

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Levels of NT-proBNP and Troponin T in Cancer Patients – Mini-Review

Súčasná možnosť včasného záchytu kardiotoxicity cytostatickej liečby

Kompletná odpoveď na chemoterapiu pri metastatickom karcinóme pankreasu spojenom s dvojitou heterozygotnou zárodočnou mutáciou génov *BRCA2* a *CHEK2*



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 aktivními 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 podávána intravenózně každé dva týdny nebo • 1 680 mg podávána 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 nezávládnutelné toxicitě. U pacientů s TNBC se doporučuje, aby byli pacienti léčeni přípravkem Tecentriq do progresse onemocnění nebo do nezávládnutelné toxicity. Snižování dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu 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 různými typem nádorů anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, trombocytopenie, průjem, vyrážka, zácpa, periferní neuropatie, snížená chuť k jídlu. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u < 5 % pacientů, zahrnovaly: pneumonitida, kolitida, hepatitida. U < 1 % pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, hypofytlitida, 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 odtrhávacím 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:** 13. 5. 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](http://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 13. 5. 2020).

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-00000628



# Obsah | Contents

<b>Editorial</b>	<b>170</b>
<b>PŘEHLEDY   REVIEWS</b>	
<b>Levels of NT-proBNP and Troponin T in Cancer Patients – Mini-Review</b> Hladiny NT-proBNP a troponínu T u onkologických pacientů – stručný přehled Chovanec J., Chovanec M., Mego M.	<b>171</b>
<b>Význam aberantně aktivované dráhy Hedgehog/Gli pro nádorovou progresi</b> Importance of Aberrantly Activated Hedgehog/Gli Pathway in Tumour Progression Kreisingerová K., Ondrušová L., Horák P., Vachtenheim, J.	<b>177</b>
<b>Association of XPG rs17655G&gt;C and XPF rs1799801T&gt;C Polymorphisms with Susceptibility to Cutaneous Malignant Melanoma: Evidence from a Case-Control Study, Systematic Review and Meta-Analysis</b> Vztah mezi polymorfismem XPG rs17655G>C a XPF rs1799801T>C a náchylností k malignímu melanomu kůže: důkazy ze studie případů a kontrol, systematický přehled a metaanalýza Niktabar S.M.R., Dastgheib S.A., Heiranizadeh N., Kargar S., Raei-Ezzabadi A., Jarahzadeh M.H., Miresmaeili S.M., Zare-Shehneh M., Neamatzadeh H.	<b>184</b>
<b>Hodnotenie kvality života u pacientov s nádormi hlavy a krku</b> Assessment of Quality of Life in Patients with Head and Neck Cancer Švajdová, M., Ondruš, D.	<b>195</b>
<b>PŮVODNÍ PRÁCE   ORIGINAL ARTICLES</b>	
<b>The Relationship of FOXR2 Gene Expression Profile with Epithelial-Mesenchymal Transition Related Markers in Epithelial Ovarian Cancer</b> Vztah profilu exprese genu FOXR2 a markerů epitelo-mezenchymální tranzice u epitelálního karcinomu vaječníků Asadollahi, S., Mazaheri Naeini M., Karimi-Zarchi, M., Fesahat, F.	<b>201</b>
<b>Súčasné možnosti včasného záchytu kardiotoxicity cytostatickej liečby</b> Current Possibilities of Early Detection of Cardiotoxicity of Cytostatic Treatment Balážová K., Kubincová D.	<b>208</b>
<b>Prognostické faktory přežití u pacientů s hepatocelulárním karcinomem léčených pomocí transarteriální chemoembolizace</b> Prognostic Survival Factors of Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization Rohan T., Uher M., Matkulčík P., Zavadil J., Ostržžková L., Kiss I., Andrašina T., Válek V.	<b>214</b>

## KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Kompletná odpoveď na chemoterapiu pri metastatickom karcinóme pankreasu spojenom s dvojitou heterozygotnou zárodočnou mutáciou génov *BRCA2* a *CHEK2* – kazuistika** 220  
Complete Response to Chemotherapy in Metastatic Pancreatic Carcinoma Associated with Double Heterozygous Germline Mutation in *BRCA2* and *CHEK2* Genes – a Case Report  
Pazderová N, Urbán V, Makovník M, Macák D, Janega P, Chovanec M, Rejleková K, Mardiak J, Mego M.
- Dlouhodobý efekt erlotinibu u pacienta s nemalobuněčným karcinomem plic ve 3. linii protinádorové léčby – kazuistika** 226  
Long-Term Effect of Erlotinib Therapy in the Third Line of Anticancer Treatment in a Patient with Non-Small-Cell Lung Cancer – a Case Report  
Šťastná N, Jakubíková L, Brat K.
- RŮZNÉ | VARIOUS
- Aktuality z odborného tisku** 230
- Predstavujeme nové knihy** 232
- Terapie trifluridinem/tipiracilem a regorafenibem u pacientů s předléčeným metastatickým kolorektálním karcinomem – zkušenosti z České republiky** 234  
Therapy with Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib in Patients with Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer – Experience from the Czech Republic  
Grell P.
- Oncology in pictures** 236  
Complete Response of Classic Kaposi's Sarcoma of the Larynx after Radiotherapy  
Yahyaoui Y, Adouni O, Harhira I, Gabsi A, Mghirbi F, Driss M, Mezlini A.

Pacienti jsou smyslem  
všeho, co děláme.  
Inspirují nás.  
Motivují nás.

Bojujeme s nádorovými  
onemocněními

**Bristol Myers Squibb je globální  
biofarmaceutická společnost. 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.  
Nakonec bude náš úspěch měřen jedinou věcí:  
jak úspěšně dokážeme změnit  
životy pacientů.





# Editorial

Vážené kolegyně a kolegové, na tomto místě běžně bývá editorial, který se váže k problematice zpracované v některém z odborných článků. Na redakční radě časopisu *Klinická onkologie* jsme se však rozhodli učinit výjimku, a to v souvislosti s pandemií COVID-19, která ovlivnila i život v České republice, včetně kvality poskytování zdravotní péče. V době, kdy píšeme tento editorial, je stále ještě příliš brzy, abychom cokoliv hodnotili a ani to není naše práce, **chceme však upozornit na několik událostí, které hodnotily poskytování zdravotní péče onkologicky nemocným v ČR v době pandemie COVID-19.** Současně chceme oznámit, že **plánujeme jedno z řádných čísel časopisu věnovat právě této problematice.**

Průběžné hodnocení dopadu pandemie COVID-19 na onkologickou léčbu bylo součástí dvou tiskových konferencí. Dne 5. května 2020 proběhla tisková konference Masarykova onkologického ústavu a dne 5. 6. 2020 tisková konference České onkologické společnosti ČLS JEP. Tiskové zprávy z obou konferencí jsou volně přístupné na inter-

netu. **Z výsledků, které byly na obou konferencích prezentovány, vyplývá, že v důsledku zvládnutí pandemie COVID-19 v České republice nedošlo k žádnému významnému omezení péče jako v některých jiných zemích, které by se mělo odrazit ve zhoršení zdravotního stavu našich onkologických pacientů.** Číslo současně dokazují, že pokud ke změnám postupu v onkologické léčbě došlo, jednalo se přísně individuálně a vždy s ohledem na riziko komplikací pro daného pacienta.

Určitá omezení poskytování zdravotnických služeb byla zaznamenána v případě preventivní péče o zdravé osoby (včetně screeningu) a vyléčené onkologické pacienty (prodloužení intervalu kontrol) a dále v dostupnosti některých typů podpůrné (např. rehabilitace, psychiatrická a psychologická péče) a sociální péče. Víme, že tak krátký výpadek screeningu a preventivní péče (v řádu několika málo měsíců) se nemůže odrazit v léčebných výsledcích a už vůbec ne ve ztrátách lidských životů. Přesto je snižená dostupnost podpůrné péče pro-

blém, kterým bychom se měli zabývat, a hledat opatření, jak mu v případě opakování podobné situace předcházet. I těmto tématům se chceme věnovat v rámci speciálního čísla *Klinické onkologie*.

**Speciální číslo *Klinické onkologie* fokusované na problematiku poskytování péče onkologickým pacientům v době pandemie COVID-19 připravujeme na 15. říjen 2020,** a to při příležitosti konání odložených **Brněnských onkologických dnů (15.–17. 10. 2020),** které se rovněž budou této problematice věnovat. Uzávěrka pro příjem příspěvků je 17. 8. 2020. Tímto tedy **vyzýváme všechny naše kolegy a kolegyně, aby se formou odborných článků, kazuistik, dopisů redakci či jiných forem sdělení podělili s ostatními o své zkušenosti s péčí o onkologické pacienty v době „covidové.“** Za vaše příspěvky předem děkujeme!

*doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.  
prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.  
za redakční radu časopisu  
*Klinická onkologie**

# Levels of NT-proBNP and Troponin T in Cancer Patients – Mini-Review

## Hladiny NT-proBNP a troponínu T u onkologických pacientov – stručný prehľad

Chovanec J.<sup>1</sup>, Chovanec M.<sup>2</sup>, Mego M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> NsP Sv. Jakuba, n.o., Bardejov, Slovenská republika

<sup>2</sup> II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

### Summary

**Background:** Natriuretic factors are peptidic substances produced by atrial and ventricular myocardium. Primary stimulus to the synthesis of these factors is intramural pressure of atriums by the increase of venous return during intravascular hypervolemia. They may serve as useful cardiac markers in clinical practice. The elevation of N-terminal fragment of atrial natriuretic peptide is characteristic for cardiac failure. Troponin T is a basic component of muscle and is specific for myocardial cell. It is a marker of myocardial damage, specifically of myocardial infarction.

**Purpose:** This paper aims to summarize the current knowledge on levels of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and their associations with cancer. At present, it is well known that natriuretic peptides may be produced by cancer cells without cardiac failure. While small cell lung cancer is a known producer of natriuretic factor, all oncologic diseases may have a potential to produce these substances. ProBNP synthesis may be stimulated by several pro-inflammatory cytokines, including tumour necrosis factor alpha and some interleukins. The production of pro-inflammatory cytokines has been proven in cancer. The influence of natriuretic factors to proto-oncogenes and cancer cells is considered and cross-reacting antibodies increasing NT-proBNP in paraproteinemias were described. Works discussing extreme elevations of NT-proBNP in terminal cancer patients without symptoms of cardiac failure were previously published. NT-proBNP and troponin T are also markers of myocardial damage during cardiotoxic chemotherapy with anthracyclines. **Conclusion:** NT-proBNP and troponin T can be valuable markers of the prognosis of oncologic diseases regarding not only cardiac damage during chemotherapy but also prognosis and extension of cancer patient lives.

### Key words

natriuretic factors – troponin T – malignancy

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

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

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

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



**MUDr. Jozef Chovanec**

NsP Sv. Jakuba, n.o.,

ul. Sv. Jakuba 21

085 01 Bardejov

Slovenská republika

e-mail: jozefchovanecml@nsp-bardejov.sk

Submitted/Obdržané: 22. 9. 2019

Accepted/Prijaté: 14. 2. 2020

doi: 10.14735/amko2020171

## Súhrn

**Východiská:** Nátriuretické faktory sú peptidické substancie produkované atriálnym a ventrikulárnym myokardom. Primárnym stimulom ich syntézy je zvýšený intramurálny tlak predsiení spôsobený zvýšením venózneho návratu počas intravaskulárnej hypervolémie. Sú užitočným kardiálnym markerom používaným v klinickej praxi. Elevácia N-terminálneho fragmentu atriálneho nátriuretického peptidu je charakteristická pre kardiálne zlyhávanie. Troponín T je základným komponentom svalov a je špecifický pre myokardiálne bunky. Je to marker kardiálneho poškodenia, špecificky infarktu myokardu. **Ciele:** Tento článok sumarizuje súčasné znalosti o súvise N-terminálneho prohormónu mozgového nátriuretického faktoru (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide – NT-proBNP) a troponínu T s onkologickými ochoreniami. V súčasnosti je známe, že nátriuretické peptidy môžu byť produkované nádorovou bunkou bez prítomnosti kardiálneho zlyhávania. Je známe, že malobunkový karcinóm pľúc priamo produkuje nátriuretické faktory. Tento potenciál majú však všetky onkologické ochorenia. Syntéza proBNP môže byť stimulovaná zápalovými cytokínmi, ako je faktor nádorovej nekrózy (tumor necrosis factor), a niektorými interleukínmi produkovanými nádorom. Pri paraproteinémiach je popísaný vplyv nátriuretických faktorov na protoonkogény a výskyt skrížene reagujúcich protilátok produkovaných nádorom, zvyšujúcich hladinu nátriuretických peptidov. Boli publikované práce, kde boli namerané extrémne zvýšené hladiny nátriuretických peptidov u terminálne chorých onkologických pacientov. NT-pro BNP a troponín T sú taktiež markermi myokardiálneho poškodenia počas kardiotoxikkej liečby antracyklínmi. **Záver:** NT-proBNP a troponín T môžu byť cenné markery nielen kardiálneho poškodenia počas chemoterapie a prognózy onkologických chorôb, ale taktiež aj pre prognózu ochorenia a dĺžku prežívania onkologického pacienta.

## Kľúčové slová

nátriuretické faktory – troponín T – malignita

### NT-proBNP and natriuretic factors

The family of natriuretic peptides plays an important role in regulation of cardiovascular homeostasis and extracellular fluid volume [1]. Natriuretic factors are peptic substances produced by atrial and ventricular myocardium. Primary stimulus to the synthesis of these factors is intramural pressure of atriums by increasing of venous return during intravascular hypervolemia [2]. Cardiac natriuretic peptides like atrial natriuretic peptide (ANP), B-type natriuretic peptide (BNP) and C-type natriuretic peptide (CNP) are known because of their compensation effects – systemic arterial vasodilatation, natriuresis, diuresis, inhibition of system renin-angiotensin-aldosterone and neuromodulation [1]. They protect organism against volume overload, hypertension and excessive vasoconstriction acting as a dual system; ANP as a hormone of quick reaction and BNP as a hormone of reserve, which is active during long term ventricular overload [3].

ANP is secreted by cardiomyocytes of atrium as pro-hormone pro-ANP which is divided into two fragments; ANP and N-ANP. The biological half-time shorter than 5 minutes makes these biomarkers meaningful for diagnostic purposes [4].

BNP was discovered in 1988. As it was first isolated from the brain of a sow and it was named the brain natriuretic peptide. Subsequently it was ascertained that main producers of BNP are myocar-

dial cells of ventricles, the atrial cells produce BNP to a lesser extent [5]. The release of BNP into circulation is secured by increased pressure of the ventricles by volume and pressure overload. BNP is secreted in a form of pro-hormone (pre-pro-BNP) [2]. After the stimulation of myocardial cells, it is split into two fragments – BNP (a biologically active peptide) and an inactive N-terminal fragment (NT-proBNP). Both are released into circulation; thus, there is a possibility to measure effectively the serum levels. The levels of BNP and NT-proBNP are equal in the healthy population [3]. The 2–10-fold elevation of NT-proBNP versus BNP is pathognomic for patients with cardiac failure. The measurement of NT-proBNP is considered advantageous compared to BNP due to longer biological half-life and higher biochemical stability. The blood sample is not required to be processed by quick fixation or freezing. This is the reason why NT-proBNP is examined in normal conditions, such as room temperature [6]. On the other hand, BNP levels are less affected by renal failure compared to the levels of NT-proBNP [5].

NT-proBNP is mainly used for the diagnosis of heart failure. In addition, it may predict the development of heart failure and death in patients with cardiovascular disease. However, NT-pro BNP could have predictive power beyond cardiovascular risk [5]. In fact, this biomarker is associated with a higher risk

of death in patients with cardiovascular diseases and in elderly subjects [7]. It is very helpful in the differential diagnosis of dyspnoea. The cut-off value to exclude the cardiac failure is defined by the European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the diagnostic and treatment of acute and chronic heart failure in 2016 [8] as the levels < 300 ng/L in case the symptoms originated quickly and the levels < 125 ng/L when symptoms are not of acute character. Levels of NT-proBNP are age-dependent. The cut-off value for cardiac failure exclusion is < 450 ng/L when patients are under the age of 50, < 900 ng/L for people 50–75 years old and < 1800 ng/L for people older than 75 years [8]. However, the interpretation of elevated NT-proBNP levels remains difficult because of several confounding factors, such as coronary disease, advanced age, renal insufficiency, respiratory diseases such as pulmonary hypertension leading to right ventricular dysfunction, thromboembolic disease, atrial fibrillation, cirrhosis, sepsis or dysthyroid could be responsible for the elevation of NT-pro BNP [9].

### Troponin T

The basic component of muscle is a muscle cell. Inside these cells reside muscle filaments (myofilaments). Two types of myofilaments are generally distinguished. The thin filaments consist of actin and the heavy ones consist of myosin. Actin filaments entail three com-



ponents: actin, tropomyosin and troponin [10]. Troponin complex, as well, entails three known components: troponin I with the affinity to actin, troponin T with the affinity to tropomyosin and troponin C with the affinity to calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Troponins are used as markers of cardiac injury in medical practice [6]. Troponin T and troponin I are found in skeletal muscle and myocardium. The cardiac isoforms troponin T and troponin I are specific for the myocardium. Troponin T and I are not present in blood in normal conditions. Their level increases after the injury of myocardium [10]. They are widely used for the diagnosis of acute myocardial infarction, unstable angina, postsurgical myocardial trauma and other diseases related with cardiac muscle injury [11]. Both markers can be detected in patient blood within 3–6 hours after the onset of the chest pain, reaching the peak level within 16–30 hours. Elevated levels of troponin I and troponin T in blood samples can be detected even 5–8 days after the onset of symptoms, making both proteins useful also for the late diagnosis of acute myocardial infarction. The process of liberation of troponin T is biphasic. It starts after 3 hours after the infarction followed by 2<sup>nd</sup> peak on 3<sup>rd</sup> day. The excess of troponin I is monophasic and is starts 3 hours after the cardiac injury [6].

### NT-proBNP, troponin T and troponin I in cancer

In oncologic patients, there are many mechanisms of the damage of cardiovascular system: breakdown of coagulation (most commonly hypercoagulation), anaemia (chronic diseases, bleeding), exhaustion of organism (malnutrition, associated illnesses), realizing of cardiodepressive factors (cytokines), malignant pericarditis, direct influence of tumour to the heart or vascular system and the therapy of malignant illnesses (chemotherapy, radiotherapy) [12].

At present, it is well known that natriuretic peptides may be produced by cancer cells [13]. In this regard, small cell lung cancer may secrete both pro-atrial natriuretic peptide and BNP. Also, BNP is expressed both in normal adrenal

glands and in adrenal tumours, suggesting that natriuretic peptides may have other roles unrelated to the cardiovascular system [14]. A special situation is carcinoid heart disease, a well-known complication of long-lasting exposure to high levels of serotonin. NT-proBNP is a reliable marker to make rapid differentiation between patients with and without carcinoid heart disease. The survival of patients with normal levels of NT-proBNP is better compared to those with elevated levels [15].

ProBNP synthesis may be stimulated by several pro-inflammatory cytokines, including tumour necrosis factor alpha and several interleukins [16]. Tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 are expressed in the Reed-Sternberg cells in patients with Hodgkin lymphoma. Moreover, they may predict the outcome in diffuse large B-cell lymphomas and, as explained, are increased in malignancies at advanced stages [7]. However, the specific cause of the elevation of natriuretic peptide plasma levels seen in cancer has not been elucidated. In recent years, it has been demonstrated that natriuretic peptides, or compounds with similar activity, decrease the number of several cancer cells *in vitro* through the reduction of DNA synthesis and inhibition of *C-Fos* and *c-Jun* proto-oncogenes, inhibit lung metastases and skin carcinogenesis in animal

models, and diminish the expression of vascular endothelial growth factor and that of its receptor VEGFR2, thus having the potential to control vasculogenesis [17]. A study by Tuñón et al has shown the opposite effects of natriuretic peptides on carcinogenesis depending on their levels [7]. In this paper, atrial natriuretic peptide enhanced proliferation of human gastric cells *in vitro* at low levels, but inhibited their proliferation through cyclic guanosine 3-5-monophosphate-dependent pathways when it was present at high levels [18]. Then, given that most data suggest an anticancer effect of natriuretic peptides, the possibility exists that their production by cancer cells represents a negative feedback mechanism to control the tumor growth [5]. In this case, NT-proBNP elevation would only be a response to the existence of malignancies. Nevertheless, the fact that natriuretic peptides are related to the mechanism of cancer, which are common to multiple malignancies, would be in agreement with these findings, since the authors did not observe significant differences in NT-proBNP levels among patients with different types of cancer [7].

Malignant cells have been shown to manipulate the endocrine system, controlling hormonal secretion while expressing the appropriate receptors to promote tumour survival and progres-

**Tab. 1. Conditions which influence natriuretic peptides from noncardiac reasons [6].**

Increased natriuretic peptides	Cut down natriuretic peptides
Higher age	Obesity
Woman	Diuretic therapy
Lung diseases	ACE-inhibitors
Arterial hypertension	Spironolactone
Hyperthyroidism	Beta blockers
Cushing syndrome	Hypothyroidism
Renal failure (acute, chronic)	
Conn syndrome	
Cirrhosis hepatis with ascites	
Subarachnoidal bleeding	
Paraneoplastic syndromes	

sion. Recent publications reported elevated levels of several emerging cardiovascular hormones which mostly derive from the vascular endothelial cells in patients with cancer. Malignant cells were shown to produce vasoactive peptides (adrenomedullin, vasopressin) as well as cardiac hormones ANP and BNP. Elevated levels of troponin T have also been detected in cancer. These have been associated with a worse prognosis in contrast to the natriuretic hormones which primarily represent a functional measure, troponin T is a specific morphological marker for cardiac cell destruction. The association between advanced cancer stages and cancer cachexia potentially accompanied by cardiac wasting is a well-described phenomenon [19].

The study of Oluleye found that higher levels of troponin T, NT-proBNP and CRP are associated with an increased risk of death, not just from cardiovascular diseases, but also from non-cardiovascular causes [20].

The study of Bando showed a significant positive correlation between BNP and CRP levels in cancer patients, which suggested that the plasma BNP levels may have been elevated due to cancer-related inflammation. In addition, the plasma BNP levels are increased in an advanced stage of cancer (stage IV), which might be accompanied by systemic inflammation. Furthermore, the plasma BNP levels significantly decreased after a radical surgery in patients with solid cancers and the plasma BNP levels tended to decrease after chemotherapy in patients with haematological cancers [1]. BNP has been shown to be upregulated at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines in cardiac myocytes. The pro-inflammatory signals are postulated to stimulate members of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) family and c-Jun kinase, as well as other intracellular signalling cascades, which leads to the upregulation of BNP gene expression [1].

In the study of Aceña et al, plasmatic levels of NT-proBNP in patients with stable coronary artery disease predict the development of cancer in a short-middle term. Increased NT-proBNP levels detect subclinical cancers [21].

Findings of Kamai et al in patients with renal cell carcinoma (RCC) suggested that the preoperative serum levels of cardiovascular hormones (BNP and NTproBNP) might be related to the progression of renal cell carcinoma and to a worse prognosis. The author based this interpretation on the fact that the serum levels of NTproBNP declined after the nephrectomy. The expression of BNP was very low in both RCC and normal kidney tissues. Possible reasons for lower BNP after nephrectomy may be the indirect production of these hormones by cancer cells. The suggested secretion from other organs such as heart may be influenced by mechanisms through which RCC had certain effects on the myocardium [13]. The association between hypoxia-inducible factor (HIF) and NTproBNP was also suggested [22]. The expression of HIF is typical for RCC. Increased expression of HIF alpha may stimulate BNP production [23]. A study by Kamai et al has found very low expression of BNP in RCC and normal kidney tissue [13]. In addition to its beneficial cardiac effects, BNP can act as an autocrine factor with anti-proliferative, anti-fibrotic and direct cytoprotective effects. Thus, HIF-mediated induction of BNP production might be a part of the local defense mechanism of the myocardium against the hypoxic damage [24].

Antineoplastic therapy with anthracyclines is often complicated by the development of cardiotoxicity which leads to heart failure [25]. In some cases, it is detected too late at echocardiography when significant myocardial damage has already occurred [26]. The availability of biomarker for the identification of risk in such patients is needed. Serum measurement of NT-proBNP level in patients on chemotherapy with anthracyclines is useful for both acute and late toxicity. The measurement of troponin I and troponin T is useful for acute toxicity during chemotherapy but not for late toxicity after 12 month following chemotherapy when troponin T a troponin I are in normal ranges [27]. Findings of the study of Ky et al suggest that there is an association between troponin I positivity and subsequent dysfunction during chemotherapy with anthracyclines and provide the evidence

to support the importance of assessing changes in biomarkers over time [28]. Romano et al made serial measurements of NT-proBNP levels in not-high-dose anthracycline chemotherapy patients. They ascertained that NT-proBNP is useful in the early identification of patients with a high risk of the development of anthracycline-induced cardiotoxicity [29].

The study of Vladimirova et al measured serum NT-proBNP levels in patients with breast cancer during chemotherapy with anthracyclines. The conclusion of this study was that NT-proBNP is bound to be the most sensitive marker of cardiotoxicity and could serve as an earlier marker in patients with breast cancer who undergone chemotherapy with anthracyclines [30].

The study of Mladovicova et al documented that higher levels of NT-proBNP detected in childhood leukaemia survivors after low anthracycline cumulative doses might reflect an initial stage of anthracycline cardiotoxicity before the development of echocardiographic abnormalities. NT-proBNP is one of the best available biochemical markers of late anthracycline cardiotoxicity [31].

The study published by Aujollet et al documented elevated NT-proBNP levels among patients (75%) with lung cancer. In this study, 50% of patients with elevated NT-proBNP had also elevation of C-reactive protein (CRP). The relationship between NT-proBNP levels and presence of inflammation in patients with no previous history of cardio-pulmonary disease has also been shown [14].

The exact mechanism of what is causing these elevated natriuretic peptides is unclear. There are several hypotheses about the aetiology of increased NT-proBNP levels in cancer patients. First, it was suggested that the fluid overload often may be a contributing mechanism in hematologic malignancies [32]. Some studies have suggested that natriuretic peptides themselves may be released from certain cancer cells. The study of Popat et al documented increased NT-proBNP levels in patients with paraproteinemias. A possible explanation is that cross-reacting antibodies are produced during the chemical immunoassay used to detect the natriuretic pep-

tides [16]. The study by Burjonrappa et al suggested that elevated BNP values in cancer patients are not associated with clinical evidence of volume overload or left ventricular dysfunction and occur predominantly with solid tumor malignancies [33].

The coherence between NT-proBNP and a malignant disease was confirmed in the study by Papazisis et al who assessed a group of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib (a tyrosine kinase inhibitor). The patients that obtained a clinical benefit 15 days after the treatment had significantly lower NT-proBNP compared to those without any clinical benefit (a 3-fold increase in patients with progressive disease compared to stable NT-proBNP levels in patients with clinical benefit;  $P < 0.0001$ ). The median progression free survival was 12.0 months in patients with less than 1.5-fold increase ( $N = 22$ ) and 3.9 months in patients with more than 1.5-fold increases in plasma NT-proBNP ( $N = 13$ ) (long-rank test;  $P = 0.001$ ) [22].

The elevation of NT-pro-BNP and CA 125 were markers of shorter surviving of patients with breast cancer treated with trastuzumab. The study of Rossner et al divided 28 patients with HER-2 positive breast cancer to two groups: group A with NT-proBNP levels  $< 155$  pg/mL ( $N = 16$ , age  $57 \pm 13$  years) and group B with NT-proBNP  $> 155$  pg/mL ( $N = 12$ , age  $62 \pm 9$  years). The levels of NT-proBNP before vs. after trastuzumab therapy were  $65 \pm 36$  pg/mL vs.  $66 \pm 33$  pg/mL in group A and  $520 \pm 443$  pg/mL vs.  $498 \pm 411$  pg/mL in group B. Elevated levels of NT-proBNP, CA125 and CA 15-3 indicate a higher median 3-month mortality in trastuzumab-treated patients on long-term immunotherapy [34].

Elevated levels of cardiovascular peptides including BNP/NT-proBNP and troponin T were reported in patients with renal cell cancer in the study by Kamai et al. The authors reported that higher preoperative serum levels of BNP, NT-proBNP and vascular endothelial growth factor (VEGF) as well as elevated HIF-2 alpha expression in the primary tumor were associated with a worse performance status, local invasion, dis-

tant metastasis and shorter overall survival. However, BNP expression was very low in RCC tissues and normal kidney tissues and there was no relationship between the serum levels of BNP/NT-proBNP and serum VEGF or tumor expression of HIF-2 alpha. Moreover, the serum levels of BNP and NT-proBNP decreased significantly after tumor resection. These observations suggested that RCC itself might have some influence on such damage. If so, the decrease of serum BNP and NT-proBNP after tumour resection in patients with RCC might be associated with alleviation of stress on the heart [13].

Higher NT-proBNP levels were associated with a worse health status and cognitive impairment of brain tumor patients. Two studies in primary and metastatic brain tumor patients reported that greater NT-proBNP level was associated with greater mass effect and extent of perifocal brain oedema. Elevated NT-proBNP levels before surgery were associated with inferior outcomes at the hospital discharge and inferior prognosis of brain tumor patients [35]. Therefore, NT-proBNP assessment can be considered for perioperative risk stratification, prognostication and evaluation of cognitive/mental health status of brain tumor patients. Further studies investigating the clinical significance of NT-proBNP in brain tumor patients are recommended. The study of Bunevicius et al ascertained in 245 patients undergoing craniotomy for brain tumor (mostly meningioma in 36% and high grade glioma in 20%) that higher NT-proBNP levels were associated with greater five-year mortality risk (hazard ratio (HR) = 1.845 (95% CI 1.166 – 2.920;  $P = 0.009$ ) controlled for patient age, gender, history of cardiovascular disease, histological diagnosis and adjuvant therapy. In sum, higher preoperative NT-proBNP levels are associated with a worse health status, unfavourable discharge outcome and shorter survival of brain tumor patients [36].

A study by Pavo et al from 2015 demonstrated that NT-proBNP and troponin are systematically elevated in cancer patients and that they are likewise related to long-term mortality independently of age, gender, tumour entity, tu-

**Tab. 2. Events accompanied with elevation of cardiac troponins [6].**

Tachyarrhythmias, bradyarrhythmias
Dissection of aorta
Aortal valvular heard disease
Arterial hypertension, hypertonic crisis
Hypotension, haemorrhagic shock
Acute and chronic cardiac failure
Hypertrophic cardiomyopathy
Coronary vasculitis
Cardiac contusion
Cryo-/radiofrequency ablation
Rhabdomyolysis
Myocarditis
Cardiotoxicity of drugs (anthracyclines, trastuzumab)
Combustion
Embolization to the pulmonary artery, pulmonary hypertension
Chronic renal failure
Acute brain cerebrovascular accident
Extreme physical labour
Sepsis
Acute respiratory failure
Defibrillation

mour stage and manifest cardiac disease at first clinical presentation. This study confirmed a significant correlation between the pro-inflammatory cytokine IL-6 and the inflammatory marker C-reactive protein (CRP) and the hormone NT-proBNP. Whether the effect on mortality is primarily due to a determinant local influence on the tumour microenvironment or it is induced by systemic cardiovascular dysregulation cannot be determined [19].

Chronic suppression of thyroid stimulating hormone (TSH) in patients treated for differentiated thyroid carcinoma may induce a cardiac damage and increase the risk for cardiovascular events. In the study by Klein Hesselink et al, the authors observed elevated NT-proBNP levels in patients with differentiated thyroid

carcinoma vs. healthy controls. Median NT-pro BNP was 70 (40–119) ng/L for patients with carcinoma and 49 (25–89) ng/L for controls ( $P < 0.001$ ). Furthermore, the risk of cardiovascular event and all-cause mortality was higher in patients with higher NT-proBNP, HR = 3.22 (95% CI 2.17–4.79) and HR = 1.61 (95% CI 1.17–2.63), respectively [37].

Therefore, the determination of NT-proBNP may identify patients with differentiated thyroid carcinoma at an increased cardiovascular risk, who could benefit from more stringent cardiovascular risk surveillance [28].

### Clinical implication

Using of NT-pro BNP in oncology is open. There are a lot of studies which documented elevation of NT-proBNP in different cancer diagnosis, e.g. the study of lung cancer by Aujollet et al [14], the study of multiple myeloma by Nico Pavo et al [19], the study of renal cancer by Kamai et al [13] or the study of brain tumor patients by A. Bunevicius et al [36]. The elevation of NT-proBNP is different. The NT-pro BNP levels are not very high, compared to the cut-off values in cardiac diseases. Nevertheless, extremely elevated NT-proBNP levels are documented in terminal oncologic patients. It is possible that NT-pro BNP levels depend on the degree of tumor development. In the study of Kamai et al [13], patients after nephrectomy with renal cancer had lower NT-proBNP levels after surgery than before it. This is the reason why this biomarker can be useful in oncology to see the effect of therapy and, of course, extension of the tumor.

### Conclusions

Serum NT-proBNP levels are commonly elevated in cancer patients without overt cardiovascular disease. The biological mechanisms underlying the increased production of NT-proBNP in cancer setting remain poorly understood, but it was demonstrated that higher levels of NT-proBNP and other biomarkers of myocardial damage, such as troponin T, are associated with a worse prognosis and shorter survival of cancer patients not receiving cardiotoxic chemotherapy. These findings suggest that subclinical

dysfunction of the cardiovascular system is common and has prognostic significance in cancer patients [36].

### References

- Bando S, Soeki T, Matsuura T. Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178607. doi: 10.1371/journal.pone.0178607.
- Kiňová S et al. Interná medicína. Bratislava: Prolitera 2013: 280.
- Duriš I. Princípy internej medicíny. Bratislava: SAP 2001: 1345–1350.
- Urbanová D, Mladosičičová B. Úloha vybraných biochemických markerov pri detekcii kardiotoxických u vyšetrených detských onkologických pacientov. *Onkológia* 2010; 5(4): 214–218.
- Goncalvescová E. Prínos nátriuretických peptidov pre diagnózu, prognózu, manažment a liečbu srdcového zlyhávania. *Interní Med* 2006; 8(10): 428–431.
- Mladosičičová B et al. *Kardioonkologie*. Praha: Grada 2014: 133.
- Tuňón N, Higuera J, Tarín N et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with a future diagnosis of cancer in patients with coronary artery disease. *PLoS one* 2015; 10(6): e0126741. doi: 10.1371/journal.pone.0126741.
- Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int J Mol Sci* 2019; 20(8): 1820. doi: 10.3390/ijms20081820.
- Oral I, Stejskal D, Šišlák Z et al. Mozkový nátriuretický peptid jako prognostický ukazatel dvouletého přežití u pacientů se srdečním postižením v chronickém dialyzačním programu. *Interv Akut Kardiol* 2006; 5(3): 112–115.
- Javorka K et al. *Lekárska fyziológia*. Martin: Osveta 2006: 572.
- Rozičková L, Mladosičičová B. Nátriuretické peptidy vo včasnej diagnostike kardiotoxicity po protinádorovej liečbe. [online]. Available from: [https://www.roche-diagnostics.cz/content/dam/diagnostics\\_czech\\_republic/cs\\_CZ/documents/Labor\\_Aktuell/LA2013/LA0113/NP\\_onkoth\\_SK.pdf](https://www.roche-diagnostics.cz/content/dam/diagnostics_czech_republic/cs_CZ/documents/Labor_Aktuell/LA2013/LA0113/NP_onkoth_SK.pdf).
- Poprach A, Petrčková K, Vyskočil J. Kardiotoxicita léků používaných v onkologii. *Klin Onkol* 2008; 21(5): 288–293.
- Kamai T, Tokura Y, Uematsu T. Elevated serum levels of cardiovascular biomarkers are associated with progression of renal cancer. *Open Heart* 2018; 5(1): e000666. doi: 10.1136/openhrt-2017-000666.
- Aujollet N, Meyer M, Cailliod R et al. High N-terminal pro-B type natriuretic peptide: a biomarker of lung cancer? *Clin Lung Cancer* 2010; 11(5): 341–345. doi: 10.3816/CLC.2010.n.043.
- Zuethenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JM et al. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *Br J Cancer* 2004; 90(11): 2073–2079. doi: 10.1038/sj.bjc.6601816.
- Popat J, Rivero A, Pratap P et al. What is causing extremely elevated amino terminal brain natriuretic peptide in cancer patients. *Congest Heart Fail* 2013; 19(3): 143–148. doi: 10.1111/chf.12018.
- Manimala NJ, Frost CD, Lane ML et al. Cardiac hormones target nuclear oncogenes c-Fos and c-Jun in carcinoma cells. *Eur J Clin Invest* 2013; 43(11): 1156–1162. doi: 10.1111/eci.12153.
- Zhang J, Zhao Z, Hu H et al. Atrial natriuretic peptide modulates the proliferation of human gastric cancer cells via KCNQ1 expression. *Oncol Lett* 2013; 6(2): 407–414. doi: 10.3892/ol.2013.1425.
- Pavo N, Raderer M, Hülsmann N et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015; 101(23): 1874–1880. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307848.
- Oluleye OW, Folsom AR, Nambi V et al. Troponin T, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein and cause-

specific mortality. *Ann Epidemiol* 2013; 23(2): 66–73. doi: 10.1016/j.annepidem.2012.11.004.

- Aceña A, Ramos-Cillan S, Lopez Castillo M et al. Value of NT-proBNP in the prediction of cancer in patients with stable coronary artery disease. *JACC* 2019; 73 (Suppl 1): 99. doi: 10.1016/S0735-1097(19)30707-7.
- Papazisis KT, Kontovinis LF, Papandreou CN et al. Brain natriuretic peptide precursor (NT-pro-BNP) levels predict for clinical benefit to sunitinib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10: 489. doi: 10.1186/1471-2407-10-489.
- Weidemann A, Klanke B, Wagner M et al. Hypoxia, via stabilization of the hypoxia inducible factor HIF-1 alpha, is a direct and sufficient stimulus for brain type natriuretic peptide induction. *Biochem J* 2008; 409(1): 233–242. doi: 10.1042/BJ20070629.
- Tamura N, Ogawa Y, Chusho H et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(8): 4239–4244. doi: 10.1073/pnas.070371497.
- Cingelová S, Jurga L, Mladosičičová B. Kardiotoxicita adjuvantnej liečby karcinómu prsníka. *Klin Onkol* 2007; 20(5): 330–334.
- Romano S, Fratini S, Ricevuto E et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105(11): 1663–1668. doi: 10.1038/bjc.2011.439.
- Advani P, Hoynes J, Moreno-Aspita A et al. High-sensitive troponin T and NT-proBNP kinetics in breast cancer chemotherapy. *Chemotherapy* 2017; 62(6): 334–338. doi: 10.1159/000477797.
- Ky B, Putt M, Sawaya H et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(8): 809–816. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061.
- Romano S, Fratini S, Ricevuto E et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105(11): 1663–1668. doi: 10.1038/bjc.2011.
- Vladimirova LY, Kit OI, Guskova N et al. Early markers of anthracycline cardiotoxicity in treatment of patients with breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2018; 36 (15 Suppl): e14506. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e14506.
- Mladosičičová B, Urbanová D, Radvanska E et al. Role of NT-proBNP in detection of myocardial damage in childhood leukemia survivors treated with and without anthracyclines. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 86. doi: 10.1186/1756-9966-31-86.
- Horáček JM, Pudil R, Tichý M et al. The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. *Neoplasma* 2005; 52(5): 430–434.
- Burjonroppa SC, Tong AT, Xiao LC et al. Cancer patients with markedly elevated B-type natriuretic peptide may not have volume overload. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(3): 287–293. doi: 10.1097/O1.coc.0000256101.04404.b0.
- Rossner D, Knobloch K, Lichtiginghagen R et al. NT-pro-BNP and CA 125 as potential markers of mortality during long-term immunotherapy with trastuzumab in HER-2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 22 (14 Suppl): 804. doi: 10.1200/jco.2004.22.90140.804.
- Ruggieri F, Noris A, Beretta L et al. Serum B-type natriuretic peptide is affected by neoplastic edema in patients with a brain tumor. *World Neurosurg* 2016; 85: 193–196. doi: 10.1016/j.wneu.2015.08.074.
- Bunevicius A, Deltuva V, Laws ER et al. Preoperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration and prognosis of brain tumor patients: a 5-year follow up study. *Sci Rep* 2017; 7(1): 14775. doi: 10.1038/s41598-017.15394-6.
- Klein Hesselink EN, van der Horst-Schrivers AN, van der Horst Iwan C et al. NT-proBNP is increased in differentiated thyroid carcinoma patients and may predict cardiovascular risk. *Clin Biochem* 2017; 50(12): 696–702. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.020.



# Význam aberantně aktivované dráhy Hedgehog/Gli pro nádorovou progresi

## Importance of Aberrantly Activated Hedgehog/Gli Pathway in Tumour Progression

Kreisingerová K., Ondrušová L., Horák, P., Vachtenheim, J.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN Praha

### Souhrn

**Východiska:** Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí v České republice. Léčba tohoto typu onemocnění je pro pacienty velmi náročná a její úspěšnost je často limitovaná kvůli častým relapsům. Navíc se mohou objevit metastázy, nejčastěji v plicích a játrech, které zhoršují pacientovu prognózu na přežití. Signální dráha Hedgehog (Hh) je jednou z významných signalizačních kaskád, které ovlivňují rozvoj a následné udržování mnoha typů nádorů. Její aberantní signalizace pomáhá buňkám uniknout apoptóze, narušuje energetický metabolismus buněk, má vliv na proces epiteliálně-mezenchymálního přechodu, pomáhá nádorovým buňkám uniknout imunitnímu systému, udržuje nádorové kmenové buňky a podílí se na tvorbě metastáz. Role signální dráhy Hh v rozvoji, udržování a progresi nádorů je intenzivně studovaná. Bylo vyvinuto několik typů inhibitorů této signální dráhy. Nejvíce studované byly inhibitory receptoru Smoothened, ale vzhledem k často vznikající rezistenci se nyní dostává do popředí výzkum dalších skupin inhibitorů, které cílí mimo receptor Smoothened. Zdá se, že tyto inhibitory by mohly pomoci překonat rezistenci inhibicí přímých efektorů dráhy, tj. transkripčních faktorů Gli, nezávisle na membránové signalizaci. Tyto nové léky dávají naději pacientům, u kterých v současné době léčba selhává. **Cíl:** Tento souhrnný článek se snaží shrnout poznatky o roli signální dráhy Hh v rozvoji nádorů a popisuje některé zásadní pokroky ve vývoji cílených inhibitorů této dráhy.

### Klíčová slova

apoptóza – epiteliálně-mezenchymální přechod – metastázy – chemorezistence – cílená molekulární terapie – signální dráha Hedgehog – nádorové kmenové buňky

### Summary

**Background:** Cancer is the second most common cause of death in the Czech Republic. The treatment of this disease is very exhausting for the patients and the treatment has often limited success only. The disease often relapses after a period of remission. Moreover, metastases often appear in lungs, liver or other organs and worsen patient's prognosis and probability of survival. The Hedgehog (Hh) signaling pathway is one of the important pathways that affects initiation and maintenance of various types of tumours. When aberrantly activated, Hh signaling pathway helps cells escape apoptosis, disturbs cell energy metabolism, influences the process of epithelial-mesenchymal transition, helps to escape immune system, maintains cancer stem cells and supports metastasis. The role of Hh signaling cascade in tumour initiation, maintenance and progression is intensively studied. Several types of inhibitors of this pathway were developed. The most intensively studied were inhibitors of the receptor Smoothened. Due to commonly occurring resistance, the research of other groups of inhibitors is in the centre of interest. These new drugs do not target receptor Smoothened but proteins standing downstream of Smoothened (inhibition of final Gli transcription factors). The drugs could give new hope to patients whose treatment fails. **Purpose:** This review summarizes the findings about the role of Hh signaling pathway in tumour development and describes the progress in the development of targeted inhibitors of this pathway.

### Key words

apoptosis – epithelial-mesenchymal transition – metastasis – drug resistance – molecular targeted therapy – Hedgehog signaling pathway – cancer stem cells

Práce byla podpořena institucionálním projektem Univerzity Karlovy PROGRES Q25.

This work was supported by the institutional project of Charles University PROGRES Q25.

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

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

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

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



Mgr. Kateřina Kreisingerová  
Ústav lékařské biochemie  
a laboratorní diagnostiky  
1. LF UK a VFN  
Kateřinská 32  
121 08 Praha 2  
e-mail: katerina.vlckova@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 10. 2019

Přijato/Accepted: 24. 2. 2020

doi: 10.14735/amko2020177



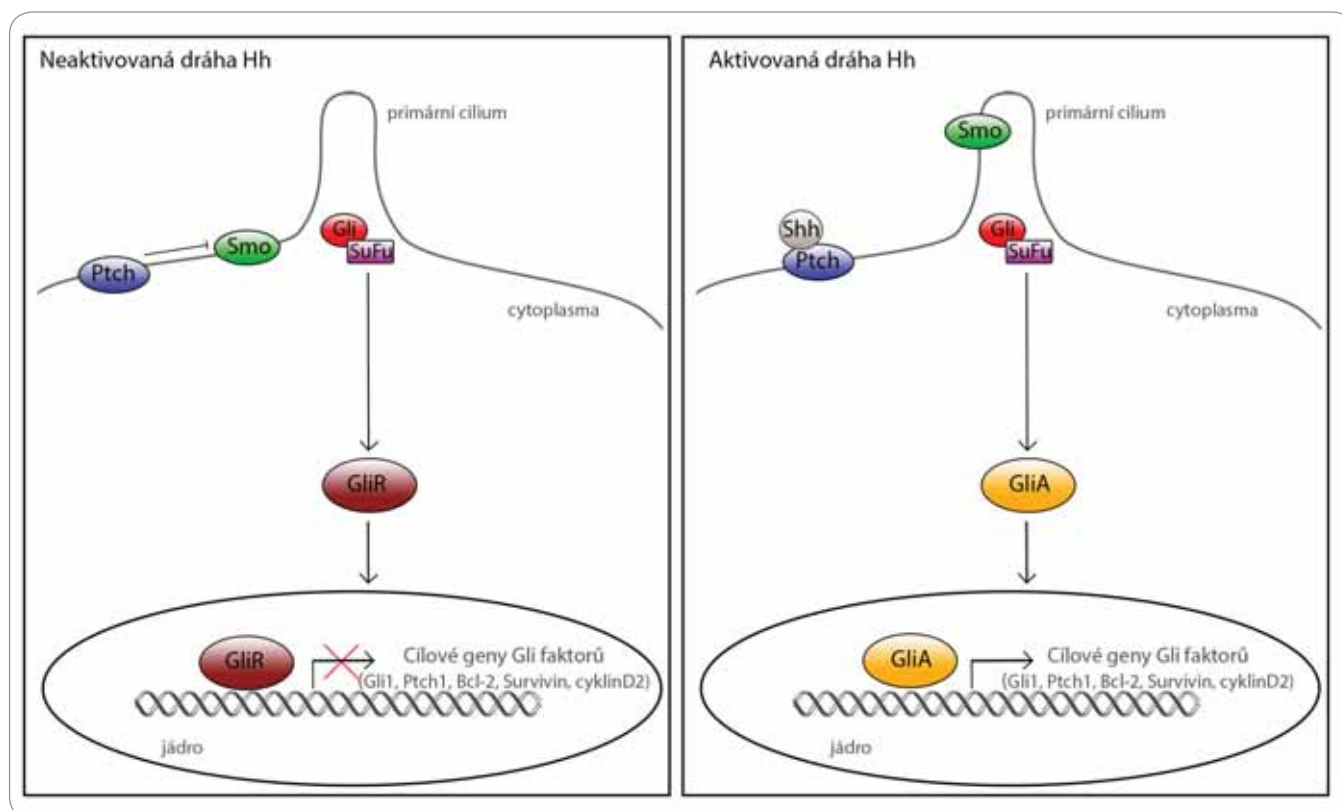
## Úvod

Signální dráha Hedgehog (Hh)/Gli je evolučně velmi konzervovaná od *Drosophily* po člověka. Poprvé byla popsána v roce 1980, kdy Nüsslein-Volhard a Wieschaus provedli velký screening mutací, které měnily vývoj tělního plánu larev octomilky [1]. Od té doby je tato dráha předmětem intenzivního výzkumu a ukázalo se, že hraje zásadní roli v embryonálním vývoji, ve kterém ovlivňuje diferenciaci buněk, proliferaci a polarizaci tkání. Hh signalizace je důležitá ve vývoji mozečku, mužského reprodukčního traktu, kostí, střeva nebo neurální trubice [2]. V dospělosti je aktivita dráhy ve většině tkání velmi nízká, ale je důležitá pro udržování kmenových buněk a je součástí reparace a regenerace tkání [3–5]. Aberantní aktivace dráhy Hh byla nalezena u mnoha typů nádorů, vede k rozvoji metastáz a podílí se na rezistenci k chemoterapii [6].

## Signální dráha Hedgehog a aktivace transkripčních faktorů Gli

Signální dráha je aktivována navázáním ligandu na transmembránový receptor Patched (Ptch). Byly identifikovány tři různé ligandy, které aktivují dráhu Hh. Jsou to Sonic Hedgehog (Shh), Desert Hedgehog (Dhh) a Indian Hedgehog (Ihh). Tyto ligandy mají v embryonálním vývoji různou tkáňovou expresi. Všechny tři ligandy se mohou vázat na receptor Ptch a tím spustit Hh signalizaci [7]. Pokud nedojde k navázání ligandu, neaktivovaný receptor Ptch blokuje receptor Smoothened (Smo). Tím je signalizace inaktivovaná a transkripční faktory Gli 1–3 neaktivují transkripci cílových proonkogenních genů. Pokud ligand aktivuje Ptch, dojde k uvolnění blokáce receptoru Smo a ten se dostává na povrch primárního cilia a následně ovlivňuje cytoplazmatický komplex slo-

žený z proteinů Suppression of Fused (SuFu), Gli a dalších proteinů. Následně dochází k uvolnění proteinů Gli z komplexu, vzniku jejich aktivních forem a tím aktivaci signální dráhy Hh. Gli proteiny jsou zinc-fingerové transkripční faktory. Nyní jsou známy 3 varianty těchto proteinů. Gli1 je aktivátor dráhy Hh, váže se na promotory cílových genů a tím spouští jejich transkripci. Gli2 je také považovaný především za aktivátor transkripce, nicméně má i represorovou doménu a může se jako represor chovat. Protein Gli3 může být aktivátorem nebo represorem dráhy Hh, záleží na buněčném kontextu. Aktivace dráhy Hh má za následek spuštění transkripce cílových genů. Těmi jsou v první řadě komponenty dráhy Hh (*Gli1*, *Ptch1*, *Ptch2*, *Hhip*), dále regulátory buněčného cyklu (*CCND2*, *CCNE1*, *cyklinD2*), regulátory apoptózy (*BCL-2*, *survivin*, *PAX6*), geny epiteliálně-mezenchymálního přechodu (epithe-



Obr. 1. Signální dráha Hedgehog (Hh).

V nepřítomnosti Hh ligandu receptor Patched (Ptch) blokuje receptor Smoothened (Smo) a z proteinového komplexu, tvořeného proteiny Gli, SuFu a dalšími, se uvolňuje represorová forma Gli proteinů. Represorové Gli proteiny blokují transkripci cílových genů dráhy Hh. Po aktivaci receptoru Ptch ligandem dráhy Hh (v tomto případě Shh), dochází k translokaci receptoru Smo na povrch primárního cilia, následně dojde k uvolnění proteinového Gli/SuFu komplexu, ze kterého se uvolňují aktivní formy Gli faktorů. Po jejich translokaci do jádra aktivují transkripci cílových genů dráhy Hh.

lial-mesenchymal transition – EMT) *ZEB1*, *ZEB2*, *Twist2* [7–10] a mnoho dalších, převážně proonkogenních genů (obr. 1).

K aktivaci Gli faktorů však může dojít i nekanonicky. To znamená, že Gli faktory jsou přímo aktivovány proteiny z jiných signálních drah a procesu aktivace se v tomto případě neúčastní upstream receptory dráhy Hh, tj. Ptch a Smo. Nekanonická signalizace je častá především u maligních onemocnění. Většina signálních drah, které nekanonicky aktivují Gli faktory, jsou stejně jako dráha Hh významné pro rozvoj malignit a porozumění jejich propojení je tedy zcela zásadní. Pozitivní regulační vliv na transkripční aktivitu Gli má například dráha KRAS-MEK-ERK u buněk karcinomu žaludku [11]. Podobně bylo prokázáno, že Ras-MEK/AKT stimuluje transkripční aktivitu Gli1 u melanomu [12]. Dalším důležitým faktorem, který ovlivňuje Gli faktory, je růstový transformující faktor beta (TGF- $\beta$ ), který je důležitý během embryonálního vývoje a při udržování homeostázy dospělých tkání. TGF- $\beta$  je zásadní pro expresi Gli a pro proliferaci cyklopa-min-rezistentních buněk karcinomu slinivky [13]. Analýza *Gli2* promotoru prokázala, že SMAD3 a  $\beta$ -katenin se vážou na *Gli2* promotor v odpovědi na TGF- $\beta$ , a *Gli2* se proto dá považovat za přímý transkripční cíl TGF- $\beta$  [14]. Důležitá signální dráha PI3K-AKT-mTOR, která se účastní mnoha buněčných procesů, také dokáže nekanonicky ovlivňovat aktivaci Gli. PI3K brání proteazomové degradaci Gli2 a usnadňuje tak aktivaci Gli2 a jeho translokaci do jádra [15]. Bylo popsáno mnoho dalších proteinů, které ovlivňují Gli faktory, patří mezi ně proteinkináza C, DYRK1 a DYRK2 kinázy nebo 5'-adenosinmonofosfát-aktivovaná proteinkináza (AMPK) [16,17]. Je jasné, že nekanonická signalizace je u nádorových onemocnění stejně důležitá jako signalizace kanonická, oba dva typy se v nádorech často vyskytují společně. Výzkum léčby nádorových onemocnění by měl tedy směřovat ke kombinované terapii, která bude blokovat jak klasickou dráhu Hh, tak samotné Gli faktory, případně jejich další spouštěče.

### Role Hh v nádorové progresi

Je zřejmé, že dráha Hh je významná při rozvoji mnoha typů nádorů. Zásadní vliv hraje dráha Hh v rozvoji meduloblastomu [18], bazaliomu [19], karcinomu pankreatu [20] nebo karcinomu plic [21]. U mnoha dalších typů tumorů tato dráha přispívá k rozvoji nádorové progresi. Téměř všechny zásadní změny, které vedou k progresi nádorů, jsou nějak ovlivňovány dráhou Hh. K těmto významným případům patří například uniknutí programované buněčné smrti, ovlivnění činnosti telomerázy, angiogeneze, narušení energetického metabolismu buněk, EMT, uniknutí imunitnímu systému, ovlivnění genomové stability nebo ovlivnění schopnosti tvořit metastázy a udržování viability nádorových kmenových buněk. V dalším textu jsou blíže popsány některé tyto případy, u kterých je význam dráhy Hh zcela zřejmý a prokázáný.

### Apoptóza

Apoptóza neboli programovaná buněčná smrt je proces, který řídí autodestrukci buněk, které jsou natolik poškozené, že na ně nestačí reparační mechanismy buňky. Narušení procesu apoptózy ovlivňuje homeostázu buněk a následně i tkání a je považováno za silně proonkogenní činitel. Ukazuje se, že signální dráha Hh je významným regulátorem apoptózy. Hh signalizace ovlivňuje expresi některých proapoptotických i antiapoptotických proteinů a tím určuje, zda buňka vstoupí do apoptózy, nebo ne. Dvě vědecké skupiny v roce 2004 současně prokázaly, že antiapoptotický protein BCL2 je přímým transkripčním cílem Gli faktorů. Jejich výsledky se lišily tím, že jedna skupina určila za hlavní regulátor BCL2 protein Gli1 [22], zatímco druhá považovala za regulátor genu BCL2 transkripční faktor Gli2 [23]. V roce 2011 byl další antiapoptotický protein XIAP označen jako transkripční cíl faktoru Gli2 [24]. Zvýšení hladiny antiapoptotického proteinu survivinu v nádorových buňkách bylo také připsáno signální dráze Hh [10]. Vysoká exprese survivinu byla v nádorových buňkách snížena pomocí inhibitoru GANT61, což je specifický inhibitor faktorů Gli. Za hlavní mediátor

exprese byl v této studii označen faktor Gli2, který aktivoval expresi survivinu mnohem více než Gli1. V jiné nedávné studii autoři prokázali, že Hh neovlivňuje jen antiapoptotické proteiny, ale také proteiny proapoptotické. U buněk TP53-mutovaného rhabdomyosarkomu a meduloblastomu autoři ukázali, že snížení exprese proteinu Gli1 zvyšuje expresi proapoptotického proteinu Noxa. Podle této studie Gli1 reprimuje protein Noxa pravděpodobně přes early growth response protein 1 (EGR1) [25]. Nejznámější nádorový supresor p53 je také ovlivňován dráhou Hh. Signalizace Hh aktivuje ubikvitin ligázu Mdm2, která ubikvitinuje právě protein p53, čímž snižuje množství akumulovaného proteinu p53 v buňkách [26]. Na cholangiokarcinomových buňkách bylo ukázáno, že Hh signalizace také dokáže ovlivnit, jak konkrétně bude apoptóza probíhat, zda vnější apoptotickou cestou, nebo vnitřní (mitochondriální) cestou. Hh reguluje expresi XIAP proteinu (viz výše), který reprimuje vnější apoptotickou dráhu. Zablokování Hh signalizace vede ke snížení exprese XIAP proteinu a tím se v buňkách opět může aktivovat vnější apoptotická dráha [24]. Ze stavu současného poznání můžeme vyvodit, že dráha Hh narušuje rovnováhu apoptotických signálů v nádorových buňkách a vychyluje ji směrem k potlačení apoptózy. Tímto Hh signalizace velmi přispívá k iniciaci nádorového bujení a k dalšímu růstu již rozvinutých nádorů.

### EMT a schopnost nádorů metastazovat

Epiteliálně-mezenchymální přechod (EMT) je buněčný mechanismus, který je velmi důležitý v průběhu embryonálního vývoje a během reparace tkání. Epiteliální fenotyp buněk se v procesu EMT mění na fenotyp mezenchymový. EMT významně ovlivňují vývojové dráhy Wnt, Notch a Hedgehog (Hh). Proces EMT je také velmi důležitý během rozvoje nádorového bujení, umožňuje buňkám primárního nádoru uvolnit se do krve nebo lymfy a následně se usadit ve vzdálených orgánech s úplně jiným prostředím, než jaké bylo v primárním nádoru. Během procesu EMT dochází ke snížení adhezivity buněk, ke ztrátě bu-

něčné polarity a získání invazivních a migračních vlastností [27]. Pro indukci EMT stačí v buňce aktivovat několik faktorů, jako například ZEB1 a ZEB2, LEF-1, Snail1 a Snail2 (Slug).

Během procesu EMT dochází ke snížení nebo úplnému vymizení exprese E-cadherinu, který je běžnou adhezivní molekulou v buňkách. Dále se zvyšuje exprese mezenchymálních markerů, jakými jsou vimentin, N-cadherin a fibronektin [28]. U většiny typů nádorových buněk již byla prokázána souvislost mezi dráhou Hh a EMT a migračními schopnostmi buněk. Přímý vliv Hh/Gli dráhy na EMT byl prokázán v klinické studii zkoumající pacientky s karcinomem prsu, kde vysoké hladiny Shh/Gli1 korelovaly s vysokou expresí proteinů Snail1 a vimentinu a s nízkou expresí E-cadherinu. V pokusech na buněčných kulturách pak zablokování faktorů Gli1 a Gli2 pomocí specifického inhibitoru GANT61 vedlo ke snížení invazivity a migrace buněk [29]. Podobné jsou výsledky klinické studie zabývající se karcinomem jícnu. Aberantní exprese Gli1 a Gli2 korelovala se sníženou expresí E-cadherinu a zvýšenou expresí proteinů Snail1, Slug, N-cadherinu a vimentinu. Inhibice Gli faktorů i v tomto případě snížila mobilitu a invazivitu buněk [30]. U pankreatických nádorových buněk podobných kmenovým buňkám (cancer stem-like cells – CSLC) dráha Hh ovlivňuje EMT a další invazivní vlastnosti. Inhibice Hh signalizace Smo (knockdown receptoru Smo) snížila až inhibovala proces EMT, invazivitu, chemorezistenci, plicní metastázy a tumorigenezi pankreatických CSLC [31]. Zdá se, že Gli1 nemá u pankreatických buněk vliv na iniciaci EMT, ale podporuje EMT indukovanou TGF- $\beta$ 1 a epidermálním růstovým faktorem (epidermal growth factor – EGF) [32]. TGF- $\beta$ 1 podobně zvyšuje expresi Gli u nemalobuněčného karcinomu plic a tím přispívá k rozvoji EMT [33].

Role Hh signalizace v procesu EMT a ve schopnosti buněk metastazovat je méně jasná u nádorů prsu. Podle studie publikované v roce 2017 se zdá, že nemetastazují buňky, které prošly procesem EMT, ale buňky z okolí těch, které procesem EMT prošly. Migrační schopnosti těchto buněk se pravděpodobně

zvyšují díky parakrinní aktivaci faktorů Gli [34]. Hh signalizace také zvyšuje migrační schopnosti a invazivitu nádorových buněk tím, že aktivuje AKT dráhu a následně aktivuje matrix metaloproteinázy. Matrix metaloproteináza 9 (MMP-9) je takto upregulovaná například u karcinomu žaludku [35], u dlaždicového karcinomu dutiny ústní [36] a společně s matrix metaloproteinázou 2 (MMP-2) je zvýšená u buněk hepatocelulárního karcinomu [37].

### Nádorové kmenové buňky

Za nádorové kmenové buňky (cancer stem cells, CSC) je považována malá frakce nádorových buněk, která získala vlastnosti podobné kmenovým buňkám. Především jde o schopnost sebeobnovy buněk, které jsou považovány za jakési „jádro“ nádoru. CSC jsou také rezistentní vůči chemoterapii a rekrutují se z nich metastatické buňky. Obecně se tedy předpokládá, že tyto buňky jsou zodpovědné za udržování a rozvoj nádorů a také za rezistenci vůči protinádorové léčbě [38]. CSC mají aberantně aktivované různé signální dráhy, které během normálního vývoje hrají důležitou roli v embryonálním vývoji a při diferenciaci buněk. Není tedy překvapivé, že dráha Hh je považovaná za jednu z klíčových cest pro rozvoj a udržení vlastností nádorových kmenových buněk [39]. Předpokládá se, že Hh mimo jiné aktivuje expresi genů, které jsou považovány za markery kmenovosti buněk. Jeden z těchto genů, transkripční faktor Nanog, je přímým transkripčním cílem signální dráhy Hh [40]. Hh signalizace dále ovlivňuje i další markery kmenových buněk: SOX2, Bmi1 a OCT4 [41,42]. Role Hh v udržování CSC byla popsána u mnoha typů nádorů, např. u akutní a chronické myeloidní leukemie, mnohočetného myelomu, karcinomu prsu nebo gliomu [43,44].

### Cílená terapie

Vzhledem ke stále lepšímu poznání prostředí nádorů, procesů iniciace, progresu a metastazování nádorů se také rozvíjí oblast cílené léčby nádorů. V posledních letech bylo připraveno mnoho nízkomolekulárních inhibitorů jednotlivých komponentů dráhy Hh. Jako první byl z rostliny *Veratrum Californicum* izolován

inhibitor cyklopamin, který způsobuje závažné vývojové abnormality u zvířat. V roce 1998 bylo prokázáno, že tento alkaloid inhibuje Hh signalizaci přímým navázáním na receptor Smo [45]. Další zkoumání však ukázalo, že cyklopamin má poměrně nízkou účinnost, a navíc jej nelze užívat perorálně. Další zkoumání brzy přineslo účinnější deriváty cyklopaminu, například sonidegib (erismodegib, LDE-225), saridegib (patidegib, IPI-926) a vismodegib (GDC-0449). Dva inhibitory Smo byly schváleny americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) i Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency – EMA) pro léčbu bazaliomu. Prvním z nich je vismodegib. Byl schválen FDA v roce 2012 pro léčbu metastatického bazaliomu [46]. V roce 2013 pak byl schválen také EMA. Od té doby proběhlo několik dalších klinických studií, které studovaly vliv vismodegibu u dalších typů nádorů. U žádné však výsledky nedopadly tak dobře jako u bazaliomu. Vismodegib se například testoval jako monoterapie u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty; testovaná léčba však neprokázala výraznou klinickou aktivitu vismodegibu [47]. V dalších studiích byl vismodegib použit jako součást kombinované terapie. Například u pacientů s metastatickou formou kolorektálního karcinomu byl vismodegib podáván v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií. Vliv tohoto typu léčby na prodloužení pacientova života se však v této studii signifikantně neprokázal [48]. Další klinické studie stále probíhají nebo jsou ve fázi hledání vhodných pacientů [49]. Druhým inhibitorem Smo, který je schválený FDA a EMA je sonidegib [50]. Oba úřady jej schválily v roce 2015 k léčbě lokálně pokročilého bazaliomu, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii. Další inhibitor Smo patidegib (saridegib) měl slibné výsledky ve fázi II klinických zkoušek a nyní začíná fázi III klinických zkoušek, kdy preparát bude podáván ve formě 2% gelu k lokální aplikaci. Testovací léčba je určena pro pacienty s Gorlinovým syndromem, který způsobuje chronickou formu bazaliomu. Léčba patidegibem má za cíl snížit celkový počet bazaliomů, což by mělo vést

ke snížení počtu nutných operací. V současné době je tato studie ve fázi hledání pacientů, kteří se zúčastní klinické zkoušky [51]. Zatím posledním inhibítorem Smo schváleným FDA je glasdegib. Byl schválen v roce 2018 k léčbě nově diagnostikované akutní myeloidní leukemie u pacientů  $\geq 75$  let nebo u pacientů, u kterých je vyloučena intenzivní indukční chemoterapie. Léčba glasdegibem je doprovázena podáváním nízkých dávek cytarabinu [52]. Další inhibitory Smo je celá řada a jsou intenzivně studovány; patří mezi ně například taladegib nebo itrakonazol, což je látka s protiplísňovými vlastnostmi. Problémem však je, že v mnoha nádorech je receptor Smo mutovaný a výše zmíněné Smo inhibitory jsou tedy méně účinné nebo neúčinné. Neúčinnost Smo inhibitorů i při nemutovaném Smo je lehce vysvětlitelná tím, že dráha Hh může být velmi často aktivována nekanonicky jinými signálními cestami a nepotřebuje tedy upstream signální podněty. Tento problém se nyní obchází použitím inhibitorů jiných komponent dráhy Hh. Například inhibitor robotnikinin se váže na extracelulární Shh a blokuje tak Shh signalizaci [53]. Shh také blokuje protilátky 5E1, 3H8 a 6D7 (MEDI-5307) [54]. Další skupinou jsou inhibitory Gli faktorů. Nízkomolekulární inhibitory GANT58 a GANT61 zabírají vazbu Gli proteinů na DNA v jádře a tak blokuje jejich transkripční aktivitu [55]. Tyto inhibitory zatím nejsou používány v klinických studiích, nicméně jsou intenzivně zkoumány v *in vitro*, popř. *in vivo* studiích se slibnými výsledky. Prokázalo se, že mnoho typů nádorových buněk je senzitivních ke GANT61 *in vitro* a že GANT61 tyto buňky zabíjí procesem apoptózy [56–58]. V další studii GANT61 v kombinaci s obatoclaem (inhibitor rodiny proteinů BCL2) působil velmi slibně na buňky maligního melanomu [59]. Mezi Gli inhibitory patří také oxid arsenitý, látka schválená FDA pro léčbu akutní promyelotické leukemie [60].

### Léková rezistence

Problémem cílené léčby nádorů je, že během ní často vzniká *de novo* získaná rezistence k danému typu léčby. V pří-

padě dráhy Hh se nyní řeší především rezistence vůči inhibitorům Smo, která snižuje možnosti léčby i eradikace CSC [61]. Na významu získávají inhibitory Smo, které mají jiný mechanismus účinku než cyklopamin a jeho deriváty a jiné běžné inhibitory Smo. Například itrakonazol je považován za inhibitor Smo, nicméně neblokuje přímo molekulu Smo, ale zabráňuje kumulaci Smo v primárním ciliu. Kumulace a aktivace Smo v primárním ciliu je zásadní krok v Hh signalizaci; narušení tohoto procesu má za následek přerušování signalizační dráhy [62]. Itrakonazol (inhibitor Smo) a oxid arsenitý (inhibitor Gli), ať každý zvlášť, nebo v kombinaci, inhibují růst meduloblastomu a bazaliomu u myši *in vivo* a prodlužují život myši s meduloblastomem s mutovaným Smo, který je rezistentní vůči léčbě [63]. Další důležitou kategorií jsou inhibitory „downstream“ od Smo, které jsou nyní předmětem intenzivního zkoumání. Inhibitor Gli faktorů GANT61 má slibné výsledky v *in vitro* i *in vivo* studiích, nicméně zatím neprobíhá žádná klinická studie.

Na druhou stranu léčba Hh inhibitory může zvýšit citlivost buněk/tumorů rezistentních vůči určitému typu léčby, například vůči radioterapii. U buněk karcinomu prostaty GANT61 zvýšil citlivost rezistentních buněk vůči radioterapii jak *in vitro*, tak *in vivo*. U myšičího modelu *in vivo* se citlivost k nové léčbě projevila snížením nádorového růstu a byla spojená se sníženou proliferací a zvýšenou apoptózou [64]. Podobně je u lidského glioblastomu častá snížená citlivost nádoru vůči léčbě chemoterapeutikem temozolomidem. Poté, co byly buňky gliomu vystaveny působení GANT61, reagovaly zvýšením citlivosti k temozolomidu [65]. V další studii bylo prokázáno, že Hh signalizace chrání buňky hepatocelulárního karcinomu před účinkem ionizační radioterapie; umlčení dráhy Hh pomocí protilátky proti Shh a pomocí Gli1 siRNA zvrátilo tento jev a buňky byly následně k terapii citlivé [66]. Jako další příklad lze uvést studie kastročně rezistentního karcinomu prostaty, kdy kombinace umlčení fosfolipázy C $\epsilon$  a inhibice Gli faktorů pomocí GANT61 vedla ke zvýšení citlivosti buněk vůči enzalutamidu, který je jedním z mála účinných léků na tento typ karcinomu [67].

### Závěr

Z výše popsaného souhrnu je zřejmé, že výzkum signální dráhy Hh od jejího popsání v roce 1980 pokračuje poměrně rychle. Dráha Hh je zásadní pro správný embryonální vývoj. I když se zdá, že základní kostra signální dráhy je dobře prozkoumaná, stále chybí některé důležité informace o jejím fungování. Není například známý přesný mechanismus, jakým Ptch blokuje receptor Smo. Informace o propojení Hh signalizace s jinými signálními dráhami, popř. informace o aktivaci Hh komponent pomocí jiných signálních drah určitě není kompletní a na tomto poli může dojít k mnoha průlomovým objevům. Aberantní aktivace dráhy Hh je spojená s rozvojem různých typů nádorů. Poznatky o tom, že dráha Hh je velice důležitá v iniciaci, růstu, rozvoji i udržení nádorového bujení, následoval úspěšný vývoj cílených Hh inhibitorů. Problematická je ovšem nízká účinnost mnohých z nich, přítomnost závažných nežádoucích účinků nebo vznikající rezistence k dané léčbě. Hh inhibitory jsou stále testovány v různých preklinických i klinických studiích, většinou se jedná o inhibitory receptoru Smo. Snad se brzy objeví další klinické studie testující např. léčbu pomocí specifických inhibitorů faktorů Gli. Můžeme doufat, že některé z klinických studií přinesou takové výsledky, které umožní uvedení alespoň některých inhibitorů do klinické praxe a výrazně zlepšit nové možnosti léčby onkologických pacientů.

### Literatura

1. Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 1980; 287(5785): 795–801. doi: 10.1038/287795a0.
2. Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev* 2001; 15(23): 3059–3087. doi: 10.1101/gad.938601.
3. Machold R, Hayashi S, Rutlin M et al. Sonic hedgehog is required for progenitor cell maintenance in telencephalic stem cell niches. *Neuron* 2003; 39(6): 937–950. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00561-0.
4. Lowry WE, Richter L, Yachechko R et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(8): 2883–2888. doi: 10.1073/pnas.0711983105.
5. Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG et al. Hedgehog signaling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature* 2003; 422(6929): 313–317. doi: 10.1038/nature01493.
6. Hanna A, Shevde LA. Hedgehog signaling: modulation of cancer properties and tumor microenvironment. *Mol Cancer* 2016; 15: 24. doi: 10.1186/s12943-016-0509-3.



7. Skoda AM, Simovic D, Karin V et al. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci* 2018; 18(1): 8–20. doi: 10.17305/bjbm.2018.2756.
8. Katoh Y, Katoh M. Hedgehog target genes: mechanisms of carcinogenesis induced by aberrant Hedgehog signaling activation. *Curr Mol Med* 2009; 9(7): 873–886. doi: 10.2174/156652409789105570.
9. Milla LA, Gonzalez-Ramirez CN, Palma V. Sonic Hedgehog in cancer stem cells: a novel link with autophagy. *Biol Res* 2012; 45(3): 223–230. doi: 10.4067/S0716-97602012000300004.
10. Vlčková K, Ondrušová L, Vachtenheim J et al. Survivin, a novel target of the Hedgehog/GLI signaling pathway in human tumor cells. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2048. doi: 10.1038/cddis.2015.389.
11. Seto M, Ohta M, Asaoka Y et al. Regulation of the Hedgehog signaling by the mitogen-activated protein kinase cascade in gastric cancer. *Mol Carcinog* 2009; 48(8): 703–712. doi: 10.1002/mc.20516.
12. Stecca B, Mas C, Clement V et al. Melanomas require HEDGEHOG/GLI signaling regulated by interactions between GLI1 and the RAS-MEK/AKT pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(14): 5895–5900. doi: 10.1073/pnas.0700776104.
13. Dennler S, Andre J, Alexaki I et al. Induction of sonic hedgehog mediators by transforming growth factor-beta: Smad3-dependent activation of Gli2 and Gli1 expression in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2007; 67(14): 6981–6986. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0491.
14. Dennler S, Andre J, Verrecchia F et al. Cloning of the human GLI2 promoter: transcriptional activation by transforming growth factor-beta via SMAD3/beta-catenin cooperation. *J Biol Chem* 2009; 284(46): 31523–31531. doi: 10.1074/jbc.M109.059964.
15. Riobo NA, Lu K, Ai X et al. Phosphoinositide 3-kinase and Akt are essential for sonic Hedgehog signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(12): 4505–4510. doi: 10.1073/pnas.0504337103.
16. Gu D, Xie J. Non-canonical Hh signaling in cancer-current understanding and future directions. *Cancers (Basel)* 2015; 7(3): 1684–1698. doi: 10.3390/cancers7030857.
17. Pietrobono S, Gagliardi S, Stecca B. Non-canonical Hedgehog signaling pathway in cancer: activation of GLI transcription factors beyond Smoothed. *Front Genet* 2019; 10: 556. doi: 10.3389/fgene.2019.00556.
18. Archer TC, Weeraratne SD, Pomeroy SL. Hedgehog-GLI pathway in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2154–2156. doi: 10.1200/JCO.2011.41.1181.
19. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L et al. Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11): E2485. doi: 10.3390/ijms18112485.
20. Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW et al. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003; 425(6960): 851–856. doi: 10.1038/nature02009.
21. Abe Y, Tanaka N. The Hedgehog signaling networks in lung cancer: The mechanisms and roles in tumor progression and implications for cancer therapy. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7969286. doi: 10.1155/2016/7969286.
22. Bigelow RL, Chari NS, Uden AB et al. Transcriptional regulation of bcl-2 mediated by the sonic Hedgehog signaling pathway through Gli-1. *J Biol Chem* 2004; 279(2): 1197–1205. doi: 10.1074/jbc.M310589200.
23. Regl G, Kasper M, Schnidar H et al. Activation of the BCL2 promoter in response to Hedgehog/GLI signal transduction is predominantly mediated by GLI2. *Cancer Res* 2004; 64(21): 7724–7731. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1085.
24. Kurita S, Mott JL, Cazanave SC et al. Hedgehog inhibition promotes a switch from Type II to Type I cell death receptor signaling in cancer cells. *PLoS One* 2011; 6(3): e18330. doi: 10.1371/journal.pone.0018330.
25. Meister MT, Boedicker C, Klingebiel T et al. Hedgehog signaling negatively co-regulates BH3-only protein Noxa and Tap73 in TP53-mutated cells. *Cancer Lett* 2018; 429: 19–28. doi: 10.1016/j.canlet.2018.04.025.
26. Abe Y, Oda-Sato E, Tobiume K et al. Hedgehog signaling overrides p53-mediated tumor suppression by activating Mdm2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(12): 4838–4843. doi: 10.1073/pnas.0712216105.
27. Matějka VM, Finek J, Králíčková M. Epithelial-mesenchymal transition in tumor tissue and its role for metastatic spread of cancer. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 20–27. doi: 10.14735/amko201720.
28. Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal* 2014; 7(344): re8. doi: 10.1126/scisignal.2005189.
29. Riaz SK, Ke Y, Wang F et al. Influence of SHH/GLI1 axis on EMT mediated migration and invasion of breast cancer cells. *Sci Rep* 2019; 9(1): 6620. doi: 10.1038/s41598-019-43093-x.
30. Wang L, Jin JQ, Zhou Y et al. Gli1 is activated and promotes epithelial-mesenchymal transition in human esophageal adenocarcinoma. *Oncotarget* 2018; 9(1): 853–865. doi: 10.18632/oncotarget.22856.
31. Wang F, Ma L, Zhang Z et al. Hedgehog signaling regulates epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer stem-like cells. *J Cancer* 2016; 7(4): 408–417. doi: 10.7150/jca.13305.
32. Liu Q, Sheng W, Dong M et al. Gli1 promotes transforming growth factor-beta1- and epidermal growth factor-induced epithelial to mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. *Surgery* 2015; 158(1): 211–224. doi: 10.1016/j.surg.2015.03.016.
33. Maitah MY, Ali S, Ahmad A et al. Up-regulation of sonic Hedgehog contributes to TGF-beta1-induced epithelial to mesenchymal transition in NSCLC cells. *PLoS One* 2011; 6(1): e16068. doi: 10.1371/journal.pone.0016068.
34. Neelakantan D, Zhou H, Oliphant MU et al. EMT cells increase breast cancer metastasis via paracrine GLI activation in neighbouring tumour cells. *Nat Commun* 2017; 8: 15773. doi: 10.1038/ncomms15773.
35. Yoo YA, Kang MH, Lee HJ et al. Sonic Hedgehog pathway promotes metastasis and lymphangiogenesis via activation of Akt, EMT, and MMP-9 pathway in gastric cancer. *Cancer Res* 2011; 71(22): 7061–7070. doi: 10.1158/0008-5472.
36. Fan HX, Wang S, Zhao H et al. Sonic Hedgehog signaling may promote invasion and metastasis of oral squamous cell carcinoma by activating MMP-9 and E-cadherin expression. *Med Oncol* 2014; 31(7): 41. doi: 10.1007/s12032-014-0041-5.
37. Chen JS, Huang XH, Wang Q et al. Sonic Hedgehog signaling pathway induces cell migration and invasion through focal adhesion kinase/AKT signaling-mediated activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in liver cancer. *Carcinogenesis* 2013; 34(1): 10–19. doi: 10.1093/carcin/bgs274.
38. Holčáková J, Nekulová M, Orzol P et al. Mechanisms of drug resistance and cancer stem cells. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 1): S34–S41. doi: 10.14735/amko20141s34.
39. Takebe N, Miele L, Harris PJ et al. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12(8): 445–464. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.61.
40. Po A, Ferretti E, Miele E et al. Hedgehog controls neural stem cells through p53-independent regulation of Nanog. *EMBO J* 2010; 29(15): 2646–2658. doi: 10.1038/emboj.2010.131.
41. Gopinath S, Malla R, Alapati K et al. Cathepsin B and uPAR regulate self-renewal of glioma-initiating cells through GLI-regulated Sox2 and Bmi1 expression. *Carcinogenesis* 2013; 34(3): 550–559. doi: 10.1038/emboj.2010.131.
42. Clement V, Sanchez P, de Tribolet N et al. HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity. *Curr Biol* 2007; 17(2): 165–172. doi: 10.1016/j.cub.2006.11.033.
43. Cochrane CR, Szczepny A, Watkins DN et al. Hedgehog signaling in the maintenance of cancer stem cells. *Cancers (Basel)* 2015; 7(3): 1554–1585. doi: 10.3390/cancers7030851.
44. Campbell V, Copland M. Hedgehog signaling in cancer stem cells: a focus on hematological cancers. *Stem Cells Cloning* 2015; 8: 27–38. doi: 10.2147/SCCAA.S58613.
45. Cooper MK, Porter JA, Young KE et al. Teratogen-mediated inhibition of target tissue response to Shh signaling. *Science* 1998; 280(5369): 1603–1607. doi: 10.1126/science.280.5369.1603.
46. Xin M. Hedgehog inhibitors: a patent review (2013-present). *Expert Opin Ther Pat* 2015; 25(5): 549–565. doi: 10.1517/13543776.2015.1019864.
47. Maughan BL, Suzman DL, Lubber B et al. Pharmacodynamic study of the oral Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78(6): 1297–1304. doi: 10.1007/s00280-016-3191-7.
48. Berlin J, Bendell JC, Hart LL et al. A randomized phase II trial of vismodegib versus placebo with FOLFOX or FOLFIRI and bevacizumab in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(1): 258–267. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1800.
49. National Library of Medicine, Bethesda (MD, US), c2000 [online]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
50. Casey D, Demko S, Shord S et al. FDA approval summary: Sonidegib for locally advanced basal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23(10): 2377–2381. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2051.
51. Study of patidegib topical gel, 2%, for the reduction of disease burden of persistently developing basal cell carcinomas (BCCs) in subjects with basal cell nevus syndrome (Gorlin syndrome) [online]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03703310?term=patidegib&draw=2&rank=1>.
52. Norsworthy KJ, By K, Subramaniam S et al. FDA approval summary: Glasdegib for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2019; 25(20): 6021–6025. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0365.
53. Stanton BZ, Peng LF. Small-molecule modulators of the sonic Hedgehog signaling pathway. *Mol Biosyst* 2010; 6(1): 44–54. doi: 10.1039/b910196a.
54. Michaud NR, Wang Y, McEachern KA et al. Novel neutralizing Hedgehog antibody MEDI-5304 exhibits antitumor activity by inhibiting paracrine Hedgehog signaling. *Mol Cancer Ther* 2014; 13(2): 386–398. doi: 10.1158/1535-7163.
55. Lauth M, Bergstrom A, Shimokawa T et al. Inhibition of GLI-mediated transcription and tumor cell growth by small-molecule antagonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(20): 8455–8460. doi: 10.1073/pnas.0609699104.
56. Reda J, Vachtenheim J, Vlčková K et al. Widespread expression of Hedgehog pathway components in a large panel of human tumor cells and inhibition of tumor growth by GANT61: Implications for cancer therapy. *Int J Mol Sci* 2018; 19(9): E2682. doi: 10.3390/ijms19092682.
57. Pan D, Li Y, Li Z et al. Gli inhibitor GANT61 causes apoptosis in myeloid leukemia cells and acts in synergy with rapamycin. *Leuk Res* 2012; 36(6): 742–748. doi: 10.1016/j.leukres.2012.02.012.
58. Tong W, Qiu L, Qi M et al. GANT-61 and GDC-0449 induce apoptosis of prostate cancer stem cells through a GLI-dependent mechanism. *J Cell Biochem* 2018; 119(4): 3641–3652. doi: 10.1002/jcb.26572.
59. Vlčková K, Reda J, Ondrušová L et al. GLI inhibitor GANT61 kills melanoma cells and acts in synergy with obatoclax. *Int J Oncol* 2016; 49(3): 953–960. doi: 10.3892/ijo.2016.3596.



60. Beauchamp EM, Ringer L, Bulut G et al. Arsenic trioxide inhibits human cancer cell growth and tumor development in mice by blocking Hedgehog/GLI pathway. *J Clin Invest* 2011; 121(1): 148–160. doi: 10.1172/JCI42874.
61. Peer E, Tesanovic S, Aberger F. Next-generation Hedgehog/GLI pathway inhibitors for cancer therapy. *Cancers (Basel)* 2019; 11(4): 538. doi: 10.3390/cancers11040538.
62. Kim J, Tang JY, Gong R et al. Itraconazole, a commonly used antifungal that inhibits Hedgehog pathway activity and cancer growth. *Cancer Cell* 2010; 17(4): 388–399. doi: 10.1016/j.ccr.2010.02.027.
63. Kim J, Aftab BT, Tang JY et al. Itraconazole and arsenic trioxide inhibit Hedgehog pathway activation and tumor growth associated with acquired resistance to smoothed antagonists. *Cancer Cell* 2013; 23(1): 23–34. doi: 10.1016/j.ccr.2012.11.017.
64. Gonnissen A, Isebaert S, McKee CM et al. The hedgehog inhibitor GANT61 sensitizes prostate cancer cells to ionizing radiation both in vitro and in vivo. *Oncotarget* 2016; 7(51): 84286–84298. doi: 10.18632/oncotarget.12483.
65. Li J, Cai J, Zhao S et al. GANT61, a GLI inhibitor, sensitizes glioma cells to the temozolomide treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35(1): 184. doi: 10.1186/s13046-016-0463-3.
66. Chen YJ, Lin CP, Hsu ML et al. Sonic Hedgehog signaling protects human hepatocellular carcinoma cells against ionizing radiation in an autocrine manner. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(3): 851–859. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.003.
67. Sun W, Li L, Du Z et al. Combination of phospholipase C $\epsilon$  knockdown with GANT61 sensitizes castration-resistant prostate cancer cells to enzalutamide by suppressing the androgen receptor signaling pathway. *Oncol Rep* 2019; 41(5): 2689–2702. doi: 10.3892/or.2019.7054.

## Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 12. 5. 2020 ve FN Motol v Praze naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

# Association of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C Polymorphisms with Susceptibility to Cutaneous Malignant Melanoma: Evidence from a Case-Control Study, Systematic Review and Meta-Analysis

Vztah mezi polymorfismem XPG rs17655G>C a XPF rs1799801T>C a náchylností k malignímu melanomu kůže: důkazy ze studie případů a kontrol, systematický přehled a metaanalýza

Niktabar S.M.R.<sup>1</sup>, Dastgheib S.A.<sup>2</sup>, Heiranizadeh N.<sup>1</sup>, Kargar S.<sup>1</sup>, Raei-Ezzabadi A.<sup>3</sup>, Jarahzadeh M.H.<sup>4</sup>, Miresmaeili S.M.<sup>5</sup>, Zare-Shehneh M.<sup>6</sup>, Neamatzadeh H.<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Department of General Surgery, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>2</sup> Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>3</sup> Department of Emergency Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>4</sup> Department of Anesthesiology and Critical Care, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>5</sup> Department of Biology, Science and Arts University, Yazd, Iran

<sup>6</sup> Department of Medical Genetics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>7</sup> Mother and Newborn Health Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

## Summary

**Background:** Previous studies have evaluated associations of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms with a risk of cutaneous malignant melanoma (CMM). However, their results thus remained inconsistent or even contradictory. Thus, the aim of this meta-analysis was to evaluate association of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphism with a risk of CMM. **Methods:** A comprehensive literature search was performed on PubMed, Web of Science, Scopus, SciELO and CNKI databases up to October 15, 2019 to identify relevant studies. Moreover, a case-control study was conducted to evaluate association of XPF rs1799801T>C with CMM risk in the Iranian population. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) values were used to estimate the strength of the associations. **Results:** Total of 12 studies including 9 studies with 5,362 cases and 7,195 controls on XPG rs17655G>C and 3 studies with 803 CMM cases and 737 controls on XPF rs1799801T>C were selected. Pooled data revealed that XPF rs1799801T>C polymorphism was significantly associated with an increased risk of CMM under the heterozygote model (CT vs. TT: OR = 1.313; 95% CI 1.062–1.624; P = 0.012). However, XPG rs17655G>C polymorphism was not significantly associated with the risk of CMM in the overall population and by ethnicity. The subgroup analysis showed a significant association between XPG rs17655G>C polymorphism and CMM in polymerase chain reaction-based restriction fragments length polymorphism (PCR-RFLP) group of studies. **Conclusion:** This meta-analysis result revealed that XPF rs1799801T>C polymorphism may be a risk factor for developing of CMM. However, our pooled data inconsistency with the previous meta-analyses revealed that XPG rs17655G>C polymorphism was not associated with the risk of CMM.

## Key words

cutaneous malignant melanoma – XPG – XPF – polymorphism – association – 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. Naeimeh Heiranizadeh**  
Department of General Surgery  
Shahid Sadoughi Hospital  
Ave-Sina Blvd, Shahid Ghandi Blvd  
Yazd, Iran  
e-mail: naiemehheiranizadeh@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 21. 10. 2019

Accepted/Přijato: 31. 12. 2019

doi: 10.14735/amko2020184

## Souhrn

**Východiska:** Předchozí studie ukázaly souvislost mezi polymorfizmem XPG rs17655G>C a XPF rs1799801T>C a rizikem maligního melanomu kůže (cutaneous malignant melanoma – CMM). Jejich výsledky jsou ale nekonzistentní nebo dokonce protichůdné. Cílem této metaanalýzy bylo tedy vyhodnotit souvislost polymorfizmu XPG rs17655G>C a XPF rs1799801T>C s rizikem CMM. **Metody:** Do 15. října 2019 bylo provedeno komplexní vyhledávání literatury v databázích PubMed, Web of Science, Scopus, SciELO a CNKI s cílem identifikovat relevantní studie. Kromě toho byla provedena studie případů a kontrol s cílem vyhodnotit souvislost XPF rs1799801T>C s rizikem CMM v íránské populaci. Pro odhad síly souvislostí byly použity hodnoty odds ratio (OR) a 95% intervalu spolehlivosti (CI). **Výsledky:** Bylo vybráno celkem 12 studií, a to 9 studií zabývajících se XPG rs17655G>C s 5 362 případy a 7 195 kontrolami a 3 studie zabývající se XPF rs1799801T>C s 803 CMM případy a 737 kontrolami. Souhrnné údaje svědčily o tom, že v modelu heterozygotů byl polymorfizmus XPF rs1799801T>C významně spojen se zvýšeným rizikem CMM (CT vs. TT: OR = 1,313, 95% CI 1,062–1 624; p = 0,012). Nicméně v celkové populaci a ve skupinách podle etnické příslušnosti nebyl polymorfizmus XPG rs17655G>C významně spojen s rizikem CMM. Analýza podskupin ukázala významnou asociaci mezi polymorfizmem XPG rs17655G>C a CMM ve skupině studií, ve kterých byla použita metoda PCR-RFLP. **Závěr:** Tato metaanalýza odhalila, že polymorfizmus XPFrs1799801T>C může být rizikovým faktorem pro rozvoj CMM. Nekonzistence našich souhrnných údajů s předchozími metaanalýzami svědčila o tom, že polymorfizmus XPG rs17655G>C není spojen s rizikem CMM.

## Klíčová slova

maligní melanom kůže – XPG – XPF – polymorfizmus – asociace – metaanalýza

## Introduction

Cutaneous malignant melanoma (CMM) is a heterogeneous malignant neoplastic disease with high morbidity rates [1,2]. CMM is characterized by a high mutational load than other tumor types due to extensive UV damage and has a vastly variable prognosis depending on disease stage [3]. CMM arise upon malignant transformation of melanocytes, the pigment-producing cells within the skin that generally protect skin cells from UV-radiation induced DNA-damage [4]. Although CMM only accounts for less than 3% of all skin cancers, it is responsible for the vast majority of skin cancer related deaths highlighting the aggressiveness of this cancer type and the need for the improvement of the therapies [5]. The worldwide incidence of CMM has risen rapidly over the course of the last 50 years despite public efforts to promote sun protection behaviors among populations at risk [6]. It is reported as the 19<sup>th</sup> most common cancer worldwide, with estimated age-standardized incidence rates of 2.8–3.1 cases per 100,000 people [7]. Moreover, CMM incidence and also mortality rates vary by gender, ethnicity and age, which is also associated with differences in melanoma anatomic sites [8]. The annual costs of melanoma treatment are substantial; in USA, they have raised by 288 % in less than a decade [5,9]. Moreover, they comprise 3.3 billion USD of the total 8.1 billion USD in all direct skin cancer annual costs [5,8].

CMM is a heterogeneous malignancy with a complex biology. Genetic aberrations in the mitogen-activating protein kinase pathway is a central event in the etiology of CMM, of which mutations in *BRAF* and *NRAS* genes are the most common [10,11]. *NRAS* was the first gene in this pathway to be found mutated in CMM in a considerable rate (approximately 20%) [12]. Additionally, recurrent mutations in the promoter of telomerase reverse transcriptase, the catalytic subunit of telomerase, have been associated with a poor prognosis in primary melanoma [13,14]. Moreover, approximately 10% of all CMM occur in cases with a family history of an autosomal dominant genodermatosis named familial atypical multiple mole and melanoma syndrome [15]. Over the past decade, studies have been revealed that failure in the nucleotide excision repair (NER) pathway may result in many human diseases such as CMM [16]. NER is responsible for repairing bulky DNA damage, such as DNA adducts caused by UV radiation, mutagenic chemicals or chemotherapeutic drugs [16,17]. In NER pathway at least eight genes including *ERCC1*, *XPA*, *XPB/ERCC3*, *XPC*, *XPD/ERCC2*, *XPE/DBP1*, *XPF/ERCC4* and *XPG/ERCC5* have a vital role in DNA repair and capable of preserving genetic integrity to prevent cells from malignant transformation [18,19].

The xeroderma pigmentosum group G (*XPG*), also known as the *ERCC5* gene, functions to cut DNA lesions during DNA

repair. *XPG* also participates in other cell processes such as transcription-coupled DNA repair and RNA polymerase II transcription [20]. *ERCC5/XPG* is located on chromosome 13q22-33, consisting of 15 exons and 14 introns [21]. Moreover, the xeroderma pigmentosum complementation group F (*XPF*), also called excision repair cross-complimentary group 4 (*ERCC4*), plays a central role in NER of DNA, by nicks on the 5' side of the damaged DNA strand, by cleaving an open "bubble" intermediate [22,23]. *ERCC4/XPF* gene is located on chromosome 16p13.12, comprises 10 exons and spanning about 15 kb [22].

Human *XPG* and *XPF* genes are highly polymorphic and among known single nucleotide polymorphisms within these genes; XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms are most frequently studied in association with risk of different type of cancers. To date, a number of molecular epidemiological studies have been performed to evaluate the association of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms with a risk of CMM in diverse populations. However, results thus far have remained inconsistent or even contradictory, partially because of the possible small effect of the polymorphism on CMM risk and the relatively small sample size in each of published study. Thus, we conducted a case-control study and comprehensive meta-analysis by including the most recent and relevant published articles to identify statistical evidence of the as-

sociation of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms with the risk of CMM.

## Materials and methods

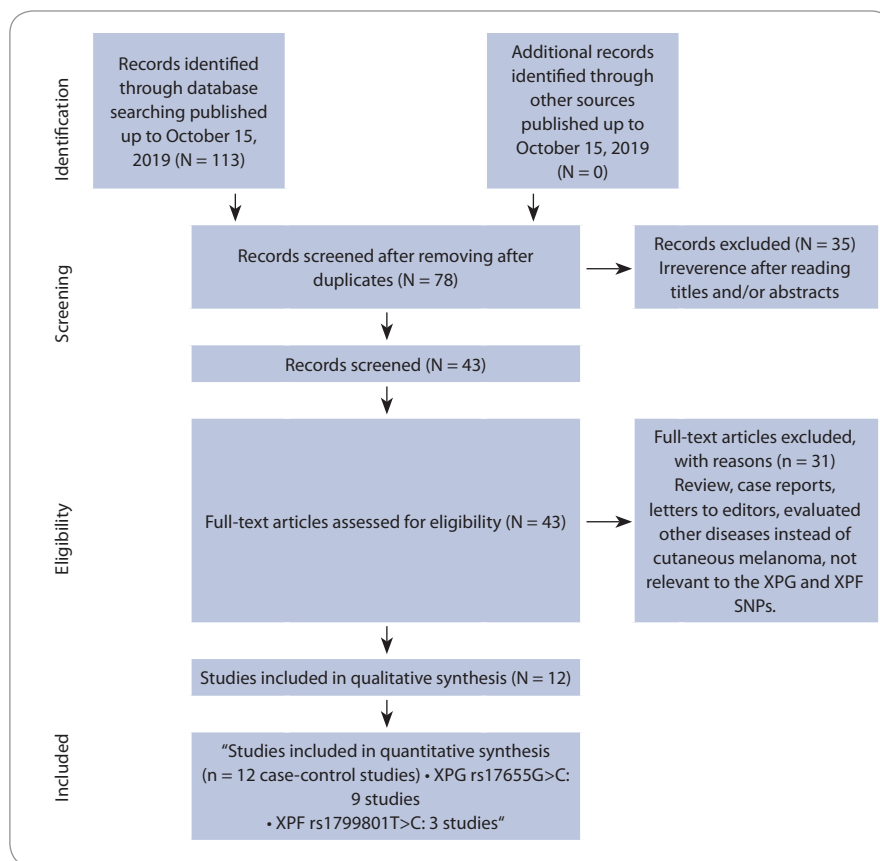
### Case-control study

A total of 300 participants including 150 cases with CMM and 150 healthy controls were recruited between June 2015 and September 2018. The age and sex of matched controls were randomly selected from the same hospital among patients who referred for health check-up. The study was approved by the Medical Research Ethics Committee and a written informed consent was obtained from the study participants. Genomic DNA was extracted from blood samples using a QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) according to the instructions of the manufacturer. Genotype analyses of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms were performed by a polymerase chain reaction-based restriction fragments length polymorphism (PCR-RFLP) method as described previously [24–26].

### Meta-analysis

#### Search strategy and study selection

Online electronic databases including PubMed, EMBASE, Scopus, Cochrane Library database, Springer Link, SciELO, Chinese Biomedical Database (CBD), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), WanFang, OVID, SID, EBSCO and VIP were searched to collect all the eligible studies evaluating association of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms with the risk of CMM up to October 15, 2019. The following terms, keywords and their combinations were used: ("Cutaneous Malignant Melanoma" OR "Melanoma") AND ("Xeroderma Pigmentosum Group G" OR "XPG" OR "ERCC5" OR "rs17655G>C" OR "c.3310G>C" OR "p.Asp1104His") AND ("Xeroderma Pigmentosum Group F" OR "XPF" OR "ERCC4" OR "rs1799801T>C" OR "30028T>C" OR "c.2505T>C" OR "p.Ser835=") AND ("Gen" OR "Single Nucleotide Polymorphisms" OR "SNPs" OR "Polymorphism" OR "Mutation" OR "Variation" OR "Allele"). The search was limited to English, Chinese and Farsi language papers. The search was limited to



**Fig. 1. Flowchart of literature search and selection process.** SNPs – single nucleotid polymorphisms

human studies. Additional studies were identified by hand searching references in original articles and review articles. Of the studies with the same or overlapping data published by the same investigators, we selected the most recent ones with the largest number of subjects

#### Selection criteria

The studies eligible for the inclusion in our meta-analysis had to fulfill the criteria:

- 1) studies with case-control design;
- 2) studies evaluating association of any or both polymorphisms of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms with the risk of CMM;
- 3) sufficient data for estimating the odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI).

The studies were excluded for the following reasons:

- 1) No control population (case only studies);
- 2) animal studies;

- 3) data unavailable for calculating the genotype or allele frequencies;
- 4) linkage studies, twin, sibling and other family-based studies;
- 5) abstracts, reviews, case reports, posters, editorials, conference articles;
- 6) overlapping data or duplicate of previous publication.

Studies overlapping with other studies should be eliminated and the largest study should be included in the final analysis.

#### Data extraction

The eligible studies were screened by 2 authors and all data were extracted carefully according to the inclusion criteria. Any disagreement was resolved by consultation. The following information was extracted from the eligible studies: first author's surname, year of publication, ethnicity (categorized as Asian, Caucasian or mixed populations), source of controls (hospital based or population based), genotyping method, sample size, genotype distributions for both

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

First Author/ Year	Country (Ethnicity)	SOC	Geno- typing Tech- nique	Case/ Control	Cases					Controls					MAF	HWE
					Genotypes			Allele		Genotypes			Allele			
<b>XPG rs17655G&gt;C</b>					<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>G</b>	<b>C</b>	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>G</b>	<b>C</b>		
Blankenburg 2005 [27]	Germany (Caucasian)	HB	PCR-RFLP	293/374	184	100	9	468	118	232	124	18	588	160	0.214	0.784
Li 2006 [3]	USA (Caucasian)	HB	PCR-RFLP	602/603	373	206	23	952	252	370	206	27	946	260	0.216	0.804
Millikan 2006 [29]	USA (Caucasian)	PB	TaqMan	1193/2408	731	389	73	1851	535	1512	780	115	3840	1010	0.210	0.265
Povey 2007 [25]	UK (Caucasian)	PB	PCR-RFLP	507/441	314	169	24	797	217	252	162	27	666	216	0.245	0.887
Figl 2010 [30]	Germany (Caucasian)	HB	TaqMan	1186/1274	703	409	74	1815	557	725	465	84	1915	633	0.248	0.420
Ibarrola-Villava 2011 [31]	Spain (Caucasian)	HB	TaqMan	599/379	327	222	50	876	322	215	140	24	570	188	0.248	0.850
Goncalves 2011 [32]	Brazil (Mixed)	HB	PCR-RFLP	192/208	105	77	10	287	97	109	74	25	292	124	0.298	0.030
Paszowska-Szczur 2013 [24]	Poland (Caucasian)	PB	TaqMan	640/1358	412	200	28	1024	456	896	404	85	2196	574	0.207	≤ 0.001
Niktabar 2019 [2]	Iran (Asian)	PB	PCR-RFLP	150/150	79	53	18	211	89	81	58	11	220	80	0.267	0.889
<b>XPF rs1799801T&gt;C</b>					<b>TT</b>	<b>TC</b>	<b>CC</b>	<b>T</b>	<b>C</b>	<b>TT</b>	<b>TC</b>	<b>CC</b>	<b>T</b>	<b>C</b>		
Povey 2007 [25]	UK (Caucasian)	PB	PCR-RFLP	507/441	236	233	37	705	307	235	162	44	632	250	0.283	0.044
Oliveira 2013 [26]	Brazil (Mixed)	HB	PCR-RFLP	146/146	74	58	14	206	86	74	60	12	208	84	0.288	0.973
Niktabar 2019 [2]	Iran (Asian)	PB	PCR-RFLP	150/150	69	61	20	199	101	81	53	16	215	85	0.283	0.111

HB – hospital-based, HWE – Hardy-Weinberg equilibrium, MAF – minor allele frequency, NA – not available, PB – population-based, PCR – polymerase chain reaction, RFLP – restriction fragment length polymorphism, SOC – source of control

XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms in cases and controls, minor allele frequency and Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) in controls.

#### Statistical analysis

Crude OR values together with their corresponding 95% CI values were used to assess the strength of association between XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms and the risk of CMM. The pooled OR values were performed under all 5 genetic models, i.e. allele (B vs. C), homozygote (BB vs. AA), heterozygote (BA vs. AA), dominant (BB + BA vs. AA) and the recessive

(BB vs. BA + AA). The Cochran's Q statistic test was employed to test between-study heterogeneity, and the heterogeneity was considered significant when  $P < 0.05$  for Q-statistic. Moreover,  $I^2$  statistic was used to quantify inconsistency, which describes the proportion of variation in the log that is attributed to genuine differences across studies rather than to random error (range 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 fixed-effects model (Mantel-Haenszel method) was used to calculate the

pooled OR values when no significant heterogeneity was detected; otherwise, the random-effects model (DerSimonian-Laird method) was applied. The goodness-of-fit chi-squared test was applied to test the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) for XPG genotype distributions in controls,  $P > 0.05$  were considered to have reliable and representative controls. Furthermore, meta-regression analysis was performed to investigate potential sources of heterogeneity including ethnicity, source of controls, genotyping methods and HWE status. The sensitivity analysis was mainly performed by sequential omission of in-



Tab. 2. Summary of meta-analysis for the association of XPG rs17655G&gt;C and XPF rs1799801T&gt;C polymorphisms with a risk of CMM.

Subgroup	Genetic model	Type of model	Heterogeneity			Odds ratio			Publication bias	
			I <sup>2</sup> (%)	P <sub>H</sub>	OR	95% CI	Z <sub>test</sub>	P <sub>OR</sub>	P <sub>Beggs</sub>	P <sub>Eggers</sub>
<b>XPG rs17655G&gt;C</b>										
Overall	C vs. G	Random	99.43	≤ 0.001	1.397	0.619–3.152	0.806	0.420	1.000	0.106
	CC vs. GG	Random	50.51	0.049	0.883	0.689–1.131	-0.985	0.324	0.107	0.072
	CG vs. GG	Fixed	0.00	0.875	0.988	0.915–1.068	-0.299	0.765	1.000	0.892
	CC+CG vs. GG	Random	62.88	0.009	1.015	0.890–1.157	0.223	0.823	0.901	0.900
	CC vs. CG+GG	Random	52.55	0.039	0.880	0.686–1.129	-1.005	0.315	0.107	0.064
<b>Ethnicity</b>										
Caucasian	C vs. G	Random	99.55	≤ 0.001	1.553	0.603–3.998	0.912	0.362	0.763	0.123
	CC vs. GG	Fixed	38.05	0.138	0.981	0.831–1.159	-0.221	0.825	0.367	0.213
	CG vs. GG	Random	0.00	0.734	0.986	0.911–1.068	-0.335	0.738	0.763	0.847
	CC+CG vs. GG	Random	67.72	0.005	1.024	0.889–1.179	0.330	0.742	1.000	0.746
	CC vs. CG+GG	Fixed	37.96	0.139	0.985	0.837–1.160	-0.179	0.858	0.229	0.197
<b>Source of controls</b>										
Hospital based	C vs. G	Fixed	0.00	0.455	0.954	0.874–1.040	-1.068	0.286	0.806	0.811
	CC vs. GG	Fixed	43.34	0.133	0.885	0.704–1.112	-1.048	0.295	0.220	0.362
	CG vs. GG	Fixed	0.00	0.870	0.971	0.869–1.085	-0.525	0.600	0.220	0.027
	CC+CG vs. GG	Random	74.46	0.004	1.056	0.841–1.326	0.467	0.641	0.806	0.621
	CC vs. CG+GG	Fixed	47.56	0.106	0.896	0.716–1.121	-0.960	0.337	0.220	0.299
Population based	C vs. G	Fixed	99.71	≤ 0.001	2.862	0.556–14.727	1.258	0.208	0.296	0.266
	CC vs. GG	Fixed	68.92	0.040	0.914	0.585–1.429	-0.394	0.693	1.000	0.278
	CG vs. GG	Fixed	12.07	0.321	1.009	0.903–1.127	0.155	0.877	1.000	0.499
	CC+CG vs. GG	Fixed	35.46	0.212	0.999	0.899–1.110	-0.027	0.979	0.296	0.110
	CC vs. CG+GG	Random	69.91	0.036	0.909	0.581–1.423	-0.417	0.676	1.000	0.338
<b>Genotyping methods</b>										
PCR-RFLP	C vs. G	Fixed	0.00	0.684	0.893	0.794–1.004	-1.891	0.059	0.308	0.427
	CC vs. GG	Fixed	0.00	0.541	0.674	0.485–0.938	-2.341	0.019	0.734	0.229
	CG vs. GG	Fixed	0.00	0.689	0.959	0.827–1.111	-0.562	0.574	0.308	0.536
	CC+CG vs. GG	Fixed	0.00	0.778	0.917	0.796–1.056	-1.203	0.229	0.734	0.971
	CC vs. CG+GG	Fixed	0.00	0.458	0.681	0.492–0.942	-2.318	0.020	0.734	0.222
TaqMan	C vs. G	Random	99.72	≤ 0.001	2.318	0.594–9.036	1.211	0.226	0.734	0.419
	CC vs. GG	Fixed	55.02	0.083	1.053	0.874–1.269	0.547	0.584	0.734	0.826
	CG vs. GG	Fixed	0.00	0.566	1.002	0.913–1.099	0.045	0.964	1.000	0.687
	CC+CG vs. GG	Random	80.31	0.002	1.100	0.894–1.353	0.897	0.370	0.734	0.285
	CC vs. CG+GG	Fixed	56.72	0.074	1.052	0.876–1.264	0.542	0.588	0.734	0.761

\*By excluding HWE-violating studies

CI – confidence interval, HWE – Hardy-Weinberg equilibrium, PCR – polymerase chain reaction, RFLP – restriction fragment length polymorphism

**Tab. 2 – continuing. Summary of meta-analysis for the association of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms with a risk of CMM.**

Subgroup	Genetic model	Type of model	Heterogeneity		Odds ratio			Publication bias		
			I <sup>2</sup> (%)	P <sub>H</sub>	OR	95% CI	Z <sub>test</sub>	P <sub>OR</sub>	P <sub>Begg's</sub>	P <sub>Eggers</sub>
HWE*	C vs. G	Random	99.62	≤ 0.001	1.480	0.467–4.691	0.666	0.505	1.000	0.166
	CC vs. GG	Fixed	32.67	0.191	1.003	0.864–1.236	0.359	0.720	0.259	0.231
	CG vs. GG	Fixed	0.00	0.737	0.971	0.891–1.059	–0.660	0.509	1.000	0.837
	CC+CG vs. GG	Random	72.94	0.002	1.033	0.872–1.224	0.374	0.708	1.000	0.773
	CC vs. CG+GG	Fixed	24.25	0.252	1.045	0.876–1.246	0.488	0.626	0.060	0.190
<b>XPF rs1799801T&gt;C</b>										
Overall	C vs. T	Fixed	0.00	0.661	1.120	0.959–1.308	1.430	0.153	1.000	0.800
	CC vs. TT	Fixed	0.00	0.424	1.019	0.712–1.458	0.101	0.919	1.000	0.340
	CT vs. TT	Fixed	0.00	0.377	1.313	1.062–1.624	2.517	0.012	1.000	0.487
	CC+CT vs. TT	Random	96.44	≤ 0.001	0.558	0.147–2.122	–0.856	0.392	0.296	0.419
	CC vs. CT+TT	Fixed	19.42	0.289	0.902	0.638–1.275	–0.583	0.560	1.000	0.214

\*By excluding HWE-violating studies

HWE – Hardy-Weinberg equilibrium, PCR – polymerase chain reaction, RFLP – restriction fragment length polymorphism, CI – confidence interval

dividual studies to reflect the influence of the individual data set to the pooled OR values. An estimate of potential publication bias was carried out by the funnel plot. Funnel plot asymmetry was also assessed by the method of Egger's linear regression test. For the interpretation of the Begg's test, the statistical significance was defined as  $P < 0.1$ . All of the statistical calculations were performed using Comprehensive Meta-Analysis (CMA) software, version 2.0 (Biostat, USA). Two-sided  $P$ -values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

### Characteristics of included studies

Fig. 1 shows the flowchart of literature search and selection process. Through comprehensive literature search and study selection procedures, a total of 113 studies were retrieved based on the search criteria for cancer susceptibility related to XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms. After reading the titles and abstracts, 78 full-text articles were preliminarily identified for further detailed evaluation. Then,

66 articles were excluded because they clearly did not meet the inclusion criteria or included overlapping references. The selected studies characteristics are summarized in Tab. 1. A total of 12 studies including 9 studies with 5,362 CMM cases and 7,195 controls on XPG rs17655G>C [24,27–32] and 3 studies with 803 CMM cases and 737 controls on XPF rs1799801T>C [25,26] were selected. All included studies were conducted between 2005 and 2019. The studies have been carried out in Germany, USA, UK, Spain, Brazil, Poland and Iran. Two PCR-RFLP and TaqMan genotyping methods were used in the included studies. For the XPG rs17655G>C polymorphism, there were seven studies of Caucasian population, one of Asian population and one of mixed population. For the XPF rs1799801T>C polymorphism, there was one of Caucasian population, one of Asian population, and one of mixed population. 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 controls was in agreement with the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) for all selected studies, except for two studies for XPG rs17655G>C polymorphism and one study for XPF rs1799801T>C polymorphism (Tab. 1).

### Quantitative data synthesis

#### XPG rs17655G>C polymorphism

In Tab. 2, there are listed the main results of the meta-analysis of XPG rs17655G>C polymorphism and risk of CMM. When all the eligible studies were pooled into the meta-analysis of XPG rs17655G>C polymorphism, there was no evidence of significant association between XPG rs17655G>C polymorphism and CMM risk under all 5 genetic models, i.e. allele (C vs. G: OR = 1.397; 95% CI 0.619–3.152;  $P = 0.420$ ) (Fig. 2A), homozygote (CC vs. GG: OR = 0.883; 95% CI 0.689–1.131;  $P = 0.324$ ), heterozygote (CG vs. GG: OR = 0.988; 95% CI 0.915–1.068;  $P = 0.765$ ) (Fig. 2B), dominant (CC + CG vs. GG: OR = 1.015; 95% CI 0.890–1.157;  $P = 0.901$ ) and recessive (CC vs. CG + GG: OR = 0.880; 95% CI 0.686–1.129;  $P = 0.315$ ). Moreover,

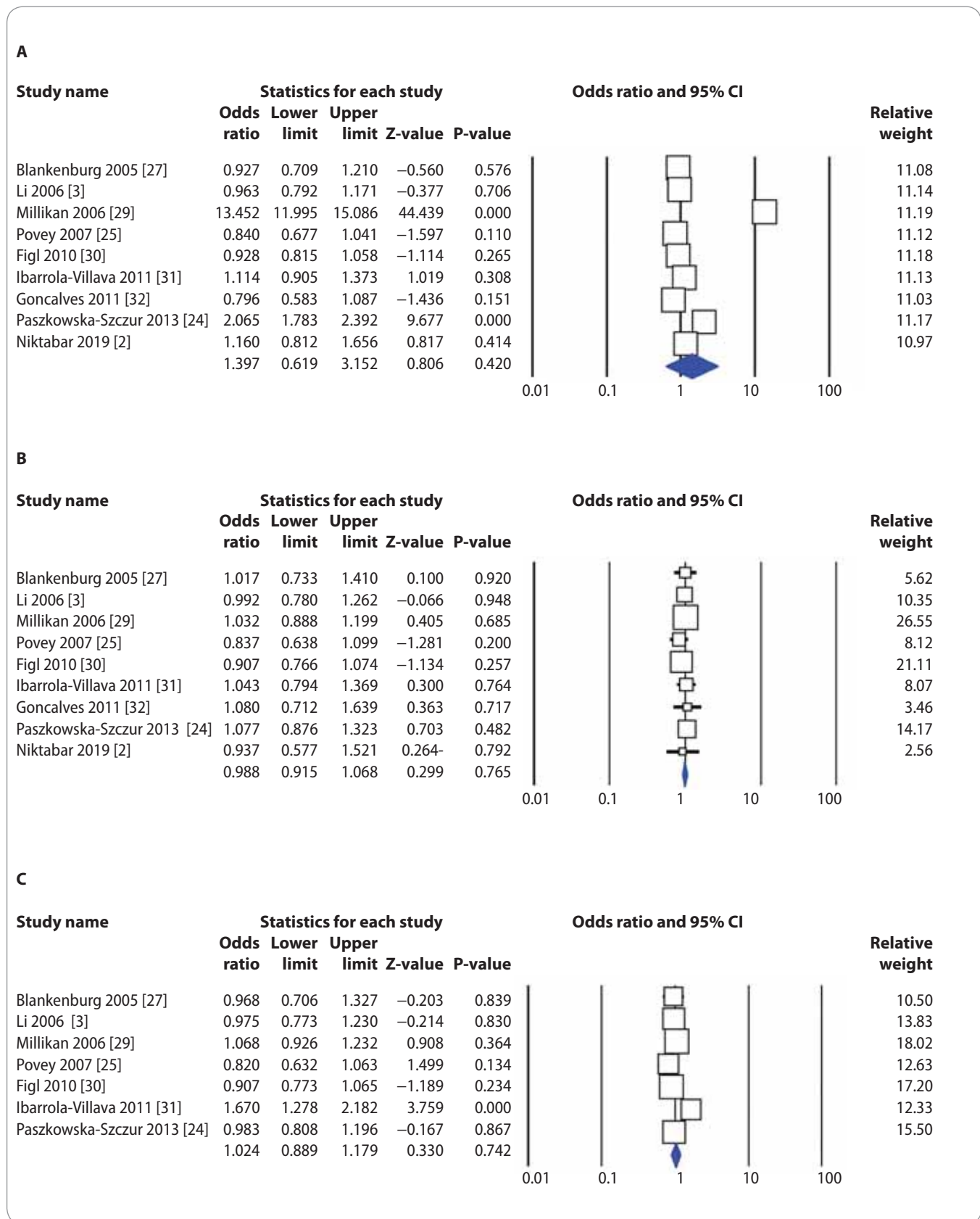
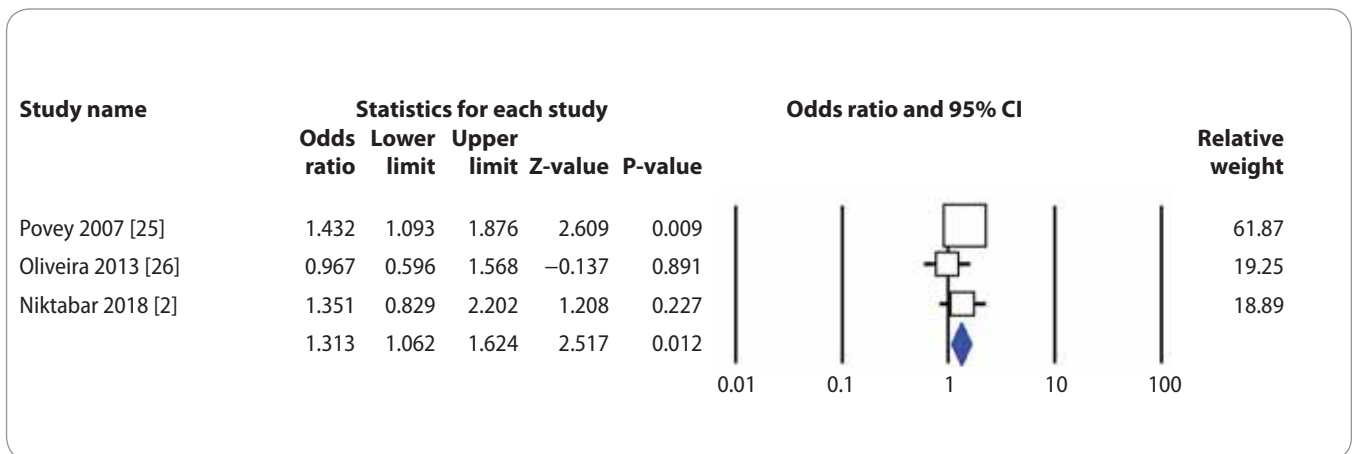


Fig. 2. Forest plot for association of XPG rs17655G>C polymorphism with a risk of CMM: A) in the overall population (allele model: C vs. G); B) in the overall population (heterozygote model: CG vs. GG); C) in the Caucasian populations (dominant model: CC + CG vs. GG). CMM – cutaneous malignant melanoma, CI – confidence interval



**Fig. 3. Forest plot for association of XPF rs1799801T>C polymorphism with a risk of CMM in the overall population under the heterozygote model (CT vs. TT). CMM – cutaneous malignant melanoma, CI – confidence interval**

we have performed the subgroup analysis by ethnicity (Caucasians), source of controls (HB and PB) and genotyping methods (PCR-FRLP and TaqMan). In the stratified analysis, there was not still significant association by ethnicity (Fig. 2C) and a source of controls. However, the subgroup analysis by genotyping methods revealed a significant association between XPG rs17655G>C polymorphism and CMM in PCR-RFLP subgroup studies under 2 genetic models, i.e. homozygote (CC vs. GG; OR = 0.674; 95% CI 0.485–0.938;  $P = 0.019$ ) and recessive (CC vs. CG + GG; OR = 0.681; 95% CI 0.492–0.942;  $P = 0.020$ ), but not in TaqMan group of studies.

#### XPF rs1799801T>C polymorphism

In Tab. 2, there are also listed the main results of the meta-analysis of XPF rs1799801T>C polymorphism and CMM risk. When all the eligible studies were pooled into the meta-analysis of XPF rs1799801T>C polymorphism, there was a significant association between XPF rs1799801T>C polymorphism and CMM risk under the heterozygote model (CT vs. TT; OR = 1.313; 95% CI 1.062–1.624;  $P = 0.012$ ) (Fig. 3).

#### Between-study heterogeneity test

There was a moderate to high variation under most genetic models when we performed overall analysis for XPG rs17655G>C polymorphism. Thus, we conducted subgroup analyses by ethnicity, source of controls, genotyping

methods and HWE status to explore the potential source of heterogeneity. After the meta-regressions in the subgroup of population based, hospital based, PCR-RFLP, and TaqMan, there was almost no variation, indicating that the source of controls and genotyping methods might be the major source of heterogeneity in this meta-analysis.

#### Sensitivity analysis and publication bias

We performed a sensitivity analysis through sequentially excluded individual studies. The results showed that no individual study affected the pooled OR values and statistically and similar results were obtained, suggesting the stability of this meta-analysis. Subsequently, we conducted sensitivity analysis by excluding those studies departure from HWE. Similarly, the results suggested that the current meta-analysis was relatively consistent even by excluding HWE-violating studies. In the current meta-analysis, Begg's funnel plot and Egger's test were applied to evaluate the publication bias of the literature on XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms. As showed in Tab. 2 and Fig. 4, the results did not reveal any publication bias with either the Begg's funnel plot or the Egger's tests under all five genetic models in the overall populations. However, the results of Begg's funnel plots and Egger's regression test suggested evidence of publication bias in stratified analysis among hospital based group of studies under hete-

rozygote model ( $P_{\text{Begg's}} = 0.220$ ;  $P_{\text{Egger's}} = 0.027$ ). Therefore, to adjust the literature bias among the HB group of studies, the trim-and-fill method developed by Duval and Tweedie was applied. However, after trimming we have yield similar results, indicating that the results were statistically reliable.

#### Discussion

A single study cannot be sufficient enough to confirm the association of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms with CMM risk convincingly, especially for small-sample size studies. This analysis is the most updated one to provide an evaluation of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms with CMM risk. To the best of our knowledge, this is the first meta-analysis to assess the association between XPF rs1799801T>C polymorphism with CMM risk. When 3 eligible case-control studies with 803 CMM cases and 737 controls were pooled into the meta-analysis of XPF rs1799801T>C polymorphism, there was a significant association between XPF rs1799801T>C polymorphism and CMM risk under the heterozygote model (CT vs. TT; OR = 1.313; 95% CI 1.062–1.624;  $P = 0.012$ ). However, our pooled data failed to demonstrate any significant association between XPG rs17655G>C polymorphism and an increased risk of CMM. Moreover, the subgroup analysis by ethnicity also showed that there was no significant association

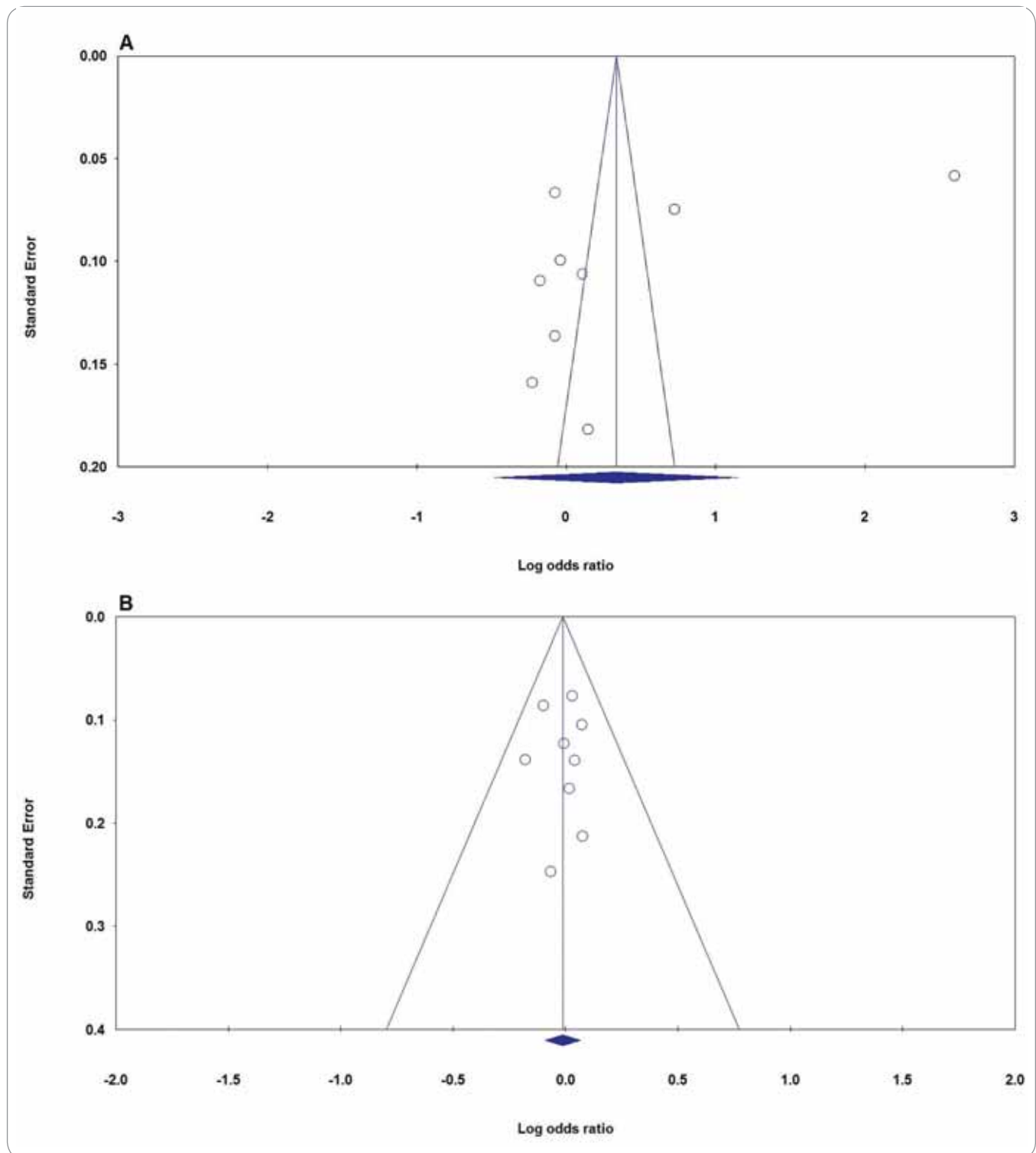


Fig. 4. Funnel plot for publication bias in the meta-analysis of XPG rs17655G>C polymorphism with CMM risk: A) allele model (C vs. G); B) heterozygote model (CG vs. GG). CMM – cutaneous malignant melanoma

among Caucasians. However, the stratified analysis by genotyping methods revealed a significant association between XPG rs17655G>C and CMM risk in PCR-RFLP group of studies under 2

genetic models, i.e. homozygote (CC vs. GG: OR = 0.674; 95% CI 0.485–0.938; P = 0.019) and recessive (CC vs. CG + GG: OR = 0.681; 95% CI 0.492–0.942; P = 0.020).

To date, the meta-analysis has evaluated the association between XPG rs17655G>C polymorphism and risk of CMM. However, our pooled data was inconsistent with the previous meta-



-analysis. In 2015, Xu et al. evaluated the association between XPG Asp1104His (rs17655G>C) polymorphism and melanoma susceptibility in a meta-analysis of eight published case-control studies containing 5,212 cases and 7,045 controls. Their results showed that XPG Asp1104His polymorphism was significantly associated with an increased risk of melanoma under a dominant model (CC + GC vs. GG: OR = 2.42; 95% CI; P = 2.26–2.60). Moreover, their subgroup analysis showed a significant association by source of controls among population-based (CC + GC vs. GG: OR 2.51; 95% CI 2.28–2.77) and hospital-based (CC + GC vs. GG: OR 2.34; 95% CI 2.12–2.58) groups of studies. Thus, they have indicated that the XPG Asp1104His polymorphism was a risk factor for melanoma susceptibility [33]. However, their meta-analysis has some limitation, as the meta-analysis study did not carry out further subgroup analysis by ethnicity. When stratified by ethnicity, the results showed the same association between XPG rs17655G>C polymorphism and CMM susceptibility in the overall population. Moreover, compared with their meta-analysis, we have performed subgroup analysis by genotyping methods and by excluding those HWE-violating studies. By excluding those studies, the results still showed that there was not association between XPG rs17655G>C polymorphism and CMM risk. Furthermore, they did not use all 5 genetic models (allele model, dominant model, recessive model, homozygous model, and heterozygous model) to assess the strength of association between XPG rs17655G>C polymorphism and CMM risk. These limitations revealed that our pooled OR values have good reliability than the previous meta-analysis results.

The between-study heterogeneity significantly affects a genetic association of meta-analysis result [34,35]. Several factors such as ethnicity, sample size, source of controls, genotyping method and Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) might contribute to potential sources of heterogeneity [34–37]. In the current meta-analysis, there was a moderate to high heterogeneity in most genetic models for XPG rs17655G>C polymor-

phism. The subgroup analyses revealed that the source of controls and genotyping methods might be the major source of heterogeneity in this meta-analysis.

Several limitations exist in the current meta-analysis, which have to be acknowledged:

1) We have included only published studies in the meta-analysis, and there may still be some unpublished studies with negative results that may have been missed. Therefore, publication bias may exist; even no statistical evidence suggested publication bias in the meta-analysis.

2) We have mostly focused on studies published in English, Chinese and Farsi, which might have biased the results and causing a language bias.

3) Only 3 studies on XPF rs1799801T>C polymorphism were included to this meta-analysis, which might reduce the statistical power for identifying the potential association of XPF rs1799801T>C polymorphism with susceptibility to CMM, and the conclusions may be biased.

4) For XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms, almost all of the included studies were conducted among Caucasians. Therefore, we could not assess the association stratified by ethnicity among other population, so these results should be interpreted with caution. Thus, data from large-scale and different ethnicities (especially from Asians and Africans) epidemiological studies are still needed to confirm the association of XPG rs17655G>C and XPF rs1799801T>C polymorphisms with CMM risk.

5) Due to lack of individual original data, we could not assess CMM risk stratified by other covariates including age, gender, environment, lifestyle and other risk factors. Finally, like most malignancies, CMM is mainly caused by gene-gene and gene-environment interactions. However, no appropriate data was available to further analysis and sorting data. Therefore, further large-scale studies in different populations with different environmental background are required to validate gene-gene and gene-environment interactions on association of XPG rs17655G>C and XPF

rs1799801T>C polymorphisms with susceptibility to CMM.

## Conclusion

Our results suggested that XPF rs1799801T>C polymorphism might be a risk factor to development of CMM. However, XPG rs17655G>C polymorphism was not significantly associated with an increased risk of CMM. Nevertheless, further large-scale, multicenter, epidemiological studies are required to confirm this finding and the molecular mechanism for the associations need to be elucidated in future studies.

## References

- Cummins DL, Cummins JM, Pantle H et al. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clinic proceedings* 2006; 81(4): 500–507. doi: 10.4065/81.4.500.
- Niktabar SM, Latifi SM, Moghimi M et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with risk of cutaneous melanoma. A meta-analysis based on 40 case-control studies. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2019; 106(3): 268–279. doi: 10.5114/dr.2019.86909.
- Mar VJ, Wong SQ, Li J et al. BRAF/NRAS wild-type melanomas have a high mutation load correlating with histologic and molecular signatures of UV damage. *Clin Cancer Res* 2013; 19(17): 4589–4598. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0398.
- von Thaler AK, Kamenisch Y, Berneburg M. The role of ultraviolet radiation in melanomagenesis. *Exper Dermatol* 2010; 19(2): 81–88. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01025.x.
- Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA et al. Cutaneous Melanoma: Etiology and therapy. Brisbane: Codon Publications 2017: 3–22.
- Yang K, Fung TT, Nan H. An epidemiological review of diet and cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27(10): 1115–1122. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0243.
- Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl* 2013; 11(2): 81–91. doi: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.012.
- Pollack LA, Li J, Berkowitz Z et al. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65 (Suppl 1): 78–86. doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.030.
- Guy GP, Machlin SR, Ekwueme DU et al. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. *Am J Prev Med* 2015; 48(2): 183–187. doi: 10.1016/j.amepre.2014.08.036.
- Kunz M, Vera J. Modelling of protein kinase signaling pathways in melanoma and other cancers. *Cancers (Basel)* 2019; 11(4): E465. doi: 10.3390/cancers11040465.
- Zhang XY, Zhang PY. Genetics and epigenetics of melanoma. *Oncol Lett* 2016; 12(5): 3041–3044. doi: 10.3892/ol.2016.5093.
- Muñoz-Couselo E, Adelantado EZ, Ortiz C et al. NRAS-mutant melanoma: Current challenges and future prospect. *Oncotargets Ther* 2017; 10: 3941–3947. doi: 10.2147/OTT.S11721.
- Griewank KG, Murali R, Puig-Butlle JA et al. TERT promoter mutation status as an independent prognostic factor in cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(9): 246. doi: 10.1093/jnci/dju246.
- Leão R, Apolônio JD, Lee D et al. Mechanisms of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) regula-

- tion: Clinical impacts in cancer. *J Biomed Sci* 2018; 25(1): 22. doi: 10.1186/s12929-018-0422-8.
15. Eckerle Mize D, Bishop M, Resse E et al. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome in cancer syndromes. In: Riegert-Johnson DL, Boardman LA, Hefner T (eds) *Cancer syndromes online*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249754>.
16. Murray HC, Maltby VE, Smith DW et al. Nucleotide excision repair deficiency in melanoma in response to UVA. *Exp Hematol Oncol* 2015; 5: 6. doi: 10.1186/s40164-016-0035-4.
17. Mehdinejad M, Sobhan MR, Mazaheri M et al. Genetic association between ERCC2, NBN, RAD51 gene variants and osteosarcoma risk: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(5): 1315–1321. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.5.1315.
18. Zhao J, Chen S, Zhou H et al. XPG rs17655 G>C polymorphism associated with cancer risk: Evidence from 60 studies. *Aging* 2018; 10(5): 1073–1088. doi: 10.18632/aging.101448.
19. Zhu ML, Wang M, Cao ZG et al. Association between the ERCC5 Asp1104His polymorphism and cancer risk: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2012; 7(7): e36293. doi: 10.1371/journal.pone.0036293.
20. Zhang Z, Yin J, Xu Q et al. Association between the XPG gene rs2094258 polymorphism and risk of gastric cancer. *J Clin Lab Anal* 2018, 32(8): e22564. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.10.2611.
21. Namazi A, Forat-Yazdi M, Jafari MA et al. Association between polymorphisms of ERCC5 gene and susceptibility to gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2017; 18(10): 2611–2617. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.10.2611.
22. Manandhar M, Boulware KS, Wood RD. The ERCC1 and ERCC4 (XPF) genes and gene products. *Gene* 2015; 569(2): 153–161. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.026.
23. Liu J, Zheng B, Li Y et al. Genetic polymorphisms of DNA repair pathways in sporadic colorectal carcinogenesis. *J Cancer* 2019; 10(6): 1417–1433. doi: 10.7150/jca.28406.
24. Paszkowska-Szczur K, Scott RJ, Serrano-Fernandez P et al. Xeroderma pigmentosum genes and melanoma risk. *Int J Cancer* 2013; 133(5): 1094–1100. doi: 10.1002/ijc.28123.
25. Povey JE, Darakhshan F, Robertson K et al. DNA repair gene polymorphisms and genetic predisposition to cutaneous melanoma. *Carcinogenesis* 2007; 28(5): 1087–1093. doi: 10.1093/carcin/bgl257.
26. Oliveira C, Rinck-Junior JA, Lourenço GJ et al. Assessment of the XPC (A2920C), XPF (T30028C), TP53 (Arg72Pro) and GSTP1 (Ile105Val) polymorphisms in the risk of cutaneous melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(7): 1199–1206. doi: 10.1007/s00432-013-1430-4.
27. Blankenburg S, König IR, Moessner R et al. Assessment of 3 xeroderma pigmentosum group C gene polymorphisms and risk of cutaneous melanoma: a case-control study. *Carcinogenesis* 2005; 26(6): 1085–1090. doi: 10.1093/carcin/bgi055.
28. Li C, Hu Z, Liu Z et al. Polymorphisms in the DNA Repair Genes XPC, XPD, and XPG and risk of cutaneous melanoma: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(12): 2526–2532. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0672.
29. Millikan RC, Hummer A, Begg C et al. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes and risk of multiple primary melanoma: the genes environment and melanoma study. *Carcinogenesis* 2006; 27(3): 610–618. doi: 10.1093/carcin/bgi252.
30. Figl A, Scherer D, Nagore E et al. Single-nucleotide polymorphisms in DNA-repair genes and cutaneous melanoma. *Mutat Res* 2010; 702(1): 8–16. doi: 10.1016/j.mrgtox.2010.06.011.
31. Ibarrola-Villava M, Peña-Chilet M, Fernandez LP et al. Genetic polymorphisms in DNA repair and oxidative stress pathways associated with malignant melanoma susceptibility. *Eur J Cancer* 2011; 47(17): 2618–2625. doi: 10.1016/j.ejca.2011.05.011.
32. GPaPonçalves FT, Francisco G, de Souza SP et al. European ancestry and polymorphisms in DNA repair genes modify the risk of melanoma: A case-control study in a high UV index region in Brazil. *J Dermatol Sci* 2011; 64(1): 59–66. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.06.003.
33. Xu Y, Jiao G, Wei L et al. Current evidences on the XPG Asp1104His polymorphism and melanoma susceptibility: a meta-analysis based on case-control studies. *Mol Genet Genomics* 2014; 290(1): 273–279. doi: 10.1007/s00438-014-0917-2.
34. Moghimi M, Ahrar H, Karimi-Zarchi M et al. Association of IL-10 rs1800871 and rs1800872 polymorphisms with breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(12): 3353–3359. doi: 10.31557/APJCP.2018.19.12.3353.
35. 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.
36. Moghimi M, Sobhan MR, Jarahzadeh MH et al. Association of GSTM1, GSTT1, GSTM3, and GSTP1 genes polymorphisms with susceptibility to osteosarcoma: a case-control study and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20(3): 675–682. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.3.675.
37. Aflatoonian M, Moghimi M, Akbarian-Bafghi MJ et al. Association of TNF- $\alpha$ -308G>A polymorphism with susceptibility to celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Arquivos de gastroenterologia* 2019; 56(1): 88–94. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-20.

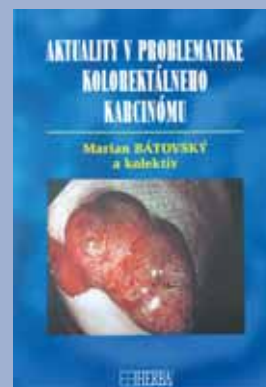
## Marian Bátovský a kolektív

# Aktuality v problematike kolorektálneho karcinómu

Herba 2020, 192 str., edícia Aktuality v gastroenterológii, ISBN: 978-80-89631-93-3, Cena: 868 Kč, Formát: 195 × 265 mm, väzaná

### Anotace

Knižná edícia Aktuality v gastroenterológii mala vždy ambíciu prinášať recentné poznatky z rôznych oblastí tohto špecializovaného odboru. Po sérii siedmich vydaní Aktualít, ktoré vychádzali vo vydavateľstve Herba každoročne od r. 2013, sa k čitateľovi dostáva reprezentačné vydanie ďalšej zbierky noviniek venovaných problematike kolorektálneho karcinómu. Naposledy bola táto téma komplexnejšie spracovaná vo vydarenej knižnej publikácii *Gastrointestinálna onkológia* (eds. Bolejšíková, Májek, Makovník, Mlkvý, Šálek, Infoma Business Trading, Bratislava) r. 2008. Časový odstup 12 rokov, počas ktorých pribúdali ďalšie teoretické i praktické informácie o karcinóme hrubého čreva a rekta, si vynútil ich spracovanie a vydanie v novej knižnej podobe. Keďže sa najviac informácií zhromaždilo z oblasti epidemiológie, prevencie, genetiky a terapie, zostavovateľ upriamil pozornosť najmä na tieto témy. O ich aktuálnosti svedčí skutočnosť, že 43 % citácií nie je starších ako 3 roky. Každá kapitola je ukončená záverečnými odporúčaniami pre prax. Kniha je určená nielen gastroenterológom, internistom, genetikom, onkológom a chirurgom, ale aj všetkým ďalším lekárom, ktorých zaujíma problematika kolorektálneho karcinómu.



# Hodnotenie kvality života u pacientov s nádormi hlavy a krku

## Assessment of Quality of Life in Patients with Head and Neck Cancer

Švajdová, M.<sup>1,2</sup>, Ondruš, D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiačnej a klinickej onkológie ÚVN Ružomberok – FN, Ružomberok

<sup>2</sup> I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

### Súhrn

**Východiská:** So zlepšením výsledkov onkologickej liečby získava koncepcia kvality života čoraz väčší význam. Číselné vyjadrenie dĺžky prežívania neposkytuje kompletnú informáciu o všetkých výhodách a nevýhodách aplikovanej liečby. Vystáva preto prirodzená spoločenská požiadavka zistiť, aká je kvalita života, ktorú takto aplikovaná liečebná schéma pacientovi prinesie. Pri rovnakej účinnosti rozličných liečebných modalít môže byť predpokladaná kvalita života po liečbe najpodstatnejším faktorom, ktorý ovplyvní pacientovo rozhodnutie pre konkrétny typ liečby. Základnými nástrojmi merania kvality života sú dotazníky. Za posledné desaťročia prešiel vývoj dotazníkových nástrojov významným procesom evolúcie. Preto je v súčasnosti k dispozícii veľké množstvo validovaných stupníc hodnotenia fyzického, funkčného, emocionálneho aj sociálneho dopadu nádorového ochorenia a jeho liečby na život pacienta. V liečbe nádorov hlavy a krku sú otázky kvality života obzvlášť dôležité z dôvodu potenciálneho negatívneho dopadu liečby na významné funkcie, akými sú reč, prehĺtanie, komunikácia a sociálne vzťahy. **Cieľ:** Cieľom tohto článku je podať aktuálny prehľad o validovaných dotazníkových nástrojoch využívaných v klinickej praxi s potenciálnym vylepšením ich dizajnu v budúcnosti. Úvodom článku je definovaný samotný pojem kvality života a dostupné spôsoby jej hodnotenia. Ďalej text pojednáva o typoch jednotlivých dotazníkových nástrojov s praktickými a prehľadne usporiadanými príkladmi svetoznámych validovaných stupníc hodnotiacich konkrétne položky, ktoré sú stredobodom výskumného záujmu.

### Kľúčové slová

nádory hlavy a krku – kvalita života – kvalita života súvisiaca so zdravím – dotazníky

### Summary

**Background:** With the improvement of the results of oncological treatment, the concept of Quality of Life (QoL) has become increasingly important. Quantitative expression of the length of survival does not provide complete information on all advantages and disadvantages of the applied treatment. Hence, natural societal inquiry arises to answer the question what is QoL that such treatment option brings to the patient. With equivalent efficacy of different treatment modalities, the expected QoL after treatment might be the most important factor influencing the patient's decision for a particular type of treatment. Questionnaires are the basic tools on quantifying QoL. Over the last decades, the development of questionnaire tools has undergone a significant process of evolution and nowadays, many different validated measures are available to assess the physical, functional, emotional, and social impact of cancer and its treatment on patient's life. In head and neck cancer treatment, the assessment of QoL outcomes is especially important for patients and healthcare workers because of the potential negative impact of the treatment on important functions such as speech, swallowing, communication and social relationships. **Purpose:** The purpose of this article is to provide an up-to-date overview of validated questionnaire tools used in clinical practice with emphasis on potential future improvement in their design and clinical utility. The article defines the concept of QoL itself and currently available forms of its evaluation. Furthermore, the types of individual questionnaire tools are discussed within the text with practical and clearly arranged examples of world-famous validated scales evaluating specific items that represent the focus of research interest.

### Key words

head and neck cancer – quality of life – health-related quality of life – questionnaires

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. Michaela Švajdová**  
Ambulancia radiačnej onkológie  
Klinika radiačnej a klinickej  
onkológie  
Ústredná vojenská nemocnica  
SNP - FN  
Generála Miloša Vesela 21  
034 26 Ružomberok  
e-mail: svajdovam@uvn.sk

Obdržané/Submitted: 10. 2. 2020

Prijaté/Accepted: 12. 4. 2020

doi: 10.14735/amko2020195

## Epidemiológia

Zhubné nádory (ZN) hlavy a krku sú globálne 6. najčastejšou nádorovou lokalizáciou, predstavujú približne 6 % všetkých nádorových ochorení. V roku 2015 bolo globálne zaznamenaných približne 740 000 nových prípadov. Existujú veľké geografické rozdiely v incidencii a primárnom mieste výskytu ZN hlavy a krku, čo pravdepodobne súvisí s prevalenciou rizikových faktorov, etnickými a genetickými rozdielmi v rámci populácie.

V Európe je incidencia ZN hlavy a krku vyššia (43/100 000) v porovnaní s USA (15/100 000). Hoci najvyšší výskyt je u starších mužov, u žien incidencia stúpa najmä v súvislosti so zvýšeným fajčením v tejto skupine. Najčastejšie sa vyskytujú ZN ústnej dutiny a nádory laryngu. Zároveň sa zvyšuje výskyt ZN v oblasti orofaryngu v mladších vekových skupinách, kde hlavnú úlohu zohráva infekcia ľudským papilomavírusom (human papillomavirus – HPV) [1–3].

## Kvalita života

Kvalita života (Quality of Life – QoL) je veľmi širokým pojmom. Svetová zdra-

votnícka organizácia ju definuje ako jedinečné vnímanie pozície v živote jedinca v kontexte kultúry a hodnotového systému a vo vzťahu k jeho cieľom, očakávaniam, štandardom a obavám. Široké spektrum konceptu kvality života je zásadne ovplyvniteľné mnohými premennými; predovšetkým fyzickým zdravím, psychologickým stavom, úrovňou nezávislosti, sociálnymi vzťahmi, osobným vyznaním a vzájomným vzťahom týchto položiek k charakteristickým črtám pacientovho okolia [4]. V snahe objasniť vnímanie spôsobu, akým choroba alebo jej liečba ovplyvňujú telesné, emocionálne alebo sociálne blaho pacienta, bol do klinickej praxe uvedený pojem kvality života súvisiacej so zdravím (Health-Related Quality of Life – HRQoL). Je to skupinové alebo individuálne vnímanie fyzického alebo mentálneho zdravia, pričom zásadné je subjektívne hodnotenie rozsahu dysfunkcie a jej dopadu na život pacienta [5]. Nutné je zdôrazniť, že vnímaná odchýlka od očakávaného štandardu je individuálne rozlične tolerovaná. Niektorí pacienti s minimálnymi objektivizovanými ťažkosťami môžu pociťovať významné zhoršenie kvality života, kým iní vedľa

veľmi dobre tolerovať aj značné zhoršenie funkcií organizmu. V onkologickej praxi zahŕňa HRQoL tri zásadné komponenty: fyzický/funkčný, emocionálny a sociálny dopad nádorového ochorenia na život pacienta [6]. Užitočným konceptom hodnotenia je aj teória rozdielu. Táto hypotéza v zásade znamená, že to, čo je v hodnotení kvality života podstatné a čo by malo byť merateľné, je nesúlad alebo rozdiel medzi nádejou a očakávaním jednotlivca a jeho aktuálnou skúsenosťou za konkrétny časový úsek [7].

HRQoL je možné merať kvalitatívne i kvantitatívne, pričom oba prístupy poskytujú lekárovi bohaté informácie o pacientovej skúsenosti. Štandardným nástrojom kvalitatívneho hodnotenia HRQoL je dotazník [8]. Z tejto pomerne neľahkej klinickej situácie, najmä pokiaľ sa vezme do úvahy subjektivita hodnotenia a komplexnosť danej problematiky, jednoznačne vyplýva, že nemôže existovať žiadny zlatý štandard dotazníka [9]. V meraní HRQoL dotazníkmi existuje niekoľko neodmysliteľných slabých stránok. Pacienti prežívajú celú škálu problémov rozličnej intenzity v rozličnom čase. Dotazníky sú limito-

Tab. 1. Príklady dotazníkov hodnotiacich kvalitu života súvisiacu so zdravím u nádorov hlavy a krku.

Typ dotazníka	Názov dotazníka	Webová stránka
všeobecný	EuroQoL5D	<a href="http://www.euroqol.org/about-eq-5d.html">http://www.euroqol.org/about-eq-5d.html</a>
všeobecný pre nádorové ochorenia	EORTC QLQ C-30	<a href="http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30">http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30</a>
	FACT-G	<a href="http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires">http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires</a>
špecifický pre nádory hlavy a krku	EORTC H&N 43	<a href="http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/specimen_for_printing_hn35.pdf">http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/specimen_for_printing_hn35.pdf</a>
	FACT H&N	<a href="http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires">http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires</a>
	UW QoL v4	<a href="http://www.headandneckcancer.co.uk/File.ashx?id = 10285">http://www.headandneckcancer.co.uk/File.ashx?id = 10285</a>
<b>Špecifický pre funkciu hlavy a krku</b>		
hlas	VRQoL	<a href="http://www.otolaryngology-assoc.com/pdf/VoiceQoLAdult.pdf">http://www.otolaryngology-assoc.com/pdf/VoiceQoLAdult.pdf</a>
dysfágia	EAT-10	<a href="http://www.ucdvoice.org/the-eating-assessment-tool-eat-10-goes-global/">http://www.ucdvoice.org/the-eating-assessment-tool-eat-10-goes-global/</a>
	MDADI	<a href="http://www.entnet.org/content/head-and-neck-surgery-outcome-tool-mdadi">http://www.entnet.org/content/head-and-neck-surgery-outcome-tool-mdadi</a>
prehĺtanie	SSQ	<a href="http://ncepmaps.org/hanc/assess/instruments/swallowing/questionnaires/">http://ncepmaps.org/hanc/assess/instruments/swallowing/questionnaires/</a>
orálna rehabilitácia	LORQ	<a href="http://www.headandneckcancer.co.uk/professionals/quality-life/qol-questionnaires">http://www.headandneckcancer.co.uk/professionals/quality-life/qol-questionnaires</a>
<b>Ostatné</b>		
depresia	HADS	<a href="http://www.patient.co.uk/doctor/screening-for-depression-in-primary-care">http://www.patient.co.uk/doctor/screening-for-depression-in-primary-care</a>
vzhlád	DAS-24	<a href="http://www.derriford.info">http://www.derriford.info</a>



vané počtom a rozsahom hodnotených položiek, použitou štylizáciou viet a časovým rámcom. Skórovanie je obvykle číselne vyjadrené pomocou Likertovej škály. Zvláštna pozornosť sa musí venovať aj tzv. psychometrickým vlastnostiam dotazníka; validite obsahu, interpretovateľnosti, senzibilitate, klinickému efektu a veľkosti skúmanej vzorky populácie, stabilite normatívnych dát u dlhodobu prežívajúcich, kompozitnému skóre a porovnaniu týchto domén voči iným dotazníkom [10]. Napriek tomu definícia klinicky signifikantných rozdielov v dosiahnutom skóre a hraničných „cut-off“ bodov, za ktorými už možno hovoriť o významnej dysfunkcii, stále ostáva výzvou.

### Typy dotazníkových nástrojov

Jednou z historicky prvých uznávaných stupníc, pochádzajúcich ešte z roku 1940, bola stupnica Karnofského výkonového stavu (Karnofsky Performance Scale – KPS) [11]. Hoci táto známa stupnica niekoľko desaťročí slúžila ako pomôcka pre vytvorenie nových dotazníkov, v hodnotení HRQoL sa v súčasnej dobe štandardne nepoužíva. V zásade existuje 5 typov dotazníkov HRQoL vo vzťahu k nádorovým ochoreniam hlavy a krku: všeobecné, všeobecné pre nádorové ochorenia, špecifické pre nádory hlavy a krku, špecifické pre funkciu hlavy a krku a ostatné. Tab. 1 uvádza typické príklady rozličných dotazníkových nástrojov rozdelených podľa jednotlivých typov.

Niektoré stupnice boli vyvinuté ako doplnkové moduly dotazníkov všeobecných pre nádorové ochorenia a obsahujú položky špecifické pre protinádorovú liečbu hlavy a krku. Príkladmi sú dotazníky European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) týkajúci sa nádorov hlavy a krku (EORTC H&N43) [12] a Functional Assessment of Cancer Therapy Head & Neck (FACT H&N) [13]. Mnohé iné dotazníky sa zameriavajú výhradne na nádory hlavy a krku a kombinujú funkčné, emocionálne a sociálne položky. Príkladom je University of Washington Quality of Life (UWQoL) [14].

### Výber dotazníka

Výber konkrétneho dotazníka závisí od kontextu, v ktorom sa bude použí-

Tab. 2. Porovnanie niektorých vlastností dotazníkov EORTC QLQ C-30 a FACT-G.

	EORTC QLQ C-30	FACT-G
počet položiek	30	27
voľba odpovedí	Likertova škála (4–7 bodov)	Likertova škála (5 bodov)
hodnotené časové obdobie	posledný týždeň	posledných 7 dní
formát položiek	otázky	tvrdenia
zoradenie podľa aspektov QoL	nie	áno, systematicky
priemerná doba vyplnenia	11 minút	5–10 minút
počet jazykových verzií	79	60
vnútorná konzistencia	akceptovateľná	lepšia
spoľahlivosť	akceptovateľná	vyššia
validita	akceptovateľná	vyššia
vyplniteľnosť	rovnaká	rovnaká
dostupnosť	rovnaká	rovnaká

EORTC QLQ C-30 – European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, FACT-G – Functional Assessment of Cancer Therapy-General

vať, a na hypotéze, ktorá sa má skúmať. Možno sa zamerať na všeobecné problémy spojené s nádorovým ochorením (úzkosť, poruchy nálady, bolesť, zotavenie), položky špecifické pre nádory hlavy a krku (dysfágia, xerostómia, poruchy reči) a ostatné (interpersonálne vzťahy, osobnosť). Dotazníky EORTC týkajúce sa kvality života (EORTC QLQ C-30) a ich špecifické doplnkové moduly (EORTC H&N43) sú najčastejšie používanými nástrojmi v rámci randomizovaných klinických štúdií, kde jednotlivé spôsoby liečby môžu mať veľmi odlišný dopad na HRQoL pacientov. Ďalšími často využívanými stupnicami sú Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) a Functional Assessment of Cancer Therapy- Head & Neck (FACT H&N). Porovnanie psychometrických vlastností EORTC QLQ C-30 a FACT-G v zásade neprineslo žiadne jednoznačné odporúčanie na uprednostnenie ktoréhokoľvek z nich [15]. Napriek tomu v nich existujú významné štrukturálne rozdiely a sociálne domény, ktoré ich môžu predurčovať k výberu pre konkrétnu klinickú štúdiu. Tab. 2 uvádza praktické porovnanie týchto základných dvoch stupníc.

Niekedy môžu byť výsledné rozdiely v dosiahnutom skóre HRQoL pre jednotlivé ramená v štúdiu veľmi malé až minimálne. Vysvetlením tohto javu môže byť fakt, že kľúčovými prediktormi HRQoL sú najmä anatomická lokalita nádoru a jeho štádium. Nemenej významná je aj skutočnosť, že navrhované zmeny v jednotlivých liečebných postupoch sú v klinických štúdiách veľakrát len veľmi mierne, aby v negatívnom zmysle neovplyvnili špecifické a celkové prežívanie, ktoré sú prioritné.

### Dotazníky špecifické pre funkciu

V tab. 3 sú uvedené niektoré typy dotazníkov špecifických pre funkciu hlavy a krku. Špecifické dotazníkové nástroje obvykle obsahujú minimálne 10 a viac otázok typických pre konkrétnu funkciu, ktorú hodnotia.

Tento fakt je nutným dôsledkom zložitosti samotných funkcií hlavy a krku, typickým príkladom je reč. Reč v sebe zahŕňa aspekty výslovnosti, plynulosti, komunikácie, slovného vyjadrenia a hlasu. Zo skúsenosti vieme, že objektívna intenzita poruchy funkcie nemusí nutne korelovať s jej subjektívnym hodnotením pacientom. Tento fakt otvára



Tab. 3. Príklady dotazníkov špecifických pre funkciu hlavy a krku.

Funkcia	Názov dotazníkového nástroja
vzhľad/deformácia	<i>Derriford Appearance Scale</i>
žuvanie/orálna rehabilitácia	<i>The Liverpool Oral Rehabilitation Questionnaire</i>
mukozitída	<i>Oral Mucositis-Specific Quality of Life Measure</i>
	<i>Oral Mucositis Daily Questionnaire</i>
	<i>Oropharyngeal Mucositis Quality of Life Scale</i>
reč	<i>Self-Evaluation of Communication Experiences after Laryngectomy</i>
	<i>Speech Handicap Index</i>
	<i>University of Michigan Voice Related Quality of Life</i>
	<i>Voice Handicap Index</i>
	<i>Voice-Related Quality of Life (VRQoL)</i>
prehĺtanie	<i>Voice Prosthesis Questionnaire</i>
	<i>Eating Assessment Tool-10 (EAT-10)</i>
	<i>Dysphagia Handicap Index</i>
	<i>MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI)</i>
	<i>Sydney Swallow Questionnaire (SSQ)</i>
	<i>Swallowing Quality of Life Index</i>
rameno	<i>Percutaneous Gastrostomy Questionnaire</i>
	<i>The Neck Dissection Impairment Index</i>
	<i>Shoulder Disability Questionnaire</i>
trizmus	<i>Disability of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire</i>
	<i>Gothenburg Trismus Questionnaire</i>
xerostómia	<i>Xerostomia-Related Quality of Life Questionnaire</i>
	<i>Xerostomia Questionnaire (XQoL)</i>

nové možnosti kombinácie subjektívneho hodnotenia s objektívnym [16]. Tab. 4 poskytuje návod, ako hodnotiť poruchu reči kombinovaným prístupom.

### Faktory ovplyvňujúce HRQoL u pacientov s nádormi hlavy a krku

Tab. 5 poskytuje prehľad o množstve faktorov, ktoré ovplyvňujú HRQoL u pacientov s nádormi hlavy a krku. Zásadnými ovplyvňujúcimi faktormi sú: lokálny rozsah a štádium ochorenia (T kód), liečebná modalita (multimodálna kombinovaná chirurgická liečba s rádioterapiou alebo unimodálna liečba) a lokalizácia nádoru (dutina ústna, orofarynx, hypofarynx, larynx, nazofarynx, nosová dutina a prínosové dutiny, iné) [6]. Ostatné položky ako vek, komorbidity, pohlavie alebo osob-

nosť pacienta zohrávajú v kohortovej analýze oveľa menej významnú úlohu. Terrell et al [17] sa pokúšali identifikovať klinicky významné prediktory QoL na vzorke 570 pacientov so skvamocelulárnymi karcinómami hlavy a krku (squamous cell carcinoma of the head and neck – SCCHN). Najviac negatívny dopad na QoL mala prítomnosť výživej sondy ( $p < 0,01$ ). V zostupnom poradí závažnosti boli ďalšími štatisticky významnými faktormi komorbidity, zavedenie tracheostomickej kanyly, aplikácia chemoterapie, totálna laryngektómia a disekcia krku ( $p < 0,05$ ).

S lepším porozumením využitia HRQoL ako primárnych cieľov klinických štúdií v nich začali pribúdať špecifické hypotézy a kombinácie subjektívnych a objektívnych dôsledkov terapie. Ty-

pickým príkladom môže byť adjuvantná liečba HPV-asociovaného karcinómu orofaryngu, kde primárnym cieľom bola evaluácia prehĺtania pomocou M.D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) skóre 12 mesiacov po liečbe [18]. Cieľom tejto štúdie bolo zistiť, či je možné zlepšiť funkciu prehĺtania po transorálnej resekcii HPV-asociovaného karcinómu orofaryngu následnou deintenzifikáciou adjuvantnej liečby a neovplyvniť pritom v negatívnom zmysle celkové prežívanie. V štúdiu boli použité dotazníkové nástroje (MDADI, EORTC QLQ C-30 a EORTC H&N35) v kombinácii s objektívnym hodnotením prehĺtania klinikom na škále Common Terminology Criteria Adverse Effects verzia 4.0 (CTCAE v. 4.0).

### Zlepšenie dostupnosti dotazníkov

Existujú mnohé prehľadové články, ktoré poskytujú prehľad o dostupných dotazníkových nástrojoch a ich psychometrických vlastnostiach [8,9,19–22]. Napriek tomu, že vývoj a validácia dotazníkových nástrojov je proces, ktorý môže trvať niekoľko rokov, je stály dopyt po vytváraní nových. Príčinou tohto javu je komplexnosť faktorov, ktoré ovplyvňujú HRQoL u pacientov s nádormi hlavy a krku (tab. 5).

Ďalší vývoj dotazníkov so sebou prináša aj zlepšenie dostupnosti ich prekladov, čo umožní ich využitie nielen naprieč jednotlivými krajinami, ale aj rozličnými etnickými skupinami [23,24]. V rámci validácie prekladu sú obvykle vyžadované jeden až dva prospektívne preklady preferenčne zdravotníkmi profesionálmi, ktorí sa dobre vyznajú v terminológii, ktorú dotazníkový nástroj pokrýva, a ich materinským jazykom by mal byť jazyk, v ktorom sa má preklad uskutočniť. Ďalším krokom v procese validácie je zhotovenie retrospektívneho prekladu do anglického jazyka nezávislým prekladateľom, ktorého rodnou rečou je angličtina a dotazník nepozná [25].

Precíznosť vyžadovaná pri validácii prekladov má za cieľ zabrániť modifikácii informácií obsiahnutých v ich pôvodnom znení. Akákoľvek zmena pôvodne formulovaných položiek (otázok, tvrdení) mení psychometrické vlastnosti

dotazníka a znemožňuje porovnanie výstupov medzi jednotlivými klinickými štúdiami. Úmyselná modifikácia dotazníkov je však namieste v prípade vytvorenia nových liečebných stratégií. Príkladom môže byť EORTC H&N43, ktorý je novšou, aktualizovanou verziou EORTC H&N35 a obsahuje pridané otázky o kožnej toxicite, typickom vedľajšom účinku targetovej liečby [26].

### Budúcnosť hodnotenia kvality života

Pri úvahách o otázke zdokonaľovania dotazníkov QoL je veľmi vhodné uvažovať o tom, či sa zhromažďujú správne údaje a či sa dokáže naplno využiť ich potenciál. S narastajúcou evidenciou je možné identifikovať štandardnú základnú sadu symptómov a domén HRQoL hlásených pacientom [27]. Definícia základnej sady by zabezpečila jednotnosť pri zhromažďovaní údajov a pomohla by aj vzájomným porovnaniam medzi rozličnými jednotkami. Príkladom takto zoskupených údajov je publikácia Vissers et al [28], ktorá zahŕňala 3 792 pacientov prežívajúcich po liečbe malignity. Identifikácia základnej sady symptómov však naďalej ostáva výzvou. V jej dôslednej implementácii musí existovať univerzálne prijatie nielen samotných položiek, ale aj použitých formulácií a skórovania tak, aby nebola porušená psychometrická integrita. Nemenej dôležité je aj zjednotiť sa na časovom rozvrhu hodnotení, pričom s ohľadom na potrebu zaznamenania neskorých nežiadúcich účinkov by celková doba sledovania mala byť čo najdlhšia. Takto získané údaje by zahŕňali dostatočný počet pacientov na ich systematické rozdelenie podľa rôznych klinických parametrov; veku, pohlavia, anatomickej lokalite nádoru, štádia a typu liečby tak, aby aspoň približne vopred naznačovali výsledné ovplyvnenie HRQoL [29]. V snahe nájsť odpoveď na otázku: „Aký/á budem po liečbe rakovinového ochorenia?“ môžu byť tieto údaje použité na informovanie ostatných pacientov o očakávaných výsledkoch; tieto znalosti by následne mohli upresniť výber liečby a pomôcť pacientom aj lekárom v definitívnom rozhodnutí o zvolenej liečebnej stratégii.

**Tab. 4. Kombinované hodnotenie poruchy reči rozličnými typmi dotazníkových nástrojov a objektívnym meradlom.**

Typ nástroja	Názov nástroja
hodnotenie reči v dotazníkoch všeobecných pre nádorové ochorenia	FACT-H&N
	EORTC H&N43
	UWQoL
	H&N function
hodnotenie reči v dotazníkoch špecifických pre funkciu hlavy a krku	Performance Status Scale-H&N (PSS-HN)
	Voice Handicap Index (VHI)
	Voice Related Quality of Life (VR-QOL)
	Speech Handicap Index
hodnotenie lekárom	Self-Evaluation of Communication
	London Speech Evaluation (LSE) Scale
	GRBAS voice scale
	AusTOMs for Speech Pathology (AusTOMs-SP)

**Tab. 5. Faktory bežne ovplyvňujúce kvalitu života súvisiacu so zdravím u pacientov s nádormi hlavy a krku.**

<b>Bolest'</b> : multifaktoriálna, odrazom stratégie jej manažmentu
<b>Deformácia</b> : vzhľad, telesný výzor, intimita
<b>Dentálny status</b> : jedenie a žuvanie ovplyvňujúce sociálnu interakciu a sebaúctu
<b>Emócie</b> : strach z diagnózy, strach z recidívy, pokles nálady, depresia
<b>Financie/práca</b> : zamestnanie, práceneschopnosť, dôchodok
<b>Informovanosť</b> : rozličné množstvo a spôsob podania
<b>Orálna rehabilitácia</b> : žuvanie, sebaúcta
<b>Osobnosť</b> : sklony k neuróze asociované s nižším skóre HRQoL a horším celkovým prežívaním
<b>Podpora</b> : pozitívna podpora v kruhu rodiny, starostlivosť príbuzných
<b>Prehĺtanie</b> : dysfágia, prítomnosť výživovej sondy
<b>Rameno</b> : nepohodlie v oblasti ramien, stuhnutosť krku
<b>Reč</b> : neschopnosť rečového kontaktu, izolácia
<b>Sebaúcta</b> : nízka sebaúcta asociovaná s nižším skóre HRQoL
<b>Sociodemografické faktory</b> : úroveň vzdelania, abúzus alkoholu
<b>Trizmus</b> : diéta, sociálne funkcie, intimita, dentálna hygiena
<b>Únava</b> : chybný spánkový vzorec, nedostatok energie
<b>Výživa</b> : pokles váhy, výživová sonda, spôsob stravovania
<b>Vzťahy</b> : sociálne vzťahy, zvládanie problémových situácií
<b>Xerostómia</b> : suchosť v ústach, lepkavé sliny, diéta, sociálne fungovanie
HRQoL – kvalita života súvisiaca so zdravím

V nasledujúcich rokoch budú mať zdravotnícki pracovníci priestor na zvýšenie informovanosti a porozumenia po-

tenciálnym výsledkom HRQoL pacientov. Odhady odborníkov o výsledkoch uvádzaných pacientmi sa môžu do veľ-

kej miery líšiť, najmä pri hodnotení porúch prehĺtania, reči a tvorby slín [18]. Priestor na ďalší výskum využitia údajov o HRQoL v klinickej praxi bude najmä v rozhodovacom procese o rozličných liečebných postupoch, ktoré vedú k rovnakým výsledkom prežívania.

Aktuálne je k dispozícii dostatočné množstvo údajov o HRQoL na to, aby sa jej hodnotenie stalo rutinou nielen v klinických štúdiách, ale aj v bežnej klinickej praxi [30]. Tento proces nepochybne významne ovplyvní smer klinického výskumu a starostlivosti o pacientov [31]. Najväčší pokrok v nasledujúcom desaťročí bude veľmi pravdepodobne súvisieť s tým, ako, kedy a kde sa dotazníky vyplnia a so sofistikovanejšou analýzou a prezentáciou získaných údajov. Toto bude podporené lepším využívaním informačných technológií. Objavia sa nové platformy, ktoré uľahčia používanie dotazníkov v praxi. Umožní to najmä ich častejšie vyplňanie pacientom. Informácie tak budú môcť byť k dispozícii v reálnom čase a budú vybudované algoritmy umožňujúce mechanizmus kombinovania prípadov a automaticky upozornia na pacientov, ktorých výsledky sú horšie, ako sa očakávalo. Používanie digitálnych zariadení (tablety, i-pad) a širší prístup na internet uľahčí pacientom vyplňanie dotazníkov. Na rozdiel od obmedzení, ktoré so sebou prináša zber papierových dát, tak bude príležitosť, aby boli získané informácie dostupné okamžite, čo by mohlo byť významným faktorom transformácie starostlivosti o pacientov. V budúcnosti by sa tak dalo očakávať aj lepšie využitie informačných technológií na uľahčenie vyplnenia dotazníka vyrobeného na mieru konkrétnemu pacientovi. Tento krok by bol významným prínosom najmä pre ťažšie dostupné a nedostatočne zastúpené skupiny pacientov; staršie osoby, nižšie socioekonomické vrstvy a pacientov s kognitívnymi poru-

chami. Pokrok využívania informačných technológií by mohol viesť k zlepšeniu informovaného výberu založenému na HRQoL, nákladovo šetrnejším cieľovým skorším intervenciam a efektívnejšej komunikácii medzi lekárom a pacientom.

#### Literatúra

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F et al. Cancer mortality in Europe. 2000–2004 and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010; 21(6): 1323–1361. doi: 10.1093/annonc/mdp530
1. Kaušitz J, Ondruš D et al. Špeciálna onkológia. Bratislava: Solen 2020.
3. Dušek L et al. Czech Cancer Care in Numbers. 2008–2009. Praha: Grada Publishing 2009.
4. WHO QOL Measuring Quality of Life, 1999. [online]. Available from: <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>.
5. Calvert M, Bateby J, Altman DG et al. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials. The Consort pro extension. *JAMA* 2013; 309(8): 814–822. doi: 10.1001/jama.2013.879.
6. Chandu A, Smith AC, Rogers SN. Health-related quality of life in oral cancer: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(3): 495–502. doi: 10.1016/j.joms.2005.11.028.
7. Calman KC. Quality of life in cancer patients – a hypothesis. *J Med Ethics* 1984; 10(3): 124–127. doi: 10.1136/jme.10.3.124.
8. Rogers SN, Ahad SA, Murphy AP. A structured review and theme analysis of papers published on 'quality of life' in head and neck cancer: 2000–2005. *Oral Oncol* 2007; 43(9): 843–868. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.02.006.
9. Ringash J, Bejak A. A structured review of quality of life instruments for head and neck cancer patients. *Head Neck* 2001; 23(3): 201–213. doi: 10.1002/1097-0347(200103)23:3.
10. Sayed S, Elmiyeh B, Rhys-Evans P et al. Quality of life and outcomes research in head and neck cancer: a review of the state of the discipline and likely future directions. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(5): 397–402. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.03.001.
11. Karnofsky D, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents against cancer. New York (NY): Columbia University Press 1949.
12. Questionnaire European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). [online]. Available from: <http://www.groups.eortc.be/qol/>.
13. Questionnaires. [online]. Available from: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>.
14. Merseyside Regional Head & Neck Cancer. [online]. Available from: <http://www.headandneckcancer.co.uk>.
15. Luckett T, King MT, Butow PN et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol* 2011; 22(10): 20179–2190. doi: 10.1093/annonc/mdq721.
16. Thomas L, Jones TM, Tandon S et al. Speech and voice outcomes in oropharyngeal cancer and evaluation of the

University of Washington Quality of Life speech domain. *Clin Otolaryngol* 2009; 34(1): 34–42. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01830.x.

17. Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE et al. Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(4): 401–408. doi: 10.1001/archotol.130.4.401.
18. Post-operative Adjuvant Treatment for HPV-positive tumours (PATHOS). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02215265>.
19. Pusic A, Liu JC, Chen CM et al. A systematic review of patient-reported outcome measures in head and neck cancer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136(4): 525–535. doi: 10.1016/j.otohns.2006.12.006.
20. Kanatas AN, Rogers SN. A guide of the questionnaires used in the measurement of health-related quality of life in head and neck oncology. *Tumori* 2008; 94(5): 724–731.
21. Heutte N, Plisson L, Lange M et al. Quality of life tools in head and neck oncology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014; 131(1): 33–47. doi: 10.1016/j.anorl.2013.05.002.
22. Djan R, Penington A. A systematic review of questionnaires to measure the impact of appearance on quality of life for head and neck cancer patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66(5): 647–659. doi: 10.1016/j.bjps.2013.01.007.
23. University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL v4). [online]. Available from: [http://www.headandneckcancer.co.uk/For+professionals/Quality+of+Life+\(QOL\)/UW-QOLv4+Translations.aspx](http://www.headandneckcancer.co.uk/For+professionals/Quality+of+Life+(QOL)/UW-QOLv4+Translations.aspx).
24. Patient Concerns Inventory. [online]. Available from: <http://www.patient-concerns-inventory.co.uk/translations.html>.
25. Process of translation and adaptation of instruments. [online]. Available from: [http://www.who.int/substance\\_abuse/research\\_tools/translation/en/](http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/).
26. Singer S, Araújo C, Arraras JI et al. Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N module, phase III. *Head Neck* 2015; 37(9): 1358–1367. doi: 10.1002/hed.23762.
27. Chera BS, Eisbruch A, Murphy BA et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in head and neck cancer treatment trials. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(7): dju127. doi: 10.1093/jnci/dju127.
28. Vissers PA, Thong MS, Pouwer F et al. The impact of comorbidity on Health-Related Quality of Life among cancer survivors: analyses of data from the PROFILES registry. *J Cancer Surviv* 2013; 7(4): 602–613. doi: 10.1007/s11764-013-0299-1.
29. Rogers SN, Hogg ES, Cheung WK et al. 'What will I be like' after my diagnosis of head and neck cancer? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272(9): 2463–2472. doi: 10.1007/s00405-014-3189-x.
30. HaNDLE-on-QoL. Head and neck database listing evidence on QoL. [online]. Available from: <http://www.handle-on-qol.com/Index.aspx>.
31. Rogers SN. Improving quality-of-life questionnaires in head and neck cancer. [online]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23809000.2016.1142357>.

# The Relationship of *FOXR2* Gene Expression Profile with Epithelial-Mesenchymal Transition Related Markers in Epithelial Ovarian Cancer

Vztah profilu exprese genu *FOXR2* a markerů epitelo-mezenchymální tranzice u epiteliálního karcinomu vaječníků

Asadollahi, S.<sup>1,2</sup>, Mazaheri Naeini M.<sup>1,3</sup>, Karimi-Zarchi, M.<sup>4,5</sup>, Fesahat, F.<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>2</sup> Diabetes Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>3</sup> Mother and Newborn Health Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>4</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Endometriosis Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>6</sup> Reproductive Immunology Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

<sup>7</sup> Department of Advanced Medical Sciences and Technologies, School of Paramedicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

## Summary

**Background:** Several factors have been evaluated for their competency as applied biomarkers regarding diagnosis and therapy of ovarian cancer as one of the most cause of death due to the gynecologic malignancies. However, some Fox-factors have been shown to modulate cancer progression primarily by their impacts on the proliferation of the cells, the expression and potential function of *FOXR2* (Forkhead Box R2), newly identified as a probable oncogene in a few human cancers, remains undecided in ovarian cancer. The aim of this study was to evaluate the *FOXR2* and some epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related gene expression profiles in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues and their healthy samples as well as an ovarian cancer cell line (SKOV-3). **Methods:** In this observational study, 20 epithelial ovarian adenocarcinoma and their marginal samples, obtained from 20 women with EOC, as well as SKOV-3, were investigated for the relative gene expression levels of *FOXR2*, *CDH1* (encoding E-cadherin) and *FN1* (encoding fibronectin-1) in 2 groups using qualitative real-time polymerase chain reaction technique (qRT-PCR). **Results:** The findings demonstrated a significant up-regulation of *FOXR2* and *FN1* despite the *CDH1* down-regulation in case samples compared to controls ( $P < 0.05$ ). There was a significant correlation between *FOXR2* gene expression profile and EMT-related markers in high-grade tumors. Furthermore, the biomarker index of 0.772 was obtained for *FOXR2* gene expression levels. **Conclusions:** The findings indicated that the expression levels of *FOXR2* have a significant association with ovarian cancer as far as it can be used as a diagnostic and therapeutic molecular biomarker in ovarian cancer.

## Key words

ovarian cancer – *FOXR2* – gene expression – epithelial-mesenchymal transition

This study was supported by a grant of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Studie byla financována z grantu Univerzity lékařských věd Shahid Sadoughi, Yazd, Írán.

The authors would like to thank the staff of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Autoři děkují personálu Výzkumného centra rekurentních potratů při Výzkumném a klinickém centru pro neplodnost, Univerzita lékařských věd Shahid Sadoughi, Yazd, Írán.

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.



Mahta Mazaheri Naeini, MD, PhD  
Department of Medical Genetics  
School of Medicine  
Shahid Sadoughi University  
of Medical Sciences  
Yazd  
Iran  
e-mail: hn\_1364@yahoo.com

Submitted/Obdrženo: 18. 9. 2019  
Accepted/Přijato: 11. 11. 2019

doi: 10.14735/amko2020201



## Souhrn

**Východiska:** Bylo hodnoceno několik faktorů kvůli jejich využití jako aplikovaných biomarkerů pro diagnostiku a léčbu karcinomu vaječníků, jednoho z nejčastějších příčin úmrtí v důsledku gynekologických malignit. U některých faktorů skupiny FOX se sice ukázalo, že modulují progresi karcinomu primárně ovlivněním proliferace buněk a exprese, ale potenciální funkce *FOXR2* (Forkhead Box R2), který je u několika lidských nádorů nově identifikovaným jako pravděpodobný onkogen, nebyla u karcinomu vaječníků zatím potvrzena. Cílem této studie bylo zhodnotit profil exprese genu *FOXR2* a profily exprese některých genů souvisejících s epiteliálně-mezenchymálním přechodem (EMT) v tkáních epiteliálního karcinomu vaječníků (EOC), ve vzorcích zdravé tkáně a v linii buněk karcinomu vaječníků (SKOV-3). **Metody:** V této pozorovací studii bylo vyšetřeno 20 vzorků epiteliálního adenokarcinomu vaječníků a jejich marginální vzorky, získané od 20 žen s EOC a SKOV-3 pomocí relativní genové exprese *FOXR2*, *CDH1* (kódující E-kadherin) a *FN1* (kódující fibronectin-1) ve dvou skupinách za použití kvalitativní techniky polymerázové řetězové reakce v reálném čase (qRT-PCR). **Výsledky:** Nálezky svědčily o významném zvýšení *FOXR2* a *FN1* i přes sníženou hladinu exprese *CDH1* ve vzorcích v porovnání s kontrolami ( $p < 0,05$ ). U pokročilých karcinomů byla zaznamenána významná korelace mezi expresí genu *FOXR2* a markery souvisejícími s EMT. Pro úroveň exprese genu *FOXR2* byl dále získán index biomarkerů 0,772. **Závěry:** Zjištění ukázala, že hladina exprese *FOXR2* má významnou souvislost s karcinomem vaječníků do té míry, že při tomto onemocnění může být použita jako diagnostický a terapeutický molekulární biomarker.

## Klíčová slova

karcinom vaječníků – *FOXR2* – exprese genů – epiteliálně-mezenchymální tranzice

## Introduction

Epithelial ovarian cancer (EOC) is 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> major cause of deaths among females in the United States and worldwide, respectively [1,2]. There are many clinical complications about this cancer since almost all of the patients are diagnosed late, usually at stages III and IV. As a result, EOC is the most lethal cancer among all gynecological malignancies and the five-year survival rate is  $< 5\%$  in these patients [3,4]. Therefore, despite vigorous attempts to upgrade the diagnosis and treatment, most women affected by EOC eventually pass away from their cancer. The disease is more prevalent with increasing of women's age and most frequently diagnosed women are 55–65 years old [5,6]. For each woman, the risk of ovarian cancer in her lifetime is estimated 1 in 78 and the probability of death from this disease is about 1 in 108 [6]. The EOC symptoms comprise frequent urination, difficulty in eating, abdominal mass, tiredness and pelvic pain [7]. The most usual treatments for this disease are surgery, chemotherapy and radiotherapy. The most functional chemotherapy agents as the standard treatment for patients with EOC are the platinum-based drugs, namely cisplatin and carboplatin. These drugs are commonly applied in combination with another cytotoxic agent in order to improve the disease [8]. The relapse and development of resistance to first-line chemotherapy routinely occurs among the majority of patients with EOC [9].

Hence, new strategies are required to identify novel prognostic and therapeutic markers for improving patients' long-term survival rate.

The epithelial to mesenchymal transition (EMT) is a key approach in embryogenesis that polarized epithelial cells lose their intercellular adhesion, then transformed to mesenchymal phenotype and gain migratory and invasive characteristics [10]. This process is identified by changes in cell markers like reducing in epithelial markers and increasing in mesenchymal markers [11]. EMT is crucial for numerous developmental processes, and accumulating findings suggest that EMT participates in the initiation of cancer metastasis [12].

The Forkhead box (Fox) proteins organize an extensive family of transcriptional modulators which are characterized by an evolutionary conserved „fork-head“ DNA-binding domain [13,14]. The Fox superfamily consists of multifunctional transcription factors, responsible for regulation of a broad range of transcriptional events, which are involved in various cellular events such as cell cycle progression, proliferation, differentiation, metabolism, aging, vitality and apoptosis. In addition to serving as transcription activators, Fox also act as leading factors with the capability of unwinding the compacted chromatin and make it accessible to other factors to bind [15]. Given the great importance of Fox proteins, it is noticeable that the remodelings of their

transcriptional regulation and function will result in pathological conditions including cancer. One of the key members of these subfamilies, *FOXR2*, has been discussed here with an emphasis on its carcinogenesis role.

*FOXR2* as one of the Fox family members, also known as *FOXN6*, was located on the human chromosome Xp11.21 within genome sequence RP11-167P23 [13]. FOXR protein contains the forkhead binding domain at its C-terminal that followed by a common domain with FOXN5 in N-terminal that is named FN56 [16]. *FOXR2* has been found to be upregulated in breast cancer and is associated with its poor prognosis [17]. Consequently, *FOXR2* has been reported to be overexpressed in prostate and colorectal cell lines and tissues; it was shown that its knockdown by siRNA could suppress cell migration and invasion [18,19]. However, the role of *FOXR2* gene remains undecided in EOC until now. The main goal of the current prospective study was to characterize the expression profile of *FOXR2* in EOC tissue samples as well as SKOV-3 and to investigate if *FOXR2* expression levels were correlated with EMT indicators.

## Materials and methods

### Patients and tissue specimens

Human EOC tissues and their matching adjacent noncancerous tissues as the control samples were collected from 20 ovarian cancer patients at Shahid Sadoughi Hospital, University of



Medical Sciences, Yazd. Not all patients have received any treatment or chemotherapy before tissue sample biopsies for this study. At first, each sample was evaluated by a pathologist to ensure that it contained more than 70 % tumor cells.

The main features of the tumor from patients who participated in the present study including tumor histology, stage and the grades of the tumor as well as the presence of metastasis were evaluated according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics global standard [19]. Furthermore, some normal ovarian samples were provided from 3 women who did not have any ovarian disease or endometriosis and were referred to Shahid Sadoughi Hospital for ovarian cyst surgery. The use of all samples was approved by the legal standards in the Ethics Committee of Shahid Sadoughi Hospital. All participants signed the informed consent for this research.

#### Cell culture

The SKOV-3 cell line (NCBI code: C209, ATCC code: HTB-77) was obtained from the National Cell Bank of Iran (NCBI), Pasteur Institute, and was cultured in RPMI-1640 (Gibco, Invitrogen, USA) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS: Gibco, Invitrogen, USA) and 100 IU/ml penicillin-streptomycin (Invitrogen). The cell line was kept at 37 °C in a humidified incubator with 5% CO<sub>2</sub>. The culture medium was replaced every 3 days after initial cell culturing and based on cell density. Since reaching 90–95% confluence, the cells were split as a routine passage at the ratio of 1/3. All data represented a duplicate from 2 experiments.

#### Quantitative real-time PCR

The relative expression of *FOXR2* gene was assessed by real-time polymerase chain reaction technique (RT-PCR). Total RNAs were extracted from the tissue samples and the cell line by using TRIzol reagent (Invitrogen, USA) considering the manufacturer's instructions. After achieving RNA concentration and quality, the measurements of its purity and integrity with a nanodrop spectropho-

Tab. 1. Oligonucleotid primer sequences.

Product size (bp)	Sequence amplified	Primer sequence (5'-3')	Gene
111	NM_198451.3	F:5'-TACAATTTACCCGACAGCA-3' R:5'-GTCTGGCACCTTCTCAAAGC-3'	<i>FOXR2</i>
158	NM_004360	F:5'-TTAGAGGTCAGCGTGTGTG-3' R:5'-CTCCGAAGAAACAGCAAGAG-3'	<i>CDH1</i>
169	NM_212482	F:5'-ACAATGTGGTCCCTCTGTC-3' R:5'-ACCTCGGTGTTGTAAGGTGG-3'	<i>FN1</i>
102	NM_002046	F:5'-AGGTGAAGGTCGGAGTCAACG-3' R:5'-AGGGGTCATTGATGGCAACA-3'	<i>GAPDH</i>

tometer were assessed using agarose gel electrophoresis. The RNAs extracted from 3 normal ovarian samples were pooled together and assessed for the purity and integrity as a unit. Then, the complementary DNA (cDNA) was synthesized in a reverse transcriptase reaction with the Revert Aid cDNA Synthesis kit (Thermo Scientific, USA) according to the manufacturer's recommendations. We used 1 µl of total RNA (5 µg) to generate first-stand cDNA as the initial step of RT-PCR protocol. Using specified primers (Tab. 1), relative expressions of target genes (*FOXR2*, *CDH1* and *FN1*) were evaluated by quantitative real-time polymerase chain technique (qRT-PCR). The gene for glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*GAPDH*) was applied as a reference gene. Consequently, the qRT-PCR run was carried out by using the QuantiTect SYBR Green dye (TaKaRa, Japan) and Applied Biosystems™ StepOne™ Real-Time PCR System (ABI, Applied Biosystems, USA). All samples were run with the PCR conditions of an initial denaturation step at 95 °C for 2 min, and then 40 cycles at 95 °C for 5 s and 58 °C for 35 s. All reactions were run in duplicates. The relative mRNA expression levels were measured using the comparative CT method 2<sup>-(ΔΔCT)</sup>.

#### Statistical analysis

All data were analyzed using the SPSS standard software (Version 23.0, IBM, Armonk, NY, USA) and the results were reported as charts and graphical represen-

tation by Excel 2016 software. Based on the one-sample Kolmogorov-Smirnov test, our data did not have a normal distribution. Therefore, the comparisons between the two groups were performed by non-parametric tests. The independent sample t-test, Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney test were used to examine the relationship between the quantitative variables and other clinical and pathological parameters. The quantitative data were expressed as the means ± standard deviation (SD). Moreover, a receiver-operating characteristic (ROC) curve was performed as a fundamental tool for evaluating a diagnostic performance and accuracy of the test to discriminate between the cases and controls. Indeed, the biomarker index of *FOXR2* expression was assessed by the ROC curve in MedCalc Statistical Software. The P-values < 0.05 were considered as statistically significant for all data.

## Results

### Clinical and histopathological features

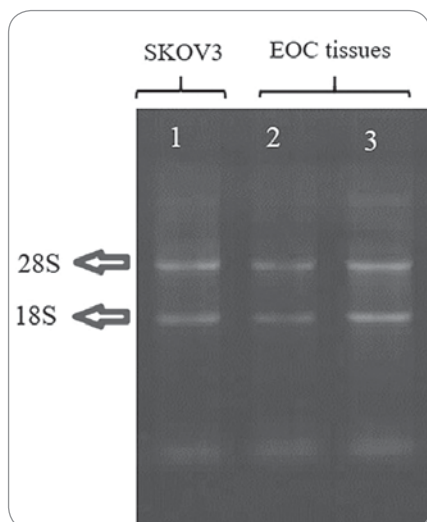
In this study, 20 patients with ovarian cancer with a mean age of 45.25 ± 2.56, ranged 19–64 years, were included. The general characteristics of the ovarian adenocarcinoma patients were presented in Tab. 2.

### Assessment of RNAs quality

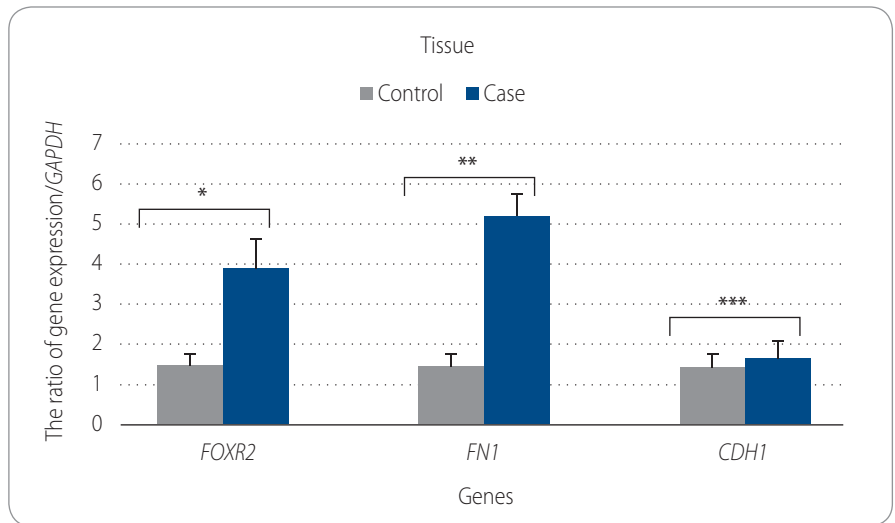
Fig. 1 showed both 18S and 28S rRNA appeared as typical bands after electrophoresis of total RNA, represented to be intact. The 28S rRNA band was of more

**Tab. 2. Characteristics of patients with epithelial ovarian cancer.**

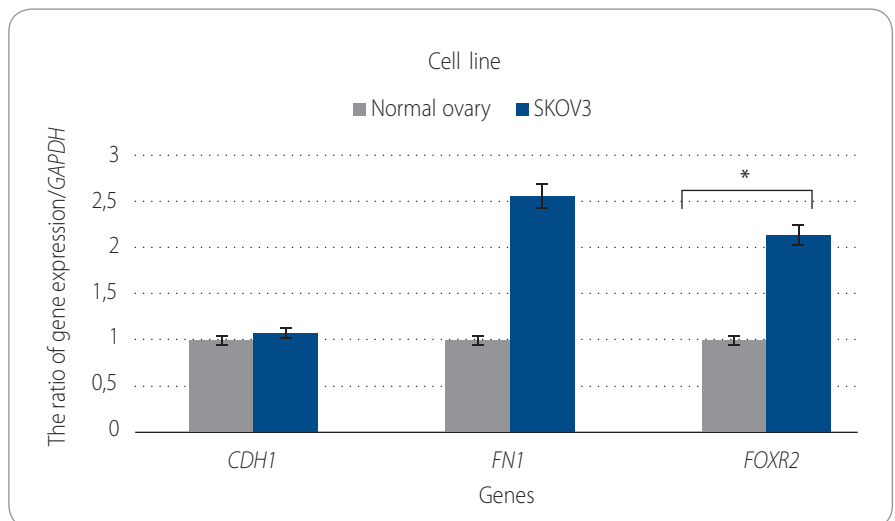
Variables	Frequency (%)
<b>Age (year)</b>	
Mean	45.25 ± 2.56
< 40	4 (20)
40–49	8 (40)
50–59	7 (35)
> 60	1 (5)
<b>Tumor Differentiation</b>	
Grade 1	8 (40)
Grade 2	6 (30)
Grade 3	6 (30)
<b>Histology</b>	
Mucinous	3 (15)
Serous	13 (65)
Teratoma	2 (10)
Endometrioid	2 (10)
<b>Metastasis</b>	
Positive	11 (55)
Negative	9 (45)



**Fig. 1. Denaturing gel electrophoresis stained with ethidium bromide showing total RNA extracted from cell line (SKOV-3) and ovarian tissue samples of patients with EOC.** Total RNA (2 µl) was separated on agarose (1% w/v) gel.



**Fig. 2A. Comparison of expression of target genes to GAPDH in epithelial ovarian tissues (EOC) obtained from EOC patients and SKOV-3 cell line by Mann-Whitney test. The ratio of genes expression of FOXR2, FN1, CDH1 and GAPDH.** There were significant differences between tumor (case) and control groups regarding mRNA levels of FOXR2 (\*P = 0.015), FN1 (\*\*P = 0.003) and CDH1 (\*\*\*P = 0.025).

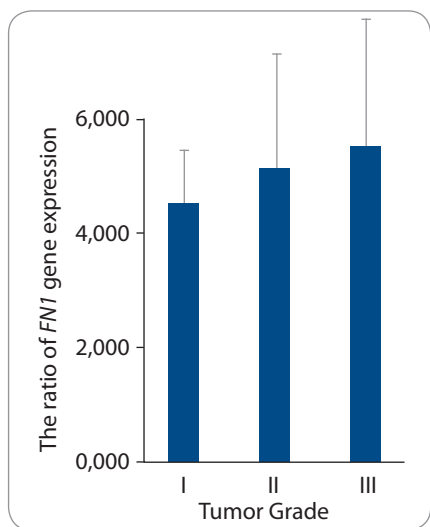


**Fig. 2B. Comparison of expression of target genes to GAPDH in epithelial ovarian tissues (EOC) obtained from EOC patients and SKOV-3 cell line by Mann-Whitney test. The ratio of genes expression of FOXR2, FN1, CDH1 and GAPDH.** The mRNA expression levels of FOXR2 was remarkably upregulated in SKOV-3 cell lines (P = 0.035) when compared to the normal ovarian pool tissues. However, there were no significant higher FN1 and CDH1 expression levels between SKOV-3 cell lines and normal controls (P = 0.09 and P = 0.3). P < 0.05 was considered as a significant value.

intensity than the 18S rRNA. The 28S rRNA band was approximately twice as intense as the 18S rRNA. Also, the results from a nanodrop spectrophotometer showed that OD260/280 was 1.8–2 for all samples and the average of tissues RNA density was about 1,000 ng/µl (ranged 655–1,400 ng/µl) and it was 1,178 ng/µl for RNA extracted from the cell line.

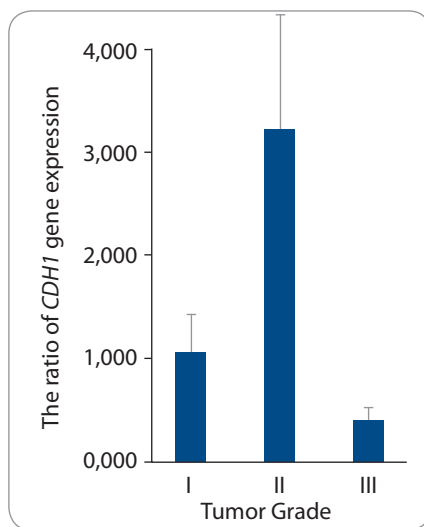
**Expression of FOXR2 and EMT markers in EOC tissues and cell line**

As we conducted RT-PCR to evaluate the relative expression levels of FOXR2 in case and control groups, there was a significant up-regulation (about 2-fold) in FOXR2 expression in EOC cases compared to non-cancerous controls (P = 0.015) (Fig. 2A). It was also found that the remarkable over-



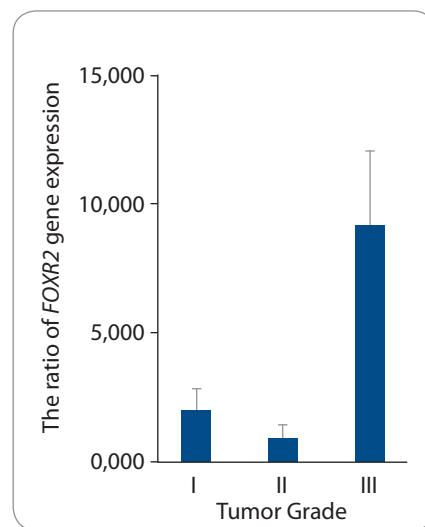
**Fig. 3A.** Gene expression levels of *FOXR2* in patients with epithelial ovarian cancer based on tumor grades.

The rate of *FN1* expression was no significantly increased among all tumors grades ( $P = 0.8$ ).



**Fig. 3B.** Gene expression levels of *FOXR2* in patients with epithelial ovarian cancer based on tumor grades.

There was almost no gene expression regarding *CDH1* in high grade (III) compared to low (I) and moderate grade (II) tumors ( $P = 0.05$ ).



**Fig. 3C.** Gene expression levels of *FOXR2* in patients with epithelial ovarian cancer based on tumor grades.

There was a positive relationship between *FOXR2* mRNA levels and tumor grades. A progressive increase was seen in *FOXR2* mRNA levels and high tumor grade (III) based on Kruskal-Wallis test despite the insignificance between the three tumor grades ( $P = 0.5$ ).  $P < 0.05$  was considered as a significant value.

expression levels of *FOXR2* in SKOV-3 cell line and 3 normal ovarian tissue samples pool ( $P = 0.035$ ), but it was not significant statistically for *FN1* ( $P = 0.09$ ) and *CDH1* ( $P = 0.3$ ) genes (Fig. 2B). To investigate the expression level of *CDH1* and *FN1* genes as EMT-related markers (E-cadherin and fibronectin), no difference was found between case and control groups regarding *CDH1* mRNA levels ( $P = 0.025$ ). In contrast, the significantly higher expression levels were detected in the *FN1* gene (2.8-fold) ( $P = 0.003$ ) (Fig. 2A) as well as in SKOV-3 cell line (Fig. 2B).

**Association of gene expression and clinical aggressiveness of ovarian cancer**

There was a positive relationship between *FOXR2* mRNA levels and tumor grades. Despite insignificance, the higher *FOXR2* expression levels were associated with a high grade (grade III) of EOC compared to low and moderate grades – I and II ( $P = 0.5$ ) (Fig. 3A). We did not observe any significant change in *FOXR2* expression related to the histological type and the metastatic features of tumor samples according to the Kruskal-Wallis test ( $P = 0.949$  and  $P = 0.656$ , respectively) (Tab. 3). It was also demonstrated that the mRNA levels

of EMT-related markers correlated with clinicopathological parameters so that *FN1* expression increased in high-grade tumors ( $P = 0.8$ ) despite almost no expression levels of *CDH1* in high-grade tumors, compared to those with a low-grade status ( $P = 0.05$ ) (Fig. 3B and 3C).

**Correlation of FOXR2 expression and epithelial to mesenchymal transition**

In addition, the data demonstrated a significant positive correlation between the rate of *FOXR2* expressions and EMT-related markers (*CDH1* and *FN1*) in EOC ( $P = 0.038$ ,  $P = 0.007$ , respectively). Furthermore, the area under the curve (AUC)

ROC demonstrated that the biomarker index for *FOXR2* was about 0.722 with specificity and sensitivity of 80/00 and 55/00, respectively ( $P = 0.006$ ) (Fig. 4 – available at [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)).

**Discussion**

Ovarian carcinoma is a highly lethal cancer with an average of almost 30% of patients achieving the five-year survival [5]. Most of the women with ovarian cancer appear with late stage with expanding resistance to first-line chemotherapy

**Tab. 3.** Correlations between *FOXR2* expression levels and clinicopathological parameters of epithelial ovarian cancer.

Variable	No. of patients	FOXR2 expression levels	P-value
Metastasis	11	11.17	0.656
No metastasis	9	9.95	
Mucinous	3	9.67	0.949
Serous	13	10.35	
Teratoma	2	12.75	
Endometrioid	2	10.50	

caused by late diagnosis due to the obscure symptoms of ovarian cancer [20]. Therefore, identifying the novel prognostic and therapeutic biomarkers is crucial for improving the long-term survival rate of patients. Recently, the researchers suggested the biomolecular agents with important potentials for diagnosing and treating ovarian cancer.

The FOX gene family has frequently been studied and it has been reported to play a vital regulatory role as transcriptional factors in a broad spectrum of biological processes, especially during the development and tumorigenesis [14]. Furthermore, many of these family members can act as oncogenes in EOC. For example, overexpression of *FOXM1* was reported by Zhao et al. in EOC [21]. Li et al. found that *FOXC2* was significantly upregulated in cisplatin-resistant ovarian cancer tissues or ovarian cancer cell lines [22]. Also, in a new study, Li et al. identified that the upregulation of *FOXR2* gene in ovarian cancer cell lines play a significant role in angiogenesis and malignancy in EOC by Sonic Hedgehog pathway [23].

In this study, the expression profile of *FOXR2* gene in EOC samples was examined and it was compared with normal ovarian tissues for the first time. It was demonstrated that *FOXR2* was overexpressed in EOC tissues/SKOV-3 cell line compared to controls. In addition, the elevated expression of *FOXR2* was found to be significantly associated with a high grade (III) of EOC samples. *FOXR2* is a scarcely studied member of the Fox protein superfamily [24]. Recently, the *FOXR2* overexpression has been declared in various human malignancies including breast, prostate, colorectal and medulloblastoma tumors [17–19,25].

One of the most important processes in metastasis is EMT wherever polarized epithelial cells lose their intercellular adhesion, then transformed to mesenchymal phenotype and gain migratory and invasive characteristics [10]. Fibronectin was overexpressed, too; but E-cadherin had no significant difference between case and control samples. Therefore, it is likely that *FOXR2* overexpression and its interaction with the other important transcription factors (TFs) MYC and MAX

contribute to tumorigenesis of the ovary and maybe these stable TFs complexes affect the *CDH1* promoter and inhibit in this gene expression. In previous studies, it was demonstrated that Fox proteins acted as the final effectors in various signaling pathways like Wnt/B-catenin, Shh, TGF-B1 and MAPK, leading to the cross-talks between parallel signaling pathways, so they caused more suitable cell responses to extracellular signals. Overall, the post-translational modifications on Fox proteins determined their target genes [14]. It was revealed that TFs are strongly regulated by the association with other proteins and these protein-protein interaction networks are crucial for their transcriptional activities via on and off chromatin [26]. A recent study showed that *FOXR2* has a potential interaction with MYC and MAX in the cell nucleus. Indeed, *FOXR2* promotes the effect of MYC transcriptional activity in tumor growth [27]. Despite the high expression levels of MYC, a recent study by Song et al. showed that E-cadherin expression was down-regulated in ovarian cancer [28,29]. It was established that the inhibition of *FOXR2* reduced the migratory and the invasions abilities of cancer cells as well as their EMT [18,19].

Also, the samples of EOC patients with high-grade tumors showed no expression of *CDH1* despite the *FN1* with significantly up-regulations in all grades, specifically in grade III. It means that *FOXR2* expression was significantly associated with high grades of ovarian cancer. These results indicated that *FOXR2* inhibited the *CDH1* expression rates and stimulated the cells to migration. Therefore, supplementary studies should be done to elucidate the exact mechanism of action of this gene in tumorigenesis of ovarian cancer.

## Conclusions

The data declared that *FOXR2* as an oncogene in EOC has a crucial impact on the EMT pathway, ovarian carcinogenesis and progression. The findings suggest that *FOXR2* can serve as an independent prognostic factor as a new biomarker in early diagnosis of ovarian cancer or may be used as a novel drug agent for gene therapy in EOC patients, and therefore

earlier treatments that lead to a reduction in mortality due to EOC.

## Ethical approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

## Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## References

- Reid BM, Permeth JB, Sellers TA et al. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017; 14(1): 9–32. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.
- 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. *APJCP* 2017; 18(7): 1743–1749. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.7.1743.
- Rauh-Hain JA, Krivak TC, Del Carmen MG et al. Ovarian cancer screening and early detection in the general population. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4(1): 14–21.
- Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaeeenasab MR et al. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35(1): 59–61.
- Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian Cancer. *Clinic Obstet Gynecol* 2012; 55(1): 3–23. doi: 10.1097/GRF.0b013e31824b4611.
- Torre LA, Trabert B, DeSantis CE et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(4): 284–296. doi: 10.3322/caac.21456.
- Ng JS, Low JH, Ilancheran A. Epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26(3): 337–345. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.12.005.
- Ovarian epithelial, fallopian tube, and primary peritoneal cancer treatment (PDQ®): Patient version online. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389163>.
- Ferrandina G, Corrado G. Treatment of platinum refractory or resistant ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2018; 19(9): 1147–1149. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30428-5.
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119(6): 1420–1428. doi: 10.1172/JCI39104.
- Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(3): 178–196. doi: 10.1038/nrm3758.
- Acloque H, Adams MS, Fishwick K et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest* 2009; 119(6): 1438–1449. doi: 10.1172/JCI38019.
- Katoh M, Katoh M. Human FOX gene family (Review). *Int J Oncol* 2004; 25(5): 1495–1500. doi: 10.3892/ijo.25.5.1495.
- Benayoun BA, Caburet S, Veitia RA. Forkhead transcription factors: key players in health and disease. *Trends Genet* 2011; 27(6): 224–232. doi: 10.1016/j.tig.2011.03.003.
- Golson ML, Kaestner KH. Fox transcription factors: from development to disease. *Development* 2016; 143(24): 4558–4570. doi: 10.1242/dev.112672.
- Katoh M, Katoh M. Identification and characterization of human FOXN6, mouse Foxn6, and rat Foxn6 genes in silico. *Int J Oncol* 2004; 25(1): 219–223.
- Song H, He W, Huang X et al. High expression of *FOXR2* in breast cancer correlates with poor prognosis.

Tumour Biol 2016; 37(5): 5991–5997. doi: 10.1007/s13277-015-4437-4.

18. Xu W, Chang J, Liu G et al. Knockdown of FOXR2 suppresses the tumorigenesis, growth and metastasis of prostate cancer. *Biomed Pharmacother* 2017; 87: 471–475. doi: 10.1016/j.biopha.2016.12.120.

19. Lu SQ, Qiu Y, Dai WJ et al. FOXR2 promotes the proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in human colorectal cancer cells. *Oncol Res* 2017; 25(5): 681–689. doi: 10.3727/096504016X14771034190471.

20. Kamal R, Hamed S, Mansour S et al. Ovarian cancer screening-ultrasound; impact on ovarian cancer mortality. *British J Radiol* 2018; 91(1090): 20170571. doi: 10.1259/bjr.20170571.

21. Zhao F, Siu MK, Jiang L et al. Overexpression of forkhead box protein M1 (FOXM1) in ovarian cancer correlates with poor patient survival and contributes to pa-

clitaxel resistance. *PLoS ONE* 2014; 9(11): e113478. doi: 10.1371/journal.pone.0113478.

22. Li C, Ding H, Tian J et al. Forkhead box protein C2 (FOXC2) promotes the resistance of human ovarian cancer cells to cisplatin in vitro and in vivo. *Cell Physiol Biochem* 2016; 39(1): 242–252. doi: 10.1159/000445620.

23. Li B, Huang W, Cao N et al. Forkhead-box R2 promotes metastasis and growth by stimulating angiogenesis and activating hedgehog signaling pathway in ovarian cancer. *J Cell Biochem* 2018; 119(9): 7780–7789. doi: 10.1002/jcb.27148.

24. van Rijn S, Vouri M, Pfister SM et al. Embr-04. What the FOX say? A molecular analysis of FOXR2 in pediatric brain tumors. *Neuro-Oncology* 2018; 20 (Suppl 2): 69. doi: 10.1093/neuonc/noy059.189.

25. Koso H, Tshakko A, Lyons E et al. Identification of FOXR2 as an oncogene in medulloblastoma. *Cancer Res*

2014; 74(8): 2351–2361. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1523.

26. Li X, Wang W, Wang J et al. Proteomic analyses reveal distinct chromatin-associated and soluble transcription factor complexes. *Mol System Biol* 2015; 11(1): 775. doi: 10.15252/msb.20145504.

27. Li X, Wang W, Xi Y et al. FOXR2 interacts with MYC to promote its transcriptional activities and tumorigenesis. *Cell Rep* 2016; 16(2): 487–497. doi: 10.1016/j.celrep.2016.06.004.

28. Reyes-González JM, Armaiz-Peña GN, Mangala LS et al. Targeting c-MYC in platinum-resistant ovarian cancer. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(10): 2260–2269. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0801.

29. Song IH, Kim K-R, Lim S et al. Expression and prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition-related markers and phenotype in serous ovarian cancer. *Pathol Res Pract* 2018; 214(10): 1564–1571. doi: 10.1016/j.prp.2018.07.016.

The article with complete enclosures is available at [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).



# SúčasnÉ možnosti včasnÉho záchytu kardiotoxicity cytostatickej liečby

## Current Possibilities of Early Detection of Cardiotoxicity of Cytostatic Treatment

Balážová K.<sup>1</sup>, Kubincová D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelenie všeobecnej kardiológie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Banská Bystrica, Slovenská republika

<sup>2</sup> Hematologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiská:** Kardiotoxicita onkologickej liečby sa v súčasnosti dostáva do popredia vďaka nárastu dlhodobo prežívajúcich onkologických pacientov. Týka sa to pacientov v detskom ako aj v dospelom veku. Pri liečbe pacientov treba v prvom rade myslieť na zachovanie efektívnosti liečby, ktorá nemôže ísť na úkor bezpečnosti. Kľúčovým problémom je včasné odhalenie kardiotoxicity. **Ciel:** V našej práci sme chceli zistiť, či vzostup biomarkerov po podaní cytostatickej liečby s antracyklínmi dokáže predikovať neskorší nárast rozmeru ľavej komory (ĽK) a pokles ejekčnej frakcie ľavej komory (EF ĽK). **Materiál a metódy:** Sledovali sme 36 onkologických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom, ktorí dostali antracyklínovú liečbu. Po skončení liečby sme stanovovali kardiologické biomarkery – vysokosenzitívny troponín I a N-terminálny prohormón mozgového natriuretického peptidu (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide – NT-proBNP) a realizovali echokardiografické vyšetrenie. **Výsledky:** Zaznamenali sme štatisticky významnú súvislosť medzi stúpajúcou hodnotou troponínu, NT-proBNP a nárastom rozmeru ĽK pred liečbou a 3 mesiace po skončení liečby. Bola zaznamenaná aj významná súvislosť medzi tendenciou k miernemu poklesu EF ĽK a nárastom rozmeru ĽK. Nebola však zaznamenaná žiadna súvislosť medzi vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu a nárastom rozmeru ĽK. Štatisticky významnú súvislosť sme zaznamenali jedine medzi vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu a stúpajúcou hodnotou troponínu I. **Záver:** U onkologických pacientov, ktorí dostávali liečbu antracyklínmi, má význam sledovať biomarkery – troponín a NTpBNP na včasný záchyt kardiotoxicity. Takisto je prínosom pravidelné echokardiografické vyšetrenie u týchto pacientov. Všetko naše úsilie by malo smerovať ku skorému zahájeniu kardioprotektívnej liečby, ktorá dokáže zabrániť rozvoju závažného srdcového zlyhávania.

### Kľúčové slová

kardiotoxicita – antracyklíny – kardiomyopatia – chemoterapia – srdcové zlyhanie – onkologická liečba

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. Katarína Balážová

Oddelenie všeobecnej kardiológie  
Stredoslovenský ústav srdcových  
a cievnych chorôb a.s.

Cesta k nemocnici 1  
974 01 Banská Bystrica  
Slovenská republika  
e-mail: balazova.katarina@suscch.eu

Obdržané/Submitted: 6. 11. 2019

Prijaté/Accepted: 19. 2. 2020

doi: 10.14735/amko2020208

## Summary

**Background:** Due to growing long-term survival rate of oncologic patients, there is increased interest in cardiotoxicity of oncologic treatment among medical professionals. It is concerning both paediatric and adult patients. When prescribing oncologic treatment, there should be focus on the efficacy and safety of the used drugs. Nowadays, the main problem is early diagnosis of cardiotoxicity. **Purpose:** In our work we wanted to investigate whether the increase in biomarkers after the cytostatic therapy with anthracyclines can predict further increase in the left ventricular volume and decrease of the left ventricular ejection fraction. **Materials and methods:** We were monitoring 36 patients with the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma who received therapy with anthracyclines. After the therapy we were measuring the cardiac biomarkers NT-proBNP and high-sensitivity troponin I and performed echocardiography. **Results:** In our group of patients there is a statistically significant correlation between increased levels of troponin I, NT-proBNP and increment of the left ventricular volume measured before the treatment and 3 months after the treatment. There is also a significant inverse correlation between the left ventricular volume and left ventricular ejection fraction. There was no relationship between higher cumulative doses of anthracyclines and the increment of the left ventricular volume. There is a significant correlation between higher cumulative doses of anthracyclines and higher levels of troponin I. **Conclusion:** The measurement of biomarkers troponin I and NT-proBNP should be considered for an early diagnosis of cardiotoxicity in oncologic patients. Echocardiography is also beneficial for the diagnosis in these patients. All efforts after the diagnosis should be focused on the therapy with cardioprotective drugs, which can prevent the development of severe heart failure.

## Key words

cardiotoxicity – anthracyclines – cardiomyopathy – chemotherapy – heart failure – oncologic treatment

## Úvod

V súčasnosti zaznamenávame výrazný nárast vyliečených onkologických pacientov. Vzhľadom na to, že pacienti po úspešnej onkologickej liečbe prežívajú dlhodobo, začíname sa stretávať s pacientmi, u ktorých sa môžu prejavovať neskoro kardiotoxické dôsledky liečby. Tieto sa týkajú všetkých pacientov, ale najmarkantnejšie sú najmä u pacientov v detskom veku. Preto sa významnou otázkou stáva bezpečnosť protinádorovej liečby. Kľúčovou najmä z hľadiska dlhodobej prognózy je kardiovaskulárna bezpečnosť. Pri liečbe pacientov treba v prvom rade myslieť na zachovanie efektívnosti liečby, ktorá však nemôže ísť na úkor bezpečnosti. Pokiaľ nedôjde k vyliečeniu onkologického ochorenia, prognóza pacientov je nepriaznivá. Veľmi dôležitou sa však stáva aj kvalita života týchto pacientov. Tiež túto môžu nepriaznivo ovplyvniť nežiadúce účinky liečby. Týka sa to ako protinádorovej liečby, tak aj inej liečby. Navyše aj samotné onkologické ochorenie môže spôsobiť poškodenia srdca a ciev.

Samotná liečba kardiovaskulárnych komplikácií je často limitovaná onkologickým ochorením. Uvedená problematika sa preto stáva predmetom multidisciplinárnej spolupráce medzi onkológom, kardiológom a ďalšími, najmä chirurgickými odborníkmi [1,2].

Všeobecne delíme kardiovaskulárne komplikácie onkologickej liečby na 9 skupín:

1. myokardiálna dysfunkcia a srdcové zlyhanie;
2. koronárna choroba srdca;
3. chlopňové chyby;
4. arytmie, najmä pri liekoch, ktoré predlžujú QT interval;
5. arteriálna hypertenzia;
6. tromboembolická choroba;
7. periférne arteriálne ochorenie a cievna mozgová príhoda;
8. pľúcna hypertenzia;
9. perikardiálne komplikácie [1].

## Cieľ

V našej práci sme chceli zistiť, či vzostup biomarkerov po podaní cytostatickej liečby s antracyklínmi dokáže predikovať neskorší nárast rozmeru ľavej komory (ĽK) a pokles ejekčnej frakcie ľavej komory (EF ĽK).

## Metodika práce

V uvedenej práci sme prospektívne sledovali onkologických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom, ktorý dostali chemoterapiu s antracyklínmi. Sledovali sme kardiologické biomarkery – vysoko-senzitívny troponín I a NT-proBNP – a ich možný vplyv na včasný záchyt kardiotoxicity. Pacienti pred zaradením do sledovania podpísali informovaný súhlas.

Biomarkery sme odoberali po skončení liečby antracyklínom. NT-proBNP sme stanovovali elektrochemiluminiscenčnou imunoanalýzou na prístroji Cobas e411 (ROCHE). Normálne hodnoty NTproBNP v našom biochemickom laboratóriu

sú 0,0–125,0 pg/ml, pre vylúčenie akútneho srdcového zlyhávania < 300 pg/ml, pre potvrdenie akútneho srdcového zlyhávania – vek < 50 rokov > 450 pg/ml, vek 50–75 rokov > 900 pg/ml, vek > 75 rokov > 1 800 pg/ml. Vysoko-senzitívny troponín sme stanovovali chemilumiscenčnou imunoanalýzou na prístroji Architect i1000 (Abbott). Normálne hodnoty v našom biochemickom laboratóriu sú 0,0–34,2 ng/ml. Echokardiografické vyšetrenie sme realizovali na prístroji EPIQ 7 (Philips). Každého pacienta sme vyšetrili na kardiologickej ambulancii.

Realizovali sme stratifikáciu rizika pacientov, elektroardiografické vyšetrenie a následne pomocou pravidelného transtorakálneho echokardiografického sledovania sme sa zamerali na rozvoj prípadnej včasnej kardiotoxicity u týchto pacientov. Pacientom sme previedli vyšetrenie po skončení liečby a následne 3 mesiace po nej. Vzhľadom na krátky časový interval sledovania sme nemohli zaznamenať prípadný rozvoj neskorkej kardiotoxicity. Údaje o echokardiografickom vyšetrení pred zahájením liečby sme získali z dostupnej zdravotnej dokumentácie retrospektívne, nakoľko nebolo realizované na našej ambulancii.

Na štatistické spracovanie súboru sme použili MS Excel s rozšírením XLSTAT: pre vyhodnotenie závislostí bol využitý korelačný test pre Spearmanove korelačné koeficienty. Za štatisticky významnú sme považovali hodnotu  $p < 0,05$ .

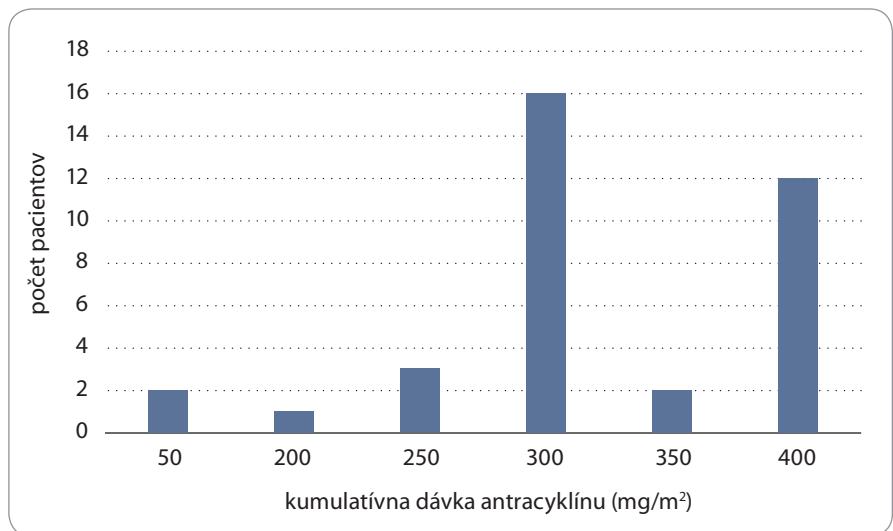
### Výsledky

Sledovali sme súbor pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom, ktorí boli liečení na hematologickom oddelení alebo ambulancii Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica a ukončili chemoterapiu, ktorá mala v schéme podávanie antracyklínu od septembra 2017 do decembra 2018. Všetci pacienti podpísali pred zaradením do sledovania informovaný súhlas. Celkovo sme v našom súbore sledovali 36 pacientov, z toho 20 mužov a 16 žien.

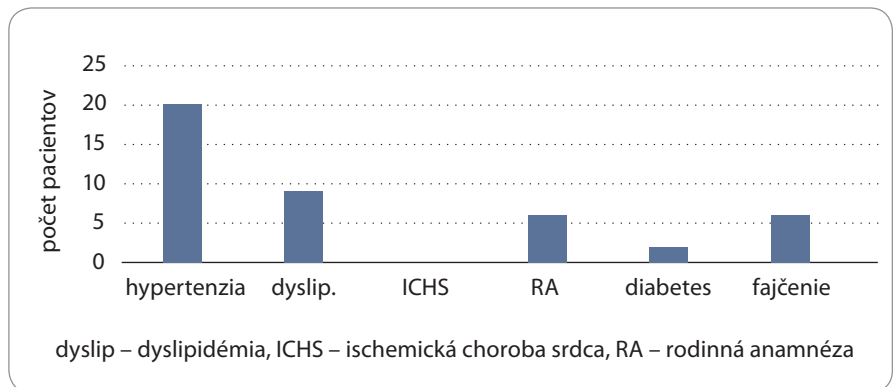
Priemerný vek 55,083 rokov (19–79 rokov). Po ukončení liečby antracyklínom sme u pacientov odobrali NT-proBNP a vysokosenzitívny troponín. U všetkých pacientov bolo realizované echokardiografické vyšetrenie pred zahájením onkologickej liečby, následne sme previedli kontrolné echokardiografické vyšetrenie po ukončení chemoterapie a 3 mesiace od ukončenia liečby. U žiadneho z nami sledovaných pacientov nebol zásadný rozdiel v echokardiografických parametroch tesne po ukončení chemoterapie, preto sme následne porovnali len parametre po 3 mesiacoch od ukončenia liečby. Jeden pacient počas sledovania zomrel na základné ochorenie. Nešlo o kardiotoxicitu chemoterapie. Dvaja pacienti dostali nižšiu kumulatívnu dávku antracyklínu – 50 mg/m<sup>2</sup>, nakoľko dostávali liečbu formou kombinovaného protokolu. Jeden pacient dostal kumulatívnu dávku doxorubicínu 200 mg/m<sup>2</sup>, následne ešte 14 mg/m<sup>2</sup> mitoxantrónu. Jeden pacient podstúpil po dokončení cyklu chemoterapie s doxorubicínom v kumulatívnej dávke 400 mg/m<sup>2</sup> ešte ďalšiu chemoterapiu bez antracyklínu a následne úspešnú autológnu transplantáciu kostnej drene (graf 1). Dvaja pacienti dostávali následne po chemoterapii aj rádioterapiu.

Zamerali sme na stratifikáciu pacientov z hľadiska prítomnosti rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení – hypertenzia, dyslipoproteinémia, diabetes, fajčenie, pozitívna rodinná anamnéza z hľadiska kardiovaskulárnych ochorení (graf 2). V našom súbore žiadny z liečených pacientov nemal ischemickú chorobu srdca.

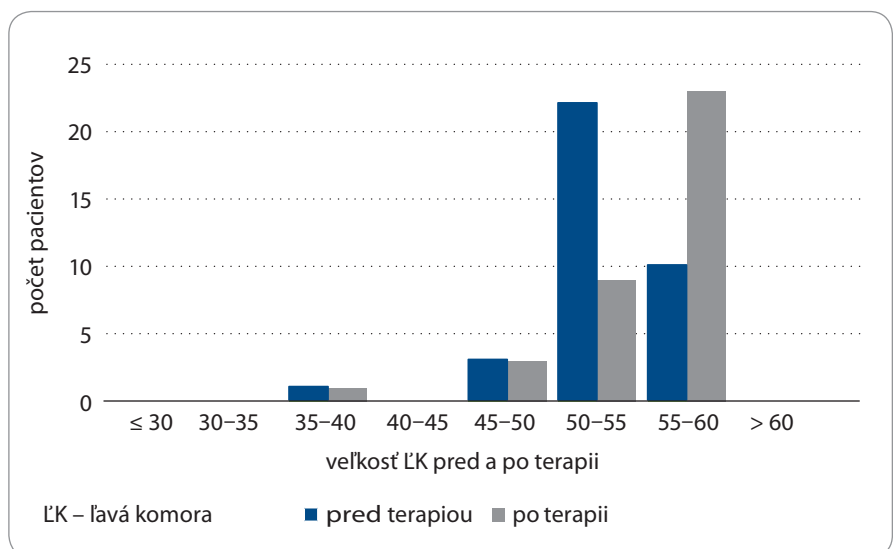
Veľkosť rozmeru ľK v mm pred liečbou antracyklínomi a 3 mesiace po skončení liečby je znázornená na grafe 3.



Graf 1. Kumulatívna dávka antracyklínu.



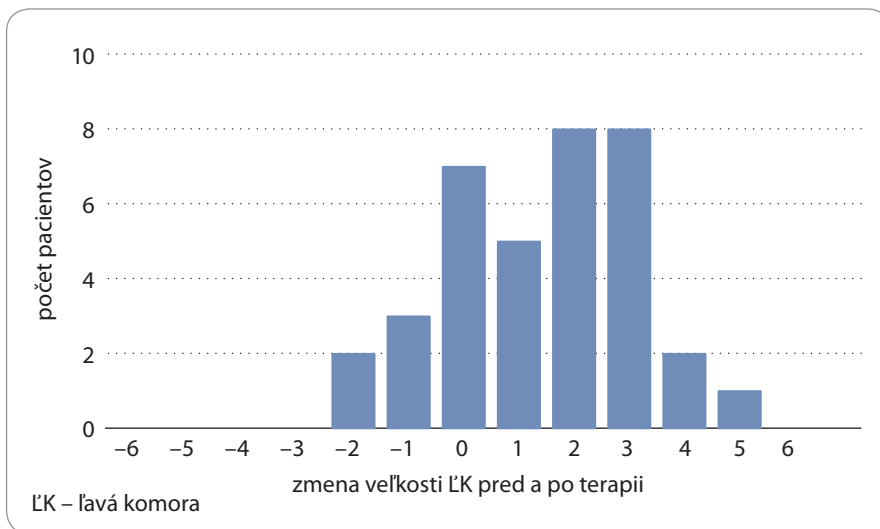
Graf 2. Výskyt rizikových faktorov v skupine pacientov.



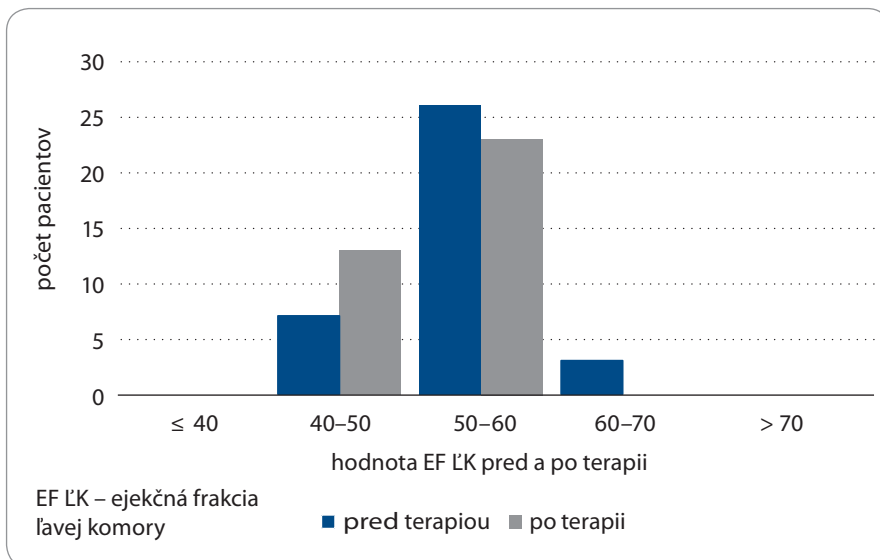
Graf 3. Veľkosť ľK pred a po terapii.

Na ďalšom grafe je ukázaná zmena veľkosti ľK pre liečbou a 3 mesiace po liečbe (graf 4).

Zaznamenali sme štatisticky významnú súvislosť medzi stúpajúcou hodnotou troponínu a nárastom roz-



Graf 4. Zmena veľkosti LK pred a po terapii.



Graf 5. Hodnota EF LK pred a po terapii.

meru LK pred liečbou a 3 mesiace po skončení liečby – korelačný koeficient 0,510 ( $p = 0,002$ ). Ešte významnejšia súvislosť bola medzi stúpajúcou hodnotou NT-proBNP a nárastom rozmeru LK – korelačný koeficient 0,676 ( $p < 0,0001$ ). Bola zaznamenaná aj významná súvislosť medzi tendenciou k miernemu poklesu EF LK a nárastom rozmeru LK – korelačný koeficient 0,489 ( $p = 0,003$ ) (graf 5,6). Ďalej sme zaznamenali významnú súvislosť medzi stúpajúcou hodnotou troponínu a NTpro BPN – korelačný koeficient 0,386 ( $p = 0,021$ ). Nebola však zaznamenaná žiadna súvislosť medzi vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu

a nárastom rozmeru LK. Štatisticky významnú súvislosť sme zaznamenali jedine medzi vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu a vzrastajúcou hodnotou troponínu – korelačný koeficient 0,364 ( $p = 0,030$ ).

Vzhľadom na to, že prítomnosť diastolickej dysfunkcie LK bola prítomná len u pacientov, ktorí mali súčasne hypertenziu, uvedený parameter echokardiografického vyšetrenia sme u pacientov pri sledovaní nezohľadňovali.

U žiadneho z pacientov sme nezaznamenali prítomnosť významnej chlopňovej chyby, ani pľúcnej hypertenzie a perikardiálneho výpotku.

## Diskusia

V súčasnosti sa pozornosť onkológov a kardiológov zameriava na možnosti včasnej diagnostiky prípadnej kardiotoxicity onkologickej liečby, čo by umožnilo zavčas zahájiť jej liečbu. Týmto by sa mohla výrazne zlepšiť kvalita života týchto pacientov v rámci dlhodobého sledovania, ako aj možnosť zníženia mortality aj morbidity týchto pacientov. V súčasnosti nie je stále jednoznačne stanovené, ktoré parametre sú najväčším prínosom pre skorý záchyt kardiotoxicity onkologickej liečby. Parametre by mali byť všeobecne dostupné a pomerne jednoducho vyšetriteľné bez ďalšej väčšej záťaže pre pacienta. Pretože kardiotoxicita indukovaná antracyklínom je kardiotoxicita typu I, je možné predpokladať prínos kardiálnych biomarkerov. Podľa najnovších údajov najviac perspektívne sa ukazuje stanovenie troponínu a NT-proBNP [3–5]. Stále však ostáva otvorená otázka, kedy uvedené biomarkery stanovovať. Ďalšou dôležitou otázkou je špecificita a senzitivita jednotlivých biomarkerov. Či má význam stanoviť NTpro BNP súčasne s vysokosenzitívnym troponínom I, alebo len jeden z uvedených markerov. Je otáznne, či stačí jedna hodnota, alebo je potrebné stanoviť viacej hodnôt biomarkerov. Potom však treba určiť optimálny časový interval pre opakovania vyšetrení.

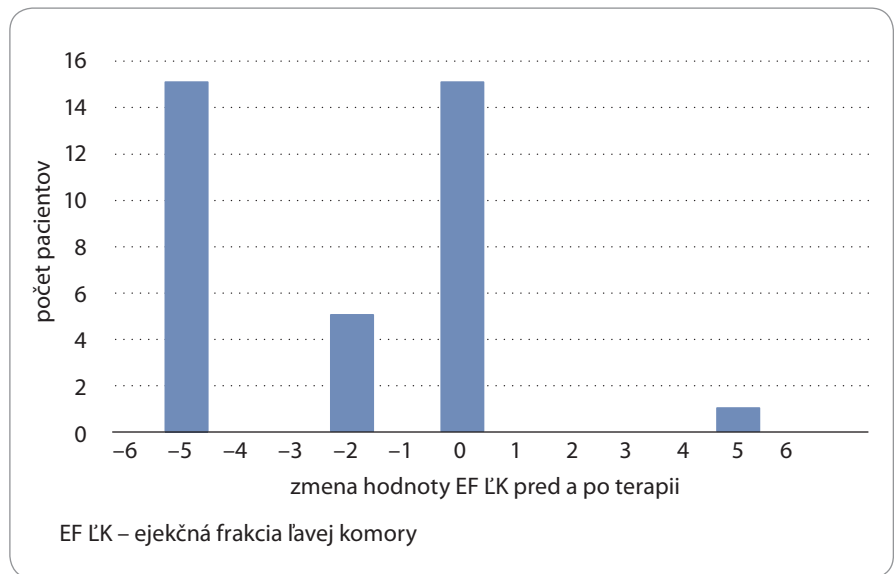
Štúdie Cardinale et al preukázala, že pacienti užívajúci vysokodávkovú liečbu doxorubicínom, ktorí mali zvýšenie plazmatického troponínu I o 0,5 ng/ml 12–72 hod po liečbe doxorubicínom, mali väčší pokles EF LK po 7 mesiacoch [6,7]. Okrem toho, jedinci, ktorí majú pretrvávajúci nárast troponínu I po liečbe antracyklínmi, majú väčší pokles EF LK v porovnaní s tými, ktorí majú len včasný nárast troponínu I [8,9].

Predpokladá sa, že u niektorých pacientov môže existovať genetická predispozícia k rozvoju antracyklínom indukovanej kardiotoxicity. Preto sa záujem sústreďuje na identifikáciu polymorfizmov génov, ktoré sú spojené s vyššou citlivosťou na kardiotoxické účinky antracyklínov. V štúdiu pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom Wojnowski et al vyhodnotili polymor-

fizmy s jedným nukleotidom v 82 kandidátskych génoch, o ktorých sa predpokladá, že môžu súvisieť s rozvojom antracyklínovej kardiotoxicity. Identifikovali polymorfizmy v génoch kódujúcich 3 proteíny: NAPD(H) oxidázu, ktorá je zodpovedná za generovanie reaktívnych foriem kyslíka, a transportéry doxorubicínu MRP1 a MRP2 [10].

V našom súbore sme stanovovali 2 biomarkery – troponín a NT-proBNP v časovom intervale tesne po dokončení chemoterapie. Je otázne, či nie je vhodnejšie načasovať odber na neskôr, príp. opakovať odber po určitom čase, napr. po týždni po 1. odbere. Taktiež je otázne, či príp. sledovať dynamiku len u pacientov, ktorí mali hodnoty biomarkerov zvýšené. Treba samozrejme prihliadať aj na ekonomický aspekt. Echokardiografia je zlatý štandard pre diagnostiku a sledovanie pacientov. Porucha diastolickej funkcie je jedným z možných parametrov pre včasný záchyt kardiotoxicity. Podľa posledných údajov najlepším ukazovateľom je globálny longitudinálny strain. Tu je však stále problém možnosti interpretácie vyšetrení vykonávaných na rôznych prístrojoch od rôznych výrobcov, navyše rôznymi vyšetrujúcimi. V súčasnosti by sme museli kvôli validite vyšetrenia robiť vyšetrenie na tom istom prístroji rovnakého výrobcu, tým istým vyšetrujúcim, čo nie je technicky ani personálne možné. Onkologickí pacienti sú sledovaní príslušným onkológom podľa typu onkologickej diagnózy a do starostlivosti kardiológa sa dostávajú až pri komplikáciách liečby. Kľúčovú úlohu tu teda zohráva onkológ a kardiológ je v úlohe konziliára, častokrát navyše pacienta vidí zakaždým iný lekár, čím sa narúša kontinuita.

Do budúca sa ukazuje potreba špecializácie – kardiokonkologa príp. onkokardiologa, ktorí sa budú venovať včasnému záchytu kardiotoxicity cytostatickej liečby, nakoľko táto je rozhodujúca v zlepšení dlhodobého priaznivého výsledku liečby, a tým aj v zlepšení kvality života prežívajúcich onkologických pacientov. Ďalšou otázkou je, čo pri dlhodobom sledovaní pacientov je naozaj neskorá kardiotoxicita onkologickej liečby a čo je prirodzený vývoj a možnosť stúpajúceho výskytu kardiovasku-



Graf 6. Zmena hodnoty EF LK pred a po terapii.

lárných ochorení vzhľadom na starnutie pacientov, nakoľko s vyšším vekom výskyt kardiovaskulárnych ochorení u pacientov stúpa. U pacientov, ktorí sa dožijú vysokého veku, je to ťažké odlišiť. Onkologickí pacienti, ktorí zvládli úspešne liečbu, si zaslúžia našu zvýšenú pozornosť nakoľko s narastajúcim časovým intervalom od skončenia onkologickej liečby je riziko úmrtnosti na kardiovaskulárne ochorenia vyššie než na recidívu tumoru. Veľmi dôležitá je stratifikácia rizika pacientov pred zahájením onkologickej liečby. U pacientov, ktorí sú vo vysokom riziku, treba optimalizovať liečbu tak, aby bola pre pacienta kuratívna, ale najmenej riziková z hľadiska neskorších dôsledkov liečby. Zo strany pacientov je potrebná ich edukácia z hľadiska všeobecne platných pravidiel prevencie kardiovaskulárnych ochorení:

1. nefajčiť;
2. príjem soli obmedziť na 6g/deň;
3. denná pohybová aktivita – 10 000 krokov denne;
4. jesť zdravé potraviny;
5. optimálna telesná hmotnosť;
6. redukcia stresu.

### Záver

Kardiotoxicita ako kľúčový problém z hľadiska prežívania pacientov po onkologickej liečbe je v súčasnosti možné ovplyvniť. Za posledné obdobie sa dostávame od liečby k možnej nielen se-

kundárnej, ale aj primárnej prevencii. Závažnou stále ostáva otázka neskoršej kardiotoxicity a jej možného včasného ovplyvnenia. Táto je rozhodujúca najmä u mladých prežívajúcich pacientov. Stále sa hľadá najlepšia stratégia, ako identifikovať rizikových pacientov. Ukazuje sa, že v budúcnosti nám môže pomôcť v optimalizácii liečebnej stratégie onkologických pacientov genetické vyšetrenie, najmä u vysoko rizikových a rizikových.

Nakoľko neustále pribúdajú počty vyšetrených onkologických pacientov, je otázne, kto by ich mal dlhodobo sledovať. Veľkú úlohu bude zohrávať samozrejme interdisciplinárna spolupráca, ktorá začína lekárom prvého kontaktu a následne špecialistami – onkológ, kardiológ. Zatiaľ najlepšou stratégiou sa ukazuje prísne sledovať prítomnosť rizikových kardiovaskulárnych faktorov u týchto pacientov a ich dôsledná liečba. U pacientov, ktorí dostávali vysoké dávky antracyklínov, je nutné aj pravidelné echokardiografické sledovanie – je však otázne pri dlhodobom sledovaní, v akom časovom intervale.

Ako veľmi jednoduché a účinné odporúčenie pre pacientov po onkologickej liečbe je aeróbne cvičenie, ktoré dokáže redukovať stres, depresie, úzkosť, takisto redukuje počet a trvanie hospitalizácií. Týmto jednoduchým, všeobecne dostupným a lacným opatrením mô-



žeme výrazne zlepšiť kvalitu života pacientov ako aj ich morbiditu a mortalitu. Budúcnosť zrejme ukáže potrebu kardiológov, ktorí budú užšie spolupracovať s onkológmi v snahe určenia čo najlepšej liečebnej a profylaktickej stratégie pre pacientov. Kardiokológia je mladý, dynamicky sa rozvíjajúci odbor, ktorý prináša do budúcnosti veľké výzvy. Táto oblasť sa rýchlo rozvíja vďaka tomu, že mnohé moderné liečebné postupy zlepšujú možnosti vyliečenia pacientov s rakovinou a tým aj ich dlhodobé prežívanie. V posledných rokoch sa ukazuje potreba špecializovaných kliník a ambulancií na starostlivosť o týchto pacientov.

#### Literatúra

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(36): 2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
2. Mladosičová B et al. Kardiokológia. Bratislava: SAP 2012.
3. Eichenauer DA, Engert A, André M et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): 70–75. doi: 10.1093/annonc/mdu181.
4. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(9): 1287–1306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
5. Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects. *Ann Intern Med* 2014; 160(10): 661–671. doi: 10.7326/M13-2266.
6. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13(5): 710–715. doi: 10.1093/annonc/mdf170.
7. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109(22): 2749–2754. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
8. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7(4): 214–220. doi:10.2174/1573403.
9. Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): 55–166. doi: 10.1093/annonc/mds293.
10. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 112(24): 3754–3762. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576850.

# Prognostické faktory přežití u pacientů s hepatocelulárním karcinomem léčených pomocí transarteriální chemoembolizace

## Prognostic Survival Factors of Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization

Rohan T.<sup>1</sup>, Uher M.<sup>2</sup>, Matkulčík P.<sup>1</sup>, Zavadil J.<sup>1</sup>, Ostržická L.<sup>3</sup>, Kiss I.<sup>4</sup>, Andrašina T.<sup>1</sup>, Válek V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Institut biostatistiky a analýz, LF MU Brno

<sup>3</sup> Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

<sup>4</sup> Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

**Cíle:** Identifikace prognostických faktorů přežití hepatocelulárních karcinomů (HCC) léčených transarteriální chemoembolizací (TACE) v komplexním onkologickém centru v letech 2005–2018. **Východiska:** Transarteriální chemoembolizace je u hepatocelulárního karcinomu indikována ve stadiu B dle Barcelona Liver Cancer Clinic (BLCC). Toto stadium nicméně zahrnuje velmi rozsáhlou skupinu pacientů nevhodných pro kurativní výkon, kteří jsou v dobrém klinickém stavu a není u nich přítomné mimojaterní postižení. Cílem této retrospektivní analýzy je identifikovat faktory ovlivňující přežití pacientů a na základě těchto rizikových faktorů pacienty dle prognózy stratifikovat do podskupin. **Materiály a metody:** Do retrospektivní analýzy byli zařazeni všichni pacienti s HCC indikovaní k TACE, kteří prošli onkologickou indikační komisí komplexního onkologického centra v letech 2005–2018. Hodnoceno bylo celkové přežití od 1. výkonu TACE, v rámci jedno- a vícerozměrných analýz byly zkoumány faktory přežití: rozsah primárního tumoru v době indikace TACE (velikost ložiska, jedno/více ložisek, uni/bilobární postižení), přítomnost a etiologie cirhózy a závažnost jaterního onemocnění (dle Child-Pugh klasifikace), přítomnost komplikací nádorového onemocnění nebo cirhózy (trombóza portální žíly a její rozsah) a historie jiné invazivní léčby (resekce, perkutánní ablace). Sledováno bylo celkové přežití pacientů s HCC v závislosti na roce diagnózy a roce 1. TACE (log-rank test). **Výsledky:** Z celkem 382 pacientů bylo 157 pacientů (29 žen) léčeno TACE (celkem 540 výkonů, medián 3 na pacienta). Nejvýznamnějším rizikovým faktorem přežití byla přítomnost trombózy portální žíly (poměr rizik – hazard ratio (HR) = 3,279), bilobární postižení (HR = 2,257), velikost ložiska (HR = 1,125/cm) a Child-Pugh B při chronickém onemocnění jater (HR = 1,922). Na základě těchto rizikových faktorů je možné pacienty stratifikovat do 3 prognostických skupin s významně odlišným mediánem přežití (52,1 vs. 21,5 vs. 9,0 měsíce). **Závěr:** Na základě retrospektivní analýzy byly identifikovány prediktivní faktory celkového přežití u pacientů s HCC léčených TACE; na základě těchto faktorů lze pacienty stratifikovat do 3 odlišných prognostických skupin.

### Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – transarteriální chemoembolizace – analýza přežití – rizikové faktory

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektů „Význam radiologických intervencí a pokročilých zobrazovacích metod v diagnostice a léčbě onkologických pacientů“ (MUNI/A/1488/2019) podpořených z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2019. Dále podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

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

This publication was created at Masaryk University in the framework of the projects „Importance of radiologic interventions and advanced imaging methods in the diagnostics and therapy of oncologic patients“ ((MUNI/A/1488/2019) financed from the funds of specific grants supporting university research and provided by the Ministry of Education, Youth and Sports in 2019. Further supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – funds for Development of Research Organisation (FNBr, 65269705).

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. Tomáš Rohan

Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: rohan.tomas@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 1. 2020

Přijato/Accepted: 2. 2. 2020

doi: 10.14735/amko2020214

## Summary

**Purpose:** Identification of prognostic survival factors of hepatocellular carcinoma (HCC) treated with transarterial chemoembolization (TACE) in a single center in 2005–2018. **Background:** Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma is indicated in Barcelona Liver Cancer Clinic (BLCC) stage B. This stage includes a very large group of patients unsuitable for curative treatment, who are in a good clinical condition and do not show extra-hepatic spread. The aim of this retrospective analysis is to identify factors influencing patient survival and to divide the patients into subgroups based on these risk factors. **Materials and methods:** All patients with HCC indicated for TACE in complex oncological center in 2005–2018 were included in the analysis. The survival rates from the 1<sup>st</sup> TACE were evaluated in relation to HCC on computed tomography/magnetic resonance prior to the 1<sup>st</sup> TACE (size of the biggest lesion, single/multiple lesions, unilobar/bilobar involvement), presence and severity of liver disease (cirrhosis, Child-Pugh, portal vein thrombosis) and a combination of other invasive treatment (resection, percutaneous ablation) (single and multivariate analysis). The survival of HCC patients was compared according to the year of the diagnosis and the year of the 1<sup>st</sup> TACE (log-rank test). **Results:** Out of 382 patients, 157 (29 women) of them were treated with TACE (540 TACEs in total, median 3 TACEs per patient). The most important risk factors for survival were the presence of portal vein thrombosis (hazard ratio (HR) = 3.279), bilobar involvement (HR = 2.257), lesion size (HR = 1.125/cm) and Child-Pugh B in chronic liver disease (HR = 1.922). Based on these risk factors, the patients were divided into 3 prognostic groups with different median survival (52.1 vs. 21.5 vs. 9.0 months). **Conclusion:** Based on the retrospective analysis, predictive factors of HCC survival after TACE were identified and the patients were divided into 3 prognostic groups based on these factors.

## Key words

hepatocellular carcinoma – transarterial chemoembolization – survival analysis – risk factors

## Úvod

Hepatoceleulární karcinom (HCC) je celosvětově nejrozšířenější primární maligní nádor jater. Ve většině případů se vyskytuje v terénu chronického onemocnění jater a i přes pokroky v léčbě je spojen s velmi špatnou prognózou. Pro staging se v Evropě nejčastěji využívá systém Barcelona Liver Cancer Clinic (BLCC), který zohledňuje celkový stav pacienta a funkci jater [1]. Na základě BLCC jsou pak pacienti s cirhózou rozděleni do kategorií 0 a A–D, pro které je doporučenými postupy stanoven vhodný typ léčby. Transarteriální chemoembolizace (TACE) je u HCC indikována v intermediálním stadiu B dle BLCC, které je definované jako 2–3 ložiska > 3 cm nebo vícečetná ložiska u pacientů s Child-Pugh A nebo B a s celkovým dobrým stavem (performance status dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) = 0) [1,2]. Japonská doporučení dále rozšiřují indikace k TACE na pacienty mladší 65 let s Child-Pugh C a nádorovým trombem 2. a 3. větve portální žíly [2,3].

Dle evropských (European Association for the Study of the Liver – EASL) a amerických doporučených postupů TACE nepřináší benefit pro pacienty u dekompenzované jaterní cirhózy (Child-Pugh ≥ B8) a u rozsáhlého tumorózního postižení obou laloků jater. Riziko jaterního selhání po výkonu výrazně zvyšuje trombóza portální žíly v segmentální úrovni; výkon není možné provést také v případech, kdy nastanou technické problémy při dosažení intraarteriálního

Tab. 1. Základní charakteristiky pacientů s hepatocelulárním karcinodem.

		Celkem (n = 157)
Pohlaví	ženy	29 (18,5 %)
	muži	128 (81,5 %)
Věk při diagnóze (v letech)		67,8 (24,3–83,5)
Chronické jaterní onemocnění		122 (83,6 %)
Etiologie chronického jaterního onemocnění	bez onemocnění jater	24 (16,4 %)
	toxonutritivní	20 (13,7 %)
	HCV/HBV	29 (19,9 %)
	jiná určená	5 (3,4 %)
	neurčená	68 (46,6 %)
Child-Pugh skóre	A	118 (77,6 %)
	B	34 (22,4 %)
Věk při TACE (v letech)		68,2 (24,5–83,7)
Počet ložisek při TACE	solitární	95 (60,5 %)
	vícečetné	62 (39,5 %)
Velikost největšího ložiska při TACE (v cm)		6,5 (1,5–23,0)
Splnění Milánských kritérií při TACE		31 (19,7 %)
Postižení laloků při TACE	unilobární	95 (60,5 %)
	bilobární/multilobární	62 (39,5 %)
Trombóza portální žíly při TACE		29 (18,7 %)
Lokalizace trombózy při TACE	bez trombózy	126 (81,3 %)
	segmentální	12 (7,7 %)
	kmen	7 (4,5 %)
	hlavní větev	10 (6,5 %)
Doba od CT do TACE (ve dnech)		41 (2–173)

CT – výpočetní tomografie, HBV – virus hepatitidy B, HCV – virus hepatitidy C, TACE – transarteriální chemoembolizace

**Tab. 2. Sledované rizikové faktory a jejich relativní rizika.**

Prediktor	Jednorozměrná analýza		Vícerozměrný model	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
ženy	0,842 (0,518; 1,367)	0,486	1,140 (0,664; 1,957)	0,635
věk při TACE (v letech)	0,987 (0,970; 1,005)	0,158	1,006 (0,985; 1,028)	0,573
jakékoli chronické jaterní onemocnění	1,757 (0,961; 3,211)	0,067	2,143 (1,032; 4,450)	0,041
toxnutritivní chronické onemocnění jater	1,533 (0,706; 3,328)	0,281		
HCV/HBV chronické onemocnění jater	1,725 (0,857; 3,472)	0,127	„rozdělení dle etiologie není signifikantní“	
jiné určené chronické onemocnění jater	0,862 (0,193; 3,857)	0,846		
chronické onemocnění jater neurčené etiologie	1,915 (1,024; 3,583)	0,042		
Child-Pugh skóre = B	1,568 (1,017; 2,418)	0,042	1,922 (1,151; 3,208)	0,013
vícečetná ložiska	1,212 (0,831; 1,767)	0,319	0,978 (0,622; 1,537)	0,922
velikost největšího ložiska (v cm)	1,120 (1,070; 1,172)	< 0,001	1,125 (1,054; 1,201)	< 0,001
splnění Milánských kritérií	0,442 (0,259; 0,753)	0,003	1,053 (0,542; 2,043)	0,880
bilobární/multilobární postižení	2,525 (1,712; 3,724)	< 0,001	2,257 (1,407; 3,619)	< 0,001
trombóza portální žíly bez ohledu na lokalizaci	2,397 (1,544; 3,723)	< 0,001	sloučení lokalizací zhoršuje model	
segmentální trombóza portální žíly	1,756 (0,930; 3,314)	0,082	1,180 (0,557; 2,499)	0,665
trombóza kmene nebo hlavní větve portální žíly	3,238 (1,863; 5,628)	< 0,001	3,279 (1,771; 6,069)	< 0,001
trombóza kmene portální žíly	4,676 (2,114; 10,342)	< 0,001	„rozdělení kmene a hlavní větve není signifikantní“	
trombóza hlavní větve portální žíly	2,628 (1,306; 5,289)	0,007		
doba od CT do TACE (v týdnech)	1,014 (0,975; 1,053)	0,492	1,034 (0,988; 1,081)	0,148

CT – výpočetní tomografie, HBV – virus hepatitidy B, HCV – virus hepatitidy C, HR – poměr rizik, CI – interval spolehlivosti, TACE – transarteriální chemoembolizace

přístupu [4]. Relativní kontraindikací je renální selhání, závažné kardiovaskulární komorbidita a neléčené jícnové varixy.

Rozhodující vliv na indikaci léčby HCC mají onkologické indikační komise jednotlivých komplexních onkologických center, které zohledňují nejen rozsah onemocnění, ale také individuální stav pacienta, jeho priority a technické možnosti onkologických center.

Cílem této retrospektivní analýzy je zjistit význam definovaných rizikových faktorů na přežití pacientů s HCC léčených TACE a stratifikace pacientů do skupin s odlišnou prognózou.

### Materiály a metody

Do analýzy byli zařazeni všichni pacienti s HCC, kteří byli v letech 2005–2018 na základě rozhodnutí onkologické indikační komise komplexního onkologického centra léčení TACE. Analyzováno bylo přežití od 1. výkonu TACE v závislosti na defino-

vaných rizikových faktorech přítomných na zobrazovacích metodách v čase indikace TACE (multifázické CT nebo magnetická rezonance (magnetic resonance imaging – MRI)), v rámci retrospektivní analýzy vyhodnoceno dvěma operátory. Zaznamenána byla přítomnost jednoho/více ložisek, uni/bilobární postižení, velikost největšího ložiska (axiálně na postkontrastním CT/MRI), přítomnost a rozsah trombózy větví portální žíly. Ze zápisů onkologické indikační komise nebo nemocničního informačního systému byly získány informace o přítomnosti chronického jaterního onemocnění či cirhózy, o jejich etiologii a o stavu funkce jater (skóre Child-Pugh). Na základě výsledků přežití při definovaných rizikových faktorech byli pacienti stratifikováni do 3 skupin: s dobrou, střední a špatnou prognózou.

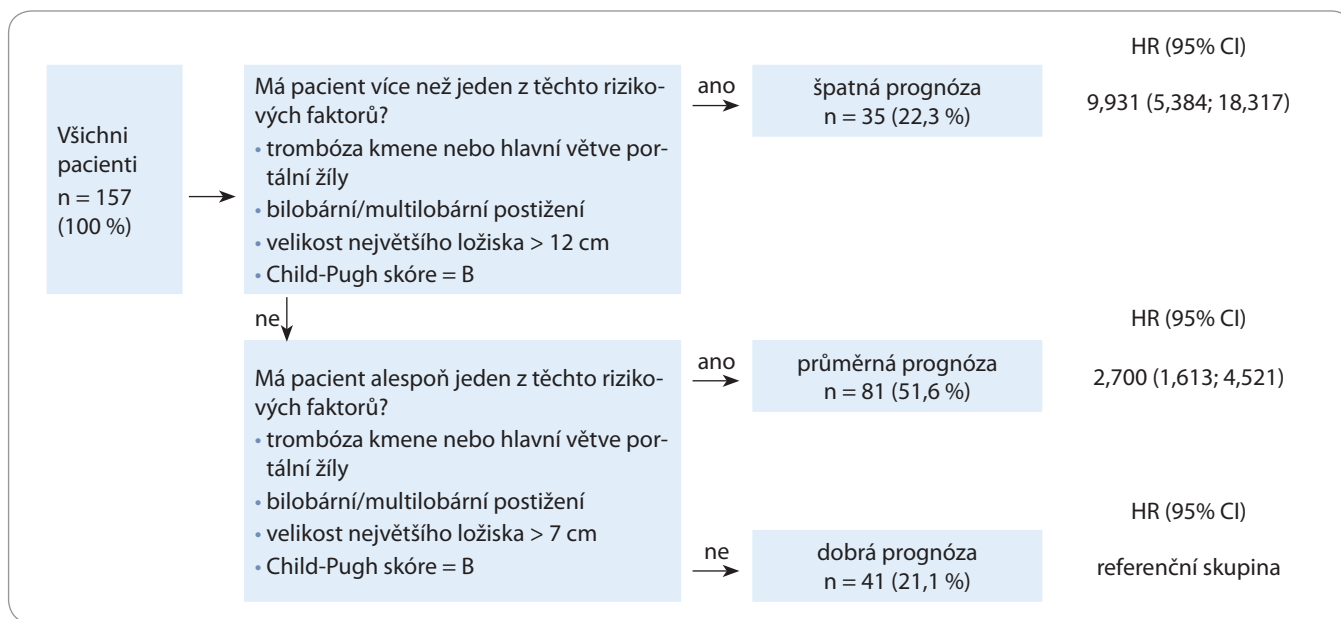
Dále bylo analyzováno přežití pacientů od 1. TACE v závislosti na přítomnosti chronického onemocnění jater.

Soubor byl dle roku zahájení TACE rozdělen na 2 přibližně stejné skupiny pacientů s cílem porovnat výsledky léčby v čase.

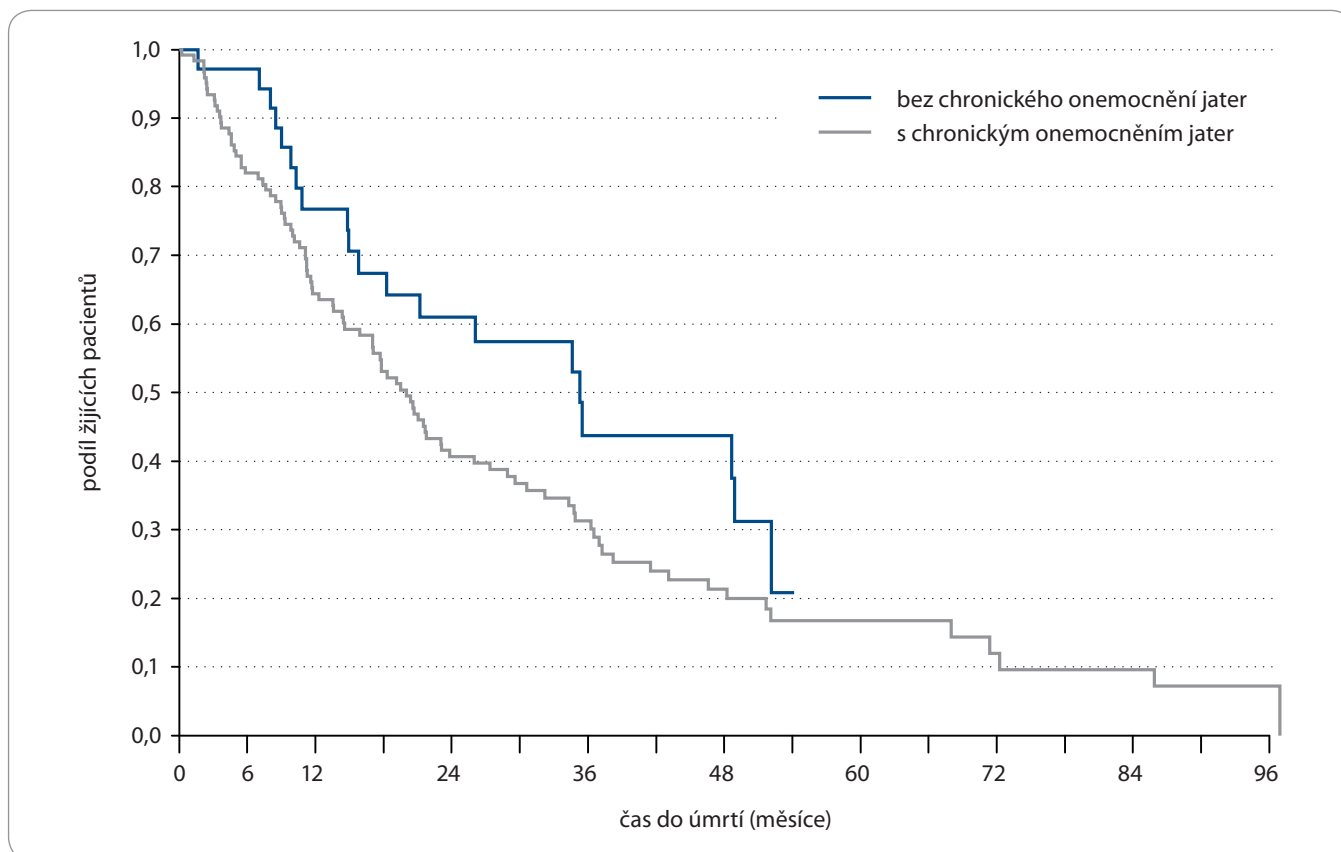
Ze statistických metod byla použita základní deskriptivní statistika, Kaplanova-Meierova metoda a log rank test k analýze přežití a Coxův regresní model ke stanovení relativního rizika jednotlivých prediktivních faktorů. U spojitých proměnných je uveden průměr ( $\pm$  směrodatná odchylka) a medián (dolní a horní kvartil) a významnost rozdílu je testována Mannovým-Whitneyho testem. U kategoriálních proměnných je uvedena absolutní a relativní četnost a p-hodnota významnosti Fisherova exaktního testu.

### Výsledky

Do analýzy bylo zařazeno 157 pacientů léčených TACE z celkem 382 pacientů s HCC prezentovaných na onkologické indikační komisi v letech 2005–2018. Celkem bylo



**Schéma 1. Stratifikace pacientů s HCC léčených TACE do 3 prognostických skupin na základě rizikových faktorů.**  
HCC – hepatocelulární karcinom, HR – poměr rizik, CI – interval spolehlivosti, TACE – transarteriální chemoembolizace



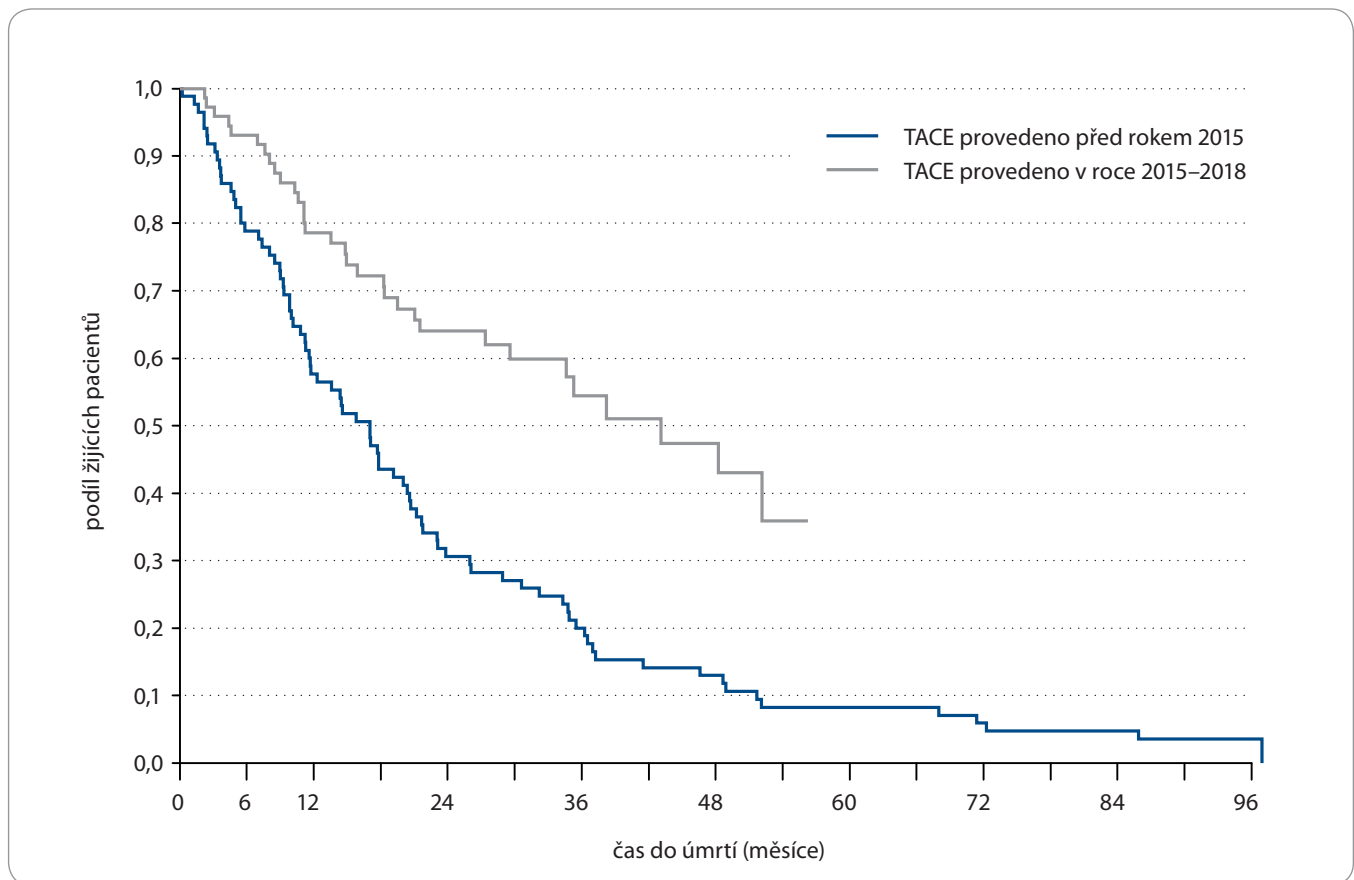
**Graf 1. Kaplanova-Meierova křivka přežití HCC léčených TACE u pacientů s chronickým onemocněním jater a bez něj.**  
HCC – hepatocelulární karcinom, TACE – transarteriální chemoembolizace

provedeno 540 TACE s mediánem 3 výkony na pacenta. Podrobnější charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tab. 1.

Analýza definovala hlavní rizikové faktory přežití pacientů s HCC léčených TACE: chronické jaterní onemocnění kategorie

Child-Pugh B (HR = 1,922 ve vícerozměrném modelu očištěném o vlivy jiných rizikových faktorů, p = 0,013), bilobární





**Graf 2. Kaplanova-Meierova křivka přežití pacientů od 1. TACE před a po roce 2015.**  
TACE – transarteriální chemoembolizace

postžení (HR = 2,257;  $p < 0,001$ ), velikost největšího ložiska v cm (HR = 1,125 při nárůstu o 1 cm;  $p < 0,001$ ) a přítomnost trombózy kmene nebo hlavních větví portální žíly (HR 3,279;  $p < 0,001$ ). Při zohlednění všech definovaných rizikových faktorů nebyl rok 1. TACE signifikantní z hlediska přežití ( $p = 0,076$ ). Přehled rizikových faktorů a relativního rizika je shrnut v tab. 2.

Nebyl pozorován signifikantní rozdíl v přežití v závislosti na etiologii chronického onemocnění jater. Relativní nízký poměr rizik (HR = 1,180) byl pozorován při trombóze segmentálních větví portální žíly.

Pacienti byli v závislosti na přítomnosti definovaných rizikových faktorů a prognóze stratifikováni do 3 skupin. Dobrou prognózu měli pacienti s unilobárním postižením s největším ložiskem  $< 7$  cm, bez trombózy kmene či hlavních větví portální žíly a s dobrou jaterní funkcí (Child-Pugh A); medián přežití u této skupiny ( $n = 41$ ) byl 52,1 mě-

síce. Průměrnou prognózu měli pacienti s alespoň jedním z definovaných rizikových faktorů (tj. bilobární postižení nebo trombóza kmene či hlavních větví portální žíly nebo velikost největšího ložiska  $> 7$  cm nebo Child-Pugh B). Medián přežití u této skupiny ( $n = 81$ ) byl 21,5 měsíce. Špatnou prognózu (medián 9 měsíců) měli pacienti s více než jedním z definovaných rizikových faktorů, přičemž dolní hranicí pro velikost ložiska bylo 12 cm (tab. 2, schéma 1).

Pacienti se známým chronickým onemocněním jater nebo cirhózou neznámé etiologie dosahovali nesignifikantně kratšího přežití než bez něj (20,0 vs. 35,3 měsíce;  $p = 0,078$ ), přestože měli v době diagnózy menší ložiska (medián 6,0 vs. 9,5 cm;  $p = 0,009$ ). Rozdíly mezi ostatními sledovanými charakteristikami nebyly signifikantní (graf 1).

Na základě roku výkonu 1. TACE byli pacienti rozděleni na 2 skupiny: A) před rokem 2015 ( $n = 85$ ) a B) v letech 2015–2018 ( $n = 72$ ), přičemž počty perkután-

ních ablací ( $p = 0,830$ ) a resekci ložisek ( $p = 0,574$ ) se u obou skupin signifikantně nelišily. Medián přežití od 1. TACE byl celkově 21,1 měsíce, přičemž před rokem 2015 to bylo 17,1 měsíce a od roku 2015 pak 43,1 měsíce ( $p < 0,001$ ). Medián přežití od diagnózy HCC byl celkem 29,7 měsíce, před rokem 2015 23,4 měsíce a od roku 2015 43,8 měsíce ( $p < 0,001$ ). Pacienti v letech 2015–2018 byli signifikantně starší (medián 70,4 vs. 64,3 roku;  $p < 0,001$ ), ale měli signifikantně menší ložiska (medián 5,5 cm vs. 7,0 cm;  $p = 0,005$ ), méně častou přítomnost chronického jaterního onemocnění (71,2 % vs. 93,8 %;  $p < 0,001$ ) a menší počet trombózy portální žíly (6,9 vs. 28,9 %;  $p < 0,001$ ) (graf 2).

## Diskuze

V analýze byl prokázán velký vliv selekce pacientů na prognózu léčby HCC transarteriální chemoembolizací, které odpovídá nárůstu mediánu přežití od roku 2015 na 43,1 měsíce oproti předchozím

17,1 měsíce. V souladu s dostupnými studiemi byla jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů velikost největšího ložiska. V recentní čínské multicentrické studii jsou místo hodnot 7 a 12 cm doporučeny hodnoty 6 a 12 cm [5], naopak HAP skóre (Hepatoma Arterial Embolisation Prognostic Score) kombinující zobrazovací a laboratorní metody udává jako prognosticky významnou hranici velikosti HCC 7 cm [6,7]. V této analýze, na rozdíl od dostupných studií, není uvažován počet ložisek, ale uni/bilobární postižení jater, které více zohledňuje i technické možnosti selektivní či neselektivní transarteriální chemoembolizace. Transarteriální chemoembolizací lze u jednoho či několika málo ložisek provést selektivně až superselektivně cestou přírodních tepny, naopak u víceložiskového postižení se obvykle provádí neselektivně do pravé nebo levé jaterní tepny (obvykle pouze jedna strana v jednom sezení pro riziko selhání jater). S rostoucí velikostí ložiska je spojená častější přítomnost A-V zkratů (snižují účinnost embolizace), rostoucí embolizovaný objem (vede k relativně nižší koncentraci doxorubicinu), vyšší četnost satelitních ložisek a častější trombózy portální žíly.

Analýza potvrdila velký prognostický význam trombózy portální žíly a jejich větví, podobně jako studie dostupné v literatuře [8]. V souladu s rozsáhlou japonskou studií bylo i v našem souboru pozorováno klesající riziko s perifernější trombózou větví portální žíly [9]. Lze tedy uplatnit pravidlo, že čím je trombóza portální žíly perifernější, tím je negativní vliv na prognózu menší.

Pozitivním jevem je prodlužující se přežití v letech 2015–2018, které je dané lepší selekcí pacientů, pravděpodobně z důvodu časnějšího zachytu onemocnění a zpřesnění indikací onkologické indikační komise (pacienti s rozsáhlým onemocněním jsou směřováni rovnou k biologické léčbě). Daří se tak naplňovat doporučení EASL, která v roce 2012 předpokládala přežití pacientů léčených TACE 20 měsíců a v roce 2018 již 30 měsíců [1,10].

V souvislosti s lepším přežitím v letech 2015–2018 je překvapivý fakt, že pacienti v této skupině byli signifikantně starší (medián 70,4 vs. 64,3;  $p < 0,001$ ). To může být způsobeno důslednější selekcí perspektivních pacientů v dobrém biologickém stavu a jejich směřováním do komplexních onkologických center. Dále hraje roli i zavedení rutinního použití cone-beam CT na našem pracovišti v roce 2016. Cone-beam CT s vysokou citlivostí zachytí i drobná ložiska HCC, která je možné embolizovat, a vede tak k lepšímu celkovému přežití a doby do progresu [11]. Na prodloužení přežití má pravděpodobně vliv také lepší dostupnost systémové léčby po selhání TACE.

Limitací studie je nehomogenní soubor zahrnující pacienty s chronickým onemocněním jater i bez něj. Vlastní význam TACE v léčbě HCC by lépe znázornil údaj doby do progresu onemocnění než celkové přežití pacientů; pro nedostatek dat tato analýza ale nebyla provedena. Soubor je dále limitován na jedno komplexní onkologické centrum, a výsledky tak nelze bez výhrad aplikovat na ostatní komplexní onkologická centra v ČR. Data o přežití pacientů s HCC léčených TACE za roky 2010–2016 neprokázala statisticky významné rozdíly v přežití jednotlivých regionů ČR v závislosti na frekvenci prováděné radiologické intervenční léčby [12]. Nicméně pro významné prodloužení přežití v letech 2015–2018 bude nutné tato data aktualizovat. Komorbidity a předčasná úmrtí z jiných příčin nebyly v analýze rovněž respektovány.

Dále nebyly ve studii brány v úvahu odlišné typy embolizačních částic, protože dle dostupné literatury nebyl prokázán jejich vliv na přežití pacientů s HCC léčených TACE [1].

### Závěr

Na základě retrospektivní analýzy byly identifikovány prognostické faktory přežití HCC po TACE a pacienti byli na základě těchto faktorů rozděleni do 3 prognostických skupin. Nejlepší prognózu měli pacienti s dobrou jaterní funkcí

(Child-Pugh A), bez trombózy větví portální žíly, s unilobárním postižením a velikostí největšího ložiska do 7 cm. U této prognostické skupiny lze dosáhnout mediánu přežití více než 50 měsíců. I přes přítomnost jednoho definovaného rizikového faktoru lze dosáhnout mediánu přežití téměř 2 roky (21,5 měsíce). Je otázkou, zda TACE přináší benefit pacientům s velkými ložisky HCC s více rizikovými faktory (medián přežití 9 měsíců).

### Literatura

- Galle PR, Forner A, Llovet JM et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69(1): 182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- Horikawa M, Miyama S, Irie T et al. Development of conventional transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas in Japan: historical, strategic, and technical review. *Am J Roentgenol* 2015; 205(4): 764–773. doi: 10.2214/AJR.15.14825.
- Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma in Japan as a world-leading model. *Liver Cancer* 2018; 7(2): 134–47. doi: 10.1159/000484619.
- Facciorusso A. Drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Current state of the art. *World J Gastroenterol* 2018; 24(2): 161–169. doi: 10.3748/wjg.v24.i2.161.
- Wang Q, Xia D, Bai W et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: A multicentre observational study. *J Hepatol* 2019; 70(5): 893–903. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.013.
- Sieghart W, Huckle F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: Modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol* 2015; 62(5): 1187–1195. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.010.
- Kadalayil L, Benini R, Pallan L et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(10): 2565–2570. doi: 10.1093/annonc/mdt247.
- Raoul JL, Forner A, Bolondi L et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat Rev* 2019; 72: 28–36. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.11.002.
- Katagiri S, Yamamoto M. Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus. *Surg Today* 2014; 44(2): 219–226. doi: 10.1007/s00595-013-0585-6.
- EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. [online]. Available from [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(11\)00873-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(11)00873-7/fulltext).
- Iwazawa J, Ohue S, Hashimoto N et al. Survival after C-arm CT-assisted chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2012; 81(12): 3985–3992. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.08.012.
- Rohan T, Andrašina T, Uher M et al. Chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma – national registry-based analysis. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 1): S160–S163.

# Kompletná odpoveď na chemoterapiu pri metastatickom karcinóme pankreasu spojenom s dvojitou heterozygotnou zárodočnou mutáciou génov *BRCA2* a *CHEK2* – kazuistika

## Complete Response to Chemotherapy in Metastatic Pancreatic Carcinoma Associated with Double Heterozygous Germline Mutation in *BRCA2* and *CHEK2* Genes – a Case Report

Pazderová N.<sup>1</sup>, Urbán V.<sup>2</sup>, Makovník M.<sup>3</sup>, Macák D.<sup>4</sup>, Janega P.<sup>5</sup>, Chovanec M.<sup>1</sup>, Rejleková K.<sup>1</sup>, Mardiak J.<sup>1</sup>, Mego M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> II. onkologická klinika LF UK a NOÚ Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup> Oddelenie lekárskej genetiky, NOÚ Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup> Rádiologické oddelenie, NOÚ Bratislava, Slovenská republika

<sup>4</sup> Oddelenie patologickej anatómie, NOÚ Bratislava, Slovenská republika

<sup>5</sup> Ústav patologickej anatómie, LF UK Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiská:** Metastatický karcinóm pankreasu je ochorenie s veľmi zlou prognózou. Napriek miernym pokrokom v chemoterapii je kompletná remisia ochorenia extrémne zriedkavá. **Prípad:** V tomto článku prezentujeme prípad pacienta s iniciálne metastatickým adenokarcinómom pankreasu asociovaného s dvojitou heterozygotnou zárodočnou mutáciou génov *BRCA2* a *CHEK2*, s opisom klinických, rádiologických a histomorfologických charakteristík ochorenia, ako aj diagnostického a liečebného postupu. **Výsledky:** Pacient s iniciálne metastatickým adenokarcinómom pankreasu s mnohopočetným postihnutím pečene dosiahol kompletnú remisiu po podaní 1. línie chemoterapie FOLFIRINOX. Pre rozvoj neurotoxicity bol od 9. cyklu režim podávaný bez oxaliplatinu, celkovo v trvaní 12 mesiacov. Vzhľadom na rodinnú anamnézu viacerých malignít (karcinóm prostaty a pankreasu, seminóm) bolo realizované genetické vyšetrenie s potvrdením zárodočných mutácií génov *BRCA2* a *CHEK2*. U pacienta pretrváva kompletná remisia trvajúca 30 mesiacov od ukončenia liečby. **Záver:** Vzhľadom na nízky výskyt kompletných remisii u pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu nie je ďalší terapeutický postup jasne stanovený, dôležitý je individuálny prístup. U pacientov s karcinómom pankreasu sa odporúča genetické vyšetrenie, nakoľko môže ovplyvniť liečebnú stratégiu.

### Kľúčové slová

karcinóm pankreasu – zárodočná mutácia – chemoterapia – remisia – *BRCA2* – *CHEK2* – oprava DNA

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

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

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

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



Prof. MUDr. Michal Mego, Ph.D.  
II. onkologická klinika LF UK a NOÚ  
Klenová 1  
833 10 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: misomego@gmail.com

Obdržané/Submitted: 23. 10. 2019

Prijaté/Accepted: 11. 1. 2020

doi: 10.14735/amko2020220

## Summary

**Background:** Metastatic pancreatic carcinoma is an aggressive disease with adverse prognosis. Despite slight advances in chemotherapy, complete remission of the disease is extremely rare. **Case:** In this article we present a case of a patient with initially metastatic pancreatic adenocarcinoma, associated with double heterozygous germline mutation in *BRCA2* and *CHEK2* genes, with the description of clinical, radiological and histomorphological characteristics of the disease as well as the diagnostic and therapeutic procedure. **Results:** The patient with initially metastatic pancreatic adenocarcinoma with multiple liver involvement achieved complete remission following first-line FOLFIRINOX chemotherapy. The treatment lasted for 12 months but due to increased neurotoxicity since the 9<sup>th</sup> cycle, oxaliplatin was excluded from the regimen. Given the family history of several malignancies (prostate cancer, seminoma), genetic testing was performed, which confirmed heterozygous germline mutations in *BRCA2* and *CHEK2* genes. Since the treatment has been completed, the patient remains in complete remission at 30 months. **Conclusion:** Given the low incidence of complete remissions in patients with metastatic pancreatic cancer, the further therapeutic approach is not clearly established, an individual treatment is important. Universal genetic testing is recommended in patients with pancreatic cancer as it may affect the treatment strategy.

## Key words

pancreatic cancer – germline mutation – chemotherapy – remission – *BRCA2* – *CHEK2* – DNA repair

## Úvod

Karcinóm pankreasu predstavuje celosvetovo štvrtú najčastejšiu príčinu smrti na malígne ochorenie u mužov ako aj u žien. Podľa dostupných údajov Národného onkologického registra je zhubný nádor pankreasu na Slovensku ôsmou najčastejšou malignitou [1]. Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy je 65 rokov. Histologicky až 85 % predstavuje adenokarcinóm vyrastajúci z epiteliálnych buniek.

Napriek miernym pokrokom v liečbe zavedením nových chemoterapeutických režimov zostáva chirurgická resekcia jedinou potenciálne kuratívnu modalitou. Avšak iba 15–20 % pacientov je resekabilných v čase diagnózy a aj u týchto je prognóza nepriaznivá, s 5-ročným preživaním na úrovni 25–30 % u pacientov bez postihnutia regionálnych lymfatických uzlín a približne 10 % v prípade ich postihnutia [2].

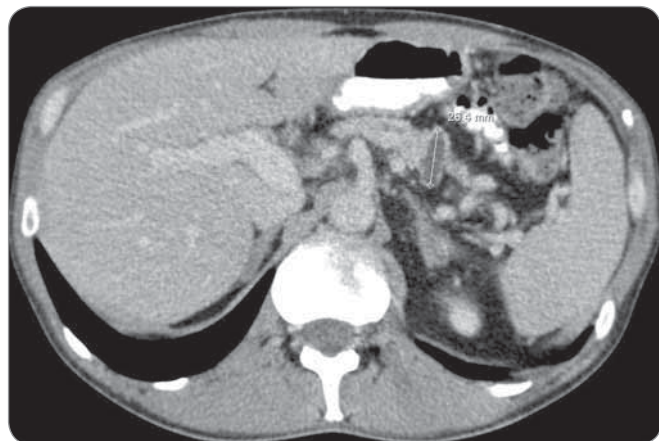
Pacienti s metastatickým ochorením karcinómu pankreasu v čase diagnózy majú často známky biliárnej obštrukcie, malnutricie, kachexie, či bolesti a 5-ročné prežívanie takýchto pacientov je blízke nule [3]. V tejto kazuistike prezentujeme prípad pacienta s iniciálne metastatickým adenokarcinómom pankreasu, asociovaného s dvojitou heterozygotnou zárodočnou mutáciou génov *BRCA2* a *CHEK2*, ktorý dosiahol kompletnú remisiu ochorenia prvolíniovou chemoterapiou.

## Kazuistika

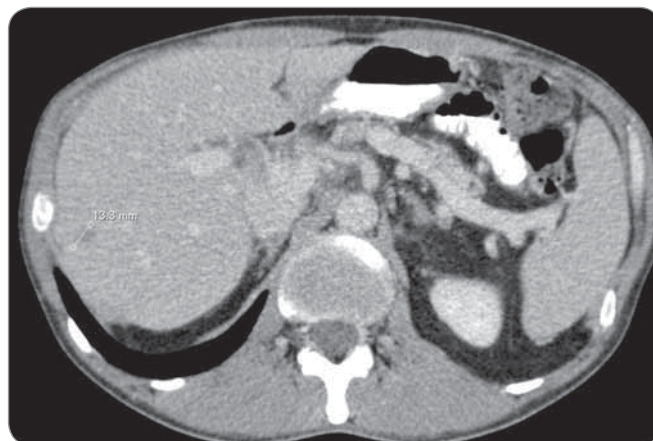
Päťdesiatročný pacient bez komorbidity bol v októbri roku 2016 vyšetovaný pre abdominálny algický syndróm, pretrvávajúce bolesti v epigastriu a ľavom mezogastriu. Fyzikálne vyšetrenie bolo bez zjavného patologického nálezu, rutinné laboratórne hematologické a bio-

chemické vyšetrenia boli tiež v norme. Pre perzistenciu bolestí abdomenu bolo realizované CT vyšetrenie s nálezom tumoru hlavy pankreasu veľkosti 30 × 35 × 20 mm s mnohopočetným metastatickým postihnutím pečene do veľkosti 13,5 mm (obr. 1A,B). Hladina Ca 19-9 v čase stanovenia diagnózy bola 2 192 U/ml, kým hladina CEA bola v norme. Rodinná anamnéza bola pozoruhodná pre výskyt viacerých onkologických ochorení. Syn bol liečený na primárny mediastinálny seminóm vo veku 22 rokov, matka mala karcinóm pankreasu vo veku 73 rokov, matkina matka zomrela na bližšie neurčenú malignitu brušnej dutiny. Pacientov otec a jeho brat mali karcinóm prostaty.

Core-cut biopsia pečeneovej metastázy potvrdila duktálny adenokarcinóm (obr. 2), s imunoprofilom (CK7+, CK20–, TTF1–, CK8/18+, CK19+, fokálna expre-



Obr. 1A. Vstupné CT vyšetrenie zobrazujúce lokálne pokročilý tumor tela pankreasu.

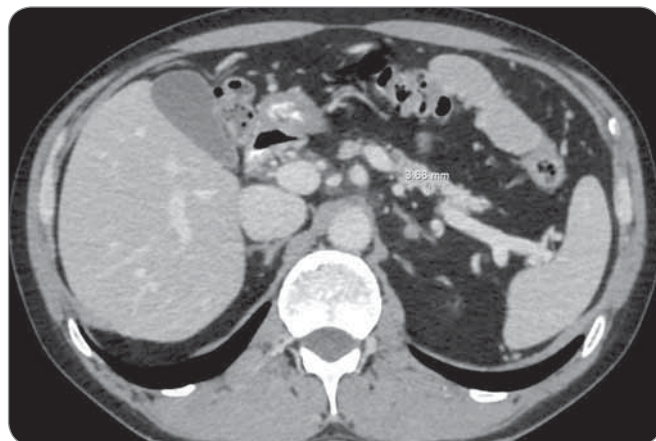


Obr. 1B. Vstupné CT vyšetrenie zobrazujúce pečeneové metastázy.





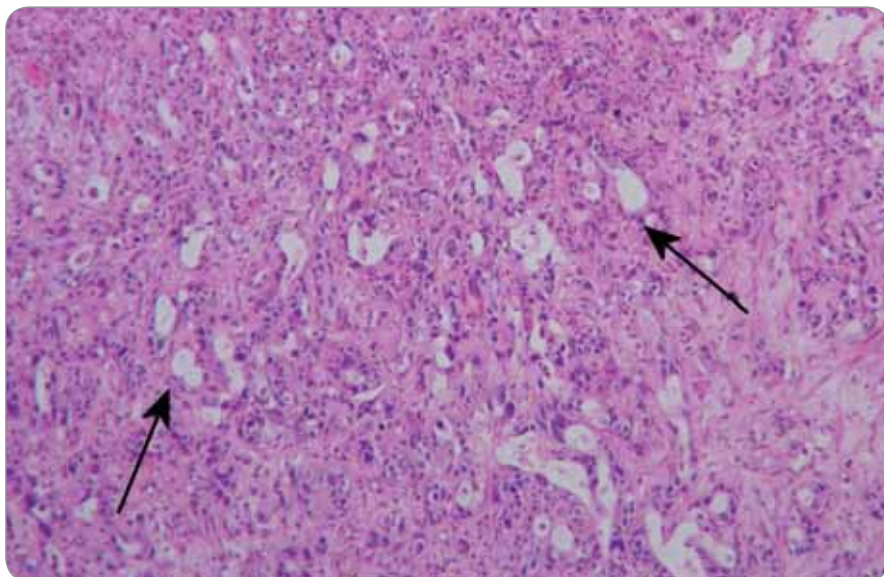
Obr. 1C. Kontrolné CT vyšetrenie po 23. cykle prvolíniovej liečby s nálezom regresie metastáz.



Obr. 1D. Kontrolné CT vyšetrenie po 23. cykle prvolíniovej liečby s nálezom cystoidného rezídua v hlave pankreasu.

sia CEA) favorizujúcim pankreatobiliárne origo (obr. 3). V októbri 2016 sme pacientovi pri dobrom klinickom stave (Karnofsky PS 100 %) zahájili 1. líniu chemoterapie v režime FOLFIRINOX [4,5] v 100% dávkach, s cieľom dosiahnutia čo najlepšej odpovede, s profylaktickým podávaním pegfilgrastimu. Po 6 cykloch liečby bola CT vyšetrením verifikovaná regresia základného ochorenia, zmenšenie hepatálnych metastáz, ako aj tumoróznej formácie v oblasti hlavy pankreasu. Laboratórne došlo k poklesu nádorového markera Ca 19-9 na 51 U/ml (obr. 4). Z dôvodu výraznej odpovede na systémovú liečbu boli pacientovi podané ešte dva cykly chemoterapie FOLFIRINOX, avšak pre rozvoj neurotoxicity sme sa rozhodli pre pokračovanie v uvedenom režime bez oxaliplatiny až do októbra 2017 s postupným vymiznutím neuropatie. Celkovo bolo pacientovi podaných 23 cyklov chemoterapie. Podľa CT vyšetrenia v októbri 2017 (obr. 1C,D), došlo ku kompletnej remisii ochorenia a zároveň k normalizácii onkomarkera Ca 19-9. Následne sme pre CT verifikovanú remisiu základného ochorenia pacientovi zahájili udržiavaciu liečbu kapecitabínom, ktorá bola po prvom cykle ukončená pre rozvoj stenokardií. Pacient je od októbra 2017 bez systémovej liečby a pokračuje v observácii. Podľa posledného CT vyšetrenia z apríla 2019 pretrváva remisia ochorenia ako aj negativita nádorového markera Ca 19-9 (obr. 4), pacient je bez klinických ťažkostí.

Vzhľadom na mladý vek pacienta a mnohopočetný výskyt onkologických



Obr. 2. Duktálny adenokarcinóm.

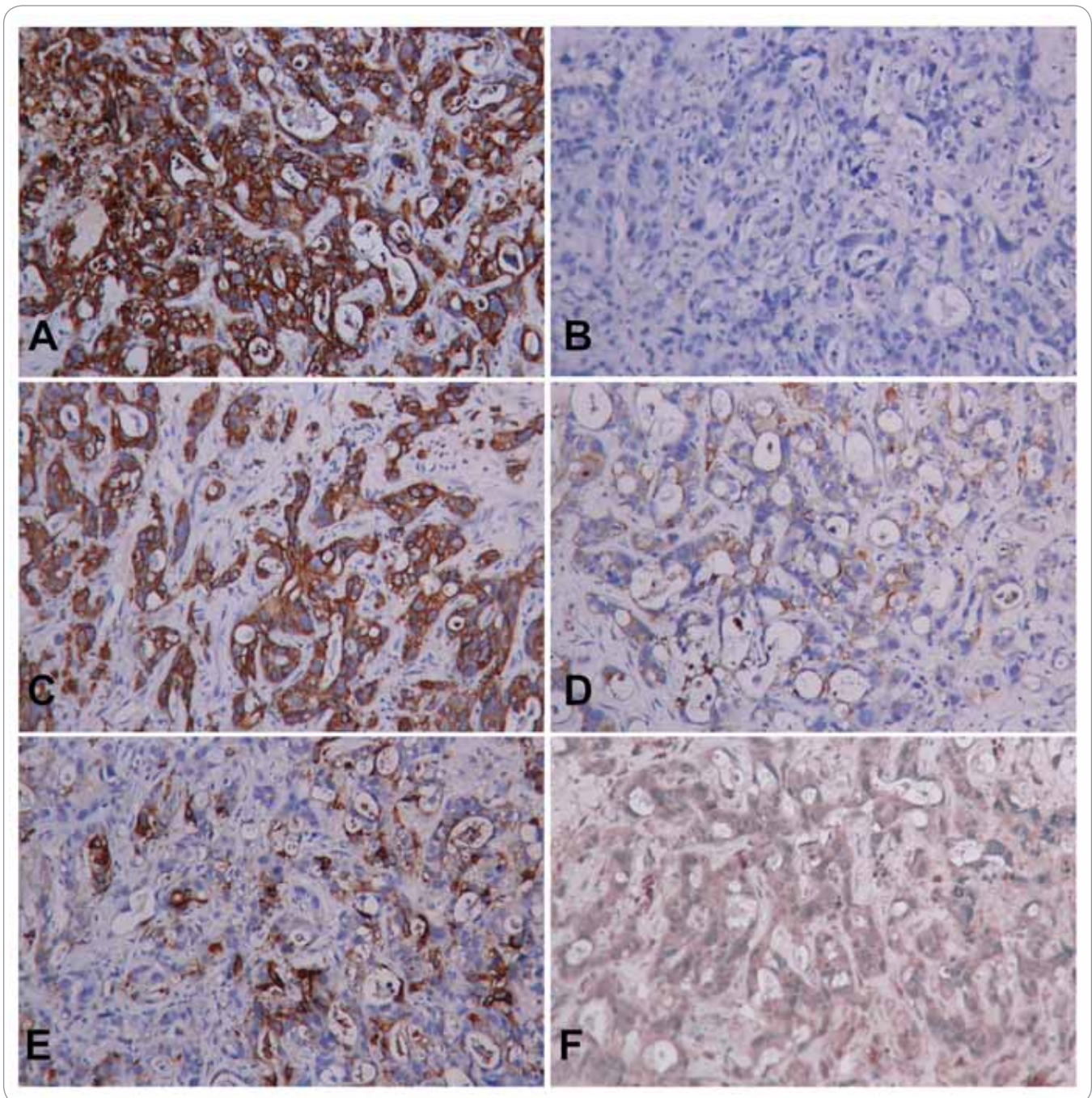
ochorení v rodine sme doplnili aj genetické vyšetrenie zamerané na hereditárnu predispozíciu k onkologickým ochoreniam. Bola realizovaná analýza génov *BRCA1* a *BRCA2* v celom rozsahu a analýza vybraných častí génu *CHEK2* s nálezom variantu c.8487G>T, p.Gln2829His v géne *BRCA2* a delécie exónov 9–10 génu *CHEK2* v heterozygotnom stave. Segregačná analýza potvrdila maternálny pôvod mutácie génu *CHEK2*, pričom variant génu *BRCA2* s najväčšou pravdepodobnosťou pochádza z paternálnej vetvy (obr. 5).

#### Diskusia

Adenokarcinóm pankreasu je agresívne ochorenie s veľmi zlou prognózou. Zave-

denie kombinovaných režimov do liečby metastatického karcinómu pankreasu zlepšilo prežívanie pacientov v porovnaní s monoterapiou, avšak napriek tomu je dosiahnutie kompletnej remisie základného ochorenia extrémne zriedkavé [4,6]. V štúdií ACCORD 11 [4], ktorá porovnávala efektivitu režimu FOLFIRINOX s gemcitabínom v monoterapii pri metastatickom karcinóme pankreasu, dosiahol kompletnú remisiu iba 1 pacient z celkového počtu 171, ktorí boli liečení FOLFIRINOXOM. Vzhľadom na nízky počet takýchto prípadov dodnes nie sú publikované dáta, ako pristupovať k manažmentu pacientov, ktorí dosiahnu remisiu základného ochorenia.





Obr. 3. Histologický nález metastázy.

Súčasná odporúčania podporujú pokračovať v chemoterapii do progresie základného ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity [7], napriek tomu je potrebný individuálny prístup k týmto pacientom. V posledných rokoch je tradičný prístup podávania jednotlivých chemoterapeutických línií diskutovaný v prospech striedania intenzívnej che-

moterapie a menej toxickéj udržiavacej terapie. Či je tento prístup aplikovateľný aj u pacientov s karcinómom pankreasu musia ukázať klinické štúdie.

Nositelia zárodočných mutácií *BRCA1* a *BRCA2*, akým je aj nami prezentovaný pacient, tvoria malú skupinu pacientov s karcinómom pankreasu. Títo pacienti majú benefit z chemoterapie na báze

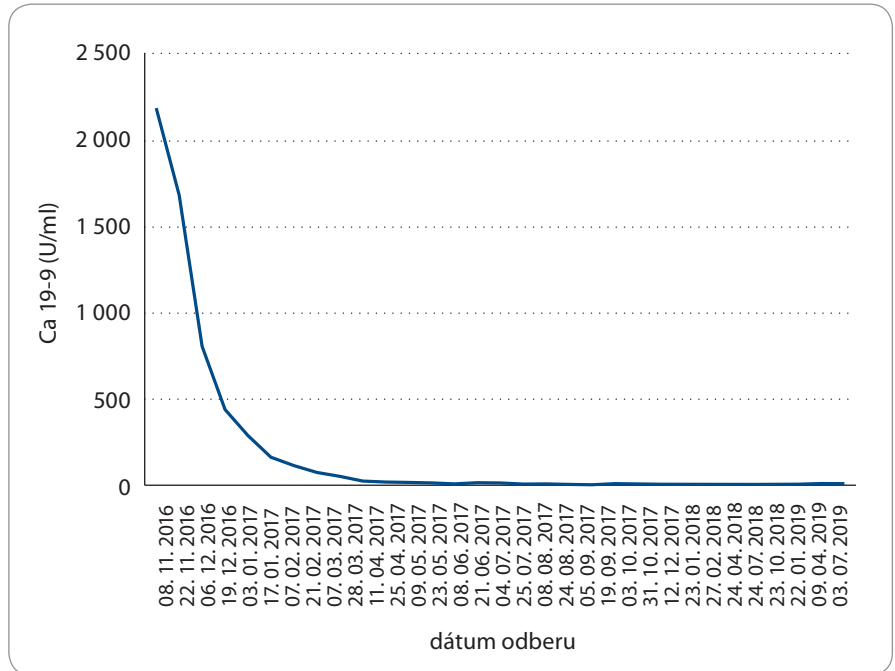
platiny, čo súvisí s poruchou precíznej opravy dvojvláknových zlomov DNA navodených platinovými derivátmi v nádorových bunkách.

Doteraz boli publikované 2 prípady kompletnej remisie u pacienta s *BRCA2*-mutovaným metastatickým karcinómom pankreasu, ktorí boli liečení chemoterapiou na báze cisplatiny [8,9].

Ukazuje sa, že v tejto populácii pacientov majú inhibítory polyadenozín difosfát-ribóza polymerázy (PARP) antitumoróznú aktivitu. Štúdia POLO porovnávala podávanie olaparibu vs. placebo u pacientov so zárodočnou BRCA-mutáciou ako udržiavaciu terapiu u tých, ktorí neprogredovali po 1. línii chemoterapie na báze platiny. Predbežné výsledky ukázali lepšie prežívanie bez progresie v prospech olaparibu (medián 7.4 vs. 3.8 mesiacov) [10]. V súčasnosti sú predmetom klinických štúdií viaceré PARP inhibítory.

Pacient v našej kazuistike dosiahol kompletnú remisiu na prvolíniový režim. Genetické vyšetrenie však ukázalo zárodočnú mutáciu v dvoch tumor supresorových génoch, zohrávajúcich úlohu v oprave poškodenej DNA, čo sa mohlo spolupodieľať na dosiahnutí výbornej odpovede na chemoterapiu.

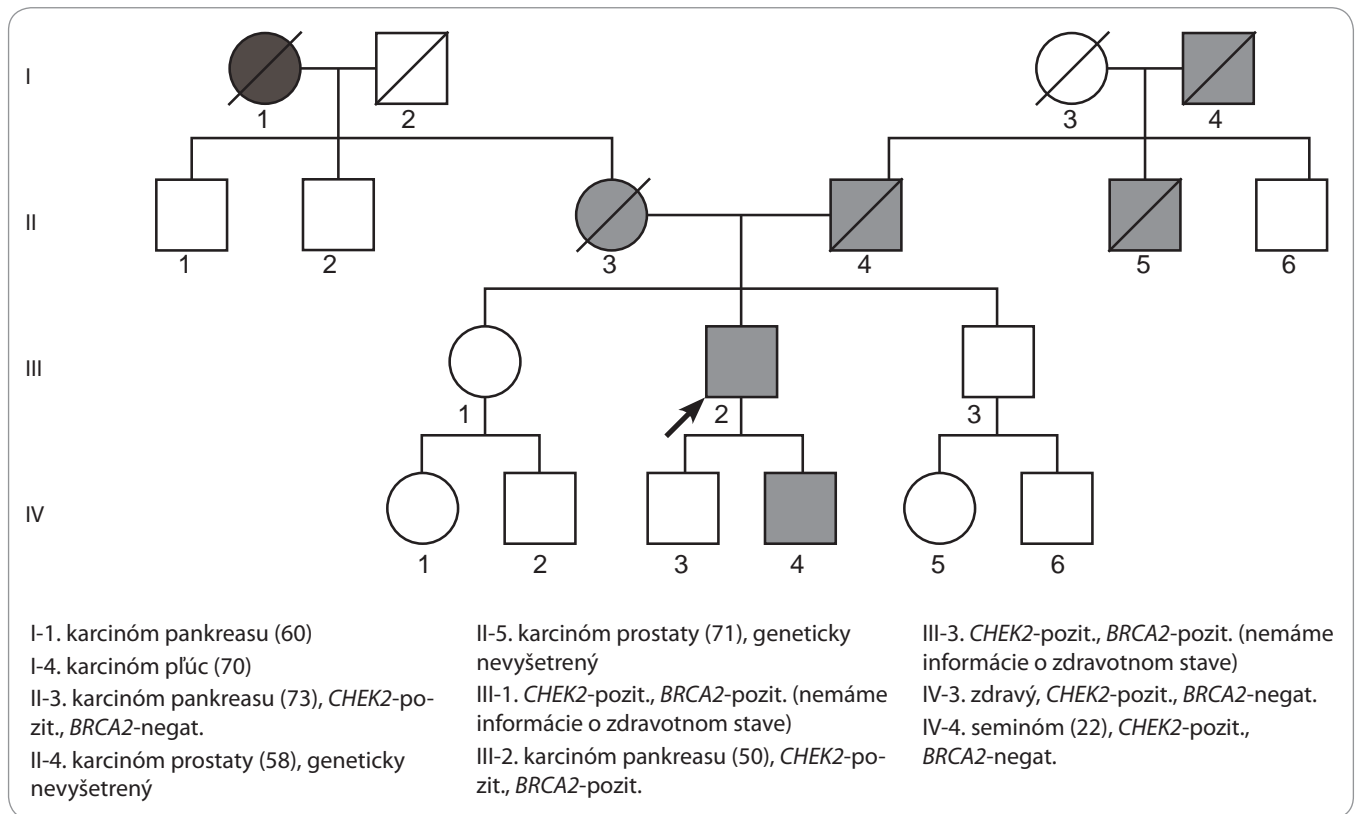
Heterozygotné zárodočné mutácie génu *BRCA2* sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku malignít prsníka, ovárií, prostaty a pankreasu. Uvedený variant v géne *BRCA2* nebol doteraz v literatúre popísaný, vzhľadom na svoju pozíciu, charakter a bioinformatickú analýzu však



Obr. 4. Vývoj onkomarkera Ca 19-9 v období od diagnostiky ochorenia až po poslednú kontrolu v auguste 2019.

ide pravdepodobne o kauzálnu zmenu, ktorá ovplyvňuje zostih na úrovni RNA a vedie k vzniku aberantného proteínu.

Zárodočné mutácie génu *CHEK2* sa spájajú so zvýšeným rizikom vzniku malignít prsníka, prostaty, hrubého čreva



Obr. 5. Rodokmeň pacienta.

a semenníkov [11]. Predpokladá sa, že spektrum *CHEK2*-asociovaných malignít je širšie a môže potenciálne zahŕňať aj karcinóm pankreasu, jednoznačne to však doteraz nebolo potvrdené [12,13].

### Záver

Podľa našich vedomostí ide o prvý popísaný prípad pacienta s metastatickým karcinómom pankreasu asociovaným s dvojitou heterozygotnou zárodočnou mutáciou génov *BRCA2* a *CHEK2*, ktorý dosiahol kompletnú remisiu ochorenia prvólíniou chemoterapiou. Tento prípad pacienta ukazuje, že napriek infaustnej povahe karcinómu pankreasu je remisia možná, aj keď extrémne zriedkavá. Kompletná rádiologická aj biochemická remisia ochorenia u nášho pacienta pretrváva 30 mesiacov po ukončení liečby chemoterapiou. V súčasnosti sa odporúča genetické vyšetrenie u všetkých pacientov s karcinómom pankreasu, nakoľko môže ovplyvniť liečebnú stra-

tégiu, ako aj pomôcť pri identifikácii príbuzných vhodných na skrining tohto ochorenia [7,14].

### Literatúra

1. Hlodáková V, Safaei Diba C. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. Bratislava: Vydavateľstvo NCZI 2018.
2. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018; 24(43): 4846–4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
3. Kašperová B, Jurišová S, Macúch J et al. Undifferentiated carcinoma of the pancreas – a case report. *Klin Onkol* 2018; 31(6): 453–456. doi: 10.14735/amko2018453.
4. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817–1825. doi: 10.1056/nejmoa1011923.
5. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 23–29. doi: 10.1200/jco.2012.44.4869.
6. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369(18): 1691–1703. doi: 10.1056/nejmoa1304369.
7. NCCN Clinical practice guidelines in oncology – pancreatic adenocarcinoma, [online]. Available from:

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf).

8. Sonnenblick A, Kadouri L, Appelbaum Liat et al. Complete remission in BRCA2 mutation carrier with metastatic pancreatic adenocarcinoma, treated with cisplatin based therapy. *Cancer Biol Ther* 2011; 12(3): 165–168. doi: 10.4161/cbt.12.3.16292.
9. Navarro EB, López EV, Quijano Y et al. Impact of BRCA1/2 gene mutations on survival of patients with pancreatic cancer: a case-series analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2019; 23(2): 200–205. doi: 10.14701/ahbps.2019.23.2.200.
10. Golan T, Hammel P, Reni M et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(4): 317–327. doi: 10.1056/nejmoa1903387.
11. Aldubayan SH, Pyle L, Gamulin M et al. Association of inherited pathogenic variants in checkpoint kinase 2 (*CHEK2*) with susceptibility to testicular germ cell tumors. *JAMA Oncol* 2019; 5(4): 514–522. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6477.
12. Bartsch DK, Krysewski K, Sina-Frey M et al. Low frequency of *CHEK2* mutations in familial pancreatic cancer. *Fam Cancer* 2006; 5(4): 305–308. doi: 10.1007/s10689-006-7850-4.
13. Young EL, Thompson BA, Neklason DW et al. Pancreatic cancer as a sentinel for hereditary cancer predisposition. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 697. doi: 10.1186/s12885-018-4573-5.
14. Pilarski R. The role of BRCA testing in hereditary pancreatic and prostate cancer families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019; 39: 79–86. doi: 10.1200/EDBK\_238977.

Spoločnosť Merck Sharp & Dohme s.r.o. podpořila publikáciu tohto čísla časopisu *Klinická onkologie*.



# Dlouhodobý efekt erlotinibu u pacienta s nemalobuněčným karcinomem plic ve 3. linii protinádorové léčby – kazuistika

## Long-Term Effect of Erlotinib Therapy in the Third Line of Anticancer Treatment in a Patient with Non-Small-Cell Lung Cancer – a Case Report

Šťastná N., Jakubíková L., Brat K.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

### Souhrn

**Východiska:** Maligní tumory trachey, plic a bronchů jsou druhým nejčastějším typem novotvarů v České republice. Přibližně tři čtvrtiny případů jsou diagnostikovány v pokročilém stadiu (IIIB–IV) a ve skupině onkologických onemocnění jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí. Určité zlepšení prognostického výhledu přináší cílená onkologická léčba. Tyrozinkinázové inhibitory 1. a 2. generace (gefitinib, erlotinib, afatinib) jsou v České republice indikovány v 1. linii protinádorové léčby u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem ve stadiu lokálně pokročilém a metastazujícím, s prokázanými aktivačními mutacemi genu pro receptor epidermálního růstového faktoru. Erlotinib je navíc indikován k léčbě ve 2. a 3. linii protinádorové léčby, po zdokumentovaném selhání předchozí chemoterapie. **Případ:** Prezentujeme kazuistiku 70letého pacienta s adenokarcinomem plic a senzitivní mutací v exonu 19 genu pro receptor epidermálního růstového faktoru, v klinickém stadiu IV (dle 7. vydání TNM klasifikace), která demonstruje dlouhodobou stabilizaci nádoru u pacientů na terapii erlotinibem po selhání léčby gefitinibem v 1. linii léčby a chemoterapie (karboplatina-bevacizumab-paklitaxel) ve 2. linii. Stabilizace onemocnění při léčbě erlotinibem trvá již 48 měsíců i přesto, že pro nežádoucí účinky (vyrážka na obličeji) byla dávka erlotinibu snížena na 100 mg/den. **Závěr:** Zatímco účinnost gefitinibu v této kazuistice byla srovnatelná s výsledky klinických hodnocení, tak z užívání erlotinibu pacient profituje již zhruba v 5násobném časovém intervalu, než je doba do progresu pozorovaná v klinických studiích. Zajímavý je i značný rozdíl v účinku těchto dvou tyrozinkinázových inhibitorů, které doposud v klinických hodnoceních vykazovaly srovnatelnou účinnost.

### Klíčová slova

adenokarcinom plic – cílená léčba – erlotinib – gefitinib – tyrozinkinázové inhibitory

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. Nela Šťastná

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy  
FN Brno

Jihlavská 20

Brno 625 00

e-mail: stastna.nela@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 10. 2019

Přijato/Accepted: 15. 1. 2020

doi: 10.14735/amko2020226

## Summary

**Background:** Malignant tumours of the trachea, the lungs, and the bronchus are the second most common type of tumour in the Czech Republic. Approximately three-quarters of cases are diagnosed in an advanced stage (IIIB–IV) and are one of the most common causes of death in all cancer groups. Targeted therapy brings a certain level of the improvement of prognostic outlook. In the Czech Republic, 1st and 2nd generation of tyrosine kinase inhibitors (gefitinib, erlotinib, afatinib) are indicated in the first-line anticancer treatment in non-small-cell lung cancer in locally advanced and metastatic stage, with proved activating mutation status of the epidermal growth factor receptor. Erlotinib is also indicated for use in the second or third line of anticancer treatment after a documented failure of previous chemotherapy. **Case:** A 70-year-old patient with lung adenocarcinoma, sensitive mutation in exon 19 of epidermal growth factor receptor gene, clinical-stage IV (according to the 7th edition of TNM classification), demonstrating long-term stable disease on erlotinib treatment after first-line gefitinib failure and second-line carboplatin-bevacizumab-paclitaxel combination chemotherapy failure. The disease treated with erlotinib has been stable for 48 months, although the dose has been reduced to 100 mg per day due to side effects (rash). **Conclusion:** While the efficacy of a gefitinib treatment in this case report was comparable to clinical trials results, the progression interval in this particular patient when treated with erlotinib is about 5 times longer compared to the progression observed in clinical trials. Another interesting fact is also a significant difference in the effect of these two tyrosine kinase inhibitors, which have shown comparable efficacy in clinical trials.

## Key words

adenocarcinoma of lung – targeted therapy – erlotinib – gefitinib – tyrosine kinase inhibitors

## Úvod

Maligní tumory plic jsou jedny z nejčastějších typů zhoubných nádorů v dospělé populaci. Ve vyspělých zemích jsou podle International Agency for Research on Cancer v roce 2018 nádory plic, bronchů a trachey nejčastější příčinou úmrtí ze všech nádorových onemocnění [1]. Relativní 5leté přežití těchto typů nádorů se pohybuje pod 10 % [2]. Dle statistik Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR za rok 2017 byla incidence všech typů karcinomů plic a bronchů

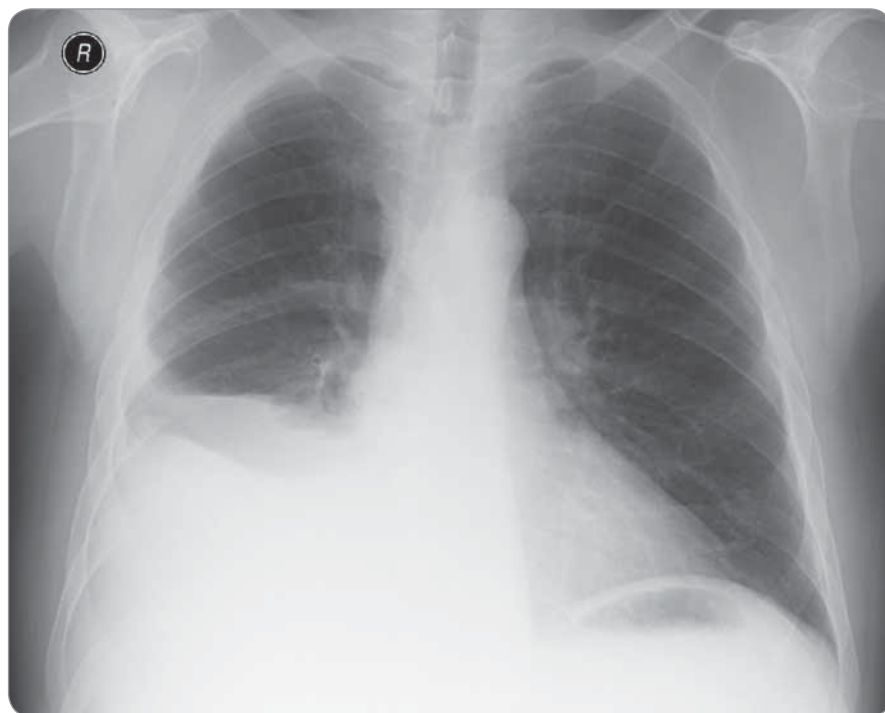
62,3/100 000 obyvatel, mortalita byla 53,2/100 000. Tyto hodnoty stagnují v období posledních 10 let [3]. Zatímco u mužů má incidence tendenci k poklesu, u ženského pohlaví v čase výrazně roste. Incidence karcinomu plic v ČR je 13. nejvyšší na celém světě [3].

Histologicky jsou bronchogenní nádory nejčastěji epiteliálního původu (karcinomy). Pro jejich biologicky odlišné vlastnosti je zásadní dělení na nádory malobuněčné (small-cell lung cancer – SCLC; 20–25 %) a nemalobu-

něčné (non-small-cell lung cancer – NSCLC; 75–80 %). NSCLC obecně roste pomaleji, metastazují později, ale také jsou rezistentnější k chemoterapii a radioterapii.

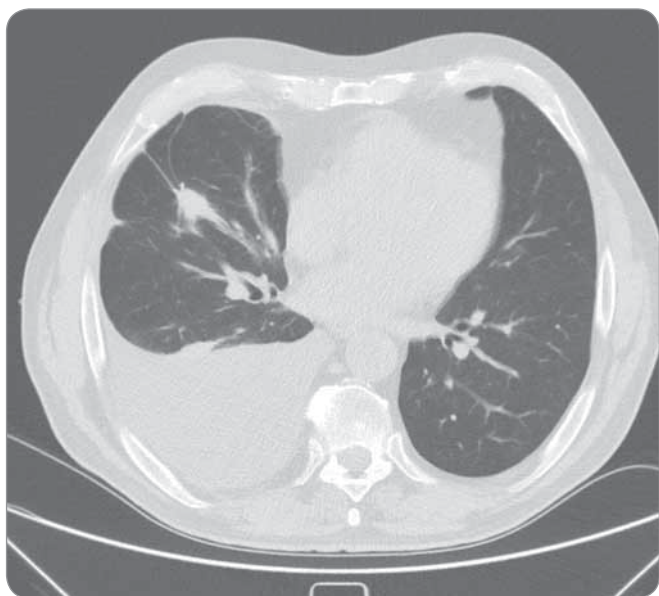
Do cílené léčby (biologická léčba) NSCLC spadají monoklonální protilátky a inhibitory tyrozinkináz (tyrosine kinase inhibitors – TKI). TKI jsou malé molekuly, které se vážou na intracelulární tyrozinkinázovou doménu receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR). Tím zabráňují přenosu signálu, který je zodpovědný za regulaci buněčné proliferace, diferenciace a apoptózy. EGFR se vyskytuje na povrchu respiračního epitelu, epiteliálních buněk kůže a sliznice zažívacího traktu, z čehož vyplývají možné nežádoucí účinky (exantém a průjemy). Za zvýšenou aktivaci EGFR jsou zodpovědné tzv. aktivační mutace v genu pro EGFR (nejčastěji delece v exonu 19 a inserce *L858R* v exonu 21). Na léčbu TKI může vznikat rezistence, za kterou je nejčastěji zodpovědná získaná mutace *T790M* v exonu 20. Mutace v genech pro EGFR jsou častější v asijské populaci pacientů s NSCLC, u žen, nekuřáků a u pacientů s adenokarcinomem [4].

Znalost mutačního stavu EGFR je v dnešní době stěžejní pro zahájení adekvátní léčby 1. linie u pacientů s histologickým typem adenokarcinomu, velkobuněčného karcinomu a nespecifikovaného typu. Pokud je prokázána přítomnost aktivační mutace genu pro EGFR, je indikována léčba TKI v 1. linii

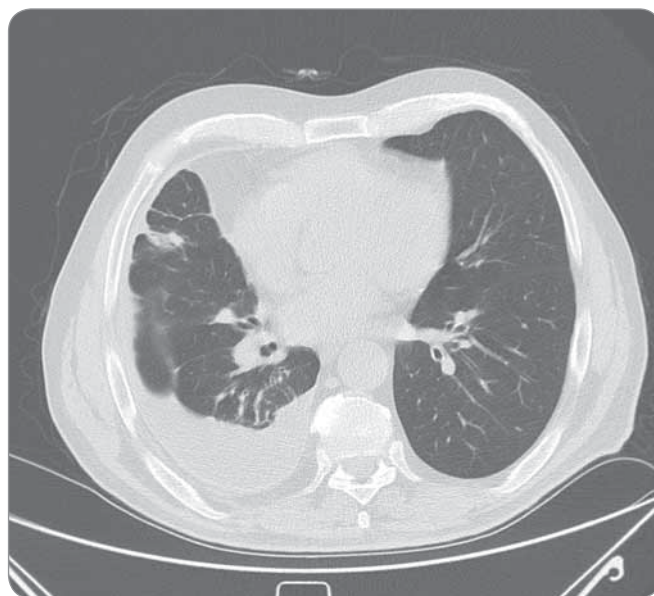


Obr. 1. Vstupní skiagram hrudníku před zahájením léčby.





Obr. 2. CT hrudníku po selhání 2. linie léčby s velikostí progresí tumoru, lymfatických uzlin i množství pleurálního výpotku.



Obr. 3. CT hrudníku po 4 letech trvání léčby erlotinibem, bez progresí velikosti tumorózní infiltrace a bez nových metastatických ložisek.

protinádorové léčby. Jejich současné podávání s chemoterapií není indikováno. Pokud u pacientů dojde k progresi onemocnění, je při prokázání mutace *T790M* možno podávat preparát osimertinib. Erlotinib lze též podávat ve 2. a vyšší linii u pacientů s pokročilým NSCLC po selhání předchozí terapie. Základem chemoterapie u pacientů bez aktivačních mutací je platinový derivát v kombinaci s cytostatikem 3. generace – vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, pemetrexed.

### Kazuistika

Sedmdesátiletý muž, celoživotní nekuřák, s dosud němou plicní anamnézou a bez interních komorbidit byl došetřován pro náhodný nález pravostranného fluidothoraxu (obr. 1). Dušnost pacient pozoroval pouze při větší fyzické námaze. Na našem pracovišti byla v září 2014 2x provedena pleurální punkce bakteriálně sterilní tekutiny, biochemicky charakteru exsudátu. Cytologicky byly prokázány buňky adenokarcinomu s aktivační mutací v genu pro EGFR v exonu 19. Dle vyšetření výpočetní tomografií (computed tomography – CT) hrudníku byl popsán cárovitý tumor nepravidelného tvaru v segmentech 7, 9 a 10 pravé plíce s vícečetnými kalcifikacemi a lymfadenopatií v oblasti pravého plicního hilu.

Dále byl přítomen masivní pravostranný fluidothorax a ložisko pravé nadledviny nejasné biologické povahy. Nález byl zhodnocen jako nádorové postižení – adenokarcinom dolního laloku pravé plíce s maligním pleurálním výpotkem a suspektní metastázou v pravé nadledvině, dle 7. vydání TNM klasifikace T3N1M1a, klinické stadium IV. Bronchoskopicky nebyl prokázán žádný patologický endobronchiální nález. Sérové hladiny nádorových markerů byly v normě. Performance status pacienta byl 0, proto byla v listopadu 2014 zahájena 1. linie protinádorové léčby gefitinibem v dávce 250 mg/den. Léčba byla komplikována exantémem obličeje nízkého stupně závažnosti. Na kontrolním CT hrudníku za 6 měsíců od zahájení léčby byla popsána jednoznačná progresí velikosti nádorové infiltrace pravé plíce a také progresí velikosti ložiska pravé nadledviny. V květnu 2015 proto byla zahájena léčba 2. linie protinádorové léčby v kombinaci karboplatina AUC5 (425 mg intravenózně (i. v.)) + bevacizumab 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti (600 mg i. v.) + paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (330 mg i. v.). Performance status pacienta byl i nadále 0. Po čtyřech cyklech chemoterapie však byla na kontrolním CT hrudníku popsána opětovná progresí fluidothoraxu, velikosti nádorové infiltrace a lymfatických

uzlin (obr. 2). Byly odebrány biologické vzorky, přítomnost rezistentní mutace *T790M* ale nebyla prokázána. V září 2015 proto byla zahájena terapie erlotinibem v dávce 150 mg/den. Pro pustulózní exantém obličeje stupně 3 byla dávka erlotinibu snížena na 100 mg/den, po 5 měsících byla vyrážka již pouze stupně 1 a po 1 roce užívání byl nemocný kompletně bez vyrážky či jiných nežádoucích účinků. Průběžná kontrolní CT hrudníku prokazují trvalý efekt léčby charakteru stabilní nemoci (obr. 3), proto bylo pokračováno ve stejné terapii. V září 2019 (po 4 letech léčby erlotinibem) je pacient nadále v dobré kondici a léčbu toleruje velmi dobře.

### Diskuze

Gefitinib byl prvním lékem schváleným Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických k léčbě NSCLC ze skupiny TKI [5]. Schválen byl na základě asijské studie IPASS, kde byla účinnost přípravku srovnávána s chemoterapií v kombinaci karboplatina/paklitaxel [6]. Dvanáctiměsíčního období doby do progresí (progression-free survival – PFS) ve skupině dosáhlo 24,9 % pacientů, ve skupině s chemoterapií pouze 6,7 % [6]. Při rozdělení pacientů na základě EGFR statusu bylo zjištěno, že z gefitinibu signifikantně profitovala skupina

pacientů s průkazem aktivační mutace genu pro EGFR, co se PFS a objektivní léčebné odpovědi (objective response rate – ORR) týče (ORR 71,2 vs. 47,3 %) [6].

Naproti tomu ve studii EURTAC [7] byl prokázán léčebný přínos erlotinibu ve všech skupinách pacientů s adenokarcinomem, bez ohledu na jejich mutační status. V této studii provedené výhradně na vzorku evropské populace byl srovnáván efekt erlotinibu se standardní chemoterapií s platinovým dubletem (cisplatina/docetaxel nebo gemcitabin, event. karboplatina) v 1. linii protinádorové léčby. Primárním endpointem studie byla rovněž PFS. V rameni s erlotinibem bylo dosaženo mediánu 9,7 měsíce, v rameni s chemoterapií pouze 5,2 měsíce (HR 0,37;  $p < 0,0001$ ).

Tyto studie prokazovaly účinnost TKI vůči cytostatickým režimům. Méně studií se však zabývalo srovnáváním jednotlivých TKI mezi sebou. Jednou z nich byla korejská studie z roku 2014 porovnávající účinnost terapie gefitinibem v dávce 250 mg/den a erlotinibem v dávce 150 mg/den v 1. linii léčby u 242 EGFR pozitivních pacientů s NSCLC [8]. Ve studii byla pozorována srovnatelná léčebná odpověď jak pro gefitinib i erlotinib (ORR 76,9 vs. 74,4 %;  $p = 0,575$ ), tak pro PFS (medián 11,7 vs. 9,6 měsíce;  $p = 0,056$ ). Při rozdělení pacientů podle linie léčby rovněž nebyly zjištěny signifikantní rozdíly. V 1. linii léčby gefitinibu vs. erlotinibu byla délka PFS 11,7 vs. 14,5 měsíce ( $p = 0,507$ ), celkové přežití (overall survival – OS) v případě gefiti-

nibu bylo 24,5 měsíce, OS skupiny s erlotinibem nebyl v době ukončení studie dosažen. V 2. nebo vyšší linii léčby byl PFS 13,1 měsíce pro gefitinib, 10,1 měsíce pro erlotinib ( $p = 0,082$ ). Statisticky nevýznamný rozdíl délky PFS prokázal srovnatelnou klinickou účinnost gefitinibu a erlotinibu.

Rozdílný výsledek nepřinesla ani recentní studie kolektivu Yang et al z roku 2017 provedená na srovnatelné kohortě nemocných [9]. TKI (gefitinib 250 mg/den vs. erlotinib 150 mg/den) pouze v 1. linii léčby prokázal medián PFS 10,4 vs. 13,0 měsíce. Obdobně statisticky nesignifikantní byl OS rozdíl 20,1 vs. 22,9 měsíce a taktéž ORR. Signifikantní rozdíl byl však nalezen v podskupině s mutací v exonu 19, kde ORR dosáhlo 62,2 vs. 43,5 % ( $p = 0,003$ ) ve srovnání s mutací v exonu 21 u pacientů léčených gefitinibem či erlotinibem.

Porovnání účinku zmíněných dvou zástupců TKI v 2. linii po selhání chemoterapie hodnotila další korejská studie kolektivu Kim et al [4]. Výsledky byly opět statisticky nesignifikantní, tentokrát však lehce favorizovaly gefitinib (ORR 47,9 vs. 39,6 %;  $p = 0,269$ ; PFS 4,9 vs. 3,1 měsíce;  $p = 0,336$ ). Výraznější léčebné odpovědi pacienti v obou ramenech dosáhli v případě, kdy se u nich vyskytla vyrážka, ve srovnání s pacienty bez exantému (ORR 55,4 vs. 19,4 %;  $p < 0,005$ ).

## Závěr

Ve studiích srovnávajících účinnost jednotlivých TKI 1. generace u pacientů

s EGFR pozitivní mutací nebyla prokázána superiorita gefitinibu vůči erlotinibu. V popsané kazuistice však délka PFS onemocnění trvá již 48 měsíců při léčbě erlotinibem, a to i navzdory tomu, že pro nežádoucí účinky exantému byla dávka snížena na 100 mg/den.

## Literatura

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Novotvary 2016 ČR. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
3. Incidence a mortalita – vývoj v čase. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
4. Kim ST, Uhm JE, Lee J et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2012; 75(1): 82–88. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.05.022.
5. Cohen MH. FDA drug approval summary: Gefitinib (ZD1839) (Iressa(R)) tablets. *Oncologist* 2003; 8(4): 303–306. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0257.
6. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947–957. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC). A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
8. Lim SH, Lee JY, Sun JM et al. Comparison of clinical outcomes following gefitinib and erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer patients harboring an epidermal growth factor receptor mutation in either exon 19 or 21. *J Thorac Oncol* 2014; 9(4): 506–511. doi: 10.1097/JTO.0000000000000095.
9. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer* 2017; 116(5): 568–574. doi: 10.1038/bjc.2016.456.

# Aktuality z odborného tisku

## Long-Term Risk of Colorectal Cancer and Related Deaths after a Colonoscopy with Normal Findings

Lee JK, Jensen CD, Levin TR et al.

*JAMA Intern Med* 2019; 179(2): 153–160. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5565.



Tato retrospektivní kohortová studie se zabývala nejuhodnějším intervalem screeningové kolonoskopie po první negativní kolonoskopii. Celkem byla do analýzy zahrnuta skupina s celkovým počtem pacientů ve věku 50–75 let, kteří v období mezi 1. 1. 1998 a 31. 12. 2015 absolvovali screeningovou kolonoskopii. Z těchto 1 251 318 pacientů bylo 613 692 mužů (49,0 %); průměrný věk byl 55,6 ( $\pm$  7,0) let. V průběhu více než 12letého období sledování měli účastníci s negativním kolonoskopickým výsledkem ve srovnání s netestovanými účastníky snížené riziko kolorektálního karcinomu a souvisejících úmrtí; ačkoli snížení rizika bylo oslabeno s rostoucími roky sledování, bylo o 46 % nižší pro vznik karcinomu tlustého střeva a konečníku (poměr rizik 0,54; 95% CI 0,31–0,94) a o 88 % nižší pro úmrtí na tuto malignitu (poměr rizik 0,12; 95% CI 0,02–0,82). Negativní výsledek kolonoskopie u pacientů s průměrným rizikem byl ve srovnání s pacienty bez screeningu spojen s nižším rizikem vzniku kolorektálního karcinomu a úmrtí na něj po více než 12 let po vyšetření; současný doporučený desetiletý interval po negativní kolonoskopii se zdá být tedy zcela adekvátní.

## An Occult HPV-Driven Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Discovered Through a Saliva Test

Tang KD, Vasani S, Taheri T et al.

*Front Oncol* 2020; 10: 408. doi: 10.3389/fonc.2020.00408.



Orofaryngeální karcinom způsobený lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) je rostoucím celosvětovým problémem. Jeho časná diagnostika je velmi obtížná, maligní léze jsou malé a často se nacházejí v obtížně přístupných oblastech (jako jsou krypty mandlí nebo kořen jazyka). Na rozdíl od karcinomu děložního čípku neexistuje pro HPV-pozitivní orofaryngeální karcinom standardní screeningový program. HPV DNA z těchto nádorů se však může objevovat přímo ve slinách; toho lze využít jako biomarkeru pro včasnou diagnostiku. Tato analýza byla primárně zaměřena na hodnocení prevalence HPV-16 DNA u celkem 650 zdravých jedinců bez známek nádorového onemocnění. Vedlejším výsledkem výzkumu však byl záchyt 3 pacientů s přetrvávající orální HPV-16 DNA infekcí zjištěnou ve slinách. Těmto pacientům byla nabídnuta konzultace lékaře-specialisty, který u jednoho z nich odhalil počínající karcinom tonzily ve velmi časném stádiu. V této studii byl vůbec první klinicky okultní orofaryngeální karcinom u asymptomatického pacienta objeven pomocí DNA testu ze slin.

## Feasibility of Blood Testing Combined with PET-CT to Screen for Cancer and Guide Intervention

Lennon AM, Buchanan AH, Kinde I et al.

*Science* 2020; eabb9601. doi: 10.1126/science.abb9601.



Včasná detekce nádorového onemocnění vede k vyšší úspěšnosti onkologické léčby. Proveditelnost a bezpečnost včasné detekce malignity pomocí tekuté biopsie a PET-CT se zabývala prospektivní intervenční studie, které se účastnilo 10 006 žen bez předchozího nádorového onemocnění. V rámci analýzy byla hodnocena tekutá biopsie spojená se zobrazením pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s výpočetní tomografií – PET-CT. Vyhodnocován byl krevní test, který identifikuje specifické alterace volné cirkulující DNA (cfDNA) a proteinových tumor markerů. Když byl počáteční krevní test ženy abnormální, byl proveden druhý potvrzovací test. Po potvrzených testech následovalo provedení PET-CT s kontrastem, ve snaze diagnostikovat lokalitu možné malignity. Testy při tekuté biopsii byly pozitivní u 1,4 % účastnic; 0,7 % z nich mělo pozitivní PET-CT a 0,3 % mělo pak zhoubný nádor prokázaný histologicky. Ze všech 96 zhoubných nádorů bylo 26 nejprve detekováno tekutou biopsií a 24 bylo nejprve detekováno standardním screeningem; 46 pak bylo detekováno v reakci na symptomy pacientek. Pozitivní nález z tekuté biopsie byl nezávisle potvrzen diagnostickým PET-CT, která také lokalizovala případnou malignitu. 1,0 % účastníků podstoupilo

zobrazení PET-CT na základě falešně pozitivních krevních testů a 0,22 % podstoupilo invazivní diagnostické vyšetření, které bylo negativní. Závěrem autoři uvádějí, že tekutá biopsie kombinovaná s PET-CT může být do budoucna bezpečně začleněna do běžné klinické péče.

### **Predictors of Long-Term Cancer-Related Distress among Female BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers without a Cancer Diagnosis: An International Analysis**

**Metcalfe KA, Price MA, Mansfield C et al.**

*Br J Cancer* 2020. doi: 10.1038/s41416-020-0861-3.



Ženy s mutací BRCA1 nebo BRCA2 mají vysoké celoživotní riziko rozvoje karcinomu prsu a vaječníků. V této studii se autoři snažili odhadnout výskyt úzkosti související s malignitou a identifikovat prediktory úzkosti ve vzorku žen s mutací BRCA. Do analýzy byly zařazeny ženy s mutací BRCA1 nebo BRCA2 a bez předchozí diagnózy zhoubného nádoru. Medián věku mezi 576 respondentkami byl 40,8 let. V průměru 4,9 roku po pozitivním výsledku genetického testu hlásilo 16,3 % žen střední až těžkou úzkost související s malignitou. Ženy, které podstoupily operaci prsu a vaječníků snižující riziko, měly menší pravděpodobnost střední nebo těžké úzkosti související s malignitou ve srovnání s ostatními ženami (22,0 % oproti 11,4 %;  $p = 0,007$ ). Přibližně 16 % žen s mutací BRCA1 nebo BRCA2 pociťuje hladinu stresu srovnatelnou s těmi, které mají diagnózu karcinomu. Tato hladina byla nižší u žen, které podstoupily profylaktickou operaci snižující riziko.

### **Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure with Improved Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis**

**He Y, Guo X, May BH et al.**

*JAMA Oncol* 2019; 6(2): 271–278. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5233.



Výzkum akupunktury a akupresury a jejich aplikace v léčbě nádorové bolesti je v současné době velmi aktuální, výsledky jsou však zatím nekonzistentní. Cílem této analýzy bylo posoudit existující randomizované klinické studie (randomized clinical trial – RCT) z hlediska důkazu asociace akupunktury a akupresury se snížením nádorové bolesti. Byly prohledány 3 databáze v anglickém jazyce (PubMed, Embase a CINAHL) a 4 biomedicínské databáze v čínském jazyce. Zahrnuty byly randomizované klinické studie, které porovnávaly akupunkturu a akupresuru s kontrolou, analgetickou terapií nebo standardní péčí. Do systematického přehledu bylo zařazeno celkem 17 RCT (s 1111 pacienty) a do metaanalýzy byly použity údaje ze 14 RCT (s 920 pacienty). Skutečná akupunktura (ve srovnání s falešnou akupunkturou) byla spojena se sníženou intenzitou bolesti (průměrný rozdíl) (MD =  $-1,38$  bodů; 95% CI 2,13 až  $-0,64$  bodů;  $I^2 = 81$  %). Příznivé spojení bylo také pozorováno, když byla akupunktura a akupresura kombinována s analgetickou terapií v 6 RCT pro snížení intenzity bolesti (MD =  $-1,44$  bodů; 95% CI  $-1,98$  až  $-0,89$ ;  $I^2 = 92$  %) a ve 2 RCT pro snížení dávky opioidu (MD =  $-30,00$  mg morfinu ekvivalentní denní dávka; 95% CI  $-37,5$  až  $-22,5$  mg). V tomto systematickém přezkumu a metaanalýze bylo zjištěno, že akupunktura a/nebo akupresura byla významně spojena se snížením nádorové bolesti a sníženým použitím analgetik; heterogenita však byla vysoká. Toto zjištění naznačuje, že jsou zapotřebí přísnější studie k identifikaci spojení akupunktury a akupresury se specifickými typy nádorové bolesti.



## Predstavujeme nové knihy

# J. Kaušitz, D. Ondruš a kol.: Špeciálna onkológia

1. vyd. Bratislava: Solen 2020, 712 s. ISBN 978-80-89858-18-7

Zdravotnícke vydavateľstvo Solen v knižnej edícii Meduca (Medical education) reaguje na potreby pregraduálneho a postgraduálneho celoživotného vzdelávania lekárov a zdravotníckych pracovníkov vydávaním cielených knižných publikácií. Lekárskej verejnosti sú známe reprezentatívne vysokoškolské učebnice či monografie s onkologickou problematikou Nádorové markery, Karcinóm penisu, a samozrejme Všeobecná onkológia, na ktorú nadväzuje Špeciálna onkológia rovnakých editorov a hlavných autorov.

Onkológia je jedným z medicínskych odborov, ktoré sa rýchlo vyvíjajú, kde pribúdajú nové zásadné poznatky, ktoré sa pozitívne premietajú do prevencie, diagnostiky aj liečby pacientov s onkologickým ochorením a ktoré zásadným spôsobom menia pohľad na mnohé onkologické ochorenia. Editori a celý tím renomovaných slovenských špecialistov v jednotlivých medicínskych odboroch sa zamerali na epidemiológiu, etiológiu, patologickú fyziológiu, princípy diagnostiky a liečby malígnych ochorení zoradených podľa najnovšej medzinárodnej klasifikácie onkologických ochorení. V textoch sa premietajú praktické klinické skúsenosti spoluautorov získané z každodennej praxe.

Aj na tomto mieste nám nedá, aby sme nepripomenuli priekopnícke dielo prof. Jurgu et al Klinická a radiačná onkológia (1. a 2. diel, 2010), ktorý nás minulý rok navždy opustil. Považujem za mimoriadne záslužné, že zostavovatelia Všeobecnej a Špeciálnej onkológie prijali náročnú a pre onkológiu dôležitú výzvu a pokračujú v edícii, ktorá zásadným spôsobom dvíha onkológiu ako vedný a klinický odbor.

Predkladaná publikácia je venovaná 100. výročiu založenia Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Brati-

slave a 25. výročiu zriadenia Národného onkologického ústavu – Nemocnice s poliklinikou sv. Alžbety, neskoršieho Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave. Dielo napĺňa odkaz zakladateľov univerzity vzdelávať, vychovávať a priňašať a rozvíjať najnovšie poznatky v medicíne na prospech medicíny, pacientov i spoločnosti. Mimoriadne ocenenie si zaslúži aj kultivovaný jazykový prejav autorov, osobitne v spojení s vysoko odbornou terminológiou. Oceňujeme aj množstvo farebných obrázkov, prehľadových tabuliek a schém (väčšinou z vlastných archívov), ktoré sú na prospech prezentácie náročnej problematiky. Nedá však nepovedať, že v takejto knihe je vždy prínosom podrobný vecný index, ktorý možno používať na cielené vyhľadávanie a ktorý uľahčuje orientáciu v rozsiahlom diele.

V prezentovanom diele sa v 14 kapitolách stretne s problematikou zhubných nádorov hlavy a krku (odb. garant K. Gočárová), zhubnými nádormi tráviaceho systému (odb. garant Š. Durdík), zhubnými nádormi dýchacieho systému a vnútrohruďníkových orgánov (odb. garant M. Šándorová), zhubnými nádormi kostí a pohybového aparátu (odb. garant E. Bolješiková), zhubnými nádormi hematopoetického a retikuloendotelového tkaniva (odb. garant S. Špánik), zhubnými nádormi kože (odb. garant M. Sabol), zhubnými nádormi prsníka (V. Bella), zhubnými nádormi ženských pohlavných orgánov (odb. garant L. Masák), zhubnými nádormi mužských pohlavných orgánov (odb. garant D. Ondruš), zhubnými nádormi uropoetického systému (odb. garant D. Ondruš), zhubnými nádormi oka, mozgu a iných častí CNS (odb. garant M. Chorváth), nádormi endokrinných žliaz (odb. garant J. Podoba), nádorovými ochoreniami detského veku

**Knižná novinka**



**Špeciálna ONKOLÓGIA**  
Juraj Kaušitz, Dalibor Ondruš a kolektív

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

Cena Literárneho fondu za vedeckú a odbornú literatúru v r. 2019



**Všeobecná ONKOLÓGIA**  
Dalibor Ondruš a kolektív

Špeciálna onkológia predstavuje komplexný pohľad na najčastejšie malignity priradené 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 Fínek, Ph.D., MBA  
prof. MUDr. Michal Moga, DrSc.

Páket strán: 712

**Špeciálna ponuka**

 <b>Špeciálna onkológia</b> Cena: 55 €	 <b>Špeciálna onkológia a Všeobecná onkológia</b> Cena: 70 €	 <b>Špeciálna onkológia, Všeobecná onkológia a Nádorové markery</b> Cena: 80 €	 <b>Špeciálna onkológia, Všeobecná onkológia a Nádorové markery</b> Cena: 80 €
---	---	---	---

Objednávka v SR: v-malom na predajne@solendk.sk, mob. 0903 560 060, 0911 345 595

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

(odb. garant A. Kolenová) a nádormi neznámeho primárneho ložiska (odb. garant S. Špánik).

Všetky kapitoly sú pripravené podľa modernej osnovy, ktorá obsahuje posledné dostupné epidemiologické údaje, časové trendy vývoja štandardizovanej incidencie, mortality, včítane ich predikcie. Autori sa venujú klinickému obrazu, patológii, používajú najnovšie klasifikácie a typizácie zhubných nádorov. V časti diagnostika, klasifikácia a diferenciálna diagnostika sú uvedené nielen klasické postupy, ale aj odporúčania, ktoré šetria pacienta a navádzajú lekára na osvedčené diagnostické a liečebné algoritmy. Pri liečbe autori postupujú cielene od plánovania liečby a prípravy pacienta cez chirurgickú liečbu, rádioterapiu, chemoterapiu a inú systémovú liečbu. Autori v závere každej kapitoly vždy pripomínajú význam sledovania pacienta, prevenciu a kontroly. Pri rôznych druhoch onkologického ochorenia sa vždy prístup líši podľa druhu ochorenia, pričom autori uvá-



dzajú prognostické faktory a vyznačujú úspešnosť liečby.

Autori nadviazali na Všeobecnú onkológiu naozaj profesionálnym spôsobom, z diela cítiť jednotný editor-ský zámer, ktorý je dôsledne naplnený všetkými spoluautormi. Dielo pôsobí kompaktné, ucelené, moderne

a verím, že bude cenným zdrojom informácií nielen pre onkológov, ale pre všetkých lekárov, na ktorých sa obracia pacient s prosbou o pomoc. V závere gratulujeme editorom a všetkým autorom, ale aj recenzentom a vydavateľovi k vynikajúcemu dielu. Veríme, že kniha postupne vyjde v opakova-

ných vydaniach a stane sa „medicínskou klasikou“.

*Prof. MUDr. Marián Bernadič, CSc.  
LF UK v Bratislave*

*MUDr. Michal Bernadič, PhD.  
Národný onkologický ústav, Bratislava*

# Terapie trifluridinem/tipiracilem a regorafenibem u pacientů s předléčeným metastatickým kolorektálním karcinomem – zkušenosti z České republiky

## Therapy with Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib in Patients with Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer – Experience from the Czech Republic

Grell P.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně

Na sympoziu Americké společnosti pro klinickou onkologii (American Society of Clinical Oncology – ASCO) zaměřeném na nádory gastrointestinálního traktu konaném v roce 2020 a následně na konferenci PragueONCO jsme prezentovali práci, která u pacientů s refrakterním metastatickým kolorektálním karcinomem (colorectal cancer – CRC) analyzovala různé klinické a laboratorní faktory, které by mohly pomoci s indikací terapie. CRC je celosvětově 4. nejčastější malignitou a 3. nejčastější příčinou úmrtí na onkologická onemocnění [1]. I když počty případů CRC v ČR v posledních letech klesají, pořád je to 2. nejčastější malignita a je zodpovědná za 3. nejvyšší mortalitu [2]. Asi 20 % případů je diagnostikovaných již v klinickém stadiu IV. Díky novým lékům, vč. biologické a cílené terapie, a strategiím, jako metastazektomie a udržovací terapie, se dnes daří prodlužovat život pacientů s metastatickým CRC až o 30 a více měsíců. Více než třetina pacientů s metastatickým CRC je po 2 liniích léčby v dobrém klinickém stavu a jsou schopni absolvovat další léčbu [3]. Trifluridin/tipiracil (TAS-102) a regorafenib jsou indikovány právě u pacientů s refrakterním metastatickým CRC, kteří absolvovali předchozí léčbu oxaliplatinou, irinotekanem, fluo-

ropyrimidiny a event. biologickou léčbu. Nejsou známy faktory, které by se používaly v běžné klinické praxi pro selekci pacientů k jednomu nebo druhému léku, proto jsme se je snažili identifikovat na souboru pacientů ze čtyř českých pracovišť (Masarykův onkologický ústav v Brně, Thomayerova nemocnice v Praze, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Fakultní nemocnice Hradec Králové) [4].

Retrospektivně jsme analyzovali soubor 212 pacientů, kteří absolvovali léčbu TAS-102 a/nebo regorafenibem. Byly analyzovány různé klinické a laboratorní faktory spojené s přežitím bez progresse onemocnění (progression-free survival – PFS) a celkovým přežitím (overall survival – OS). Z našeho souboru absolvovalo 160 pacientů léčbu TAS-102 a 80 pacientů léčbu regorafenibem. Charakteristika pacientů v jednotlivých skupinách byla podobná, nicméně ve třech parametrech se skupiny statisticky lišily – více pacientů ve skupině s regorafenibem mělo čas od diagnózy metastatického onemocnění do zahájení terapie  $\geq 24$  měsíců (76 vs. 64 %), naopak ve skupině s TAS-102 byla linie léčby, ve které byla léčba podávána, nižší (3 vs. 4, průměr 3,5 vs. 3,8) a také byl nižší počet pacientů s postižením  $\geq 3$  orgánů (23 vs. 39 %). Medián sledování pacientů ve stu-

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. Peter Grell, Ph.D.**

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

Obdrženo/Submitted: 2. 4. 2020  
Přijato/Accepted: 9. 4. 20120

doi: 10.14735/amko2020234

dii (follow-up) byl 16,5 měsíce. Medián počtu podaných cyklů léčby byl v obou skupinách stejný – tři. Míra kontroly onemocnění v obou skupinách byla stejná (21 % pro TAS-102 a 20 % pro regorafenib). Medián OS pro TAS-102 byl 10,2 měsíce a pro regorafenib 6,9 měsíce. V pří-

mém srovnání bylo přežití u pacientů s TAS-102 statisticky významně delší (HR 0,71; 95% CI 0,53–0,99;  $p = 0,03$ ). Medián PFS pro TAS-102 byl 3,3 měsíce a pro regorafenib 2,8 měsíce. V přímém srovnání bylo PFS u pacientů s TAS-102 opět statisticky významně delší (HR 0,73; 95% CI 0,54–0,99;  $p = 0,03$ ). Toto přímé srovnání OS i PFS je potřeba brát s rezervou; charakteristiky pacientů v obou skupinách nebyly stejné a jedná se o retrospektivní analýzu na relativně menším souboru pacientů. Dále jsme hodnotili toxicitu terapie v jednotlivých skupinách. Jakákoliv toxicita se vyskytla u 88 % pacientů ve skupině s TAS-102 a u 84 % ve skupině s regorafenibem. Toxicita stupně  $\geq 3$  byla signifikantně častější u pacientů s TAS-102 (41 vs. 28 %), a to zejména z důvodu výskytu neutropenie stupně  $\geq 3$  u 35 % pacientů. U TAS-102 byl dále častější výskyt trombocytopenie (19 vs. 6 %) a nevolnosti (33 vs. 14 %). Naopak ve skupině s regorafenibem byl vyšší výskyt stomatitidy (8 vs. 1 %), syndromu ruka-noha (41 vs. 0 %), vyrážky (16 vs. 0 %) a hypertenze (8 vs. 0 %). Více pacientů s regorafenibem muselo redukovat dávku léku (78 vs. 30 %). Febrilní neutropenie se vyskytla u 2,5 % pacientů ve skupině s TAS-102. Dále jsme hodnotili parametry spojené s delším přežíváním. Faktory spojené s delším OS pro celou skupinu byly: čas od diagnózy metastatického onemocnění do zahájení terapie  $\geq 24$  měsíců (HR 0,49;  $p < 0,001$ ), výkonnostní stav hodnocený na škále ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 vs. 1 (HR 0,65;  $p = 0,007$ ), vstupní hladina leukocytů  $\leq 8 \times 10^9/l$  (HR 0,47;  $p < 0,001$ ), vstupní hodnota C-reaktivního proteinu

(CRP) v normě (HR 0,47;  $p < 0,001$ ), čas od poslední terapie  $\geq 3$  měsíce (5-fluorouracil nebo kapecitabin v případě TAS-102 a anti-VEGF v případě regorafenibu) (HR 0,66;  $p = 0,006$ ). Z těchto faktorů jsme vytvořili skórovací systém TASREG. Pacientovi byl přiřazen 1 bod, pokud splňoval daný faktor, a výsledné skóre bylo součtem těchto bodů. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin: pacienti s vysokým rizikem měli 0–1 bod, se středním rizikem 2–3 body a s příznivým rizikem  $\geq 4$  bodů. OS v celém souboru dle skupin bylo: 3,2 měsíce ve skupině s vysokým rizikem, 8,9 měsíce ve skupině se středním rizikem a 14,6 měsíce ve skupině s příznivým rizikem ( $p < 0,001$ ). Skóre bylo signifikantní i pro PFS: 1,8 měsíce ve skupině s vysokým rizikem, 3,2 měsíce ve skupině se středním rizikem a 4,1 měsíce ve skupině s příznivým rizikem ( $p < 0,001$ ). TASREG skóre platilo, i když jsme hodnotili léčebné skupiny zvlášť – OS pro TAS-102 dle skupiny bylo 3,2 měsíce pro vysoké riziko, 9,6 měsíce pro střední riziko a 24,1 měsíce pro skupinu s příznivým rizikem ( $p < 0,001$ ). OS pro regorafenib bylo 2,7 měsíce pro vysoké riziko, 7,0 měsíce pro střední riziko a 11,6 měsíce pro skupinu s příznivým rizikem ( $p < 0,001$ ). Dále jsme hodnotili faktory spojené s OS specifické pro TAS-102 a regorafenib zvlášť. Pro TAS-102 byly faktory spojené s delším OS následující: dosažení neutropenie stupně  $\geq 2$  v průběhu léčby (HR 0,34;  $p < 0,001$ ), dosažení trombocytopenie stupně 2 a vyššího v průběhu léčby (HR 0,45;  $p = 0,028$ ) a pacienti bez monocytózy vstupně měli delší přežití (HR 0,50;  $p = 0,036$ ). Delší přežití ve skupině s regorafenibem měli pacienti s hladinou laktátdehydrogenázy

v normě (HR 0,40;  $p < 0,001$ ), pacienti jen s plicními metastázami (HR 0,36;  $p = 0,008$ ) a pacienti s non-synchronním metastatickým onemocněním (HR 0,39;  $p < 0,001$ ).

Terapie TAS-102 a regorafenibem představují relativně účinnou terapii u pacientů s předléceným metastatickým CRC. Pomocí TASREG skóre lze vyloučit skupinu pacientů, kteří budou z léčby nejvíc profitovat a dosahovat přežití třeba až 15 měsíců. Naopak někteří pacienti z léčby neprofitují a vhodnou možností pro ně je kvalitní symptomatická a podpůrná terapie. TAS-102 se zdá být mírně účinnější než regorafenib (ale jedná se o nerandomizovanou retrospektivní analýzu a rovněž byly přítomny rozdíly v charakteristice pacientů). Dokázali jsme také najít faktory spojené s lepším přežitím specifické pro jednotlivé preparáty (pro TAS-102 – monocytóza, trombocytopenie a neutropenie během léčby a pro regorafenib – hladina laktátdehydrogenázy, přítomnost pouze plicních metastáz a non-synchronní onemocnění).

## Literatura

1. IARC CancerBase No. 11. [online]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Novotvary 2016. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novotvary2016.pdf>.
3. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF et al. Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: first-line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild-type tumors in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3718–3726. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2887.
4. Grell P, Borilova S, Schwanzer R et al. Factors associated with effectiveness of trifluridine/tipiracil versus regorafenib in patients with pretreated metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl 4): 137. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.137.

# Oncology in pictures

## Complete Response of Classic Kaposi's Sarcoma of the Larynx after Radiotherapy

Yahyaoui Y.<sup>1</sup>, Adouni O.<sup>2</sup>, Harhira I.<sup>1</sup>, Gabsi A.<sup>1</sup>, Mghirbi F.<sup>1</sup>, Driss M.<sup>2</sup>, Mezlini A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Oncology, Institut Salah-Azaïz de Cancerologie, Tunis, Tunisia

<sup>2</sup> Department of Anatomopathology, Institut Salah-Azaïz University of Tunis El Manar, Tunis, Tunisia

Kaposi's sarcoma (KS) is a neoplastic vascular disorder. Most frequently, KS arise in mucocutaneous sites, typically the skin of the lower extremities. Laryngeal involvement is not unusual. Approximately 25 cases of KS of the larynx have been recorded in the literature. Most patients have had AIDS-related KS, although HIV-negative persons with laryngeal KS have also been noted. Classic Kaposi's sarcoma (CKS) is one of the four distinct clinical presentations of KS not related to immunodeficiency. We report a case of CKS of the larynx.

A 77-year-old man consulted with a 4-month history of dyspnea and dysphagia to solids. Nasofibroscope revealed a globular laryngeal mass. Direct laryngoscopy showed a large globular tumefaction raising from the glottis region and fixing the left vocal cord.

A biopsy of the mass was complicated by acute respiratory failure leading to emergency tracheotomy. Histological examination revealed a double mesenchymal and vascular proliferation pushing the intact lingual surface epithelium. The mesenchymal component was made of fascicular spindle cells and the vascular component, was made of dilated vessels with a thickened and hyalinized wall. Spindle cells have swollen nuclei with some cytonuclear atypia and few mitotic figures (Fig. 1). Immunohistochemical examination showed positive immunoreactivity for CD34 (Fig. 2) and human herpes virus 8 (HHV8) (Fig. 3). CD31 and factor VIII related-antigen were negative. No cutaneous manifestation was depicted and serology showed a positive HHV8 status not associated with

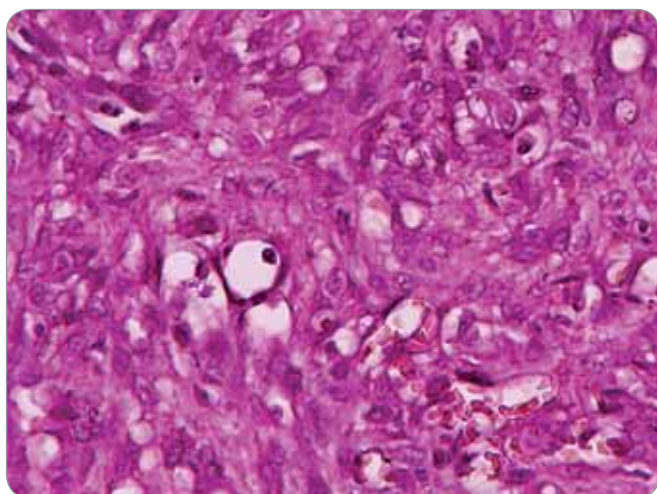


**Dr. Yosra Yahyaoui**

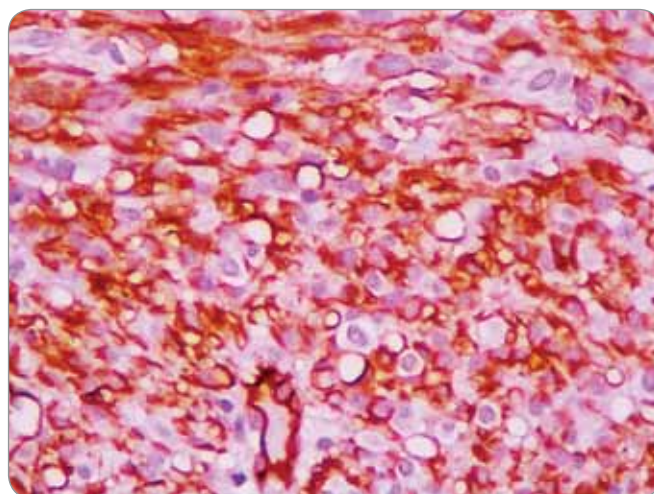
Department of Medical Oncology  
Institut Salah Azaïz  
Place Bab Saâdoune  
1006 Jabberi  
Tunis  
Tunisia  
e-mail: yosyahyaoui@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 9. 2. 2020

HIV infection. Body CT didn't show any secondary lesion. The patient was diagnosed with primary classic Kaposi's sarcoma. He was treated with radiotherapy. A cobalt-60 external beam was employed. A daily dose of 1.8 or 2 Gy at the midplane was administered in 5 fr/week. The total radiation dose administered

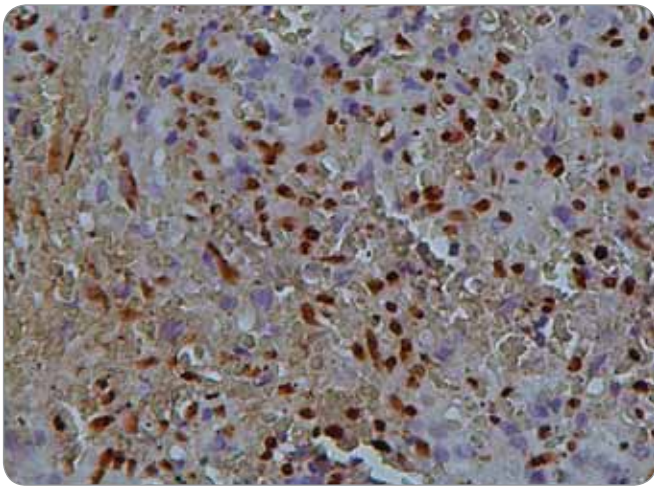


**Fig. 1.** Spindle cells with swollen nuclei with some cytonuclear atypia and few mitotic figures.



**Fig. 2.** Positive immunoreactivity for CD34.





**Fig. 3. Positive immunoreactivity for human herpes virus 8.**

was 45 Gy over 5 weeks. At the time of finalization of this report, and 36 months post-treatment, the patient was still in complete response.

KS is a vascular lesion of a low grade of malignancy caused by HHV8 infection. It occurs in males in their 6<sup>th</sup> or 7<sup>th</sup> decades [1,2]. Four epidemiologic subtypes were identified: Classical type, African endemic KS, iatrogenic KS and AIDS related KS [1]. In 1872, Moritz Kaposi, a physician and dermatologist, described the CKS as a pigmented sarcoma of the skin in elderly European patients with HIV negative status [1]. Before the AIDS epidemic, KS was rarely seen in the head and neck region, especially in the larynx [3,4]. Abramson and Simonsin 1970 reported the largest review in the literature of CKS involving the head and neck. The inci-

dence of laryngeal KS, in this review, was estimated to 17%. All patients with laryngeal KS had extremity skin lesions [5]. The first case report of CKS of larynx was documented in 1983 [6]. The management of KS depends on the extent of lesions and their evolution. Treatment of laryngeal CKS consists on systemic and local therapies. The local therapies as local excision, cryotherapy, radiotherapy and intralesional injections of vinblastine are usually used to reduce symptoms [7,8]. Radiotherapy is frequently used for ear, nose and throat KS with complete remission in about 85% of cases with a fractionated regimen to a total dose of 15–45 Gy. Systemic therapy is used for patients with rapidly progressive and/or wide spread disease [7,9]. The cytotoxic agents that have been used are vincristine, vinblastine, bleomycin, doxorubicin, etoposide, liposomal doxorubicin, liposomal daunorubicin, ABV regimen, as much as immunomodulation therapy with interferon-alpha [9]. Median survival for classic Kaposi sarcoma was 9.35 years [10]. Although CKS is not an aggressive malignancy, follow up is essen-

tial for the prevention of new KS lesions or locoregional recurrence.

Classic KS rarely involves larynx. It must be suspected in elderly patients. Early treatment has to be conducted as soon as possible to avoid sudden and or massive airway obstruction. CKS does not impair the quality of life and survival in the short term but aggressive forms may be life-threatening and should be treated urgently.

## References

1. Cesarman E, Damania B, Krown SE et al. Kaposi sarcoma. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2019; 5(1): 9. doi: 10.1038/s41572-019-0060-9.
2. Shiels RA. A history of Kaposi's sarcoma. *J R Soc Med* 1986; 79(9): 532–534. doi: 10.1177/014107688607900910.
3. Schiff NF, Annino DJ, Woo P et al. Kaposi's sarcoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106 (7): 563–567. doi: 10.1177/000348949710600706.
4. Singh B, Harel G, Lucente FE. Kaposi's sarcoma of the head and neck in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111(5): 618–624. doi: 10.1177/019459989411100513.
5. Abramson AL, Simons RL. Kaposi's sarcoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1970; 92(5): 505–507. doi: 10.1001/archotol.1970.04310050087014.
6. Coyas A, Eliadellis E, Anastassiades O. Kaposi's sarcoma of the larynx. *J Laryngol Otol* 1983; 97(7): 647–649. doi: 10.1017/s0022215100094755.
7. Mohd Tahir J, Gopalan KN, Marina MB et al. A rare case of laryngeal Kaposi's sarcoma. *Bangladesh Journal of Medical Science* 2010; 9(2): 107–109. doi: 10.3329/bjms.v9i2.5660.
8. Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cancer* 2008; 8: 190. doi: 10.1186/1471-2407-8-190.
9. Angouridakis N, Constantinidis J, Karkavelas G et al. Classic (Mediterranean) Kaposi's sarcoma of the true vocal cord: a case report and review of the literature. *J Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(6): 537–40. doi: 10.1007/s00405-006-0007-0.
10. Franceschi S, Arniani S, Balzi D et al. Survival of classic Kaposi's sarcoma and risk of second cancer. *Br J Cancer* 1996; 74(11): 1812–1814. doi: 10.1038/bjc.1996.635.



# 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, PhD., 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 Nenutil, CSc.  
MUDr. Jiří Novák

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha  
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD., 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 Mladosievičová, CSc., Bratislava  
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha  
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava  
doc. RNDr. Martina Ondrušová, PhD., 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: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: [petra.polsen@carecomm.cz](mailto:petra.polsen@carecomm.cz)

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@carecomm.cz](mailto:josef.seher@carecomm.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 25. 6. 2020

PERJETA®  
pertuzumab

Herceptin®  
trastuzumab

DUÁLNI BLOKÁDA, PROVĚŘENÁ SYNERGIE.

## 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 dysfunkce 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 místné nebo systémové 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  $>360\text{ mg/m}^2$  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 pečlivě 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 ŠPC. 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 období 30 až 60 minut sledování. Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Perjeta podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií jako součásti 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 být pacienti léčeni přípravkem PERJETA do progresse nemoci nebo do nepřijatelné toxicity. Další podrobné informace o dávkování a délce léčby přípravku Perjeta najdete v ŠPC. **Dostupná balení přípravku:** PERJETA 420 mg koncentrát pro infuzní roztok. Jedna injekční lahvička se 14 ml koncentrátem obsahuje pertuzumabum 420 mg o koncentraci 30 mg/mL. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chrňte 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 kojence. To umožní společnosti Roche/Genentech lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku PERJETA a poskytovat náležité 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 inhibitory aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Léčba pacientek s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu: a) po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní); b) po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem; c) v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu; d) v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku Herceptin v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění nebo nádoru  $> 2\text{ cm}$  v průměru. Herceptin (jen Herceptin 150 mg) v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2-positivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-esofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myší proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpornou kyslíkovou terapii. **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů. Užití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současně podávání 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 pacientů s srdečním onemocněním nebo nádoru  $> 2\text{ cm}$  v průměru, u většiny pacientů užívaných přípravkem Herceptin byly zaznamenány příznaky srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např. dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plícní 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. Doporučená nasyovací dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za týden 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 po podání počáteční nasyovací dávky. Herceptin 600 mg/5 ml. 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 poškozně po dobu 2–5 minut každé 3 týdny. **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce. Herceptin 600 mg/5 ml injekční roztok: Injekční lahvička obsahuje 5 ml roztoku (600 mg trastuzumabu). Jedna krabička 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 [cezech\\_republic.pa\\_susar@roche.com](mailto:cezech_republic.pa_susar@roche.com) či na 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl podán vstřední účinek Herceptinu a během prvního roku života kojence, budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku Herceptin 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





**pokročilý maligní melanom** – v monoterapii včetně adjuvantní léčby nebo jako součást kombinované léčby<sup>1,2,3,4</sup>



**pokročilý/metastazující NSCLC**  
– po předchozí chemoterapii<sup>4,5,6</sup>



**pokročilý renální karcinom** – v monoterapii nebo jako součást kombinované léčby<sup>4,7,8</sup>



**recidivující/rezistentní Hodgkinův lymfom**  
– po přechodí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)<sup>4,9</sup>



**rekurentní/metastazující SCCHN** – progredující při nebo po léčbě platinovými deriváty<sup>4,10</sup>



**pokročilý/metastazující uroteliální karcinom**  
– po selhání léčby platinovými deriváty<sup>4,11,12</sup>



### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**Název přípravku:** OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní 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\*:** **Monoterapie:** buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom). **Kombinace s ipilimumabem:** **Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max. 12 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **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. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli 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 a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje 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. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 24 ml koncentrátu ve 24ml injekční lahvičce s uzávěrem a červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EElG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-003. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** duben 2020.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic, klasický Hodgkinův lymfom a skvamózní karcinom hlavy a krku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, [www.b-ms.cz](http://www.b-ms.cz). Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

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

1. Weber JS, et al. *Lancet Oncol* 2015;16:375-84. 2. Robert C, et al. *N Engl J Med* 2015;372:320-30. 3. Weber J, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1824-1835. 4. Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2020. 5. Brahmer J, et al. *N Engl J Med* 2015 Jul 9;373(2):123-35. 6. Borghaei H, et al. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39. 7. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813. 8. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2018; 378:1277-1290. 9. Armand P, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:1428-1439. 10. Ferris RL, et al. *Oral Oncology* 2018 (81):45-51. 11. Sharma P, et al. *Lancet Oncol* 2017; 18:312-22. 12. Bedke J, et al. Oral presentation at German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) Annual Meeting 2017.