly diagnosed breast cancer prior to surgery (500 mg per day for a median of 18 days) [48]. Its use was associated with decrease of BMI, weight, HOMA index and also Ki-67. Metformin was also studied in the context of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive breast cancer [49]. Of 8,381 patients enrolled, 5.3% had diabetes. Those untreated with metformin showed worse disease-free and overall survival than patients receiving metformin. Another trial studied the effect of metformin on endometrial changes and insulin resistance induced by tamoxifen in breast cancer [50]. Postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer were randomized to receive 850 mg of metformin 2× daily or placebo for 52 weeks. Endometrial thickness at the end of trial was significantly lower in the metformin group. Reductions of parameters related to insulin resistance (weight, waist circumference and HOMA-IR) were greater in women with metformin.

Mechanism of antitumor metformin action was investigated in patients with endometrial cancer [51]. The authors found that metformin inhibits expression of protein phosphatase 2A which is associated with insulin resistance. Antiproliferative and metabolic effects of metformin were also studied [52]. Obese women with endometrial cancer received metformin (850 mg daily) for up to 4 week prior surgery. Cell proliferation as well as expression of phosphorylated AMPK and AKT were reduced by metformin. Another study with similar design enrolled women with endometrial cancer receiving 850 mg of metformin twice a day between diagnosis and hysterectomy (median duration 20 days) [53]. Tissue samples before and after metformin treatment were obtained and evaluated for markers of cell

proliferation. Metformin induced significant reduction of Ki-67. Mitsuhashi et al. also studied the effect of metformin on cell proliferation in endometrial cancer [54]. Patients received 1,500–2,250 mg of metformin daily or no drug for 4–6 weeks before surgery. Metformin use reduced Ki-67 and circulating insulin, glucose, insulin-like growth factor 1 and leptin. The same authors administered metformin together with medroxyprogesterone acetate to patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer in a phase II trial [55]. Primary endpoint was relapse-free survival, and metformin was shown to inhibit relapse after medroxyprogesterone therapy.

Another phase II trial enrolled patients with advanced or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer [56]. Patients received carboplatin, paclitaxel and bevacuzimab with or without metformin. Those receiving metformin in addition to standard therapy showed higher proportion of reaching 1-year progression-free survival compared to historical control (47 vs. 15%). Median survival of those with and without metformin was similar. Metformin was also administered to patients with advanced non-small-cell lung cancer in a phase II trial. The main limitation was sample size as only 14 patients were enrolled [57].

Retrospective analysis of phase II and III clinical trials in patients with metastatic renal cell carcinoma was performed [58]. The study focused on overall survival and stratified patients with carcinoma according to the presence/absence of diabetes and the type of antidiabetic treatment. Total of 4,736 patients included 486 diabetics, and of those, 218 received metformin. Overall survival was not affected by metformin. However, diabetic patients receiving sunitinib and metformin had longer overall survival than those with other antidiabetic drugs (29.3 vs. 29.0 months).

## Conclusions

Despite convergence between epidemiologic data and results of *in vitro* experiments and animal studies, there are still many issues regarding the evidence-based use of metformin in oncology.

Major limitations of studies (both experimental and human trials) published so far can be summarized as follows: epidemiologic evidence comes from observational studies that have not been designed to study the effect of metformin treatment on cancer and related outcomes. Secondly, concentrations of metformin used in *in vitro* experiments are markedly higher than metformin concentration in the plasma and target tissues of human subjects. Of all cancer types, only those that affect the gut might be exposed to similar metformin concentrations as approximately 50% of metformin is not absorbed [59] and accumulates in the gut mucosa. Finally, design of clinical studies considers mostly very advanced stages of cancers and short-term metformin administration, therefore probably a priori limiting its effectiveness.

In conclusion, further studies of anticancer effect of metformin are warranted and might require different study designs (especially in long-term users) rather than ad hoc adjuvant administration as suggested in the analysis of UK-based database showing lower risk of breast cancer in women with T2DM using metformin long-term [60]. Therefore, patients receiving metformin from early stages may have a bigger chance to benefit, and adequately powered studies explicitly testing this hypothesis are urgently needed.

## References

1. He L, Wondisford FE. Metformin action: concentrations matter. *Cell Metab* 2015; 21(2): 159–162. doi: 10.1016/j.cmet.2015.01.003.
2. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000; 348: 607–614.
3. Fullerton MD, Galic S, Marcinko K et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nat Med* 2013; 19(12): 1649–1654. doi: 10.1038/nm.3372.
4. Zhou G, Myers R, Li Y et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108(8): 1167–1174. doi: 10.1172/JCI13505.
5. Zhang CS, Li M, Ma T et al. Metformin activates AMPK through the lysosomal pathway. *Cell Metab* 2016; 24(4): 521–522. doi: 10.1016/j.cmet.2016.09.003.
6. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014; 510(7506): 542–546. doi: 10.1038/nature13270.
7. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut,



- not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care* 2016; 39(2): 198–205. doi: 10.2337/dc15-0488.
8. Song R. Mechanism of metformin: a tale of two sites. *Diabetes Care* 2016; 39: 187–9.
  9. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1674–1685. doi: 10.2337/dc10-0666.
  10. Renehan AG, Yeh HC, Johnson JA et al. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia* 2012; 55(6): 1619–1632. doi: 10.1007/s00125-012-2526-0.
  11. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(23): 2754–2764. doi: 10.1001/jama.2008.824.
  12. Johnson JA, Carstensen B, Witte D et al. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2012; 55(6): 1607–1618. doi: 10.1007/s00125-012-2525-1.
  13. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 2010; 46: 2369–2380. doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.012.
  14. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865): 813–820. doi: 10.1038/414813a.
  15. Du X, Edelstein D, Obici S et al. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Invest* 2006; 116(4): 1071–1080. doi: 10.1172/JCI23354.
  16. Johnson JA, Pollak M. Insulin, glucose and the increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(10): 2086–2088. doi: 10.1007/s00125-010-1855-0.
  17. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 915–928. doi: 10.1038/nrc2536.
  18. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114(1): 63–70. doi: 10.1080/13813450801954451.
  19. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010; 49(11): 1603–1616. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
  20. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(10): 2569–2578. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0372.
  21. Kankova K, Hrstka R. Cancer as a metabolic disease and diabetes as a cancer risk? *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2526–2531. doi: 10.14735/amko20122526.
  22. Blagih J, Coulombe F, Vincent EE et al. The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo. *Immunity* 2015; 42(1): 41–54. doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.030.
  23. Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ et al. Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009; 460(7251): 103–107. doi: 10.1038/nature08097.
  24. Eikawa S, Nishida M, Mizukami S et al. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(6): 1809–1814. doi: 10.1073/pnas.1417636112.
  25. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330(7503): 1304–1305. doi: 10.1136/bmj.38415.708634.F7.
  26. Noto H, Goto A, Tsujimoto T et al. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(3): e33411. doi: 10.1371/journal.pone.0033411.
  27. Foretz M, Guigas B, Bertrand L et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab* 2014; 20(6): 953–966. doi: 10.1016/j.cmet.2014.09.018.
  28. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J Clin Invest* 2013; 123(9): 3693–3700. doi: 10.1172/JCI67232.
  29. Zhou K, Bellenguez C, Spencer CC et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet* 2011; 43(2): 117–120. doi: 10.1038/ng.735.
  30. Tomimoto A, Endo H, Sugiyama M et al. Metformin suppresses intestinal polyp growth in ApcMin/+ mice. *Cancer Sci* 2008; 99(11): 2136–2141. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00933.x.
  31. Hosono K, Endo H, Takahashi H et al. Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase. *Mol Carcinog* 2010; 49(7): 662–671. doi: 10.1002/mc.20637.
  32. Hosono K, Endo H, Takahashi H et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3(9): 1077–1083. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0186.
  33. Higurashi T, Takahashi H, Endo H et al. Metformin efficacy and safety for colorectal polyps: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2012; 12: 118. doi: 10.1186/1471-2407-12-118.
  34. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 475–483. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00565-3.
  35. Miranda VC, Braghiroli MI, Faria LD et al. Phase 2 trial of metformin combined with 5-fluorouracil in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15(4): 321–328.e1. doi: 10.1016/j.clcc.2016.04.011.
  36. El-Fatraty BM, Ibrahim OM, Hussien FZ et al. Role of metformin in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with stage III colorectal cancer: randomized, controlled study. *Int J Colorectal Dis* 2018 32(12): 1675–1683. doi: 10.1007/s00384-018-3104-9.
  37. ClinicalTrials.gov. U.S National Library of Medicine. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
  38. Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 839–847. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00027-3.
  39. Gyawali B, Pantziarka P, Crispino S et al. Does the oncology community have a rejection bias when it comes to repurposed drugs? *Ecancermedicallscience* 2018; 12: ed76. doi: 10.3332/ecancer.2018.ed76.
  40. Reni M, Dugnani E, Cereda S et al. (Ir)relevance of metformin treatment in patients with metastatic pancreatic cancer: an open-label, randomized phase II trial. *Clin Cancer Res* 2016; 22(5): 1076–1085. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1722.
  41. Zhao Y, Gong C, Wang Z et al. A randomized phase II study of aromatase inhibitors plus metformin in pre-treated postmenopausal patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8(48): 84224–84236. doi: 10.18632/oncotarget.20478.
  42. Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M et al. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(6): 501–505. doi: 10.3816/CBC.2008.n.060.
  43. Campagnoli C, Pasanisi P, Abbà C et al. Effect of different doses of metformin on serum testosterone and insulin in non-diabetic women with breast cancer: a randomized study. *Clin Breast Cancer* 2012; 12(3): 175–182. doi: 10.1016/j.clbc.2012.03.004.
  44. Hadad SM, Coates P, Jordan LB et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: biomarker analysis in a pre-operative window of opportunity randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150(1): 149–155. doi: 10.1007/s10549-015-3307-5.
  45. Hadad S, Iwamoto T, Jordan L et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: a pre-operative, window-of-opportunity, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128(3): 783–794. doi: 10.1007/s10549-011-1612-1.
  46. DeCensi A, Puntoni M, Gandini S et al. Differential effects of metformin on breast cancer proliferation according to markers of insulin resistance and tumor subtype in a randomized presurgical trial. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148(1): 81–90. doi: 10.1007/s10549-014-3141-1.
  47. Kalinsky K, Crew KD, Refice S et al. Presurgical trial of metformin in overweight and obese patients with newly diagnosed breast cancer. *Cancer Invest* 2014; 32(4): 150–157. doi: 10.3109/07357907.2014.889706.
  48. Niraula S, Dowling RJ, Ennis M et al. Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(3): 821–830. doi: 10.1007/s10549-012-2223-1.
  49. Sonnenblick A, Agbor-Tarh D, Bradbury I et al. Impact of diabetes, insulin, and metformin use on the outcome of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer: analysis from the ALTO phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(13): 1421–1429. doi: 10.1200/JCO.2016.69.7722.
  50. Davis SR, Robinson PJ, Jane F et al. The benefits of adding metformin to tamoxifen to protect the endometrium-A randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89(5): 605–612. doi: 10.1111/cen.13830.
  51. Hanawa S, Mitsuhashi A, Shozu M. Antitumor effects of metformin via indirect inhibition of protein phosphatase 2A in patients with endometrial cancer. *PLoS One* 2018; 13(2): e0192759. doi: 10.1371/journal.pone.0192759.
  52. Schuler KM, Rambally BS, DiFurio MJ et al. Antiproliferative and metabolic effects of metformin in a preoperative window clinical trial for endometrial cancer. *Cancer Med* 2015; 4(2): 161–173. doi: 10.1002/cam4.353.
  53. Sivalingam VN, Kitson S, McVey R et al. Measuring the biological effect of presurgical metformin treatment in endometrial cancer. *Br J Cancer* 2016; 114: 281–289. doi: 10.1038/bjc.2015.453.
  54. Mitsuhashi A, Kiyokawa T, Sato Y et al. Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo: a preoperative prospective trial. *Cancer* 2014; 120(19): 2986–2995. doi: 10.1002/cncr.28853.
  55. Mitsuhashi A, Sato Y, Kiyokawa T et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(2): 262–266. doi: 10.1093/annonc/mdv539.
  56. Marrone KA, Zhou X, Forde PM et al. A randomized phase II study of metformin plus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab in patients with chemotherapy-naïve advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2018; 23(7): 859–865. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0465.
  57. Parikh AB, Kozuch P, Rohs N et al. Metformin as a repurposed therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase II trial. *Invest New Drugs* 2017; 35(6): 813–819. doi: 10.1007/s10637-017-0511-7.
  58. Hamieh L, McKay RR, Lin X et al. Effect of metformin use on survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(2): 221–229. doi: 10.1016/j.clgc.2016.06.017.
  59. Graham GG, Punt J, Arora M et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(2): 81–98. doi: 10.2165/11534750-000000000-00000.
  60. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1304–1308. doi: 10.2337/dc09-1791.

# Využití extrakraniální stereotaktické radioterapie při oligometastatickém postižení lymfatických uzlin

## Stereotactic Body Radiotherapy of Lymph Node Oligometastases

Burkoň P.<sup>1,2</sup>, Oberreiterová S.<sup>1</sup>, Kazda T.<sup>1,2</sup>, Slávik M.<sup>1,2</sup>, Bobek L.<sup>1</sup>, Komínek L.<sup>1</sup>, Procházka T.<sup>1,2</sup>, Vrzal M.<sup>1,2</sup>, Šlampa P.<sup>1,2</sup>

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

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

### Souhrn

**Východiska:** Cílem této retrospektivní studie je zhodnotit na neselektované skupině pacientů z reálné klinické praxe efektivitu a toxicitu extrakraniální stereotaktické radioterapie v léčbě oligometastatického postižení lymfatických uzlin lokalizovaných v mediastinu, retroperitoneu a pánvi. **Materiál a metody:** Z celkového počtu 50 pacientů léčených v letech 2011–2017 bylo 29 mužů a 21 žen, průměrný věk byl 62 let (medián 66 let, rozmezí 25–81 let). Pacienti byli ozařováni nejčastěji v pěti frakcích; dávka byla volena podle dávkově-objemových histogramů rizikových orgánů v okolí plánovacího cílového objemu. Primárním cílem bylo zhodnocení lokální kontroly (local control – LC), doby bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS), doby do vícečetné diseminace neumožňující využití lokálních metod léčby (freedom from widespread dissemination – FFWD) a celkového přežití (overall survival – OS). Rovněž byla zhodnocena akutní a pozdní toxicita léčby. **Výsledky:** Medián biologického ekvivalentu dávky při  $\alpha/\beta = 10$  (BED10) byl 54 Gy (rozmezí 48–80 Gy). Medián doby sledování byl 40,4 měsíce. LC v 1 roce od ozáření byla 90 %, 3letá 75 %. Mediánu doby do lokální progresu nebylo zatím dosaženo. Pacienti ozáření vyšší dávkou měli signifikantně lepší LC onemocnění než pacienti ozáření dávkou nižší; hranicí byl medián aplikovaných dávek (tj. BED10 = 54 Gy). Lokalizace patologických uzlin na LC signifikantní vliv neměla. Medián PFS byl 8,2 měsíce (95% CI 7,4–11,6 měsíce). Jednoleté PFS bylo 38,5 % a 3leté 17 %. Medián OS byl 37,3 měsíce (95% CI 23,2–51,4 měsíce). Jednoleté OS bylo 83 % a 3leté OS bylo 51 %. Medián FFWD byl 13,6 měsíce (s rozmezím 8,7–18,5 měsíce). Jednoletá FFWD byla 55 % a 3letá FFWD 24 %. Žádný z těchto parametrů (PFS, OS, FFWD) nebyl závislý na aplikované dávce ani na lokalizaci metastáz. Nebyla zaznamenána žádná toxicita III. a IV. stupně. **Závěr:** Naše studie prokázala, že cílená stereotaktická radioterapie je v případech oligometastatického postižení lymfatických uzlin minimálně toxickou a vysoce efektivní lokální metodou léčby. Je schopna s minimálním úsilím pacienta oddálit indikaci cytotoxické chemoterapie a tím event. zlepšit kvalitu života pacientů. Necelá pětina takto léčených pacientů přežívá bez známek onemocnění dlouhodobě. Identifikace pacientů, kteří mají z této léčby největší prospěch, správné načasování extrakraniální stereotaktické radioterapie v léčebné strategii, popř. velikost dávky by se měly stát předmětem dalších studií.

### Klíčová slova

extrakraniální stereotaktická radioterapie – lymfatické metastázy – oligometastázy – lokální terapie – radioterapie – metastázy

Tato práce byla částečně podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky – program Konceptní rozvoj výzkumné organizace (MMCI 00209805). Práce byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 19-00354.

This work was supported by grant of the Ministry of Health of the Czech Republic AZV 19-00354 and by grant of the Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual development of a research organization (MMCI 00209805).

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

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

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

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



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

Obdrženo/Submitted: 19. 8. 2019

Přijato/Accepted: 26. 8. 2019

doi: 10.14735/amko2020114

## Summary

**Background:** The aim of this retrospective study is to evaluate the efficacy and toxicity of extracranial stereotactic radiotherapy for the treatment of oligometastatic lymph node involvement in the mediastinum, retroperitoneum, and pelvis in a consecutive group of patients from real clinical practice. **Material and methods:** Of a total of 50 patients treated between 2011 and 2017, 29 were men and 21 were women, and the mean age was 62 years (median 66 years, range 25–81 years). Patients were most often irradiated in five fractions; the dose was selected according to dose-volume histograms of organs-at-risk in proximity to the planning target volume. The primary objectives were local control (LC), progression-free survival (PFS), time to multiple dissemination not allowing the use of local treatment methods (freedom from widespread dissemination – FFWD), and overall survival (OS). Acute and delayed toxicity were evaluated as well. **Results:** The median dose equivalent at  $\alpha/\beta = 10$  (BED10) was 54 Gy (range 48–80 Gy). The median follow-up period was 40.4 months. LC after irradiation was 90% in 1 year and 75% in 3 years. Median time to local progression was not achieved. Patients irradiated with a high dose had significantly better LC than patients irradiated with a low dose; the cut-off was the median of the applied dose (ie BED10 = 54 Gy). Pathological node localization had no significant effect on LC. The median PFS was 8.2 months (95% CI 7.4–11.6 months). PFS in 1 year was 38.5% and 17% in 3 years. The median OS was 37.3 months (95% CI 23.2–51.4 months). One-year OS was 83% and 3-year OS was 51%. The median FFWD was 13.6 months (range 8.7–18.5 months). The one-year FFWD was 55% and the 3-year FFWD was 24%. None of these parameters (PFS, OS, FFWD) was dose or localization dependent. No grade III or IV toxicity was reported. **Conclusion:** Our study shows that targeted stereotactic radiotherapy is a very effective low toxic treatment for oligometastatic lymph node involvement. It can delay cytotoxic chemotherapy and thus improve/maintain the quality of life of patients. Approximately one fifth of patients treated with extracranial stereotactic radiotherapy for oligometastatic lymph node involvement survived without signs of disease for prolonged periods. Future studies should aim at identifying patients who would benefit most from this treatment, adjusting the timing of extracranial stereotactic radiotherapy depending on the treatment strategy, and optimizing the dose prescription.

## Key words

stereotactic body radiotherapy – lymph node metastases – oligometastases – local therapy – radiotherapy – metastases

## Úvod

Oligometastatické onemocnění je definováno jako přítomnost pěti či méně metastatických ložisek lokalizovaných v omezeném počtu orgánů. Tento pojem se poprvé objevil v roce 1995 v práci Hellmana a Weichselbauma, kteří jej popisují jako mezistupeň mezi lokalizovaným a diseminovaným nádorovým onemocněním [1,2]. Při terapii diseminovaného nádorového onemocnění, u kterého jsou metastázy takto omezeny početně i rozsahem postižených orgánů, mohou být úspěšné lokální léčebné metody – chirurgie, radiofrekvenční ablace (RFA), kryoablace nebo cílená radioterapie (RT). Lze předpokládat, že pokud se nádorové onemocnění nachází ve fázi, kdy ještě nedošlo k mutačním změnám, které podporují vícečetné metastazování, může lokální léčba takového postižení v řadě případů vést k dlouhodobému bezpříznakovému období, popř. k vyléčení [1–3]. Rovněž možnost oddálení podání potenciálně toxické systémové terapie výrazně ovlivní kvalitu života onkologických pacientů [4]. Skutečná incidence oligometastatického postižení není známa, ale častější využití pozitronové emisní tomografie / výpočetní tomografie (PET/CT) a dalších pokročilých diagnostických metod umožňuje častěji diagnostikovat a včas zahájit léčbu asymptomatických ložisek.

Extrakraniální stereotaktická radiotherapie (stereotactic body radiotherapy – SBRT) je způsob léčby lokalizovaných nádorových lézí aplikací vysokých dávek ionizujícího záření v malém počtu frakcí. To je možné pomocí speciálně vybavených lineárních urychlovačů a s využitím moderních imobilizačních pomůcek a zobrazovacích metod. Pro pacienty je důležité, že se jedná o velmi dobře tolerovanou, neinvazivní krátkodobou léčbu, která nevyžaduje hospitalizaci ani žádnou složitou speciální přípravu. Oproti standardním RT technikám umožňuje díky své přesnosti aplikovat výrazně vyšší dávky za menšího poškození okolních zdravých tkání [5].

Vynikající lokální kontrola (local control – LC), zlepšení parametru celkového přežití (overall survival – OS) a minimální vedlejší účinky zařadily SBRT mezi standardní metody léčby lokalizovaných nemalobuněčných karcinomů plic a oligometastatického postižení různých lokalizací a různých primárních nádorů [6–8]. Většina údajů o využití SBRT při léčbě oligometastáz se týká zejména metastáz lokalizovaných v játrech a v plicích. V provedených studiích byla 2letá LC přibližně 80 %, 2–3letá doba bez známek choroby byla přibližně 20 % a 2–3leté OS 25–40 % [9–11].

V současné době je k dispozici pouze omezené množství literárních údajů týkajících se využití SBRT v léčbě uzlinových metastáz. Počet frakcí a dávka na frakci se odvíjí od lokalizace, velikosti a počtu postižených uzlin. Výše dávky během ozařování je samozřejmě limitována citlivostí okolních struktur. Svoji lokalizací bývají aplikované dávky při stereotaktickém ozařování postižených lymfatických uzlin nižší, než je tomu při SBRT ložisek v plicích nebo játrech. SBRT navíc bývá často používána u jednoho pacienta opakovaně.

Cílem této retrospektivní studie je zhodnotit na neselektované skupině pacientů z reálné klinické praxe efektivitu a toxicitu SBRT v léčbě oligometastatického postižení lymfatických uzlin lokalizovaných v mediastinu, retroperitoneu a páni.

## Pacienti a metody

### Pacienti

Do analýzy byli zahrnuti pacienti léčení v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2011–2017 SBRT pro oligometastatické postižení lymfatických uzlin lokalizovaných v retroperitoneu, mediastinu nebo páni. Vstupní kritéria pro zařazení zahrnovala věk  $\geq 18$  let, Karnofského index  $\geq 70$  % a na CT patrné oligometastatické postižení uzlin v uvedených lo-

kalitách. Před zařazením pacienta byl rozsah postižení potvrzen PET/CT vyšetřením. V případě nálezu vícečetných metastáz byla indikace SBRT přehodnocena a pacient byl referován ke klinickému onkologovi k zahájení systémové léčby. Pacienti, u kterých došlo ke zjištění nové metastázy v průběhu sledování po primární SBRT oligometastáz, již nebyli znovu do analýzy zahrnuti, pokud byla tato nová metastáza indikována k další SBRT. V takovém případě pouze pokračovalo sledování LC původní SBRT, doby do indikace systémové léčby a OS.

### Technika radioterapie

Stabilní, reprodukovatelná a zároveň pohodlná poloha pacienta v průběhu ozařování byla zajištěna pomocí tvarovatelných vakuových matrací položených na ozařovacím stole volně či v kombinaci s pevným rámem [12]. Do konce roku 2015 bylo k zamezení rotačních posunů na ozařovacím stole využíváno kombinace vakuových matrací s pevným stereotaktickým rámem firmy Elekta [13]. Od ledna 2016 byla využívána bezrámová fixace společnosti Orfit Industries a CIVCO Medical Solutions v kombinaci s pohybovou korekcí polohy pacienta v šesti rovinách pomocí ozařovacího stolu 6D Perfect Pitch firmy Varian.

Při plánování RT a následném ozáření bylo využíváno čtyřdimenzionální CT a dechové navigace během každé frakce ozáření pomocí lineárního urychlovače s integrovanými zobrazovacími systémy a systémem pro kontrolu dechových pohybů pacienta [14]. Nádorový objem (gross tumor volume – GTV) byl zakreslován do 2–3mm CT skenů jako léze viditelná na CT či CT/MRI či CT/PET fúzi, a to ve všech dechových sadách skenů. Tato jednotlivá GTV z různých dechových fází se následně fúzovala za vytvoření ITV (internal target volume), který zahrnoval všechny polohy ložiska při dýchání. V případě výrazných dechových pohybů bylo využito možnosti ozáření v maximálním nádechu. GTV byl v takovém případě zakreslen pouze v této fázi. K vytvoření plánovacího cílového objemu (planning target volume – PTV) bylo GTV expandováno o 3–5 mm všemi směry (3mm lem u velmi dobře lokalizovatelných ložisek, event. u ložisek, kde

byly malé pohyby v důsledku dýchání nebo jiných pohybů těla). Předepsaná dávka byla následně optimalizována do tohoto PTV [15].

K předpisu a kalkulaci dávky byl používán tzv. „risk-adaptive concept“, kdy je dávka na frakci a celková dávka přizpůsobena dávkově-objemovému histogramu rizikových struktur v okolí PTV [16,17]. Z důvodu velmi těsné prostorové blízkosti struktur gastrointestinálního traktu, které mají nízké tolerance k záření a není u nich možné zajistit prostorovou stálost při každé frakci záření (to platí zejména pro tenké střevo), byla nejčastěji předepisována dávka 5 × 6 Gy a medián biologického ekvivalentu BED10 byl 54 Gy (v rozmezí 48–80 Gy).

Výpočet dávky probíhal v plánovacím systému Eclipse firmy Varian s výpočetním algoritmem AAA (analytical anisotropic algorithm) s korekcí na heterogenitu. Adekvátního pokrytí cílového objemu bylo dosaženo, když bylo 98–100 % PTV pokryto 95–100 % předepsané dávky. Spád dávky záření do okolí byl posuzován podle poměru objemu izodózy, na kterou je dávka předepisována, a objemu PTV podle poměru objemu 50% izodózy a objemu PTV a podle maximální dávky ve vzdálenosti 2 cm od PTV ve všech směrech. Předepsaná dávka byla aplikována lineárními urychlovači Varian Clinac iX a Varian TrueBeam STX v. 2.5 vybavenými technologiemi terapie kyvem (volumetric arc therapy – VMAT) [18] a svazky záření bez homogenizačních filtrů (flattening filter free beams – FFF). Korekce polohy pacienta před léčbou byla prováděna online přímo na ozařovacím stole pomocí výpočetní tomografie s konickým svazkem záření (cone-beam computed tomography – CBCT), které je nedílnou součástí těchto lineárních urychlovačů [19]. Pro zajištění bezpečnosti pacientů byl každý RT plán dozimetricky ověřen pomocí gama-analýzy jako součást standardního procesu zajišťování kvality RT.

### Follow-up, hodnocení efektivity a toxicity léčby

Sledování pacientů v průběhu léčby a po ní probíhalo na základě zavedených standardů Masarykova onkologického ústavu. Kontroly sestávající z dia-

gnostického CT či PET/CT, klinického vyšetření, základních odběrů a doplňkových vyšetření podle ozáření lokality byly prováděny v prvních 2 letech po 3–4 měsících, v dalších 3 letech po půl roce a dále pak 1× za rok. Lokální recidiva byla definována jako nová nádorová léze v ozářené oblasti nebo jako zvýšení velikosti nádoru o > 20 % s odpovídající aviditou na PET/CT vyšetření. Nejasné nálezy vedly k indikaci časně PET/CT kontroly, biopsii či chirurgickému zákroku. Hodnocení akutních i pozdních postradiačních změn bylo prováděno na základě CTCAE škály (National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events scale). Akutní toxicita vzniká během léčby, event. do 90 dní po jejím ukončení. Později se jedná o toxicitu chronickou, pozdní. Hodnocení toxicity bylo založeno na klinickém vyšetření a laboratorních či zobrazovacích datech.

### Statistická analýza

Primárním cílem bylo zhodnocení LC, doby bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS), doby do vícečetné diseminace neumožňující využití lokálních metod léčby (freedom from widespread dissemination – FFWD) a OS. Rovněž byla zhodnocena akutní a pozdní toxicita léčby.

K vyhodnocení základní popisné charakteristiky souboru pacientů byly použity statistické funkce editoru Microsoft Excel. Na výpočty doby přežití byl použit software IBM SPSS s Kaplan-Meierovou metodikou odhadu přežití. LC byla počítána od data ukončení RT do data CT vyšetření (nebo PET/CT) prokazujícího progresi v ozařovaném místě. Pacienti bez popsané progresu byli cenzorováni k datu posledního CT (nebo PET/CT) vyšetření neprokazujícího progresi. PFS bylo počítáno od data ukončení RT do data vyšetření prokazujícího progresi onemocnění (vč. distální progresu mimo oblast SBRT). Pacienti bez popsané progresu byli cenzorováni k datu posledního vyšetření neprokazujícího progresi. Vícečetná diseminace byla definována jako progresu onemocnění, kterou nebylo možné léčit některou z lokálních terapeutických metod (opakovaná SBRT, RFA, embolizace či chirurgie). FFWD byla počítána od data ukončení RT do data



Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů a jejich léčby.

Charakteristika	n = 50	Typ oligodiseminace	
<b>Pohlaví</b>		první oligometastáza k SBRT	18 (36 %)
muži	29 (58 %)	v anamnéze oligometastázy,	
<b>Věk</b>		nyní nová metastáza k SBRT	15 (30 %)
rozpětí	25–81	v anamnéze polymetastázy,	
medián	66	nyní nová metastáza k SBRT	14 (28 %)
<b>Lokalita</b>		nyní polymetastázy, z nichž	
mediastinum	19 (38 %)	některá je k SBRT	3 (6 %)
retroperitoneum	20 (40 %)	<b>Objem GTV</b>	
pánev	11 (22 %)	rozpětí	0,4–110,2 cm <sup>3</sup>
<b>Počet metastáz</b>		medián	11,9 cm <sup>3</sup>
1	34 (68 %)	<b>Objem PTV</b>	
2	10 (20 %)	rozpětí	3,3–218,4 cm <sup>3</sup>
3	5 (10 %)	medián	34,45 cm <sup>3</sup>
4	1 (2 %)	<b>D<sub>min</sub> v GTV</b>	
<b>Počet pacientů – rok ozáření</b>		rozpětí	21,9–44,5 Gy
2011	4 (8 %)	medián	29,9 Gy
2012	3 (6 %)	<b>D<sub>min</sub> v PTV</b>	
2013	4 (8 %)	rozpětí	18,5–35,0 Gy
2014	6 (12 %)	medián	27,15 Gy
2015	10 (20 %)	<b>D<sub>max</sub></b>	
2016	18 (36 %)	rozpětí	25,6–53,8 Gy
2017	5 (10 %)	medián	36,05 Gy
<b>Primární tumor</b>		<b>Frakcionace</b>	
kolorektum	17 (34 %)	5 × 6 Gy	23 (46 %)
urologické nádory	12 (24 %)	5 × 6,5 Gy	3 (6 %)
příce	10 (20 %)	5 × 7 Gy	10 (20 %)
mamma	2 (4 %)	5 × 7,5 Gy	3 (6 %)
oblast hlavy a krku	1 (2 %)	5 × 8 Gy	9 (18 %)
gynekologické nádory	3 (6 %)	5 × 9 Gy	1 (2 %)
jiné	5 (10 %)	8 × 5 Gy	1 (2 %)
<b>Histologie</b>		<b>BED<sub>10</sub> (α/β = 10)</b>	
adenokarcinom	27 (54 %)	rozpětí	4–80 Gy
spinocelulární karcinom	5 (10 %)	medián	54 Gy
urotelální nádor	4 (8 %)	<b>CHT po SBRT</b>	
renální karcinom	7 (14 %)	ano	10 (20 %)
GIST	2 (4 %)	<b>NUL akutní</b>	
jiné	5 (10 %)	ano	5 (10 %)
<b>Doba oligodiseminace</b>		<b>NUL pozdní</b>	
iniciálně	12 (24 %)	ano	2 (4 %)
≤ 12 měsíců od diagnózy	15 (30 %)		
po > 12 měsících	23 (46 %)		

GIST – gastrointestinální stromální tumor, SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, GTV – nádorový cílový objem, PTV – plánovací cílový objem, Gy – Gray, D<sub>min</sub> – minimální dávka, D<sub>max</sub> – maximální dávka, BED – biologický ekvivalent dávky, CHT – chemoterapie, NUL – nežádoucí účinky léčby



vyšetření prokazujícího takovou progresi onemocnění. Pacienti bez takovéto progresy byli cenzorováni k datu posledního vyšetření neprokazujícího takovou progresi. OS bylo počítáno od data ukončení RT do data úmrtí pacienta. Žijící pacienti byli cenzorováni k datu poslední návštěvy u lékaře v naší nemocnici.

## Výsledky

### Charakteristika pacientů

Základní charakteristiky pacientů, parametry léčby a toxicitu shrnuje tab. 1. Z celkového počtu 50 pacientů bylo 29 mužů a 21 žen, průměrný věk byl 62 let (medián 66 let, rozmezí 25–81 let). Všichni pacienti indikováni k SBRT byli v dobrém celkovém stavu, Karnofsky index  $\geq 70$  %.

Nejčastějšími primárními nádory byly kolorektální karcinomy (17 pacientů, 34 %). Metastaticky postižené lymfatické uzliny byly nejčastěji lokalizovány v retroperitoneu (20 pacientů, 40 %) a mediastinu (19 pacientů, 38 %). Nejčastěji byla ozařována jedna metastatická uzlina (34 pacientů, 68 %), méně často dvě (10 pacientů, 20 %) a tři ložiska (5 pacientů, 10 %). Z anamnézy pacientů bylo zjištěno, že téměř u poloviny z nich došlo k diseminaci za  $> 12$  měsíců od ukončení primární onkologické léčby (23 pacientů, 46 %). Dříve, tedy do 1 roku od ukončení primární onkologické terapie, došlo k diseminaci u 15 pacientů (30 %). Pouze u 12 nemocných byla oligometastatická diseminace zjištěna současně s primární diagnózou (12 pacientů, 24 %). Medián doby do diseminace byl 10,5 měsíce (rozmezí 0–216 měsíců).

### Charakteristika léčby

Devět pacientů (9/50; 18 %) bylo před SBRT pro oligometastatické onemocnění léčeno systémově (chemoterapií, cílenou léčbou či jejich kombinací). Pět z těchto pacientů (5/9; 56 %) obdrželo  $\geq 2$  linie systémové léčby a poté byli referováni k SBRT. U těchto pacientů, kteří byli již před indikací SBRT léčeni pro jiné metastázy (29/50; 58 %) byl medián doby bez systémové léčby 6 měsíců (s rozmezím 0–60 měsíců). Žádný pacient v našem souboru nebyl léčen SBRT současně s chemoterapií (konkomitantně),

cílená léčba byla vždy min. 1 týden před a 1 týden po SBRT vysazena.

Medián velikosti GTV byl 11,9 cm<sup>3</sup> (rozmezí 0,4–110,2 cm<sup>3</sup>). Velikosti nádorového ložiska odpovídala velikost PTV – medián 34,45 cm<sup>3</sup> v rozmezí 3,3–218,4 cm<sup>3</sup>. Pacienti byli ozařováni nejčastěji v pěti frakcích; dávka byla volena podle dávkově-objemových histogramů rizikových orgánů v okolí cílového objemu PTV. Téměř polovina pacientů byla ozařena dávkou 5  $\times$  6 Gy (23/50; 46 %). Dalších 10 pacientů bylo ozařeno dávkou 5  $\times$  7 Gy (10/50; 20 %) a 9 pacientů dávkou 5  $\times$  8 Gy (9/50; 18 %). Medián biologického ekvivalentu dávky (při  $\alpha/\beta = 10$ ) byl 54 Gy (rozmezí 48–80 Gy). Pouze 10 pacientů (10/50; 20 %) bylo po ukončení SBRT indikováno ihned k systémové léčbě.

### Toxicita

Nebyla zaznamenána žádná toxicita III. a IV. stupně. Nejčastějším vedlejším účinkem byla mírná únava stupně I, často spojená s nutností dojíždění na terapii ze vzdálenějšího místa bydliště. Další akutní nežádoucí účinky stupně I–II se objevily u 5 pacientů (5/50; 10 %) – nauzea a bolesti bederní oblasti (SBRT retroperitonea), polykací potíže, nechutenství a zvýšená produkce hlenů (SBRT mediastina) a proktitida (SBRT pánve, pararektálně uložené tumory). Pozdní nežádoucí účinky byly pozorovány pouze u 2 pacientů. U 1 pacienta se po SBRT infiltrátu v levém plicním hilu objevila postradiační pneumonitis doprovázená kašlem. U druhého pacienta po SBRT dvou uzlin v mediastinu došlo v již dříve ozářeném terénu prevertebrálně k pouřazové fraktuře obratle.

### Výsledky léčby (time to event data)

Medián doby sledování byl 40,4 měsíce. LC v 1 roce od ozáření byla 90 %, 3letá 75 %. Mediánu doby do lokální progresy nebylo dosaženo. Pacienti byli rozděleni na dvě skupiny podle výše aplikované dávky. Hranicí byl medián aplikovaných dávek (tj. BED10 = 54 Gy). Pacientů, kteří byli ozáření dávkou BED10  $> 54$  Gy, bylo 24 (24/50; 48 %). U 95,8 % z nich (23/24) nedošlo v místě ozáření k progresi onemocnění; 26 pacientů (26/50; 52 %) bylo ozářeno dávkou nižší. U těchto

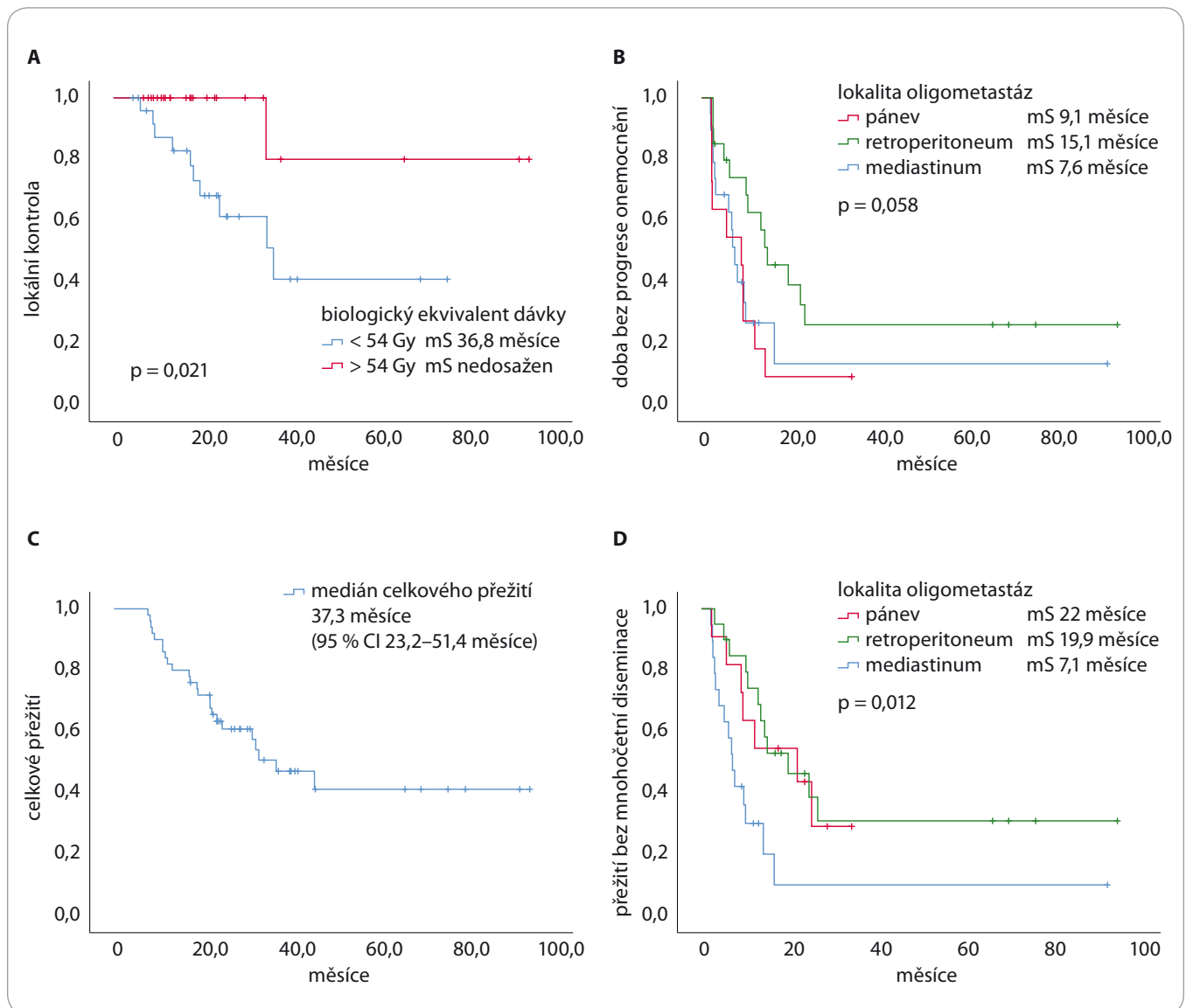
pacientů nedošlo k lokální progresi pouze u 61,5 % (16/26) pacientů. Rozdíl mezi oběma skupinami pacientů byl statisticky významný (medián doby do lokální progresy 36,8 měsíce u BED10  $< 54$  Gy vs. medián nebyl dosažen u dávky BED10  $> 54$  Gy;  $p = 0,021$ ) (obr. 1). Pacienti byli rovněž rozděleni do tří skupin podle lokalizace patologických uzlin (mediastinum, retroperitoneum a pánve). Rozdíl v LC onemocnění podle lokality nebyl statisticky významný ( $p = 0,732$ ).

Medián PFS byl 8,2 měsíce (95% CI 7,4–11,6 měsíce). Jednoleté PFS bylo 38,5 % a 3leté 17 %. Podobně jako při výpočtu LC byli pacienti rozděleni podle výše aplikované dávky a lokality postižení. Pozorované rozdíly v PFS nebyly statisticky signifikantní ( $p = 0,823$ ; resp.  $p = 0,058$ , hraniční ve prospěch uzlin retroperitonea).

Medián OS byl 37,3 měsíce (95% CI 23,2–51,4 měsíce). Jednoleté OS bylo 83 % a 3leté OS bylo 51 %. Tak jako u lokální a celkové kontroly onemocnění jsme zjišťovali vliv výše dávky a lokality postižení na OS. Rozdíl nebyl v jednotlivých parametrech statisticky významný ( $p = 0,086$ ; resp.  $p = 0,45$ ).

Medián FFWD byl 13,6 měsíce (s rozmezím 8,7–18,5 měsíce). Jednoletá FFWD byla 55 % a 3letá FFWD 24 %. Ani tento parametr nebyl závislý na výši dávky ( $p = 0,62$ ), nicméně byl signifikantně horší u pacientů s původně mediastinálním oligometastatickým onemocněním (medián FFWD u pacientů po SBRT mediastinálních uzlinových oligometastáz 7,1 měsíce vs. po SBRT pánve 22 měsíců vs. po SBRT retroperitonea 19,9 měsíce;  $p = 0,012$ ) (obr. 1).

V době analýzy (k 1. 3. 2019) žilo 26 pacientů (26/50; 52 %), 11 pacientů (11/50; 22 %) bylo bez známek onemocnění a bez chemoterapie či biologické léčby (4 pacientky medikují hormonální preparát). Celkem 24 pacientů (24/50; 48 %) zemřelo, 22 pacientů (22/50; 44 %) mělo progresi základního onemocnění a 4 pacienti (4/50; 8 %) zemřeli z jiné příčiny. K lokální recidivě v místě ozáření došlo v 11 případech, vždy došlo současně i k vzdálené diseminaci. Tito pacienti byli referováni k systémové léčbě, popř. při zhoršeném celkovém stavu k léčbě symptomatické.



**Obr. 1. Vybrané Kaplan-Meierovy křivky jednotlivých parametrů přežití.**

A. Lokální kontrola. Medián doby do lokální progresse 36,8 měsíce u BED < 54 Gy vs. medián nebyl dosažen u dávky BED > 54 Gy;  $p = 0,021$ .

B. Přežití bez progresse onemocnění.

C. Celkové přežití.

D. Přežití bez mnohočetné diseminace znemožňující použití dalších lokálních metod léčby.

mS – medián přežití

### Diskuze

Oligometastatické postižení lymfatických uzlin po léčbě primárního tumoru závisí na lokalizaci a histologii původního nádoru a je popisováno v 15–20 % případů [20,21]. Několik studií prokázalo zlepšení přežití pacientů po kompletní resekci retroperitoneálních, intraabdominálních a paraaortálních lymfatických recidiv [22]. Chirurgická resekce takového postižení však bývá technicky náročná a R0 resekce obtížně dosaži-

telná [23]. Rovněž předchozí léčba zvyšuje riziko operačních komplikací. Takoví pacienti jsou často indikováni k systémové léčbě – chemoterapii, cílené terapii či jejich kombinaci. SBRT se svými potenciálně ablativními dávkami záření nabízí chirurgii účinnou alternativu v léčbě oligometastatického postižení lymfatických uzlin. V naší studii hodnotící SBRT u 50 konsekutivních pacientů, kteří byli léčeni pro oligometastatické postižení lymfatických uzlin lokalizova-

ných v mediastinu, retroperitoneu nebo pánvi, jsme popsali v 1 roce a 3 letech LC 90 a 75 %, PFS 38,5 a 17 % a OS 83 a 51 %.

Jereczek-Fossa et al [24] v roce 2014 publikovali práci, ve které celkem 69 pacientů podstoupilo léčbu SBRT pro oligometastázy v lymfatických uzlinách. Autoři uvádějí jednoletou LC 81,6 % a 3letou LC 64,3 %. Medián PFS uvádějí 8,27 měsíce a 3leté PFS 11,7 %. Medián OS byl 35,4 měsíce. Další studii zabývající se touto problematikou

Tab. 2. Vybrané recentní studie SBRT hodnotící léčbu oligometastáz lymfatických uzlin.

Autor, rok	Počet pacientů	Primární tumor	Dávka	Lokální kontrola	Celkové přežití	Toxicita
Loi, 2018 [26]	91	různé	40–48 Gy / 5–6 fr.	79 % (4 roky)	43 % (4 roky)	1× akutní st. 3 0 pozdní st. 3
Yeung, 2017 [25]	18	GIT	31–60 Gy / 4–10 fr.	47 % (2 roky)	74 % (2 roky)	0 st. 3 a 4
Jereczek – Fossa, 2017 [30]	94	prostata	medián 24 Gy / 3 fr.	84 % (2 roky)	–	0 st. 3 a 4
Wang, 2016 [31]	22	různé	medián 39 Gy / 5 fr.	91 % (1 a 3 roky)	79 % (1 rok) 43 % (3 roky)	–
Ost, 2016 [32]	72	prostata		94 % (3 a 5 let)	–	0 st. 3 a 4
Jereczek – Fossa, 2014 [24]	69	různé	medián 24 Gy / 3 fr.	64 % (3 roky)	50 % (3 roky)	3× akutní st. 3 1× pozdní st. 4
Bignardi, 2011 [33]	19	různé	24–36 Gy / 1–5 fr.	78 % (2 roky)	93 % (2 roky)	0 akutní st. 3 1× pozdní st. 3
Choi, 2009 [34]	30	cervix, corpus	33–45 Gy / 3 fr.	67 % (4 roky)	50 % (4 roky)	6× akutní st. 3 1× pozdní st. 3

SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, GIT – gastrointestinální, Gy – Gray, fr. – frakce, st. – stupeň

publikovali Yeung et al [25]. Do svého výzkumu zahrnuli celkem 18 pacientů. Autoři uvedli jednoletou LC 94 %, nicméně 2letá LC byla jen 47 %. Dále uvedli jednoleté PFS 39 %, 2leté PFS 17 %, jednoleté OS 89 % a 2leté OS 74 %. Nižší LC mohla být i přes aplikaci vysokých dávek (medián BED10 = 59,5 Gy) způsobena vysokým zastoupením nádorů gastrointestinálního traktu, zejména kolorekta, které jsou považovány za méně senzitivní k RT. Recentní studii publikovali Loi et al [26], kteří retrospektivně vyhodnotili 87 pacientů. Jejich 4letá LC a OS byly vysoké, 79 a 43 %. Přehled těchto studií shrnuje tab. 2.

LC byla v našem souboru pacientů srovnatelná s dříve publikovanými studii. Yeung et al uvedli nižší 3letou LC (47 %), což vysvětlili vyšším počtem kolorektálních karcinomů a aplikací SBRT samostatně, bez konkomitantní systémové léčby, což je stejný postup jako v další studii od Jereczek-Fossa et al s podobnými výsledky [24,25]. V naší studii byla LC velmi dobrá (90 a 75 % v 1 roce a 3 letech) i přes vysoký počet kolorektálních karcinomů (34 %) a ozáření bez souběžné systémové léčby. Navíc jsme jednoznačně prokázali, že výše aplikované dávky má významný vliv na LC. Ve skupině pacientů ozářených dávkou vyšší než BED10 > 54 Gy (medián apli-

kovaných dávek) byla LC významně lepší než u pacientů ozářených dávkou nižší (95,8 vs. 61,5 %). Lokální postižení (mediastinum, paraaortální oblast či pánev) na LC léčby v našem souboru vliv neměla.

Na rozdíl od velmi dobré LC je jednoleté a 3leté PFS poměrně nízké (38,5 a 17 %), což potvrzuje obecně lokální léčebný potenciál RT. Nicméně i tyto hodnoty odpovídají publikovaným datům; Yeung et al popsali 17% PFS ve 2 letech a Jereczek-Fossa et al 12% PFS ve 3 letech [24,25]. Většina našich pacientů progredovala pouze mimo ozářenou oblast, pokud došlo k lokální progresi v místě ozáření, bylo to vždy spojené s vícečetnou diseminací i mimo ozářený objem.

Hodnoty PFS by mohly vést k úvaze o nutnosti aplikace systémové léčby ihned po zjištění solitární lymfatické metastázy, popřípadě SBRT neindikovat a léčit systémově ihned. Na druhou stranu je nutné si uvědomit, že téměř pětina pacientů byla po netoxické SBRT celé 3 roky bez známek onemocnění a bez nutnosti podání jakékoliv další onkologické léčby. Toto číslo odpovídá i publikovaným datům po SBRT oligometastáz jiných lokalizací (jater, plic atd.) [5,27]. Přibližně pětina oligometastatických pacientů je po lokální léčbě dlouhodobě bez známek onemocnění

a nutnosti zařadit do léčby systémovou terapií. Budoucí biomarkerové studie by měly identifikovat podskupinu pacientů, kteří na tuto léčbu reagují dlouhodobě a mohou tak těžit z maximálního lokálního přístupu, a odlišit je od pacientů, u kterých by tato léčba znamenala víceméně overtreatment, nebo dokonce oddálení potřebné systémové léčby.

Celkem 21 pacientů (21/50; 42 %) z našeho souboru v průběhu sledování progredovalo po provedené SBRT mimo ozářený objem opět pouze oligometastázami, které mohly být znovu indikovány k lokální terapii (SBRT, RFA atd.). To umožnilo dále odložit cytotoxickou chemoterapii nebo jiný typ systémové léčby. Součástí naší analýzy bylo také hodnocení doby do vícečetné progresie, která již použití FFWD neumožňuje. Odložení chemoterapie oddálí vznik vedlejších účinků s ní spojených, a tím zlepší kvalitu života pacientů (u pacientů bez nežádoucích účinků systémové léčby alespoň sníží stupeň jejich předléčenosti).

Regionální recidiva či vzdálené oligometastázy v průběhu sledování po SBRT by se neměly stát důvodem ke kontraindikaci dalších lokálních metod léčby; naopak, všude, kde je to možné, by měly být lokální metody léčby indikovány, aby se interval do systémové

léčby dále prodloužil. Většina pacientů systémovou léčbu dříve či později potřebuje. V souladu s tím, že se u všech pacientů jedná *de facto* o paliativní léčbu, je snaha, aby k indikaci systémové terapie došlo co možná nejpozději, pokud v dané klinické situaci není jednoznačná evidence pro dřívější podání chemoterapie, resp. jiného typu systémové léčby. Bude nutné vyčkat dalších studií, které by měly naznačit optimální načasování SBRT v léčbě těchto pacientů.

OS pacientů se v naší studii výrazněji nelišilo od publikovaných údajů. I přes další diseminaci bylo OS těchto pacientů velmi dobré. Jednalo se o neselektovanou skupinu pacientů z běžné klinické praxe. Taková práce může pomoci zvýšit „level of evidence“ této metody a její využití v běžné klinické praxi.

Řada publikovaných studií prokázala lepší efektivitu ablativních dávek záření (kdy biologický ekvivalent aplikované dávky přesáhne BED10  $\geq$  100 Gy) oproti dávkám nižším [28]. Nicméně dávky aplikované do patologických uzlin (především v oblasti pánve) musejí být téměř vždy významně nižší. Je to z důvodu velmi těsné prostorové blízkosti struktur gastrointestinálního traktu, které mají nízké tolerance k záření a není u nich možné zajistit prostorovou stálost při každé frakci záření. Z těchto důvodů byla v našem souboru nejčastěji předepisována dávka 5  $\times$  6 Gy a medián biologického ekvivalentu BED10 byl 54 Gy (v rozmezí 48–80 Gy). Toxicita naší léčby byla při velmi dobré LC minimální. SBRT tak znamená krátkou, většinou ambulantní výborně tolerovanou léčbu nevyžadující od pacientů žádnou speciální přípravu či významnější omezení kvality života.

Jsme si vědomi limitů naší studie; především je nutné upozornit na retrospektivní charakter sledování, omezené množství pacientů a z tohoto důvodu v současné době nemožnost statistického vyhodnocení efektivity na základě typu nádoru, histologie či dalších údajů. Heterogenita léčby také nemožňuje identifikovat optimální léčebnou strategii, zejména u pacientů s nádory s vyšším rizikem lokálního selhání nebo včasného vzdáleného šíření. Limitací hodnocení OS je samozřejmě hete-

rogenita další léčby po SBRT. Přesto však je pro aplikující odborníky ukazatel OS důležitou popisnou charakteristikou pacientů před jejich event. indikací k této sofistikované metodě RT [29].

### Závěr

Naše studie prokázala, že cílená stereotaktická radioterapie, SBRT, je v případě oligometastatického postižení lymfatických uzlin minimálně toxickou a velmi efektivní lokální metodou léčby. Je schopna s minimálním úsilím pacienta oddálit použití cytotoxické chemoterapie, a tím zlepšit kvalitu života pacientů. Necelá pětina takto léčených pacientů přežívá bez známek onemocnění dlouhodobě. Identifikace pacientů, kteří mají z této léčby největší prospěch, správné načasování SBRT v léčebné strategii, popř. velikost dávky by se měly stát předmětem dalších studií.

### Literatura

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13(1): 8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(6): 378–382. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.44.
- Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligorecurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(2): 107–111. doi: 10.1093/jjco/hyp167.
- Bignardi M, Navarria P, Mancosu P et al. Clinical outcome of hypofractionated stereotactic radiotherapy for abdominal lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3): 831–838. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.032.
- Burkoň P, Slávik M, Kazda T et al. Extrakraniální stereotaktická radioterapie – přehled současných indikací. *Klin Onkol* 2019; 32(1): 10–24. doi: 10.14735/amko201910.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL et al. NCCN Guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(7): 807–821. doi: 10.6004/jnccn.2018.0062.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): 1–21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
- Videtic GM, Donington J, Giuliani M et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(5): 295–301. doi: 10.1016/j.pro.2017.04.014.
- Tree AC, Khoo VS, Eeles RA et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013; 14(1): 28–37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70510-7.
- Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(11): 1384–1390. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9651.
- Palma DA, Olson RA, Harrow S et al. Stereotactic ablative radiation therapy for the comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102(3): S3–S4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.105.

- Burkoň P, Šlampa P, Kazda T et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal cancer liver metastases: early results. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2593–2597. doi: 10.14735/amko20122593.
- Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5): 1427–1431. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.034.
- Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L et al. Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumor and organ motion at varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(5): 1571–1578. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.023.
- Nagata Y, Wulf J, Lax I, et al. Stereotactic radiotherapy of primary lung cancer and other targets: results of consultant meeting of the International Atomic Energy Agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 660–669. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.004.
- Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(3): 685–692. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.053.
- Benedict SH, Yenice KM, Followill D et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37(8): 4078–4101. doi: 10.1118/1.3438081.
- Ong CL, Verbakel WFAR, Cuijpers JP, et al. Stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors: a comparison of volumetric modulated arc therapy with 3 other delivery techniques. *Radiation Oncol* 2010; 97(3): 437–442. doi: 10.1016/j.radonc.2010.09.027.
- Purdie TG, Bissonnette JP, Franks K, et al. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: localization, verification, and intrafraction tumor position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(1): 243–252. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.022.
- van Gestel YR, de Hingh IH, van Herk-Sukel MP et al. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2014; 38(4): 448–454. doi: 10.1016/j.canep.2014.04.004.
- Todo Y, Kato H, Minobe S et al. Initial failure site according to primary treatment with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121(2): 314–318. doi: 10.1016/j.ygyyno.2011.01.019.
- Shibata D, Paty PB, Guillem JG, et al. Surgical management of isolated retroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(6): 795–801. doi: 10.1007/s10350-004-6300-3.
- Jereczek-Fossa BA, Ronchi S, Orecchia R. Is stereotactic body radiotherapy (SBRT) in lymph node oligometastatic patients feasible and effective? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015; 20(6): 472–483. doi: 10.1016/j.rpor.2014.10.004.
- Jereczek-Fossa BA, Ronchi S, Piperno G et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37(3): 227–233. doi: 10.1097/COC.0b013e3182610878.
- Yeung R, Hamm J, Liu M et al. Institutional analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lymph node metastases. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 105. doi: 10.1186/s13014-017-0820-1.
- Loi M, Frelinghuysen M, Klass ND et al. Locoregional control and survival after lymph node SBRT in oligometastatic disease. *Clin Exp Metastasis* 2018; 35(7): 625–633. doi: 10.1007/s10585-018-9922-x.
- Burkoň P, Kazda T, Pospisil P et al. Ablative dose stereotactic body radiation therapy for oligometastatic disease: a prospective single institution study. *Neoplasma* 2019; 66(2): 315–325. doi: 10.4149/neo\_2018\_180731N558.



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

29. Winkel D, Bol GH, Werensteijn-Honingh AM et al. Evaluation of plan adaptation strategies for stereotactic radiotherapy of lymph node oligometastases using online magnetic resonance image guidance. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2019; 9: 58–64. doi: 10.1016/j.phro.2019.02.003.

30. Jereczek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for isolated lymph

node recurrent prostate cancer: single institution series of 94 consecutive patients and 124 lymph nodes. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(4): 623–632. doi: 10.1016/j.clgc.2017.01.004.

31. Wang Z, Wang J, Zhuang H et al. Stereotactic body radiation therapy induces fast tumor control and symptom relief in patients with iliac lymph node metastasis. *Sci Rep* 2016; 29(6): 37987. doi: 10.1038/srep37987.

32. Ost P, Jereczek-Fossa BA, Van As N et al. Pattern of progression after stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer nodal recurrences. *Clin*

*Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28(9): 115–120. doi: 10.1016/j.clon.2016.04.040.

33. Bignardi M, Navarra P, Mancosu P et al. Clinical outcome of hypofractionated stereotactic radiotherapy for abdominal lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3): 831–838. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.032.

34. Choi CW, Cho CK, Yoo SY et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy in patients with isolated para-aortic lymph node metastases from uterine cervical and corpus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(1): 147–153. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.020.

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

# SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

**Původní práce | Přehled | Kazuistika**

## Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v řádných číslech v roce 2020.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise *Klinická onkologie* 1/2021.

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

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

## Proč publikovat v časopise *Klinická onkologie*?

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

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

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



# Léčba karcinomu hrdla děložního s postižením paraaortálních uzlin – retrospektivní hodnocení vlastního souboru

## Treatment of Cervical Cancer with Paraaortic Lymph Node Involvement – Retrospective Review

Pechačová Z.<sup>1</sup>, Kmoníčková E.<sup>1</sup>, Křepelková I.<sup>1</sup>, Maczvalda Adamová K.<sup>1</sup>, Tomancová V.<sup>1,2</sup>, Třebický F.<sup>1</sup>, Weitoschová Z.<sup>1</sup>, Zikán M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

<sup>2</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup> Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

### Souhrn

**Východiska:** Cílem sdělení je retrospektivní analýza výsledků léčby a toxicity v souboru pacientek s karcinomem hrdla děložního se vstupním metastatickým postižením paraaortálních lymfatických uzlin (PALU), které v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce v Praze v letech 2005–2017 podstoupily kombinovanou (chemo)radioterapii. **Soubor pacientek a metody:** V uvedeném období bylo na pracovišti léčeno přes 800 pacientek s karcinomem hrdla děložního. Synchronní metastatické postižení limitované na oblast PALU bylo potvrzeno u 85 (10,6 %) pacientek. Kombinovanou (chemo)radioterapii s radikálním záměrem podstoupilo 57 (67,1 %) pacientek, paliativní radioterapie byla provedena u 26 (30,6 %) pacientek. Medián doby sledování v celém souboru je 24 měsíců. **Výsledky:** Ve skupině 57 pacientek léčených s radikálním záměrem podstoupily všechny pacientky zevní ozáření (external beam radiation therapy – EBRT) na oblast pánve a PALU, brachyterapie (BRT) byla aplikována u 55 (96,5 %) pacientek, konkomitantní chemoterapie (CHT) cDDP 1× týdně byla podávána u 17 (29,8 %) pacientek. Akutní toxicita G3–4 dle kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) byla zaznamenána u 7 (12,3 %) pacientek, pozdní toxicita G3–4 u 7 (12,3 %) pacientek. Management léčby nežádoucích účinků probíhá v multidisciplinárních týmech. V podskupině pacientek léčených kombinací EBRT + BRT + CHT bylo dosaženo mediánu doby do progresu (progression-free survival – PFS) 37,3 měsíce a celkového přežití (overall survival – OS) 39,2 měsíce, Kaplan-Meierův odhad přežití v 5 letech je 46,8 %. V podskupině léčené EBRT + BRT byl zjištěn medián PFS 22,7 měsíce, medián OS 30,3 měsíce, odhad přežití v 5 letech je 38,6 %. **Závěr:** Kombinovaná (chemo)radioterapie u pokročilého karcinomu děložního hrdla vstupně s metastázami do PALU potvrdila v našem souboru pacientek významný benefit v PFS a OS. Zastoupení akutní i pozdní toxicity je akceptovatelné a pro dosažení maximálního léčebného přínosu je nezbytná multidisciplinární podpůrná léčba.

### Klíčová slova

karcinom děložního hrdla – metastázy – radioterapie – chemoradioterapie – brachyterapie – paliativní péče – podpůrná léčba

Podpořeno Ústavem radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha.

Supported by Department of Radiation Oncology, Na Bulovce Hospital, Prague.

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

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

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

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



MUDr. Zdeňka Pechačová  
Ústav radiační onkologie  
1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce  
Budínova 67/2  
180 81 Praha 8  
e-mail:  
zdenka.pechacova@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 11. 2019

Přijato/Accepted: 31. 12. 2019

doi: 10.14735/amko2020123

## Summary

**Background:** The aim of this study is to perform a retrospective analysis of treatment outcomes and toxicity in a group of patients with synchronous metastatic disease in paraaortic lymph nodes (PALU) who underwent extended-field (chemo)radiotherapy at the Institute of Radiation Oncology in Na Bulovce Hospital in Prague in the period 2005–2017. **Patients and methods:** Over 800 patients with cervical cancer were treated at our department during this period. Synchronous metastatic involvement limited to PALU was confirmed in 85 (10.6%) patients. Of this number, 57 (67.1%) underwent combined (chemo)radiotherapy with radical intent and 26 (30.6%) underwent palliative radiotherapy. The median follow-up period in our group of patients was 24 months. **Results:** In the group of 57 patients treated with radical intent, all patients underwent external radiation (external beam radiation therapy – EBRT) to the pelvis and PALU (extended-field radiation), 55 (96.5%) received brachytherapy (BRT), and 17 (29.8%) were administered concomitant chemotherapy (CHT) with cDDP weekly. Acute toxicity G3–4 according to RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) criteria was noted in 7 (12.3%) patients and late toxicity G3–4 in 7 (12.3%) patients. The treatment of side effects was addressed by multidisciplinary teams. In the subgroup of patients treated with EBRT + BRT + CHT, the median of progression-free survival (PFS) was 37.3 months, overall survival (OS) was 39.2 months, and the estimated 5-year survival according to the Kaplan-Meier method was 46.8%. In the EBRT + BRT subgroup, the median PFS was 22.7 months, median OS was 30.3 months, and the estimated 5-year survival was 38.6%. **Conclusion:** Extended-field (chemo)radiotherapy in advanced cervical cancer with initial metastases to paraaortic lymph nodes confirmed that it significantly improved PFS and OS in our group of patients. Both acute and late toxicity were within acceptable limits. Intensive multidisciplinary supportive care is necessary to achieve maximum therapeutic benefit.

## Key words

cervical cancer – neoplasm metastases – radiotherapy – concurrent chemoradiotherapy – brachytherapy – palliative supportive care

## Úvod

Karcinom hrdla děložního patří k častým nádorovým onemocněním, a i přes možnosti screeningu je často diagnostikován v pokročilém stadiu. Dle dostupných údajů je ve stadiu IV diagnostikováno přibližně 10 % případů [1]. Pacientky se vstupním metastatickým postižením paraaortálních lymfatických uzlin (PALU) mají být dle doporučených postupů ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) léčeny s radikálním záměrem kombinovanou (chemo)radioterapií [2,3], přínos tohoto léčebného postupu byl opakovaně potvrzen – multimodální léčba vč. konkomitantní chemoterapie (CHT) vedla k signifikantnímu zlepšení léčebných výsledků [4–7]. Cílem předkládaného sdělení je retrospektivní analýza výsledků léčby a toxicity v souboru pacientek Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce v Praze. V letech 2005–2017 bylo na pracovišti léčeno přes 800 pacientek s karcinmem hrdla děložního, synchronní postižení PALU bylo potvrzeno u 85 (10,6 %) pacientek.

## Soubor pacientek a metody

Do vyhodnocení bylo zahrnuto celkem 85 pacientek, u nichž bylo vstupně zjištěno metastatické postižení limitované na oblast PALU dle zobrazovacích metod nebo na podkladě výsledků laparoskopické paraaortální lymfadenektomie – dříve stadium FIGO IVB, dle

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientek (N = 85).

<b>Věk v době diagnózy</b>	medián 58,8 roku (28–81)	
<b>Histologie</b>	spinocelulární karcinom	77 (90,6 %)
	adenokarcinom	4 (4,7 %)
	clear cell karcinom	2 (2,4 %)
	adenoskvamózní karcinom	2 (2,4 %)
<b>Histopatologický grading</b>	G1 – dobře diferencovaný	6 (7,1 %)
	G2 – středně diferencovaný	36 (42,4 %)
	G3 – níže diferencovaný	26 (30,6 %)
	G4 – nediferencovaný	1 (1,2 %)
	neuveden	16 (18,8 %)
<b>TNM klasifikace</b>	T1b1N1M1 (PALU)	2 (2,4 %)
	T1b2N1M1 (PALU)	4 (4,7 %)
	T2aN1M1 (PALU)	1 (1,2 %)
	T2bN1M1 (PALU)	50 (58,8 %)
	T3abN1M1 (PALU)	17 (20,0 %)
	T4N1M1 (PALU)	11 (12,9 %)
<b>SCCA vstupně</b>	elevace	31 (36,5 %)
	normální hodnota	8 (9,4 %)
	není k dispozici	46 (54,1 %)
<b>Záměr léčby</b>	radikální	57 (67,1 %)
	paliativní	26 (30,6 %)
	léčba neproběhla	2 (2,3 %)

G – stupeň diferenciacie nádoru, PALU – paraaortální lymfatické uzliny, TNM – klasifikace zhoubných novotvarů, SCCA – antigen skvamózních buněk, nádorový marker

revize z roku 2019 stadium FIGO IIIC2 [3,8]. Základní charakteristiky souboru shrnuje tab. 1. Věk pacientek v době diagnózy byl v rozmezí 28–81 let, medián 58,8 roku, většinou se jednalo o ženy ve velmi dobrém klinickém stavu – performance status dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) byl stanoven na stupni 0–1 ve > 90 % případů. Histologicky se jednalo v 91 % o spinocelulární karcinom, stupeň diferenciacie většinou G2–3. Vstupní hodnota nádorového markeru SCCA byla k dispozici u 39 (45,9 %) pacientek, což je dáno zejména časovým rozsahem souboru. Zvýšená hladina tohoto nádorového markeru byla zjištěna u 31 (79,5 %) pacientek, normální hodnoty markeru byly stanoveny u 8 (20,5 %) pacientek. V zastoupení TNM stadií převažovalo stadium T2bN1M1, které bylo zjištěno u 50 (58,8 %) pacientek, nicméně výrazně byly zastoupeny i lokálně pokročilejší nálezy T3 a T4. Celkem 13 pacientek se zjištěnou hydronefrózou bylo odesláno před zahájením léčby na urologické vyšetření k zajištění derivace moči – 4 pacientky podstoupily zavedení stentu do ureteru, u 7 pacientek byla založena nefrostomie.

Léčbu s radikálním záměrem podstoupily více než dvě třetiny pacientek v souboru – kombinovaná (chemo)radioterapie s radikálním záměrem byla provedena u 57 (67,1 %) pacientek. Léčbu s paliativním záměrem podstoupilo 26 (30,6 %) pacientek a u 2 (2,4 %) pacientek neproběhla žádná léčba z důvodu rychlého zhoršování stavu před zahájením léčby.

Pacientky léčené s kurativním záměrem podstoupily kombinovanou terapii dle standardů Ústavu radiční onkologie Nemocnice Na Bulovce v Praze – zevní ozáření (external beam radiation therapy – EBRT), intrakavitární brachyterapie uterovaginálním aplikátorem, konkomitantní CHT. EBRT je prováděna na oblast pánve a PALU v dávce 44 Gy ve 22 frakcích po 2 Gy, následuje pokračování v radioterapii zmenšeným objemem na oblast pánevních uzlin a parametrů do celkové dávky 54–60 Gy normofrakcionovaně po 2 Gy na frakci. Ve sledovaném období byla používána technika 3D konformní radioterapie (three-dimensional conformal radiation

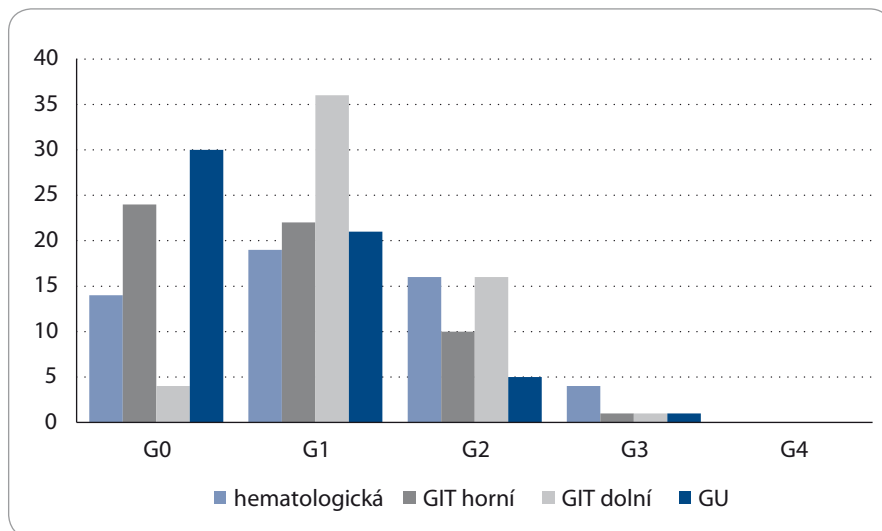
Tab. 2. Pacientky léčené s radikálním záměrem (N = 57).

		n (%)
<b>Počet PALU dle zobrazovacích metod</b>	žádná	8 (14,0 %)
	1–2 LU	15 (26,3 %)
	více LU	34 (59,6 %)
<b>Chirurgický staging</b>	proveden	22 (38,6 %)
	neproveden	35 (61,4 %)
<b>Léčba</b>	EBRT + BRT + CHT	17 (29,8 %)
	EBRT + BRT	38 (66,7 %)
	EBRT + boost EBRT	2 (3,5 %)
<b>Akutní toxicita</b>	G0–1	26 (45,6 %)
	G2	24 (42,1 %)
	G3–4	7 (12,3 %)
<b>Pozdní toxicita</b>	G0–1	28 (49,1 %)
	G2	11 (19,3 %)
	G3–4	7 (12,3 %)
	nezjištěno	11 (19,3 %)
	ne	20 (35,1 %)
<b>Relaps</b>	ano	30 (52,6 %)
	vzdálená ložiska	22 (73,3 %)
	lokoregionální	3 (10,0 %)
	obojí	3 (10,0 %)
	nezjištěno	2 (6,7 %)
<b>Příčina úmrtí (n = 41)</b>	základní onkologické onemocnění	27 (65,9 %)
	komorbidity	4 (9,8 %)
	nádorová duplicita	1 (2,4 %)
	nezjištěno	9 (21,9 %)
	ne	7 (12,3 %)

PALU – paraaortální lymfatické uzliny, LU – lymfatické uzliny, EBRT – zevní radioterapie na oblast pánve a paraaortálních uzlin, BRT – brachyterapie, CHT – konkomitantní chemoterapie cDDP 1× týdně, G – stupeň toxicity léčby dle kritérií Radiation Therapy Oncology Group

therapy – 3D-CRT). Brachyterapie (BRT) byla provedena v letech 2005–2006 formou nízkodávkové (low dose rate – LDR) BRT ve 2 frakcích v celkové dávce 35 Gy v bodě A, následně v letech 2007–2017 byla aplikována vysokodávková (high dose rate –HDR) BRT v dávce 24 Gy v bodě A ve 4 frakcích (ekvivalent LDR BRT 35,8 Gy). Plánování BRT probíhá ve 2D na podkladě rentgenových snímků ve dvou kolmých projekcích. Konkomitantně byla podávána CHT cDDP (cisplatin) v dávce 40 mg/m<sup>2</sup> 1× týdně ve čtyřech až pěti cyklech.

Pacientky léčené s paliativním záměrem podstoupily zevní radioterapii – rozsah cílového objemu a frakcionační schéma byly voleny individuálně dle stavu pacientky, rozsahu onemocnění a léčebného záměru. U pacientek únosných k intenzivnější léčbě byla aplikována zevní radioterapie na oblast pánve a PALU v dávce 44 Gy normofrakcionovaně s pokračováním na oblast tumoru, pánevních lymfatických uzlin a parametrů až do celkové dávky 50–60 Gy. U pacientek v celkově horším stavu byla aplikována paliativní dávka na oblast pánve,



**Graf 1. Akutní toxicita radikální (chemo)radioterapie (N = 57).**

G – stupeň toxicity léčby dle kritérií Radiation Therapy Oncology Group, GIT – gastrointestinální trakt, GU – urogenitální trakt

popř. pouze na oblast tumoru a lymfatických uzlin s užitím různých frakcionačních schémat (25 × 2 Gy, 10 × 3 Gy, 1 × 8 Gy apod.) za účelem paliativního efektu a zmírnění symptomů, zejména bolesti nebo krvácení.

Akutní a pozdní toxicita byla vyhodnocována dle kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) [9]. Pro statistické zpracování dat byla použita Kaplan-Meierova metoda a log-rank test.

### Výsledky

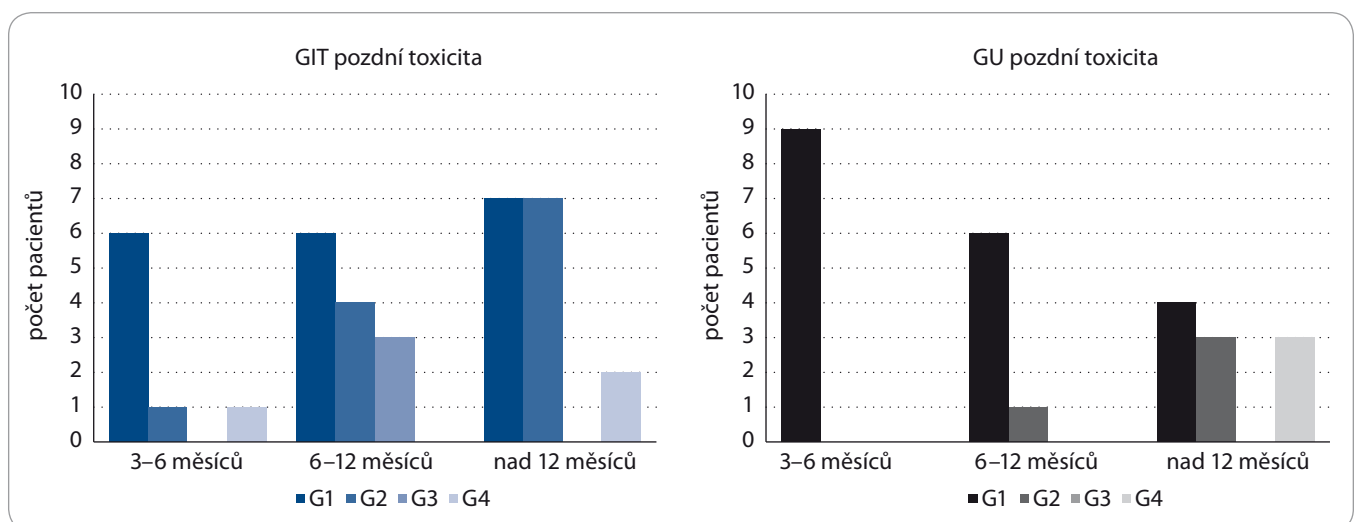
Medián doby sledování v celém souboru pacientek se vstupním metastatickým

postižením PALU je 24 měsíců. Medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) dosáhl 14,7 měsíce, medián celkového přežití (overall survival – OS) byl v celém souboru 24,3 měsíce.

Ve skupině 57 pacientek léčených s radikálním záměrem byla provedena kombinovaná léčba dle standardů pracoviště. Charakteristiku podsouboru shrnuje tab. 2. Všechny pacientky podstoupily EBRT na oblast pánve a PALU, BRT byla aplikována u 55 (96,5 %) pacientek – LDR BRT u 5 (8,8 %) pacientek, u ostatních 50 (87,7 %) pacientek byla použita HDR BRT. U 2 (3,5 %) pacientek kontra-

indikovaných k provedení BRT byl aplikován boost zevní radioterapií do celkové dávky 72–78 Gy na oblast tumoru. Konkomitantní CHT byla podávána u 17 (29,8 %) pacientek.

Akutní toxicita byla v našem souboru dobře zvládnutelná – většinou stupeň G0–2 (gastrointestinální trakt (GIT): mírné nechutenství, nauzea, břišní dyskomfort, častější stolice, mírné průjmy; urogenitální trakt (GU): mírnější polakisurie, dysurie, nykturie, urgentní močení; hematologická toxicita: mírný pokles krevních elementů) dle kritérií RTOG, nežádoucí účinky v intenzitě G3 (GIT: výrazné nechutenství a zvracení se ztrátou hmotnosti >15 % a nutnost výživy nazogastrickou sondou nebo parenterálně, hematemeza, subileus; GU: polakisurie s frekvencí < 1,0 hod, výraznější dysurie, nykturie, hematurie; výraznější hematologická toxicita) byly zaznamenány u 7 (12,3 %) pacientek, toxicita stupně 4 (GIT: ileus, perforace, krvácení vyžadující převod erymas; GU: hematurie vyžadující převod erymas, obstrukce, ulcerace, nekróza) se nevyskytla (graf 1). Pacientky s významnější akutní toxicitou byly během léčby hospitalizovány k podpůrné léčbě, aby bylo možné dokončit kurativní léčbu dle plánu. EBRT byla kompletně dokončena u všech pacientek, BRT byla nekompletní u 4 pacientek (2 pacientky – 3 frakce HDR BRT, 1 pacientka – 2 frakce HDR BRT, 1 pacientka – 1 frakce HDR BRT), konkomi-



**Graf 2. Pozdní toxicita radikální (chemo)radioterapie (N = 57) – zastoupení nežádoucích účinků dle odstupu od provedené léčby.**

G – stupeň toxicity léčby dle kritérií Radiation Therapy Oncology Group, GIT – gastrointestinální trakt, GU – urogenitální trakt

tantní CHT byla nekompletní u 2 pacientek, celkem podstoupilo kompletní plánovanou radikální léčbu 53 (93,0 %) pacientek.

Pozdní toxicita je vyhodnocována při pravidelných kontrolách po léčbě, většina pacientek měla dobře zvládnutelné projevy G0–2 (GIT: mírné průjemy nebo křeče, častější stolice, krvácení mírné intenzity; GU: epiteliální atrofie, častější močení, intermitentní hematurie) dle RTOG kritérií. Toxicita vyššího stupně G3–4 (GIT: ileus, krvácení vyžadující chirurgickou intervenci, perforace, píštěl; GU: velmi časté močení a dysurie, hematurie, nekróza, svráštělý močový měchýř, hemorrhagická cystitida) byla zaznamenána u 7 (12,3 %) pacientek většinou v odstupu 12–24 měsíců po ukončení léčby. V souladu s poznatkami o radiosenzitivitě orgánových systémů se toxicita v oblasti dolního gastrointestinálního traktu vyskytla mírně častěji a dříve než v oblasti urogenitálního traktu (graf 2).

Medián doby sledování v podskupině 57 pacientek léčených s radikálním záměrem byl 34,5 měsíce. Během sledování byl zjištěn relaps onemocnění u 30 (52,6 %) pacientek, ve 22 (73,3 %) případech se jednalo o vzdálená metastatická ložiska, izolovaná lokoregionální recidiva byla zjištěna u 3 (10,0 %) pacientek a u dalších 3 (10,0 %) pacientek došlo k rozvoji relapsu současně lokoregionálně i ve vzdálených lokalizacích. Ve sledovaném období zemřelo 41 (71,9 %) pacientek v této podskupině, příčinou úmrtí byla většinou progresse základního onemocnění (tab. 2).

Hodnoty mediánu PFS a OS v jednotlivých podskupinách pacientek dle rozsahu provedené léčby shrnuje tab. 3, Kaplan-Meierovy křivky PFS a OS dle provedené léčby znázorňuje graf 3.

Je zřejmý trend prodloužení PFS i OS při zařazení BRT do léčebného schématu při srovnání výsledků léčby pacientek léčených kombinovanou radioterapií (EBRT + BRT) a podskupiny pacientek léčených pouze EBRT v dávce 56–60 Gy – medián PFS 22,7 vs. 10,9 měsíce ( $p = 0,15$ ), medián OS 30,3 vs. 17,3 měsíce ( $p = 0,12$ ). Přínos v parametrech PFS i OS byl zaznamenán ve skupině pacientek léčených kombinací EBRT + BRT + CHT ve srovnání se

Tab. 3. Parametry přežití dle provedené léčby.

		PFS/OS medián (měsíce)	Kaplan-Meierův odhad funkce PFS/OS	
			2 roky (%)	5 let (%)
<b>Celkem (n = 85)</b>	PFS	14,7 (0,5–160,8)	41,3	30,3
	OS	24,3 (1,0–160,8)	47,3	30,9
<b>Léčba s radikálním záměrem (n = 57)</b>				
EBRT + BRT + CHT (n = 17)	PFS	37,3 (6,1–160,8)	60,7	49,9
	OS	39,2 (8,4–160,8)	66,2	46,8
EBRT + BRT/boost zevní RT (n = 40)	PFS	22,7 (5,2–146,3)	49,6	38,1
	OS	30,3 (5,3–146,3)	57,3	38,6
<b>Paliativní léčba (n = 26)</b>				
EBRT 56–60 Gy (n = 10)	PFS	10,9 (6,4–61,6)	22,2	22,2
	OS	17,3 (7,3–61,6)	31,6	21,1
EBRT 40–50 Gy (n = 8)	PFS	7,4 (4,2–23,1)	0,0	0,0
	OS	10,4 (4,9–26,9)	6,3	0,0
EBRT 8–38 Gy (n = 8)	PFS	3,0 (1,6–8,7)	0,0	0,0
	OS	3,9 (1,7–12,5)	0,0	0,0
<b>Bez léčby (n = 2)</b>				
	PFS	1,0 (0,5–1,6)	0,0	0,0
	OS	1,4 (1,0–1,7)	0,0	0,0

PFS – doba do progresse, OS – celkové přežití, EBRT – zevní radioterapie na oblast pánve a paraaortálních uzlin, BRT – brachyterapie, CHT – konkomitantní chemoterapie cDDP 1× týdně, RT – radioterapie, Gy – Gray

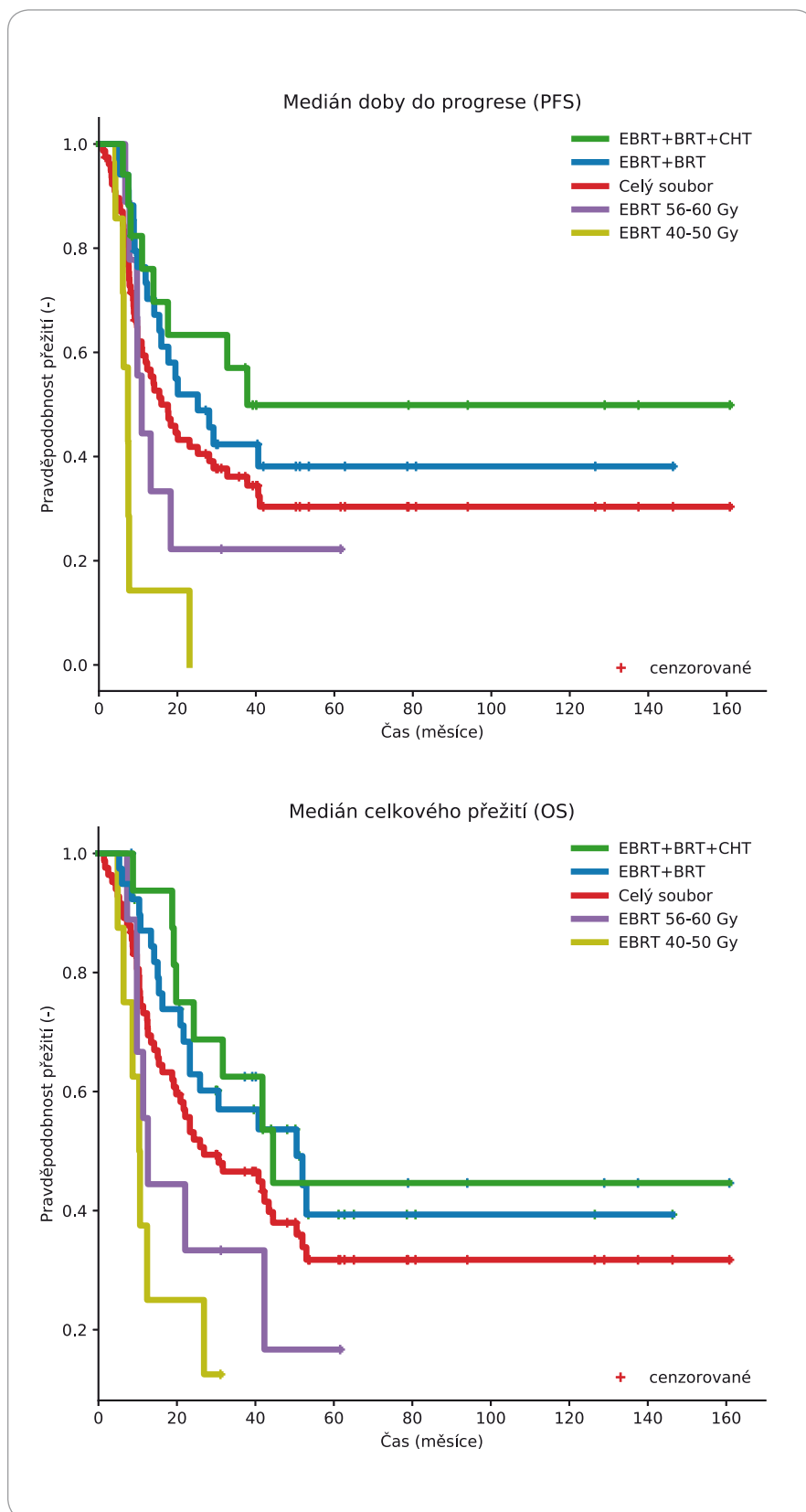
skupinou pacientek léčených pouze EBRT + BRT bez CHT, rozdíly však nejsou v našem souboru statisticky významné (PFS 37,3 vs. 22,7 měsíce,  $p = 0,48$ ; OS 39,2 vs. 30,3 měsíce,  $p = 0,68$ ).

Statisticky významný benefit pro PFS a OS byl v našem souboru potvrzen při srovnání podskupiny pacientek léčených radikálně kombinací EBRT + BRT + CHT ve srovnání s paliativní podskupinou pacientek léčených EBRT dávkou 50 Gy a nižší (PFS 37,3 vs. 7,4 měsíce;  $p < 0,005$ ; OS 39,2 vs. 10,4 měsíce;  $p < 0,005$ ), dále je statisticky významný benefit kombinace EBRT + BRT ve srovnání se stejnou paliativní podskupinou (PFS 22,7 vs. 7,4 měsíce;  $p < 0,005$ ; OS 30,3 vs. 10,4 měsíce;  $p < 0,005$ ).

V podskupině 22 (38,6 %) pacientek, které podstoupily laparoskopickou lym-

fadenektomii (LPSK LAE) pánevních a paraaortálních uzlin, nebyl zaznamenán odklad zahájení kombinované (chemo)radioterapie z důvodu komplikací chirurgického stagingového výkonu. Přehled parametrů přežití v podskupinách dle indikace LPSK LAE shrnuje tab. 4. Podskupina pacientek, které podstoupily chirurgický staging, vykazuje mírně lepší parametry ve srovnání s podskupinou bez LPSK LAE. Při srovnání výsledků v podskupinách dle provedení/neprovedení chirurgického stagingu a podání/nepodání konkomitantní CHT se v našem souboru jeví jako nejpřínosnější kombinace neprovedení chirurgického stagingu a následně přidání konkomitantní CHT ke kombinované radioterapii, nicméně jedná se o malé podskupiny pacientek a roz-





**Graf 3. Kaplan-Meierovy křivky parametrů přežití dle typu provedené léčby.**

PFS – doba do progresu, OS – celkové přežití, EBRT – zevní radioterapie na oblast pánve a paraaortálních uzlin, BRT – brachyterapie, CHT – konkomitantní chemoterapie cDDP 1× týdně, Gy – Gray

díly parametrů jsou statisticky zcela nevýznamné.

Léčbu s paliativním záměrem podstoupilo 26 (30,6 %) pacientek. Paliativní radioterapie potvrdila v našem souboru pacientek dobrý efekt v kontrole symptomů i přínos pro přežití při aplikaci vyšší dávky záření (tab. 3, graf 3) – při srovnání podskupin pacientek ozářených paliativní dávkou v rozmezích 56–60 Gy a 8–38 Gy je statisticky významný přínos pro PFS (10,9 vs. 3,0 měsíce,  $p = 0,003$ ) i OS (17,3 vs. 3,9 měsíce,  $p < 0,005$ ).

### Diskuze

Kombinovaná radioterapie představuje základní léčebnou metodu lokálně pokročilého karcinomu hrdla děložního již po několik desetiletí. Přínos konkomitantní CHT byl opakovaně prokázán, kombinovaná chemoradioterapie se stala široce užívanou metodou v léčbě tohoto onemocnění a je také doporučena odbornými společnostmi [2,4,5]. Ve studiích zaměřených na léčbu pokročilého karcinomu hrdla děložního bývá zřídka zastoupeno stadium FIGO IIIC2 s metastatickým postižením limitovaným na oblast PALU a je k dispozici jen velmi málo klinických studií přímo cílených na tuto podskupinu pacientek. Postižení PALU je spojeno s horší prognózou pacientek, a i přes možnosti kombinované terapie nejsou léčebné výsledky uspokojivé. Dostupná literární data prokazují přínos kombinované (chemo)radioterapie pro tuto podskupinu [6,7,10,11], ale s ohledem na časté relapsy se jeví jako potenciálně přínosné přidání další systémové léčby ke kombinované chemoradioterapii [12]. Studie zaměřené na hodnocení přínosu adjuvantní CHT po primární chemoradioterapii u lokálně pokročilého karcinomu hrdla děložního aktuálně probíhají, dosud publikované výsledky nejsou jednoznačné a závěry velkých multicentrických studií jsou očekávány [12]. Přidání adjuvantní systémové léčby po primární chemoradioterapii je v současné době dle ESGO guidelines doporučeno pro metastatické postižení limitované na oblast levostranných nadklíčkových lymfatických uzlin [2]. Probíhá výzkum nových prognostických a prediktivních

faktorů, které by umožnily přesnější odhad rizika šíření mimo primární lokalizaci a mohly by přispět k individualizaci multimodální léčby [13].

Pacientky v našem souboru podstoupily vstupní stagingová vyšetření v různých kombinacích dle aktuálně platných doporučení, dle indikace lékaře i dle dostupnosti – expertní onkogynekologický ultrazvuk [14], výpočetní tomografii, pozitronovou emisní tomografii / výpočetní tomografii (positron emission tomography / computed tomography – PET/CT), magnetickou rezonanci [15]. V podsouboru 57 pacientek léčených s radikálním záměrem podstoupilo LPSK LAE pánevních a paraaortálních uzlin 22 (38,6 %) pacientek. U 8 (14,0 %) pacientek z této podskupiny přitom nebylo vstupně vysloveno podezření na nádorovou infiltraci PALU dle zobrazovacích metod a četnost falešné negativity zde koresponduje s publikovanými daty pro oblast PALU – v literatuře bývá uváděna četnost falešně negativních PET/CT nálezů v této oblasti přibližně 12 % [16,17]. Na podkladě výsledků analýzy souboru Margulies et al [16] je zřejmé, že díky vysoké specifitě PET/CT s 18-fluorodeoxyglukózou (FDG-PET/CT) je možné při potvrzení akumulujících PALU vynechat provedení chirurgického stagingu. FDG-PET/CT je však málo senzitivní, proto není možné toto vyšetření použít jako alternativu ke stagingové laparoskopické lymfadenektomii, pokud je nález negativní. V případě absence akumulujících uzlin v pánvi dle FDG-PET/CT je dle dostupných dat pravděpodobnost nádorové infiltrace PALU poměrně nízká, 3–8 % [16,18], a o přínosu LPSK LAE jsou dále vedeny diskuze.

Pro zlepšení léčebných výsledků je přínosné zařazení nových technik radioterapie – radioterapie s modulovanou intenzitou (Intensity-Modulated Radiation Therapy – IMRT) a její novější varianta, objemově modulovaná radioterapie (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT), které umožňují aplikaci vyšší dávky záření do definovaných oblastí cílového objemu za současného šetření zdravých tkání – je tak umožněno navýšení dávky až do 60 Gy na oblast postižených lymfatických uzlin v pánvi a paraaortálně bez většího zatížení kliček

tenkého střeva. Při užití těchto metod je nezbytná precizní konturace cílového objemu i přesné denní nastavení pacientek s užitím obrazem řízené radioterapie (Image Guided Radiation Therapy – IGRT) k dosažení lepší lokální kontroly onemocnění se zachováním přijatelné toxicity léčby [19,20]. Ve sledovaném období byla v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce v Praze užívána pro léčbu gynekologických tumorů technika 3D-CRT, v současné době je již užívána technika VMAT s využitím IGRT. I za těchto okolností je zastoupení toxicity v našem souboru zejména v oblasti gastrointestinálního traktu akceptovatelné a dobře srovnatelné s publikovanými literárními údaji, kde byla navíc pro radioterapii užívána již technika IMRT [6,21]. Pro doručení dostatečně účinné dávky na oblast primárního tumoru hrdla děložního zůstává nezbytná BRT, která zaručuje největší přínos – boost pomocí různých technik zevní radioterapie vykazuje dle dostupných dat výrazně horší

výsledky [22]. Pro aplikaci dostatečné dávky na oblast parametrií jsou užívány různé techniky dle možností a zvyklostí pracovišť – Marnitz et al [6] ve svém souboru 44 pacientek s karcinomem hrdla děložního s metastatickým postižením PALU léčených kombinovanou chemoradioterapií použila simultánní integrovaný boost na oblast parametrií v celkové dávce 59,36 Gy ve 28 frakcích po 2,12 Gy, na našem pracovišti byl boost na oblast parametrií aplikován ve druhé fázi ozařování normofrakcionovaně v dávce 2 Gy/frakci. Lokoregionální kontrola onemocnění je v našem souboru srovnatelná se souborem pacientek Marnitz et al [6] – lokoregionální relaps byl zjištěn u 6 ze 44 pacientek (13,6 %), v našem souboru u 6 z 57 pacientek (10,5 %).

V našem souboru pacientek je zřejmý přínos intenzivnější multimodální léčby pro OS i PFS – jedná se o retrospektivní analýzu souboru jednoho pracoviště, je tedy obtížné hodnotit statistickou významnost přínosu jednotlivých léčeb-

**Tab. 4. Parametry přežití dle provedení chirurgického stagingu a kombinace primární léčby (N = 57).**

		PFS/OS		Kaplan-Meierův odhad funkce PFS/OS	
		medián (měsíce)		2 roky (%)	5 let (%)
<b>Chirurgický staging proveden (n = 22)</b>					
celkem	PFS	28,1 (6,1–137,5)		53,1	31,3
	OS	40,5 (14,2–137,5)		64,2	30,0
EBRT + BRT + CHT (n = 10)	PFS	27,7 (6,1–137,5)		46,8	40,0
	OS	35,9 (19,2–137,5)		60,7	37,5
EBRT + BRT (n = 12)	PFS	28,1 (9,8–62,7)		56,0	24,2
	OS	41,4 (14,2–62,7)		66,7	22,9
<b>Chirurgický staging neproveden (n = 35)</b>					
celkem	PFS	23,7 (5,2–160,8)		54,5	50,3
	OS	30,5 (5,3–160,8)		64,9	53,9
EBRT + BRT + CHT (n = 7)	PFS	37,3 (8,1–160,8)		74,7	68,6
	OS	39,2 (8,4–160,8)		83,3	55,6
EBRT + BRT (n = 28)	PFS	19,5 (5,2–146,3)		46,2	46,2
	OS	30,0 (5,3–146,3)		60,3	52,5

PFS – doba do progresu, OS – celkové přežití, EBRT – zevní radioterapie na oblast pánevní a paraaortálních uzlin, BRT – brachyterapie, CHT – konkomitantní chemoterapie cDDP 1× týdně

ných modalit i z důvodu malého počtu pacientek. Statisticky významný přínos v PFS a OS byl prokázán při srovnání radikálně léčených pacientek s pacientkami léčenými paliativně, ale v souladu s výsledky rozsáhlejších výzkumů [4,5] je z našich výsledků zřejmý jednoznačný trend přínosu v PFS, OS i odhadu 5letého přežití u přidání BRT i přidání CHT do léčebného schématu (tab. 3, graf 3). Delší PFS i OS ve skupině pacientek léčených kombinovanou chemoradioterapií v srovnání se skupinou pacientek léčených kombinovanou radioterapií bez CHT má zřejmě komplexní důvody – jednalo se o prognosticky příznivější skupinu pacientek (celkově lepší stav, menší zatížení komorbiditami, méně rozsáhlá masa nádorového postižení).

Kombinovaná (chemo)radioterapie karcinomu hrdla děložního přináší pacientkám také řadu nežádoucích účinků daných principem prováděné terapie a vlivem jednotlivých léčebných modalit na orgánové systémy. Podpůrná léčba je obecně nedílnou součástí onkologické léčby – projevy akutní i pozdní toxicity je vhodné aktivně zjišťovat a poskytovat podpůrnou léčbu současně s kurativní i paliativní protinádorovou léčbou [23–25]. Podpůrná léčba je nezbytná pro dosažení maximálního léčebného přínosu, k minimalizaci dyskomfortu způsobeného léčbou a k zajištění dobré kvality života pacientů v průběhu léčby i během dalšího sledování, což platí obecně pro kurativní i paliativní onkologickou léčbu – rovnováha protinádorové, podpůrné a paliativní léčby se v průběhu onemocnění mění podle odpovědi na onkologickou léčbu a klinického stavu pacienta [23,26,27]. Pro dosažení optimálního managementu symptomů je vhodné rozhodování v rámci mezioborového týmu se zapojením odborníků různých specializací dle rizika rozvoje nežádoucích efektů léčby [23,28] – v případě kombinované léčby karcinomu hrdla děložního musí být zapojen klinický a radiační onkolog, onkogynekolog, radiodiagnostik, urolog, gastroenterolog, proktolog, nutriční specialista, klinický farmakolog, klinický psycholog, paliatr a další specializace. Na našem pracovišti je s komplexní podpůrnou léčbou dlouhodobě dobrá zku-

šenost [29,30] – nežádoucí účinky se během léčby nebo sledování vyskytují v uvedené míře srovnatelné s literárními údaji [6,10,11,31,32], ale s využitím intenzivní multidisciplinární podpůrné terapie je vliv na kvalitu života pacientek velmi malý a dobře akceptovatelný.

Paliativní radioterapie přináší obecně benefit pacientům s pokročilým nebo metastatickým nádorovým onemocněním – jedná se o účinnou, efektivní a relativně snadno proveditelnou metodu, která má své pevné místo v rámci komplexní paliativní péče v onkologii [23] a je vhodné ji využívat i v případě pokročilého karcinomu hrdla děložního a dalších gynekologických tumorů [33].

Rozvaha o rozsahu cílového objemu a užitím frakcionačním schématu je individuální dle rozsahu onemocnění, stavu pacientky a léčebného záměru – ozařovací schéma volíme tak, aby přineslo rychlý efekt při nízké akutní toxicitě a akceptovatelném riziku pozdních nežádoucích účinků s přihlédnutím k očekávané délce života pacientky. Léčebné výsledky u podskupiny pacientek, které byly v našem souboru léčeny s paliativním záměrem, potvrzují v souladu s literárními údaji významnou roli paliativní radioterapie u této gynekologické malignity.

### Závěr

Kombinovaná (chemo)radioterapie u pokročilého karcinomu děložního hrdla vstupně s metastázami do PALU přináší významný benefit v PFS a OS, což potvrzují i výsledky v souboru pacientek léčených na našem pracovišti. Zastoupení akutní i pozdní toxicity je akceptovatelné. Vzhledem k náročnosti kombinované radikální léčby je pro dosažení maximálního léčebného přínosu nezbytná intenzivní multidisciplinární podpůrná léčba.

Statistické zpracování výsledků léčby ve vlastních souborech pacientů považujeme za důležité k vyhodnocení efektu i kvality terapie prováděné na daném pracovišti. Předkládané hodnocení souboru pacientek Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce v Praze je svým rozsahem unikátní a léčebné výsledky jsou dobře srovnatelné s daty publikovanými v renomované zahraniční literatuře.

### Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Cibula D, Pötter R, Planchamp F et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28(4): 641–655. doi: 10.1097/IGC.0000000000001216.
3. Sehnal B, Krmíčková E, Sláma J. Současný FIGO staging karcinomu děložního hrdla a léčba jednotlivých stadií. *Klin Onkol* 2019; 32(3): 224–231. doi: 10.14735/amko2019224.
4. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD008285. doi: 10.1002/14651858.CD008285.
5. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9284): 781–786. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05965-7.
6. Marnitz S, Schram J, Budach V et al. Extended field chemoradiation for cervical cancer patients with histologically proven paraaortic lymph node metastases after laparoscopic lymphadenectomy. *Strahlenther Onkol* 2015; 191(5): 421–428. doi: 10.1007/s00066-014-0785-z.
7. Kim HS, Kim T, Lee ES et al. Impact of chemoradiation on prognosis in stage IVB cervical cancer with distant lymphatic metastasis. *Cancer Res Treat* 2013; 45(3): 193–201. doi: 10.4143/crt.2013.45.3.193.
8. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 145(1): 129–135. doi: 10.1002/ijgo.12749.
9. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1341–1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
10. Chantalat E, Vidal F, Laguevaque P et al. Cervical cancer with paraaortic involvement: do patients truly benefit from tailored chemoradiation therapy? A retrospective study on 8 French centers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 193: 118–122. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.07.017.
11. Kim JY, Kim JY, Kim JH et al. Curative chemoradiotherapy in patients with stage IVB cervical cancer presenting with paraortic and left supraclavicular lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(3): 741–747. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.070.
12. Gupta S. Adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: the ceiling remains unbroken. *J Gynecol Oncol* 2019; 30(4): e97. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e97.
13. Mouková L, Nenutil R, Fabián P et al. Prognostické faktory karcinomu děložního hrdla. *Klin Onkol* 2013; 26(2): 83–90. doi: 10.14735/amko201383.
14. Fischerová D, Cibula D, Stenhova H et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(4): 766–772. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01072.x.
15. Haldorsen IS, Lura N, Blaakær J et al. What is the role of imaging at primary diagnostic work-up in uterine cervical cancer? *Curr Oncol Rep* 2019; 21(9): 77. doi: 10.1007/s11912-019-0824-0.
16. Margulies AL, Peres A, Barranger E et al. Selection of patients with advanced-stage cervical cancer for paraaortic lymphadenectomy in the era of PET/CT. *Anticancer Res* 2013; 33(1): 283–286.

17. Rose PG. Using positron emission tomography imaging for maximum benefit in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(4): 357–358. doi: 10.1200/JCO.2013.53.1566.
18. Uzan C, Souadka A, Gouy S et al. Analysis of morbidity and clinical implications of laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in a continuous series of 98 patients with advanced-stage cervical cancer and negative PET-CT imaging in the para-aortic area. *Oncologist* 2011; 16(7): 1021–1027. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0007.
19. Aoki T, Nagata Y, Mizowaki T et al. Clinical evaluation of dynamic arc conformal radiotherapy for paraaortic lymph node metastasis. *Radiother Oncol* 2003; 67(1): 113–118. doi: 10.1016/s0167-8140(02)00388-2.
20. Keenan LG, Rock K, Azmi A et al. An atlas to aid delineation of para-aortic lymph node region in cervical cancer: design and validation of contouring guidelines. *Radiother Oncol* 2018; 127(3): 417–422. doi: 10.1016/j.radonc.2018.02.013.
21. Gupta M, Chopra S, Kunder S et al. Early toxicity and treatment outcomes of extended field-intensity modulated radiotherapy for cervical cancer patients with para-aortic nodal metastasis. *Ecancermedicalscience* 2019; 13: 957. doi: 10.3332/ecancer.2019.957.
22. Gill BS et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(5): 1083–1090. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.017.
23. Pechačová Z, Zemanová M, Končeková J. Efekt a toxicita radioterapie ve vybraných paliativních indikacích. *Klin Onkol* 2018; 31(6): 439–447. doi: 10.14735/amko2018439.
24. Sochor M, Sláma O, Loučka M. Časná integrace paliativní péče do standardní onkologické péče – benefit, limitace, bariéry a druhy paliativní péče. *Klin Onkol* 2015; 28(3): 171–176. doi: 10.14735/amko2015171.
25. Holečková P, Maňásek V, Tomiška M et al. Zajímavé případy z nutriční péče v onkologii. *Klin Onkol* 2013; 26(3): 218.
26. Vorlíček J, Skříčková J. Paliativní léčba u onkologických nemocných. *Klin Onkol* 1993; 6(4): 119–122.
27. Klusterský J. Podpůrná léčba onkologicky nemocných. *Klin Onkol* 1994; 7(1): 9–13.
28. Vokurka S. Význam podpůrné léčby a péče v onkologii. *Onkolog revue* 2018; 5: 91–94.
29. Pála M, Holečková P, Veselý J et al. Konkomitantní chemoradioterapie v léčbě nádorů ORL oblasti. *Výsledky ÚRO 2002–2005. Klin Onkol* 2007; 20(3): 248–252.
30. Holečková P, Pála M, Mašek M et al. Retrospektivní hodnocení léčebných výsledků u pacientů s nasofaryngeálním karcinomem léčených v ÚRO FNB Praha od roku 1990 do roku 2005. *Klin Onkol* 2007; 20(1): 35–37.
31. Kim YS, Kim JH, Ahn SD et al. High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5): 1522–1528. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.024.
32. Jang H, Chun M, Cho O et al. Prognostic factors and treatment outcome after radiotherapy in cervical cancer patients with isolated para-aortic lymph node metastases. *J Gynecol Oncol* 2013; 24(3): 229–235. doi: 10.3802/jgo.2013.24.3.229.
33. Skliarenko J, Barnes EA. Palliative pelvic radiotherapy for gynaecologic cancer. *J Radiat Oncol* 2012; 1: 239.

## Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 10. 3. 2020 ve FN Motol v Praze naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).



# HPV 16 v patogenéze nádorov horného aerodigestívneho traktu

## HPV 16 in Pathogenesis of Upper Aerodigestive Tract Tumors

Uhliarova B.<sup>1</sup>, Smitka M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelenie otorinolaryngológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

<sup>2</sup> Martinské bioptické centrum, s.r.o., Banská Bystrica, Slovenská republika

### Súhrn

**Úvod:** Ľudský papilomavírus (human papillomavirus – HPV) je celosvetovo najrozšírenejšie pohlavne prenosné ochorenie. V etiopatogenéze karcinómov hlavy a krku, predovšetkým orofaryngu, sa v posledných rokoch pripisuje významná úloha aj HPV infekcii. **Materiál a metodika:** Prospektívna štúdia 236 pacientov so skvamocelulárnym karcinómom (squamous cell carcinoma – SCC) horného aerodigestívneho traktu (dutina ústna, orofarynx, hypofarynx, larynx). Sledovali sme výskyt p16 pozitivity v nádorovom tkanive a súvislosť k lokalizácii, výskytu rizikových faktorov (fajčenie, alkohol, sexuálne správanie), histopatologickému nálezu a štádiu ochorenia. **Výsledky:** Fajčenie a pravidelnú konzumáciu alkoholu sme zaznamenali u 72 % pacientov so SCC horného aerodigestívneho traktu. Rizikové sexuálne správanie bolo prítomné iba v skupine pacientov s SCC orofaryngu (42 %). Na základe imunohistochemického vyšetrenia sme p16 detegovali v 20 % nádorov horného aerodigestívneho traktu, najčastejšie v resekátoch z orofaryngu (30 %). Pacienti s p16 pozitívnym SCC orofaryngu boli mladší, rizikové sexuálne správanie priznalo 94 % z nich. Fajčenie a pravidelná konzumácia alkoholu sa častejšie vyskytovali u pacientov s p16 negatívnym SCC orofaryngu (90 %). **Záver:** Infekcia HPV 16 má vplyv prioritne na vznik karcinómu orofaryngu. V ostatných lokalizáciách horného aerodigestívneho traktu je hlavným rizikovým faktorom fajčenie a nadmerné užívanie alkoholu. Stanovenie HPV v nádorovom tkanive z orofaryngu je neoddeliteľnou súčasťou histopatologického vyšetrenia. Imunohistochemické vyšetrenie expresie proteínu p16 v nádorovom tkanive predstavuje dostačujúcu metódu na stratifikáciu pacientov do HPV pozitívnej/negatívnej skupiny karcinómov orofaryngu.

### Kľúčové slová

karcinómy hlavy a krku – orofaryngeálny karcinóm – etiopatogenéza – HPV infekcia – rizikové faktory

### Summary

**Introduction:** Human papillomavirus (HPV) is the world's most widely sexually transmitted disease. HPV infection play also an important role in the etiopathogenesis of head and neck cancers, especially oropharynx. **Material and methods:** In a prospective study of 236 patients with squamous cell carcinoma (SCC) of the upper aerodigestive tract (oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx), the incidence of p16 positivity in tumor tissue and its relationship to tumor localization, occurrence of risk factors (smoking, alcohol, and sexual behavior), histopathological findings, and stage of disease were analyzed. **Results:** Smoking and alcohol abuse were observed in 72% of patients with SCC of the upper aerodigestive tract. Risky sexual behavior was present only in the group of patients with oropharyngeal SCC (42%). Immunohistochemical staining revealed that p16 was present in 20% tumors of upper aerodigestive tract, most frequently in the oropharynx (30%). Patients with p16 positive oropharyngeal SCC were younger, and 94% of these patients admitted risky sexual behavior. Smoking and regular alcohol consumption were more common in patients with p16 negative SCC of the oropharynx (90%). **Conclusion:** HPV 16 infection plays a role in the etiopathogenesis of oropharyngeal carcinoma. In other locations of the upper aerodigestive tract, smoking and alcohol abuse are major risk factors. Determination of HPV status in oropharyngeal SCC is an integral part of histopathological examinations. Immunohistochemical detection of p16 protein expression in tumor tissue is considered sufficient to stratify patients into HPV positive/negative groups of oropharyngeal carcinoma.

### Key words

head and neck cancer – oropharyngeal carcinoma – etiopathogenesis – HPV infection – risk factors

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

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

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

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



MUDr. Barbora Uhliarova, Ph.D.  
Oddelenie otorinolaryngológie  
Fakultná nemocnica s poliklinikou  
F. D. Roosevelta  
Nám. L. Svobodu 1  
974 01 Banská Bystrica  
Slovenská republika  
e-mail: b.uhliarova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 19. 6. 2019

Prijaté/Accepted: 31. 12. 2019

doi: 10.14735/amko2020132

## Úvod

Infekcia ľudským papilomavírusom (human papillomavirus – HPV) je celosvetovo najrozšírenejšie pohlavne prenosné ochorenie. HPV sú malé DNA vírusy, ktoré postihujú obe pohlavia. Doteraz bolo identifikovaných približne 120 genotypov. Podľa onkogénneho potenciálu sa HPV delia na dve skupiny – vysoko rizikové (high-risk – HR) a nízko rizikové (low-risk – LR). Z HR HPV ide predovšetkým o HPV 16 a 18, ktoré spôsobujú maligne nádory urogenitálnej oblasti (krčok maternice, vulva, vagína, konečník, penis). Z LR HPV sa najčastejšie identifikuje typ 6 a 11, ktorý spôsobuje kožné a genitálne bradavice ako aj papilómy slizníc. V hornom aerodigestívnom trakte sa uplatňujú podobné typy HPV ako v urogenitálnej oblasti [1,2].

HPV spolu s *Helicobacter pylori* a vírusmi hepatitídy B a C patria k najčastejším infekčným príčinám malignít. Odhaduje sa, že v dôsledku HPV infekcie vzniká celosvetovo asi 5 % malignít. Z celkového množstva 12,8 miliónov nových karcinómov na svete v roku 2008 asi 700 000 vzniklo v lokalizáciách, ktoré sú spájané s HPV asociovanými karcinómami a 610 000 ich skutočne vzniklo v dôsledku HPV infekcie [2].

Aj keď ide o tumory s blízkou anatomicou lokalizáciou, nádory hlavy a krku predstavujú heterogénnu skupinu nádorov. V klinickej praxi, vrátane klinických štúdií, termín „nádory hlavy a krku“ označuje nádory horného aerodigestívneho traktu, tj. pery a dutiny ústnej, orofaryngu, hypofaryngu a laryngu. Histologicky vo > 90 % prípadov ide o skvamocelulárne karcinómy (squamous cell carcinoma – SCC). Osobitne sa vyčleňujú nádory nosohltana, nosovej dutiny, prinosových dutín a slinných žliaz, ktoré sa svojou incidenciou zaraďujú medzi zriedkavé nádory tejto oblasti. Etiológia, histopatológia aj liečba týchto nádorov sa odlišujú od „klasikkej skupiny nádorov hlavy a krku“.

SCC horného aerodigestívneho traktu tvoria 4 % novodiagnostikovaných malignít ročne. Ide o siedmu najčastejšiu malignitu u mužov a trinástu u žien [3]. V etiopatogenéze nádorov horného aerodigestívneho traktu zohráva dôležitú úlohu fajčenie a pravidelná nadmerná

konzumácia alkoholu. Z ďalších rizikových faktorov je to žuvanie tabaku, malnutrícia, avitaminóza, zlá hygiena ústnej dutiny a extraezofageálny reflux. U väčšiny pacientov sa rizikové faktory kombinujú. V posledných rokoch sa významná úloha pripisuje aj HPV infekcii, predovšetkým HR HPV 16, ktorý je zodpovedný za celosvetový nárast incidence karcinómu orofaryngu [3,4]. Výskyt HPV pozitívneho karcinómu orofaryngu je okolo 50 % v Severnej Amerike, Japonsku a Austrálii, o niečo nižší (38 %) je v severnej, západnej a východnej Európe. V južnej Európe sa udáva podiel HPV pozitívnych orofaryngeálnych karcinómov iba v 17 % [2,3].

## Materiál a metodika

### Dizajn štúdie

Do prospektívnej štúdie bolo zaradených 236 pacientov, ktorým bol na oddelení otorinolaryngológie (ORL) Fakultnej nemocnice s poliklinikou (FNsP) F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici v rokoch 2016–2018 diagnostikovaný SCC horného aerodigestívneho traktu (dutina ústna, oropharynx, hypopharynx, larynx).

Zo súboru boli vyradení pacienti:

- s iným histopatologickým typom nádoru horného aerodigestívneho traktu;
- so zriedkavými nádormi hlavy a krku (tj. nosohltan, nosová dutina, prinosové dutiny, ušné nádory, slinné žľazy);
- s metastázou (MTS) do lymfatických uzlín krku pri neznámom primárnom tumore, MTS do lymfatických uzlín krku pri tumore mimo ORL oblasť;
- s kožnými nádormi, nádormi štítnej žľazy a lymfoproliferatívnym ochorením;
- bez úplnej dokumentácie.

V sledovanom súbore sme sledovali výskyt rizikových faktorov, histopatologický nález a štádium ochorenia.

Všetci pacienti boli informovaní o charaktere štúdie a podpísali informovaný súhlas. Štúdia bola schválená etickou komisiou FNsP F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici.

### Rizikové faktory

Z rizikových faktorov sme sa zamerali na fajčenie, konzumáciu alkoholu a sexuálne správanie. Rizikové faktory sme zisťovali pomocou dotazníka.

Za fajčiara bol považovaný jedinec, ktorý fajčí 20 cigariet denne najmenej 10 rokov.

Za nadmernú konzumáciu alkoholu sme považovali u žien konzumáciu > 3 nápojov denne alebo 7 nápojov týždenne, a u mužov > 4 nápoje denne alebo 14 nápojov týždenne. Jeden alkoholický nápoj (1 drink) predstavuje 12–15 g alkoholu, tj. 0,5 l piva, 0,2 l vína alebo 0,05 l destilátu.

Zo sexuálnej anamnézy sme zisťovali vek koitarché (zahájenie sexuálneho života) a počet sexuálnych partnerov. Za rizikové sme považovali počet sexuálnych partnerov > 15.

### Rozsah ochorenia

Všetkým pacientom bolo realizované endoskopické vyšetrenie v celkovej anestézii, pri ktorom sme určili lokálny rozsah ochorenia a odobrali vzorku nádorového tkaniva na histopatologické vyšetrenie. Všetkým pacientom bolo doplnené vyšetrenie krku a hrudníka výpočtovou tomografiou a vyšetrenie brucha výpočtovou tomografiou/ultrasonografiou. Podľa výsledkov vyšetrení sme následne určili rozsah ochorenia. Štádium choroby sme stanovili na základe platnej TNM (tumor-nodes-metastasis) klasifikácie (7. vydanie pre nádory diagnostikované do 31. 12. 2017 a 8. vydanie pre nádory diagnostikované od 1. 1. 2018).

### Histopatologické vyšetrenie

Vzorky nádorového tkaniva odobratého počas endoskopického vyšetrenia v celkovej anestézii boli ihneď fixované roztokom 10% formaldehydu a zaliate parafínom. Z každej vzorky boli pripravené 4–5 µm hrubé rezy. Všetky rezy boli kontrastne zafarbené Weigertovým hematoxylinom (Bamed).

Stupeň diferenciácie SCC sme stanovili na základe klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie tumorov hlavy a krku z roku 2017 [5]: grade I (GI, dobre diferencovaný); grade II (GII, stredne diferencovaný); grade III (GIII, zle diferencovaný).

Proteín 16 v tkanive nádoru sme určovali imunohistochemicky. Na imunohistochemické stanovovanie p16 sme použili myšiu monoklonálnu protilátku, klon E6H4<sup>®</sup>, namierená proti ľudskému

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

	Spolu	Ústna dutina	Orofarynx	Hypofarynx	Larynx
<b>N</b>	236 (100 %)	10 (4 %)	120 (51 %)	25 (11 %)	81 (34 %)
muži/ženy	208/28	8/2	103/17	25/0	72/9
vek (roky)	62,5 ± 8,5 (35–88)	60 ± 12 (35–81)	61,5 ± 7 (42–86)	61 ± 8 (47–78)	63 ± 9 (41–88)
<b>Rizikové faktory</b>					
fajčenie, alkohol	170 (72 %)	6 (60 %)	100 (83 %)	13 (52 %)	51 (63 %)
rizikové sexuálne správanie	54 (23 %)	0 (0 %)	54 (45 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
koitarché (roky)	17 ± 2 (13–25)	18 ± 1 (17–19)	16 ± 2,5 (13–20)	18 ± 2 (17–20)	17,5 ± 1,5 (15–25)
<b>Histológia</b>					
grade I	108 (46 %)	7 (70 %)	41 (34 %)	7 (28 %)	53 (66 %)
grade II	78 (33 %)	3 (30 %)	49 (41 %)	6 (24 %)	20 (25 %)
grade III	50 (21 %)	0 (0 %)	30 (25 %)	12 (48 %)	8 (10 %)
p16 pozitivita	47 (20 %)	1 (10 %)	36 (30 %)	3 (12 %)	7 (9 %)
<b>Štádium ochorenia</b>					
štádium I, II	86 (36 %)	5 (50 %)	37 (31 %)	7 (28 %)	37 (46 %)
štádium III, IV	150 (64 %)	5 (50 %)	83 (69 %)	18 (72 %)	44 (64 %)

p16<sup>INK4a</sup> proteínu (Roche). Výsledok sme kvantifikovali percentuálne na základe pozitivity imunohistochemického vyšetrenia pre p16 v bunkách nádoru.

#### Štatistická analýza

Charakteristiku súboru pacientov a sledované dáta sme vyhodnotili pomocou frekvenčnej sumarizácie a deskriptívnej štatistiky (priemer, medián, smerodajná odchýlka, kvartil minima a maxima). Rozdiely medzi sledovanými parametrami sme vyhodnotili použitím testov – Pearsonov  $\chi^2$ -test s Yatesovou koreláciou, Mann-Whitneyho U test, Kruskal-Wallisov test a dvojfaktorová ANOVA s post hoc Duncan testom. Za štatisticky významné sme v rámci všetkých použitých testov považovali hodnoty hladiny významnosti  $p < 0,05$ . Na štatistickú analýzu sme použili program STATISTICA Cz 10.

#### Výsledky

Do súboru bolo zaradených 236 pacientov, ktorým bol novodiagnostikovaný SCC horného aerodigestívneho traktu na ORL oddelení FNŠP F. D. Roosevelta

v Banskej Bystrici v období 1/2016–12/2018. V súbore bolo 208 (88 %) mužov, vek  $62 \pm 8$  rokov a 28 (12 %) žien, vek  $60 \pm 9$  rokov. SCC ústnej dutiny sa zistil v 4 %, orofaryngu v 51 %, hypofaryngu v 11 % a hrtana v 34 %. Charakteristika primárneho tumoru horného aerodigestívneho traktu je uvedená v tab. 1.

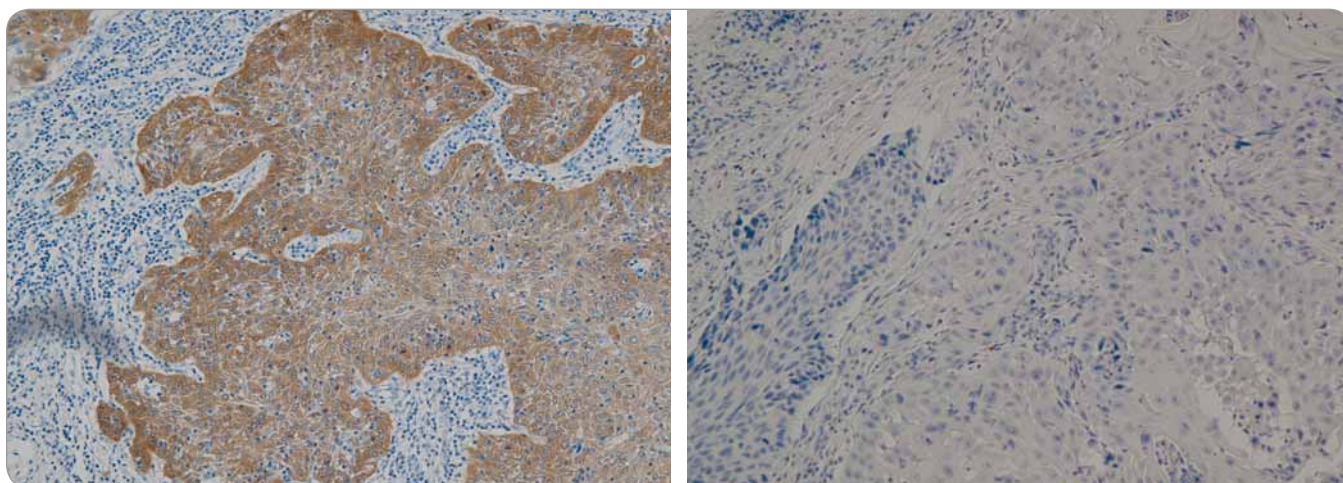
Typické rizikové faktory – fajčenie a pravidelná nadmerná konzumácia alkoholu – boli prítomné u 72 % pacientov, rizikové sexuálne správanie sa vyskytovalo u 23 %. Rizikové faktory boli častejšie prítomné u pacientov s orofaryngeálnym karcinómom (fajčenie, alkohol  $p = 0,007$ , resp. rizikové sexuálne správanie  $p < 0,0001$ ). Vek zahájenia sexuálneho debutu bol  $17 \pm 2$  roky, bez významnejších rozdielov medzi lokalizáciou primárneho tumoru ( $p = 0,266$ ) (tab. 1).

Nádory horného aerodigestívneho traktu sa diagnostikovali v pokročilom štádiu ochorenia (štádium III a IV) u 149 (63 %) pacientov, bez významnejších rozdielov medzi jednotlivými lokalitami ( $p = 0,081$ ) (tab. 1).

Histopatologickým vyšetrením sa častejšie diagnostikovali dobre a stredne diferencované SCC (GI a GII; 46 a 33 %;  $p = 0,003$  a  $p = 0,005$ ). Zle diferencovaný SCC (GIII) sa častejšie detegoval v nádoroch lokalizovaných v hypofaryngu (48 %;  $p = 0,008$ ) a orofaryngu (25 %;  $p = 0,031$ ) (tab. 1).

Na základe imunohistochemického vyšetrenia sme p16 detegovali v 20 % nádorov horného aerodigestívneho traktu, najčastejšie v resektách z orofaryngu (30 %;  $p = 0,018$ ) (tab. 1, obr. 1).

Vzhľadom na nízky počet p16 pozitívnych nádorov v ostatných lokalitách ako aj negatívne rizikové sexuálne správanie sme ďalej sledovali rozdiely medzi p16 pozitívnymi a p16 negatívnymi nádormi iba pre orofaryngeálne SCC (tj. 120 pacientov, p16 pozitivita u 36). V oboch skupinách sa orofaryngeálny SCC vyskytoval častejšie u mužov, avšak v prípade p16 pozitívnych nádorov bol pomer muži : ženy nižší (graf 1). Pacienti s p16 pozitívnym karcinómom boli mladší (p16 pozitívny:  $54 \pm 9$  rokov; p16 negatívny:  $62 \pm 8$  rokov) (graf 2). Rizikové sexuálne správanie priznalo

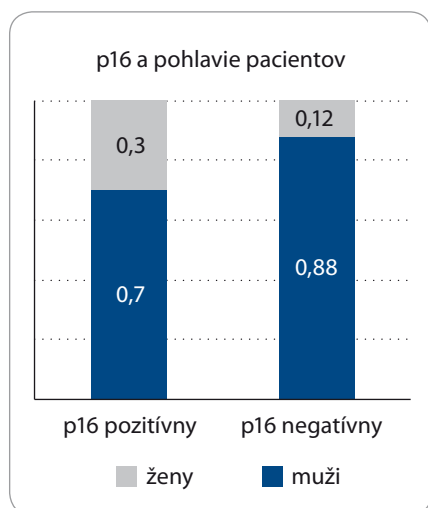


Obr. 1. Imunohistochemický dôkaz p16 pozitívnosti v nádorovej tkanive tonzilárneho SCC (zväčšenie 200x; p16 pozitívne nádorové bunky sa imunohistochemicky farbja nahnedo). Zdroj: archív Martinského bioptického centra, s.r.o., prevádzka Banská Bystrica.

A. P16 pozitívny orofaryngeálny SCC.

B. P16 negatívny orofaryngeálny SCC.

SCC – skvamocelulárny karcinóm

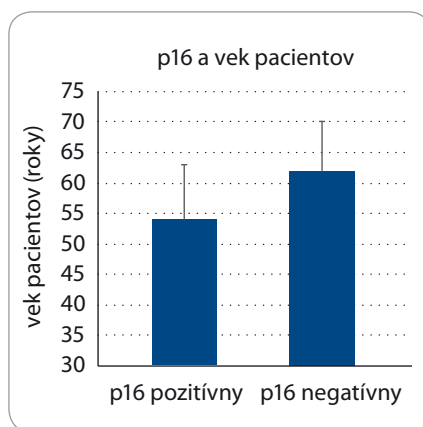


Graf 1. Skvamocelulárny karcinóm orofaryngu – rozdiely medzi p16 pozitívou a pohlavím.

až 94 % pacientov, ktorým bol diagnostikovaný p16 pozitívny orofaryngeálny SCC ( $p < 0,0001$ ). Fajčenie a pravidelná nadmerná konzumácia alkoholu sa zase častejšie vyskytovali u pacientov s p16 negatívnym SCC orofaryngu (90 %;  $p < 0,0001$ ) (graf 3). P16 pozitívne nádory boli častejšie zle diferencované SCC (GIII) (69%;  $p = 0,004$ ) (graf 4). Rozdiely v štádiách ochorenia sme nedetegovali ( $p = 0,733$ ) (graf 5).

### Diskusia

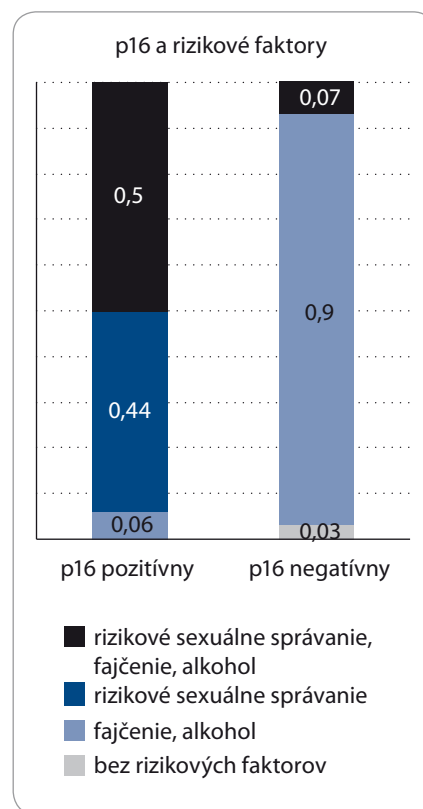
Epidemiológia nádorov horného aerodigestívneho traktu sa v posledných ro-



Graf 2. Skvamocelulárny karcinóm orofaryngu – rozdiely medzi p16 pozitívou a vekom.

koch zmenila. Tieto nádory sú častejšie u mužov, pomer mužov a žien je viac než 3 : 1, ale za posledné desaťročia incidencia všetkých oblastí rakoviny hlavy a krku u žien stúpa, čo úzko súvisí so zvyšujúcou sa konzumáciou tabaku a alkoholu u žien [3]. Aj v našom súbore sa signifikantne častejšie vyskytovali muži (88 %).

Doteraz bol typický ORL onkologický pacient muž vo veku 60 rokov, dlhoročný fajčiar, pravidelný konzument alkoholu, nižšieho vzdelania, často nezamestnaný, slobodný alebo rozvedený [6]. V poslednom období však narastá počet pacientov nefajčiarov, nepravidelných konzumentov alkoholu, vyššieho vzdelania a spoločenského postavenia, ktorým bol



Graf 3. Skvamocelulárny karcinóm orofaryngu – rozdiely medzi p16 pozitívou a rizikovými faktormi.

diagnostikovaný malígnym nádorom hlavy a krku. Vznik karcinómu sa tu pripisuje HPV infekcii. V etiopatogenéze HPV pozitívnych karcinómov hlavy a krku sa uplatňuje predovšetkým typ HPV 16, ktorý sa deteguje u 90–95 % HPV pozi-



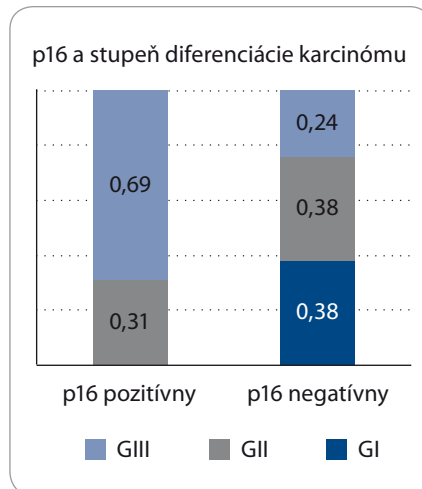
tívnych karcinómov horného aerodigestívneho traktu [3,4,6].

V oblasti hlavy a krku je výskyt HPV asociovaných nádorov najvyšší v orofaryngu, predovšetkým v podnebných mandliach a koreni jazyka. Metaanalýzou štúdií týkajúcich sa európskych krajín (roky 2002–2012) sa zistila celková prevalencia HPV v karcinómoch hlavy a krku 40 %, pričom najvyššia prevalencia bola v karcinómoch tonzily (66,4 %) a bázy jazyka (47,2 %) [7]. Táto skutočnosť sa dáva do súvisu s perzistenciou infekcie v tonzilárnych kryptách, ktoré predstavujú vhodné miesto na replikáciu vírusu. HPV infekcia sa deteguje aj u malého počtu karcinómov dutiny ústnej, hypofaryngu a laryngu, avšak na rozdiel od karcinómov orofaryngu je v neaktívnej forme, preto sa na kancerogenéze pravdepodobne nepodieľa [6,8,9]. Aj v našom súbore sme v porovnaní s ostatnými lokalizáciami horného aerodigestívneho traktu p16 pozitivitu detegovali signifikantne najčastejšie v nádorovom tkanive z orofaryngu (30 %).

HPV asociovaný karcinóm orofaryngu nie je spájaný s fajčením či abúзом alkoholu, ale s rizikovým sexuálnym správaním. Štatisticky významne vyššia incidencia orofaryngeálneho karcinómu bola zistená u osôb s vyšším počtom sexuálnych partnerov (> 26), orálnych sexuálnych partnerov (> 6), ak bol prvý pohlavný styk vo veku < 18 rokov. Sexuálne správanie je teda významný rizikový faktor, no HPV asociovaný karcinóm sa tiež vyskytuje aj u ľudí s konzervatívnejším sexuálnym správaním. Vyšší počet tonzilárneho karcinómu bol zistený napr. u manželov žien s karcinómom krčka maternice [3,4,9].

V sledovanom súbore sme zaznamenali typické rizikové faktory – fajčenie a pravidelnú nadmernú konzumáciu alkoholu u 72 % pacientov so SCC horného aerodigestívneho traktu. Rizikové sexuálne správanie (počet sexuálnych partnerov >15) bolo prítomné iba v skupine pacientov s karcinómom orofaryngu (42 %). Rozdiely vo veku koitarché a lokalizáciou primárneho tumoru sme nezistili.

HPV 16 asociovaný SCC orofaryngu bol častejší u mužov, avšak pomer muži : ženy bol v porovnaní s p16 nega-



**Graf 4. Skvamocelulárny karcinóm orofaryngu – rozdiely medzi p16 pozitívou a stupňom diferenciácie karcinómu.**

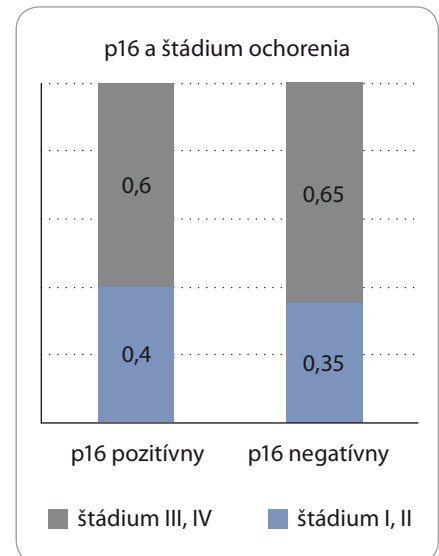
tívnym orofaryngeálnym SCC ako aj ostatnými SCC horného aerodigestívneho traktu nižší. Pacienti s p16 pozitívnym SCC orofaryngu boli tiež signifikantne mladší, rizikové sexuálne správanie priznalo až 94 % z nich. Fajčenie a pravidelná konzumácia alkoholu sa častejšie vyskytovali u pacientov s p16 negatívnym SCC orofaryngu (90 %).

Rozdiely sú aj v histopatologickom náleze – HPV pozitívne SCC sú typicky nízkodiferencované, nekeratinizujúce, často bazaloidného typu. Okrem toho sa u pacientov s HPV pozitívnym SCC často stretávame s objemnou, cystickou MTS na krku a malým primárnym nádorom, kdežto pri HPV negatívnych karcinómoch väčšinou koreluje T a N štádium ochorenia [3].

Aj v našej štúdií boli p16 pozitívne orofaryngeálne SCC častejšie zle diferencované (GIII). Rozdiely v štádiách ochorenia sme nedetegovali.

#### Detekcia HPV v nádore

Od 1. 1. 2018 je HPV status potrebný na určenie TNM štádia orofaryngeálnych karcinómov, preto je v súčasnosti stanovenie HPV v nádorovom tkanive neoddeliteľnou súčasťou histopatologického vyšetrenia [10]. Okrem toho poskytuje dôležitú prognostickú informáciu a je pravdepodobné, že v blízkej budúcnosti bude rozhodovať aj o spôsobe liečby, napr. o použití deintenzifikovanej chemo/rádioterapie. Určenie



**Graf 5. Skvamocelulárny karcinóm orofaryngu – rozdiely medzi p16 pozitívou a štádiom ochorenia.**

HPV statusu sa odporúča aj v rámci manažmentu pacientov s MTS SCC z neznámeho origa do lymfatických uzlín krku. Dôkaz HPV môže efektívne nasmerovať diagnostiku a cieľnú liečbu na oblasť orofaryngu. Aj keď je s HPV infekciou asociovaná aj časť non-orofaryngeálnych SCC hlavy a krku, rutinné HPV testovanie týchto nádorov nie je vzhľadom na nedostatok dôkazov o prognostickej významnosti vyšetrenia v súčasnosti odporúčané [11].

Napriek zjavnému významu a dôležitosti HPV testovania neexistuje všeobecný konsenzus, akú stratégiu a ktoré z viacerých dostupných metód na dôkaz HPV treba použiť. Výber metódy by mal vychádzať zo zistení, že klinicky dobrá prognóza HPV pozitívnych orofaryngeálnych SCC je limitovaná iba na nádory s transkripčne aktívnou HPV infekciou [11–13]. Ideálny test by mal mať vysokú senzitivitu a špecifitu, primeranú cenu a mal by byť dostatočne jednoduchý na rutinné použitie. Jedným z najpraktickejších a najpoužívanejších spôsobov je screeningové imunohistochemické vyšetrenie expresie proteínu p16 [11]. Túto metódu sme zvolili aj v našej štúdií. V súčasnosti sa táto metóda považuje za dostatočnú na stratifikáciu pacientov do HPV pozitívnej/negatívnej skupiny karcinómov orofaryngu. Za pozitívny výsledok sa po-

važuje jadrová a cytoplazmatická expresia  $\geq 70\%$  nádorových buniek [11,14]. Na druhej strane nemožno zabúdať ani na nevýhody imunohistochemickej detekcie p16, predovšetkým nižšiu citlivosť a neschopnosť rozlíšiť jednotlivé kmene HPV. Samotná imunohistochemická expresia p16 sa môže považovať za marker aktívnej HPV infekcie iba v prípade, ak má karcinóm charakteristickú histopatologickú morfológiu. V prípade, že sa jedná o p16 pozitívny karcinóm s variantnou morfológiou alebo v prípade imunohistochemickej negativity v nekeratinizujúcom SCC orofaryngu, je nutné doplniť HPV špecifický test [11].

HPV infekciu v nádorovom tkanive je možné detegovať na základe dôkazu E6/E7 mRNA metódou reverznej transkripcie a polymerázovej reťazovej reakcie. Vysoko senzitívnym vyšetrením je detekcia HPV DNA vyšetrením polymerázovej reťazovej reakcie, stanovenia HPV DNA *in situ* hybridizáciou a najnovšie aj HPV RNA *in situ* hybridizáciou. Ide však o technicky, časovo aj finančne náročnejšie vyšetrenia [11].

## Záver

V súlade s výsledkami iných štúdií aj v našej práci sme dokázali, že infekcia

HPV 16, ktorý patrí medzi tzv. high-risk HPV, má vplyv prioritne na vznik karcinómu orofaryngu. V ostatných lokalizáciách horného aerodigestívneho traktu nemá HPV infekcia vplyv na vznik nádoru a v týchto lokalizáciách je hlavným rizikovým faktorom fajčenie a nadmerné užívanie alkoholu. HPV asociovaný karcinóm orofaryngu nie je spájaný s fajčením ani abúzum alkoholu, ale s rizikovým sexuálnym správaním.

HPV asociované karcinómy orofaryngu predstavujú novú skupinu nádorov, čo odzrkadľuje aj nová TNM klasifikácia (8. vydanie, platná od 1. 1. 2018). Stanovenie HPV v nádorovom tkanive z orofaryngu je neoddeliteľnou súčasťou histopatologického vyšetrenia. Imunohistochemické vyšetrenie expresie proteínu p16 v nádorovom tkanive sa v súčasnosti považuje za dostačujúcu metódu na stratifikáciu pacientov do HPV pozitívnej/negatívnej skupiny karcinómov orofaryngu.

## Literatúra

1. Sehnal B, Podlešák T, Kmoníčková E et al. Anogenitálny HPV infekcie jako potenciální rizikový faktor orofaryngeálního karcinomu. *Klin Onkol* 2018; 31(2): 103–109. doi: 10.14735/amko2018103.
2. Sehnal B, Rozsypal H, Nipčová M et al. Prevalence, incidence, persistence a možnosti prenosu infekce lidským papilomavírem (HPV). *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2017; 66(4): 198–209.
3. Štefanička P. Lidským papilomavírusom asociovaný karcinóm orofaryngu. *Onkologia (Bratisl.)* 2015; 10(3): 189–192.
4. Young D, Xiao CC, Murphy B et al. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol* 2015; 51(8): 727–730. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.03.015.
5. El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR et al. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: WHO Press 2017.
6. Binková H, Horáková Z, Kostřica R et al. Narůstající incidence HPV pozitivních orofaryngeálních karcinomů. *Otorinolaryng a Foniat (Prague)* 2015; 64(4): 205–212.
7. Abogunrin S, DiTanna GL, Keeping S et al. Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2014; 14: 968. doi: 10.1186/1471-2407-14-968.
8. Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol* 2004; 57(5): 449–455. doi: 10.1136/jcp.2003.008656.
9. Partlová S, Bouček J, Kloudová K et al. Imunitní systém u pacientů s nádory hlavy a krku. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 86–94. doi: 10.14735/amko20154586.
10. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH et al. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford: Wiley Blackwell 2017.
11. Švajdler M, Laco J, Ondič O et al. HPV-asociované karcinómy hlavy a krku: Aktualizácia poznatkov a odporúčania pre prax. *Cesk Patol* 2016; 52(3): 130–138.
12. Kašpírková J, Ondič O, Černá K et al. Možnosti průkazu biologicky relevantní papilomavírové infekce u maligních nádorů hlavy a krku v diagnostické patologii. *Cesk Patol* 2013; 49(1): 29–34.
13. Bishop JA, Lewis JS Jr, Rocco JW et al. HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck: An update on testing in routine pathology practice. *Semin Diagn Pathol* 2015; 32(5): 344–351. doi: 10.1053/j.semdp.2015.02.013.
14. Grøn øj Larsen C, Gyldenløve M, Jensen DH et al. Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. *Br J Cancer* 2014; 110(6): 1587–1594. doi: 10.1038/bjc.2014.42.

# Invazívna rino-orbito-cerebrálna forma mukormykózy u detskej pacientky s akútnou leukémiou

## Invasive Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in Pediatric Patient with Acute Leukemia

Bačová E.<sup>1</sup>, Chovanec F.<sup>1</sup>, Makohusová M.<sup>1</sup>, Hederová S.<sup>1</sup>, Mikesková M.<sup>1</sup>, Hrašková A.<sup>1</sup>, Rudinský B.<sup>2</sup>, Plank L.<sup>3</sup>, Volfová P.<sup>4</sup>, Kolenová A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika detskej hematológie a onkológie LF UK a Národný ústav detských chorôb, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup> Neurocentrum, Klinika detskej chirurgie LF UK a Národný ústav detských chorôb, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup> Ústav patologickej anatómie, JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

<sup>4</sup> Centrum molekulárnej biológie a genovej terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

### Súhrn

**Východiská:** Invazívne mykotické infekcie predstavujú život ohrozujúcu komplikáciu liečby imunokompromitovaných pacientov, obzvlášť u hematologických malignít. Mukormykóza je po aspergilovej a kandidovej infekcii tretia najčastejšia príčina invazívnych mykóz. Prvé symptómy sú väčšinou nespecifické, čo môže viesť k oddialeniu diagnózy a liečby. **Cieľ:** Cieľom tejto práce je súhrn literárnych údajov o mukormykóze a prezentácia kazuistiky pacientky s akútnou leukémiou, u ktorej bola diagnostikovaná táto infekcia na Klinike detskej hematológie a onkológie v Bratislave. Retrospektívne boli vyhodnotené rizikové faktory, klinické symptómy, zobrazovacie a laboratórne nálezy a výsledok liečby. **Prípad:** Opisujeme kazuistiku 6-ročnej pacientky s diagnózou akútnej lymfoblastovej leukémie. Počas indukčnej liečby sa u pacientky rozvinula febrilná neutropénia nereagujúca na kombinovanú antibiotickú a podpornú liečbu. U pacientky sa objavila pansinusitída a následná orbitocelulitída. Vyšetrením biologického materiálu sa nám podarilo identifikovať pôvodcu ochorenia – *Rhizopus sp.* Pacientka dostávala kombinovanú antimykotickú liečbu, avšak jej stav progredoval do rozšírenia patologického procesu do centrálnej nervovej sústavy. Podstúpila radikálnu chirurgickú resekciu postihnutého tkaniva. T. č. pokračuje v antimykotickej a onkologickej terapii, pretrváva u nej remisia základného ochorenia a je v dobrom klinickom stave. **Záver:** Mukormykóza je invazívna mykotická infekcia s vysokou morbiditou a mortalitou. K zvládnutiu ochorenia je nevyhnutná včasná diagnostika a skorý začiatok efektívnej terapie, ktorou je kombinácia amfotericínu B a chirurgickej liečby.

### Kľúčové slová

mukormykóza – akútna leukémia – *Rhizopus*

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

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

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

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



**MUDr. Eva Bačová**

Klinika detskej hematológie  
a onkológie

Národný ústav detských chorôb  
a LF UK

Limbová 1

833 40 Bratislava, Slovenská republika

e-mail: bacova.e@gmail.com,

eva.bacova@nudch.eu

Obdržané/Submitted: 5. 2. 2019

Prijaté/Accepted: 9. 2. 2020

doi: 10.14735/amko2020138

## Summary

**Background:** Invasive fungal infections are a life-threatening complication of cancer treatments, especially in hemato-oncological patients. Mucormycosis is the third leading cause of invasive fungal infections after *Aspergillus* and *Candida* infections. The first clinical symptoms are usually non-specific, which can lead to a late diagnosis and delayed therapy. **Purpose:** The objective of this report is to summarize data in the literature about mucormycosis and to present a case report of a patient with acute lymphoblastic leukemia, who developed this infection at our center. Risk factors for the development of mucormycosis, clinical symptoms, radiology, laboratory results, and outcome were retrospectively evaluated. **Case:** We describe a 6-years-old female patient with acute lymphoblastic leukemia. During the induction phase of therapy, the patient developed febrile neutropenia and did not respond to therapy with a combination of antibiotics and supportive treatment. Pansinusitis and orbitocellulitis developed. Examination of the biological material revealed that the etiological agent was a *Rhizopus sp.* The patient was treated with a combination of antimycotic drugs, but the infection disseminated to the central nervous system. She underwent radical surgical resection of the affected tissue. At this time, she is still under treatment with antimycotic and oncology agents, but is in remission of the main diagnosis and in good clinical condition. **Conclusion:** Mucormycosis is an invasive fungal infection with high morbidity and mortality. Early diagnosis and initiation of effective therapy using a combination of amphotericin B administration and surgery are necessary to obtain a favorable outcome.

## Key words

mucormycosis – acute leukemia – *Rhizopus*

## Úvod

Mukormykóza je zriedkavá, život ohrožujúca infekcia s vysokou morbiditou a mortalitou. Vzhľadom na závažnosť tejto komplikácie pri jej výskyte často dochádza k oddialeniu onkologickej liečby.

Mukormycéty patria do rodu *Mucorales*, trieda *Mucormycotina* [1]. Zástupcami tohto rodu sú rozšírené plesne, ktoré môžu byť izolované zo vzduchu, z pôdy, z rozkladajúcich sa rastlín, z ovocia, z obilnín atd. [2]. Väčšina dostupných dát pochádza z publikovaných kazuisť, keďže kvôli zriedkavosti tohto ochorenia je ťažké previesť veľkú randomizovanú štúdiu.

Napriek závažnosti tejto infekcie sú prvotné príznaky obyčajne len nešpecifické, čo môže viesť k oddialeniu diagnózy, a tým aj k neskorému začatiu potrebnej liečby.

Terapia mukormykózy si vyžaduje multimodálny prístup. Liečbou voľby podľa posledných publikovaných odporúčaní zostáva lipozomálny amfotericín B s následnou chirurgickou resekciou postihnutého tkaniva. Jediné nové antimykotikum s účinnosťou proti mukormycétam je isavukonazol, ktorý ale nepreukázal signifikantne vyššiu účinnosť než amfotericín B a posakonazol [3].

K najčastejším vyvolávateľom mukormykózy u nás patrí *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.* a *Lichtheimia spp.* (starší názov *Absidia*) [4–6]. V rozvinutých krajinách je toto ochorenie zriedkavé a najčastejšie postihuje pacientov s prolongova-

nou neutropéniou, hematologickými malignitami a po transplantáciách kostnej drene a solídnych orgánov, naproti tomu v rozvojových krajinách sa vyskytuje pomerne často u pacientov s nekontrolovaným diabetes mellitus a po traume [5,7]. V pediatrickej populácii je za rizikový faktor mukormykózy považovaná tiež prematurita a tiež vek < 12 mesiacov je nezávislým rizikovým faktorom vyššej mortality [7].

Najčastejšia klinická prezentácia je rino-orbito-cerebrálna, pľúcna, kožná a diseminovaná. U pacientov s hematologickými malignitami je najčastejšia pľúcna forma infekcie [8–10].

Úspešná liečba mukormykózy je založená na multimodálnom prístupe, ktorý zahŕňa odstránenie predisponujúcich faktorov (ak je to možné), včasný začiatok efektívnej antimykotickej terapie v optimálnej dávke, kompletnú chirurgickú resekcii postihnutého tkaniva a podpornú liečbu [11–13]. Pre celkovú prognózu pacienta je tiež nevyhnutné zároveň pokračovať v onkologickej liečbe ihneď, ako to jeho klinický stav dovoľuje.

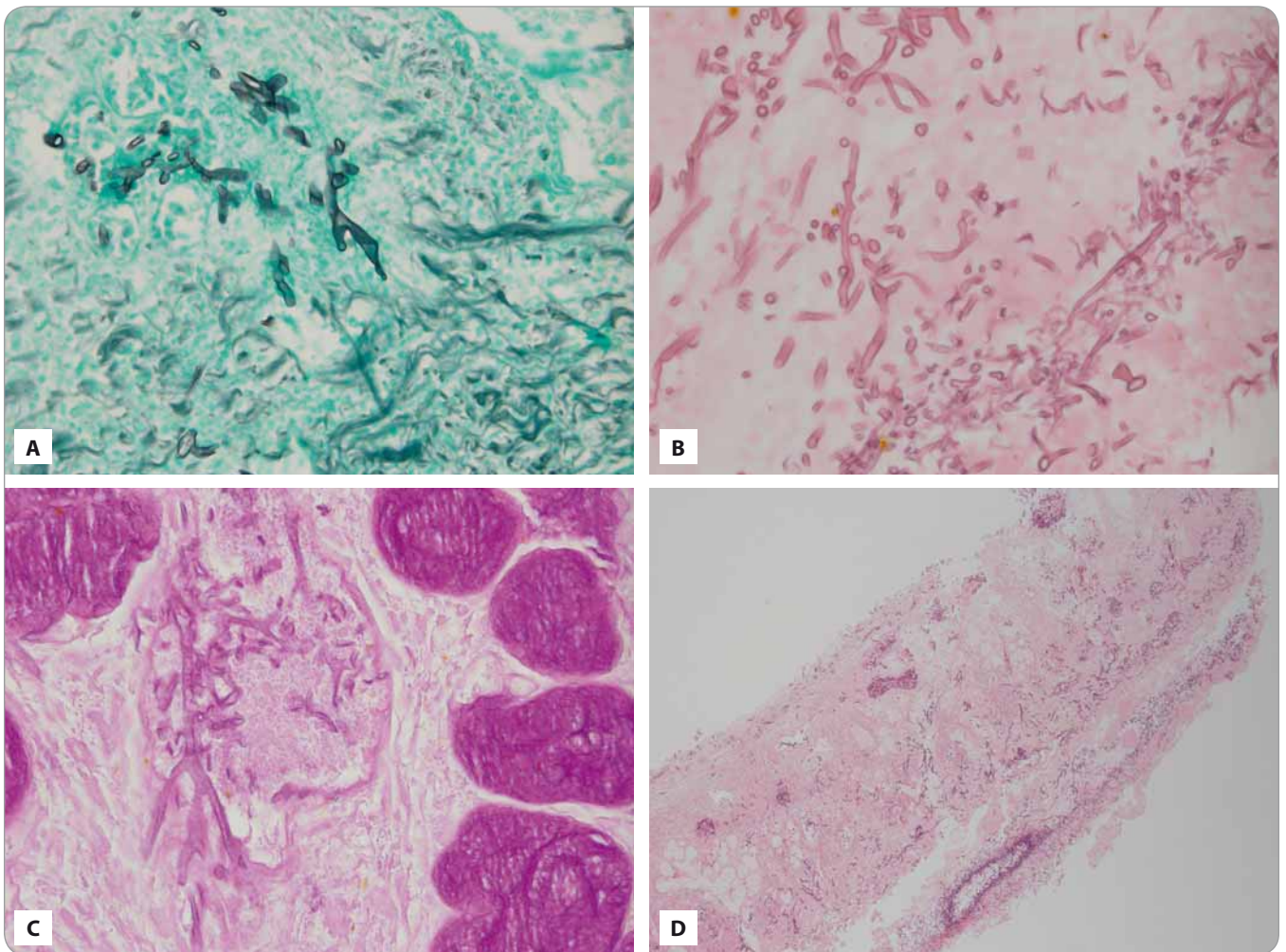
## Kazuistika

Šesťročná pacientka s anamnézou 3 týždne trvajúcich febrilit, bolestivého opuchu ľavého zápästia a chudnutia, bola po vyšetrení obvodným pediatrom odoslaná na Klinikum detskej hematológie a onkológie pre suspektnú hemoblastózu. Pri prijíme bolo dieťa febrilné s prejavmi anemického syndrómu.

Vstupným vyšetrením bola potvrdená anémia, trombocytopenia a mierna hepatosplenomegália. Punkciou kostnej drene sme zistili cytomorfologicky prítomnosť 65 % POX (myeloperoxidáza) negat. blastov a imunofenotypizáciou 30,1 % blastov s fenotypom common B-ALL. Cytogenetickým vyšetrením bola u pacientky zistená hyperdiploidia.

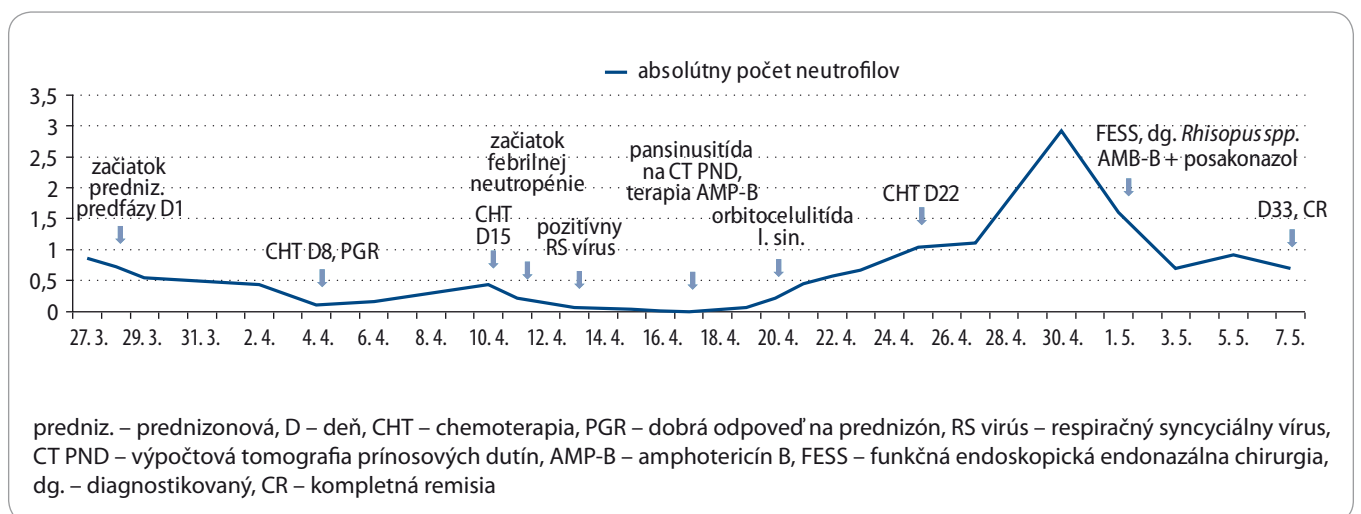
Pacientka následne začala indukčnú chemoterapiu podľa medzinárodného protokolu AIEOP-BFM ALL 2009. Pre iniciálnu prezentáciu febrilnej neutropénie bola liečená dvojkombináciou antibiotík – piperacilín/tazobaktám + amikacín, zároveň dostávala flukonazol, ako antimykotickú profylaxiu. Na deň 15 sa znova objavila febrilita pri pretrvávajúcej neutropénii, bol ordinovaný meropeném, následne sme pre pretrvávanie febrilit pridali tiež amikacín a vankomycín. Vyšetrením hemokultúry bola zistená infekcia *Rothia mucilaginosa*, zároveň sme diagnostikovali z hlbokého nazofaryngeálneho výteru *RS vírus*, do liečby bol pridán ribavirín. Pre zvýraznenie respiračnej symptomatológie a pretrvávanie febrilit sme realizovali HRCT (high resolution computed tomography) pľúc a CT (computed tomography) prínosových dutín, kde bol nález pansinusitídy. Do liečby bol empiricky pridán amfotericín B v dávke 5 mg/kg/deň. Vzhľadom na nejasný otorinolaryngologický (ORL) nález a rozvoj lavostrannej orbitocelulitídy bola realizovaná funkčná endoskopická endonazálna chirurgia (functional endoscopic sinus surgery – FESS) s ná-



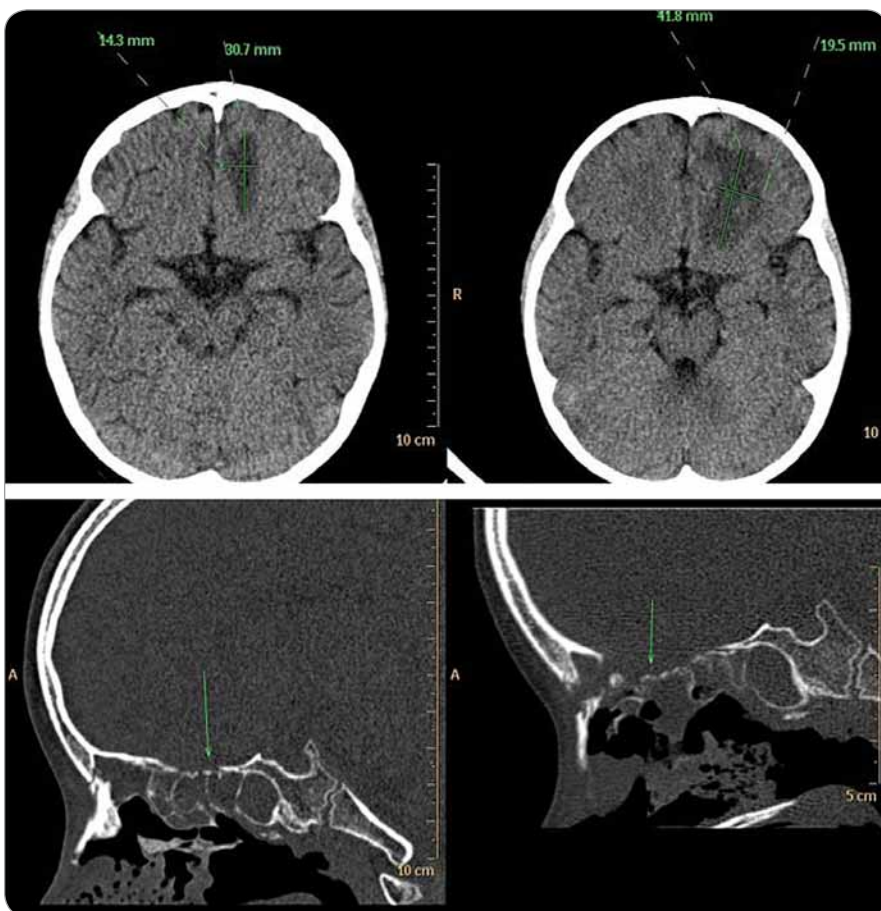


**Obr. 1. Mikroskopický nálež hýf mukoru vo vyšetrenom tkanive z funkčnej endoskopickéj endonazálnej chirurgie.**

- A. Grocottove farbenie 40x.
  - B. Hematoxylín-eozín 40x.
  - C. Periodic acid schiff 40x – hýfy medzi žliazkami sliznice.
  - D. Hematoxylín-eozín 4x.
- (Ústav patologickej anatómie, JLF UK a UN Martin, 2018)



**Obr. 2. Priebeh rozvoja mukormykózy u našej pacientky počas trvania neutropénie v indukcii.**



Obr. 3. Záchyt šírenia známej mykotickej infekcie z prínosových dutín do mozgu a následné šírenie infekcie počas neutropénie, na spodnom obr. – parciálna deštrukcia skeletu etmoidálnej dutiny.

lezom nekrotickej dolnej nosovej mušle a časti etmoidálnej kosti vľavo (obr. 1). Vyšetrením získaného materiálu metódou polymerázovej reťazovej reakcie (polymerase chain reaction – PCR) s následnou HRM (high resolution melting) analýzou sa vo vyšetřovanom tkanive našiel *Rhizopus sp.* Výsledok bol overený metódou real-time PCR špecifickou pre tento druh s potvrdením vysokej fungálnej nálože – 8 552 212 kópií/reakciu [14]. Antimykotickú liečbu amfotericínom B sme po obdržaní výsledku posilnili posakonazolom. U dieťaťa trvala neutropenia 24 dní. Pacientka následne pokračovala v chemoterapii a s 9dňovým posunom ukončila indukciu s dosiahnutím kompletnej remisie na deň 33 (obr. 2). Na začiatku protokolu IB (včasná intenzifikácia) sme realizovali kontrolné CT vyšetrenie prínosových dutín a mozgu, na ktorom bol nález nového ložiska intrakraniálne, v.s. mykotickej infekcie. Vyše-

trenie magnetickou rezonanciou (magnetic resonance imaging – MRI) mozgu potvrdilo šírenie patologického procesu cez spodinu etmoidálnej kosti do frontálneho laloka vľavo per continuitatem (obr. 3). Pre vysoko suspektnú mukormykózu centrálnej nervovej sústavy (CNS) bola posilnená dávka amfotericínu B na 10 mg/kg/deň, zároveň sme pokračovali v liečbe posakonazolom. Pacientka po ukončení protokolu IB absolvovala neurochirurgický výkon a FESS s totálnou resekciou postihnutého tkaniva (obr. 4). Po stabilizácii stavu bol začatý protokol M (konsolidačná fáza liečby), v kostnej dreni pretrvávala remisia základného ochorenia, pacientka bola stratifikovaná ako intermediate risk. Počas protokolu M pacientka prekonala kaválovú pseudomonádovú sepsu s prolongovanými triaškami a nutnosťou extrakcie PAC (Port-a-cath). Bola realizovaná kontrolná FESS s odstránením časti nek-

rotickej nosovej prepážky. Vyšetrením materiálu bolo potvrdené pretrvávajúce mukormykózy, avšak s omnoho nižšou fungálnou náložou (1 127 kópií/reakciu). Antimykotická liečba bola posilnená kaspofungínom. Pacientka ukončila protokol M s redukovanou dávkou metotrexátu vzhľadom na jej rizikovosť. T. č. pokračuje v liečbe leukémie a v antimykotickej liečbe posakonazolom. Kontrolné CT a MRI mozgu sú bez známok recidívy, ORL lekárom je stav hodnotený ako zlepšený, po prekonanej mukormykóze. U pacientky pretrvávajú celková remisia základného ochorenia.

### Diskusia

Mukormykóza je invazívna mykotická infekcia s vysokou morbiditou a mortalitou u pacientov s hematologickými malignitami, obzvlášť s akútnou leukémiou. Riziko tejto infekcie zvyšuje agresívna onkologická liečba a neutropénia v spojení s prolongovaným používaním širokospektrálnych antibiotík, imunosupresívnu liečbou a širším využívaním antimykotickej profylaxie účinnej proti iným mykotickým infekciám [15,16].

**Etiológia aj incidencia** ochorenia sa líšia podľa krajiny výskytu i podľa základnej diagnózy. K najčastejším vyvolávateľom mukormykózy v Európe patrí *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.* a *Lichtheimia spp.* (starší názov *Absidia*), zatiaľ čo napr. v Indii je to *Rhizopus spp.*, *Apophysomyces elegans*, *Apophysomyces variabilis* a *Rhizopus homothallicus* [4–6].

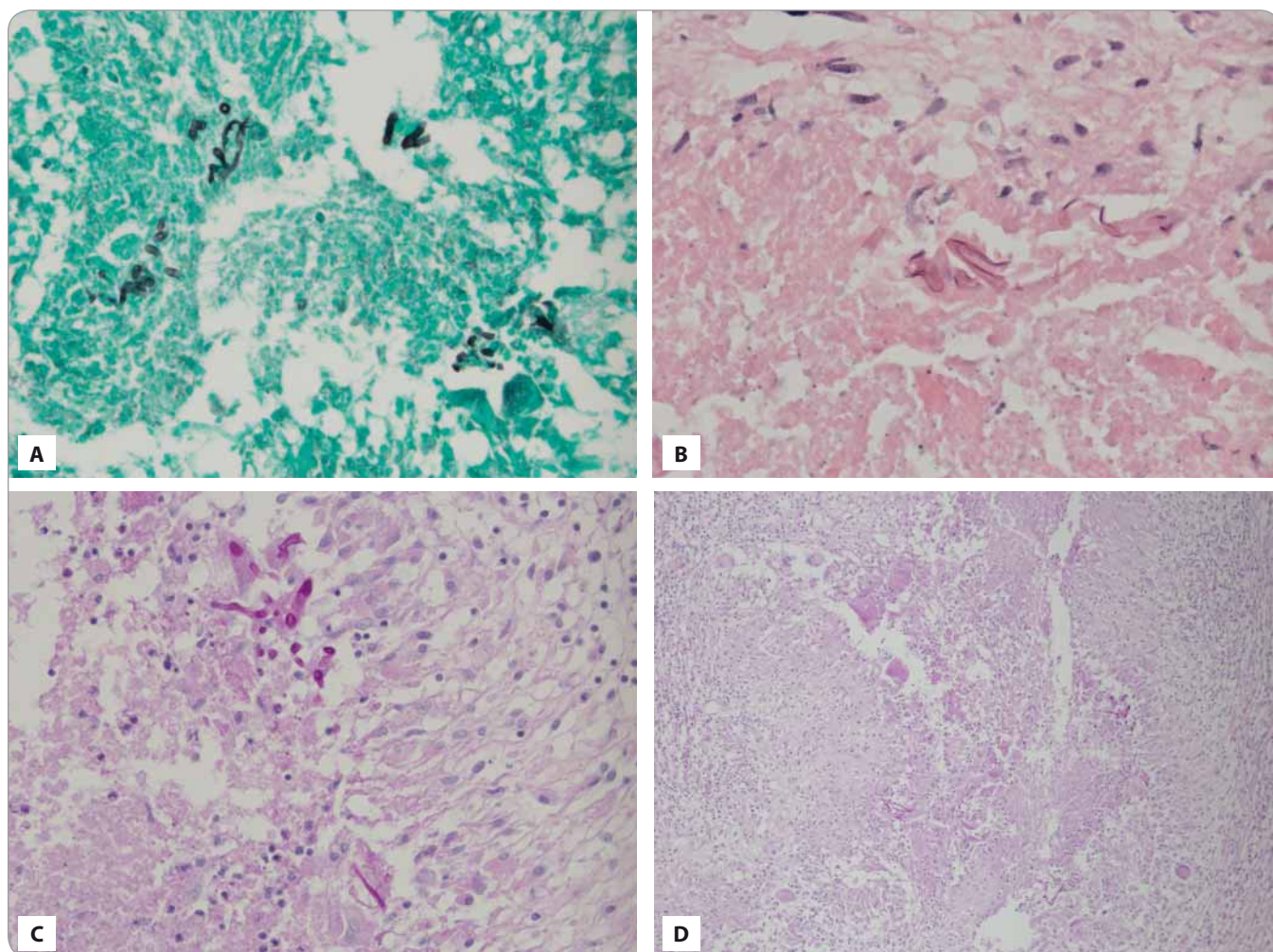
U našej pacientky bol použitím PCR a mikrobiologických metód diagnostikovaný *Rhizopus spp.*

**Prevalencia** v Európe a v USA varíruje podľa rôznych zdrojov od 0,01 do 0,2/100 000 obyvateľov [4,17,18], v rozvojových krajinách je omnoho vyššia, napr. v Indii je to až 14 prípadov/100 000 obyvateľov [5].

Mukormykóza vykazuje i určitú sezónnosť, najviac nových prípadov sa vyskytuje v období august–november. Najčastejšia cesta prenosu je inhalácia spór zo vzduchu alebo ich priama inokulácia do poškodenej kože či sliznice gastrointestinálneho traktu [19].

Najčastejšou lokalitou, kde sa mukormykóza vyskytuje, sú pľúca, mozog, paranasálne sínusy, menej typicky je po-





Obr. 4. Mikroskopický nález hýf mukoru vo vyšetrenom tkanive z CNS – granulomatózny, nekrotizujúci zápal CNS s mykotickými organizmami.

A. Grocottove farbenie 40x.

B. Hematoxylín-eozín 40x.

C. PAS 40x.

D. PAS 10x.

(Ústav patologickej anatómie, JLF UK a UN Martin, 2018)

CNS – centrálna nervová sústava, PAS – periodic acid schiff

stihnutá koža a gastrointestinálny trakt. Bez ohľadu na primárny výskyt môže ochorenie vždy progredovať až do disseminovanej formy [20].

Pacientka z popisovanej kazuistiky mala postihnutie paranazálnych sínusov a došlo u nej k rozšíreniu infekcie do mozgu.

Vzhľadom na rýchlu kinetiku ochorenia (invazivita, rýchla diseminácia) je pre úspešné zvládnutie infekcie kľúčová včasná **diagnostika**, čo býva problematické hlavne pre problémy s extrahovaním patogénov z postihnutých tkanív [21].

**Klinické známky infekcie** sú veľmi nespecifické. Podozrenie na diagnózu zvy-

šuje znalosť rizikových faktorov pacienta a rýchly nástup klinickej manifestácie. U neutropenického pacienta môže byť prvým symptómom pľúcnej mukormykózy pleurálna bolesť, ktorej objavenie sa by ihneď malo viesť k realizácii zobrazovacích vyšetrení a následnému odberu vzorky na vyšetrenie [3]. Na zobrazovacích vyšetreniach zvyšuje podozrenie nález viacpočetných nodulov pľúcneho parenchýmu ( $\geq 10$ ), pleurálnej efúzie a nález haló na obode nodulov na CT [22].

**Priama mikroskopia, histopatológia a kultivácia** sú základnými vyšetřovacími metódami pri suspekcii z mukor-

mykózy [3]. Mikroskopicky vykazujú hýfy mukoru variabilnú šírku (6–25  $\mu\text{m}$ ), sú neseparované alebo len nepatrne separované a majú nepravidelný, pruhovitý vzhľad [23]. Histopatologicky dominuje v postihnutom tkanive zápal s prevahou neutrofilov, u imunokompromitovaných pacientov však nemusí byť prítomný. Naopak u neutropenických pacientov býva prítomná výrazná angioinovázia [24].

K **imunohistochemickému vyšetřeniu** bola vyvinutá myšiacia monoklonálna protilátka – anti-Rhizomucor, ktorá však pre skříženú reakciu nepreukázala dostatočnú špecifickosť [25].

Pri rutinných procedúrach spracúvania získaného tkaniva môže dôjsť k poškodeniu hýf mukoru, a teda negatívne kultivačné vyšetrenie diagnózu mukormykózy nevyklučuje. Nové **molekulárnodiagnostické metódy**, ako *in situ* hybridizácia a PCR, ponúkajú alternatívu, ktorá vedie k presnejšej a skoršej diagnóze, a tým k promptnejšiemu nástupu účinnej terapie [3].

U pacientky z našej kazuistiky bolo vyslovené podozrenie na túto diagnózu na základe klinického obrazu počas indukčnej liečby leukémie, prolongovanej neutropénie, výsledku CT vyšetrenia a ORL nálezu. Dieťa malo potvrdenú infekciu *Rhizopus sp.* histopatologickým vyšetrením materiálu získaného pri FESS a kraniektómii pomocou PCR.

**Terapia** ochorenia vyžaduje multimodálny prístup. Nevyhnutný je najmä včasný začiatok efektívnej antimykotickej liečby v dostatočných dávkach, ktorú by vždy mala nasledovať resekcia postihnutého tkaniva. Chamilos et al dokázali, že oddialenie antimykotickej liečby amfotericínom B u pacientov s hematologickými malignitami o > 5 dní viedlo k takmer dvojnásobne vyššej mortalite v priebehu 12 týždňov (82,9 vs. 48,6 %) [26].

Huby z rodu *Mucorales* sú rezistentné na väčšinu bežných antimykotík, vrátane vorikonazolu. Podľa posledných doporučení ECIL-6 z roku 2016, ako aj podľa doporučení ESCMID/ECMM, zostáva prvotnou liečbou voľby lipozomálny amfotericín B [11,12]. Odporúčaná dávka amfotericínu B je 5 mg/kg/deň, pri infekcii CNS je to až 10 mg/kg/deň. Vzhľadom na stále vysokú mortalitu sa v rámci štúdií tiež skúša použitie amfotericínu B v dávke 10 mg/kg/deň v úvode liečby u všetkých pacientov [27].

Odporúčania ohľadom použitia posakonazolu v liečbe mukoru sa rôznia. Zatiaľ čo podľa ECIL-6 je vhodný ako druhotínová a udržiavacia liečba, podľa ESCMID/ECMM je v dávke 4 × 200 mg vhodný aj ako prvotínová terapia [3].

Kombinovaná antimykotická liečba sa neodporúča v 1. línii, avšak existujú dáta, kde kombinácia amfotericínu B s kaspofungínom alebo posakonazolom u pacientov s rino-orbito-cerebrálnou formou mukoru preukázala bene-

fit v prežívaní oproti skupine pacientov s monoterapiou amfotericínom B [28,29].

Chirurgická resekcia by mala nasledovať po úvodnej antimykotickej liečbe všade tam, kde je to možné. Odstránené by malo byť nielen samotné nekrotické ložisko, ale tiež čo najväčšia časť okolitého, zdravo vyzerajúceho tkaniva, pre vysokú rýchlosť šírenia hýf mukoru [3].

Niektoré predklinické a *in vitro* dáta ukazujú, že faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov a interferón- $\gamma$  by mohli zvýšiť imunitnú odpoveď proti mukormykóze [30,31]. Novým testovaným liekom je VT-1161, inhibitor so selektívnou aktivitou proti fungálnemu CYP51, ktorý *in vitro* preukázal zlepšenie prežívania neutropenických myši s infekciou *Rhizopus oryzae*. K jeho schváleniu sú potrebné ďalšie štúdie [32].

U našej pacientky bola empiricky ordinovaná antimykotická liečba amfotericínom B, ktorého dávka bola po potvrdení postihnutia CNS zvýšená na 10 mg/kg/deň. Liečba bola vzhľadom na rizikovosť posilnená pridaním posakonazolu a kaspofungínu. Nasledovala kraniektómia a resekcia ložiska vo frontálnom laloku.

Pre úspešný výsledok terapie je nevyhnutné zároveň s antimykotickou liečbou aj pokračovanie v onkologickej terapii, a to obzvlášť pred dosiahnutím kompletnej remisie. Naša pacientka s nevyhnutnými prestávkami pokračuje v liečbe leukémie podľa protokolu AIEOP-BFM ALL 2009, pretrváva u nej celková remisia leukémie a je v dobrom klinickom stave.

## Záver

Záverom je potrebné zdôrazniť, že k zvládnutiu mukormykózy u pacientov s hematologickými malignitami je nevyhnutná skorá diagnostika a včasný začiatok efektívnej terapie, ktorou je kombinácia amfotericínu B v dostatočnej dávke a chirurgického odstránenia postihnutého ložiska. Práve preto je potrebné na túto diagnózu myslieť a včas začať potrebné diagnostické a liečebné postupy. Pre pacienta je zároveň nevyhnutné konkomitantné podávanie antimykotickej a onkologickej liečby ihneď, ako to jeho celkový stav dovoľuje.

## Literatúra

- Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF et al. A higher level phylogenetic classification of the Fungi Mycol Res 2007; 111(5): 509–547. doi: 10.1016/j.mycres.2007.03.004.
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005; 41(5): 634–653. doi: 10.1086/432579.
- Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. Med Mycol 2018; 56 (Suppl1): S93–S101. doi: 10.1093/mmy/myx101.
- Petrikos G, Skiada A, Lortholary O et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. Clin Infect Dis 2012; 54 (Suppl 1): S23–S34. doi: 10.1093/cid/cir866.
- Chakrabarti A, Singh R. Mucormycosis in India: unique features. Mycoses 2014; 57 (Suppl 3): 85–90. doi: 10.1111/myc.12243.
- Chander J, Stchigel AM, Alastruey-Izquierdo A et al. Fungal necrotizing fasciitis, an emerging infectious disease caused by Apophysomyces (Mucorales). Rev Iberoam Micol 2015; 32(2): 93–98. doi: 10.1016/j.riam.2014.06.005.
- Pana ZD, Seidel D, Skiada A et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiological study in European and non-European countries based on two registries. BMC Infectious Diseases 2016; 16(1): 667. doi: 10.1186/s12879-016-2005-1.
- Skiada A, Pagano L, Groll A et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. Clin Microbiol Infect 2011; 17(12): 1859–1867. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x.
- Jeong W, Keighley C, Chen S et al. The epidemiology, management and outcomes of invasive mucormycosis in the 21st century: a systematic review. [online]. Available from: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=51958](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=51958).
- Klimko N, Khostelidi S, Volkova A et al. Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. Mycoses 2014; 57 (Suppl 3): 91–96. doi: 10.1111/myc.12247.
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017; 102(3): 433–444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.
- Cornely OA, Arkan-Akdagli S, Danaoui E et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl 3): 5–26. doi: 10.1111/1469-0691.12371.
- Katragkou A, Walsh TJ, Roidis E. Why is mucormycosis more difficult to cure than more common mycoses? Clin Microbiol Infect 2014 (Suppl 6); 20: 74–81. doi: 10.1111/1469-0691.12466.
- Lengerova M, Racil Z, Hrnčirova K et al. Rapid detection and identification of mucormycetes in bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients with pulmonary infiltrates by use of high-resolution melt analysis. J Clin Microbiol 2014; 52(8): 2824–2828. doi: 10.1128/JCM.00637-14.
- Funada H, Matsuda T. Pulmonary mucormycosis in a hematology ward. Intern Med 1996; 35(7): 540–544. doi: 10.2169/internalmedicine.35.540.
- Imhof A, Balajee SA, Fredericks DN et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. Clin Infect Dis 2004; 39(5): 743–746. doi: 10.1086/423274.
- Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997–2006. Emerg Infect Dis 2009; 15(9): 1395–1401. doi: 10.3201/eid1509.090334.
- Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Fran-



- cisco Bay area, 1992–1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis* 1998; 27(5): 1138–1147.
19. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30(1): 143–163. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.011.
20. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the settings of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 423–427. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.423.
21. Pagano L, Offidani M, Fianchi L et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004; 89(2): 207–214.
22. Legouge C, Caillot D, Chrétien ML et al. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? *Clin Infect Dis* 2014; 58(5): 672–678. doi: 10.1093/cid/cit929.
23. Lass-Flörl C. Zygomycosis: conventional laboratory diagnosis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 5 (Suppl 5): 60–65. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02999.x.
24. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(3): 556–569. doi: 10.1128/CMR.18.3.556-569.2005.
25. Lackner M, Caramalho R, Lass-Flörl C. Laboratory diagnosis of mucormycosis: current status and future perspectives. *Future Microbiol* 2014; 9(5): 683–695. doi: 10.2217/fmb.14.23.
26. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47(4): 503–509. doi: 10.1086/590004.
27. Lanternier F, Poiree S, Elie C et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-Amb) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(11): 3116–3123. doi: 10.1093/jac/dkv236.
28. Kyvernitakis A, Torres HA, Chamilos G et al. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with hematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(9): e1–e8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.029.
29. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 364–371. doi: 10.1086/589857.
30. Gil-Lamaignere C, Simitsopoulou M, Roilides E et al. Interferon- gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augment the activity of polymorphonuclear leukocytes against medically important zygomycetes. *J Infect Dis* 2005; 191(7): 1180–1187. doi: 10.1086/428503.
31. Roilides E, Antachopoulos C, Simitsopoulou M. Pathogenesis and host defence against Mucorales: the role of cytokines and interaction with antifungal drugs. *Mycoses* 2014; 57 (Suppl 3): 40–47. doi: 10.1111/myc.12236.
32. Gebremariam T, Alkhazraji S, Lin Lin et al. Prophylactic treatment with VT-1161 protects immunosuppressed mice from *Rhizopus arrhizus* var. *arrhizus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(9): e00390–e0039017. doi: 10.1128/AAC.00390-17.

Společnost Merck Sharp & Dohme s.r.o. podpořila publikaci  
tohoto čísla časopisu *Klinická onkologie*.

# Využití indocyaninové zeleně k peroperační diagnostice zdroje chylózního ascitu a autologního tkáňového lepidla (Vivostat) k jeho ošetření

## The Use of Indocyanin Green for Peroperative Diagnostic of Chylous Ascites and Autologous Tissue Glue (Vivostat) for the Treatment

Zetelová A.<sup>1</sup>, Rovný I.<sup>1</sup>, Kala Z.<sup>1</sup>, Moravčík P.<sup>1</sup>, Minář L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Gynekologická klinika FN Brno

### Souhrn

**Východiska:** Chylózní ascites neboli chyloperitoneum může vzniknout peroperačním poraněním lymfatických cest, lymfa je následně kumulována v dutině břišní. Incidence chylózního ascitu se liší podle typu operace a rozsahu lymfadenektomie. První volbou léčby je konzervativní postup – totální parenterální výživa nebo event. přísná nízkotučná dieta. Pokud tento postup selže, je indikována operační revize. Ta je však často obtížná pro pooperačně změněný terén a chronickou přítomnost patologického sekretu v dutině břišní. V identifikaci zdroje lymfy může pomoci aplikace tukové emulze nebo indocyaninové zeleně (indocyanin green – ICG) do oblasti drenáže lymfatických cest. ICG se v dnešní době využívá v různých klinických indikacích, např. k hodnocení jaterních funkcí, k angiografii v očním lékařství, ke stanovení prokrvení tkání, prokrvení štěpů v plastické chirurgii, hledání spádových lymfatických uzlin při onkologických výkonech. Výhodou ICG lymfografie je možnost pozorování místa leaku v reálném čase přímo na operačním sále. **Případ:** Polymorbidní 66letá pacientka po radikální onkogynekologické operaci s aortopelvicovou lymfadenektomií se pooperačně komplikovala perzistentním, vysokoobjemovým chylózním ascitem nereagujícím na konzervativní léčbu. Provedli jsme tedy operační revizi dutiny břišní a úspěšně ošetření zdroje chylózního leaku za pomoci ICG peroperační lymfografie a s následnou aplikací autologního tkáňového lepidla Vivostat na oblast ošetřené léze. **Závěr:** Vysokoobjemový refrakterní chylózní ascites je méně častá pooperační komplikace s významným dopadem na kvalitu života, nutriční stav nemocného i další prognózu pacienta. Léčba je přísně individuální. První volbou by měl být konzervativní postup. Tam, kde selže, je indikována obtížná operační revize. V dnešní době však chirurgovi mohou pomoci moderní technologie, jako je např. fluorescenčně navigovaná chirurgie či ošetření zdroje autologními tkáňovými lepidly.

### Klíčová slova

chylózní ascites – chyloperitoneum – lymfatický systém – lymfangiografie – lymforea – indocyaninová zeleň – Vivostat

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Supported by MH CR – DRO (FNBr, 65269705).

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. Andrea Zetelová

Chirurgická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: zetelova.andrea@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 1. 2019

Přijato/Accepted: 31. 12. 2019

doi: 10.14735/amko2020145

## Summary

**Background:** Chylous ascites or chyloperitoneum can be caused by peroperative injury of the lymphatic pathways; the lymph is accumulated in the abdominal cavity. The incidence of chylous ascites varies according to the type of surgery and the extent of the lymphadenectomy. The first choice of treatment is a conservative procedure – total parenteral nutrition or a strict low-fat diet. If this fails, a surgical revision is indicated. However, this is often difficult due to postoperatively altered terrain and the chronic presence of pathological secretion in the abdominal cavity. The application of a fat emulsion or indocyanine green (ICG) to the lymphatic drainage area may help identify the lymph source. Nowadays, ICG is used in various clinical indications, e. g. evaluation of liver function, angiography in ophthalmology, assessment of blood supply to the tissues, search for lymph nodes in oncological surgeries. The advantage of ICG lymphography is the possibility of observing the source of the leak in real time directly during surgical revision. **Case report:** A polymorbid 66-year-old patient after radical oncogynaecological surgery with aortopelvic lymphadenectomy was postoperatively complicated by persistent, high-volume chylous ascites, not responding to conservative treatment. Therefore, we performed surgical revision of the abdominal cavity and successful treatment of the leak source using ICG peroperative lymphography and subsequent application of Vivostat autologous tissue glue to this area. **Conclusion:** High-volume consistent chylous ascites is not a frequent postoperative complication but it has a significant impact on the quality of life, nutritional status of the patient and further patient prognosis. The treatment is strictly individual. The first choice should be a conservative approach. Where that fails, a difficult surgical revision is indicated. Today, however, the surgeon can be helped by modern technologies such as fluorescent navigated surgery or treatment of the source with autologous tissue adhesives.

## Key words

chylous ascites – chyloperitoneum – lymphatic system – lymphangiography – lymphorrhea – indocyanin green – Vivostat

## Úvod

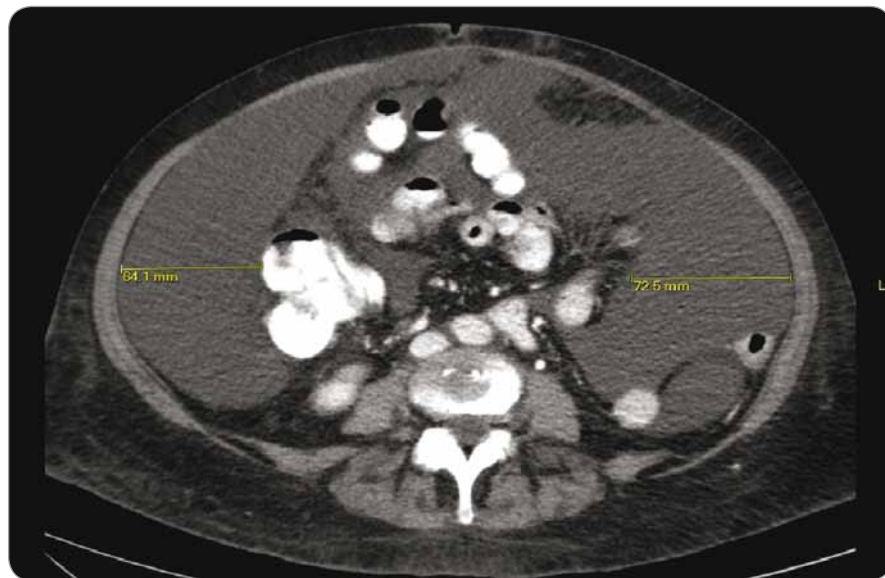
Chylózní ascites (ChA) neboli chyloperitoneum může být pooperační komplikací především po rozsáhlých operačních výkonech, při kterých je prováděna systematická lymfadenektomie nebo resekční výkon v aortokavální a ilické oblasti. Počet těchto komplikací narůstá v souvislosti se stále častějšími radikálními resekčními operacemi při maligních onemocněních se systematickou lymfadenektomií [1,2]. Pooperační ChA je komplikace, která významně prodlužuje dobu hospitalizace a náklady na léčbu, snižuje kvalitu života, způsobuje dehydrataci,

imunodeficit s lymfocytopenií pro ztrátu lymfocytů i imunoglobulinů lymfou a malnutrici s následným zhoršeným hojením a oddalováním adjuvantní onkologické terapie. V důsledku těchto komplikací může významným způsobem zhoršit prognózu základního maligního onemocnění, pro kterou byla primární operace indikována [1,3,4]. Léčba ChA je zpravidla konzervativní. Pokud selže, je indikována operační revize. Detekovat místo poranění lymfatických cest je během operační revize ale velmi obtížné pro pooperační otok, srůsty a zánětlivě změněný terén. Jednou z možností, jak

dané místo peroperačně lokalizovat, je využití fluorescenční látky zvané indocyaninová zeleň (indocyanin green – ICG), která se recentně používá např. k objektivizaci tkáňového prokrvení nebo lymfografií [5].

## Kazuistika

Polymorbidní 66letá pacientka byla pro karcinom endometria indikována v srpnu 2017 k radikální vaginální hysterektomii s oboustrannou adnexektomií, apendektomií a aortopelvicou lymfadenektomií. Histologicky byl potvrzen invazivní endometroidní karcinom děložního těla GII, T1bN0, s odebráním celkem 54 lymfatických uzlin. Necelý měsíc po operaci narůstal objem břicha a pacientka si stěžovala na tlakové bolesti, nechutenství a nauzeu. Ultrazvukovým vyšetřením byla potvrzena volná tekutina v břišní dutině. Při paracentéze měla sekrece mléčný vzhled, obsahovala 3,8 mmol/l triglyceridů (TG), 1,3 mmol/l cholesterolu a cytologicky byla bez nálezu onkologicky suspektních elementů. Potvrdili jsme tak diagnózu ChA, který dosahoval až 8 l za týden. Byla zavedena konzervativní terapie a opakované odlehčující paracentézy pro silný břišní dyskomfort, zvracení, dušnost a nucení na močení. Doplnili jsme výpočetní tomografii (computed tomography – CT) břicha (obr. 1) a lymfoscintigrafii, která potvrdila únik lymfy z oblasti levé pánevní cesty. Pro neustupující ChA byla

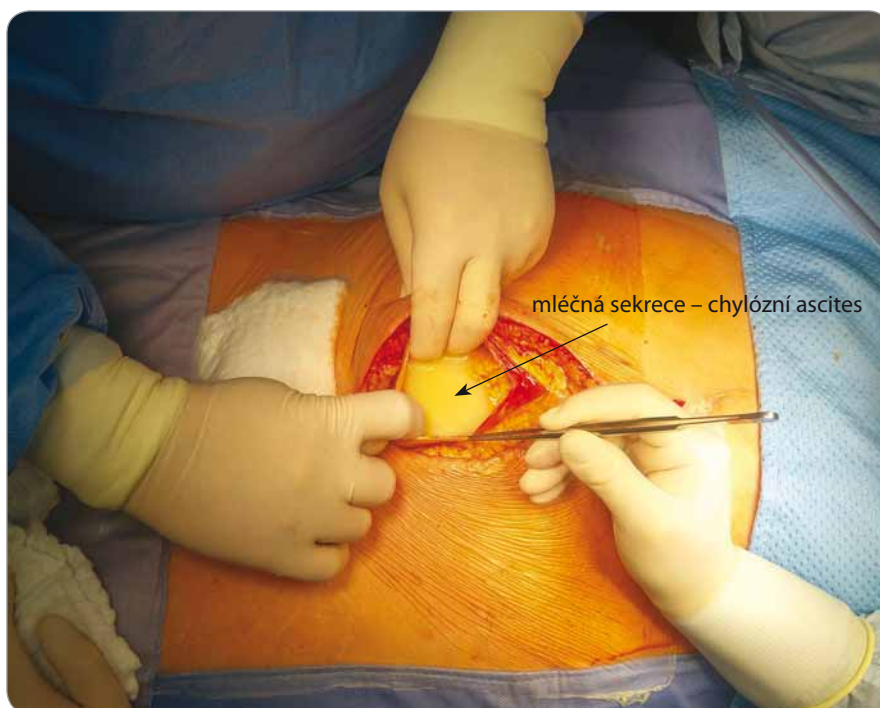


Obr. 1. CT břicha – patrné lemy ascitu > 6 cm.

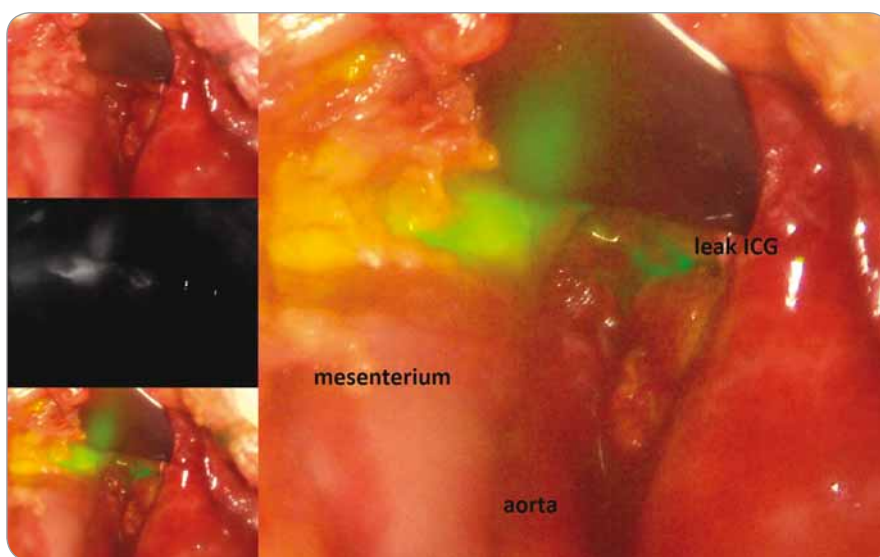
indikována i radiační terapie dutiny břišní. Z důvodu selhání konzervativní terapie, perzistujícího velkoobjemového ChA, horšení celkového stavu a progresi malnutrice byla na začátku ledna 2018 indikována operace. Pacientka podepsala informovaný souhlas s operací. Na našem pracovišti jsme zrevidovali dutinu břišní s kompletní adheziozou tenkého střeva pro četné srůsty, deliberací aortokavální oblasti a ilických svazků, kde bylo očekáváno místo chylózního leaku. Peroperačně jsme evakovali > 2,5 l ChA (obr. 2). Oblast patologické extravazace chylu jsme našli při levé straně aorty, ale nebyl patrný konkrétní zdroj. Nejprve jsme stimulovali sekreci podáním tukové emulze (Intralipid® 20% 100 ml, Fresenius Kabi) do nazogastrické sondy. Chylózní leak se zvětšil, ale nedošlo k upřesnění místa sekrece. Proto jsme přistoupili k aplikaci ICG (Verdye® 2 ml, Diagnostic green) do oblasti mezenteria a za pomoci ICG kamery (Novadaq Pinpoint®) jsme pozorovali postup ICG směrem k radixu mezenteria a následně leak ICG z oblasti při levé hraně aorty proximálně, pod levou renální žílou (obr. 3). Cílenou preparací této oblasti jsme identifikovali lumen silné lymfatické cévy a ošetřili jsme ji klipem, chylózní sekrece ustala. Následně jsme místo leaku a okolí pojistili aplikací autologního tkáňového lepidla Vivostat PRF® s krevními destičkami. Na závěr operace jsme zopakovali podání tukové emulze, ta již nevedla k patrnému chylóznímu leaku. V pooperačním období postupně klesly odpady do břišních drénů, odběrem na TG byla vyloučena chylózní sekrece a drény byly extrahovány 7. pooperační den. Pacientka byla postupně zatížena stravou a propuštěna 13. pooperační den. Na ambulantních kontrolách udávala zprvu občasně nechutenství k masu, které se postupně upravilo, jinak byla bez potíží i váhového úbytku. Břicho bylo klidné, nutriční parametry se upravily do normy a na kontrolních ultrazvukových vyšetřeních byl popsán malý ascites stacionárního množství.

### Diskuze

Při poranění lymfatických cest se v dutině břišní kumuluje exsudativní ascites, který se dělí podle místa postižení na



Obr. 2. Foto z operace – otevření dutiny břišní a patrná mléčná sekrece, tzv. chylózní ascites neboli chyloperitoneum.



Obr. 3. Foto z operace – lokalizace lymfatického leaku pomocí ICG. ICG – indocyaninová zeleň

lymfatický a chylózní. ChA obsahuje vysoké množství cholesterolu a TG s dlouhým řetězcem v chylomikronech vstřebaných v gastrointestinálním traktu, proto má mléčný charakter [3,6,7]. Pooperační ChA je definován jako nahromadění chylu v dutině břišní a je výsledkem poranění lymfatických cest proximálně od cisterna chyli (v oblasti L1–2) během

operace, nejčastěji přímo cisterny chyli nebo jejích větví, nebo je výsledkem ztráty adekvátní lymfatické drenáže extenzivní lymfadenektomií a hromadění lymfy v distálních lymfatických cestách [1,3,8]. Mezi další příčiny řadíme radiační terapii na oblast dutiny břišní a malé pánve s následnou incidencí ChA přibližně kolem 3 % [1,9]. Diagnóza je ur-



čena především na podkladě klinických známek, biochemické a cytologické analýzy ascitu. Po operaci se v drénech, a to hlavně po zátěži stravou, objeví sekrece mléčného charakteru, která obsahuje vysoké množství TG. Dle recentních publikací je hladina vyšší než 187 mg/dl (2,13 mmol/l), alternativou je rozmezí 148–246 mg/dl, se senzitivitou a specificitou nad 95 % [10]. Nicméně množství TG v lymfě je závislé na nutričním stavu a pacienti s malnutricí mohou mít nižší hodnotu v krvi i lymfě, a je tedy lepší porovnat hladinu TG v krvi s hladinou v drénech. (Naše pacientka měla i přes malnutrici TG 3,8 mmol/l.) Pomocí elektroforézy je také možné identifikovat chylomikrony [2,11]. Dále bývá patrná distenze břicha, která během několika týdnů narůstá, a ne vždy je bolestivá. Mohou být přítomny i příznaky zvýšeného nitrobřišního tlaku – nauzea, zvracení, nechutenství, úbytek váhy, únava, dyspnoe. Po gynekologické operaci může být pozorován odchod mléčné sekrece pochvou především v případech, kdy není do dutiny břišní zaveden břišní drén nebo je časně extrahován [2,9,12]. Dle některých autorů se za ChA považuje množství sekrece až od 200 ml/den [1,3,8]. Van der Gaag et al dělí ChA do tří skupin podle závažnosti – A, B a C, kdy stupeň B a C jsou klinicky signifikantní. Uvádí, že ChA u pacientů po pankreatikoduodenektomii mění management pooperační terapie až při množství > 275 ml/den a nižší produkci nazývá chyloformní sekrecí [3]. Mezi zobrazovací vyšetření patří CT břicha k lokalizaci akumulace intraperitoneální tekutiny, ale vyšetření CT není z důvodu stejné denzity schopné rozlišovat mezi ChA a ascitem [2,13]. K diagnostice místa leaku je možné provedení lymfografie, která je úspěšná v 64–86 %, nebo lymfoscintigrafie (<sup>99</sup>Tc sulfid koloid s dextranem nebo albuminem) [2,14].

Incidence ChA se liší podle typu operace a rozsahu lymfadenektomie, je ovlivněna i rozdílnou definicí u jednotlivých autorů. Udává se od 1 do 9 % po radikálních onkogynekologických výkonech s pánevní a paraaortální lymfadenektomií [1,12,15], od 1 do 6,6 % po kolorektálních operacích, od 1 do 11 % po operacích pankreatu, četná je po opera-

cích abdominální aorty atd. [1,3,9,12,13]. Jsou uváděny četné rizikové faktory – rozsáhlejší resekce a vyšší počet odebraných lymfatických uzlin, manipulace v paraaortální oblasti, invaze tumoru do retroperitonea, konkomitantní cévní resekce, chronická pankreatitida, operace po neoadjuvantní chemoterapii, ženské pohlaví [1,3,16]. Solmaz et al statisticky potvrdili, že rizikovým faktorem je odběr > 14 lymfatických paraaortálních uzlin [9]. Z hlediska rozvoje ChA považují i další autoři paraaortální lymfadenektomii za rizikovější než pelvickou lymfadenektomii [12,15].

První volbou léčby by měl být konzervativní postup, dle některých autorů je však časná chirurgická intervence dobrou alternativou, protože konzervativní léčba může trvat i několik týdnů [9,16]. Konzervativní léčbou je kombinace přísné nízkotučné diety s parenterální výživou, nebo totální parenterální výživa (TPV). Eventuálně může být do medikace přidán octreotid/somatostatin [5,9,17]. Nízkotučná dieta má vysoký obsah proteinů a obsahuje TG pouze středně dlouhého řetězce, které jsou absorbovány přímo ze střeva a transportovány do jater jako glycerol a volné mastné kyseliny, redukuje produkci a tok chylu [2]. Na konzervativní léčbě je některými autory doporučeno vyčkat 4–8 týdnů a je úspěšná téměř ve 100 % případů, především při léčbě TPV, která snižuje produkci lymfy a koriguje nutriční deficit [1,2,4,7–9,12,14]. Paracentéza se provádí pouze u pacientů s významným břišním dyskomfortem a dyspnoí, tam kde není břišní drén přítomen. Cílem je úleva od symptomů, ale měla by vždy být použita v kombinaci s další konzervativní léčbou [2,9,18]. Další alternativou může být radiační terapie dutiny břišní nízkými dávkami, která může vést k jizvení a fibrotizaci v místě lymfatické píštěle. Udávané jsou dávky 1 Gy za den na paraaortální oblast, v celkové dávce 8–10 Gy [4,19]. Na toto téma bylo publikováno pouze pár článků, většinou kazuistik. (U naší pacientky však konzervativní léčba vč. radioterapie dutiny břišní vedla pouze k mírnému snížení ChA.) K intervenční radiologické metodě patří např. lymfografie s podáním lipiodolu jako tzv. terapeutické lymfografie. Li-

piodol vyvolá v místě leaku zánětlivou reakci okolní tkáně [20].

K chirurgické terapii patří ligace nebo klipáž lymfatických cest a přímo místa leaku, ale i implantace peritoneovenózního shuntu a lymfaticovenózní anastomóza. Indikací k chirurgické léčbě je dle některých autorů chylózní leak > 1 l/den po > 5 dní nebo perzistující leak po > 2 týdny i přes konzervativní léčbu [2,14]. Jiní autoři doporučují vyčkat na konzervativní léčbě 4–8 týdnů [1]. Během operace může být obtížné lokalizovat místo leaku pro otok, zánětlivé či pooperační změny po předchozí operaci. Jednou z možností vizualizace je akcentace lymforey perorální aplikací tukové emulze [8]. Nebo je možné využít peroperační fluorescenční lymfografie pomocí ICG [21,22,25–27]. ICG je fluorescenční látka, která dobře prochází lymfatickými cestami a váže se na lipoproteiny v krvi. Využívá se běžně v jiných indikacích, např. k hodnocení jaterních funkcí, k angiografii v očním lékařství, ke stanovení prokrvení tkání, hledání spádových lymfatických uzlin [23,24,28]. Neměla by být použita u pacientů s alergií na jod. Nežádoucí účinky se vyskytují velmi zřídka [16]. ICG po excitaci infračerveným zářením emituje fluorescenční záření o vlnové délce přibližně 800–830 nm, a pro vizualizaci je tedy nutná infračervená kamera [16,22,23]. Výhodou je pozorování místa leaku v reálném čase během operačního výkonu [21]. Kamiya et al první publikovali článek o peroperační ICG lymfografii s úspěšnou detekcí místa chylózní píštěle způsobující chylothorax [21].

Vivostat je v současné době jediný na trhu dostupný systém, který je schopen vyrábět tkáňové lepidlo obsahující fibrin (event. fibrin s trombocyty) přímo z krve pacienta. Výroba tohoto lepidla je rychlá a jeho užití je vzhledem k autolognímu původu zatíženo pouze minimálním rizikem komplikací [29–31].

## Závěr

Chylózní ascites je vzácnou komplikací operací dutiny břišní, ale s významným dopadem na pacienta. Léčba by měla být individuální a první volbou by měl být konzervativní postup, který má dobré výsledky u velké části pacientů.

**Operační řešení a ošetření místa zdroje je kvůli pooperačním a zánětlivým změnám obtížné i pro velmi zkušené chirurgy. V lokalizaci zdroje nám může pomoci peroperační ICG lymfografie.**

## Literatura

1. Weniger M, D'Haese JG, Angele MK et al. Treatment options for chylous ascites after major abdominal surgery: a systematic review. *Am J Surg* 2016; 211(1): 206–213. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.04.012.
2. Bhardwaj R, Vaziri H, Gautam A et al. Chylous ascites: a review of pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6(1): 105–113. doi: 10.14218/JCTH.2017.00035.
3. van der Gaag NA, Verhaar AC, Haverkort EB et al. Chylous ascites after pancreaticoduodenectomy: introduction of a grading system. *J Am Coll Surg* 2008; 207(5): 751–757. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.07.007.
4. Kim SW, Kim J H. Low-dose radiation therapy for massive chylous leakage after subtotal gastrectomy. *Radiat Oncol J* 2017; 35(4): 380–384. doi: 10.3857/roj.2017.00178.
5. Talluri SK, Nuthakki H, Tadakamalla A et al. Chylous ascites. *N Am J Med Sci* 2011; 3(9): 438–440. doi: 10.4297/najms.2011.3438.
6. Matějka VM, Fiala O, Tupý R et al. Chylózní ascites jako závažná komplikace neuroendokrinního tumoru ilea – kazuistika. *Klin Onkol* 2013; 26(5): 358–361. doi: 10.14735/amko2013358.
7. Frey MK, Ward NM, Caputo TA et al. Lymphatic ascites following pelvic and paraaortic lymphadenectomy procedures for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2012; 125(1): 48–53. doi: 10.1016/j.jygyno.2011.11.012.
8. Jelenek G, Nálezinská M. Chyloperitoneum – zkušenosti z našeho pracoviště. *Onkologie* 2015; 9(1): 43–45.
9. Solmaz U, Turan V, Mat E et al. Chylous ascites following retroperitoneal lymphadenectomy in gynecologic malignancies: incidence, risk factors and management. *Int J Surgery* 2015; 16: 88–93. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.02.020.
10. Thaler MA, Bietenbeck A, Schulz C et al. Establishment of triglyceride cut-off values to detect chylous ascites and pleural effusions. *Clin Biochem* 2017; 50(3): 134–138. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.10.008.
11. Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL et al. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(11): 700–704.
12. Han D, Wu X, Li J et al. Postoperative chylous ascites in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(2): 186–190. doi: 10.1097/IGC.0b013e318233f24b.
13. Galanopoulos G, Konstantopoulos T, Theodorou S et al. Chylous ascites following open abdominal aortic aneurysm repair: an unusual complication. *Methodi Debakey Cardiovasc J* 2016; 12(2): 119–121. doi: 10.14797/mdcj-12-2-119.
14. Lee E W, Shin JH, Ko HK et al. Lymphangiography to treat postoperative lymphatic leakage: a technical review. *Korean J Radiol* 2014; 15(6): 724–732. doi: 10.3348/kjr.2014.15.6.724.
15. Zhao Y, Hu W, Hou X et al. Chylous ascites after laparoscopic lymph node dissection in gynecologic malignancies. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(1): 90–96. doi: 10.1016/j.jmig.2013.07.005.
16. Matsutani T, Hirakata A, Nomura T et al. Trans-abdominal approach for chyloorrhea after esophagectomy by using fluorescence navigation with indocyanine green. *Case Rep Surg* 2014; 2014: 464017. doi: 10.1155/2014/464017.
17. Kuboki S, Shimiyu H, Yoshidome H et al. Chylous ascites after hepatopancreatobiliary surgery. *Br J Surg* 2013; 100(4): 522–527. doi: 10.1002/bjts.9013.
18. Shibuya Y, Asano K, Hayasaka A et al. A novel therapeutic strategy for chylous ascites after gynecological cancer surgery: a continuous low-pressure drainage system. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287(5): 1005–1008. doi: 10.1007/s00404-012-2666-y.
19. Brown S, Abana CO, Hammad H et al. Low-dose radiotherapy is an effective treatment for refractory postoperative chylous ascites: a case report. *Radiat Oncol J* 2019; 9(3): 153–157. doi: 10.1016/j.pro.2018.12.001.
20. Alexandre-Lafont E, Krompiec Ch, Rau WS et al. Effectiveness of therapeutic lymphography on lymphatic leakage. *Acta Radiol* 2011; 52(3): 305–311. doi: 10.1258/ar.2010.090356.
21. Kamiya K, Unno N, Konno H. Intraoperative indocyanine green fluorescence lymphography, a novel imaging technique to detect a chyle fistula after an esophagectomy: report of a case. *Surg Today* 2009; 39(5): 421–424. doi: 10.1007/s00595-008-3852-1.
22. Wada T, Kawada K, Takahashi R et al. ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2017; 31(10): 4184–4193. doi: 10.1007/s00464-017-5475-3.
23. Ito M, Hasegawa H, Tsukada Y. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic rectal surgery. *Ann Laprosc Endosc Surg* 2017; 2(2): 7. doi: 10.21037/ales.2016.12.09.
24. Kawada K, Hasegawa S, Wada T et al. Evaluation of intestinal perfusion by ICG fluorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. *Surg Endosc* 2017; 31(3): 1061–1069. doi: 10.1007/s00464-016-5064-x.
25. Shirotaki R, Uchida H, Tanaka Y et al. Novel thoracoscopic navigation surgery for neonatal chylothorax using indocyanine-green fluorescent lymphography. *J Pediatr Surg* 2018; 53(6): 1246–1249. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.01.019.
26. Chakedis J, Shirley LA, Terando AM et al. Identification of the thoracic duct using indocyanine green during cervical lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(12): 3711–3717. doi: 10.1245/s10434-018-6690-4.
27. Chiu CH, Chao YK, Liu YH et al. Clinical use of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green in thoracic surgery: a literature review. *J Thorac Dis* 2016; 8 (Suppl 9): S744–S748. doi: 10.21037/jtd.2016.09.70.
28. Kitai T, Inomoto T, Miwa M et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12(3): 211–215. doi: 10.2325/jbcs.12.211.
29. Moračič P, Hlavsa J, Kala Z et al. Platelet rich fibrin sealant Vivostat in pancreatic surgery. *Pancreatol* 2018; 18(4): S62. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.165.
30. Lassen MR, Solgaard S, Kjersgaard AG et al. A pilot study of the effects of vivostat patient-derived fibrin sealant in reducing blood loss in primary hip arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12(3): 352–357. doi: 10.1177/1076029606291406.
31. Belcher E, Dusmet M, Jordan S et al. A prospective, randomized trial comparing BioGlue and Vivostat for the control of alveolar air leak. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(1): 32–38. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.064.

# Anti-Cancer Effect of Melatonin with Radioprotective/Radiosensitive Property

## Protirakovinný účinek melatoninu s radioprotektivní a radiosenzitivní vlastností

Cihan Y. B.

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

Melatonin is a hormone produced primarily in the pineal gland and secreted in the dark. In addition to the pineal gland, the endometrium, lacrimal glands, kidney, liver, bronchus, retina, adrenal glands, ovary, gastrointestinal system, placenta, testis, thymus, mast cells, natural clays and leukocyte cells also synthesize melatonin. It is involved in the regulation of physiological functions, such as regulation of the endocrine rhythm, stimulation of the immune system, antigonadotropic effects, aging, sleep and heat regulation. It also has a wide range of biological effects due to its antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumor activity [1–5].

The anticancer effect of melatonin on tumor cells is attributed to the antioxidant, direct oncostatic and immune modulator effect. It is known that melatonin has strong antioxidant properties, both as direct and indirect radical scavenger. One of melatonin most important features is its lipophilic structure; thus, melatonin can enter all organelles, including the cell nucleus. It can also enter any tissue, including the brain. Thus, antioxidant effects can show a very wide area. Melatonin differs from classical antioxidants (vitamin E, vitamin C,  $\beta$ -carotene etc.) in various aspects. Classical antioxidants turn into prooxidants. Thus, these substances are only less harmful than the oxidant substances they reduce. However, after melatonin reacts with oxidizing agents, the intermediate products and the resulting intermediates can still be antioxidant. This property is very

valuable for an antioxidant agent. To date, there is no report that melatonin has toxic properties, but it is concluded that this hormone is a very good radical scavenger [5–10]. Studies have shown that melatonin has oncostatic effects on lymphocytes, monocytes/macrophages and natural killer cells. In addition, melatonin has been reported to increase the production of IL-1, IL-6, IL-12, tumor necrosis factor from monocytes. It has also been found to increase production of IL-2, IFN- $\gamma$  and IL-6 in cultured human peripheral blood mononuclear cells. Melatonin is also produced by a variety of cells, including monocytes and macrophages and has been shown to have an immunomodulatory effect as well as its efficacy in the protection against inflammation [1].

Studies have shown that absence of melatonin increases cancer risk and metastasis. Both animal experiments and clinical studies have shown that pinealectomy or melatonin deprivation increases the growth and metastasis of melanoma, ovary, leukemia, pituitary gland, lung, liver, and prostate cancers. High levels of melatonin have been reported to have a slowing effect on cancer growth in these tissues [1–4]. Reiter et al. reported that approximately 50% of elderly mice with low levels of melatonin developed spontaneous lymphoma, lung adenocarcinoma or sarcoma in the process. They concluded that melatonin has a positive role in increasing immune function in the elderly and may

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

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

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

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



**Yasemin Benderli Cihan, Assoc Prof**  
Department of Radiation Oncology  
Kayseri Education and Research  
Hospital  
Sanayi District, Atatürk Boulevard  
Hastane Street, No 78  
38010 Kocasinan, Kayseri, Turkey  
e-mail: cihany@erciyes.edu.tr

Submitted/Obdrženo: 24. 7. 2019

Accepted/Přijato: 17. 9. 2019

doi: 10.14735/amko2020150

be used as an effective treatment agent in cases of weakened immunity, such as stress, neoplastic disease or infection [4]. Again, in epidemiological studies conducted on blind people, the incidence of prostate cancer in these individuals was found to be less than that of people with vision. This is due to the higher level of melatonin in these individuals [11].

The radioprotective and radiosensitive properties of melatonin have been shown in experimental and clinical studies. How-

ever, there is no meta-analysis and review of clinical studies in the literature. Wang et al. reported that the use of combined colorectal cancer with radiotherapy (RT) in the *in vitro* study showed a synergistic effect [3]. Shabeeb et al. in his study of rats showed antioxidant, anti-inflammatory effects of melatonin, free radical cleaning, as well as increasing the overall survival post-irradiation, reducing the degree of DNA damage and chromosomal wear, as well as increasing the therapeutic rate of RT, depending on the resulting skin reported to be effective in preventing damage [5]. In a study to determine the efficacy of melatonin combined therapies in 60 patients with rectal cancer, the effects of combined use of chemoradiation and melatonin on blood cell count were evaluated. They emphasized that the combined administration of chemoradiotherapy with melatonin was mild or even insignificant in the melatonin receptors of platelet, white blood cells, lymphocytes and neutrophil populations compared to chemoradiotherapy alone. These findings have shown that melatonin can play an important role in reducing the side effects of chemoradiotherapy in rectal cancer [6]. In another randomized clinical trial, adjuvant melatonin was reported to delay oral mucositis formation in patients with head and neck cancer who received concurrent chemoradiotherapy [9]. In phase II

study, it has been reported that melatonin decreases radiation dermatitis due to RT in patients with breast cancer [10]. Berk et al. reported that melatonin did not have a positive effect on survival in patients who had high-dose melatonin with RT in cancer patients with brain metastasis. In a review of melatonin hormone-dependent cancer, prostate, breast and ovarian cancers, melatonin was shown to be effective and safe in both cancer prevention and treatment [12].

In conclusion, although melatonin is known as a hormone, it has important effects on cancer treatment due to its antioxidant and anti-inflammatory effects and anti-tumor activity. It is an advantage in the treatment of cancer, which is compatible with the immune system and has no side effects. It is obvious that the combination of melatonin with free radical scavenging molecules in patients with RT receiving cancer may increase the efficacy and have a positive effect on reducing the side effects. Studies on this subject are needed.

## References

1. Pourhanifeh MH, Mahdavinia M, Reiter RJ et al. Potential use of melatonin in skin cancer treatment: a review of current biological evidence. *J Cell Physiol* 2019; 234(8): 12142–12148. doi: 10.1002/jcp.28129.
2. Vural EM, van Munster BC, de Rooij SE. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging* 2014; 31(6): 441–451. doi: 10.1007/s40266-014-0178-0.
3. Wang Q, Sun Z, Du L et al. Melatonin sensitizes human colorectal cancer cells to  $\gamma$ -ray ionizing radiation in vitro and in vivo. *Int J Mol Sci* 2018; 19(12): 3974. doi: 10.3390/ijms19123974.
4. Reiter RJ, Tan DX, Terron MP et al. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim Pol* 2007; 54(1): 1–9.
5. Shabeeb D, Najafi M, Musa AE et al. Biochemical and histopathological evaluation of the radioprotective effects of melatonin against Gamma ray-induced skin damage in rats. *Curr Radiopharm* 2019; 12(1): 72–81. doi: 10.2174/1874471012666181120163250.
6. Kouhi Habibi N, Shabestani Monfared A, Ebrahimnejad Gorji K et al. The protective effects of melatonin on blood cell counts of rectal cancer patients following radio-chemotherapy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Oncol* 2019; 21(6): 745–752. doi: 10.1007/s12094-018-1977-2.
7. Menéndez-Menéndez J, Martínez-Campa C. Melatonin: an anti-tumor agent in hormone-dependent cancers. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 3271948. doi: 10.1155/2018/3271948.
8. Farhood B, Goradel NH, Mortezaee K et al. Melatonin as an adjuvant in radiotherapy for radioprotection and radiosensitization. *Clin Transl Oncol* 2019; 31(3): 268–279. doi: 10.1007/s12094-018-1934-0.
9. Onsen K, Johns NP, Khuayjarernpanishk T et al. Beneficial effects of adjuvant melatonin in minimizing oral mucositis complications in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *J Altern Complement Med* 2017; 23(12): 957–963. doi: 10.1089/acm.2017.0081.
10. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I et al. Melatonin for prevention of breast radiation dermatitis: a phase II, prospective, double-blind randomized trial. *Isr Med Assoc J* 2016; 18 (3–4): 188–192.
11. Siu SW, Lau KW, Tam PC et al. Melatonin and prostate cancer cell proliferation: interplay with castration, epidermal growth factor, and androgen sensitivity. *Prostate* 2002; 52(2): 106–122. doi: 10.1002/pros.10098.
12. Berk L, Berkey B, Rich T et al. Randomized phase II trial of high-dose melatonin and radiation therapy for RPA class 2 patients with brain metastases (RTOG 0119). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3): 852–857. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.012.



# Knižná novinka

## Špeciálna ONKOLÓGIA

Juraj Kaušitz,  
Dalibor Ondruš  
a kolektív



**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

knihná edícia  
MEDUCA

Cena Literárneho fondu  
za vedeckú a odbornú  
literatúru v r. 2017



**Špeciálna onkológia** predstavuje komplexný pohľad na najčastejšie malignity zhrnuté do 14 kapitol s početnými subkapitolami, ktoré sa zaoberajú problematikou genetickej typológie nádorov a na ich základe aj možnosťami terapie.

Autori:

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc.  
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.  
a kolektív

Recenzenti:

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.  
prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., MHA  
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc.

Počet strán: 712

## Špeciálna ponuka



Špeciálna onkológia  
Cena: **55 €\***



Špeciálna onkológia  
a Všeobecná onkológia  
Cena: **70 €\***



Špeciálna onkológia  
Cena pre predplatiteľa  
časopisu Onkológia: **45 €\***



Špeciálna onkológia,  
Všeobecná onkológia  
a Nádorové markery  
Cena: **80 €\***

\* bez poštovného a balného

Objednávka v SR: e-mailom na [predplatne@solen.sk](mailto:predplatne@solen.sk), mob.: 0903 560 060, 0911 345 599

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# Aktuality z odborného tisku

## CYP2D6 Genotype Predicts Tamoxifen Discontinuation and Prognosis in Patients With Breast Cancer

He W, Grassmann F, Eriksson M et al.

*J Clin Oncol* 2020; 38(6): 548–557. doi: 10.1200/JCO.19.01535.



Zkoumat souvislost mezi genotypem CYP2D6, přerušením léčby tamoxifenem (TAM) a prognózou karcinomu prsu si dala za úkol prospektivně-retrospektivní studie spojující údaje z klinického registru karcinomu prsu, švédského registru předepsaných léčiv a z dotazníků. Genotypizace CYP2D6 byla provedena u 1 309 pacientek s karcinomem prsu, které byly léčeny TAM a byly diagnostikovány od roku 2005 do roku 2012. Tyto nemocné byly klasifikovány jako špatní, střední, normální nebo ultrarychlí metabolizátoři CYP2D6. V rámci studie bylo analyzováno, zda byla aktivita metabolizátora spojena s ukončením léčby TAM a jaká byla prognóza nemocných. Míra ukončení léčby TAM po 6 měsících mezi špatnými, středními, normálními a ultrarychlými metabolizátory CYP2D6 byla 7,1; 7,6; 6,7 a 18,8 %. Byla nalezena souvislost ve tvaru křivky U mezi stavem metabolizátora CYP2D6 a úmrtností specifickou pro karcinom prsu s upravenými poměry rizik 2,59 (95% CI 1,01–6,67) pro špatné, 1,48 (95% CI 0,72–3,05) pro střední, 1 (referenční) pro normální a 4,52 (95% CI 1,42–14,37) pro ultrarychlé metabolizátory CYP2D6. Závěrem autoři uvádějí, že po podání standardní dávky TAM mají jak špatní, tak ultrarychlí CYP2D6 metabolizátoři TAM horší prognózu karcinomu prsu ve srovnání s pacienty s normálním metabolizmem TAM.

## Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: a Phase III Randomized Controlled Trial

Malone S, Roy S, Eapen L et al.

*J Clin Oncol* 2020; 38(6): 593–601. doi: 10.1200/JCO.19.01904.



Dávkově eskalovaná radioterapie (RT) s androgen-deprivační terapií (ADT) je standardní léčbou lokalizovaného karcinomu prostaty. Optimální načasování těchto terapií však zatím není jasné. Tato studie fáze III porovnávala neoadjuvantní vs. konkomitantní zahájení ADT v kombinaci s RT prostaty. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty s Gleasonovým skóre  $\leq 7$ , klinickým stadiem T1b–T3a a prostatickým specifickým antigenem  $< 30$  ng/ml, kteří byli náhodně zařazeni do ramene s neoadjuvantní ADT po dobu 6 měsíců počínaje 4 měsíci před RT, nebo konkomitantní a adjuvantní ADT po dobu 6 měsíců začínající současně s RT. Celkově bylo do neoadjuvantní ( $n = 215$ ) nebo konkomitantní ( $n = 217$ ) skupiny náhodně zařazeno 432 pacientů. V 10 letech byla míra přežití bez biochemického relapsu (biochemical relapse-free survival – bRFS) pro obě skupiny 80,5 %, resp. 87,4 %. Míra 10letého celkového přežití (overall survival – OS) činila 76,4 %, resp. 73,7 %. Mezi oběma skupinami nebyl žádný významný rozdíl v bRFS ( $p = 0,10$ ) nebo OS ( $p = 0,70$ ). Ve vztahu k neoadjuvantní skupině byl poměr rizika pro konkomitantní skupinu 0,66 (95% CI 0,41–1,07) pro bRFS a 0,94 (95% CI 0,68–1,30) pro OS. Nebyl pozorován žádný významný rozdíl ve 3letém výskytu pozdních nežádoucích účinků RT  $\geq 3$ . stupně gastrointestinální (2,5 vs. 3,9 %) nebo genitourinární toxicity (2,9 vs. 2,9 %). V této studii nebyl statisticky významný rozdíl v bRFS mezi těmito dvěma léčebnými skupinami. Podobně nebyl pozorován žádný rozdíl v OS nebo v pozdních komplikacích souvisejících s toxicitou RT. Na základě těchto výsledků jsou jak neoadjuvantní, tak i konkomitantní zahájení krátkodobé ADT s RT adekvátním standardem péče o pacienty s lokalizovaným karcinomem prostaty.

## Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: a Randomized Phase III Trial

Kim HA, Lee JW, Nam SJ et al.

*J Clin Oncol* 2020; 38(5): 434–443. doi: 10.1200/JCO.19.00126.



Přidání suprese ovariálních funkcí (ovarian function suppression – OFS) po dobu 5 let k tamoxifenu (TAM) pro léčbu premenopauzálních pacientek s karcinomem prsu po dokončení chemoterapie má příznivé účinky na přežití bez onemocnění (disease-free survival – DFS). Tato studie hodnotila účinnost přidání 2 let OFS k TAM u pacientek s hormonálně pozitivním karcinomem prsu, které po chemoterapii zůstávají v premenopauzálním stavu. Do studie bylo zařazeno 1 483 premenopauzálních žen (ve věku  $\leq 45$  let) s karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory, které byly léčeny operací a absolvovaly adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapii. Funkce vaječnicků byla hodnocena každých 6 měsíců po dobu 2 let na základě hladin hormonů stimulujících folikuly a anamnézy vaginálního krvácení. Pokud byla ovariální funkce při každé návštěvě potvrzena

jako premenopauzální, byla pacientka náhodně randomizována k dokončení léčby 5 let s TAM samostatně (pouze TAM), nebo 5 let TAM s OFS po dobu 2 let, která zahrnovala měsíční podávání gosereleinu (TAM + OFS). Analyzováno bylo 1 282 pacientek. Odhadovaná 5letá míra DFS byla 91,1 % ve skupině TAM + OFS a 87,5 % ve skupině pouze TAM (poměr rizik 0,69; 95% CI 0,48–0,97;  $p = 0,33$ ). Odhadovaná celková 5letá míra přežití byla 99,4 % ve skupině TAM + OFS a 97,8 % ve skupině pouze TAM (poměr rizika 0,31; 95% CI 0,10–0,94;  $p = 0,029$ ). Přidání OFS v délce 2 let k TAM významně zlepšilo DFS ve srovnání s TAM samotným u pacientek, které zůstaly premenopauzální nebo u nichž došlo po chemoterapii k obnově funkcí vaječníků.

## Mutational Signature in Colorectal Cancer Caused by Genotoxic pks+ E. Coli

Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Huber AR et al.

Nature 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2080-8.



Nový výzkum naznačuje, že jeden z kmenů bakterie *Escherichia coli* se může podílet na vývoji kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC). Toto zjištění může v budoucnu vést k novým diagnostickým přístupům, ale prozatím vědci varují, že užívání probiotik – z nichž některé obsahují kmeny *E. coli* vylučující toxiny – nemusí být tak dobrý nápad. V této analýze se vědci zaměřili na konkrétní kmen *E. coli*, který produkuje toxin kolibaktin, protože se tento kmen vyskytuje častěji ve vzorcích stolice lidí s CRC než ve vzorcích stolice zdravých jedinců. Je již známo, že kolibaktin způsobuje poškození DNA v buňkách *in vitro* a toxin by mohl dělat totéž se střevními buňkami. V průběhu zkoumání vědci vyvinuli malé repliky střevní tkáně a tuto kultivovanou tkáň vystavili toxinu secernovanému kmenem *E. coli*. Kolibaktin a podobné genotoxiny poškozují lidskou DNA ve specifickém vzoru mutace nebo tzv. podpisu, což bylo pozorováno také u karcinogenů, jako je tabákový kouř a ultrafialové záření. Následně autoři zjistili, že tyto bakterie vyvolaly jedinečný vzorec mutací v DNA lidských buněk, zatímco jiné kmeny *E. coli* ne. Tým poté analyzoval tkáň z více než 5 500 vzorků nádorů odebraných pacientům s CRC v Nizozemí a Velké Británii a našel stejný jedinečný vzorec mutací u přibližně 5 % nádorů. S rozvojem CRC byly spojeny různé druhy střevní mikrobioty, ale nebylo prokázáno, že bakterie hrají přímou roli při výskytu onkogenních mutací. Tato studie popisuje zřetelný mutační podpis v CRC a naznačuje, že základní mutační proces je přímo výsledkem minulé expozice bakteriím nesoucím kód patogenicity produkující kolibaktin.

## Cancer Patients in SARS-CoV-2 Infection: a Nationwide Analysis in China

Liang W, Guan W, Chen R et al.

Lancet Oncol 2020; 21(3): 335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.



Celý svět v současné době zažívá pandemii nového betakoronaviru známého jako SARS-CoV-2 – COVID-19. Na rozdíl od těžkého akutního respiračního selhání bylo u koronaviru na Středním východě více úmrtí na COVID-19 způsobeno syndromem vícečetné orgánové dysfunkce než respiračním selháním, což lze přičíst rozšířené orgánové distribuci enzymu konvertujícího angiotenzin II, což je funkční receptor pro SARS-CoV-2. Pacienti se zhoubným nádorem jsou z důvodu imunosuprese náchylnější k infekci než jedinci bez něj. K 31. lednu 2020 byly analyzovány případy z 575 nemocnic ve 31 krajských správních regionech Číny. Laboratorní diagnóza potvrdila akutní respirační onemocnění COVID-19 a všichni takto diagnostikovaní pacienti byli hospitalizováni, 18 (1 %; 95% CI 0,61–1,65) z 1 590 případů COVID-19 mělo anamnézu malignity, což se zdá být vyšší než výskyt v celkové čínské populaci. Nejčastějším typem byl zhoubný nádor plic (5 [28 %] z 18 pacientů). Čtyři (25 %) ze 16 pacientů podstoupili chemoterapii nebo chirurgický zákrok v uplynulém měsíci a dalších 12 (25 %) bylo v rutinním sledování. Ve srovnání s pacienty bez malignity byli pacienti s malignitou starší (medián 63,1 roku [SD 12,1] vs. 48,7 roku [SD 16,2]), s větší pravděpodobností kouření v anamnéze (4 [22 %] z 18 pacientů vs. 107 [7 %] z 1 572 pacientů) a měli závažnější výchozí CT nález (17 [94 %] z 18 pacientů vs. 1 113 [71 %] z 1 572 pacientů). Nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly v pohlaví, jiných výchozích symptomech či jiných komorbiditách. U pacientů s malignitou bylo pozorováno vyšší riziko závažných komplikací ve srovnání s pacienty bez neoplazie (7 [39 %] z 18 pacientů vs. 124 [8 %] z 1 572 pacientů;  $p = 0,0003$ ). Pacienti se zhoubným nádorem plic neměli vyšší pravděpodobnost závažných příhod ve srovnání s pacienty s jinými typy malignit (1 [20 %] z 5 pacientů s karcinomem plic vs. 8 [62 %] ze 13 pacientů s jinými typy malignity;  $p = 0,294$ ). Klinický stav pacientů s malignitou se zhoršoval rychleji než těch bez malignity (medián času do závažných událostí 13 dnů [IQR 6–15] vs. 43 dnů [20 – nebylo dosaženo];  $p < 0,0001$ ; poměr rizik 3,56; 95% CI 1,65–7,69). Autoři zjistili, že pacienti se zhoubným nádorem mohou mít vyšší riziko nákazy virem COVID-19 než jedinci bez něj. Nemocní s malignitou měli horší léčebné výsledky COVID-19 než ti bez malignity. Závěrem tedy navrhuji tři hlavní strategie pro pacienty se zhoubným nádorovým onemocněním s COVID-19. V endemických oblastech by mělo být zváženo odložení adjuvantní chemoterapie nebo elektivní chirurgie u stabilních pacientů. Měla by být přijata přísnější doporučení o osobní ochraně u pacientů se zhoubným nádorem. Je třeba zvážit intenzivnější dohled nebo léčbu, pokud jsou pacienti s malignitou infikováni SARS-CoV-2, zejména u starších nemocných nebo pacientů s jinými komorbiditami.

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

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

VIRTUÁLNÍ EVENTY / WEBINÁŘE  
VIDEOKONFERENCE / LIVESTREAMING

# VÍTEJTE V ON-LINE VYSÍLÁNÍ

## ZAJIŠTĚNÍ ŽIVÝCH PŘENOSŮ JAKÉKOLIV AKCE POMOCÍ INTERNETOVÉHO STREAMINGU

Máme pro vás komplexní řešení – ať už jde o nabídku vašich služeb a produktů prostřednictvím call centra anebo videokonferenci s vašimi obchodními partnery.

K dispozici vám bude tým profesionálů s dlouholetými zkušenostmi se studiovými přenosy a on-line vysíláním z lékařských a farmaceutických konferencí, odborných tuzemských i mezinárodních setkání.

Vše vyřešíme za vás – od pozvánkového systému až po realizaci a statistiky. Součástí řešení je i kreativní zpracování grafického obsahu.

Pro sledující lékaře zajistíme kredity ČLK



### DOKÁŽEME ŘEŠIT JAKOUKOLIV AKCI

**VZÁJEMNÝM PROPOJENÍM  
ÚČASTNÍKŮ ČI FORMOU  
JEDNOSMĚRNÉHO VYSÍLÁNÍ  
A SDĚLOVÁNÍ INFORMACÍ  
NAPŘ. ZE STRANY VEDENÍ  
K ZAMĚSTNANCŮM.**



### PROPOJÍME VŠECHNY ÚČASTNÍKY ON-LINE EVENTU

**KAŽDÝ MŮŽE AKTIVNĚ  
VZNÁŠET DOTAZY,  
VŠE BĚŽÍ V REÁLNÉM ČASE  
A POČET ÚČASTNÍKŮ  
NENÍ LIMITOVÁN.**



### STREAMOVACÍ PLATFORMY

**STREAMY ADRESUJEME  
NA VLASTNÍ PORTÁLY,  
VYSÍLÁNÍ ALE UMÍME  
ZAJISTIT I NA VAŠÍ  
PLATFORMĚ.**



Komunikujte on-line bez omezení, ať už z vaší kanceláře, našeho TV studia anebo z pohodlí vašeho domova.



Propojíme vaše služby v reálném čase, vy si jen vyberete platformu, která vám bude vyhovovat nejvíc.



Váš projekt realizujeme a upravíme na míru dle individuálních požadavků a potřeb včetně cenové nabídky.



**Ambit Media, a. s.**  
Prusíkova 2577/16, 155 00 Praha 13  
telefon: +420 222 352 573  
e-mail: info@ambitmedia.cz

**ambit** [WWW.AMBITMEDIA.CZ](http://WWW.AMBITMEDIA.CZ)



## Vzpomínka na prof. RNDr. M. Lokajíčka, DrSc.

Dne 7. listopadu 2019 nás navždy opustil prof. RNDr. Miloš Lokajíček, DrSc., mezinárodně uznávaný fyzik, vědec, který se vždy snažil o propojení vědeckých poznatků a lékařské radioterapie.

Jeho význam pro radioterapii je nezměrný. Nově vznikající pojmový a matematický aparát klinické dozimetrie a radioterapie v minulém století pomalu a nesnadno pronikal do konzervativního lékařského prostředí. Dr. Lokajíček má velkou zásluhu na tom, že v tehdejší Československu byly moderní fyzikální a dozimetrické postupy zaváděny do klinické radioterapie s minimálním zpožděním ve srovnání s vyspělými zeměmi západní Evropy. **Můžeme ho jednoznačně označit za prvního radiologického fyzika u nás.**

Jeho osobní život je bohatý na události, o kterých by se mělo hovořit, a jeho odborný život je příkladem interdisciplinárního vědce a odborníka, který poznatky z jednoho oboru své činnosti – fyziky, především fyziky elementárních částic –, dovedl skvěle využít i ve svém druhém oboru, kterým byla radioterapie a radiobiologie, zejména oblast biologického účinku záření na buňky i tkáň.

Narodil se 20. srpna 1923 ve Starém Plzenci u Plzně. Maturoval na klasickém gymnáziu v Plzni v době 2. světové války. Již jako student gymnázia vynikal v matematice. Po válce se přihlásil na Přírodovědeckou fakultu Univerzity Karlovy. Studium fyziky a matematiky dokončil v roce 1948 a titul RNDr. získal v roce 1950. V letech 1949–1950 pracoval v Radiologickém ústavu Ministerstva zdravotnictví (kde byl dříve ředitelem prof. Běhounek) a ve vinohradské nemocnici, kde – prakticky jako první v celé východní Evropě – začal uvádět do praxe nové přesné ozařovací techniky v léčbě nádorových onemocnění. V této činnosti pak pokračoval jako externí pracovník Onkologické kliniky Univerzity Karlovy u prof. Staška i v dalším období. Současně společně s prof. Votrubou prosadili systemizaci popisu elementárních částic s využitím izotopického spinu.

Jeho život a vědecká práce byly zásadním způsobem narušeny komu-

nistickým režimem, když byl v únoru 1954 uvězněn ve vykonstruovaném procesu. Dr. Lokajíček nebyl v oblíbě u politického vedení státu již během studia na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy. Pozornost tehdejšího vedení komunistické strany na sebe upoutal rovněž tím, když ve vinohradské nemocnici odmítl na veřejném zasedání souhlasit s rozsudkem smrti dr. M. Horákové. Následky jeho zásadového postoje na sebe nenechaly dlouho čekat a jakožto zcela neviný byl odsouzen k 7 letům vězení.

Zajímavá epizoda významně ovlivňující život dr. Lokajíčka se stala po založení mezinárodního Spojeného ústavu jaderných výzkumů Dubna v roce 1956. Prof. Votruba se stal zástupcem generálního ředitele tohoto ústavu a jako nejvýše postavený reprezentant československé fyziky zde provázel v roce 1957 československou delegaci vedenou tehdejšími prezidentem A. Zápotockým. Výzkumné městečko a celá exkurze se panu prezidentovi zřejmě líbily a na závěr své návštěvy se prof. Votruba zeptal, co by mohl on, jako prezident, udělat pro další rozvoj československé fyziky. Odpověď byla okamžitá a jednoznačná. Zařídte propuštění dr. Lokajíčka z vězení. Po nějaké době byl díky prezidentově milosti dr. Lokajíček skutečně propuštěn, ale ještě dlouhou dobu nesměl oficiálně vykonávat vědeckou činnost. Teprve po roce, kdy pracoval jako skladník, získal místo fyzika ve Výzkumném ústavu přístrojů jaderné techniky Tesla v Přemysle (vývoj nukleárních zařízení pro lékařské účely). Přestože jeho práce daleko přesahovala nároky na získání titulu kandidáta věd, stal se jeho držitelem až v roce 1964 tzv. vědeckou rozpravou za dva obory – fyziku elementárních částic a radioterapii. Je nutno dodat, že dr. Lokajíček byl plně rehabilitován až po roce 1989.

Dr. Lokajíček se z vězení vrátil plný plánů do budoucna, bez pocitu křivdy a bez tendence vyprávět, co všechno si tam užil. Jeho postoj k životu charakterizuje jeho odpověď na dotaz, co vše



musel ve vězení vytrpět: „Ano, lidé si myslí, že moc... Ale jen já vím, kolik jsem tam získal.“

Od počátku svojí profesní dráhy se dr. Lokajíček intenzivně věnoval aplikaci ionizujícího záření v radioterapii a problematice biologického účinku ionizujícího záření na buňku a tkáň. Po celou tuto dobu byl v úzkém kontaktu s klinickými onkologickými pracovišti.

Už v tomto období se ale začíná projevovat zájem dr. Lokajíčka o otázky mechanismu biologického účinku ionizujícího záření. Například v práci „Dozimetrie v rentgenové praxi“, publikované dr. Lokajíčkem roku 1962 v časopise Československá rentgenologie, je celá kapitola věnována fyzikálním faktorům, které ovlivňují biologický účinek záření, a objevují se zde křivky závislosti RBE na LET, jak je známe i v dnešní době.

Dr. Lokajíček byl sice kmenovým zaměstnancem Výzkumného ústavu přístrojů jaderné techniky Tesla v Přemysle, byl ale také v trvalém kontaktu s Radiologickou klinikou Univerzity Karlovy v Praze 2, kde se jako fyzik účastnil instalace kobaltového ozařovače Theratron Junior, prvního zařízení tohoto druhu v Československu.

Po roce 1970 se dr. Lokajíček zajímal o mikroskopický mechanismus biologického účinku ionizujícího záření. Tomuto tématu začíná být celosvětově

věnována větší pozornost a objevují se pokusy o kvantitativní popis klinicky pozorovaných biologických účinků ionizujícího záření u onkologických pacientů za použití vhodných fenomenologických vztahů. Jako parametry těchto modelů byly většinou používány klinické a makroskopické veličiny – počet ozařovacích frakcí, celková terapeutická dávka apod.

Dr. Lokajíček byl mezi prvními, kdo si uvědomili, že fungující makroskopický popis klinických účinků záření musí být založen na hlubším „mikroskopickém“ porozumění a musí tedy vycházet ze znalosti procesů probíhajících uvnitř tkáně a buněk po jejich ozáření. Výsledkem intenzivní snahy dr. Lokajíčka a jeho žáků byl návrh a publikace modelu CBE (cumulative biological effect), jehož základem jsou tzv. křivky přežití buněk, tedy kvantitativní závislost počtu přežívajících buněk na aplikované dávce. Výše zmiňovaná schopnost dr. Lokajíčka „vyhmátnout“ správný přístup se potvrdila i v tomto případě a dnes jsou křivky přežití automaticky považovány za základní nástroj studia účinků záření na buňku a tkáň.

Za významný posun v tomto studiu lze považovat zprávu „Biophysical Mechanism of Cell Inactivation by Ionizing Particles“, která vznikla v roce 1986 při pobytu dr. Lokajíčka v Mezinárodním centru pro teoretickou fyziku (Terst, Itálie).

Výsledky dosažené dr. Lokajíčkem a později jeho žáky v oblasti klinické radiobiologie jsou příkladem toho, jak je možné přenášet metody rozvinuté v jedné oblasti vědy do zdánlivě zcela odlišných vědních disciplín. Na podkladě uvedených výsledků podal dr. Lokajíček v roce 1980 žádost k obhajobě dizertační práce k získání titulu doktora věd. S odstupem téměř 8 let tuto práci obhájil.

Nelze nezapomenout ani na jeho pátrné semináře v oblasti radiologie a biofyziky a společenských věd, které organizoval v rámci Jednoty československých matematiků a fyziků v Praze. Působil rovněž jako dlouhodobý koordinátor meziústavní pracovní skupiny, která usilovala o přípravu onkologického centra s protonovým urychlovačem.

Byl vedoucím více než 30 magisterských prací a všichni bývalí studenti vzpomínají na péči i starostlivost, se kterou se jim během práce věnoval. A totéž o něm platí i jako o školiteli několika kandidátských a doktorských dizertací.

Dr. Lokajíček jako autor, resp. spoluautor, napsal zhruba 300 původních vědeckých prací, publikovaných většinou v mezinárodních renomovaných časopisech. Jakožto fyzik a radiobiolog se také aktivně účastnil mezinárodních konferencí o filozofii přírodních věd a metodice jejich studia. V roce 1992 získal Zlatou plaketu Československé akademie

věd za zásluhy o rozvoj ve fyzikálních vědách.

Závěrem pro dokreslení osoby dr. Lokajíčka je nutno ocitovat jednu z jeho myšlenek, kterou uvedl v listopadu roku 1989 během pobytu ve Spojeném ústavu jaderných výzkumů Dubna. Bylo to v období sametové revoluce a shromáždilo se zde asi 250 pracovníků a jejich rodinných příslušníků z tehdejšího Československa, aby se navzájem poradili o nejbližší budoucnosti. Na tomto shromáždění vystoupil i dr. Lokajíček. Ve svém proslovu se soustředil na otázku růstu osobnosti a postavení člověka ve společnosti; poukázal na to, že prioritou života vědce je nejenom vědecká práce, kariéra a osobní prospěch, ale též služba celé společnosti. Tato slova, pronesená s naprostou samozřejmostí a pokorou, se hluboce zapsala do srdcí a vědomí všech zúčastněných.

#### Literatura

1. Judas L, Kundrát V. Dr. Lokajíček devadesátiletý. Čs Čas Fyz 2014; 64(2): 142.

*Ing. Karel Prokeš, CSc.  
Dobřichovice*

*doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.  
Onkologická klinika  
1. LF UK a VFN v Praze*

*prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.  
Onkologická klinika  
1. LF UK a VFN v Praze*

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



DŮVOD 10

GIOTRIF®

v 1. linii léčby

významně zvýšil  
PFS, TTF a ORR

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

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

#### Reference:

1. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:830-838. 2. Yang JCH et al. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2103-2110. 3. Hirsch V et al. Poster č. 369 prezentovaný na výroční konferenci American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, IL, USA; 3. - 7. 6. 2016. 4. Sequist LV et al. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-3334. 5. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 6. Park K et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589. 7. Soria JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):897-907. 8. Schuler M et al. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):380-390. 9. Yang JC et al. *Clin Oncol.* 2013;31(27):3342-3350. 10. Wu et al. Poster prezentovaný na kongresu ESMO; Madrid, Španělsko; 26. - 30. 9. 2014. 11. Paz-Ares L et al. *Annals of Oncology.* 2017; doi:10.1093/annonc/mdw611. 12. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-151. 13. Wu SG et al. *Oncotarget.* 2016; 7(11):12404-12413. 14. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 15. Fukuoka M et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:2866-2874. 16. Khozin 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. 11. 2019. 19. Souhrn údajů o přípravku IRESSA® (gefitinib), 2014. 20. Souhrn údajů o přípravku TARCEVA® (erlotinib), 2014.

#### Zkrácená informace o přípravku GIOTRIF:

**Název přípravku:** GIOTRIF 20 mg potahované tablety, GIOTRIF 30 mg potahované tablety, GIOTRIF 40 mg potahované tablety, GIOTRIF 50 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibu dimaleas).

**Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě • dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními 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 praktická opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiarik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiarika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiarika musí mít pacienti pohotové k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjmovité stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených 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, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. 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 ejetiční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **\*Gastrointestinální perforace: Během léčby přípravkem GIOTRIF byly v rámci všech randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení u 0,2 % pacientů hlášeny gastrointestinální perforace, včetně fatálních případů. Ve většině případů souvisely gastrointestinální perforace s jinými známými rizikovými faktory včetně souběžné medikace, např. kortikosteroidy, NSAID nebo antiangiogenními látkami, základní gastrointestinální ulcerace v anamnéze, základní divertikulární nemoci, věku nebo metastáz ve střevě v místě perforace. U pacientů, u nichž dojde během podávání přípravku GIOTRIF ke gastrointestinální perforaci, musí být léčba trvale ukončena. Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nefinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné indukory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenofenitnu, fenobarbitalu nebo těžké 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 nežádoucí příhody ve vztahu ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgezie, 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 bylo pozorováno 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. 11. 2019. **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 pečlivě seznámte s úplnou informací o přípravku. \*Všimněte si prosím změn v SPC.**

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

# Onkologie v obrazech

## Účinek kapecitabinu v léčbě triple negativního karcinomu prsu

Richter I.<sup>1,2</sup>, Dvořák J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

<sup>2</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Triple negativní karcinomy představují histologicky, molekulárně biologicky a imunologicky heterogenní skupinu karcinomů prsu. Je pro ně charakteristické, že neexprimují alfa-estrogenové receptory, progesteronové receptory a HER2 receptory [1]. Triple negativní karcinomy představují přibližně 15 % všech karcinomů prsu, vyšší výskyt je v mladším věku [2]. V systémové léčbě triple negativního karcinomu prsu se indikuje standardně chemoterapie. V poslední době ale dochází k rozvoji dalších léčebných možností, jako imunoterapie,

cílená léčba, či dokonce i podání antian-drogenní hormonální léčby [3]. V rámci systémové chemoterapie se nejvíce uplatňuje léčba založená na podání ant-tracyklinů, taxanů či platinových derivátů. Tato léčba ale může být u starších pacientek problematická. Možností je v této skupině nemocných žen podání méně náročné léčby kapecitabinem. Chtěli bychom prezentovat pacientku narozenou v roce 1937. Byla k nám odeslaná z mamologické poradny v létě 2018 pro hmatnou velikou rezistenci v oblasti pravého prsu a hmatnou lym-



**MUDr. Igor Richter, Ph.D.**  
Oddělení klinické onkologie  
Krajská nemocnice Liberec, a.s.  
Husova 357/10  
460 63 Liberec  
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 1. 2020

fadenopatii v pravé axile. Staging bez známek vzdálené diseminace, stadium cT3 N0 M0. Biopstické vyšetření prokázalo



**Obr. 1.** Progrese nálezu na podzim 2019 – metastáza projevující se zarudnutím kůže se zatuhnutím podkoží nad pravou lopatkou.



**Obr. 2.** Regrese nálezu po dvou cyklech léčby kapecitabinem.



triple negativní karcinom prsu. Vzhledem k početným komorbiditám nebyla neoadjuvantní chemoterapie či sanační operace indikovaná. U pacientky jsme indikovali samotnou radioterapii na oblast celého pravého prsu + spádové lymfatické oblasti (2/50 Gy) + boost na lůžko tumoru v pravém prsu (2/10 Gy). Léčba proběhla v 10–11/2018. Na kontrolní mamografii na jaře 2019 prakticky kompletní remise nálezů na pravém prsu, současně i kompletní remise v oblasti

axily. Na podzim 2019 se během 2 týdnů u nemocné objevilo zarudnutí kůže se zatuhnutím podkoží nad pravou lopatkou s propagací až do pravého nadklíčku (obr. 1). Byla provedena kožní excize s nálezem metastázy triple negativního karcinomu prsu. Vyšetření výpočetní tomografií bez známek dalšího onkologického postižení. U nemocné jsme indikovali monoterapii kapecitabinem. Již po dvou cyklech léčby došlo k výrazné lokální regresi nálezů (obr. 2). Pacientka

léčbu toleruje bez větších komplikací, bez projevů toxicity kapecitabinu.

#### Literatura

1. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(11): 674–690. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.66.
2. Navrátil J, Fabian P, Palácová M et al. Triple negativní karcinom prsu. *Klin Onkol* 2015; 28(6): 405–415. doi: 10.14735/amko2015405.
3. Dvořák J, Kordíková D, Večeřová K et al. Perspektivní léčebné postupy u triple negativního karcinomu prsu. *Onkologie* 2017; 11(4): 192–195.

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

## SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

Odměna pro vítěze: 10 000 Kč

#### Cíl soutěže:

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

#### Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od ledna do prosince 2020.
3. Ve svých článcích zaslanych k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise *Klinická onkologie* (k vyhledání lze použít databáze [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org) nebo [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

TECENTRIQ® + NAB-PAKLITAXEL

# PRODLUŽTE ŽIVOT PACIENTŮM S POKROČILÝM TNBC\* S PD-L1\*\* EXPRESÍ<sup>1</sup>

**TECENTRIQ** ▼  
atezolizumab  
EFEKTIVNÍ KOMBINACE

**INDIKACE:** Přípravek TECENTRIQ® v kombinaci s nab-paklitaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory vykazují expresi PD-L1  $\geq 1$  % a dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění.<sup>1</sup>

\* TNBC = triple negativní karcinom prsu. \*\* PD-L1 = ligand receptoru programované buněčné smrti 1.

#### Zkrácená informace o přípravku

**TECENTRIQ 840 mg koncentrát pro infuzní roztok. Účinná látka:** atezolizumabum **Indikace:** Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urotelálním karcinomem (UK) • po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo • u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 5$  %. Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku Tecentriq. Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 1$  % a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Dávkování:** *Přípravek Tecentriq v monoterapii:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq je: • 840 mg podávaná intravenózně každé dva týdny nebo • 1 680 mg podávaná intravenózně každé čtyři týdny. *Přípravek Tecentriq v kombinaci s nab-paklitaxelem v 1. linii u TNBC:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 840 mg podaná formou intravenózní infuze, po které následuje nab-paklitaxel 100 mg/m<sup>2</sup>. Během každého 28denního cyklu je přípravek Tecentriq podáván ve dnech 1, 15 a nab-paklitaxel je podáván ve dnech 1, 8 a 15. **Způsob podání:** Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Úvodní dávka přípravku Tecentriq musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu nebo k nezvládnutelné toxicitě. U pacientů s TNBC se doporučuje, aby byli pacienti léčeni přípravkem Tecentriq do progresse onemocnění nebo do nezvládnutelné toxicity. Snižování dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti s dříve neléčeným UK a TNBC mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. **Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/ nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musejí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $> 10$  %) byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, kašel, dušnost, horečka, průjem, vyrážka, muskuloskeletální bolest, bolest zad, zvracení, astenie, artralgie, pruritus a infekce močových cest. Bezpečnost atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byla hodnocena u 3425 pacientů s různými typy nádorů. Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 20$  %) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádorů nauzea, anémie, únava, neutropenie, alopecie, průjem, periferní neuropatie, vyrážka, zácpa, snížená chuť k jídlu, trombocytopenie a muskuloskeletální bolest. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u  $< 5$  % pacientů, zahrnovaly: pneumonitida, kolitida, **hepatitida**, hypothyreóza. U  $< 1$  % pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, hypofyztida, diabetes mellitus, meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida a myozitida, hypertyreóza. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s plastovým šedým odtrhacím víčkem obsahující 14 ml koncentrátu pro infuzní roztok. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/002. **Poslední revize textu:** 10. 2. 2020\_ v2.0. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz.

**Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.**

REFERENCE: 1. Souhrn údajů o přípravku Tecentriq (datum poslední revize textu 10. 2. 2020\_ v2.0).

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon: 220 382 111, [www.roche.cz](http://www.roche.cz)

M-CZ-00000059



# 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

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Jan Klasterký, Brusel  
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno

#### výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.  
MUDr. Rudolf Nenučil, 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. Ivan Koza, DrSc., Bratislava  
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno

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  
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno  
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2018

## KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

On-line verze je přístupná na adrese [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) nebo [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

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](mailto: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](http://www.predplatne-ambit.cz)

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Josef Seher, e-mail: [josef.seher@ambitmedia.cz](mailto: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](mailto:klinickaonkologie@mou.cz)  
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz).

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

Toto číslo vychází 15. 4. 2020





Pro pacientky s HR+/HER2- mBC

# DŮVĚRA ZALOŽENÁ NA SÍLE

Přípravek IBRANCE®  
v kombinaci s letrozolem  
**prodloužil mPFS** ve srovnání  
se samotným letrozolem v 1. linii léčby  
HR+/HER2- mBC **o 13,1 měsíce**  
na celkových **27,6 měsíce**  
(n=666; HR=0,56; 95%CI: 0,46-0,69; p<0,0001)<sup>2</sup>

**Jediným monitoringem** vyžadovaným dle SPC  
vždy u všech patientek je pravidelná kontrola  
**krevního obrazu**<sup>1</sup>

\*Na základě individuální odpovědi a zdravotního stavu každé  
patientky mohou být vyžadovány další kontroly<sup>1</sup>

Přípravek IBRANCE® je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického HR+/HER2- karcinomu prsu:<sup>1</sup>

- v kombinaci s AI
- v kombinaci s fulvestrantem u patientek, které předtím užívaly HT

U pre- a peri-menopauzálních patientek by měla být HT kombinována s agonistou LHRH

AI = inhibitor aromatázy; CI = interval spolehlivosti; HR = míra rizika; HR+/HER2- = pozitivní pro hormonální receptor, negativní pro receptor lidského epidermálního růstového faktoru; HT = hormonální terapie; LHRH = hormon uvolňující luteinizační hormon; mBC = metastatický karcinom prsu; mPFS = medián přežití bez progresu.

**Literatura:** 1. IBRANCE® – Souhrn údajů o přípravku (SPC). 2. Rugo HS, et al. Breast Cancer Research and Treatment (2019) 174:719–729.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**Zkrácená informace o přípravku:** \*IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg tvrdé tobolky. IBRANCE® 125 mg, 100 mg, 75 mg potahované tablety. **Složení:** Palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg palbociclibu v jedné tvrdé tobolce; pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 93 mg, 74 mg resp. 56 mg; a další pomocné látky. Palbociclibum odpovídající 125 mg, 100 mg, 75 mg v jedné potahované tabletě; a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek Ibrance je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) a to v kombinaci s inhibitory aromatázy, nebo v kombinaci s fulvestrantem u žen, které předtím užívaly hormonální léčbu. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 125 mg palbociclibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následovaná 7denní přestávkou v léčbě (režim 3/1), což představuje kompletní cyklus 28 dnů. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je přípustné snížení dávky na 100 mg nebo 75 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. **Zvláštní upozornění:** \*U pre/perimenopauzálních žen, kterým je podáván přípravek Ibrance v kombinaci s inhibitory aromatázy, je nutná ablace ovarii nebo suprese agonistou LHRH. Palbociclib v kombinaci s fulvestrantem byl u pre/perimenopauzálních žen sledován pouze při současném podání LHRH agonisty. U pacientů léčených přípravkem IBRANCE v kombinaci s endokrinní léčbou se může vyskytnout těžké, život ohrožující nebo fatální ILD a/nebo pneumonitida. Přípravek Ibrance nesmí být podáván pacientům s viscerální krizí. U pacientů s neutropenií stupně 3 nebo 4 se doporučuje přerušit podávání dávky, snížení dávky nebo odložení zahájení léčebných cyklů. Patienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky infekce, a léčit je vhodným způsobem. Podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Vyhnout se souběžnému podávání se silnými induktoři/inhibitory CYP3A **Interakce:** Silné inhibitory/induktory CYP3A. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. U zvířat prokázána reprodukční toxicita. Není známo, zda se palbociclib vylučuje do lidského mateřského mléka, kojení má být během léčby přerušeno. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Má minimální vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, proto je nutná zvýšená opatrnost. **Nežádoucí účinky:** \*Nejčastější (≥ 20 %) nežádoucí účinky jakéhokoli stupně hlášené u pacientů dostávajících palbociclib v randomizovaných klinických studiích byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anémie, průjem, alopecie a trombocytopenie. Nejčastější (≥ 2 %) nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, infekce, anémie, zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), únava a zvýšená alaninaminotransferáza (ALT). **Předávkování:** Může se objevit jak gastrointestinální toxicita (např. nauzea, zvracení), tak i hematologická toxicita (např. neutropenie) a je třeba poskytnout obecnou podpůrnou léčbu. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** Papírová krabička se 3 blistry (1 PVC/PCTFE/PVC/Al blister obsahuje 7 tvrdých tobolek) nebo HDPE lahvička obsahující 21 tvrdých tobolek. Krabička se 3 nebo 9 blistry (PVC/OPA/Al/PVC/Al blister obsahuje 7 potahovaných tobolek). **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **Registrační číslo:** EU/1/16/1147/001-015. **Datum poslední revize textu:** 13.2.2020. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku. \* Všímejte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

**Souhrnné informace o přípravku jsou k dispozici na adrese:**

Pfizer PFE, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: 283 004 111, fax: 251 610 270, www.pfizer.cz.

**Pfizer Oncology**

**IBRANCE®**  
palbociclib



# OPDIVO® – imunoterapie, která dává šanci více pacientům

# OPDIVO® (nivolumab)



## ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**Název přípravku:** OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:** **Melanom:** v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. **Renální karcinom (RCC):** monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. **Klasický Hodgkinův lymfom (CHL):** monoterapie recidivujícího nebo rezistentního CHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN):** monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Dávkování a způsob podání\*:** **Monoterapie:** buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom). **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, resp. 4 týdny. **SCCHN:** 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, resp. 4 týdny. **UC:** 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, resp. 4 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max.12 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se dávka kortikosteroidů snižuje postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG  $\geq 2$ , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykemie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, hyperkalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, horečka, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Dostupná balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce, 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-003. **Datum poslední revize textu:** leden 2020. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii a (od 1. 3. 2020) v kombinaci s ipilimumabem, pokročilý renální karcinom v monoterapii a (od 1. 3. 2020) v kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic, klasický Hodgkinův lymfom a (od 1. 3. 2020) skvamózní karcinom hlavy a krku.

**Název přípravku:** YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Ipilimumabum 5 mg v 1 ml koncentrátu. **Terapeutické indikace:** **Melanom:** Monoterapie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších; v kombinaci s nivolumabem léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Renální karcinom (RCC):** v kombinaci s nivolumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. **Dávkování a způsob podání:** **Melanom:** **Monoterapie:** Indukční režim: 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. **Kombinace s nivolumabem:** 3 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (90 min) s 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab v monoterapii i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **RCC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. U kombinované léčby léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolice, krvavou stolicí, zvýšené jaterní testy, vyrážku a endokrinní onemocnění považovat za zánětlivé a související s ipilimumabem. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Použití antikoagulantů zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se současnou léčbou antikoagulanty musí být pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, vyrážka, svědění, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, v kombinaci s nivolumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšení AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, dále hyperglykémie, hypoglykémie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, hypokalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie. **Další nežádoucí účinky – viz SPC.** **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Dostupná balení:** 10 ml nebo 40 ml koncentrátu v injekční lahvičce, 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum poslední revize textu:** leden 2020. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii a (od 1. 3. 2020) v kombinaci s nivolumabem, a dále (od 1. 3. 2020) v indikaci pokročilý renální karcinom v kombinaci s nivolumabem.

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

\* Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku

1506CZ2000837-01 datum schválení 11. 2. 2020