

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Praktický návod pro testování a cílenou léčbu dospělých pacientů se solidními nádory s genovou fúzí NTRK v běžné klinické praxi

První klinické zkušenosti v České republice s aplikací perirektálního hydrogelu před radioterapií pro karcinom prostaty

Dabrafenib v monoterapii u BRAF+ nemalobuněčného karcinomu plic – naše zkušenosti



Chemie jménem CRISPR

Tisková zpráva

Sedmého října tohoto roku proběhla v médiích krátká zpráva: Nobelův výbor rozhodl o udělení ceny za chemii v roce 2020. Společně ji obdržely Emmanuelle Charpentier a Jennifer A. Doudna za svůj objev metody editace genomu.

Klíčová práce oceněných laureátek byla přitom uveřejněna v roce 2012. K rozhodnutí o udělení Nobelovy ceny tedy uplynula v historickém kontextu relativně krátká doba. Co stojí za úspěchem této metody a jak se může dotýkat problematiky experimentální a klinické onkologie?

Genetické nůžky

Charpentier a Doudna objevily přesný nástroj genové technologie: genetické nůžky CRISPR/Cas9. Jejich použitím lze změnit DNA mikroorganismů, rostlin i živočichů s extrémně vysokou přesností. Tato technologie má revoluční vliv na biologii, přispívá k rozvoji nových protinádorových terapií a může konečně uskutečnit sen o vyléčení dědičných nemocí. Toto stojí ve zdůvodnění Královské švédské akademie věd.

Jak se často ve vědě stává, objev genetických nůžek byl neočekávaný. Charpentier studovala *Streptococcus pyogenes* a objevila dříve neznámou molekulu, tracrRNA. Její práce ukázala, že tracrRNA je součástí starého bakteriálního imunitního systému CRISPR/Cas, který ničí viry rozštěpením jejich DNA. V roce 2011 zahájila Charpentier spolupráci s Doudna. Společně se jim podařilo vytvořit bakteriální genetické nůžky ve zkumavce a dále systém molekulárních komponent zjednodušit, aby byl snáze použitelný. V klíčovém experimentu pak dokázaly genetické nůžky reprogramovat. Ve své přirozené podobě nůžky rozpoznávají DNA virů, ale Charpentier a Doudna dokázaly, že nůžky mohou být kontrolovány tak, aby rozstříhly jakoukoli molekulu DNA na předem stanoveném místě. Když je DNA přerušena, pak je již relativně snadné přepsat genetický kód.

Od doby, kdy Charpentier a Doudna objevily genetické nůžky CRISPR/Cas9, se jejich použití explozivně rozšířilo. Nástroj přispěl k mnoha objevům v základním výzkumu: byly geneticky modifikovány rostliny, které mohou odolávat nepříznivým vnějším vlivům, v medicíně byly zahájeny klinické studie nových metod léčby nádorů a nyní se můžeme pokusit naplnit přání o vyléčení dědičných chorob.

Historie objevu

Práce, která vedla k objevu CRISPR/Cas9 systému pro editaci genomu, začala objevem opakujících se genomových struktur v bakteriích a mikroorganizmech říše *Archea*. V roce 1987 vyšla práce všímající si opakovaných struktur genomu *E. coli*, který obsahoval pět vysoce homologních sekvencí 29 párů bází, které byly přerušeny spacery o variabilních sekvencích. O několik let později byly podobné opakující se sekvence objeveny v genomu *Archea*. Následně bylo prokázáno, že tento typ sekvencí je běžný u prokaryot a vždy obsahuje krátký palindromický úsek opakující se v clusterech oddělených sekvencemi konstantní délky. Termín CRISPR proto označuje tzv. clustered regularly interspaced short palindromic repeats.

Další krok k porozumění funkci CRISPR přišel s identifikací tzv. CRISPR-associated genů (*Cas*). Tyto geny kódovaly proteiny s motivy helicázy a nukleázy, významné v metabolismu DNA. V roce 2005 bylo prokázáno, že unikátní sekvence CRISPR pochází z přenosných genetických elementů, jakými jsou bakteriofágy. Prokaryota s těmito sekvencemi se jevila jako chráněná před infekcemi. CRISPR byly přepisovány do dlouhé molekuly pre-crRNA, která byla následně štěpena na malé molekuly crRNA. Následně bylo prokázáno, že crRNA se váže na protein Cas a tento komplex se zaměřuje na invazivní nukleové kyseliny. CRISPR-Cas systém tak funguje jako adaptabilní obranný systém proti cizorodé DNA: spacery v CRISPR vedly k roz-

štěpení DNA s odpovídající sekvencí. Proč však CRISPR neštěpí vlastní spacery? Brání tomu krátká sekvence nukleotidů vedle sekvencí protospaceru, která byla nazvána protospacer adjacent motifs (PAM).

Když v roce 2011 Charpentier studovala mechanismus maturace crRNA, identifikovala abundantní RNA transkribovanou z regionu tzv. upstream CRISPR locusu. Transkript byl nazván trans-encoded small RNA (tracrRNA) s komplementaritou k opakujícím se oblastem CRISPR locusu. Charpentier dospěla k závěru, že přidání crRNA k vyčištěné Cas9 nebude stimulovat štěpení DNA. Přidání tracrRNA do *in vitro* reakce však spustilo štěpení cílové DNA! Ke štěpení dochází tři páry bází směrem tzv. upstream sekvence PAM a k rozvinutí dvojité DNA je požadován PAM motiv.

Na základě své *in vitro* biochemické analýzy autorky předpověděly, že strukturální vlastnosti dvou RNA molekul by mohly být zachyceny do jediné RNA molekuly. RNA komponenty crRNA a tracrRNA bylo možné fúzovat dohromady, přičemž vytvořily jedinou aktivní chimérickou molekulu, tzv. single-guide RNA (sgRNA). Navíc autorky prokázaly, že sekvence chimérické sgRNA může být změněna tak, že CRISPR-Cas9 bude cílit na záměrnou sekvenci DNA. Vytvořily tak jednoduchou dvoukomponentní endonukleázu skládající se z sgRNA a Cas9, kterou bylo možné naprogramovat tak, aby štěpila sekvenci DNA podle přání.

Aplikace CRISPR/Cas9

Editace genomu závisí na existenci přirozených pochodů opravy DNA a rekombinace. Dvojité zlomy DNA typicky vedou k nehomolognímu spojování volných konců (non-homologous end joining – NHEJ) nebo k homologně zaměřené opravě (homology directed repair – HDR). V případě NHEJ jsou konce zlomů přímo svázány dohromady, což obvykle vede k malým inzercím nebo delecím DNA, které mají často za následek ztrátu proteinové exprese. Cesta HDR naproti

tomu používá homologní DNA sekvenci jako templát pro opravu zlomu. Poskytnutím modifikované genetické sekvence jako templátu pro HDR je možné vložit do DNA definované genomové změny.

Významným předcházějícím objevem byl vývoj tzv. zinc finger nukleáz (ZFN) a transkripční aktivátorové efektorové nukleázy (transcription activator-like effector nuclease – TALEN). Oba typy nukleáz (ZFN i TALEN) jsou silnými nástroji pro editaci genomu, nicméně jejich širší použití je limitováno problémy v designu proteinů, jejich syntéze a validaci.

Charpentier a Doudna definovaly jednoduchý dvoukomponentní systém, který může být rychle naprogramován k sekvencně specifickému střihu cílové DNA. První experimentální data pocházejí již z roku 2013 z prací na myších i lidských buňkách. Systém byl použit ke genovým modifikacím eukaryotů, vč. *Saccharomyces cerevisiae*, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* a dalších organismů. Také bylo navrženo mnoho homologních *Cas*, které rozpoznávají rozličné sekvence PAM. Dalším obohacením metody je fúze *Cas9* nikázy s reverzní transkriptázou. V tomto přístupu sgRNA obsahuje navíc úsek RNA, který vytváří tzv. prime editing guide RNA, jenž specifikuje cílové místo i editovanou sekvenci. Jakmile je vytvořena reverzní transkriptázou, syntetizovaná DNA je instalována ve zlomu a nahrazuje originální DNA sekvenci.

Úsvit genové terapie

Genetické nemoci byly považovány za nevyhléditelné, takřka vytesány do kamene genomu těch nešťastníků, kteří je „vyhráli“ v genové loterii života. Nyní tomu tak již není. Podívejme se zpět na začátky evoluce genové terapie z futuristické myšlenky do klinicky uchopitelné léčby. V roce 1972 byla publikována práce Friedmanna a Roblina „Gene therapy for human genetic disease?“, kde autoři podtrhli potenciál inkorporace sekvencí DNA určených k léčbě genetické nemoci do pacientových buněk. Zároveň nabádali k trpělivosti a opatrnosti, neboť některé klíčové body ve vědeckém porozumění problému dosud nebyly objasněny.

Historie klinických studií genové terapie sahá až do roku 1989, kdy Rosenberg et al použili retrovirus k zavedení genu rezistence na neomycin do tumor infiltrujících lymfocytů a tyto podali pěti pacientům s melanomem. Od té doby proběhlo a probíhá několik tisíc studií zaměřených na genové terapie; úspěšných produktů je bohužel stále poskromnu. V prvních fázích byly jako vektory používány plazmidy, retroviry i adenoviry. V roce 1990 podstoupila čtyřletá dívka léčbu těžké kombinované imunodeficiency. Chyběl jí enzym adenosindeamináza, jehož nedostatek poškodil její imunitní systém natolik, že byla neustále vystavena infekcím s potenciálně fatálním průběhem. Virový vektor s kopií genu *ADA* zlepšil funkci jejího imunitního systému a dovolil jí žít normální život.

Nadšení pro genovou terapii však záhy zchladila úmrtí prvních pacientů. V roce 1999 osmnáctiletý mladík s deficitem ornitotranskarbamylázy zemřel čtyři dny poté, co byl léčen adenovirovým vektorem, a to na katastrofickou imunitní reakci na léčbu. Dalším momentem byla studie A. Fischera, který léčil děti se syndromem těžké imunodeficiency SCID-X1 pomocí aplikace modifikovaného retrovirového vektoru do hematopoetických kmenových buněk. Výsledky byly velmi nadějně, ale v roce 2003 se u dvou dětí objevily příznaky leukemie a nábor do studie byl přerušen. Když se objevil třetí případ leukemie, studie byla v roce 2005 definitivně zastavena. Ukázalo se, že použité vektory nemají přesnou kontrolu nad integrací do genomu a mohou vést k závažným až infaustním nežádoucím účinkům. Bezpečnost virových vektorů se dostala pod drobnohled. Na genovou terapii bylo nahlíženo tak, že se příliš rychle dostala příliš daleko. Bylo potřeba opatrnosti.

Výzkum přes všechny potíže a dočasně zastavení studií genových terapií pokračoval a postupně bylo regulačními úřady schváleno několik přípravků genové terapie. V posledních letech počet schválených genových terapií rychle stoupá. To je možné vývojem nových virových vektorů odlišných od retrovirových vektorů a vysoce imunogenních adenovirových vektorů, zejména tzv.

AAV (adeno-associated viruses). Genová terapie překonala velké zkoušky, aby se stala realitou medicíny, a její vývoj zdaleka není u konce. Silnější a elegantnější molekulární nástroje budou nadále rozšiřovat naši schopnost léčit závažné nemoci.

CRISPR a nádory

Vývoj klinických studií s technologií CRISPR postoupil neuvěřitelně rychle kupředu a dnes již máme přes 15 registrovaných nebo běžících klinických studií využívajících tuto metodu u nádorových onemocnění. Když se podíváme podrobněji na schválené klinické studie zabývající se technologií CRISPR, zjistíme dvě skutečnosti: řada klinických studií byla schválena v Číně a většina klinických studií modifikuje signální proteiny v somatických buňkách *ex vivo*. Příkladem studie schválené v Číně může být protokol modifikující buňky CART (chimeric antigen receptor T cells) vyražením funkce genů pro PD-1 a endogenní T-buněčný receptor (T cell receptor – TCR) pomocí CRISPR technologie. Jiné americké studie modifikují tumor infiltrující lymfocyty inhibicí genu pro intracelulární imunitní checkpoint pomocí CRISPR u gastrointestinálních malignit nebo studují CRISPR modifikované buňky CART s CRISPR eliminovaným endogenním TCR zaměřené proti různým cílům (B malignitám, T malignitám, mnohočetnému myelomu a karcinomu ledviny).

Pojďme se podívat na zajímavé publikované výsledky první čínské studie autorů Lu et al s CRISPR editovanými T lymfocyty s ablací genu PD-1 u pacientů s pokročilými stadii karcinomu plic. Celkem 12 pacientů dostalo transfúze editovaných buněk a bylo monitorováno po dobu 96 týdnů. Autoři elektroporací vložili do mononukleárních buněk periferní krve, které byly pacientům odebrány, plazmidy obsahující *Cas9* a tzv. guide RNA cílené na druhý exon genu *PD-1*. Transfektované buňky byly expandovány *ex vivo* po dobu 17–40 dnů. Účinnost editace a perzistence *in vivo* byla monitorována pomocí sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) mutací v lokusu *PD-1*. Autoři zjistili relativně nízkou míru editace v infundovaných buňkách, a to

5,8 %. Editované buňky nezůstávaly v těle pacientů po dlouhou dobu. Pouze 0,05 % mutací bylo zjištěno v 18 potenciálních „off-target“ místech. Infuze editovaných PD-1 T lymfocytů byly dobře tolerovány. Tato studie poukázala na bezpečnost a proveditelnost celulární terapie založené na CRISPR technologii, nicméně odhalila také její nedostatky. Současné protokoly produkující CRISPR editované pacientovy buňky jsou stále poněkud neefektivní. Tyto metody zůstávají v časném stadiu preklinického vývoje, nicméně lze očekávat, že výsledky studie urychlí přípravu budoucích protokolů založených na inovovaných technologiích.

V roce 2017 se objevila silná kritika připravované studie fáze I autologních T buněk produkujících NY-ESO-1 TCR a genově editovaných k eliminaci endogenního TCR a PD-1. Stručně řečeno, od pacientů byly shromážděny T lymfocyty periferní krve, které prošly transdukcí lentivirovým vektorem, aby exprimovaly vysoce afinitní TCR se specificitou pro NY-ESO-1 peptid, což je vysoce imunogenní antigen lidských nádorových buněk. Navíc byly T lymfocyty genově editovány technologií CRISPR, aby byly vyřazeny geny pro endogenní TCR- α , TCR- β a PD-1 protein (předpokládá se, že genová editace předejde vyčerpání T lymfocytů a udrží jejich aktivitu). Editované T lymfocyty byly expandovány *ex vivo*. Pacient podstoupí lymfodepleční chemoterapii a poté dostane

dávku 1×10^8 autologních editovaných T lymfocytů na kg hmotnosti. Ukázala se však řada pochybností. Předložená data vycházela ze studie na SCID/NOD myších, avšak výzkum byl proveden pouze na 17 myších a v terapeutickém rameni bylo pouze 5 myší. Navíc byla v experimentu použita buněčná linie karcinomu plic, zatímco studie byla designována pro pacienty s melanomem, synoviálním sarkomem a mnohočetným myelomem. Kritika poukázala na mnohé další nedostatky předkládaných dat a efektů. Po zařazení tří pacientů byla tato studie předčasně ukončena. Je vidět, že podobně odvážné designy mohou generovat skvělé výsledky, ale nedostatečná příprava experimentálních a preklinických dat je riziková a může vést k předčasnému ukončení nevyzrálé studie.

Závěrem

V roce 2012 Charpentier a Doudna prokázaly, že Cas9 endonukleáza může být naprogramována pomocí guide RNA, aby rozstříhla libovolnou dvojitou DNA sekvenci. Jejich objev vedl k širokým aplikacím CRISPR-Cas9 systému jakožto silnému a flexibilnímu nástroji k editaci genomu. Technika CRISPR představuje elegantní využití biologických molekul jednoduššího organismu v organismu složitějším a může být přirovnáno k principu použití Shimomurova zeleného fluorescenčního proteinu (green fluorescent protein – GFP) pro fluorescentní označení buněk nebo k použití Blinksova

aequorinu z medúzy *A. victoria* pro měření intracelulární koncentrace vápníku v jiných buňkách. Díky vektoru, který kóduje Cas9 nukleázu a vyrobenou sgRNA, jsme dnes schopni precizní výměny jednotlivých bází nebo provedení větších inzercí. Společně s uplatněním vlastnosti genových sekvencí celých organismů technologie umožňuje zkoumat tyto genomy a zjišťovat funkce jednotlivých genů, vytvářet mutace, které jsou spojeny s nemocemi, nebo je naopak opravovat. Technologie se nyní vyvíjí směrem k léčbě a vyléčení geneticky podmíněných nemocí, ale i jiných onemocnění, vč. nádorových.

Technologie CRISPR se velmi rychle dostala do fáze klinických studií zaměřených na genovou terapii. V onkologii je navázána převážně na celulární terapii, a to zejména na modifikaci buněk CART. Velká síla nástroje CRISPR-Cas9 také vyvolává vážné etické otázky. Přinesou tyto klinické studie pozitivní výsledky? Není příprava těchto klinických studií úspěšná a nebude to technologii CRISPR spíše na škodu? Zařadí se technologie CRISPR do přípravy celulární terapie uplatnitelné v léčbě nádorů? Zvládneme nadále připravovat klinické studie podle platných mezinárodních etických norem?

Na odpovědi na tyto i další otázky si budeme muset ještě chvíli počkat.

*prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc*

Obsah | Contents

Editorial

Chemie jménem CRISPR

407

PŘEHLEDY | REVIEWS

Praktický návod pro testování a cílenou léčbu dospělých pacientů se solidními nádory s genovou fúzí *NTRK* v běžné klinické praxi

414

Practical instructions for testing and targeted therapy in adult patients with solid tumours with *NTRK* gene fusion in common clinical practice

Büchler T., Dundr P., Finek J., Kiss I., Matěj R., Melichar B., Michal M., Petruželka L.

Možnosti rehabilitácie pri sarkopénii a kachexii onkologických pacientov

421

Treatment opinion of rehabilitation in sarcopenia and cachexia for oncological patients

Líška D., Stráska B.

Imunostimulační a protinádorový účinek extraktů z Reishi a Coriolu na úrovni klinických studií a stav jejich zavedení do praxe

426

Immunostimulatory and anticancer effect of Reishi and Coriol extracts at the level of clinical studies and their implementation in practice

Neuwirthová J., Gál B., Urbánková P., Smílek P.

Stomatitidy při terapii s inhibitory mTOR a další cílené onkologické terapii, možnosti ovlivnění a význam lokální kortikoterapie

436

Stomatitis in mTOR inhibitors treatment and other targeted cancer therapy, possibilities of influencing it, and the use of local corticotherapy

Vokurka S., Kozáková Š., Jánková V., Černá A., Liška J.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

První klinické zkušenosti v České republice s aplikací perirektálního hydrogelu před radioterapií pro karcinom prostaty

440

First experience in the Czech Republic with perirectal hydrogel injection before radiotherapy for prostate cancer

Vik V., Novotný T., Lukeš M., Holý P.

SNHG7 and *FAIM2* are up-regulated and co-expressed in colorectal adenocarcinoma tissues

445

SNHG7 a *FAIM2* jsou ve tkáni kolorektálního karcinomu up-regulovány a koexprimovány

Ziaee, F., Hajjari M., Kazeminezhad S.R., Behmanesh M.

A Ukrainian multicenter prospective study of the value of PET/CT prognostic role in primary patients with Hodgkin's lymphoma in a real-life cohort

450

Ukrajinská multicentrická prospektivní studie hodnoty prognostické role PET/CT u primárních pacientů s Hodgkinovým lymfomem v kohortě z reálného života

Novosad O., Skrypets T., Pastushenko I., Kadnikova T., Gorbach O., Kozlov V., Mykhalska L., Kosinova V., Kostiuikova N., Karnabeda O., Stratienco V., Novikov M., Oliinichenko O., Kmetiyuk I., Karpova O., Ashykhmin A., Lukjanec O., Kriachok I.

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.



KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Dabrafenib v monoterapii u BRAF+ nemalobuněčného karcinomu plic – naše zkušenosti 458

Dabrafenib monotherapy in BRAF+ non-small cell lung cancer – our experience
Fischer O., Kolek V., Rozsivalová D., Tichý T., Škarda J., Drábek J.

Multirezistentná oportúnna talaromykóza u pacientky s karcinómom ovária 464

Multiresistent opportunistic talaromycosis in a patient with ovarian cancer
Fedorková L., Vojtech I., Helpianska L., Ondruš D.

LÉKOVÝ PROFIL | DRUG PROFILE

Atezolizumab a bevacizumab v léčbě hepatocelulárního karcinomu 467

Vokurka S.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 472

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

Low dose exposure evaluation for hypofractionated breast intensity modulated radiation therapy – taking into account the fraction-size effect with the linear quadratic model 474

Hodnocení expozice nízkým dávkám u hypofrakcionované radioterapie prsu s modulovanou intenzitou – zohlednění účinku velikosti frakce při lineárně-kvadratickém modelu
Loap P., Kirova Y.

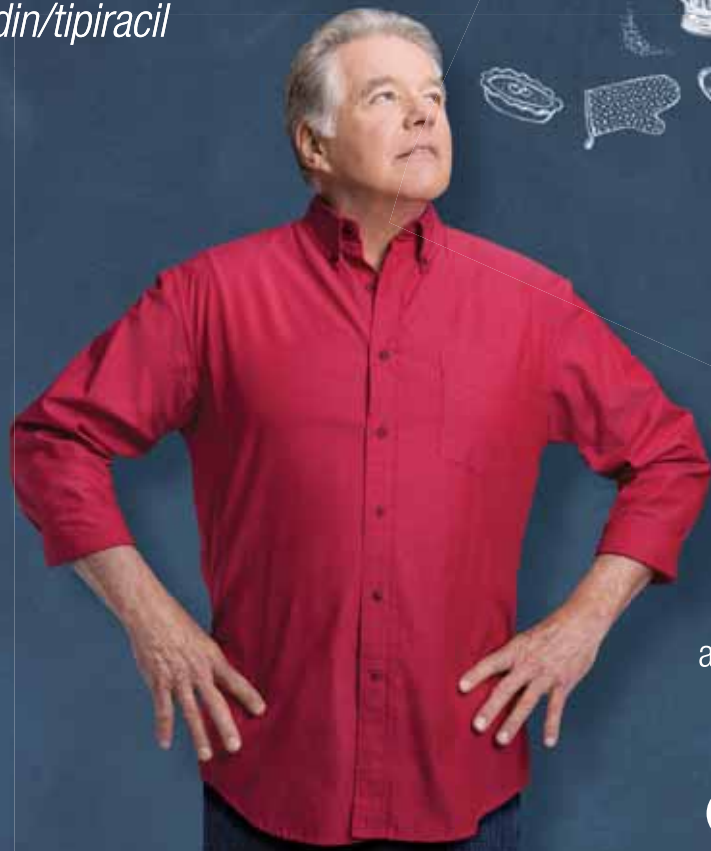
RŮZNÉ | VARIOUS

Profesor Pavel Šlampa slaví 60 let 477

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf[®]
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

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

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



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



Zkrácená informace o přípravku Lonsurf[®]: Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE***: V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomem gastroesofageální funkce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávkování přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávkování jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: jsou povoleny 3 snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: Útlum kostní dřevě: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita**: antiemetika. Léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno. **Porucha funkce ledvin**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearancou kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). **Pacienti s poruchou funkce ledvin** mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf. **Pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin** by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater**: přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie**: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického průzkumu pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky**: laktosa. **INTERAKCE***: Opatření je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OGT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA* - TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: může být pozorována únava, závrať nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: **Velmi časté**: Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. **Časté**: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. **Méně časté**: Septický šok, střevní infekce, plícní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidóza, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukalní poly, krvácení dásní, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcémie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypostezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrať, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zčervenání, plícní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepsis, infekce horních cest dýchacích, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, dlupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, diskomfort. **zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšení hladiny urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu, Post-marketingové zkušenosti: hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 04/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektálního karcinomu, není hrazen v indikaci karcinomu žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.su.kz/su/k/seznam-leciv-a-pzu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz * pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku. ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf**

Praktický návod pro testování a cílenou léčbu dospělých pacientů se solidními nádory s genovou fúzí *NTRK* v běžné klinické praxi

Practical instructions for testing and targeted therapy in adult patients with solid tumours with *NTRK* gene fusion in common clinical practice

Büchler T.¹, Dundr P.², Fínek J.³, Kiss I.⁴, Matěj R.^{5,6}, Melichar B.⁷, Michal M.^{8,9}, Petruželka L.¹⁰

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

² Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

³ Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

⁴ Klinika komplexní onkologické péče MOÚ Brno

⁵ Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha

⁶ Ústav patologie, FN Královské Vinohrady, Praha

⁷ Onkologická klinika FN Olomouc

⁸ Šiklův ústav patologie, FN Plzeň

⁹ Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

¹⁰ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Souhrn

Východiska: Inhibitory kinázy tropomyozinového receptoru (TRKi) nabízejí možnost selektivního ovlivnění této signální dráhy s dramatickým a dlouhodobým účinkem na nádory, u nichž se nachází fúze genů pro neurotrofní receptory s tyrozinkinázovou aktivitou (*NTRK*). Vzhledem k nízké incidenci těchto aberací u běžných typů solidních nádorů dospělých je identifikace pacientů s touto aberací velkou výzvou pro klinickou praxi. Prakticky využitelnými metodami testování genových fúzí *NTRK* jsou imunohistochemie (IHC), fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) a různé způsoby genetického testování, nejčastěji metodou masivního paralelního sekvenování nové generace (next-generation sequencing – NGS). Po uvážení charakteristiky uvedených testů doporučujeme pro klinickou praxi u nádorů s nízkou incidencí genových fúzí *NTRK* dvoustupňové testování. V prvním kroku se otestuje čerstvý nebo archivní vzorek pomocí validované IHC metody. Při pozitivním výsledku následuje ověření pomocí RNA NGS, preferenčně z čerstvého vzorku, při nemožnosti jeho získání (například neúměrné riziko pro pacienta) pak z archivního vzorku. Ideálním postupem, o jehož zavedení bychom měli usilovat, je genomické testování většiny nádorů a následující individualizovaná cílená léčba. U nádorů s vysokou incidencí genových fúzí *NTRK* doporučujeme jako první krok NGS, preferenčně z čerstvého vzorku, při nemožnosti jeho získání (například pro neúměrné riziko nebo diskomfort pro pacienta) pak z archivního vzorku. V současnosti je v EU registrován jako jediný TRKi larotrektnib. Další TRKi entrektnib sice zatím v EU registrován není, nicméně v ČR je nově dostupný v rámci Specifického léčebného programu. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je poskytnout stručný a přehledný návod k testování na přítomnost genových fúzí *NTRK* a indikaci léčby inhibitory TRK (TRKi) pro běžnou onkologickou klinickou praxi.

Klíčová slova

neurotrofní receptor s tyrozinkinázovou aktivitou – cílená léčba – entrektnib – larotrektnib – solidní nádory

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

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

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

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



doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika 1. LF UK
a Thomayerovy nemocnice, Praha
Videňská 800
149 59 Praha 4
e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 5. 2020

Přijato/Accepted: 21. 5. 2020

doi: 10.48095/ccko2020414

Summary

Background: Tropomyosin receptor kinase inhibitors (TRKi) have been shown to produce a dramatic and long-lasting effect on tumours harbouring fusions of neurotrophic receptor tyrosine kinase (*NTRK*) genes. Due to the low incidence of these molecular aberrations in common types of solid adult tumours, the identification of patients eligible for the treatment with TRK inhibitors in routine clinical practice is a major challenge. The current methods for *NTRK* gene fusion testing include immunohistochemistry (IHC), fluorescence *in situ* hybridization (FISH), and several genomic assays using next-generation sequencing (NGS). After considering the characteristics of these tests, we recommend two-step testing for clinical practice in tumours with a low incidence of *NTRK* gene fusions. In the first step, a fresh or archival formalin fixed paraffin embedded (FFPE) sample is tested using a validated IHC method. If the IHC result is positive, verification using RNA-based should follow, preferably using fresh tissue sample. If fresh tissue biopsy cannot be obtained, e. g. due to a disproportionate risk or discomfort for the patient, an archival FFPE sample may be used for testing. For tumours with high incidence of *NTRK* gene fusions, we recommend upfront NGS sequencing. Larotrectinib is currently the only TRK inhibitor registered in the EU. Although entrectinib, another TRK inhibitor, is not yet registered in the EU, it is currently available in the Czech Republic within an Early Access Programme. **Purpose:** The aim of this paper is to provide concise and clear guidance on testing for the presence of *NTRK* gene fusions and indications for the treatment with TRK inhibitors in the routine clinical oncology practice.

Key words

neurotrophic receptor kinase – targeted molecular therapy – entrectinib – larotrectinib – neoplasms

Úvod

Geny pro neurotrofní receptory s tyrozinázovou aktivitou (*NTRK 1–3*) kódují receptory TRKA, TRKB a TRKC pro neurotrofin. Fúzní translokace genů *NTRK* se vzácně vyskytují u širokého spektra solidních a hematologických nádorů. Fúze genů *NTRK 1–3* jsou výsledkem intrachromozomální nebo interchromozomální přestavby v nádorové buňce, jejímž následkem je vznik fúzního transkriptu a konstitučně onkogenního aktivního proteinu. Inhibitory kinázy tropomyozinového receptoru (TRKi) nabízejí možnost selektivního ovlivnění této signální dráhy s dramatickým a dlouhodobým účinkem na nádory, u nichž se fúze *NTRK* vyskytují [1–4].

Existují raritní typy nádorů, u nichž se genové fúze *NTRK* nacházejí ve vysokém procentu případů (tab. 1) [1,5–8]. Protože však výskyt genových fúzí *NTRK* není obvykle spojen s odlišnou histopatologickou nebo klinickou charakteristikou nádoru a vzhledem k jejich nízké incidenci u běžných typů solidních nádorů dospělých (zpravidla nepřevyšující 1 %), je identifikace pacientů s touto aberrací velkou výzvou pro klinickou praxi (tab. 1).

Cílem tohoto sdělení je poskytnout stručný a přehledný návod k testování na přítomnost genových fúzí *NTRK* a indikaci léčby TRKi pro běžnou onkologickou klinickou praxi. Dalším cílem je poskytnout expertní stanovisko pro jednání o úhradě příslušných prediktivních testů s plátcí – tyto testy v současné

době nejsou z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazeny.

Zvláštní situace je u kolorektálních adenokarcinomů. O těchto nádorech je známo, že se fúze *NTRK* většinou nacházejí u mikrosatelitně instabilních nádorů (tzv. MSI-high) asociovaných s hypermetylací promotorů pro gen *MLH1*. Zatímco při nahodilém sekvenování nové generace (NGS) kolorektálních adenokarcinomů je pravděpodobnost nálezu translokací *NTRK* velmi nízká – 12 ze 7 500 nádorů v dosud největší studii [9] – u skupiny MSI-high kolorektálních adenokarcinomů asociovaných s hypermetylací promotorů pro gen *MLH1* se v recentní studii fúzní geny *NTRK* našly u 4 z 23 pacientů [10].

Proč testovat

Při prokázání fúzní translokace některého genu *NTRK* je indikována terapie TRKi. V současnosti je v Evropské unii (EU) registrován jako jediný lék tohoto typu larotrectinib. Další TRKi – entrectinib – zatím v EU registrován není, ale v ČR je nově dostupný v rámci Specifického léčebného programu. Účinnost léků je pravděpodobně srovnatelná, přímé srovnání samozřejmě neexistuje.

Larotrectinib (Vitrakvi®, Bayer) je perorální lék dostupný ve formě tobolek 25 a 100 mg. Dále je k dispozici roztok 20 mg/ml, potenciálně využitelný u nemocných s poruchou polykání. Doporučená dávka u dospělých je 100 mg larotrectinibu 2× denně až do progresu onemocnění nebo dokud se nedostaví

nepřijatelná toxicita. Při poruše jater stupně Child-Pugh B nebo C se dávka snižuje na 50 %. Úprava dávky při poruše funkcí ledvin není nutná. Larotrectinib je registrován na základě tří studií zařazujících pacienty s prokázanou genovou fúzí *NTRK* [11–13]. Dále byla publikována sdružená analýza těchto tří studií s celkem 159 pacienty [6]. Účinnost larotrectinibu prokázanou v těchto studiích uvádíme v tab. 1. Nejčastějšími nežádoucími příhodami všech stupňů závažnosti ve studiích s larotrectinibem, bez ohledu na deklarovaný vztah k léku, byly únava (32 %), zvýšená hladina ALT (29 %), kašel (28 %), zácpa (28 %), anemie (27 %), zvýšená hladina AST (27 %), závratě (26 %), nauzea (25 %), zvracení (25 %) a průjem (24 %). Nejčastějšími nežádoucími příhodami stupňů 3–4 byly anemie (10 %), neutropenie (5 %), lymfopenie (3 %), elevace ALT (3 %), hypokalemie (3 %) a hypofosfatemie (3 %) [6].

Entrectinib (Rozlytrek®, Roche) je perorální lék ve formě tobolek 100 a 200 mg. Podává se ve dávce 600 mg 1× denně do progresu onemocnění nebo dokud se nedostaví nepřijatelná toxicita [14].

Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) byly únava, zácpa, dysgeuzie, edém, závratě, průjem, nauzea, dysestezie, dušnost, myalgie, kognitivní porucha, zvýšená hmotnost, kašel, zvracení, pyrexie, artralgie a poruchy vidění.

U 3,4 % pacientů léčených entrectinibem v klinické studii došlo v rozvoji kardiálního selhání. Proto je doporučeno před nasazením léku a v průběhu léčby

Tab. 1. Podíl pozitivity na genovou fúzi *NTRK* u solidních nádorů dospělých a výsledky léčby inhibitory kinázy tropomyosinového receptoru larotrektinibem nebo entrektinibem [1,5–9]. U některých diagnóz je procento výskytu vypočteno na základě jednotlivých pozitivních případů v souboru, tudíž dochází k velkému rozptylu měření.

| Diagnóza | Podíl pozitivních nádorů (%) | | | Trvání léčebné odpovědi ≥ 12 měsíců (%) |
|---|---|---|--------------------------------------|---|
| | Studie Solomon et al (vyšetřeno 33 997 případů) [7] | Přehledové publikace Chen a Chi [8], Penault-Llorca [1], SPC Vitrakvi [5] a FDA Label Rozlytrek [9] | ORR (%) | |
| sekreční karcinom prsu | n.d. | 96 | 75 | n.d. |
| sekreční karcinom mamárního typu (MASC) | n.d. | 89,1 | 86 | n.d. |
| karcinom slinných žláz | 5,08 | n.d. | 90 | 91 |
| karcinom štítné žlázy | 2,28 | 1,2 papilární 8,8 poradiační papilární 14,5 | 20–79 | 86 |
| sarkomy | 0,68 | 1 uterinní sarkom 2,1 | 46–81 (měkké tkáně) 50 (kosti) | 78 (měkké tkáně) 0 (kosti) |
| karcinom plic | 0,23 | 1,7 | 70–75 | 75 |
| kolorektální karcinom | 0,31 | 0,61 | 25–50 | n.d. |
| gliové a neuroepitelové nádory | 0,55 | astrocytom 3,1 high-grade gliom 2,1 glioblastom 1,2 | 11 | n.d. |
| karcinom prsu (nesekreční) | 0,13 | < 0,1 | 83 | n.d. |
| adenokarcinom pankreatu | 0,34 | n.d. | 50 | 0 |
| melanom | 0,36 | 0,3 | 43 | |
| inflamatorní myofibroblastický nádor | 17,7 | n.d. | n.d. | n.d. |
| cholangiokarcinom | 0,25 | 3,6 | 50 | 0 |
| neuroendokrinní nádory | 0,48 | n.d. | n.d. | n.d. |
| nádory hlavy a krku | 0,2 | 0,24 | n.d. | n.d. |
| gastrointestinální stromální sarkom | n.d. | 1,9 | 100 % | 67 |
| nádory neznámé primární lokalizace | n.d. | n.d. | 100 % | n.d. |

FDA – Food and Drug Administration, n.d. – údaj není k dispozici, ORR – procento nádorových odpovědí

kontrolovat ejekční frakci a symptomatologii, která by mohla svědčit pro kardiální insuficienci. U 27 % pacientů se objevily kvalitativní poruchy vědomí (vč. kognitivní dysfunkce, zmatenosti, poruchy pozornosti, amnézie, afázie a dalších). Dále u 10 % pacientů došlo k poruchám nálady.

U mírné a středně závažné renální insuficience ani u mírné jaterní insuficience není nutné měnit dávku. Neexistují data pro pacienty se středně těžkým a těžkým funkčním postižením jater (bilirubin > 1,5× horní hranice

normy) a u pacientů s těžkou renální insuficiencí [14,15].

Koho testovat

Racionální indikace léčby TRKi samozřejmě vyžaduje komplexní posouzení stavu nemocného. Léčba TRKi je indikována, jen pokud potenciální prospěch z léčby převyšuje její rizika. V době zahájení léčby by měl být výkonnostní stav pacienta v rozsahu 0–2 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). V tab. 2 uvádíme vybraná základní kritéria pro zařazení pacientů do studie NA-

VIGATE, dosud největší klinické studie s larotrektinibem [12]. V klinické praxi je možné v odůvodnitelných případech dle zvážení ošetřujícího onkologa indikovat i pacienty nesplňující některé z uvedených kritérií.

Během léčby mužů a žen s reprodukčním potenciálem je během terapie TRKi a minimálně 3 měsíce po jejím ukončení nutná účinná antikoncepce.

Jak testovat

Prakticky využitelnými metodami testování genových fúzí *NTRK* jsou **imu-**

Tab. 2. Vybraná kritéria pro zařazení pacientů do studie NAVIGATE [12].

Výkonnostní stav dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–2

Očekávané přežití minimálně 3 měsíce dle odhadu onkologa

Přiměřené orgánové funkce

- absolutní počet neutrofilních granulocytů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ nevyžadující podporu růstovým faktorem po dobu nejméně 7 dnů
- počet krevních destiček $\geq 100 \times 10^9/l$ nevyžadující transfuzní podporu po dobu nejméně 7 dnů
- ALT nebo AST $< 2,5 \times$ horní hranice normy (ULN) nebo AST a ALT $< 5 \times$ ULN pokud jsou abnormality funkce jater způsobeny základní malignitou
- celkový bilirubin $< 2,0$ ULN (s výjimkou pacientů se známou anamnézou Gilbertovy choroby a izolovaným zvýšením nepřímého bilirubinu)
- sérový kreatinin $< 2,0 \times$ ULN nebo glomerulární filtrace ≥ 30 ml/min

Absence velké operace do 4 týdnů před plánovaným zahájením léčby

Pokud je přítomen nádor CNS nebo metastázy do CNS, musí být neurologicky stabilní po dobu 14 dnů bez potřeby zvýšení dávek steroidů minimálně 14 dní před testováním nebo zahájením léčby

Absence klinicky významného aktivního kardiovaskulárního onemocnění nebo anamnéza infarktu myokardu do 6 měsíců

Kardiomyopatie

Malabsorpční syndrom nebo jiný stav ovlivňující perorální absorpci

Prodloužený interval QTc > 480 ms zachycený během posledních 6 měsíců

Současná léčba silným inhibitorem nebo induktorem CYP3A4

Aktivní nekontrolované systémové bakteriální, virové nebo plísňové infekce

ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza



Schéma 1. Navržený postup testování na genové fúze *NTRK* v běžné klinické praxi. Testování by mělo být provedeno v době diagnózy metastatického onemocnění na žádost onkologa.

IH – imunohistochemie, NGS – sekvenování nové generace, TRKi – inhibitory kinázy tyrosinového typu

nohistochemie, fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) a různé způsoby genetického testování, nejčastěji metodou masivního paralelního sekvenování nové generace (next-generation sequencing – NGS).

1. Imunohistochemické metody

Imunohistochemické metody mají limity, protože komerčně dostupné pro-

tilátky vykazují různě vysokou míru nespecificity. Navíc při posuzování slabé imunohistochemické positivity je třeba si uvědomit, že mnohé tkáně vykazují fyziologickou přítomnost tyrosinkinázové positivity, která může u slabých specifických pozitivit v preparátech interferovat. Průkazem exprese tyrosinkinázových receptorů ve tkáních nádorů není diagnostické vyšetření pro přítom-

nost fúzních genů *NTRK 1–3*. Imunohistochemická pozitivita pouze značí, že tyto fúzní geny mohou být přítomné, ale nemusí. **Vesměs však platí, že imunohistochemická negativita reakcí s těmito protilátkami svědčí o tom, že ve tkáni není přítomen žádný z fúzních genů *NTRK 1–3*. Tohoto jevu se tedy dobře dá využít pro screening přítomnosti fúzních genů *NTRK 1–3* a imunohistochemickou pozitivitu je třeba následně genetickými metodami fúze potvrdit.**

2. Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH)

Pro detekci fúzních genů *NTRK 1–3* je možné použít komerčně dostupné FISH metody, ale je to nepraktické, protože zlomy těchto fúzních genů jsou velmi rozmanité a komplexní a FISH metody nikdy nemohou detekovat všechny kombinace těchto zlomů. Tyto metody jsou tudíž zatížené velikou falešnou negativitou.

3. Cílené sekvenování DNA a RNA pomocí NGS

Cílené testy NGS jsou nevhodnějším nástrojem pro detekci přítomnosti fúzních genů *NTRK 1–3* v nádorech. V současnosti se používá několik hlavních metod, např. MSK-IMPACT, test FoundationOne CDx, ArcherDX AMP a technologie od firmy Illumina. První dvě metody nejsou komerčně dostupné. Limitací u ArcherDX AMP a technologie od firmy Illumina je, že z ekonomického hlediska je třeba u těchto metod NGS provádět NGS 30 nádorů (ArcherDX AMP) nebo 8 nádorů (Illumina) najednou. Málokterá laboratoř je schopná několikrát týdně pravidelně provádět smysluplnou NGS takového počtu nádorů.

Po uvážení uvedené charakteristiky testů doporučujeme pro klinickou praxi u nádorů s nízkou incidencí genových fúzí *NTRK* dvoustupňové testování. V prvním kroku se otestuje čerstvý nebo archivní (tzv. formalin fixed paraffin embedded – FFPE) vzorek pomocí validované IHC. Při pozitivním výsledku následuje ověření pomocí RNA NGS, preferenčně z čerstvého vzorku, při nemožnosti jeho získání (například ne-

úměrné riziko pro pacienta) pak z FFPE vzorku (schéma 1). Ideálním postupem je genomické testování většiny nádorů a následující individualizovaná cílená léčba.

U nádorů s vysokou incidencí genových fúzí *NTRK* (tab. 2) doporučujeme jako první krok NGS, preferenčně z čerstvého vzorku, při nemožnosti jeho získání (například pro neúměrné riziko nebo diskomfort pro pacienta) pak ze vzorku FFPE (schéma 1).

Obvyklá doba do vydání výsledku vyšetření je u IHC přibližně 3 dny, u NGS pak přibližně 2–3 týdny od získání testovaného vzorku.

Testování fúzí *NTRK* není klinickou studií a nevyžaduje podpis zvláštního informovaného souhlasu pacientem.

Kdy testovat

Testování genových fúzí *NTRK* se vždy provádí na žádost onkologa. Doporučujeme testování na přítomnost genových fúzí *NTRK* v době diagnózy metastatického nebo lokálně pokročilého neresekovatelného onemocnění u všech pacientů potenciálně indikovatelných k léčbě TRKi.

Účelem testování je indikace léčby TRKi, ale žádný z těchto léků není zatím hrazený z veřejného zdravotního pojištění. Proto je v případě průkazu genové fúze *NTRK* možné zvážit zařazení pacienta do Specifického léčebného programu s entrektinibem nebo je nutné požádat o individuální úhradu podle § 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění č. 48/1997 Sb. Úspěch této žádosti je podmíněn absencí standardní hrazené léčby pro daného pacienta. Tato podmínka v sobě zahrnuje situaci, kdy došlo k progresi na dostupné hrazené léčbě nebo kdy pacient tuto léčbu netoleruje.

Podání žádosti je přísně individuální záležitostí, která je zcela v kompetenci příslušného ošetřujícího onkologa. Pro běžnou klinickou praxi je užitečné definovat časové souvislosti podávání žádosti o úhradu léčby TRKi, aby se maximalizovala šance uznání mimořádné úhrady zdravotní pojišťovnou (tab. 3).

Kde testovat

Imunohistochemické vyšetření se bude provádět na pracovišti patologie, které

Tab. 3. Doporučené načasování testování na *NTRK* genové fúze a podání žádosti o úhradu léčby zohledňující počet účinných a hrazených léčebných linií u dané diagnózy. Uvedené jsou jen nádory, u nichž byla genová fúze *NTRK* nalezena v dosud největší publikované studii Solomon et al [7]. Výskyt těchto aberací u jiných typů nádoru však nelze vyloučit.

| Diagnóza | Odeslání požadavku na úhradu TRKi v případě prokázání fúze |
|---|---|
| sekreční karcinom prsu | v době diagnózy metastatického onemocnění |
| sekreční karcinom mamárního typu (MASC) | v době diagnózy metastatického onemocnění |
| karcinom slinných žláz | po selhání 1. linie systémové léčby |
| karcinom štítné žlázy | po selhání léčby radiojódem a jedním inhibitorem tyrozinkinázy |
| sarkomy | po progresi na systémové léčbě zahrnující antracyklin, ifosfamid a pazopanib |
| nemalobuněčný karcinom plic | po progresi na 2 liniích systémové léčby |
| kolorektální karcinom | po progresi na 3 liniích systémové léčby |
| gliové nádory | po progresi na 1. linii systémové léčby |
| karcinom prsu (nesekreční) | po progresi na 2. liniích chemoterapie |
| adenokarcinom pankreatu | po progresi na 2 liniích systémové léčby |
| melanom | po progresi na imunoterapii ± anti-BRAF léčbě |
| inflamatorní myofibroblastický nádor | v době diagnózy metastatického onemocnění |
| cholangiokarcinom | po progresi na 1. linii systémové léčby |
| neuroendokrinní nádory | po progresi na 1. nebo druhé linii systémové léčby podle typu nádoru a léčebných možností |

TRKi – inhibitor kinázy tropomyosinového receptoru

má validovanou metodu IHC. Vyšetření metodou NGS bude možné provádět na kterémkoli z diagnostických pracovišť patologie v rámci sítě tzv. referenčních laboratoří pro prediktivní onkologii, které budou zahrnuty mezi poskytovatele příslušného výkonu podle dohody mezi plátcem zdravotní péče a odbornými společnostmi [16].

Abyste výsledky vyšetření mohly být použity jako podklad indikované léčby hrazené individuální úhradou podle § 16 zákona č. 48/1997, musejí být splněny výše uvedené podmínky.

Literatura

1. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol* 2019; 72(7): 460–467. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205679.
2. Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN et al. Detection of tumor NTRK gene fusions to identify patients who may benefit

- from tyrosine kinase (TRK) inhibitor therapy. *J Mol Diagn* 2019; 21(4): 553–571. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.03.008.
3. Skálová A. Jak testovat fúze *NTRK* v éře pan-TRK inhibitoru: incidence, indikace a technologie. [online]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/precizni-medicina/detail/jak-testovat-fuze-ntrk-v-ere-pan-trk-inhibitoru-incidence-indikace-a-technologie-112656>.
4. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or *NTRK* fusions. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020; 31(7): 861–872. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.299.
5. SPC Vitakvi. [online]. European Medicines Agency (EMA) 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitakvi-epar-product-information_cs.pdf.
6. Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 531–540. doi: 10.1016/S1473-2045(19)30856-3.
7. Solomon JP, Linkov I, Rosado A et al. *NTRK* fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathology* 2020; 33(1): 38–46.

8. Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. *J Hematol Oncol* 2018; 11(1): 78. doi: 10.1186/s13045-018-0622-4.
9. Lasota J, Chlopek M, Lamoureaux J et al. Colonic adenocarcinomas harboring NTRK fusion genes: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2020; 44(2): 162–173. doi: 10.1097/PAS.0000000000001377.
10. Vaňková B, Vaněček T, Ptáková N et al. Targeted next generation sequencing of MLH1-deficient, MLH1 promoter hypermethylated and BRAF/RAS-wild-type colorectal adenocarcinomas is effective in detecting tumors with actionable oncogenic gene fusions. *Genes Chromosomes Cancer* 2020; 59(10): 562–568. doi: 10.1002/gcc.22861.
11. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 731–739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
12. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(5): 705–714. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30119-0.
13. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019; 30(2): 325–331. doi: 10.1093/annonc/mdy539.
14. Rozlytrek Prescribing Information. [online]. Food and Drug Administration 2019. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf.
15. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 271–282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
16. Společné stanovisko VZP ČR, SZP ČR, ČHS ČLS JEP a SČP ČLS JEP: Doporučené podmínky pro nasmlouvání a provádění výkonu 94365 - analýza sekvenace lidského somatického genomu technologií sekvenace nové generace (NGS) 2019. [online]. Dostupné z: <https://media.vzpstic.cz/media/Default/dokumenty/spolecne-stanovisko-vzp-cr-szp-cr-chs-clj-jep-a-scp-clj-jep-k-vykonu-94365.pdf>.

PF 2021

AŽ VÁM NOVÝ ROK
PŘINESE VŠE, CO SI
ZE SRDCE PŘEJETE.



Care Comm
we care...

TECENTRIQ® + NAB-PAKLITAXEL

PRODLUŽTE ŽIVOT PACIENTŮM S POKROČILÝM TNBC* S PD-L1** EXPRESÍ¹

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.¹

* 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:** atezolizumab **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 podávaná intravenózně každé dva týdny nebo • 1 680 mg podávaná intravenózně každé čtyři týdny. **Přípravek Tecentriq v kombinaci s nab-paklitaxelem v 1. linii mTNBC:** Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 840 mg podaná formou intravenózní infuze, po které následuje nab-paklitaxel 100 mg/m². 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 nevládnutelné toxicitě. U pacientů s TNBC se doporučuje, aby byli pacienti léčeni přípravkem Tecentriq do progresse onemocnění nebo do nevládnutelné toxicity. Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti s dříve neléčeným UK a TNBC mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. **Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucích účinků 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, horečka, průjem, kašel, vyrážka, dušnost, muskuloskeletální bolest, bolest zad, zvracení, pruritus, astenie, artralgie, infekce močových cest a bolest hlavy. Bezpečnost atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byla hodnocena u 3425 pacientů s různými typy nádorů. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádorů anémie, neutropenie, nauzea, únava, trombocytopenie, vyrážka, průjem, alopecie, zácpa, periferní neuropatie, snížená chuť k jídlu a "periferní neuropatie. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u < 10 % pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U < 5 % pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, "diabetes mellitus a hypertyreóza. U < 1 % pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, hypofyzitida, diabetes mellitus, meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida a myozitida. **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 uchovávání:** 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:** 27. 10. 2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz.

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakoukoli podezření na nežádoucí účinky na 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/>. * *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.***

REFERENCE: 1. Souhrn údajů o přípravku Tecentriq (datum poslední revize textu 27. 10. 2020).

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

M-CZ-00001131



Možnosti rehabilitácie pri sarkopénii a kachexii onkologických pacientov

Treatment opinion of rehabilitation in sarcopenia and cachexia for oncological patients

Líška D.¹, Stráska B.²

¹ Katedra telesnej výchovy a športu, Filozofická fakulta, Univerzita Mateja Bela v Banskej Bystrici, Slovenská republika

² Klinika pediatickej onkológie a hematológie Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Úvod: Cachexia je definovaná ako syndróm multifaktoriálnej etiológie charakterizovanej vážnou stratou telesnej hmotnosti, úbytkom svalovej a tukovej hmoty a zvýšením proteínového katabolizmu. Cachexia pri onkologických ochoreniach predstavuje prevládajúci a oslabujúci syndróm. Sarkopénia je primárne ochorenie staršieho veku charakterizované stratou svalovej hmoty v dôsledku procesu starnutia. Sarkopéniu môžeme definovať ako kombináciu nízkej svalovej sily a objemu svalovej hmoty. Sarkopénia sa často vyskytuje v geriatrickej populácii. **Metóda:** Prehľadový článok, vyhľadávanie článkov v databáze Pubmed, JCR, Cochrane database, kľúčové slová pri vyhľadávaní: „sarcopenia“, „cachexia“, „rehabilitation“ a „exercise“. **Výsledky:** Hlavnou terapiou rehabilitácie je cvičenie. Cvičenie môže redukovať zápalovú odpoveď indukovanú kachexiou, resp. sarkopéniou. Fyzická aktivita indukovaná cvičením by tiež mohla zasiahnuť do svalov pozitívnu reguláciu autofágie. Hlavný benefit cvičenia ja však daný adaptačnou schopnosťou svalov s indukciou svalovej hypertrofie. Fyzická aktivita môže spomaliť stratu hmoty a zlepšiť funkciu kostrového svalstva. Dôležitý benefit pre pacientov predstavuje primerané rezistované cvičenie a aeróbne cvičenie vzhľadom na ich zdravotný stav. Rezistované cvičenie a aeróbne cvičenie zvyšujú silu a funkciu svalov a predstavujú dôležitú liečebnú stratégiu pre liečbu kachexie a sarkopénie. **Záver:** Rehabilitačná liečba tvorí dôležitú súčasť liečby pri kachexii a sarkopénii pacientov.

Kľúčové slová

sarkopénia – cachexia – rehabilitácia – cvičenie

Summary

Introduction: Cachexia is defined as a syndrome of multifactorial etiology characterized by severe weight loss, loss of muscle and fat mass and increase in protein catabolism. Cachexia in cancer is a predominant and debilitating syndrome. Sarcopenia is a primary disease of older age characterized by loss of muscle mass due to the aging process. Sarcopenia can be defined as a combination of low muscle strength and muscle mass. Sarcopenia often occurs in the geriatric population. **Method:** This is a review article, search for articles in Pubmed database, JCR and Cochrane database was made with the following keywords: “sarcopenia”, “cachexia”, “rehabilitation” and “exercise”. **Result:** The main therapy of rehabilitation is exercise. Exercise can reduce the inflammatory response induced by cachexia or sarcopenia. Exercise can support autophagy. Physical activity can slow down weight loss and improve skeletal muscle function. Adequate strength exercise and aerobic exercise are important benefits for patients. Strength and aerobic exercise increase muscle strength and function and represent an important treatment strategy for cachexia and sarcopenia. **Conclusion:** Rehabilitation treatment is an important part of treatment for patients with cachexia and sarcopenia.

Key words

sarcopenia – cachexia – rehabilitation – exercise

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

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

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

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



Mgr. Dávid Líška

Katedra telesnej výchovy a športu
Filozofická fakulta, Univerzita Mateja
Bela v Banskej Bystrici
Tajovského 40
974 01 Banská Bystrica
e-mail: david.liska27@gmail.com

Obdržané/Submitted: 24. 3. 2020

Prijaté/Accepted: 15. 7. 2020

doi: 10.48095/ccko2020421

Úvod

Kachexia je definovaná ako syndróm multifaktoriálnej etiológie charakterizovanej vážnou stratou telesnej hmotnosti, úbytkom svalovej a tukovej hmoty a zvýšením proteínového katabolizmu. Kachexia pri onkologických ochoreniach predstavuje prevládajúci a oslabujúci syndróm. Pre kachexiu u onkologických ochorení je typické funkčné poškodenie organizmu. Potenciálnu úlohu pri vzniku kachexie uplatňuje systémový zápal, mitochondriálna dysfunkcia, hormonálna dysregulácia. Pacienti s kachexiou sú charakterizovaní zníženou výkonnosťou, kratším prežívaním a zníženou kvalitou života. Viacero typov onkologických ochorení môže indukovať kachexiu. Najčastejšie sa vyskytuje pri onkologických ochoreniach gastrointestinálneho traktu [1], pľúc [2], pankreasu a žalúdka. U starších pacientov pri onkologických ochoreniach je väčšia pravdepodobnosť kachexie ako u mladších pacientov. Kachexia u pacientov s onkologickým ochorením je spojená s mitochondriálnou dysfunkciou [3]. Tieto mitochondrie sú schopné určitej plasticity s reakciou na okolité vplyvy, ako napr. cvičenie alebo starnutie [4]. Kostrové svalstvo pri onkologickej kachexii je charakterizované zníženým počtom mitochondrií. Medzi ďalšie mechanizmy vysvetľujúce pokles hmotnosti patrí tvorba cytokínov tukovým tkanivom. Tukové tkanivo produkuje niekoľko prozápalových cytokínov, ako je tumor nekrotizujúci faktor (TNF- α), interleukín 6 (IL-6) a interleukín 1 (IL-1). Tieto cytokíny sú tiež asociované so sarkopéniou [5]. Podľa Fearon et al [6] je onkologická kachexia rozdelená na tri štádia, a to 1. prekachexia, 2. kachexia, 3. refraktórna kachexia. Nie všetci pacienti však musia prejsť všetkými typmi.

Kachexia a sarkopénia predstavujú dva rôzne patofyziologické stavy s výrazným prekryvaním. Sarkopénia môže byť súčasťou kachexie, avšak tieto dve stavy nie sú rovnaké. Sarkopénia je primárne ochorenie staršieho veku charakterizované stratou svalovej hmoty a tukovej hmoty v dôsledku procesu starnutia [7]. Sarkopéniu, môžeme definovať ako kombináciu nízkej svalovej sily a poklesu objemu svalovej hmoty. Sarkopé-

nia sa často vyskytuje v geriatrickej populácii. Sarkopéniu je možné rozdeliť na:

- 1) pre-sarkopéniu, ktorá sa vyznačuje nízkym objemom svalovej hmoty bez vplyvu na silu svalov alebo fyzickú výkonnosť;
- 2) sarkopéniu, vyznačujúca sa nízkym svalovým objemom a nízkou svalovou silou alebo nízkou fyzickou výkonnosťou;
- 3) závažnú sarkopéniu.

Sarkopénia

Sarkopénia sa môže považovať za „primárnu“ (súvisiacu s vekom), ak nie je zrejme iná príčina, ako samotné starnutie a za „sekundárnu“, ak je to spôsobené špecifickými zdravotnými problémami. Sekundárna sarkopénia sa dá ďalej rozdeliť na činnosti, pri ktorých vzniká (na lôžku, sedavý životný štýl), na pridružené komorbidity, pri ktorých vzniká (pokročilé zlyhanie orgánov, zápalové ochorenia, malignity alebo endokrinné choroby) a na výživu, resp. malnutríciu (nedostatočný kalorický príjem, malabsorpciu, deficit jednotlivých mikronutrientov v strave, gastrointestinálne poruchy) [8]. Chudnutie sa považuje za charakteristický znak pokročilých onkologických ochorení. Úbytok hmotnosti sa líši v incidencii a intenzite u každého pacienta. Chudnutie sa líši v závislosti od štádia, veku, pohlavia a typu onkologického ochorenia.

Prítomnosť sarkopénie by sa mala hodnotiť u starších pacientov, ktorí vykazujú pokles fyzického fungovania, sily alebo úpadok zdravotného stavu. Lekári a fyzioterapeuti by mali brať výskyt sarkopénie do úvahy tiež u pacientov s ťažkosťami pri výkone aktivít dennej činnosti (ADL) s anamnézou opakujúcich sa pádov, nedávnou stratou hmotnosti, nedávnou hospitalizáciou alebo chronickými stavmi spojenými so stratou svalov (ako napr. diabetes mellitus, chronické zlyhanie srdca, chronické obštrukčné ochorenie pľúc, chronické ochorenie obličiek, reumatoidná artritída a malignity). Sarkopénia sa má vždy zvažovať u pacientov pripútaných na lôžko alebo u pacientov, ktorí nie sú schopní vstať zo stoličky bez pomoci. Starší pacienti s onkologickým ochorením sú charakterizovaní ako pacienti trpiaci kachexiou alebo

sarkopéniou s fenotypovou podobnosťou a každý stav môže mať za následok podobné komplikácie, avšak treba poznamenať, že nie u každého pacienta s onkologickým ochorením sa vyvinie sarkopénia a kachexia. Pojmy kachexia a sarkopénia opisujú oslabujúce poruchy svalového deficitu, ktoré znižujú funkciu pacienta a fyzickú výkonnosť. Napriek ich prekryvaniu opisujú dve odlišné entity a pojmy nie sú vzájomne zameniteľné. Kachexia je jasne definovaná stratou hmotnosti viac ako 5 % v posledných 6 mesiacoch. Sarkopénia je svalová porucha, ktorá sa najlepšie vyznačuje zníženou svalovou silou a môže byť spôsobená mnohými faktormi, vrátane normálneho starnutia a fyzickej nečinnosti alebo sa môže vyskytnúť sekundárne pri rôznych ochoreniach. Kachexia je syndróm úbytku svalov alebo tukov spôsobený chorobou (napr. onkologické ochorenia, chronická obštrukčná choroba pľúc COPD, infekčné HIV/AIDS apod.). Pacienti so sarkopéniou však nemusia vyhovovať kritériám kachexie, pretože im chýba pridružená strata hmotnosti alebo preto, že zmeny ich svalov nie sú spôsobené ochorením, ale sú fyziologické [9].

Sarkopénia a asociácia s onkologickými ochoreniami

Nakashima et al [10] hodnotili v štúdií 341 pacientov podstupujúcich ezofagektómiu kvôli rakovine pažeráka. Skúmala sa súvislosť medzi množstvom kostrového svalstva meraného pomocou CT a chirurgickými výsledkami a dobou prežívania pacientov. Kontrolnú skupinu tvorilo 166 starších pacientov bez rakoviny pažeráka. Celková doba prežívania bola lepšia v skupine bez sarkopénie ako v skupine so sarkopéniou ($p < 0,001$).

Asociáciu sarkopénie a rakoviny pľúc testovali Collins et al [11]. Prevalencia sarkopénie bola častá u pacientov s rakovinou pľúc. Sarkopénia u týchto pacientov bolo spojená s nižšou funkčnou schopnosťou pacienta, a tiež s kratšou dobou prežívania. Podľa Fukushima et al [12] môže sarkopénia slúžiť aj ako prognostický faktor u pacientov s rakovinou močového mechúra. Podľa Loosen et al [13] sarkopénia predstavuje prognostický faktor aj pri hepatocelulárnom karcinóme. Sarkopéniu ako prediktívny

faktor horších výsledkov pacientov s onkologickým ochorením testovali aj Park et al [14] u pacientov s rektálnym karcinómom. Autori zaznamenali, že 5-ročná doba prežívania u pacientov bez sarkopénie bola lepšia ako v skupine, ktorá malá sarkopéniu (38,0 vs. 92,5 %, $p < 0,001$).

Vyšetrenie pacientov

Za zlatý štandard vyšetrenia svalovej a kostnej hmoty sa považuje magnetická rezonancia, výpočtová tomografia (CT) a kostná denzitometria. Pre vysoké náklady sa však tieto vyšetrenia pri sarkopénii a kachexii bežne nepoužívajú. Pri testovaní je možné využiť aj funkčné testy hodnotiace svalovú hmotu a funkciu. Pri testovaní je možné využiť **bioimpedančnú analýzu**. Princíp merania prístroja spočíva v šírení striedavého elektrického prúdu nízkej intenzity telesnými štruktúrami. V tomto prípade sa telo chová ako uzavretý elektrický obvod. Metóda vyhodnocuje zloženie tela na podklade stanovenia rozdielneho odporu tukového tkaniva a ostatných tkanív pri prechode striedavého elektrického prúdu o nízkej intenzite a vysokej frekvencii. Toto je možné využiť na hodnotenie pomeru svalovej telesnej hmoty a tukového tkaniva. Odhad zloženia tela pomocou **bioimpedančnej analýzy** je lacný, ľahko reprodukovateľný a vhodný pre ambulantných pacientov aj pre pacientov na lôžku. Ďalším dôležitým faktorom testovania sú **antropometrické prvky**. Antropometrické meranie predstavuje lacnú, jednoduchú a dostupnú variantu testovania. V rámci antropometrického merania je možné využiť meranie obvodu pásu, váhu, hmotnosť, BMI. Benefit môže predstavovať aj využitie **kalipometrie**. Antropometrické meranie má aj svoje limitácie. Antropometrické meranie nepredstavuje senzitivné meranie pre kvalitatívne vyhodnotenie svalovej hmoty u pacientov. Taktiež zmeny v ukladaní tukov v dôsledku veku a strata elasticity kože prispievajú k chybám pri odhadovaní u starších ľudí [15]. Ďalším dôležitým testom je **testovanie sily úchopu** pomocou dynamometra [16]. Izometrická sila stisku ruky úzko súvisí s výkonnosťou svalov hornej končatiny. Existuje tiež silný vzťah medzi

silou stisku ruky a obmedzeniami v činnostiach každodenného života. Dynamometer je možné využiť aj na testovanie ďalších svalov. Moderné izokinetické dynamometre umožňujú izometrické aj izokinetické hodnotenia sily. Sila flexorov a extenzorov kolenného kĺbu sa dá merať izometrickými alebo izokinetickými spôsobmi, ktoré sú bližším odrazom svalovej funkcie pri každodenných činnostiach. Limitáciu testovania predstavuje štandardizácia údajov v bežnej populácii. Existuje predpoklad, že u pacientov so sarkopéniou a kachexiou bude znížená svalová sila, avšak výpovednejšiu hodnotu môže mať viacnásobné testovanie a pozorovanie vývoja pacienta. Okrem týchto testov je možné využiť aj štandardizované testy na hodnotenie **fyzickej výkonnosti**. Zhoršená fyzická funkcia pacientov koreluje s horšími výsledkami pacientov [17]. Tieto testy predstavujú dôležitú časť funkčného vyšetrenia pacientov. U pacientov so sarkopéniou sú často znížené funkčné fyzické testy. Výsledky fyzickej funkcie sa môžu hodnotiť pomocou súboru testov krátko fyzického výkonu. Medzi tieto testy patrí **test 6-minútovej chôdze**, **balančné testy a stoličkový test**, ktorý meria čas, ktorý človek potrebuje, aby vstal zo stoličky, prešiel 3 metre, otočil sa, vrátil sa späť na stoličku a posadil sa.

Možnosti terapie rehabilitácie

Stratégie účinného liečenia kachexie a sarkopénie majú spoločné ciele, a to zlepšenie svalovej hmoty, zlepšenie svalovej funkcie a zlepšenie fyzickej výkonnosti celkového stavu pacienta. Primeraná výživa a cvičenie tvoria základ pri liečbe sarkopénie. Okrem zaistenia adekvátneho príjmu kalórií [18] tvorí dôležitý faktor aj optimalizácia hladín vitamínu D. Okrem vitamínu D je nutné zaistiť optimálny príjem aj ostatných vitamínov a mikronutrientov. Hlavnou terapiou rehabilitácie je cvičenie. Cvičenie môže redukovať zápalovú odpoveď indukovanú kachexiou, resp. sarkopéniou. Hlavný benefit cvičenia je však daný adaptačnou schopnosťou svalov s indukciou svalovej hypertrofie.

Všeobecne môžeme pohybovú aktivitu charakterizovať kontrakciou kostrového svalstva. Prevláda všeobecný

konsenzus, že fyzická aktivita môže spomaliť stratu hmoty a zlepšiť funkciu kostrového svalstva [19]. Dôležitý benefit pre pacientov predstavuje primerané rezistované cvičenie a aeróbne cvičenie vzhľadom na ich zdravotný stav. Rezistované cvičenie a aeróbne cvičenie zvyšujú silu a funkciu svalov a predstavujú dôležitú liečebnú stratégiu pre kachexiu a sarkopéniu. Potenciálny vplyv cvičenia pri kachexii je možné vysvetliť aj protizápalovým účinkom [20]. Tento účinok úzko súvisí so zvýšením syntézy IL-6 indukovanej pohybovou aktivitou. Ďalší možný mechanizmus cvičenia je možné vysvetliť aj ovplyvnením TNF- α . Ovplyvnenie týchto cytokínov môže viesť k potlačeniu katabolického účinku. Protizápalové cytokíny sa tiež zúčastňujú na znížení inzulínovej rezistencie indukovanej zvýšením hodnôt TNF- α . Predĺžená fyzická aktivita v podobe cvičenia, s opakovanou stimuláciou by mohla tiež blokovať inhibičný účinok myostatínu na regeneráciu svalov.

Rezistované cvičenie

Klasické cvičenie zložené z koncentrickej a excentrickej svalovej kontrakcie je bezpečný, jednoduchý a účinný zásah na vyvolanie svalovej hypertrofie a zvýšenie svalovej sily [21]. Pri koncentrickej svalovej aktivite sa sval zmršťuje a pri excentrickej rozťahuje za stáleho napätia. Potenciálnou terapiou sa javí aj u starších pacientov. Rezistované cvičenie vedie k stimulácii syntézy bielkovín vo svaloch podporením funkcie satelitných buniek. Cvičenie vedie k zvýšeniu prierezu buniek a následnej optickej svalovej hypertrofii.

V metaanalýze od Petersona et al [22] hodnotili celkovo 49 randomizovaných kontrolovaných a nerandomizovaných štúdií. Do štúdie bolo zaradených 1 328 probandov vo veku ≥ 50 rokov. Peterson et al prišli k záveru, že rezistované cvičenie je efektívne pri získavaní prírastku svalovej hmoty u starších ľudí. Autori ďalej naznačujú, že starší ľudia by mali čo najskôr zvážiť začatie rezistovaného cvičenia vzhľadom na predchádzanie komplikáciám spojeným s úbytkom svalovej hmoty.

Efektivitu rezistovaného a aeróbného cvičenia testovali Segal et al [23]. Súbor tvorilo 121 pacientov s rakovinou pros-

taty. Pacienti podstúpili rádioterapiu. Popri rádioterapii boli randomizovane rozdelení na skupinu, ktorá podstúpila bežnú liečbu (n = 41), skupinu, ktorá cvičila rezistované cvičenia (n = 40) a skupinu, ktorá cvičila aeróbne cvičenia (n = 40) po dobu 24 týždňov. Obe typy cvičení viedli k zníženiu únavy (rezistované cvičenie, p = 0,010; aeróbne cvičenie, p = 0,004). Zaznamenané bolo tiež zlepšenie svalovej sily horných končatín (p < 0,001) a spodnej časti tela (p < 0,001). Zlepšenie tiež nastalo v hodnote triglyceridov (p = 0,036).

Benefit silových cvičení u starších žien testovali Winters-Stone et al [24]. Súbor tvorilo 106 žien, ktoré boli náhodne rozdelené do dvoch skupín. Jedna skupina absolvovala strečingové cvičenia a druhá cvičila rezistované cvičenia. V skupine silových cvičení bolo zaznamenané väčšie zväčšenie svalovej sily nôh (p < 0,02) a prsných svalov (p < 0,02).

Karcinóm prostaty vo vyspelých štátoch predstavuje najčastejšie onkologické ochorenie u mužov [25]. Efektivitu kombinovaného aeróbného a rezistovaného cvičenia u pacientov s rakovinou prostaty testovali aj Galvão et al [26]. Prvá skupina bola intervenčná (n = 29) a druhá skupina (n = 28) bola kontrolná. Cvičenie trvalo 12 týždňov. V skupine cvičiacich bolo zaznamenané zvýšenie svalovej hmoty tela (p = 0,047), zlepšenie svalovej sily (p < 0,01), a tiež zlepšenie v teste chôdze (p = 0,024).

Ju Liu et al [27] hodnotili efektivitu rezistovaného cvičenia u staršej populácie. Zaradených bolo 121 štúdií so 6 700 účastníkmi, u ktorých sa hodnotili účinky rezistovaného tréningu. Vo väčšine štúdií sa cvičenie uskutočňovalo 2–3× týždenne s vyššou intenzitou. Rezistované cvičenie malo pozitívny vplyv na zlepšenie fyzických schopností (33 štúdií, 2 172 účastníkov; SMD (štandardizovaná stredná hodnota rozdielu) 0,14; 95% CI (interval spoľahlivosti) 0,05–0,22). U pacientov nastalo tiež zlepšenie rýchlosti chôdze (24 štúdií, 1 179 účastníkov; MD (stredná hodnota rozdielu) 0,08 m/s; 95% CI 0,04–0,12), zlepšenie tiež nastalo pri stoličkovom teste (11 štúdií, 384 účastníkov; SMD –0,94; 95% CI –1,49 až –0,38). Najväčší benefit bol zaznamenaný v zlepšení svalovej sily

(73 štúdií, 3 059 účastníkov; SMD 0,84; 95% CI 0,67–1,00). Zaznamenané bolo tiež zlepšenie bolesti pri osteoartrítide (6 štúdií, 503 účastníkov; SMD –0,30; 95% CI –0,48 až –0,13). Ju Liu et al uvádzajú, že rezistované cvičenie je účinný zásah na zlepšenie sily a fyzického fungovania starších ľudí, vrátane funkčného výkonu. V systémovom článku Latham et al [28] hodnotili, či rezistované cvičenie je schopné znižovať disabilitu starších pacientov. Cvičenie trvalo v priemere 8–12 týždňov. Cvičenie bolo zamerané na koncentrickú svalovú aktivitu, s menším zameraním na excentrickú svalovú silu. Zaradených bolo celkovo 62 štúdií s 3 674 pacientami. Rezistované cvičenie bolo spojené s nárastom svalovej sily (41 štúdií, 1 955 pacientov; SMD 0,68; 95% CI 0,52–0,84). Zlepšenie nastalo tiež pri rýchlosti chôdze (798 pacientov; MD 0,07 m/s; 95% CI 0,04–0,09). Signifikantný benefit však nebol zaznamenaný pri zlepšení disability (10 štúdií, 722 pacientov; SMD 0,01; 95% CI –0,14 až 0,16).

Dôležitý benefit cvičenia sa uplatňuje aj na molekulárnej úrovni. Raue et al [29] hodnotili účinky rezistovaného cvičenia, ktoré trvalo 12 týždňov, na transkriptom ľudských kostrových svalov. Transkriptom je súbor všetkých molekúl RNA, vrátane mRNA, rRNA, tRNA a inej nekódujúcej RNA produkovanej v jednej bunke alebo populácii buniek [30]. Hlavným zistením bolo, že cvičenie viedlo k ovplyvneniu 661 génov, ktoré korelovali so zvýšením veľkosti a sily svalov.

Aeróbne cvičenie

Medzi základne formy aeróbného tréningu patrí chôdza [31], plávanie, jazda na bicykli alebo nordic walking [32]. Okrem iných dysfunkcií je starnutie charakterizované progresívnym poklesom aeróbnej cvičebnej kapacity (tj. maximálna spotreba kyslíka), ktorá súvisí so znížením kardiovaskulárnej funkcie na úrovni orgánov alebo systémov a na bunkovej úrovni so zníženým množstvom alebo kvalitou skeletu, resp. svalových mitochondrií.

Je známe, že aeróbne cvičenie indukuje zvýšenie mitochondrií kostrového svalstva, čo platí najmä pre svalové tkanivo u staršej populácie. Svalové mitochondriálne bunky sú schopné adaptá-

cie na aeróbny tréning. Pri mechanizme sa uplatňujú rôzne metabolické dráhy, vrátane Ca²⁺ a adenosínmonofosfátu (AMP), ktoré sú produkované v kostrovom svale počas akútneho cvičenia, aktivujú intracelulárne signálne dráhy napr. (CaMK), AMP-aktivovaná proteínkináza (AMPK) [33], ktoré vedú k zvýšenej transkripcii cieľových mitochondriálnych génov [34,35]. Aeróbny tréning spôsobuje kumulatívny účinok v génovej transkripcii, čo vedie k syntéze a inkorporácii nových mitochondriálnych proteínov. Transkripcný koaktivátor gama 1-a (PGC-1a) je kľúčovým regulátorom tohto procesu, pretože je schopný koaktivovať niekoľko transkripcných faktorov, a tak reguluje mitochondriálnu biogenézu [36,37].

Zvýšený svalový mitochondriálny obsah a zlepšená mitochondriálna funkcia po aeróbnom cvičení vedie k zlepšeniu metabolickej kontroly, čo vedie k zníženiu oxidačného stresu a optimalizovanej kapacite cvičenia [38]. Je tiež známe, že aeróbne cvičenie zvyšuje senzitivitu na inzulín kostrového svalstva [39,40]. Tento účinok závisí od inzulínovej signalizácie, zvýšených transportérov glukózy vo svaloch a mitochondriálnej funkcie. Prevalencia inzulínovej rezistencie stúpa s vekom. Tento fakt by mohol vysvetľovať jednu z možných príčin straty svalovej hmoty vekom. Predpokladá sa, že primárnou úlohou inzulínu pri regulácii svalovej hmoty je inhibovať v závislosti na dávke odbúravanie svalového proteínu. Zvýšená oxidácia lipidov v pečeni pri opakovanom cvičení by tiež mohla prispieť k zlepšeniu inzulínovej rezistencie, a tým podnecovať efekt aeróbného cvičenia. Fyzická aktivita indukovaná aeróbnym cvičením by tiež mohla zasiahnuť do svalov pozitívnou reguláciou autofágie [40]. Aeróbne cvičenie môže mať tiež proteolytický účinok pri onkologickej kachexii. Ďalším možným vysvetlením pozitívneho vplyvu aeróbného cvičenia by mohol byť vplyv na inhibičný účinok myostatínu pri regenerácii svalov.

Záver

Sarkopénia a kachexia pacientov pri onkologických ochoreniach predstavuje výrazný problém spojený s horšími vý-

sledkami pre pacientov a zvýšenými nákladmi na zdravotnú starostlivosť. Fyzická aktivita môže spomaliť stratu hmoty a zlepšiť funkciu kostrového svalstva. Dôležitý benefit pre pacientov predstavuje primerané rezistované cvičenie a aeróbne cvičenie vzhľadom na ich zdravotný stav. Optimálnu dávku cvičenia je však potrebné určiť ďalšími štúdiami. Rezistované a aeróbne cvičenie zvyšujú silu a funkciu svalov a predstavujú dôležitú liečebnú stratégiu pre kachexiu a sarkopéniu.

Literatura

- Bencsiková B, Sirotek L, Feranec R. Kazuistika pacientky s prognosticky nepříznivým metastatickým kolorektálnym karcinomom léčené trifluridin/tipiracilem – príklad úspešné multioborové spolupráce. *Klin Onkol* 2019; 32(3): 232–234.
- Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M et al. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(4): 1133S–1137S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28608c.
- Krejčíř R, Valík D, Vojtěšek B. Využití mitochondriálních procesů v cílené terapii nádorových onemocnění. *Klin Onkol* 2018; 31 (Suppl 2): 14–20. doi: 10.14735/amko20182514.
- Trenell MI, Sue CM, Kemp GJ et al. Aerobic exercise and muscle metabolism in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve* 2006; 33(4): 524–531. doi: 10.1002/mus.20484.
- Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: Clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *J Nutr Health Aging* 2009; 13(8): 724–728. doi: 10.1007/s12603-009-0204-9.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
- Iolascon G, Di Pietro G, Gimigliano F et al. Physical exercise and sarcopenia in older people: position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed). *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11(3): 215–221.
- Büchler T, Hornová J. Sarkopenie u metastatického kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 2019; 32(6): 406–410. doi: 10.14735/amko2019406.
- Dunne RF, Loh KP, Williams GR et al. Cachexia and sarcopenia in older adults with cancer: a comprehensive review. *Cancers (Basel)* 2019; 11(12): 1861. doi: 10.3390/cancers11121861.
- Nakashima Y, Saeki H, Nakanishi R et al. Assessment of sarcopenia as a predictor of poor outcomes after esophagectomy in elderly patients with esophageal cancer. *Ann Surg* 2018; 267(6): 1100–1104. doi: 10.1097/SLA.0000000000002252.
- Collins J, Noble S, Chester J et al. The assessment and impact of sarcopenia in lung cancer: a systematic literature review. *BMJ Open* 2014; 4(1): e003697. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003697.
- Fukushima H, Takemura K, Suzuki H et al. Impact of sarcopenia as a prognostic biomarker of bladder cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19(10): 2999. doi: 10.3390/ijms19102999.
- Loosen SH, Schulze-Hagen M, Bruners P et al. Sarcopenia is a negative prognostic factor in patients undergoing transarterial chemoembolization (TACE) for hepatic malignancies. *Cancers (Basel)* 2019; 11(10): 1503. doi: 10.3390/cancers11101503.
- Park SE, Hwang JG, Choi CH et al. Sarcopenia is poor prognostic factor in older patients with locally advanced rectal cancer who received preoperative or postoperative chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(48): e13363. doi: 10.1097/MD.00000000000013363.
- Bandera EV, Fay SH, Giovannucci E et al. The use and interpretation of anthropometric measures in cancer epidemiology: A perspective from the world cancer research fund international continuous update project. *Int J Cancer* 2016; 139(11): 2391–2397. doi: 10.1002/ijc.30248.
- Čelko J, Gúth A. Sila stisku ruky. *Rehabilitácia* 2018; 55(2): 68–78.
- Zieff GH, Wagoner W, Paterson C et al. Cardiovascular consequences of skeletal muscle impairments in breast cancer. *Sports* 2020; 8(6): 80. doi: 10.3390/sports8060080.
- Mortazavi H. Príprusbodení nutričních intervencí molekulární patofyziologii nádorové kachexie – jak vyřešit dlouhodobý problém. *Klin Onkol* 2019; 32(2): 157–158. doi: 10.14735/amko2019157.
- Hardee JP, Counts BR, Carson JA. Understanding the Role of Exercise in Cancer Cachexia Therapy. *Am J Lifestyle Med*. 2017;13(1):46-60. doi: 10.1177/1559827617725283.
- Antoun S, Raynard B. Muscle protein anabolism in advanced cancer patients: response to protein and amino acids support, and to physical activity. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 2): ii10–ii17. doi: 10.1093/annonc/mdx809.
- Jebavý R, Baláz J, Szarzec J. Vliv silového cvičení na hluboký stabilizační systém u extraligových hráčů fotbalu. *Rehabilitácia* 2018; 55(3): 173–182.
- Peterson MD, Sen A, Gordon PM. Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(2): 249–258. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181eb6265.
- Segal RJ, Reid RD, Courneya KS et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(3): 344–351. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4963.
- Winters-Stone KM, Dobek J, Bennett JA et al. The effect of resistance training on muscle strength and physical function in older, postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Cancer Surviv* 2012; 6(2): 189–199. doi: 10.1007/s11764-011-0210-x.
- Doležel M, Odrážka K, Vaňásek J et al. Dlouhodobé klinické výsledky IGRT karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2020; 33(1): 49–54. doi: 10.14735/amko202049.
- Galvão DA, Taaffe DR, Spry N et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 340–347. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2488.
- Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD002759. doi: 10.1002/14651858.
- Latham NK, Bennett DA, Stretton CM et al. Systematic review of progressive resistance strength training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(1): 48–61. doi: 10.1093/gerona/59.1.m48.
- Raue U, Trappe TA, Estrem ST et al. Transcriptome signature of resistance exercise adaptations: mixed muscle and fiber type specific profiles in young and old adults. *J Appl Physiol* (1985) 2012; 112(10): 1625–1636. doi: 10.1152/jappphysiol.00435.2011.
- Macháčková T, Grolich T, Fiala L. Využití sekvenování nové generace v analýze cirkulujících mikroRNA jako prediktivních biomarkerů u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl. 1): 157–159.
- Poděbradská R, Baniarova K, Pekník O et al. Využití chůze jako pohybové intervence v praxi. *Rehabilitácia* 2019; 56(3): 222–229.
- Petríková Rosinová I, Shtin Baňarová P, Korcová J. Severská chůzda ako vhodná liečebná aktivita u pacientov s diagnózou diabetes mellitus. *Rehabilitácia* 2018; 55(2): 128–136.
- Behnoosh T, Soudeh G. Dlouhé nekódující molekuly RNA jako regulátory mitogenem aktivované proteinkinázové dráhy (MAPK) v nádorech. *Klin Onkol* 2018; 31(2): 95–102. doi: 10.14735/amko201895.
- Novosad O, Skrypets T, Pastushenko Y. Změny v signální dráze MAPK/ERK u pacientů s histiocytózou Langerhansových buněk. *Klin Onkol* 2018; 31(2): 130–136. doi: 10.14735/amko2018130.
- Rutkowska A, Jastrzebski D, Rutkowski S et al. Exercise training in patients with non-small cell lung cancer during in-hospital chemotherapy treatment: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019; 39(2): 127–133. doi: 10.1097/HCR.0000000000000410.
- Popov DV, Lysenko EA, Bokov RO et al. Effect of aerobic training on baseline expression of signaling and respiratory proteins in human skeletal muscle. *Physiol Rep* 2018; 6(17): e13868. doi: 10.14814/phy2.13868.
- Jastrzebski D, Maksymiak M, Kostorz S et al. Pulmonary rehabilitation in advanced lung cancer patients during chemotherapy. *Adv Exp Med Biol* 2015; 861: 57–64. doi: 10.1007/5584_2015_134.
- Yoo SZ, No MH, Heo JW et al. Effects of acute exercise on mitochondrial function, dynamics, and mitophagy in rat cardiac and skeletal muscles. *Int Neurol J* 2019; 23 (Suppl 1): S22–31. doi: 10.5213/inj.1938038.019.
- Urban M, Kádě O, Pavlík V et al. Telemedicine and obesity treatment. *MMSL* 2020; 89(2): 74–79. doi: 10.31482/mmsl.2020.007.
- Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2017; 2(1): e000143. doi: 10.1136/bmjsem-2016-000143.

Imunostimulační a protinádorový účinek extraktů z Reishi a Coriolu na úrovni klinických studií a stav jejich zavedení do praxe

Immunostimulatory and anticancer effect of Reishi and Coriol extracts at the level of clinical studies and their implementation in practice

Neuwirthová J., Gál B., Urbánková P., Smilek P.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF UK a FN sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Houby Reishi a Coriolus se dlouhodobě užívají v Asii k léčbě různých onemocnění, především respiračních infekcí, plicních onemocnění a v posledních letech navíc i k léčbě nádorů. Za jejich hlavní bioaktivní komponenty se považují polysacharidy a triterpeny. Preklinické i klinické studie na lidech u nich prokázaly jak imunomodulační, tak přímý protinádorový účinek. Extrakty z těchto hub jsou proto v Asii užívány v období po onkologické léčbě anebo i během ní v kombinaci s chemoterapií a radioterapií. Extrakty z Coriolu jsou již přes 30 let oficiálně schváleny v Japonsku a Číně jako účinný a současně netoxický imunostimulační doplněk léčby, podávaný zejména adjuvantně po operaci nádorových onemocnění. **Cíl:** Tento souhrnný článek má za cíl rozbor dosud proběhlých klinických studií s Reishi a Coriolem u onkologických pacientů a jejich meta-analýz. **Závěr:** Jak extrakty z Reishi, tak extrakty z Coriolu, ať již užívané v kombinaci se standardní onkologickou léčbou, anebo samostatně v období po ní, prokázaly přínos ve zlepšení imunitních funkcí, s nádory spojených příznaků a celkového stavu pacientů. Ve studiích také prodloužily přežití bez příznaků návratu onkologického onemocnění i celkové přežití. Jsou dobře tolerované dokonce u pokročilých onemocnění a lze je užívat dlouhodobě. Na základě klinicky prokázané účinnosti a bezpečnosti jsou indikovány v některých zemích jako doplňková léčba pro mnoho druhů nádorů.

Klíčová slova

Reishi – Ganoderma lucidum – polysacharidy – Coriolus – polysacharid K – PSK – polysacharidový peptid – PSP – imunostimulace

Summary

Background: Mushrooms Reishi and Coriolus have been used for centuries in Asian countries to treat various diseases, mainly respiratory tract infections or pulmonary diseases, and more recently also cancers. Polysaccharides and triterpenes, which are found in these mushrooms, are their main bioactive components. Preclinical and clinical studies in humans presented their beneficial effects as immunomodulators; besides this, they possess a direct anticancer effect. In Asia, they are used after cancer treatment as single agents or in combination with chemotherapy or radiotherapy. Extracts from Coriolus have been approved for more than 30 years as an effective adjuvant addition to standard cancer treatment in Japan and China without obvious toxicity. **Purpose:** In this review, clinical studies with Reishi and Coriolus in cancer patients and their meta-analyses are briefly summarized. **Conclusion:** Both extracts from Reishi and Coriolus, if used in combination with standard therapy or as an adjuvant single agent, have shown benefits at immune function measures, tumor-related symptoms and performance status of cancer patients. Moreover, they have prolonged their disease-free interval and overall survival. They are well tolerated even in advanced cancer diseases and could be safely used continuously for long periods of time. Because of clinically approved efficacy and safety, they are applied mainly in some countries as a complementary therapy for various types of cancers.

Key words

Reishi – Ganoderma lucidum – polysaccharides – Coriolus – polysaccharide K – PSK – polysaccharide peptide – PSP – immunostimulation

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

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

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

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



doc. MUDr. Břetislav Gál, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku
LF UK a FN sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: b.gal@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 3. 2020

Přijato/Accepted: 26. 4. 2020

doi: 10.48095/ccko2020426

Úvod

Extrakty z Reishi vzbuzují pozornost nejen u lidí s častými respiračními infekcemi, ale i u oslabených onkologických pacientů, kteří hledají možnosti, jak zabránit návratu nádorového onemocnění a zlepšit kvalitu svého života. Vedle Reishi je při podobných indikacích vyhledávána také houba *Coriolus*. Studie s extrakty z Reishi a *Coriolu* již postoupily od laboratorních experimentů až po randomizované prospektivní dvojité zaslepené klinické studie na lidech a proběhly i jejich metaanalýzy, které potvrdily přínos pro imunitně oslabené onkologické pacienty [1]. Tento souhrnný článek se proto po krátkém popsání experimentálních podkladů zaměří především na výsledky klinických studií, které mají pro praxi největší význam.

Důvodem zvolení tohoto tématu je jeho aktuálnost a skutečnost, že v Asii jsou některé z těchto extraktů již oficiálně schváleny a běžně používány jako účinná a současně netoxická součást standardní léčby onkologických pacientů. Vedle prokázaného imunostimulačního vlivu se projevuje dobrá tolerabilita v pokročilých stádiích onemocnění, zlepšení kvality života, zmírnění únavy [2] a hepatoprotektivní účinek [3]. Za výhodu se považuje také účinnost a možnost použití u skupiny dětských pacientů s nezralou nebo nádory oslabenou imunitou, a to v prevenci jak samotných nádorů, tak i častých virových infekcí dýchacích cest [4,5].

Původ Reishi a experimentální studie jejího imunostimulačního a protinádorového účinku

Reishi vychází z japonského pojmenování houby, která je latinsky nazývána *Ganoderma lucidum*, čínsky pak Ling Zhi. Co se týče jejích zdravotních účinků a vlivu na imunitu, je mezi asijskými houbami rozhodně nejzajímavějším zástupcem. Patří mezi nejvíce v praxi užívané a v současné době je u nás registrována jako doplněk stravy. S oblibou se používá u dospělých i u dětí. Navíc má schválené zdravotní tvrzení o podpoře přirozené imunity, což se zatím v našich podmínkách u ostatních druhů houbových extraktů nepodařilo prosadit. Zdravotní tvrzení jsou informace, které již

mají dostatečný podklad ve vědeckých studiích a současně musejí být schváleny Evropskou komisí. Pokročila tedy v rámci studií a zkušeností ze všech asijských hub nejdále.

V Asii je Reishi známa pro použití v různých indikacích již přes 4 000 let a historicky je dokonce považována za klíčový medikament tradiční čínské medicíny. V překladu je nazývána „záračnou houbou“, „houbou nesmrtnosti“ anebo „houbou dlouhověkosti“. Je o ní známo, že podporuje fungování imunitního systému, a dle některých studií dokáže bojovat i proti mnoha druhům virů, mezi které patří respirační viry [6,7], viry Ebstein-Barrové [8,9], herpetické viry [10,11], papilomaviry [12] a další. Především z důvodu jejího pozitivního vlivu na imunitu se v Evropě stala centrem pozornosti u lidí se sklonem k častým infekcím dýchacích cest, astmatem anebo chronickou bronchitidou, ale také u onkologických pacientů po léčbě, kteří hledají přirozené metody podpory imunity a odstranění únavy [13].

V přírodě se Reishi vyskytuje u kořenů listnatých stromů, pro medicínské účely se však již mnoho let pěstuje uměle za dodržení speciálních podmínek. Za účinné se z Reishi považují pouze kvalitně provedené a čisté extrakty, které mají dobrou biologickou dostupnost a jsou zbavené nestravitelného chitinu; nelze tedy použít pouhý prášek z usušené houby. Reishi obsahuje řadu účinných bioaktivních složek, které se dají získat různými metodami extrakce. Studie tvrdí, že za jejím vlivem na imunitu a protinádorovým potenciálem stojí především v ní obsažené polysacharidy a triterpeny [13–15], ale na imunomodulačním účinku se může podílet i organické germanium a některé jiné složky [16]. Reishi obsahuje přes 100 různých typů polysacharidů, z nichž jsou jako biologicky aktivní sledovány zejména beta-D-glukany [16]. Výrobci doplňků stravy by proto měli garantovat nejen kvalitu a čistotu extrakce, ale udávat také procento obsahu polysacharidů, které ukazuje na intenzitu účinnosti produktu. V praxi se procento polysacharidů v dostupných extraktech z Reishi pohybuje v širokém rozmezí 10–50 % a za ideální jsou považovány a ve studiích používány

produkty s obsahem $\geq 25\%$. Navíc se na trhu objevují extrakty, které kromě polysacharidů udávají také procento obsažených triterpenů, a jejich obsah se pohybuje v rozmezí 4–20 %. Pro Reishi specifické triterpeny, zejména lanostanového typu, prokázaly v řadě studií protizánětlivý i protinádorový účinek [16–19], a proto jsou produkty s jejich zvýšeným obsahem doporučovány u chronických zánětlivých nebo nádorových onemocnění.

Imunostimulační a protinádorový účinek Reishi byl potvrzen v řadě experimentálních a preklinických studií [20]. Byl popsán imunomodulační efekt skrze aktivaci T i B lymfocytů. Vlivem extraktu z Reishi dochází ke zvýšení počtu T lymfocytů a NK buněk (natural killer cells, tzv. přirození zabíječi) zodpovědných za buněčnou imunitu i k jejich aktivaci ve smyslu zvýšené sekrece cytokinů [21]. Reishi dle studií zvyšuje cytotoxicitu NK buněk a schopnost fagocytózy makrofágů. Tyto složky imunity hrají klíčovou roli v obranyschopnosti nejen proti infekcím, ale i proti nádorovým buňkám [22,23]. Glykoproteiny z Reishi vedle T lymfocytů stimulují i proliferaci a diferenciaci B lymfocytů zodpovědných za protilátkovou imunitní odpověď. Byla popsána několikanásobně vyšší produkce B lymfocytů ze sleziny, jejich větší objem i schopnost vyšší produkce protilátek [24]. Polysacharidy z Reishi však mohou mít vedle imunostimulačního efektu také přímé protinádorové působení. V tomto smyslu proběhla řada experimentálních studií, ve kterých došlo k útlumu růstu různých druhů nádorových buněk, a to až o 60 % [13,25,26]. V experimentech byl kromě inhibice proliferace nádorových buněk popsán antimetastatický a antiangiogenní účinek [13]. Stejně jako polysacharidy také celá řada pro Reishi specifických triterpenů prokázala schopnost aktivace jednotlivých složek imunity i přímých protinádorových mechanismů způsobující zástavu buněčného cyklu a apoptózu, tedy smrt nádorových buněk [17,18]. Experimentální studie prokázaly protinádorový účinek na příkladu řady druhů nádorů a delší přežívání nemocného při nádorovém onemocnění [14].

Klinické studie s Reishi u onkologických pacientů

Na základě předchozích studií bylo zjištěno, že v určitém stadiu nádorových onemocnění dochází k imunosupresi s oslabením imunitních funkcí [27,28] a stav je ještě dále potenciován vlivem chemoterapie [29], což zhoršuje prognózu a přežití pacientů. Dokonce i po vyléčení z nádoru může po chemoterapii přetrvávat dlouhodobý stav oslabení imunity, který pak skrytě napomáhá návratům onemocnění, ale i vzniku sekundárních malignit anebo sklonu k opakovaným a chronickým infekcím [29]. Extrakty z Reishi pro tyto pacienty představují díky svojí prokázané účinnosti na imunitní systém a dobré tolerabilitě i při dlouhodobém podávání netoxickou možností podpory přirozené obranyschopnosti.

Většina klinických studií s extrakty z Reishi proběhla v zemích jako Čína anebo Japonsko, kde je tato houba považována za standardní součást imunomodulační léčby vč. onkologických indikací. Např. v roce 2003 byla zveřejněna studie s 34 pacienty s pokročilými nádory různých lokalit, kterým byl podáván extrakt z Reishi v dávce přes 5 g denně (1 800 mg 3× denně) nalačno před jídlem po dobu 12 týdnů. V použitém extraktu byla standardizovaná dávka polysacharidů 25 %. Buněčná imunita se u 80 % z nich zvýšila ve smyslu aktivace NK buněk, zvýšení počtu CD56+, IFN- γ a interleukinu 2. Naopak došlo k poklesu hladin prozánětlivého TNF- α [30].

Stejný autor pak vedle toho prezentoval výsledky multicentrické dvojitě zaslepené klinické studie, která zhodnotila efekt totožného standardizovaného extraktu z Reishi u pacientů s pokročilým karcinomem plic. Zahrnuto bylo 68 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s extraktem z Reishi a do kontrolní skupiny s placebem bez onkologické léčby. Sledování probíhalo 12 týdnů a stabilizace se zastavením růstu nádoru bylo dosaženo u 35 % pacientů léčených Reishi oproti 22 % pacientů v kontrolní neléčené skupině. Laboratorně byly vlivem extraktu z Reishi prokázány známky imunostimulace, konkrétně zvýšení celkového počtu T lymfocytů, NK buněk, CD56+ a IFN- γ . Navíc Reishi v této stu-

dii na základě zhodnocení Karnofského skóre zlepšila kvalitu života ve srovnání s placebem a vedla k ústupu vedlejších příznaků, jako byl kašel, nespavost anebo únava [2].

Později jiný autor popsal v randomizované dvojitě zaslepené studii po 6 měsících perorálního podávání extraktu z Reishi zvýšené množství lymfocytů u dětských imunokompromitovaných pacientů ve srovnání s kapslemi placeba. Jednalo se celkem o 29 onkologických pacientů ve věku 2–18 let s různými druhy malignit (leukémie a solidní nádory) po léčbě chemoterapií. Celková denní dávka byla volena v závislosti na věku dětských pacientů v rozmezí 1 200–1 800 mg standardizovaného extraktu Reishi a doba podávání byla kontinuálně půl roku [4].

Přínos Reishi pro imunitu dětí potvrdila na jiném modelu také další dvojitě zaslepená studie, tentokrát z Kolumbie, která se zaměřila na zdravé děti ve věku 2–5 let a prokázala po 12 týdnech podávání beta-glukanů z Reishi zvýšení celkového počtu lymfocytů (CD3+, CD4+, CD8+) oproti placebu. Závěrem autorů bylo, že Reishi má aktivizující vliv na imunitní buňky i u dětí, a může proto u této k častým respiračním infekcím náchylné skupiny pomoci tvořit imunitní ochranu [5].

Metaanalýza provedená v roce 2012 z proběhlých randomizovaných klinických studií došla k závěru, že přidání extraktu z Reishi ke standardní onkologické léčbě zvyšuje léčebnou odpověď 1,27 \times , tedy o téměř jednu třetinu. Reishi dle autorů zlepšuje imunitní funkce, prodlužuje přežití pacientů s pokročilými nádory a má pro praxi přínos vzhledem ke svojí prokázané účinnosti, nízké toxicitě a možnosti dlouhodobého adjuvantního podávání [31].

Později v roce 2014 bylo v klinické studii vlivem Reishi potvrzeno snížení stupně imunosuprese, která doprovází růst nádoru. Karcinomy vylučují imunitu tlumící působky, které potlačují protinádorovou reaktivitu organismu, čímž se vyhýbají přirozené kontrole nad onemocněním. Jak již bylo zmíněno výše, tento pokles imunitních funkcí je pak u onkologických pacientů známkou špatné prognózy. Celkem byla ve studii odebrána

krev 12 pacientům s karcinomem plic a laboratorně sledována reakce imunitních buněk na extrakt z Reishi. Reishi dokázala antagonistovat imunosupresivní stav, který se u onkologických pacientů projevoval sníženou aktivitou lymfocytů. Závěrem této studie bylo, že polysacharidy z Reishi se jeví jako atraktivní imunitní podpora v adjuvantní léčbě oslabených onkologických pacientů [32].

Za přednádorový rizikový stav před vznikem kolorektálního karcinomu je považována přítomnost adenomů. V Japonsku byl proto u kolonoskopií diagnostikovaných kolorektálních adenomů 123 pacientům podáván spórový extrakt z Reishi a tito byli srovnáni se 102 pacienty bez léčby. Léčba extraktem v dávce 1 500 mg denně trvala po dobu 12 měsíců a na konci tohoto období byla u léčené i neléčené skupiny provedena kontrolní kolonoskopie ke zhodnocení efektu. Rozdíl byl signifikantní. Velikost adenomů se vlivem Reishi zmenšila průměrně o 1,4 mm, zatímco u skupiny bez léčby došlo naopak k nárůstu v průměru o 1,7 mm. Závěrem této studie proto bylo, že extrakt z Reishi může mimo jiné tlumit vývoj kolorektálních adenomů představujících přednádorový stav ve střevě [33].

U 15 pacientů s gynekologickým karcinomem byla zaznamenána vlivem léčby Reishi stabilizace onemocnění. Jednalo se o celkem 21 pacientek, které se nacházely v pokročilém stadiu gynekologického karcinomu s progresí onemocnění i přes minimálně 2 série chemoterapie. Randomizace u nich proběhla do skupiny s vodným extraktem z Reishi, do skupiny se spóry z Reishi a do skupiny s placebem bez jakékoliv další léčby. Obě formy extraktu z Reishi prokázaly klinický efekt ve srovnání s placebem. Z celkového počtu 15 léčených došlo u 5, tj. u 33 % pacientek k zastavení růstu nádoru, tedy ke stabilizaci onemocnění, a to bez významnějších nežádoucích účinků. Neléčená kontrolní skupina vykazovala ve všech případech naopak zhoršení stavu s progresí nádoru. V této studii byly použity vysoké dávky 3 000 mg extraktu 2 \times denně po dobu 12 týdnů [34].

U onkologických pacientů je kromě oslabené imunity častým problémem i únava, kterou dle předchozích zkuš-

Tab. 1. Příklady klinických randomizovaných studií s extrakty z Reishi u nádorových onemocnění – stručný souhrn výsledků.

| Lokalita nádorů | Počet pacientů | Délka podávání | Výsledky léčby extraktem z Reishi |
|--|----------------|----------------|--|
| pokročilé karcinomy plic [2] | 68 | 3 měsíce | pokles růstu nádorů, zlepšení kvality života, ústup kašle, nespavosti a únavy oproti placebu |
| děti 2–18 let s různými druhy nádorů [4] | 29 | 6 měsíců | zlepšení imunity oproti placebu |
| kolorektální adenomy [34] | 225 | 12 měsíců | zmenšení velikosti adenomů kolorekta oproti nárůstu u placeba |
| pokročilé gynekologické karcinomy [35] | 21 | 3 měsíce | zastavení růstu nádorů |
| karcinomy prsu [36] | 48 | 1 měsíc | vyšší psychická a fyzická výkonnost, zlepšení spánku, méně únavy, úzkostí a depresí oproti placebu |

ností může Reishi také zmírnit. Studie z roku 2012 popsala ústup únavy a zlepšení kvality života při probíhající onkologické léčbě. Jednalo se celkem o 48 pacientek s karcinomem prsu, které byly v rámci zaslepené studie randomizovány do skupiny s extraktem z Reishi v dávce 1 000 mg 3× denně po dobu 4 týdnů a do kontrolní skupiny s placebem. Skupina s Reishi brzy po užívání zaznamenala více fyzické a psychické výkonnosti, aktivity, zlepšení spánku a pokles úzkosti a depresí. Tolerance Reishi byla velmi dobrá a dle krevních odběrů se nezhoršily ani jaterní a ledvinové funkce ve srovnání s kontrolní skupinou. V souladu s ostatními studiemi byl vlivem Reishi zaznamenán pokles prozánětlivého cytokinu TNF- α v krevním séru. Závěrem autorů bylo podpoření hypotézy, že Reishi pomáhá odstranit únavu i depresivní stavy onkologických pacientů [35].

Vedle toho Reishi prokazuje na základě experimentálních a klinických studií také antioxidační a hepatoprotektivní účinek. Léčba jaterních poškození je proto jednou z dalších indikací Reishi v Asii. Randomizovaná klinická studie 42 zdravých jedinců prokázala vlivem extraktu z Reishi snížení jaterních enzymů a zvýšení antioxidační kapacity v krevní plazmě ve srovnání se skupinou, která dostala pouze placebo [3].

V jiné randomizované kontrolované klinické studii byl popsán účinek na ústup fibromyalgie [36], což by mohlo představovat další příznivý efekt pro onkologické pacienty.

Reishi se historicky používá v Asii také pro léčbu virových respiračních a herpetických infekcí. Odhalen byl však i ústup papilomavirových infekcí, které jak známo zasahují do procesu kancerogeneze. V klinické studii byl popsán efekt kombinace Reishi a Coriolu na vymizení HPV infekce dutiny ústní o 88 % oproti pouhým 5 % v kontrolní skupině. Za pomoci PCR ze stěru byly u 61 z celkem 472 pacientů s chronickými zánětlivými změnami v dutině ústní identifikovány papilomaviry rizikových typů 16 a 18, které jsou původci karcinomu. U pozitivních případů byla následně provedena randomizace do 2 skupin tak, aby se od sebe vzájemně nelišily podílem jednotlivých rizikových typů HPV ani jinými faktory, které by mohly zkreslit výsledky. U 36 pacientů (36/41), tedy u 88 % případů, které byly léčeny pomocí kombinace extraktu z Reishi a Coriolu po dobu 2 měsíců, došlo k vymizení infekce. V kontrolní skupině zůstali naopak téměř všichni pozitivní kromě 1 pacienta (1/20), tedy kromě 5 % [12].

Obecně již s extrakty z Reishi proběhla řada klinických randomizovaných dvojitě zaslepených studií, které potvrdily přínos pro onkologické pacienty. Jejich výhodou je dobrá tolerabilita a možnost dlouhodobého podávání během léčby i po ní (tab. 1).

Vedlejší účinky a možné interakce Reishi

Reishi není mutagenní a považuje se za bezpečný doplněk stravy [37]. Řada kli-

nických studií na zdravých i onkologických pacientech a jejich metaanalýz prokazuje, že extrakty z Reishi jsou nejen bezpečné, ale i velmi dobře tolerované [20]. Nepopisuje se u nich vyvolání autoimunitních onemocnění, jak tomu býváme svědky u jednostranně působících imunostimulačních léků. Reishi je pacienty s některými autoimunitními chorobami dokonce i vyhledávána jako doplněk stravy. Podobně jako u ostatních doplňků stravy anebo léků se ale na světě vyskytují jedinci popisující alergickou kožní reakci, jako je vyrážka a svědění, i když u Reishi jsou to pouze vzácné případy.

Ve vyšších dávkách však může mít, podobně jako ostatní extrakty z asijských hub, určité antiagregační působení. Toto může být na straně jedné žádoucím efektem v rámci prevence kardiovaskulárních chorob a ischemických příhod, ale na straně druhé může interagovat se současnou antiagregační léčbou, jejíž účinky tak zvyšuje. Ze stejného důvodu se doporučuje extrakty z asijských hub vysazovat alespoň týden před plánovaným chirurgickým zákrokem.

Reishi má kromě toho i určité anti-diabetické a antihypertenzivní působení. Snížení krevního cukru a krevního tlaku pak může být na straně jedné pro mnoho jedinců výhodou, na straně druhé pro jiné představovat nežádoucí efekt. Je proto třeba i toto brát v potaz při jejím doporučení konkrétnímu pacientovi [13].

Klinické studie s Coriolem u onkologických pacientů

Vedle Reishi je v onkologických studiích dokonce ještě více sledována podobná asijská dřevokazná houba, u nás známá jako Coriolus, latinsky *Coriolus versicolor* anebo *Trametes versicolor*. Označována je také názvem Yun Zhi v Číně anebo Kawaratake v Japonsku. V českém překladu je známa jako outkovka pestrá. Přestože v posledních letech přibýlo mnoho studií vč. klinických podporujících přínos extraktů z Coriolu pro onkologické pacienty, a v asijských zemích jsou dokonce lékaři oficiálně schváleny a používány, u nás zatím nejsou zaregistrovány ani jako doplněk stravy. Z toho důvodu zůstává prodej Coriolu v ČR stále ještě legislativně složitější.

V Číně je Coriolus využíván jako imunoterapeutikum zejména v onkologických indikacích, ale i při léčbě hepatopatie, hyperlipidemie, chronické bronchitidy a některých jiných onemocnění [38]. Extrakty z mycelia této houby jsou asijskými studii prezentované jako netoxická a účinná léčba s pouze minimem nežádoucích účinků. Od 70. let, tedy více než 30 let, jsou proto v Číně i Japonsku standardně používány lékaři v kombinaci s chemoterapií a radioterapií anebo v následné léčbě onkologických pacientů [39].

V Japonsku proběhlo v roce 1976 na základě předchozích klinických studií a zkušeností oficiální schválení polysacharidu z Coriolu jako součásti léčby karcinomu trávicí soustavy, plic a prsu. Jeho klinické používání je následně datováno od roku 1977 a po dalším zhodnocení v roce 1989 byly indikace navíc rozšířeny o adjuvantní léčbu pacientů po resekci karcinomu žaludku anebo kolorekta, u kterých kombinace extraktu z Coriolu s pooperační chemoterapií prokazatelně prodlužuje přežití [40].

Coriolus obsahuje mnoho složek vč. beta-glukanů, podobně jako Reishi. Polysacharid K (PSK) neboli krestin extrahovaný z Coriolu se v Japonsku považuje za účinný a bezpečný produkt běžně užívaný během léčby nádorů. Nežádoucí účinky jsou u něj zaznamenávány jen zřídka. Polysacharidový peptid (PSP) je dalším specifickým extraktem z Coriolu,

produkovaným zase v Číně. PSK a PSP jsou sobě podobné bioaktivní látky [41].

V klinických studiích prokázal PSK schopnost imunostimulace skrze zvýšení aktivity T lymfocytů, NK buněk, sekrece interleukinu 2 a IFN- γ . U 20 pacientů po kurativním odstranění karcinomu žaludku ve III. stadiu onemocnění byla provedena pooperační randomizace do skupiny se samotnou chemoterapií a do skupiny s chemoterapií spolu s přidáním PSK. Po 5 týdnech pooperační léčby byla v krevním séru pacientů s PSK signifikantně nižší chemoterapií indukovaná apoptóza T lymfocytů. Naopak pokud byli pacienti pouze na chemoterapii, došlo k vyššímu stupni imunodeprese. Závěrem této studie z roku 2008 proto bylo, že PSK z Coriolu dokáže snížit nežádoucí účinek reaktivního oslabení imunity vyvolaného chemoterapií [42].

V roce 2010 pak jiní autoři v podobně koncipované randomizované klinické studii přidali PSK k adjuvantní chemoterapii 21 pacientům po resekci karcinomu žaludku stadií II–III a srovnali ji s chemoterapií samotnou. Začátek podávání byl načasován 2 týdny po operaci. Při prodlouženém podávání 3 000 mg PSK denně po dobu alespoň 1 roku byly zaznamenány významné rozdíly v přežití. U pacientů s přidáním PSK jako následné léčby přežívalo po 3 letech 62 %, kdežto v kontrolní skupině při chemoterapii bez další následné léčby pouze 12 %. V subanalýze N2 uzlinových metastáz bylo 3leté přežití ve skupině s PSK 75 % oproti 0 % v kontrolní skupině. Navíc bylo v souladu i s jinými studii v krevním séru pacientů vlivem PSK prokázáno snížení stupně imunodeprese, která provází onkologická onemocnění [43].

Japonská studie publikovaná v časopise Lancet v roce 1994 zahrnovala větší skupinu 262 pacientů po chirurgickém odstranění karcinomu žaludku, kterým byla v rámci adjuvantní léčby po operaci podávána buďto chemoterapie samotná, anebo tatáž chemoterapie s přidáním PSK v denní dávce 3 000 mg. Pacienti byli monitorováni 5–7 let. Výsledky byly podobné, pacienti po přidání PSK přežívali déle a navíc bylo prokázáno méně návratů onemocnění. Statisticky signifikantně se vlivem PSK prodloužilo 5leté období bez příznaků recidivy one-

mocnění na 71 % oproti 59 % kontrolní skupiny a 5leté celkové přežití na 73 % oproti 60 %. Léčba tímto extraktem měla u pacientů kromě zlepšení výsledků onkologické léčby i dobrou snášenlivost, a závěrem autorů proto bylo doporučení jejího přidání k chemoterapii u pacientů po kurativní gastrektomii [44].

Jiná multicentrická japonská studie byla zveřejněna v roce 2000 a srovnala chemoterapii samotnou s chemoterapií s přidáním 3 000 mg PSK denně. Celkem zahrnovala 751 pacientů po kurativní resekci karcinomu žaludku, kteří byli v pooperačním období randomizováni. V subanalýze po stratifikaci dle poměru granulocytů k lymfocytům (G/L) bylo delší 5leté přežití u pacientů s přidáním PSK 69 % oproti 55 % při chemoterapii samotné. Poměr G/L nad 2 v krevním séru pacientů může být dle autorů marker dobré odpovědi na léčbu PSK. Zvýšení přežívání po přidání PSK k chemoterapii autoři přikládají imunostimulačnímu působení a vlivu na zvýšení počtu granulocytů a lymfocytů v krvi pacientů [45].

Souhrnný článek publikovaný v roce 2007 zhodnotil 8 randomizovaných kontrolovaných studií na celkem 8 009 pacientech po odstranění karcinomu žaludku a potvrdil hypotézu, že přidání PSK z Coriolu k adjuvantní chemoterapii je účinnou cestou k prodloužení přežití. Celkem bylo srovnáno 4 037 případů, kterým byl k chemoterapii přidán extrakt z Coriolu, s kontrolní skupinou 3 972 pacientů s chemoterapií samotnou. V rámci obou srovnávaných skupin nebyla nalezena významná heterogenita ve studiích, která by mohla zkreslit výsledky. Rozdíl v přežití byl statisticky významný ve prospěch přidání extraktu z Coriolu. Závěrem autorů bylo, že PSK představuje účinnou možnost adjuvantní imunoterapie v onkologii [46].

Stejný efekt byl však vysledován i u dalších druhů nádorů, řada studií proběhla např. u karcinomu tlustého střeva a rekta. Jedna z těchto studií z roku 2009 zahrnovala celkem 63 pacientů ve věku nad 70 let po operaci kolorektálního karcinomu a retrospektivně srovnala efekt adjuvantního přidání PSK k chemoterapii s chemoterapií samotnou. Období 3 let bez příznaků návratu

onemocnění bylo zaznamenáno v 76 % po přidání PSK oproti pouhým 48 % u adjuvantní chemoterapie samotné. Rozdíl byl také v celkovém 3letém přežití: 81 % oproti 53 %. Nebyly zaznamenány významné nežádoucí účinky, tolerabilita PSK byla i u těchto pacientů velmi dobrá [47].

Jiná studie ze stejného období byla koncipována již prospektivně a zhodnotila 101 pacientů v Japonsku, kteří byli v rámci randomizace podobným způsobem léčeni adjuvantní chemoterapií s přidáním PSK, a to v intervalu denního podávání nepřetržitě 2 roky po odstranění kolorektálního karcinomu. Po 10letém sledování bylo potvrzeno vlivem přidání PSK významně delší přežívání 82 % oproti 51 % v kontrolní skupině s pouhou adjuvantní chemoterapií. U pacientů s vyšším stadiem uzlinových metastáz anebo přítomností cévní invaze ve stadiu C dle Dukesovy klasifikace byl rozdíl v 10letém přežívání ještě výraznější: 81 % oproti 26 %. Na základě svých výsledků autoři podpořili zavedení PSK do onkologické léčby, zejména u pokročilých onemocnění [48].

Metaanalýza randomizovaných prospektivních klinických studií publikovaných mezi lety 1980 a 2004 zahrnula tři velké studie s celkem 1 094 pacienty. Nebyla nalezena heterogenita, která by znemožňovala zhodnocení těchto studií, a statisticky významně bylo potvrzeno delší období bez návratu onemocnění i delší celkové přežití vlivem přidání PSK k adjuvantní chemoterapii po operacích kolorektálního karcinomu. Po 5 letech byla recidiva zaznamenána u 28 % při přidání PSK k chemoterapii oproti 34 % při pouhé chemoterapii. Celkové 5leté přežití bylo prodlouženo na 79 % oproti 72 % [49].

Později bylo v roce 2010 také na příkladu kolorektálního karcinomu v randomizované studii zhodnoceno 30 pacientů ve stadiích onemocnění II–III, kteří byli léčeni zevní radioterapií a chemoterapií bez přidání nebo s přidáním PSK. Vlivem PSK bylo zaznamenáno zvýšení počtu NK buněk v krevním séru pacientů, které jak známo představují důležitou složku protinádorové imunity, a naopak nižší hladiny tzv. inhibitorů apoptotických proteinů (IAP), které jsou

jedním z markerů rychlejšího růstu nádoru a špatné prognózy onemocnění. Vedle toho bylo zachyceno více cytotoxických T lymfocytů ve zdravé sliznici kolem nádorů. Autoři proto shrnuli, že PSK může podpořit nejen celkovou imunitní obranyschopnost v krevním séru, ale i lokální slizniční imunitu v ozařovaném poli [50].

Další studie se zaměřily také na jiné druhy nádorů, a to s podobnými výsledky. Imunostimulační efekt extraktu z Coriolu byl popsán v roce 2012 v závislosti na použité dávce v klinické randomizované studii zahrnující 23 pacientek po léčbě karcinomu prsu. Jednalo se o perorální přidání PSK z Coriolu v odstupňovaných dávkách 3 000 mg, 6 000 mg a 9 000 mg denně po dobu 6 týdnů. Po zhodnocení 9 léčených případů byl při vyšších dávkách 6 000 mg a 9 000 mg PSK zaznamenán oproti kontrolní skupině vzestup celkového počtu lymfocytů i specificky NK buněk, tedy aktivace složek imunologického dohledu nad nádory. Autoři na základě svých výsledků považují extrakt z Coriolu ve zvýšených dávkách až 9 000 mg denně za přínosný a současně bezpečný pro imunokompromitované onkologické pacienty [51].

Jiná studie se zaměřila na 38 karcinomů nosohltanu léčených radioterapií anebo chemoradioterapií. Extrakt z Coriolu byl po léčbě přidán 21 z nich a ostatní představovali kontrolní skupinu. Ve skupině s přidáním Coriolu došlo ke snížení výskytu vzdálených metastáz a prodloužení 5letého přežití [52]. K prodloužení přežití přidáním PSK po operaci došlo také u karcinomu jícnu [53], močového měchýře [54] anebo již zmiňovaného prsu [55].

Studie na příkladu karcinomu močového měchýře po jeho chirurgickém odstranění provedla pooperační randomizaci 187 pacientů do 4 skupin: A – bez další léčby, B – s chemoterapií, C – s PSK, D – s chemoterapií a PSK. Denní dávka PSK byla v této studii 3 000 mg. Po 3 letech bylo procento bez recidivy následující: A – 39 %, B – 38 %, C – 59 %, D – 50 %. Stejným způsobem bylo vedle toho randomizováno 71 pacientů po operaci recidiv onemocnění a výsledky 3 let bez návratu onemocnění byly: A – 15 %, B – 28 %, C – 49 %, D – 31 %. Po zahrnutí

obou skupin do analýzy, tedy celkem 258 pacientů jak s primárním, tak i s recidivujícím onemocněním, byly výsledky následující: A – 33 %, B – 36 %, C – 56 %, D – 43 %. Extrakt z Coriolu tedy snížil riziko návratu onemocnění jak v monoterapii při srovnání se skupinou bez jakékoliv pooperační léčby (C vs. A), tak i při kombinaci s chemoterapií oproti pacientům s chemoterapií samotnou (D vs. B). To, že v celkové analýze vyšla skupina se samotným PSK paradoxně lépe než skupina s kombinací PSK a chemoterapie (C vs. D), vysvětlují autoři možností oslabení imunity dlouhodobě podávanou chemoterapií [54].

U karcinomu prsu s přítomnou vaskulární invazí byla ve studii s 227 pacientkami v pooperačním období srovnána chemoterapie samotná a chemoterapie v kombinaci s PSK. Po 10 letech bylo zaznamenáno bez návratu onemocnění 74 % a celkově přežívalo 81 % pacientek při chemoterapii s PSK oproti pouhým 65 % v kontrolní skupině s chemoterapií samotnou. Tolerance PSK byla i v této studii dobrá [55].

U karcinomu plic proběhla řada jak retrospektivních, tak prospektivních randomizovaných studií. Jejich souhrnná analýza v roce 2015 potvrdila zlepšení imunitních funkcí, kvality života i délky přežití vlivem přidání PSK anebo jiného extraktu z Coriolu ke standardní chemoterapii. V randomizovaných studiích byly používány převážně denní dávky 3 000 mg PSK nebo PSP dohromady s chemoterapií. Vlivem uvedených extraktů došlo ke snížení délky trvání dřeňového útlumu po chemoterapii. V krevním séru pacientů byly prokázány vyšší hladiny hemoglobinu, krevních destiček, leukocytů, neutrofilů, IgG a IgM protilátek, IL-1, IL-2, aktivity NK buněk, počtu CD4+ a poměru CD4+/CD8+. Po přidání extraktů z Coriolu k chemoterapii však nedošlo pouze ke zlepšení krevního obrazu a imunitních funkcí, ale i ke stabilnější tělesné hmotnosti pacientů. Dále studie zaznamenaly méně s nádory spojených příznaků, jako je únava, nechutenství, nevolnost, noční pocení, palpitate, dušnost, nespavost, úzkosti apod. Extrakty z Coriolu neovlivnily krevní srážlivost a ve studiích je pacienti užívali bez vedlejších účinků až 5 let. Vzhle-

Tab. 2. Příklady klinických randomizovaných studií s extrakty z Coriolu (PSK nebo PSP) u nádorových onemocnění – stručný souhrn výsledků.

| Lokalita nádorů | Počet pacientů | Schéma léčby | Výsledky léčby po přidání extraktu z Coriolu |
|---|----------------|--|--|
| karcinomy žaludku po operaci [43] | 20 | PSK při adjuvantní CHT vs. bez PSK | zlepšení imunity |
| karcinomy žaludku po operaci [44] | 21 | 12 měsíců PSK při adjuvantní CHT + po ní vs. bez PSK | delší přežití a zlepšení imunity při dlouhodobém podávání |
| karcinomy žaludku po operaci [45] | 262 | PSK při adjuvantní CHT vs. bez PSK | delší přežití a méně návratů nádorů |
| karcinomy žaludku po operaci [46] | 751 | PSK při adjuvantní CHT vs. CHT bez PSK | delší přežití |
| karcinomy kolorekta po operaci [49] | 101 | 24 měsíců PSK při adjuvantní CHT + po ní vs. bez PSK | delší přežití při dlouhodobém podávání |
| karcinomy kolorekta po operaci [51] | 30 | CHRT s PSK vs. bez PSK | zlepšení celkové i slizniční imunity (vyšší počet NK buněk v krevním séru i více cytotoxických T-lymfocytů ve sliznici kolem nádoru) |
| karcinomy prsu po léčbě [52] | 23 | PSK 6 týdnů v odstupňovaných vyšších dávkách vs. bez PSK | zlepšení imunity při vyšší dávce |
| karcinomy prsu po operaci [56] | 228 | PSK při adjuvantní CHT vs. bez PSK | delší přežití |
| karcinomy nosohltanu [53] | 38 | PSK při RT nebo CHRT vs. bez PSK | delší přežití |
| karcinomy jícnu po operaci [54] | 187 | PSK při adjuvantní CHRT vs. léčba bez PSK | delší přežití |
| karcinomy močového měchýře po operaci [55] | 258 | PSK samotné vs. PSK při CHT vs. CHT bez PSK | delší přežití a méně návratů nádorů |
| metaanalýza randomizovaných studií karcinomu žaludku po operaci (8 studií / 8 009 pacientů) [47] | | PSK při adjuvantní CHT vs. bez PSK | delší přežití |
| metaanalýza randomizovaných studií karcinomu kolorekta po operaci (3 studie / 1094 pacientů) [50] | | PSK při adjuvantní CHT vs. bez PSK | delší přežití a méně návratů nádorů |
| metaanalýza randomizovaných studií karcinomů plic (6 studií) [57] | | PSK/PSP při CHT vs. bez PSK/PSP | zlepšení imunitních funkcí, krevního obrazu, kvality života i délky přežití, stabilnější váha pacientů, méně únavy a dalších s nádory spojených příznaků |

CHRT- chemoradioterapie, CHT – chemoterapie, PSK/PSP – polysacharidové extrakty z Coriolu, RT – radioterapie,

dem k imunostimulačnímu působení by však jejich užívání mělo být u jedinců s autoimunitními chorobami a u pacientů na imunosupresivní léčbě nebo po transplantaci kostní dřeně kontraindikováno. Autoři ve svém závěru podpořili hypotézu protinádorového účinku extraktů z Coriolu cestou imunomodulace a aktivace imunitního dohledu nad nádory. Coriolus dle nich dokáže zmírnit imunosupresi, která doprovází chemoterapii, a to bez rizika postižení ledvinných anebo jaterních funkcí. Zlepšuje tak tolerabilitu onkologické léčby [56].

Také další studie prokazují zlepšení kvality života onkologických pacientů vlivem přidání extraktu z Coriolu. Na souboru pacientů s karcinomy hlavy a krku byla např. prokázána menší potřeba analgetik [57].

Obecně klinické randomizované studie prokázaly význam Coriolu především ve schopnosti imunostimulace oslabených onkologických pacientů a zlepšení jejich přežití a kvality života. Ve studiích se však volily vysoké denní dávky – minimálně 3 000 mg i více. Výhodou je podobně jako u extraktů z Reishi možnost

dlouhodobého podávání jak během léčby, tak i po ní (tab. 2).

Závěr

Imunosuprese, která je vyvolána již samotnou přítomností zhoubného nádoru v těle, vede ke ztrátě imunitní kontroly nad onemocněním, urychlení šíření nádoru a zhoršení prognózy a přežití pacientů [27,28]. Tento stav oslabení imunity je pak ještě více vystupňován vlivem onkologické léčby, jako je operace a adjuvantní chemoterapie, a může dokonce přetrvávat i dlouhodobě po vyléčení. To

vede nejen k častějším návratům onemocnění, ale skryté také k výskytu druhotných nádorů a k oslabení imunity vůči řadě infekcí [29]. Chemoterapie je ve stavu imunoprese onkologických pacientů tedy dvousečná zbraň, která sice v pooperačním období bojuje proti zbytkovým nádorovým buňkám, ale současně ještě více tlumí již tak oslabený imunitní systém. Z toho důvodu jsou v praxi, zejména pak v pooperačním období, s úspěchem zkoušeny možnosti kombinace standardních cytotoxických chemoterapeutik s imunostimulancii [54]. Extrakty z hub Reishi a Coriolu jsou přírodní produkty, které nejsou pro organizmus zatěžující a již v minulosti opakovaně prokázaly stimulační vliv na imunitní obranyschopnost jak proti infekcím, tak i proti nádorům. Do současné doby s nimi proběhla řada klinických studií, které zahrnovaly mimo jiné onkologické pacienty. Určitým limitem pro jejich zhodnocení může být variabilita používaných produktů, ale i přesto metaanalýzy těchto studií potvrdily nesporný účinek na zlepšení imunitních funkcí, snížení rizika recidiv, prodloužení přežití, zlepšení kvality života a současnou bezpečnost pro jedince oslabené nádorovým onemocněním a onkologickou léčbou. V asijských zemích, kde mají největší tradici, jsou mezi lékaři již oficiálně schválené jako účinné a bezpečné imunostimulační produkty pro onkologické pacienty, a staly se u nich dokonce běžným doplňkem standardní léčby. V ČR i dalších evropských zemích, kde nemají takovou historii, jsou sice také dostupné, ale zatím jen jako doplňky stravy. Klíčovým problémem u nás zůstává variabilita na trhu nabízených produktů. Vždy je proto potřeba volit pouze renomované firmy zaručující kvalitu extrakce, čistotu produktu a dostatečné procento v něm obsažených polysacharidů. U extraktů z Reishi je pro onkologické pacienty vedle obsahu polysacharidů důležité také procento triterpenů. K dosažení klinického efektu jsou dle dostupných studií u standardizovaných extraktů potřeba denní dávky minimálně 3 000 mg a více pro dospělé, u dětí pak poloviční dle věku a váhy. Jedná se tedy o mnohem vyšší dávky, než jsou používány pro prevenci. Stran

možných interakcí a omezení by se Reishi měli vyhnout jedinci s antiagregační léčbou nebo vyšším rizikem krvácení. Extrakty z Coriolu pro svůj silnější imunostimulační účinek zase nejsou vhodné pro pacienty s autoimunitními chorobami, po transplantaci kostní dřene nebo při probíhající imunopresivní léčbě.

Literatura

- Zhong L, Yan P, Lam WC et al. Coriolus versicolor and Ganoderma lucidum related natural products as an adjunct therapy for cancers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2019; 13(10): 703. doi: 10.3389/fphar.2019.00703.
- Gao YH, Sai XH, Chen GL et al. A randomized, placebo-controlled, multi-center study of Ganoderma lucidum (W. Curt.: Fr.) Lloyd (Aphyllophoromycetidae) polysaccharides (Ganopoly) in patients with advanced lung cancer. *Int J Med Mushrooms* 2003; 5: 368–581. doi: 10.1615/InterJMedMush.v5.i4.40.
- Chiu HF, Fu HY, Lu YY et al. Triterpenoids and polysaccharide peptides-enriched Ganoderma lucidum: a randomized, double-blind placebo-controlled crossover study of its antioxidation and hepatoprotective efficacy in healthy volunteers. *Pharm Biol* 2017; 55(11): 1041–1046. doi: 10.1080/13880209.2017.1288750.
- Shing MK, Leung TF, Chu YL et al. Randomized, double-blind and placebo-controlled study of the immunomodulatory effects of Lingzhi in children with cancers. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.14021.
- Heno SLD, Urrego SA, Cano AM et al. Randomized clinical trial for the evaluation of immune modulation by yogurt enriched with β -glucans from Lingzhi or Reishi medicinal mushroom, Ganoderma lucidum (Agaricomycetes), in children from Medellin, Colombia. *Int J Med Mushrooms* 2018; 20(8): 705–716. doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.2018026986.
- Avtonomova AV, Krasnopolskaya LM. Antiviral properties of basidiomycetes metabolites. *Antibiot Khimioter* 2014; 59(7–8): 41–48.
- Zhu Q, Bang TH, Ohnuki K et al. Inhibition of neuraminidase by Ganoderma triterpenoids and implications for neuraminidase inhibitor design. *Sci Rep* 2015; 5: 13194. doi: 10.1038/srep13194.
- Zheng DS, Chen LS. Triterpenoids from Ganoderma lucidum inhibit the activation of EBV antigens as telomerase inhibitors. *Exp Ther Med* 2017; 14(4): 3273–3278. doi: 10.3892/etm.2017.4883.
- Huh S, Lee S, Choi SJ et al. Quercetin synergistically inhibit EBV-associated gastric carcinoma with Ganoderma lucidum extracts. *Molecules* 2019; 24(21): 3834. doi: 10.3390/molecules24213834.
- Niedermeyer TH, Lindequist U, Mentel R et al. Antiviral terpenoid constituents of Ganoderma pfeifferi. *J Nat Prod* 2005; 68(12): 1728–1731. doi: 10.1021/np0501886.
- Hijikata Y, Yamada S, Yasuhara A. Herbal mixtures containing the mushroom Ganoderma lucidum improve recovery time in patients with herpes genitalis and labialis. *J Altern Complement Med* 2007; 13(9): 985–987. doi: 10.1089/acm.2006.6297.
- Donatini B. Control of oral human papillomavirus (HPV) by medicinal mushrooms, *Trametes versicolor* and *Ganoderma lucidum*: a preliminary clinical trial. *Int J Med Mushrooms* 2014; 16(5): 497–498. doi: 10.1615/intjmedmushrooms.v16.i5.80.
- Sohretoglu D, Huang S. Ganoderma lucidum Polysaccharides as An Anti-cancer Agent. *Anticancer Agents*

- Med Chem* 2018; 18(5): 667–674. doi: 10.2174/1871520617666171113121246.
- Wachtel-Galor S, Yuen J, Buswell JA et al. Ganoderma lucidum (Lingzhi or Reishi): A medicinal mushroom. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S (eds). *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis 2011; Chapter 9.
- Wu GS, Guo JJ, Bao JL. Anticancer properties of triterpenoids isolated from Ganoderma lucidum – a review. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(8): 981–992. doi: 10.1517/13543784.2013.805202.
- Neil JR, Smith JE, Sullivan R. Immunomodulatory activities of mushroom glucans and polysaccharide-protein complexes in animals and humans (a review). *Int J Med Mushrooms* 2003; 5: 95–110. doi: 10.1615/InterJMedMush.v5.i2.10.
- Liang C, Tian D, Liu Y et al. Review of the molecular mechanisms of Ganoderma lucidum triterpenoids: Ganoderic acids A, C2, D, F, DM, X and Y. *Eur J Med Chem* 2019; 174: 130–141. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.039.
- Gao JJ, Min BS, Ahn EM et al. New triterpene aldehydes, lucialdehydes A–C, from Ganoderma lucidum and their cytotoxicity against murine and human tumor cells. *Chem Pharm Bull* 2002; 50(6): 837–840. doi: 10.1248/cpb.50.837.
- Sun Y, Sun L. Cellular and molecular mechanism of Ganoderma (Lingzhi) against tumor. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1182: 79–118. doi: 10.1007/978-981-32-9421-9_3.
- Sohretoglu D, Huang S. Ganoderma lucidum polysaccharides as an anti-cancer agent. *Anticancer Agents Med Chem* 2018; 18(5): 667–674. doi: 10.2174/1871520617666171113121246.
- Wang YY, Khoo KH, Chen ST et al. Studies on the immunomodulating and antitumor activities of Ganoderma lucidum (reishi) polysaccharides: functional and proteomic analyses of fucose-containing glycoprotein fraction responsible for the activities. *Bioorg Med Chem* 2002; 10(4): 1057–1062. doi: 10.1016/s0968-0896(01)00377-7.
- Chang YH, Yang JS, Yang JL et al. Ganoderma lucidum extract promotes immune responses in normal BALB/c mice in vivo. *In Vivo* 2009; 23(5): 755–759.
- Wang PY, Zhu XL, Lin ZB. Antitumor and immunomodulatory effects of polysaccharides from broken spore of Ganoderma lucidum. *Front Pharmacol* 2012; 3: 135. doi: 10.3389/fphar.2012.00135.
- Zhang J, Tang Q, Zimmerman-Kordmann M et al. Activation of B lymphocytes by GLIS, a bioactive proteoglycan from Ganoderma lucidum. *Life Sci* 2002; 71(6): 623–638. doi: 10.1016/s0024-3205(02)01690-9.
- Kladar NV, Gavarić NS, Božin BN. Ganoderma: insights into anticancer effects. *Eur J Cancer Prev* 2016; 25(5): 462–471. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000204.
- Joseph S, Sabulal B, George V et al. Antitumor and anti-inflammatory activities of polysaccharides isolated from Ganoderma lucidum. *Acta Pharm* 2011; 61(3): 335–342. doi: 10.2478/v10007-011-0030-6.
- Štastrný M, Říhová B. Únikové strategie nádorů pozornosti imunitního systému. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 28–37. doi: 10.14735/amko20154s28.
- Hatina J. Imunologie nádorů – současný stav a poznatky z 1. mezinárodní konference základní a klinické imunogenomiky. Část I – Interakce nádoru a imunitního systému. *Klin Onkol* 2005; 18(4): 119–125.
- Eckschlager T, Radvánská J, Hladíková M et al. Poruchy imunity jako pozdní následky protinádorové léčby u dětí. In: 2007 XXXI. Brněnské onkologické dny a XXI. Konference pro sestry a laboranty, Dětská onkologie. Sborník abstrakt: 82.
- Gao YH, Zhou SF, Jiang W et al. Effects of Ganopoly (a Ganoderma lucidum polysaccharide extract) on immune functions in advanced-stage cancer patients. *Immunol Invest* 2003; 32(3): 201–215. doi: 10.1081/imm-120022979.

31. Jin X; Ruiz Beguerie J; Sze DM et al. Ganoderma lucidum (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4(4): CD007731. doi: 10.1002/14651858.CD007731.pub3.
32. Sun LX, Li WD, Lin ZB et al. Protection against lung cancer patient plasma-induced lymphocyte suppression by Ganoderma lucidum polysaccharides. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33(2): 289–299. doi: 10.1159/000356669.
33. Oka S, Tanaka S, Yoshida S et al. A water-soluble extract from culture medium of Ganoderma lucidum mycelia suppresses the development of colorectal adenomas. *Hiroshima J Med Sci* 2010; 59(1): 1–6.
34. Suprasert P, Apichartpiyakul C, Sakonwasun C et al. Clinical characteristics of gynecologic cancer patients who respond to salvage treatment with Lingzhi. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(10): 4193–4196. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.10.4193.
35. Zhao H, Zhang Q, Zhao L et al. Spore powder of Ganoderma lucidum improves cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: a pilot clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 809614. doi: 10.1155/2012/809614.
36. Collado Mateo D, Pazzi F, Domínguez Muñoz FJ et al. Ganoderma lucidum improves physical fitness in woman with fibromyalgia. *Nutr Hosp* 2015; 32(5): 2126–2135. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9601.
37. Zhang J, Gao X, Pan Y et al. Toxicology and immunology of Ganoderma lucidum polysaccharides in Kunming mice and Wistar rats. *Int J Biol Macromol* 2016; 85: 302–310. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.
38. Dou H, Chang Y, Zhang L. Coriolus versicolor polysaccharopeptide as an immunotherapeutic in China. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 163: 361–381. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.03.001.
39. PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Medicinal Mushrooms (PDQ): Health Professional Version. 2019 Oct 25. In: PDQ Cancer Information Summaries. [online]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27929633/>.
40. Maehara Y, Tsujitani S, Saeki H et al. Biological mechanism and clinical effect of protein-bound polysaccharide K (KRESTIN®): review of development and future perspectives. *Surg Today* 2012; 42(1): 8–28. doi: 10.1007/s00595-011-0075-7.
41. Ng TB. A review of research on the protein-bound polysaccharide (polysaccharopeptide, PSP) from the mushroom Coriolus versicolor (Basidiomycetes: Polyporaceae). *Gen Pharmacol* 1998; 30(1): 1–4. doi: 10.1016/s0306-3623(97)00076-1.
42. Kono K, Kawaguchi Y, Mizukami Y et al. Protein-bound polysaccharide K partially prevents apoptosis of circulating T cells induced by anti-cancer drug S-1 in patients with gastric cancer. *Oncology* 2008; 74 (3–4): 143–149. doi: 10.1159/000151361.
43. Akagi J, Baba H. PSK may suppress CD57+ T cells to improve survival of advanced gastric cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2010; 15(2): 145–152. PSK may suppress CD57+ T cells to improve survival of advanced gastric cancer patients.
44. Nakazato H, Koike A, Saji S et al. Efficacy of immunotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. Study Group of Immunotherapy with PSK for Gastric Cancer. *Lancet* 1994; 343(8906): 1122–1126. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90233-x.
45. Toge T, Yamaguchi Y. Protein-bound polysaccharide increases survival in resected gastric cancer cases stratified with a preoperative granulocyte and lymphocyte count. *Oncol Rep* 2000; 7(5): 1157–1161. doi: 10.3892/or.7.5.1157.
46. Oba K, Teramukai S, Kobayashi M et al. Efficacy of adjuvant immunotherapy with polysaccharide K for patients with curative resections of gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56(6): 905–911. doi: 10.1007/s00262-006-0248-1.
47. Yoshitani S, Takashima S. Efficacy of postoperative UFT (Tegafur/Uracil) plus PSK therapies in elderly patients with resected colorectal cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2009; 24(1): 35–40. doi: 10.1089/cbr.2008.0547.
48. Sakai T, Yamashita Y, Maekawa T et al. Immunotherapy with PSK and fluoropyrimidines improves long-term prognosis for curatively resected colorectal cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2008; 23(4): 461–467. doi: 10.1089/cbr.2008.0484.
49. Sakamoto J, Morita S, Oba K et al. Meta-analysis group of the Japanese society for cancer of the colon rectum. Efficacy of adjuvant immunotherapy with polysaccharide K for patients with curatively resected colorectal cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55(4): 404–411. doi: 10.1007/s00262-005-0054-1.
50. Sadahiro S, Suzuki T, Maeda Y et al. Effects of preoperative immunoradiotherapy and chemoradiotherapy on immune responses in patients with rectal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2010; 30(3): 993–999.
51. Torkelson CJ, Sweet E, Martzen MR et al. Phase 1 clinical trial of Trametes versicolor in women with breast cancer. *ISRN Oncol* 2012; 2012: 251632. doi: 10.5402/2012/251632.
52. Go P, Chung CH. Adjuvant PSK immunotherapy in patients with carcinoma of the nasopharynx. *J Int Med Res* 1989; 17: 141–149. doi: 10.1177/030006058901700205.
53. Ogoshi K, Satou H, Isono K et al. Immunotherapy for esophageal cancer. A randomized trial in combination with radiotherapy and radiochemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1995; 18(3): 216–222.
54. Matsumoto K, Nakagami Y, Kishimoto T. The prevention of recurrence of superficial bladder tumours with immunotherapy. In: deKernion JB (ed.). International society of urology reports. Immunotherapy of urological tumours. Edinburgh: Churchill Livingstone 1990: 149–155.
55. Iino Y, Yokoe T, Maemura M et al. Immunotherapy versus chemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of operable breast cancer. *Anticancer Res* 1995; 15(6B): 2907–2911.
56. Fritsch H, Kennedy DA, Ishii M et al. Polysaccharide K and Coriolus versicolor extracts for lung cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther* 2015; 14(3): 201–211. doi: 10.1177/1534735415572883.
57. Motai H. PSK effectiveness for cancer pain relief: clinical study covering the last 11 years. *Biotherapy* 1992; 6: 950–956.

MycoMedica, značka vitálních hub, o které budete slyšet čím dál častěji

Nabízíme houby, které jsou jednoduše:



Kvalitní

Známe své dodavatele, pečlivě sledujeme jejich produkci a společně s německým partnerem dovážíme pouze prověřenou houbovou surovinu.



Bezpečné

Veškerou houbovou surovinu testujeme v německé nezávislé laboratoři Agrolab na více než 500 druhů těžkých kovů, pesticidů, mikroorganismů a na polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs).



Účinné

Viditelné účinky, poradenství a zázemí rodinné firmy. Důvody, proč značku MycoMedica používá ve svých ordinacích většina lékařů a mykoterapeutů.

MycoMedica[®]
vitální houby



Stomatitidy při terapii s inhibitory mTOR a další cílené onkologické terapie, možnosti ovlivnění a význam lokální kortikoterapie

Stomatitis in mTOR inhibitors treatment and other targeted cancer therapy, possibilities of influencing it, and the use of local corticotherapy

Vokurka S.¹, Kozáková Š.², Jánská V.³, Černá A.¹, Liška J.⁴.

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Ústavní lékárna, MOÚ Brno

³ Lékárna, FN Plzeň

⁴ Stomatologická klinika FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Stomatitidy související s cílenou (terčovou) onkologickou léčbou, typicky pak např. s terapií everolimem, patří mezi významné komplikace ovlivňující kvalitu života pacienta a intenzitu jeho onkologické léčby. Kortikoidy především k lokální aplikaci představují zásadní léčebnou a případně i profylaktickou intervenci. **Cíl:** Základní souhrn klinického obrazu, výskytu a přehledu možností ovlivnění výskytu stomatitidy související s cílenou (terčovou) onkologickou léčbou. **Výsledky:** Při léčbě everolimem bývají až dvě třetiny pacientů postiženy stomatitidou. Roztok s dexamethasoni natrii phosphas 0,1 mg/ml (0,01%) v rámci studie SWISH prokázal významnou redukci komplikace při profylaktickém výplachu dutiny ústní během léčby s everolimem. Tento roztok je také navrhován v rámci doporučení Evropské společnosti pro lékařskou onkologii jako základ léčby stomatitidy s defekty při cílené terapii. Dostupnost lokálních přípravků s obsahem dexametazonu je variabilní s ohledem na koncentraci a druh dexametazonové soli a formu přípravku. **Závěr:** Roztoky s obsahem dexametazonu jsou součástí péče o dutinu ústní pacientů při cílené onkologické léčbě; ujednocení indikací a receptur pro standardní využívání v praxi je však dále otevřeným tématem.

Klíčová slova

stomatitida – ošetřování – dexametazon – cílená molekulární léčba

Summary

Background: Stomatitis associated with targeted oncological therapy, typically everolimus related one, belongs among the major complications affecting the quality of life of a patient and intensity of his/her oncological treatment. Corticosteroids, especially for topical application, represent a major therapeutic and possibly prophylactic intervention. **Purpose:** Basic summary of clinical characteristics, incidence and overview of possibilities of influencing the incidence of stomatitis related to targeted oncological therapy. **Results:** When treated with everolimus, the overall incidence of stomatitis is about two thirds of the patients. A solution with dexamethasone sodium phosphate 0.1 mg/mL (0.01%) in the SWISH study showed a significant reduction in the complication when used as prophylactic mouthwash during the treatment with everolimus, and the solution is also suggested by the European Society for Medical Oncology guidelines for treatment in stomatitis with ulcers. The availability of topical dexamethasone is variable with respect to the concentration, type of dexamethasone salt and the formula. **Conclusion:** Solutions containing dexamethasone are an integral part of oral care during targeted oncological therapy; however, the standardization of indications and prescriptions for standard use in practice still remains an open topic.

Key words

stomatitis – nursing – dexamethasone – molecular targeted therapy

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZ ČR – FNPL, 00669806.

Supported by the grant of the Ministry of Health of the Czech Republic - Conceptual Development of Research Organization (Faculty Hospital in Pilsen - FNPL, 00669806).

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

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

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

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



prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80
323 00 Plzeň 1 – Severní Předměstí
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 4. 2020

Přijato/Accepted: 26. 4. 2020

doi: 10.48095/ccko2020436

Terminologie

Postižení dutiny ústní je poměrně typickou komplikací onkologické léčby. Mukozitida dutiny ústní představuje charakteristický typ toxicko-zánětlivého postižení sliznice a podslizniční tkáně vzniklý v souvislosti s chemoterapií nebo radioterapií a takto je i toto postižení referováno (mucositis) v systému Medical Subject Headings [1]. Postižení dutiny ústní označované jako stomatitida by, kromě jiných případů, mělo být rezervováno pro postižení sliznice dutiny ústní vzniklé v souvislosti s terapií cílenou, resp. biologickou a imunoterapií. Typickým příkladem zde je např. stomatitida asociovaná s terapií inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin). K převážně méně těžkým stomatitidám pak dochází i v souvislosti s aplikací jiných molekul cílené léčby, jako jsou např. bevacizumab, erlotinib, sorafenib, sunitinib, gefitinib a lapatinib, kde většinou nemusí nastat rozvoj defektů, ale bývá spíše zvýšená citlivost a bolestivost sliznic, změny a poruchy vnímání chutí [2–5].

Patogeneze a diagnostika

Etiologie a patogeneze stomatitid je odlišná od klasické mukozitidy po chemoterapii nebo radioterapii. Na poškození sliznice při léčbě inhibitory mTOR (everolimus, temsirolimus a sirolimus) se podílejí komplexní mechanismy a ovlivnění signálních drah a procesů ovlivňujících buněčný metabolismus, reparaci, neoangiogenezi a funkci imunitních dějů s výsledně imunopresiv-

ním potenciálem (dráha *PI3K – PKB – AKT – mTOR – p27 – cyclinD – CDK4/6 – Rb – E2F* – aktivace buněčného cyklu z G1 do S fáze, redukce *VEGF* a *HIF*). V případě jiných molekul cílené léčby jsou ovlivněny na ně vázané specifické dráhy [3,6,7].

Diagnostika slizničních lézí způsobených v souvislosti s cílenou terapií je typicky postavena na klinickém obraze a anamnestických údajích, přičemž na rozdíl od klasické postchemoterapeutické a postiradiační mukozitidy, kde se změny rozvíjejí většinou již v několika následných dnech a týdnech, se v tomto případě postižení může manifestovat až za několik týdnů i měsíců [3]. Defekty v souvislosti s terapií inhibitory mTOR bez ohledu na populaci pacientů (léčba solidních nádorů, potransplantační imunosupresivní léčba) mají typický aftózní vzhled s jasným ohraničením, lemem erytému s centrálním výbledem, typicky na nekeratinizované sliznici a především na hraně jazyka, bukálně a labiálně, většinou ≤ 1 cm, ale i více, s mediánem bolestivosti 8 (škála 0–10), viz obr. 1 a 2. Histopatologický nálezn je nespecifický – fibrin se zavzatými neutrofilů, spodina s granulační tkání s projevy akutního a chronického zánětu pronikající do svaloviny s myozitidou a fragmentací, bez známek cytopatického virového efektu v přilehlém intaktním epitelu [3,8].

Výskyt

Metanalýza studií fáze III s everolimem v rámci léčby karcinomu prsu, ledvin, neuroendokrinních nádorů pankreatu

a karcinoidů ukázala na celkovou incidenci stomatitidy 67 % (59–71 %), s těžkými stupni postižení s omezením p. o. příjmu u 9 % případů. U celkem 89 % postižených pacientů došlo k rozvoji komplikace do 8 týdnů po zahájení terapie s everolimem a u 40 % pak k recidivě [9–13]. Významný výskyt této komplikace byl pozorován také v podmínkách běžné praxe, kdy retrospektivní analýza 42 onkologických pacientů léčených everolimem v průběhu roku 2016 na Onkologické a radioterapeutické klinice FN Plzeň potvrdila postižení sliznic dutiny ústní u 50 % a postižení omezující p. o. příjem u téměř 21 % pacientů s jasnými dopady na zhoršení kvality života a také případnou potřebu snížení intenzity onkologické léčby dle doporučení v SPC léčiva [14,15].

Aktuálně zatím nevýznamnější studií řešící problematiku možnosti prevence stomatitidy při terapii s everolimem byla nezaslepená studie II. fáze SWISH [16], ve které byl hodnocen efekt výplachů dutiny ústní v USA běžně dostupným komerčním roztokem s obsahem dexametazonu (dexamethasone sodium phosphate, dexamethasoni natrii phosphas) 0,1 mg/ml (0,01%) u postmenopauzálních pacientek s HR+/HER2– metastatickým karcinomem prsu léčených everolimem v dávce 10 mg/den v kombinaci s exemestanem 25 mg/den p. o.



Obr. 1. Aftózní léze sliznice dolního rtu v průběhu terapie s everolimem (foto archiv S. Vokurka).



Obr. 2. Postižení jazyka v průběhu terapie s everolimem (foto archiv S. Vokurka).

Prakticky se tedy jednalo o kohortu pacientek léčených pro karcinom prsu podle kritérií a v kontextu protokolu studie BOLERO-2 [9], kde však žádný dexametazonový roztok k profylaktické péči o dutiny ústní nebyl zařazen. Pacienti studie SWISH byli instruováni k užívání 10 ml roztoku k působení v dutině ústní po dobu 2 minut s následným vyplivnutím, nepřijímáním p. o. po dobu 1 hodiny po výplachu, 4x denně, po dobu 8 týdnů a případně pak dále podle uvážení lékaře a pacienta. Byl povolen nystatin do dutiny ústní dle uvážení lékaře a lokálních zvyklostí. Naprostá většina (95 %) pacientů užívala roztok dexametazonu v doporučené frekvenci 3–4x denně a medián četnosti výplachů byl 3,95x denně. Výskyt stomatitidy ve studii SWISH do 8 týdnů od zahájení terapie everolimem a celkově po dobu sledování byl 21 a 27 % oproti výskytu 61 a 67 % v rámci protokolu studie BOLERO-2. V době hodnocení 8. týdne mělo stomatitidu stupně ≥ 2 s defekty sliznic celkem 2 % pacientů SWISH vs. 27 % v BOLERO-2 (výskyt těžké stomatitidy stupně 3 byl celkově 1 vs. 8 %). Většina případů stomatitid (18/25, 72 %) ve studii SWISH se objevila během prvních 8 týdnů léčby, zbylé pak v době do 98. dne. Kandidóza dutiny ústní jako potenciálně související nežádoucí účinek léčby roztokem kortikoidu byla zaznamenána u dvou pacientů, přičemž u obou byla vstupně zajištěna antifungální profylaxe. Nebyla zjištěna žádná korelace mezi antifungální profylaxí a výskytem stomatitidy nebo kandidózy. Více než 74 % pacientů pokračovalo v užívání roztoku s dexametazonem déle než 8 týdnů. Stomatitida jako důvod ukončení léčby everolimem byla ve studii SWISH a BOLERO-2 velmi podobná (2 vs. 2,7 %), nicméně pokud jde o důvod přerušování nebo redukce dávky, pak byl rozdíl velmi výrazný – 3 vs. 23,7 %. Medián dávkové intenzity everolimem v 8. týdnu studie byl na hodnotě 10 mg ve SWISH, zatímco ve studii BOLERO-2 to bylo 8,6 mg [9,16]. Roztoky kortikoidů (dexametazon, prednisolon, hydrokortizon) byly využívány v prevenci a ovlivnění stomatitidy při everolimem i v rámci jiných pozorování [17–19].

Doporučení

Positivní zkušenosti se odrážejí i v doporučeních ESMO (European Society for Clinical Oncology) pro opatření při cílené onkologické léčbě, tedy jak pro léčbu s inhibitory mTOR, tak i jinými, včetně např. terapie EGFR inhibitory nebo VEGFR inhibitory [4]. V komplexním pohledu na celou problematiku je kladen důraz na udržování řádné hygieny dutiny ústní z důvodu zvýšeného rizika infekčních komplikací. K výplachům dutiny ústní a kloktání by měly být upřednostňovány spíše roztoky solné (poznámka autora – koncentrace není specifikována, ve studiích bývá využíván fyziologický roztok, NaCl 0,9%) než jen čistě výplachy vodou. K doporučení jsou také v rámci prevence výplachy s bikarbonátem sodným 4–6x denně (koncentrace není specifikována), přičemž v případě terapie již rozvinuté stomatitidy je doporučeno zvýšení frekvencí výplachů až každou hodinu. Pro řešení suchosti sliznic dutiny ústní lze využít žvýkačky nebo bonbony (bez cukru), přípravky nahrazující sliny nebo využití stimulantů slinné sekrece. Léčba bolesti má být řešena s ohledem na její intenzitu, lokálně s využitím výplachů s obsahem anestetik (např. viskózní roztok s 2% lidocainem), v úvahu dále připadají ochranné viskózní slizniční přípravky, lokální přípravky s obsahem nesteroidních antiflogistik (např. amlexanox 5% pasta), paracetamol nebo opioidy, vč. rychlých forem (např. fentanyl orální, nasální) dle individuální tolerance a vlhkosti sliznic. V případě vícečetných a hůře dostupných defektů sliznic jsou doporučeny výplachy roztokem dexametazonu v koncentraci 0,1 mg/ml, resp. 0,01% (tedy jako studie SWISH [16]), v případě lokalizovaného omezeného výskytu lze lokálně využít gel s klobetasolem 0,05%, případně u perzistentních aftů také místní intralezionální injekce triamcinolonu (týdně do dávky 28 mg), u vysoce pokročilých, recidivujících či jícnových aftů pak kortikoidy systémově (pulz 30–60 mg nebo 1 mg/kg prednison nebo prednisolon po dobu týdne, s postupným poklesem v týdnu dalším).

Zajištění vhodného dexametazonového roztoku k terapii nebo profylaxi stomatitidy nemusí být zcela jednoduché.

Originální komerčně vyráběný přípravek používaný v rámci studie SWISH [16] není v ČR běžně dostupný a přibližně do poloviny roku 2018 nebyla k dispozici ani dobře rozpustná a v něm obsažená dexametazonová sodná sůl (dexamethasone sodium phosphate, dexamethasoni natrii phosphas). Alternativou s poměrně dobrým efektem tedy mohlo být, jako např. v rámci observační pilotní studie Onkologické a radioterapeutické kliniky FN Plzeň, využití náhradní receptury pro přípravu roztoku z originálního léčiva Dexamed inj., které rozpustnou sůl dexamethasoni natrii phosphas obsahuje [20,21]. V současné době je ale tato rozpustná sůl již v ČR k dispozici jako výchozí surovina a k profylaxi a terapii stomatitidy při everolimem nebo temsirolimu je v rámci kliniky zaveden magistraliter roztok s obsahem této soli 0,1 mg/ml (0,01%) – tedy v koncentraci odpovídající přípravku studie SWISH a doporučení k léčbě z ESMO guidelines [4]:

| | |
|-------------------------------|----------|
| dexamethasoni natrii phosphas | 0,013 |
| glyceroli 85% | 5,0 |
| aqua conservans | ad 100,0 |

Pozn.: přísada glycerolu v aktuální receptuře pro přípravu za standardních podmínek je pro ovlivnění mírné palčivosti konzervační vody (aqua conservans) volené do základu s ohledem na garanci stability mikrobiálně. Navážka základní suroviny je 0,013 g, což po přepočtení na čistý dexametazon odpovídá 0,01 g.

K dispozici jsou zavedeny v praxi i přípravky s vyšší viskozitou i koncentrací dexametazonu (1 mg/ml, resp. 0,1%), které jejich přilnavost více disponuje pro terapii lokalizovanějších lézí. Jedním z těchto přípravků je např. viskózní gel Dexagel 0,1% RSP [22] nebo také receptura používaná v MOÚ Brno:

| | |
|----------------------|------|
| dexamethasoni acetat | 0,1 |
| aqua purificata | 93,4 |
| syrspond SF pH 4 | 1,0 |

Další možností řešení výskytu stomatitidy je v běžné praxi (obecně jako řešení aftů dutiny ústní u onkologických pacientů) aplikace již řadu let zavedených polykomponentních suspenzí (tedy ni-



Obr. 3. Dexametazon s anestetikem na afty – Lékárna FN Plzeň
(foto archiv S. Vokurka).

koliv roztoků!) s obsahem ve vodě nerozpustné soli dexamethasoni acetatis a lokálního anestetika (trimecain), které jsou oblíbené pro svůj lokální efekt, dominantně anestetický, snad i terapeutický, jakkoliv nelze s ohledem na suspenzní charakter přípravku jeho působení do místa určení jednoznačně zaručit. Příkladem je zde magistraliter přípravek „Dexametazon s anestetikem na afty“ (obr. 3) v receptuře připravované např. lékárnou FN Plzeň a jinde, případně v mírně odlišných variantách:

| | |
|------------------------------------|-----------|
| dexamethasoni acetatis | 0,02 |
| trimecaini hydrochloridum | 1,0 |
| aluminii acetotartratis sol. | 5,0 |
| ethanoli 60% | 10,0 |
| methylrosanilinii chlor. sol. 0,5% | gutt. III |

| | |
|----------------------------|---------|
| menthae piperitae etherol. | gutt. I |
| methylcellulosi | 0,4 |
| aq. conservantis ad | 50,0 |

Závěr

Stomatitidy při cílené onkologické léčbě jsou komplikací s poměrně významným výskytem a dopadem na kvalitu života pacientů, především pak v případě léčby s inhibitory mTOR. Dexametazon jako jeden ze zástupců kortikoidů má významné postavení v podpůrné léčbě těchto stomatitid, ale význam má i v jejich profylaxi, typicky pak v případě pacientek na léčbě s everolimem. Ujednocení indikací receptur a jejich standardní využívání v onkologické podpůrné praxi je stále otevřeným tématem s možností dalšího rozvíjení.

Literatura

1. MeSH Descriptor Data 2020. [online]. National Institute of Health, US National Library of Medicine, USA. Available from: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D052016>.
2. Raber-Durlacher J, Barasch A, Peterson E et al. Oral complications and management considerations in patients treated with high-dose cancer chemotherapy. *Support Cancer Ther* 2004; 1(4): 219–229. doi: 10.3816/SCT.2004.n.014.
3. Sonis S, Treister N, Chawla S et al. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer* 2010; 116(1): 210–215. doi: 10.1002/cncr.24696.
4. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 5): v139–v151. doi: 10.1093/annonc/mdv202.
5. Elting LS, Chang YC, Parelkar P et al. Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2013; 21(11): 3243–3254. doi: 10.1007/s00520-013-1821-8.
6. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149(2): 274–293. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017.
7. Vokurka S, Hugo J. Everolimus. In: Vokurka S, Hugo J (eds). *Moderní molekuly v onkologii*. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2019: 120–123.
8. Villa A, Aboalela A, Luskin KA et al. mTOR inhibitor-associated stomatitis in hematopoietic stem cell transplant patients receiving sirolimus prophylaxis for graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(3): 503–508.

9. Rugo HS, Pritchard KI, Gnani M et al. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014; 25(4): 808–815. doi: 10.1093/annonc/mdl009.
10. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116(18): 4256–4265. doi: 10.1002/cncr.25219.
11. Yao JC, Shah MH, Tetsuhide Ito et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 514–523. doi: 10.1056/NEJMoa1009290.
12. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378(9808): 2005–2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61742-X.
13. Rugo HS, Hortobagyi GN, Yao J et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Ann Oncol* 2016; 27(3): 519–525. doi: 10.1093/annonc/mdv595.
14. Vokurka S, Votavová M, Arnetová V et al. Everolimus v denní klinické praxi se zaměřením na problematiku postižení sliznice dutiny ústní – zkušenost onkologického centra v průběhu roku 2016. *Klin Onkol* 2017; 30 (Suppl 1): 195–197.
15. Souhrn údajů o přípravku, Afinitor tbl. Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR a Evropská léková agentura. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_cs.pdf.
16. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(5): 654–662. doi: 10.1016/S1473-0445(17)30109-2.
17. de Oliveira MA, Martins EMF, Wang Q et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol* 2011; 47(10): 998–1003. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.009.
18. Pilotte AP, Hohos MB, Polson KM et al. Managing stomatitis in patients treated with Mammalian target of rapamycin inhibitors. *Clin J Oncol Nurs* 2011; 15(5): e83–89. doi: 10.1188/11.CJON.E83-E89.
19. Jones VL, Jensen LL, McIntyre KJ et al. Evaluation of miracle mouthwash (MMW) plus hydrocortisone versus prednisolone mouth rinses as prophylaxis for everolimus-associated stomatitis: preliminary results of a randomized phase II study. [online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6738305/>
20. Šípová S, Vrabcová L, Živná V et al. Obecná a specifická možnost péče o sliznici dutiny ústní pacientů při chemoterapii, radioterapii a cílené terapii. [abstrakt]. *Klin Onkol* 2019; 32 (Supl 1): XII/294, 65.
21. Souhrn údajů o přípravku, Dexamed inj sol. Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR a Evropská léková agentura. [online]. Dostupné z: <http://www.sukil.cz/modules/medication/detail.php?code=0084090&tab=texts>.
22. Sklenář Z, Ščigel V (eds). *Magistraliter receptura ve stomatologii*. 2. vyd. Praha: Havlíček Brain Team 2013.

První klinické zkušenosti v České republice s aplikací perirektálního hydrogelu před radioterapií pro karcinom prostaty

First experience in the Czech Republic with perirectal hydrogel injection before radiotherapy for prostate cancer

Vik V.^{1,2,4}, Novotný T.¹, Lukeš M.¹, Holý P.^{1,2,3}

¹ Urosanté – urologická a andrologická klinika, Praha, ČR

² Urologická ambulance, IKEM, Praha, ČR

³ Urology dept., Kingston Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

⁴ Urologická ambulance, Gennet, Praha, ČR

Souhrn

Cíl: SpaceOAR® jakožto biodegradabilní hydrogel určený k vytvoření většího prostoru mezi přední stěnou rektu a prostatou u pacientů indikovaných k radioterapii (RT) pro karcinom prostaty (CaP) byl schválen úřadem Food and Drug Administration k medicínskému použití. V ČR nebyl tento injekční hydrogel k dispozici do roku 2019. V této práci představujeme naše zkušenosti s nově zavedenou metodou. Zejména jsme se zaměřili na možné problémy při zavádění nové techniky do klinické praxe a rovněž tak na možné medicínské komplikace. **Metoda:** SpaceOAR® jsme injikovali 58 pacientům indikovaným k RT pro CaP. Prospektivně i retrospektivně jsme hodnotili dobu osvojení vlastního výkonu, počet komplikací a zároveň jsme chtěli zhodnotit proveditelnost výkonu jako ambulantního zákroku v českém zdravotnictví. **Výsledky:** Výkon je technicky snadno proveditelný v ambulantní praxi. Doba osvojení techniky zákroku při přiměřených ultrasonografických dovednostech a adekvátním přístrojovém vybavení může být velmi krátká. Počet komplikací, které je možné dávat do přímé souvislosti s aplikací hydrogelu, je zcela minimální, v případě našeho centra s jednou výjimkou, kterou byla ulcerace rektu. **Závěr:** Aplikace SpaceOAR® je minimálně invazivní ambulantní zákrok, s minimem předpokládaných komplikací a snadno technicky osvojitelný.

Klíčová slova

karcinom prostaty – radioterapie – ochrana rektu – spaceOAR hydrogel system

Summary

Purpose: SpaceOAR® is a Food and Drug Administration approved hydrogel injection used to create space between the prostate and rectum before prostate radiotherapy (RT). This biodegradable hydrogel was not available in the Czech Republic until 2019. We present our first experience as a new established SpaceOAR® centre. We namely focused on technical difficulties with a new procedure and possible medical complications. **Methods:** We injected SpaceOAR® to 58 patients indicated for prostate RT due to prostate cancer. Prospectively and retrospectively, we monitored the learning curve and complication rate and we assessed the feasibility as an out-patient procedure in the Czech medical environment. **Results:** The procedure is technically feasible as an out-patient procedure in a urological office. The learning curve with reasonable ultrasound experience and adequate equipment is acceptably short. The number of complications which might be associated with hydrogel injection was very low, with one exception in our centre – ulceration of the rectum. **Conclusion:** SpaceOAR® injection is a minimally invasive out-patient procedure with expected minimum complications and it is easy to learn.

Key words

prostate cancer – radiotherapy – rectal protection – spaceOAR hydrogel system

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. Tomáš Novotný
Urosanté – urologická
a andrologická klinika
Želetavská 5
140 00 Praha 4
e-mail: tomas.novotny@urosante.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 8. 2020

Přijato/Accepted: 15. 9. 2020

doi: 10.48095/ccko2020440

Úvod

Karcinom prostaty (CaP) představuje nejčastější nádorové onemocnění u mužů a je spojen s významnou morbiditou a mortalitou. V roce 2018 bylo na celém světě diagnostikováno přibližně 1,8 mil. nových případů, což představuje 13 % všech nádorů u mužů. CaP byl v roce 2018 pátou nejčastější příčinou úmrtí u mužů na nádorové onemocnění s celkovým odhadovaným počtem úmrtí 358 989 osob, tj. 6,7 % všech úmrtí na nádorové onemocnění u mužů [1]. Základní terapii lokalizovaného či lokálně pokročilého CaP vždy představovaly dvě léčebné modalitativy – chirurgická léčba a radioterapie (RT). Je nezpochybnitelné, že nemůžeme porovnávat výsledky chirurgické léčby z konce 80. či počátku 90. let, a stejně tak nemůžeme porovnávat výsledky radioterapie, neboť obě metody za posledních 30 let zaznamenaly radikální proměnu. Otevřená radikální prostatektomie se proměnila v nervy šetřící radikální prostatektomii s přechodem k laparoskopii a dále k robotické chirurgii. Kobaltové zářiče byly nahrazeny lineárními urychlovači s přechodem od konformní RT k RT s modulovanou intenzitou (intensity modulated RT – IMRT) a dále k obrazem řízené RT (image-guided RT – IGRT). Začaly se používat i nestandardní metody RT, jako protonové zářiče a stereotaxe.

Syndikus et al v roce 2010 publikovali výsledky studie pozdní gastrointestinální toxicity u konformní RT pro CaP (843 pacientů ozařovaných v letech 1998–2001). Kumulativní incidence při pětiletém sledování pro gastrointestinální toxicitu II. stupně dle Radiation Therapy Oncology Group byla 24, resp. 33 % (64, resp. 74 Gy) [2]. Novější metody RT, jako IMRT a IGRT, umožnily cílenou léčbu s maximalizací dávky a minimalizací okrajů. Zcela novátorským přístupem v porovnání se všemi předchozími metodami byla snaha o oddálení stěny rektu od prostaty. Anatomické uspořádání pánevních orgánů, kdy Denonvilliersova fascie odděluje močový měchýř a prostatu se semennými váčky od rektu, představuje zcela ideální prostor, snadno transperineálně přístupný pro aplikaci biodegradabilních materiálů, které jsou schopny zajistit zvět-

šení vzdálenosti mezi zadní stěnou prostaty a přední plochou rektu. Syntetický polyethylenglykol hydrogel je v současnosti schválen úřadem Food and Drug Administration (FDA) pro použití při léčbě CaP [3]. Naší snahou bylo nabídnout tuto možnost českým pacientům s CaP indikovaným k RT, ověřit proveditelnost výkonu na ambulantním pracovišti a zhodnotit dobu osvojení vlastního výkonu (tzv. learning curve) a množství případných komplikací v nově vzniklém centru, které bude tuto inovativní metodu poskytovat.

Metoda

Aplikace periprostatického hydrogelu SpaceOAR® probíhala na našem pracovišti od 10/2019 po získání veškerých formálních, administrativních a legislativních náležitostí, tak jak je popsáno v doporučení výrobce [4], a po proškolení a certifikaci personálu. Všichni naši pacienti podstoupili zákrok ambulantně v lokální anestezii 1% mesocainem v podobě periprostatického a perineálního bloku potencionovaného analgosedací, ve spolupráci s přítomným anesteziologem. Jako antibiotická profylaxe byl použit gentamycin 160–240 mg i. v. dle hmotnosti a renálních parametrů pacienta. Aplikace byla prováděna transperineálně v litotomické poloze na urogynekologickém křesle za využití aplikačního jednorázového setu dodaného výrobcem.

Ultrasonografická kontrola vpichu, hydrodistenze mezi Denonvilliersovou fascií a přední stěnou rektu a vlastní aplikace hydrogelu (obr. 1) byly zajištěny biplanární transrektální sondou ultrazvukového přístroje bkSpecto (BK Medical System, Dánsko). V případě, že radioterapeuty bylo indikováno zavedení zlatých zrn pro následnou RT, bylo toto provedeno najednou společně s aplikací hydrogelu. Po výkonu byli pacienti po 30–60min observaci sestrou propuštěni s doprovodem do domácí péče.

Po získání certifikace personálu k aplikaci SpaceOAR® byl sestaven informovaný souhlas k výkonu, který pacienti před vlastním provedením podepsali. S ohledem na charakteristiku biodegradability hydrogelu SpaceOAR® bylo pro všechny pacienty zajištěno kontrolní CT/MRI (obr. 2) v následujících 2–4 týdnech po proběhlém výkonu s navazující RT. Tato byla plánována v následujících cca 3–4 měsících. Gel se vstřebává lineárně v prvních 5 měsících od aplikace, kdy 3 měsíce po aplikaci je na kontrolních CT/MRI patrné 90 % původního materiálu, v 5. měsíci 70–80 % a po půl roce je reziduum hydrogelu mezi 10–20 % původní hmoty [5]. Z tohoto důvodu všichni pacienti byli indikováni k RT mezi 1. a 4. měsícem od aplikace. Celkem aplikaci hydrogelu SpaceOAR® podstoupilo 58 pacientů a následnou RT 56 pacientů.



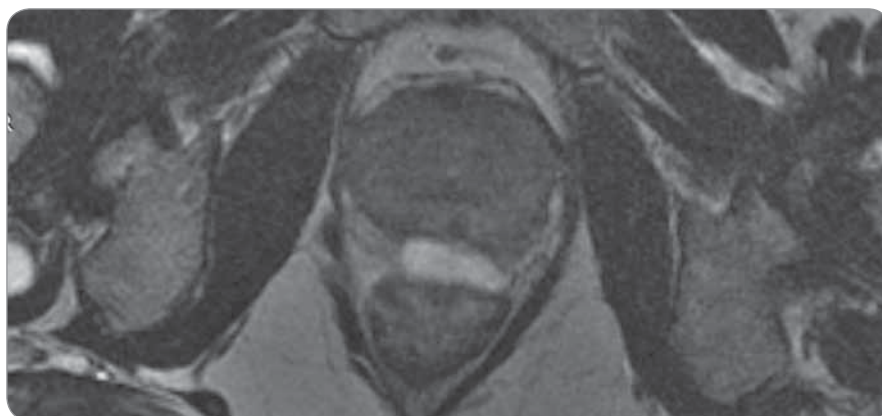
Obr. 1. Sonografická kontrola transperineálního vpichu do prostoru mezi přední stěnu rektu a Denonvilliersovu fascií před aplikací hydrogelu.

Charakteristika souboru a výsledky

Od 10/2019 do 5/2020 jsme na našem pracovišti aplikovali SpaceOAR® celkem 58 pacientům s CaP. Průměrný věk mužů byl 65 let (rozmezí 49–82 let). Průměrná vstupní hodnota PSA u pacientů souboru byla 13,6 ng/ml s mediánem 7,7 ng/ml (rozmezí 2,1–94,0 ng/ml). Diferenciace tumoru dle jehlové biopsie byla v souboru zastoupena následovně: u 1 pacienta bylo Gleasonovo skóre (GS) stanoveno na 2 + 3, 23 pacientů, tj. 39,7 %, mělo GS 3 + 3, 14 pacientů (24,1 %) GS 3 + 4, 8 pacientů (13,8 %) GS 4 + 3, 7 pacientů (12 %) GS 4 + 4, 2 pacienti GS 4 + 5, 1 pacient GS 5 + 4 a u 2 mužů GS nebylo stanoveno. U 54 pacientů (93,1 %) se jednalo o lokalizovaný či lokálně pokročilý CaP, u 4 pacientů v našem souboru již před zahájením RT bylo popsáno lymfatické či metastatické postižení.

Průměrné oddálení přední stěny rektu od prostaty po aplikaci bylo 12,3 mm s mediánem 13 mm. Měřeno dle ultrasonografického nálezu, po ukončení aplikace hydrogelu v sagitální a transversální rovině. Výsledná hodnota byla průměrem obou hodnot (obr. 3a, b).

V našem souboru pacientů jsme zaznamenali komplikace velmi sporadicky. Mezi velmi časnými komplikacemi jsme zařadili obtíže, které se objevily v průběhu 5 dní po aplikaci perirektálního hydrogelu. U dvou pacientů došlo k subjektivnímu zhoršení mikce ve smyslu dysurií bez rozvoje retence, u dalších dvou



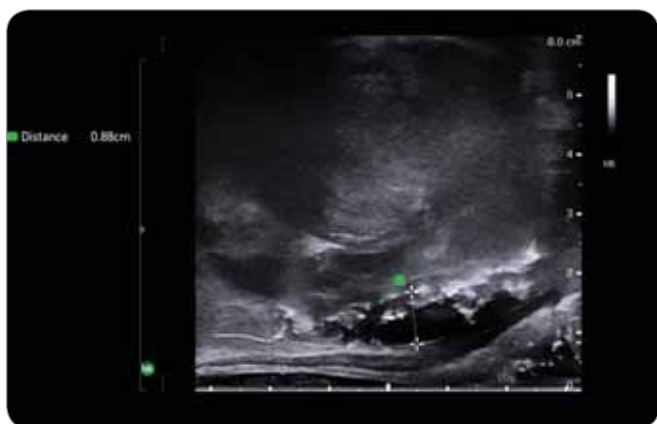
Obr. 2. Magnetická rezonance provedená 4 týdny po aplikaci SpaceOAR®, je dobře patrné oddálení přední stěny rektu od zadní stěny prostaty injikovaným hydrogelem.

pacientů přetrvávaly bolesti v oblasti hráze vyžadující p. o. analgetickou terapii a jeden pacient udával pocit tlaku v konečníku spojený s pocitem nedokonalého vyprázdnění při defekaci. Po proběhlé RT jsme zaznamenali u našich pacientů pouze dvě komplikace vázané na postižení rektu. U jednoho pacienta se jednorázově objevila krev a hlen ve stolici bez jiné klinické symptomatologie. U jiného pacienta, který podstoupil RT protonovým zářením v podobě 5 frakcí s měsíčním odstupem od aplikace SpaceOAR®, se přibližně 6 týdnů od proběhlé RT objevily bolesti v konečníku, odchod hlenu a pánevní bolesti. Stav byl hodnocen jako postradiační proktitis. Pro progresi obtíží bylo indikováno kolonoskopické vyšetření, kde byla verifikována ulcerózní léze přední stěny rektu (obr. 4). S ohledem na výji-

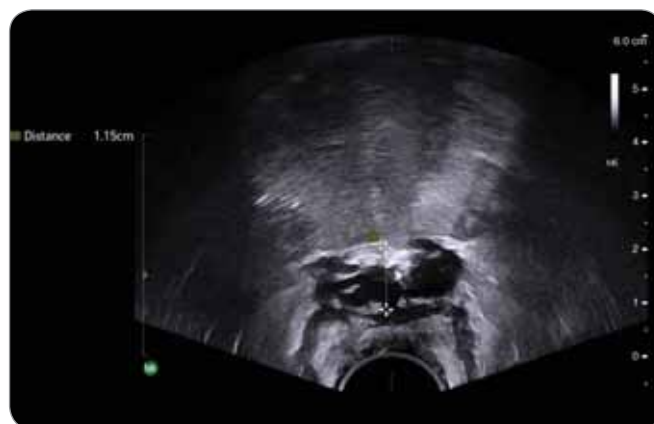
mečnost komplikace byl kontaktován Dr. Paul Nguyen (profesor radiační onkologie, Harvard Medical School), radioterapeut s největším souborem pacientů s perirektálním hydrogelem. Na základě osobní komunikace byl zvolen konzervativní terapeutický přístup. Při kontrolní kolonoskopii s odstupem 3 měsíců již ulcerózní léze nebyla verifikována a pacient byl bez subjektivních obtíží.

Diskuze

Novější metody RT, jako IMRT a IGRT, umožnily cílenou léčbu s maximalizací dávky a minimalizací okrajů. Tyto nové technologie minimalizují dávku přilehlým orgánům s výjimkou neurovaskulárních svazků a přední stěny rektu. Vzhledem k všeobecně známému faktu, že zvýšení radiační dávky vede k zlepšení terapeutických výsledků, je hlavním limitu-



Obr. 3a. Měření vzdálenosti mezi přední stěnou rektu a zadní částí prostaty v sagitální rovině po aplikaci SpaceOAR® za využití biplanární transrektální sondy.



Obr. 3b. Měření vzdálenosti mezi přední stěnou rektu a zadní částí prostaty v transversální rovině po aplikaci SpaceOAR® za využití biplanární transrektální sondy.



Obr. 4. Ulcerózní léze na přední straně rektu po aplikaci SpaceOAR® a následně proběhlé radioterapie.

jícím faktorem pro RT tolerance přilehlých tkání [6]. Z tohoto pohledu přední strana rektu představuje hlavní limitaci pro terapeutickou dávku při RT pro CaP. I přes výraznou modernizaci a zavedení nových technologií incidence pozdní toxicity ≥ 2 . stupně u terminální části gastrointestinálního traktu (GIT) není zcela zanedbatelná. Z nejčastěji citovaných publikací je např. možné zmínit práci Vargase et al, kdy při využití IGRT a dávce 75,6 Gy byla kumulativní incidence toxicity ≥ 2 . stupně pro terminální část GIT 20 % [7]. Pollack et al ve své práci z roku 2013 při využití IMRT a dávce 76 Gy, resp. 70,2 Gy (konvenční, resp. hypofrakční) uvádějí pozdní toxicitu ≥ 2 . stupně pro terminální část GIT cca u 23, resp. 18 % pacientů [8]. Další práce z roku 2016 a 2018 již při využití třídimenzionální IMRT udávají kumulativní incidenci pozdní toxicity ≥ 2 . stupně pro terminální část GIT 14 a 22 %, resp. 20 a 37 % v závislosti na terapeutické dávce a algoritmu frakcionace [9,10]. S ohledem na tyto ne zcela uspokojivé výsledky probíhala dále snaha o optimalizaci zaměření cílového orgánu – stereotaxe – a stejně tak snaha o zabránění pohybu prostaty během vlastní RT. Průkopníkem ve využití tzv. endorektálních balonů o objemu 60–100 ml byl D'Amico, který své výsledky publikoval v roce 2001 [11]. Zcela novátorským přístupem v porovnání se všemi předchozími metodami, kdy bylo maximální snahou dokonalé zaměření objemu prostaty s minimálními okraji, změna frakcionování jednotlivých dávek, snaha o zamezení pohybu pánevních orgánů v důsledku peristaltiky a naplnění ampuly rektu výše zmíněnými endorektál-

ními balonovými katetry a snaha o standardizaci uložení pánevních orgánů daná naplněností močového měchýře a případně klizmatem, byla snaha o oddálení stěny rektu od prostaty. Jako jeden z prvních materiálů byla úspěšně použita medicínsky enormně oblíbená hyaluronová kyselina [12]. Dále byla zkoušena celá řada biodegradabilních materiálů, jako např. lidský kolagen, biodegradabilní balony a v neposlední řadě syntetický polyethylenglykol hydrogel. Posledně jmenovaný je v současnosti schválen FDA pro použití při léčbě CaP [3]. Nejdůležitějšími pracemi pro certifikaci FDA byly dlouhodobé studie, a to zejména práce Hamstry et al z roku 2017 [13]. V uvedené multicentrické jednostranně zaslepené studii se autorům podařilo randomizovat 222 pacientů, kteří byli rozděleni do dvou skupin v poměru 2 : 1 ve prospěch polyethylenglykol hydrogelu (SpaceOAR® system, Augmenix Inc., Bedford, MA, USA). Terapeutická dávka prostaty a semenných váčků (pokud bylo indikováno) byla u všech pacientů ve studii 79,2 Gy při frakcích 1,8 Gy. Po tříletém sledování radiační toxicita stupně ≥ 1 pro rektum poklesla o 75 % u pacientů se SpaceOAR® a stupeň ≥ 2 nebyl u této skupiny vůbec zastoupen, oproti tomu v kontrolní skupině se stupeň ≥ 2 vyskytl v 6 % případů. U pacientů, kterým byl aplikován SpaceOAR® před radioterapií, nedošlo ke zhoršení skóre gastrointestinální kvality života oproti pacientům v kontrolní skupině, kde byl pokles zcela jednoznačný. Tyto výsledky byly potvrzeny v práci Seymoura et al [14], který hodnotil gastrointestinální toxicitu a kvalitu života 380 mužů po radioterapii pro CaP v pětiletém sledování. Zastoupení pacientů bylo obdobně jako v předchozí studii v poměru 2 : 1 ve prospěch SpaceOAR®. Studie velmi jednoznačně prokázala, že i po pětiletém odstupu od proběhlé radioterapie u pacientů s aplikovaným hydrogelem zůstává kvalita života, co se týče gastrointestinální toxicity, bez alterace. Použití SpaceOAR® vedlo k menšímu počtu urgentních defekací ($p = 0,002$), zmenšení počtu stolic ($p = 0,009$), zmenšení urgencí ($p = 0,007$) oproti kontrolní skupině.

V našem souboru, s ohledem na nedostatečnou dobu sledování od proběhlé

RT, jsme nebyli schopni hodnotit postradiační GIT toxicitu, tak jako uvádějí studie zmíněné výše [8,9]. Hlavním cílem naší práce bylo ověření proveditelnosti aplikace hydrogelu SpaceOAR® na ambulantním pracovišti a zhodnocení případných komplikací spojených s výkonem. Z urologického hlediska je výkon velmi dobře zvládnutelný s minimem medicínských komplikací. Jak vyplynulo z osobní komunikace s Dr. P. Nguyenem, zásadní komplikace v našem souboru je výše zmíněná ulcerózní léze rektu. Tento problém je v publikovaných souborech uváděn zcela výjimečně [15,16] a s největší pravděpodobností bude způsoben nikoliv pouze aplikací hydrogelu jako takového, ale i některými skrytými faktory, které nebyly před aplikací bezpečně odhaleny či diagnostikovány (zánětlivé onemocnění rektu?)

Závěr

Transperineální aplikace SpaceOAR® je technicky pro urologa s ultrasonografickými zkušenostmi a při adekvátním přístrojovém vybavení velmi snadno zvládnutelný ambulantní zákrok s poměrně krátkou dobou osvojení techniky výkonu a s minimálním počtem komplikací. V podmínkách české legislativy a systému zdravotní péče hlavní úskalí představuje finanční úhrada vlastního zákroku.

Literatura

1. Global Cancer Observatory 2018 [online]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>.
2. Syndikus I, Morgan RC, Sydes RM et al. Late gastrointestinal toxicity after dose-escalated conformal radiotherapy for early prostate cancer: Results from the UK medical research council RT01 trial (ISRCTN4772397). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(3): 773–783. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.052.
3. Serrano AN, Klamann SN, Anscher MS. Reducing rectal injury in men receiving prostate cancer radiation therapy: current perspectives. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 339–350. doi: 10.2147/CMAR.S118781.
4. http://www.spaceoar.com/assets/LCN-80-3101-001-Rev-C_SpaceOAR-System-10mL-IFU-CAN.pdf
5. Mariados N, Sylvester J, Shah D et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(5): 971–977. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.030.
6. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1): 109–122. doi: 10.1016/0360-3016(91)90171-y.
7. Vargas C, Martinez A, Kestin LL et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided

- radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(5): 1297–1308. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.052.
8. Pollack A, Walker G, Horwitz EM et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3860–3868. doi: 10.1200/JCO.2013.51.1972.
9. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2325–2332. doi: 10.1200/JCO.2016.67.0448.
10. Hoffman KE, Skinner H, Pugh TJ et al. Patient-reported urinary, bowel, and sexual function after hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: results from a randomized trial. *Am J Clin Oncol* 2018; 41(6): 558–567. doi: 10.1097/COC.0000000000000325.
11. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M et al. A practical method to achieve prostate immobilization and target verification for daily treatment. *Int J Radiat Oncol Phys* 2001; 51(5): 1431–1436. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02663-3.
12. Prada PJ, Gonzalez H, Menéndez C et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in the anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer patients. *Brachytherapy* 2009; 8(2): 210–217. doi: 10.1016/j.brachy.2008.11.010.
13. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J et al. Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy: final results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97(5): 976–985. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.024.
14. Seymour ZA, Hamstra DA, Daignault-Newton S et al. Long-term follow-up after radiotherapy for prostate cancer with and without rectal hydrogel spacer: a pooled prospective evaluation of bowel-associated quality of life. [in press]. *BJU Int* 2020; doi: 10.1111/bju.15097.
15. Aminsharifi A, Kotamarti S, Silver D et al. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: review of the manufacturer and user facility device experience database. *J Endourol* 2019; 33(10): 868–871. doi: 10.1089/end.2019.0431.
16. Aminsharifi A, Kotamarti S, Silver D, et al. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: review of the manufacturer and user facility device experience database. *J Endourol* 2019; 33: 868–871. doi: 10.1089/end.2019.0431.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 20. 10. a 24. 11. 2020 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

SNHG7 and FAIM2 are up-regulated and co-expressed in colorectal adenocarcinoma tissues

SNHG7 a FAIM2 jsou ve tkáni kolorektálního karcinomu up-regulovány a koexprimovány

Ziaee, F.¹, Hajjari M.¹, Kazeminezhad S.R.¹, Behmanesh M.²

¹ Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

² Department of Genetics, Faculty of Biological Science, Tarbiat Modares University (TMU), Tehran, Iran

Summary

Background: The global incidence of colorectal cancer (CRC) is expected to be increased by 60% until a few years. Despite the advances in surgical and chemotherapy techniques, a significant proportion of patients with CRC have poor responses to treatments. These are the reasons that prove the importance of identifying molecular biomarkers as potential therapeutic targets. Long non-coding RNAs (lnc RNAs) participate in the initiation, development, progression, and metastasis of cancers such as CRC. Hence, this class of noncoding RNAs is known as biomarker for cancer diagnosis and prognosis. **Materials and methods:** In this experimental study, the extraction of total RNA from tissues, synthesis of complementary DNA as well as quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) were performed. Comparative cycle threshold method was applied to quantify the expression level of *lncRNA-SNHG7* and *FAIM2*. The relative amount of *lncRNA-SNHG7* and *FAIM2* was calculated using the equation $2^{-\Delta\Delta CT}$. **Results:** In this study, by qRT-PCR, we concluded that the expression level of *SNHG7*, as a recently identified lncRNA and *FAIM2* were increased in colorectal cancer tissues compared with normal adjacent tissues. **Conclusion:** Our study indicates the potential importance of *SNHG7* and *FAIM2* expression for more studies in future.

Key words

lncRNA-SNHG7 – *FAIM2* – colorectal cancer

Souhrn

Východiska: Očekává se, že během několika let celosvětově vzroste výskyt kolorektálního karcinomu (CRC) o 60 %. Přes pokroky v chirurgických technikách a v chemoterapii značná část pacientů s CRC vykazuje špatnou odpověď na léčbu. To jsou fakta, která svědčí o důležitosti identifikace molekulárních biomarkerů jakožto potenciálních léčebných cílů. Inicie, růstu, progresu a metastazování nádorů, jako je např. CRC, se účastní dlouhé nekódující RNA (lnc RNA). Tato skupina nekódujících RNA je tedy známa jako biomarker pro diagnózu a prognózu tohoto nádorového onemocnění. **Materiál a metody:** V této experimentální studii byla provedena extrakce celkové RNA z tkání, syntéza komplementární DNA a kvantitativní polymerázová řetězová reakce v reálném čase (qRT-PCR). Pro kvantifikaci míry exprese *lncRNA-SNHG7* a *FAIM2* byla použita komparativní metoda „cycle threshold“. Relativní množství *lncRNA-SNHG7* a *FAIM2* bylo vypočítáno pomocí vztahu $2^{-\Delta\Delta CT}$. **Výsledky:** Z výsledků qRT-PCR vyplynulo, že v porovnání s normálními tkáněmi bylo ve tkáni CRC zvýšené množství *SNHG7*, který byl jako lncRNA popsán teprve nedávno, a *FAIM2*. **Závěr:** Naše studie svědčí o potenciální důležitosti exprese *SNHG7* a *FAIM2* a o důležitosti provedení více studií v budoucnu.

Klíčová slova

lncRNA-SNHG7 – *FAIM2* – kolorektální karcinom

Acknowledgments: The authors thank Shahid Chamran University of Ahvaz for supporting this study.

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.



Mohammadreza Hajjari

Department of Biology,

Faculty of Science

Shahid Chamran University of Ahvaz

Ahvaz

Iran

e-mail: mohamad.hajjari@gmail.com;

m-hajjari@scu.ac.ir

Submitted/Obdrženo: 1. 5. 2020

Accepted/Přijato: 16. 7. 2020

doi: 10.48095/ccko2020445

Introduction

The global burden of colorectal cancer (CRC) is expected to be increased, so that it is predicted that many new cases will be affected and many patients will die until the next decade. This increase in the number of patients and deaths is partly due to a lack of early diagnosis of this cancer [1,2]. Early high sensitive detection of the colon cancer can help to manage these patients. It would also improve the prognosis of this type of cancer and improve the recurrence risk [3,4]. Long noncoding RNAs (lncRNAs) are a class of non-coding RNA molecules with more than 200 nucleotides in length. They are located in nuclear or cytoplasmic compartments of the cell. They are usually transcribed by RNA polymerase II and con-

ventionally cannot be translated into any proteins [5,6].

Evidence has shown that lncRNAs can participate in different cellular and molecular processes [7,8], including transcriptional regulation, cellular proliferation/differentiation and apoptosis, chromosome imprinting and remodeling, etc. [9].

It has been reported that several lncRNAs are involved in the pathogenesis of different diseases, including cancers. They can work as a tumor suppressor or onco lncRNAs in the initiation and progression of different cancers [10]. Thus, their dysregulation has been reported to be associated with the occurrence, development, progression, and metastasis in cancers [11,12] such as CRC. This class of noncoding RNAs is therefore known as biomarkers for cancer diagnosis and prognosis [9,13].

Long non-coding small nucleolar RNA host gene 7 (lncRNA *SNHG7*) is a member of recently identified lncRNAs which is located on 9q34.3 chromosome. Its potential role in several cancers including gastric cancer [14], breast cancer [15], hepatocellular carcinoma [10], glioblastoma, lymphoma, ovarian cancer [6,16], lung cancer [17,18], prostate cancer [19], and renal cell carcinoma [20] has been reported. Therefore, it can be considered as a promising candidate biomarkers for diagnosing colorectal cancer. Hence, previous studies have suggested that *SNHG7* may be a potential molecule for the diagnosis and treatment of different cancer types.

While the dysregulated expression of *SNHG7* has been reported in several cancer cell lines and tumors, there is a little information about the role of *SNHG7* in colorectal cancer. Thus, we investigated the expression level of *SNHG7* in colorectal adenocarcinoma tissues compared with adjacent normal tissues. In the current study, we demonstrated that lncRNA-*SNHG7* was aberrantly up-regulated in colorectal adenocarcinoma tissues. Furthermore, we found a correlation between the expression levels of this lncRNA with the expression of *FAIM2* as an anti-apoptotic gene. So, our study confirms a potential role of *SNHG7* in colorectal cancer and highlights its role in the initiation/progression of colorectal cancer.

Materials and methods

Patients and tissues collection

This study was ethically approved by Shahid Chamran University of Ahvaz. The colorectal tumoral and non-tumoral tissue samples were obtained from Iran Tumor Bank (Tehran, Iran). Totally, 25 paired tissue samples were examined for gene expression (25 colorectal cancer tissues and 25 normal adjacent tissues).

The diagnosis of all patients with CRC was histopathologically confirmed by the Tumor Bank. Distant metastasis and histological differentiation were classified according to the standard criteria. The clinical stage was evaluated on the basis of the Union for International Cancer Control (UICC) TNM classification system.

The clinicopathological characteristics of the patients are summarized in Tab. 1.

The tumor tissues and paired adjacent normal tissues were immediately frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C for further experiments.

RNA preparation, cDNA synthesis, and quantitative real-time PCR

Total RNA from tissues was extracted by using RNXTM-plus reagent (CinnaGen, Iran) according to the protocol of the manufacturer. The concentration of precipitated RNAs was measured by a NanoDrop 2000 spectrophotometer RNA (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) and the quality was evaluated by agarose gel electrophoresis.

Complementary DNA (cDNA) was synthesized from 1.5 μg total RNA using random hexamer and oligo (dT) primers through a synthesis kit (Takara, Shiga, Japan) in a total 10 μL reaction mixture, according to the manufacturer's instructions.

The quantitative real-time PCR (qRT-PCR) assays were performed using SYBR Green (Takara, Dalian, China) on the Applied Biosystems StepOne Real-time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, USA) with suitable controls. All reactions were run in duplicate and the comparative cycle threshold (CT) method was applied to quantify the expression level of lncRNA-*SNHG7* and *FAIM2*.

The results were normalized to the expression of glyceraldehyde-3-phos-

Tab. 1. The clinicopathological factors of 25 patients.

| Clinical factors | Number of cases | % of patients |
|------------------------------|-----------------|---------------|
| Gender | | |
| male | 13 | 52 |
| female | 12 | 48 |
| Age | | |
| < 60 years | 15 | 60 |
| \geq 60 years | 10 | 40 |
| Histological grade | | |
| low | 7 | 28 |
| middle or high | 18 | 72 |
| Tumor invasion depth | | |
| T1-T2 | 6 | 24 |
| T3-T4 | 19 | 76 |
| Lymph node metastasis | | |
| N0 | 12 | 48 |
| N1-N2 | 13 | 52 |
| TNM stage | | |
| I-II | 12 | 48 |
| III-IV | 13 | 52 |
| Total | 25 | 100 |

phate dehydrogenase (GAPDH). The PCR primers were designed and analyzed by Oligo 7 and Gene Runner software. The primer sequences used for the studies are shown in Tab. 2. The relative amount of *lncRNA-SNHG7* and *FAIM2* was calculated using the equation $2^{-\Delta\Delta CT}$.

Statistical analysis

The data were used for statistical analysis by GraphPad Prism 5. The t-test was used for the statistical analysis of the data. The significance was considered at the level of $P < 0.05$. In addition, the relationship between gene expression changes was determined using Pearson correlation coefficient.

Results

SNHG7 was highly expressed in CRC tissues

We performed qRT-PCR in order to detect the relative expression of *SNHG7* in CRC tumor tissues and normal adjacent tissues. The results showed that the expression of *SNHG7* is increased in the tumor samples in comparison with normal tissues (fold change 3.491; $P = 0.024$) (Fig. 1A).

FAIM2 expression was increased in tumor samples compared to normal tissues

The *FAIM2* gene in the tumor samples showed a higher expression compared with the normal tissues (fold change 4.395; $P = 0.0396$). The following diagram illustrates this comparison statement (Fig. 1B).

Tab. 2. Sequence of primers for *GAPDH*, *SNHG7* and *FAIM2* genes.

| Gene | RefSeq | Sequence of primer |
|--------------|-----------|--|
| <i>GAPDH</i> | NM_002046 | Forward: 5'-GTGAACCATGAGAAGTATGA-3' |
| | | Reverse: 5'-CATGAGTCCTTCCACGATAC-3' |
| <i>SNHG7</i> | NR_003672 | Forward: 5'-TGGTGTGTCCTTGGTGGAGA-3' |
| | | Reverse: 5'-GGGCTTAGTTACATTGGAGGATTGA-3' |
| <i>FAIM2</i> | NM_012306 | Forward: 5'-GGCGTGCTCTTCGTGCTTC-3' |
| | | Reverse: 5'-TGGCGTCGGTTACCCATCA-3' |

Positive correlation between the *FAIM2* and *SNHG7* expression

The relationship between genes expression changes was determined in GraphPad Prism 5 using Pearson correlation coefficient ($P < 0.0001$, correlation coefficient = 0.7027). The model shows the correlation between changes in the expression of *FAIM2* and *SNHG7* genes (Fig. 1C).

Correlation of *SNHG7* and *FAIM2* expression with clinicopathological features of CRC patients

In addition to previous results, the correlation of *SNHG7* and *FAIM2* expression with clinicopathological characteristics of colorectal cancer samples was analyzed by t-test.

In this study, the relationship between tumor stages and grades, lymph node invasion and tumor location for both genes were examined. The increase in the expression of *FAIM2* and *SNHG7* genes was

associated with high stages of cancer (III–IV) and metastasis to lymph nodes (N1–N2), although these relationships were not significant. The increase in the expression of *SNHG7* was also correlated with high tumor grades (II–III) (Fig. 2).

Discussion

Colorectal cancer is the third most commonly diagnosed cancer in males and the second one in females worldwide [21]. Although surgery is an effective way for removing the primary tumor, many patients are diagnosed with metastases after this primary surgery. Despite the advances in chemotherapy and surgical methods, a significant number of patients with CRC have poor responses to treatments. A suitable biomarker or biomarker panel along with colonoscopic method would help screening and improving the diagnosis protocols [22].

Long noncoding RNAs (lncRNAs) are a type of non-coding RNA molecules which are longer than 200 nucleo-

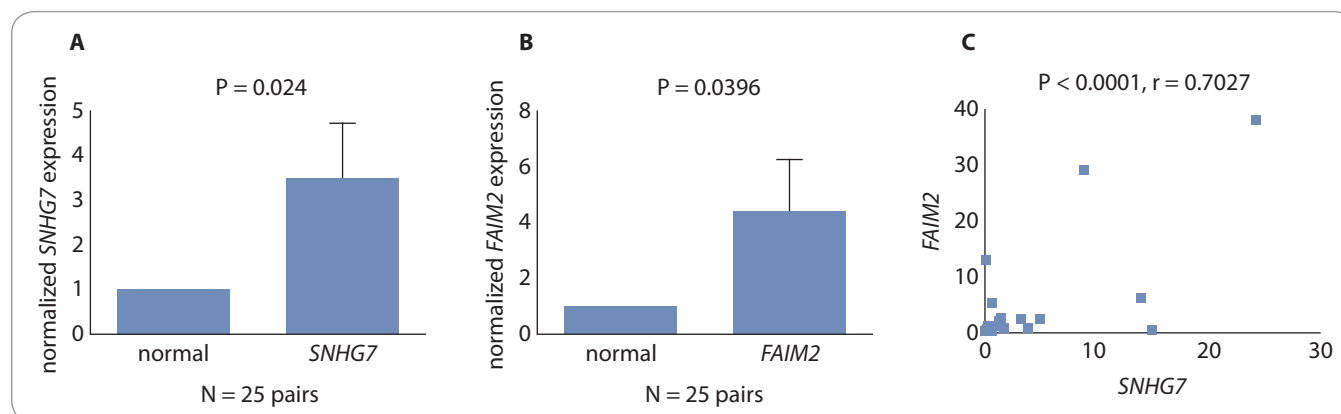


Fig. 1. Comparison between normalized expression levels of the desired genes. A) *SNHG7* was highly expressed in CRC tissues compared with adjacent normal tissues. B) The *FAIM2* gene in the tumor samples showed a higher expression than the normal tissues. C) Change in the expression of *FAIM2* and *SNHG7* genes indicated a positive correlation between their expression levels.

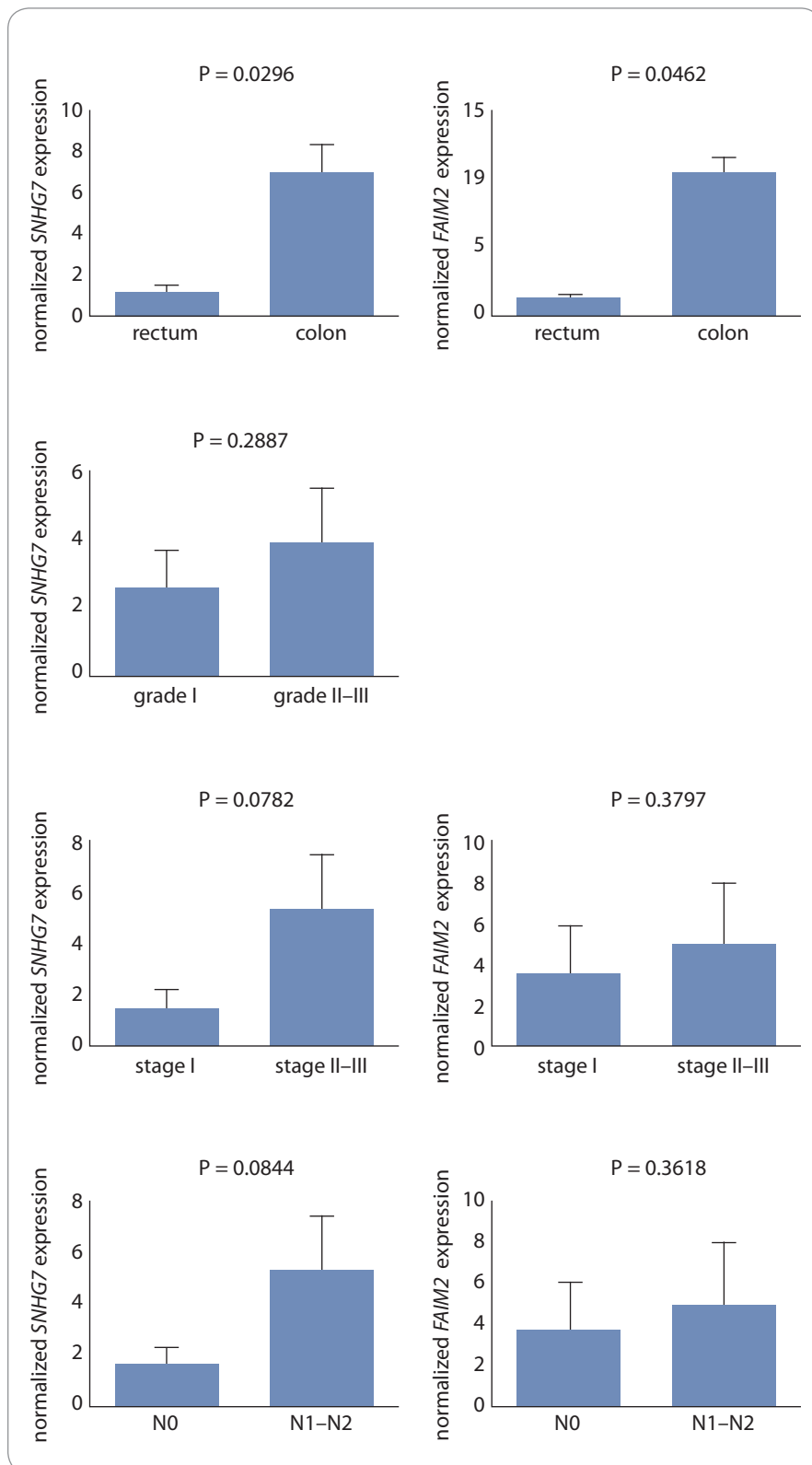


Fig. 2. The high expression level of *FAIM2* and *SNHG7* genes was associated with high stages of cancer (stage III-IV) and metastasis to lymph nodes (N1-N2). Increasing the expression of *SNHG7* also correlated with high tumor grades, although these relationships were not significant. The expression rate of *SNHG7* in the colon was higher than the rectum with $P = 0.0296$, also over expression of *FAIM2* correlated with colon with $P = 0.0462$.

tides and do not have any open reading frame. They participate in many biological processes in different levels and compartments [23–25].

However, researchers have found that lncRNAs exhibit critical roles in the development of many diseases with complicated mechanism, such as tumor [26]. In fact, lncRNAs participate in the occurrence and progression of metastasis of different cancers such as CRC. This class of non-coding RNAs is therefore known as potential biomarkers for cancer diagnosis and prognosis.

The Small Nucleolar Host Gene (*SNHG*) is a gene family with more than 10 members. Their potential role in tumor progression has been investigated in recent years. However, their functional mechanism in cancers has not been diagnosed yet. As an example, *SNHG1*, a potential oncogene, is over-expressed in colorectal cancer. It induces cell proliferation by sponging a microRNA named miR-145, and has a correlation with poor prognosis of CRC [27,28]. The RNA acts via Wnt/ β -catenin signaling pathway, and may significantly be associated with the development and progression of this cancer [29,30].

In this study, the expression level of another member of this family called *SNHG7* and its potential collaborative gene called *FAIM2* were investigated in colorectal cancer. *FAIM2* is a gene encoding the *FAIM2* protein that plays a role in the Fas signaling pathway [17,31].

In recent years, changes in lncRNA-*SNHG7* expression have been reported in hepatocellular carcinoma [10], glioblastoma [6,16], gastric cancer [14], breast cancer [15], lung cancer [17,18], prostate cancer [19], and renal cell carcinoma [20]. High levels of *SNHG7* expression are involved in cell proliferation, migration, invasion, lymph node metastases as well as in TNM stage. On the other hand, increased level of *SNHG7* expression inhibits apoptosis and negatively correlates with the prognosis and survival rate of patients with various cancers.

She et al [17,18] found that the changes in the expression of *SNHG7* and *FAIM2* can be found in lung cancer. Their results showed that the expression level of *FAIM2* and *SNHG7* are up-regulated in

lung cancer tissue. It was found that the expression of *lncRNA-SNHG7* had a positive association with *FAIM2* in this type of cancer. They knock down the *lncRNA-SNHG7* and *FAIM2* by siRNA which inhibits proliferation, cell migration, and invasion; and it also induces apoptosis.

Studies have shown that the *FAIM2* gene is involved in the Fas signaling pathway, which is an apoptotic pathway. This gene produces a membrane protein called Fas apoptotic inhibitory molecule 2 (*FAIM2*), which is considered as an anti-apoptotic protein and a member of the lifeguard (LFG) family [18]. In the Fas signaling pathway, binding of the Fas receptor (CD95) to FasL (Fas Ligand) on the surface of the other cells can induce apoptosis signaling [31,32].

In this study, we recognized a significant increase in the expression of *lncRNA-SNHG7* in tumor tissues compared with normal adjacent tissues ($P = 0.024$) by checking 25 patients with CRC. The expression of *FAIM2* was also found to be increased in tumor tissues compared with normal tissues ($P = 0.0396$). To our knowledge, this study is the first one reporting the over-expression of *FAIM2* as well as its correlation with *SNHG7* in colorectal cancer. During the processing of the current study and manuscript, there were published two relevant studies which also showed the over-expression of *SNHG7* in colorectal cancer [33,34]. In the current study, we investigated the possible relationship between the changes of *SNHG7* and *FAIM2* expression in colorectal cancer for the first time. We found that the correlation coefficient was positive and equal to 0.7027, which indicates a positive relationship between the expressions of these two genes. This correlation indicates a potential correlation between the roles of these molecules in colorectal cancer. The results are consistent with the previous study [18] which showed this correlation.

Based on the results of this study as well as on the results of previous reports, it can be argued that *SNHG7* and *FAIM2* probably collaborate for colorectal cancer progression.

Conclusion

In summary, our data demonstrate that abnormal expression of *SNHG7* and

FAIM2 and their correlation may play important roles in CRC and may serve as a target for diagnosis and therapy of colorectal cancer. Our results suggest further *in vitro* and *in vivo* studies to reveal their role in oncogenesis.

References

- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2016; 66(4): 683–691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912.
- Deen KI, Silva H, Deen R et al. Colorectal cancer in the young, many questions, few answers. *World J Gastroint Oncol* 2016; 8(6): 481–488. doi: 10.4251/wjgo.v8.i6.481.
- Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22(4): 191–197. doi: 10.1055/s-0029-1242458.
- Lu M, Liu Z, Li B et al. The high expression of long non-coding RNA PANDAR indicates a poor prognosis for colorectal cancer and promotes metastasis by EMT pathway. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(1): 71–81. doi: 10.1007/s00432-016-2252-y.
- Hajjari M, Salavaty A. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers. *Cancer Biol Med* 2015; 12(1): 1.9– doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0006.
- Ren J, Yang Y, Xue J et al. Long noncoding RNA SNHG7 promotes the progression and growth of glioblastoma via inhibition of miR-5095. *Biochem Biophys Res Com* 2018; 496(2): 712–718. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.109.
- Gu L-Q, Xing X-L, Cai H et al. Long non-coding RNA DILC suppresses cell proliferation and metastasis in colorectal cancer. *Gene* 2018. 666: 18–26. doi: 10.1016/j.gene.2018.03.100.
- Paralkar VR, Weiss MJ. Long noncoding RNAs in biology and hematopoiesis. *Blood* 2013; 121(24): 4842–4846. doi: 10.1182/blood-2013-03-456111.
- Wang F, Ni H, Sun F et al. Overexpression of *lncRNA AFAP1-AS1* correlates with poor prognosis and promotes tumorigenesis in colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 2016; 81: 152–159. doi: 10.1016/j.biopha.2016.04.009.
- Cui H, Zhang Y, Zhang Q et al. A comprehensive genome-wide analysis of long noncoding RNA expression profile in hepatocellular carcinoma. *Cancer medicine* 2017; 6(12): 2932–2941. doi: 10.1002/cam4.1180.
- Han Y, Yang Y-n, Yuan H-h et al. UCA1, a long non-coding RNA up-regulated in colorectal cancer influences cell proliferation, apoptosis and cell cycle distribution. *Pathology* 2014; 46(5): 396–401. doi: 10.1097/PAT.0000000000000125.
- Ding J, Lu B, Wang J et al. Long non-coding RNA *Loc554202* induces apoptosis in colorectal cancer cells via the caspase cleavage cascades. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34(1): 100. doi: 10.1186/s13046-015-0217-7.
- Li Z, Yu X, Shen J. ANRIL: a pivotal tumor suppressor long non-coding RNA in human cancers. *Tumor Biol* 2016; 37(5): 5657–5661. doi: 10.1007/s13277-016-4808-5.
- Wang M, Liu J, Liu Q et al. *lncRNA SNHG7* promotes the proliferation and inhibits apoptosis of gastric cancer cells by repressing the P15 and P16 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(20): 4613–4622.
- Zhou M, Zhong L, Xu W et al. Discovery of potential prognostic long non-coding RNA biomarkers for predicting the risk of tumor recurrence of breast cancer patients. *Sci Rep* 2016; 6: 31038. doi: 10.1038/srep31038.
- Leng J, Xiong W, Wang X et al. Long non-coding RNA SNHG7 promotes proliferation and self-renewal of glioblastoma cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2016; 9(11): 11352–11360.

- She K, Yan H, Huang J et al. miR-193b availability is antagonized by *lncRNA-SNHG7* for *FAIM2*-induced tumour progression in non-small cell lung cancer. *Cell Prolif* 2018; 51(1): e12406. doi: 10.1111/cpr.12406.
- She K, Huang J, Zhou H et al. *lncRNA-SNHG7* promotes the proliferation, migration and invasion and inhibits apoptosis of lung cancer cells by enhancing the *FAIM2* expression. *Oncol Rep* 2016; 36(5): 2673–2680. doi: 10.3892/or.2016.5105.
- Qi H, Wen B, Wu Q et al. Long noncoding RNA SNHG7 accelerates prostate cancer proliferation and cycle progression through cyclin D1 by sponging miR-503. *Biomed Pharmacother* 2018; 102: 326–332. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.011.
- He H-T, Xu M, Kuang Y et al. Biomarker and competing endogenous RNA potential of tumor-specific long noncoding RNA in chromophobe renal cell carcinoma. *OncoTargets Ther* 2016; 9: 6399–6406. doi: 10.2147/OTT.S116392.
- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66(4): 683–691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912.
- Gupta AK, Brenner DE, Turgeon DK. Early detection of colon cancer. *Mol Diagn Ther* 2008; 12(2): 77–85. doi: 10.1007/BF03256273.
- Geisler S, Collier J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14(11): 699–712. doi: 10.1038/nrm3679.
- Chen J, Liu S, Hu X. Long non-coding RNAs: crucial regulators of gastrointestinal cancer cell proliferation. *Cell Death Discov* 2018; 4(1): 50. doi: 10.1038/s41420-018-0051-8.
- Rion N, Rüegg MA. *lncRNA*-encoded peptides: More than translational noise? *Cell Res* 2017; 27(5): 604–605. doi: 10.1038/cr.2017.35.
- Liu Y, Zhang M, Liang L et al. Over-expression of *lncRNA DANCER* is associated with advanced tumor progression and poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(9): 11480–11484.
- Zhu Y, Li B, Liu Z et al. Up-regulation of *lncRNA SNHG1* indicates poor prognosis and promotes cell proliferation and metastasis of colorectal cancer by activation of the Wnt/b-catenin signaling pathway. *Oncotarget* 2017; 8(67): 111715–111727. doi: 10.18632/oncotarget.22903.
- Tian T, Qiu R, Qiu X. SNHG1 promotes cell proliferation by acting as a sponge of miR-145 in colorectal cancer. *Oncotarget* 2018; 9(2): 2128–2139. doi: 10.18632/oncotarget.23255.
- Qi H, Wang J, Wang F et al. Long non-coding RNA SNHG1 promotes cell proliferation and tumorigenesis in colorectal cancer via Wnt/b-catenin signaling. *Pharmazie* 2017; 72(7): 395–401. doi: 10.1691/ph.2017.7463.
- Sun X, Wang Z, Yuan W. Down-regulated long non-coding RNA SNHG1 inhibits tumor genesis of colorectal carcinoma. *Cancer Biomark* 2017; 20(1): 67–73. doi: 10.3233/CBM-170112.
- Wajant H. The Fas signaling pathway: more than a paradigm. *Science* 2002; 296(5573): 1635–1636. doi: 10.1126/science.1071553.
- Scaffidi C, Fulda S, Srinivasan A et al. Two CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways. *The EMBO J* 1998; 17(6): 1675–1687. doi: 10.1093/emboj/17.6.1675.
- Shan Y, Ma J, Pan Y et al. *lncRNA SNHG7* sponges miR-216b to promote proliferation and liver metastasis of colorectal cancer through upregulating GALNT1. *Cell Death Dis* 2018; 9(7): 722. doi: 10.1038/s41419-018-0759-7.
- Li Y, Zeng C, Hu J et al. Long non-coding RNA-SNHG7 acts as a target of miR-34a to increase GALNT7 level and regulate PI3K/Akt/mTOR pathway in colorectal cancer progression. *J Hematol Oncol* 2018; 11(1): 89. doi: 10.1186/s13045-018-0632-2.

A Ukrainian multicenter prospective study of the value of PET/CT prognostic role in primary patients with Hodgkin's lymphoma in a real-life cohort

Ukrajinská multicentrická prospektivní studie hodnoty prognostické role PET/CT u primárních pacientů s Hodgkinovým lymfomem v kohortě z reálného života

Novosad O.¹, Skrypets T.¹, Pastushenko I.¹, Kadnikova T.¹, Gorbach O.¹, Kozlov V.², Mykhalska L.³, Kosinova V.⁴, Kostiukova N.⁵, Karnabeda O.⁶, Stratienco V.⁷, Novikov M.⁴, Oliinichenko O.⁸, Kmetiyuk I.⁹, Karpova O.⁹, Ashykhmin A.¹⁰, Lukjanec O.¹¹, Kriachok I.¹

¹ Oncology and Hematology, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

² Regional Clinical Hospital, Odessa, Ukraine

³ Center of Hematology, Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

⁴ Oncology Hospital "LISOD", Kyiv, Ukraine

⁵ Kyiv Centre of Bone Marrow Transplantation, Kyiv, Ukraine

⁶ Hospital of Oncology "Innovacia", Kyiv, Ukraine

⁷ Regional Clinical Hospital, Kherson, Ukraine

⁸ Center of Nuclear Medicine, Kyiv, Ukraine

⁹ Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

¹⁰ Radiology, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

¹¹ Cherkassy Regional Oncology Center, Cherkasy, Ukraine

Summary

Introduction: In recent years, the positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) has changed and the treatment approaches in Hodgkin's lymphoma (HL) patients have entirely improved. The main idea in several studies is the use of PET/CT and the International Prognostic Score (IPS) protocols in identification of patients within a high-risk group and potential early relapse/refractory disease. **Materials and methods:** This study was based on PET/CT evaluation and treatment strategies of patients from eight Centers of Hematology in Ukraine. The patients included were newly diagnosed with HL and were aged 67 years or younger. They received a treatment with ABVD or BEACOPP-14/esc or "switched-regimens" (ABVD + BEACOPP-esc/14, BEACOPP-esc/14 + ABVD). The primary endpoints were to assess a correlation between PET/CT findings at the time of diagnosis, response to the therapy and clinical outcome (relapse/death) for patients with early and advanced stages of HL. The secondary endpoints were to evaluate the relationship between IPS and PET/CT findings. **Results:** The study group included 106 patients. The overall response rate (ORR) was 90.5%. The ORR for patients with stages I–II was 96.5% (55/57) vs. 91% (41/45) for stage III–IV patients. In total, the disease progression occurred in 58.3% (7/12) of PET2+ patients and in 13.3% (12/90) of PET2– patients ($P < 0.05$). No significant difference was found between the event free survival (EFS) rate and IPS for patients with PET2+ vs. PET2–, (log-rank test; $P = 0.4$). The PET3– status was found in 88.8% (79/89) of the study group patients and 1.2% (10/89) had a PET3+ status ($P < 0.05$). Using the Cox regression, we confirmed a significant correlation between EFS with PET3 Deauville scale (DS) and IPS. Patients with DS 1–2, DS 3 and DS 4–5 had a 1-year event-free survival of 94.4%, 100% and 33%, respectively (HR 0.56; 95% CI 1.07–2.8; $P < 0.02$). Our multivariable analysis showed no statistically significant correlation between PET2+ and PET3+ status and extranodal involvement or large tumor burden. **Conclusion:** The results of using PET/CT in patients with primary HL demonstrated a high prognostic value of PET at the end of the treatment. In addition, we confirmed the predictive role of IPS prognostic model in the treatment outcome depending on PET status.

Key words

Hodgkin's lymphoma – positron emission tomography – prognosis – survival

This research did not receive any funds from private, public or non-profit sector.

We thank all our colleagues who treated patients from eight Ukrainian Centers: Irina Tytorenko, Olena Aleksik, Yana Stepanishina, Katerina Filonenko, Arina Martynchuk, Kate Ulianchenko, Evgeniy Kushchevyy and Oksana Tkachenko.

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.



Olga Novosad

Department of Oncohematology
National Cancer Institute
33/43 Lomonosova street
03022 Kiev
Ukraine
e-mail: novosad.o.ua@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 17. 2. 2020

Accepted/Přijato: 15. 6. 2020

doi: 10.48095/ccko2020450

Souhrn

Úvod: V posledních letech se pozitronová emisní tomografie v kombinaci s výpočetní tomografií (PET/CT) změnila a zcela se zlepšily léčebné postupy u pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL). Hlavní myšlenkou několika studií je použití PET/CT a protokolů Mezinárodního prognostického skóre (International Prognostic Score – IPS) při identifikaci pacientů s vysokým rizikem a potenciálního časného relapsu/refrakterního onemocnění. **Materiál a metody:** Tato studie vychází z hodnocení PET/CT a léčebných strategií u pacientů z osmi hematologických center na Ukrajině. Pacientům ve věku 67 let nebo mladším, kteří byli zařazeni do studie, byl nově diagnostikován HL. Byla jim podávána léčba v režimu ABVD nebo BEACOPP-14/esc nebo „switched“ režimech (ABVD + BEACOPP-esc/14, BEACOPP-esc/14 + ABVD). Primárními endpointy bylo stanovení korelace mezi nálezem na PET/CT v době diagnózy, odpovědí na léčbu a klinické výsledky (relaps/úmrtí) u pacienta s HL v časných nebo pokročilých stadiích. Mezi sekundární endpointy patřilo stanovení vztahu mezi IPS a nálezy z PET/CT. **Výsledky:** Ve studijní skupině bylo 106 pacientů. Celková míra odpovědi (overall response rate – ORR) byla 90,5 %. ORR u pacientů ve stadiu I–II byla 96,5 % (55/57) vs. 91 % (41/45) u pacientů ve stadiu III–IV. K progresi onemocnění došlo u 58,3 % (7/12) PET2+ pacientů a u 13,3 % (12/90) PET2– pacientů ($p < 0,05$). U pacientů PET2+ vs. PET2– nebyly zjištěny významné rozdíly mezi mírou přežitím bez příhody (EFS) a IPS (log-rank test; $p = 0,4$). Status PET3– byl zjištěn u 88,8 % (79/89) pacientů studijní skupiny a 1,2 % (10/89) mělo status PET3+ ($p < 0,05$). Pomocí Coxovy regrese jsme potvrdili významnou korelaci mezi EFS s PET3 podle Deauville stupnice (DS) a IPS. U pacientů s DS 1–2, DS 3 a DS 4–5 bylo jednoleté EFS 94,4 %, 100 % a 33 % (HR 0.56; 95% CI 1.07–2.8; $p < 0,02$). Naše multivariační analýza neprokázala statisticky významnou korelaci mezi PET2+ a PET3+ statusem a extranodálním postižením nebo velkou zátěží tumorem. **Závěr:** Výsledky využití PET/CT u pacienta s primárním HL ukázaly vysokou prognostickou hodnotu PET na konci léčby. Navíc jsme potvrdili prediktivní roli prognostického modelu IPS ve smyslu výsledku léčby v závislosti na PET statusu.

Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – pozitronová emisní tomografie – prognóza – přežití

Introduction

Hodgkin's lymphoma (HL) has become a potentially curable disease with an ultimately good prognosis. Currently, an individualized treatment approach to patient assessment requires more accurate staging on our end. There have been continuous historical debates as for the escalated therapy regimen use for primary advanced HL patients, or treatment intensification only for poor-risk individuals. Similar questions arise for early stage patients: should a chemo and radiotherapy treatment combination apply for all patients, or are there cases where we can skip radiation? The main goal of these discussions is to reduce the excessive toxicity related to HL patients' treatment.

We need new reliable markers to predict tumor response to the therapy of each individual case, as the mortality rate induced by HL patients' treatment may be higher than the one caused by a disease relapse or refractory, secondary cancers or other complications [1,2]. Therefore, developing an individualized treatment approach is important due to the chemoresistance risk and chemotherapy complications for a large number of patients.

Considering the heterogeneity of patients with different HL stages, we need a rapid and objective tumor response assessment, using imaging in particular.

The 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET), one of the biggest advanced functional imaging methods, promises a great development in new successful treatment approaches [3,4]. FDG-PET is now a standard procedure for staging and therapy response evaluation of HL patients and some other non-Hodgkin's lymphoma subtypes [5,6]. The PET scan high prognostic value is commonly associated with HL high chemosensitivity manifested by a rapidly reduced metabolic activity of responders [7–10].

Big randomized studies are being currently finalized; they can potentially prove the PET main factor role for primary HL patients. This is particularly important for intermediate risk group patients when opting for or against the switched-regimen [11–13].

Materials and methods

Our study is based on a group of patients' PET evaluations and treatment regimens from eight Hematological Centers of Ukraine. Patients of up to 67 years of age with newly diagnosed HL were treated with ABVD or BEACOPP-14/esc or "switched-regimens" (ABVD + BEACOPP-esc/14, BEACOPP-esc/14 + ABVD), based on their stage and risk group (Fig. 1). The response to therapy was determined according to Chesson 2008 criteria.

We marked three steps of positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) as following:

- PET0 – step 1: PET/CT performed at baseline for all patients before the treatment;
- PET2 – step 2: PET/CT performed in interim analysis after two chemotherapy cycles or later;
- PET3 – step 3: PET/CT performed within 3 weeks from the last chemotherapy cycle in order to monitor the treatment response.

The study primary endpoint was to assess a correlation between PET/CT findings at the time of diagnosis, response to the therapy and clinical outcome (relapse/death) of early and advanced stage HL patients.

The secondary endpoint was to evaluate the correlation between the IPS and PET/CT findings and the type of chemotherapy.

PET/CT procedure

PET/CT studies were performed at the Ukrainian Center of Radiosurgery of Feofaniya Clinical Hospital, Radiology Department of LISOD Oncologic Hospital, and Center of Nuclear Medicine. The patients fasted 4–6 hours prior to the procedure. Positive oral contrast material was administered before the procedure

to ensure an adequate bowel and pelvic depiction.

¹⁸F-fluorodeoxyglucose was used as a radiopharmaceutical. The administered activity was adjusted to patient's body weight; the mean administered activity comprised 370–420 MBq. The blood glucose level was recorded prior to the radiopharmaceutical administration. The patients with blood glucose exceeding a 180 mg/dL-threshold were re-scheduled. These patients were advised to avoid consumption of liquids prior to image acquisition in order to minimize urine activity.

The radiopharmaceutical was administered via an intravenous route in a separate ward; the distribution or uptake time varied from 45 to 50 min. The image acquisition was performed on Siemens Biograph 64 or Philips Gemini 16 scanners, including CT part with intravenous contrast administration from the skull base to the middle thighs (95–111 mAs, 130 kVp, slice reconstruction thickness: 2 mm), followed by a consecutive 3D PET data acquisition. The total scan time varied from 20 to 35 min. The scanning technique was adjusted according to the European Association of Nuclear Medicine (EANM) Procedure Guidelines for tumor imaging.

The PET/CT data analysis was performed on Siemens Multimodality Workplace Syngo TrueD software. The PET/CT data were interpreted per Deauville 5-PS and International Harmonized Protocol (IHP) criteria. The interim and end-of-treatment scans were correlated to the baseline scans data.

Statistical analysis

The event-free survival (EFS) was defined as the time from study entry to any treatment failure and defined as disease progression or discontinuation of the therapy for any reason. The overall survival (OS) was defined as a death from any cause from the time of diagnosis. The survival curves were calculated using Kaplan and Meier curves; the statistical significance of parameter difference was determined using the log-rank test and the Chi-square test. The Cox proportional hazards regression model was performed in order to investigate

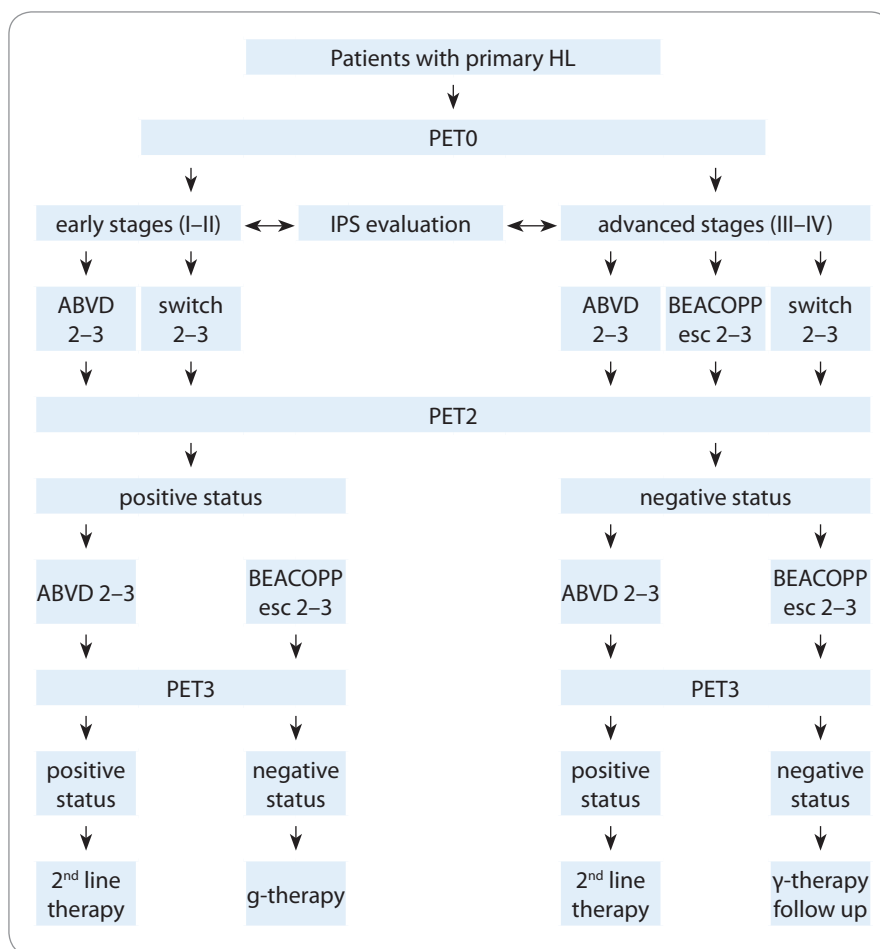


Fig. 1. Patients flow chart.

HL – Hodgkin's lymphoma, IPS – International Prognostic Score, PET – positron emission tomography, PET0 – baseline PET, PET2 – PET after two chemotherapy cycles, PET3 – PET after 3 weeks from the last chemotherapy cycle

the contribution of individual prognostic factors. The risk ratio (RR) with the 95% confidence intervals (CI) was calculated for the factors identified by the above mentioned regression model. The data was processed statistically on Statistica 10 and MedClac 12.6.1.0 software.

Results

The study group included 106 primary HL patients, with 66% (70) of females and 34% (36) of males; age range: 17–67 years (median 30.5 years).

According to the risk factors prognostic model, 67% (71) of patients had ≤ 2 risk factors at the time of diagnosis (Tab. 1). The majority of patients from the study group had a stage IIA and 1–2 unfavorable prognoses of risk factors.

We diagnosed 52.8% (56/106) and 47.1% (50/106) of early and advanced

Tab. 1. Patient groups based on disease stage and number of risk factors according to International Prognostic Score.

| Disease stage | Number of patients | |
|---------------|--------------------|----------------|
| | ≤ 2 risk factors | 3 risk factors |
| I–IIA | 40 | 2 |
| IIB | 13 | 4 |
| III | 9 | 9 |
| IV | 9 | 20 |

stage patients, respectively. Both groups of early and advanced stage patients had a bulky disease (> 10 cm in any dimension), represented in a similar proportion: 32% (18/56) vs. 38% (19/50), re-

Tab. 2. Types of chemotherapy regimens for primary patients with Hodgkin's lymphoma.

| Methods of treatment | Chemotherapy regimens | | | |
|-------------------------|-----------------------|---------------------|-------------|-------------|
| | ABVD | "switched-regimens" | BEA-COPP-14 | BEACOPP-esc |
| chemotherapy | 25 | 12 | 1 | 2 |
| chemo-radiation therapy | 45 | 9 | 5 | 7 |
| total, N (%) | 70 (66) | 21 (19.8) | 6 (5.7) | 9 (8.5) |

spectively. However, stage III–IV patients' B-symptoms were diagnosed in a larger number compared to stage I–II patients: 58% (29/50) vs. 28.5% (17/56); $P < 0.05$.

The patients received 2–6 cycles of chemotherapy (average rate 5 ± 1.2 cycles), depending on the stage and IPS. Both chemotherapy and radiation were

used more frequently compared to chemotherapy treatment only (62.2 vs. 37.7% of patients; $P < 0.05$) (Tab. 2).

The total of 80.4% patients with early stages were treated with ABVD compared to one-half of the study group patients with advanced stages (52%), $P < 0.05$.

The ORR of 106 patients (complete response – CR, partial response – PR) was 90.5%. The ORR of stage I–II patients was 96.5% (55/57) vs. 91% (41/45) of stage III–IV patients ($P < 0.05$).

We have diagnosed 10.4% (11/106) of patients with an early relapse, 5.7% (6/106) of patients with a late relapse and 1.9% (2/106) of patients with a refractory disease ($P < 0.05$).

We found a similar number of relapses among early and advanced stage patients (16 and 20%, respectively). However, stage III–IV patients had more occurrences of early relapse and relapse/refractory disease (70% (7/10) and 20% (2/10), respectively) compared to stage I–II patients who had 50% of cases in each category.

The maximum follow-up period was 62.9 months (median 18.3 months) for all

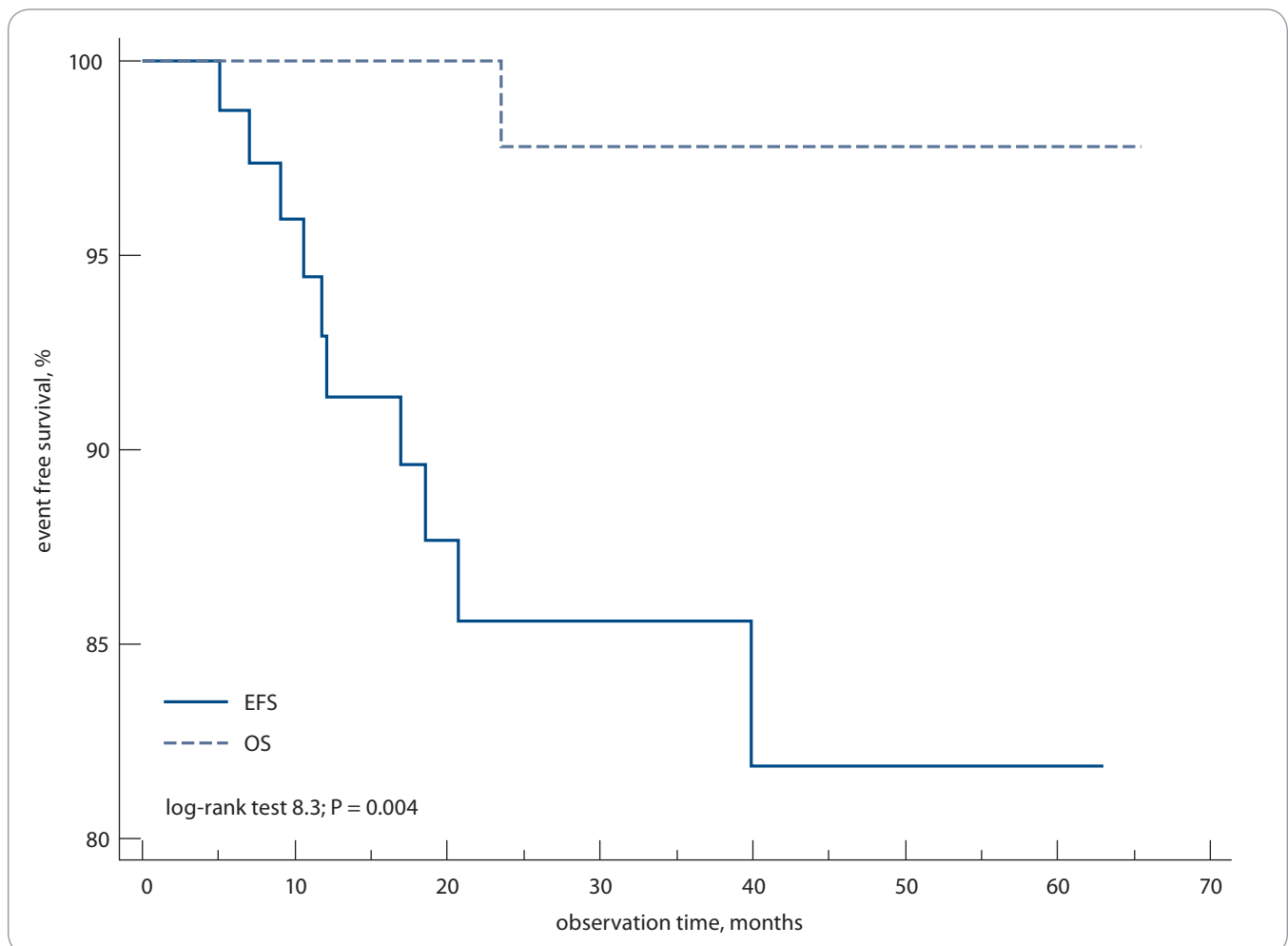


Fig. 2. Overall event-free survival and overall survival for 106 primary Hodgkin's lymphoma patients in this study. The 3-year to 5-year EFS was 85–82% and OS was 97–97%. EFS – event-free survival, OS – overall survival

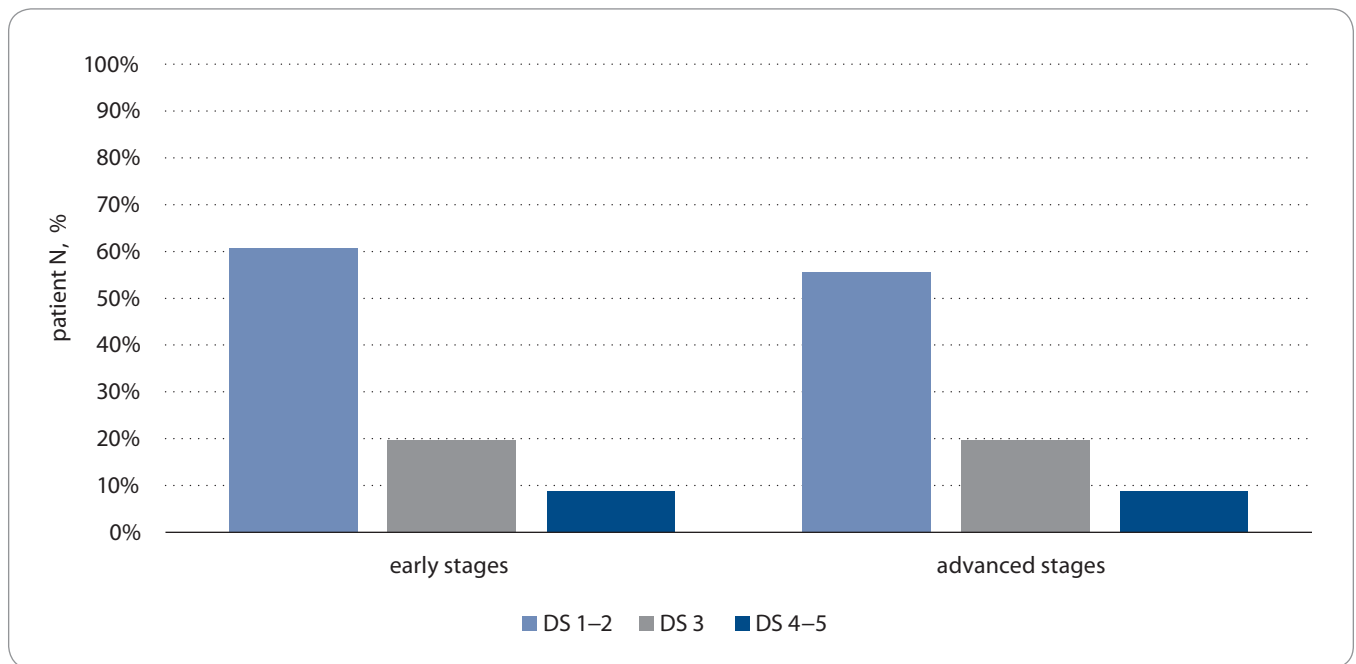


Fig. 3. PET2 status according to Deauville scale and stages in study group.
 DS – Deauville scale, PET2 – positron emission tomography after two chemotherapy cycles

stages. Furthermore, 88.6% (94/106) of patients are continuously followed-up.

The 3-year EFS and OS rates for all patients were 85 and 97%, respectively; the 5-year EFS and OS rates were 82 and 97%, respectively (log-rank test; $P = 0.004$) (Fig. 2).

During the follow-up period, one death of HL progression (24 months) was registered in the group of stage III–IV patients.

PET/CT (PET0) at the time of diagnosis

The PET0 scan was performed for 103/106 patients prior to the treatment. We did not find a significant relationship between the prognosis, pre-treatment PET values and clinical outcome.

Interim PET/CT (PET2) at the time of the response to therapy

The PET2 scan was performed in 102/106 patients prior to the treatment and was performed on the 15.5 ± 3 days (range 5–26) after the 2–3rd and 4–6th cycles of treatment in 79.4 and 20.6% of cases, respectively ($P < 0.05$).

A total of 88.2% (90/102) of patients from the study group were reported scores 1–3 of PET2 according to Deauville 5-PS (prognostic score), and 11.8% (12/102) of patients had a score 4–5, respectively

($P < 0.05$). The PET2 with Deauville scores 1–2 or 3 was considered as a status-negative result (PET2–), while scores 4–5 were a status-positive (PET2+) result.

In total, the disease progression was documented in 58.3% (7/12) of PET2+ patients and in 13.3% (12/90) of PET2– patients ($P < 0.05$).

We diagnosed 14% (8/57) of early stage patients as status PET2+ compared to 9% (4/45) of advanced disease patients. The disease progression was verified more often in PET2+ patients with stages I–II vs. PET2– (37.5% (3/8) vs. 12.2% (6/49), respectively, $P > 0.05$). Similar tendency was observed with stage III–IV patients (100% (4/4) and 15% (6/41), respectively, $p > 0.05$) (Fig. 3).

However, no significant difference was found between the EFS rate and IPS for patients with PET2+ vs. PET2– (long-rank test; $P = 0.4$).

End of treatment PET/CT (PET3)

Most of the cases of our cohort had a PET3 performed on them (89/106 patients). A total of 88.8% (79/89) and 11.2% (10/89) of patients in the study group had a PET3– and PET3+ status, respectively ($P < 0.05$) (Fig. 4).

Most of the patients with an early and advanced disease achieved CR having

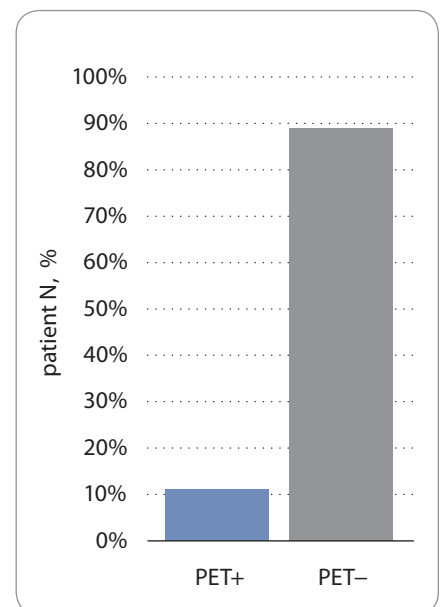


Fig. 4. PET3 status according to Deauville scale in study group.

PET3 – PET after 3 weeks from the last chemotherapy cycle

a PET3– status (95.7 and 80%, respectively). However, we identified 20 vs. 4.2% of patients who had a PET3+ status with stage III–IV vs. stage I–II, respectively ($P < 0.05$).

The 1-year EFS rate was 88.8% compared to 30% of patients whose

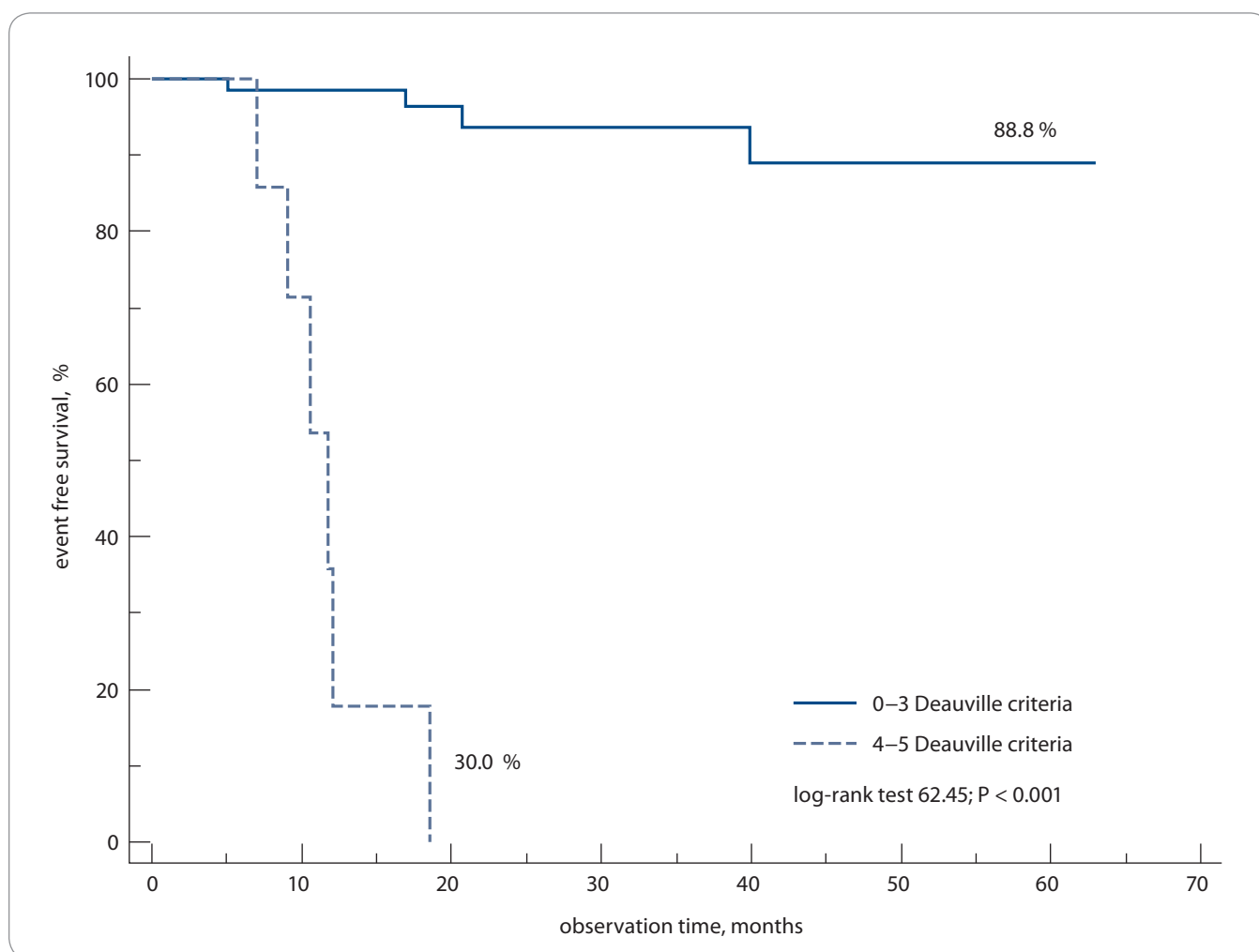


Fig. 5. Event-free survival, PET3- vs. PET3+ patients.

PET3 – PET after 3 weeks from the last chemotherapy cycle

PET3 was negative and positive, respectively (log-rank test; $P = 0.0001$) (Fig. 5).

We have computed historic prognostic models using available clinical and lab data. The score distribution of these models, although smaller in overall sample size, was similar to our cohort compared to previously published studies [14,15]. The 1-year EFS rates were 100 vs. 50% of patients with PET3- (IPS 0-2) vs. PET3+ (IPS 0-2), as well as 87 vs. 30% of PET3- (IPS 3) vs. PET3+ (IPS 3), respectively (log-rank test; $P < 0.0001$) (Fig. 6).

Using Cox regression, we confirmed a significant correlation between the EFS with PET3 DS and IPS. With this, the patients with DS 1-2, DS 3 and DS 4-5 had a 1-year EFS of 94.4, 100 and 33% respectively (HR 0.56; 95% CI 1.07-2.8; $P < 0.02$). The RR was calculated along

with the treatment-stage-based prognostic models. The PET3 was found to be significant in predicting the EFS with an RR of 2.2 (CI 1.54-3.13; $P = 0.00012$) for early stage patients who had an ABVD regimen treatment. We confirmed the PET3 predicting role in EFS with an RR of 2.5 (CI 1.4-4.6; $P = 0.002$) for advanced stage patients as well.

The multivariable analysis has not demonstrated any statistically significant correlation between PET2+ or PET3+ status and extranodal involvement site of lymphoma or large tumor burden.

Discussion

Hodgkin's lymphoma usually affects people of different age groups but mostly these are young adults [16]. In our study most patients were of a young age; the

median age was 30.5 years. HL patients' ORR worldwide is quite high and varies between 80-95%. We received a similar rate during our studies [17]. According to Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial, where HL patients with stages I-II were treated with ABVD, the overall response rate was 83%. When assessing our patients with HL stage I-II and stage III-IV, the ORR was 96.5 and 91%, respectively. In addition, most patients were treated with an ABVD regimen (80.4% with early stages and 52% with advanced stages; $P < 0.05$). The data we obtained agree with the data from international trials [18].

It is known that HL is a highly curable disease, with the OS and EFS rate reaching almost 90%. Our studies showed the 5-year OS and EFS of 82 and 97%, respectively. The results of LY09 Trial showed

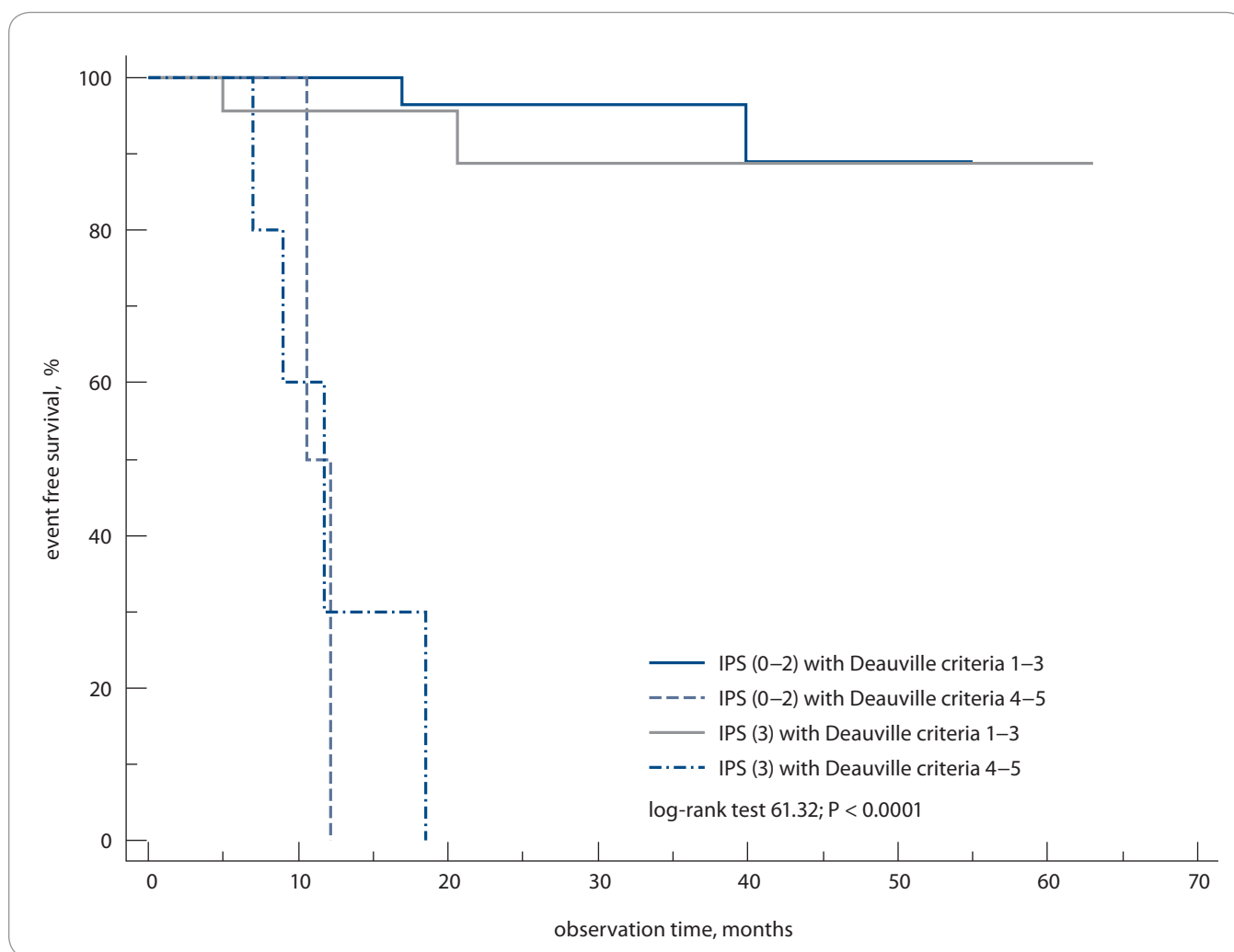


Fig. 6. The 1-year event-free survival of Hodgkin's lymphoma patients according to International Prognostic Score and PET3 status (positive/negative).

PET3 – PET after 3 weeks from the last chemotherapy cycle

the 3-year EFS and OS of 75% and 90% for patients with advanced stages who had an ABVD regimen treatment [19]. Just as in our study group, the advanced stage patients achieved a lower level of a 3-year EFS compared to early stages (75 vs. 87%, respectively).

Although HL is a highly curable disease, there are still 10–20% of patients who will have a relapse during the first 2 years after the treatment [20]. In our study, only 10% of patients had a relapse. Early relapses were verified more often in stage III–IV HL patients.

The PET/CT in HL diagnosis has already become an international standard in the diagnostics algorithm. However, disputes still take place as to the interim or end-of-treatment PET/CT ap-

plication depending on a risk group. In Ukraine, there is another issue of the relatively high cost of PET/CT that can be considered as an additional risk factor, being an out-of-pocket expense for 90% of patients. This may well explain the low number of patient groups and the frequency of PET/CT procedures per one patient. Generally, patients in Ukraine have only one end-of-treatment PET/CT and do not qualify for this study, as at least two procedures are required for comparison. Although the low number of patients and stage heterogeneity may have affected the achievement of exact and accurate results, such as in RAPID, HD 10 and HD18 studies [21–23], this has nonetheless been the first PET/CT study ever performed in Ukraine, and its

retrospective analysis and data evaluation do not contradict the world data.

Several studies showed a significant connection between risk factors at the time of diagnosis and PET/CT. Galamini et al showed that PET2+ statistically decreases the 3-year EFS compared to PET2– (28 vs. 95%, respectively; $P < 0.0001$) [24]. Those studies, however, had their challenges [24,25]. In particular, when a disease progression was suspected, the histological confirmation of its relapse was rarely performed in most cases. It was generally determined by further visualization. Considering a high false-positive PET monitoring frequency in HL, the PET2+ prognostic value may have been significantly over-estimated by these studies [26]. Therefore, the

PET+ prognostic value after two chemotherapy treatment cycles is still to be proved.

In our study, we did not detect a PET2+ statistically significant influence on patients' EFS and OS when they were treated with ABVD and "switched-regimens". A biopsy and histological verification were performed on all patients with a relapse.

However, when analyzing PET3 findings, we did detect its statistically significant influence: the 1-year EFS was 94.4, 100 and 33% in patients with DS 1–2, DS 3 and DS 4–5, respectively ($P < 0.02$).

The patients were grouped according to the IPS scale: IPS 0–2, IPS 3 based on the maximum number of prognostic factors equaling to 3. The patients with PET3– and IPS 0–2 or IPS 3 had a high and similar level of EFS of 87%, while patients with PET3+ and IPS 3 had the worst prognosis; their EFS rate was 30%.

The interim and end-of-treatment PET prognostic role determination in primary HL patients has important implications for specific treatment. The refractory/relapse diagnostic verification may play an important role in personalized treatment [27].

Conclusion

Our results of PET/CT use with primary HL patients have demonstrated a high prognostic value of the end-of-treatment PET. In addition, we confirmed that the IPS prognostic model has a predictive role for the treatment outcome depending on the PET status. However, standardization of interpretation and reproducibility of PET/CT (i.e. Deauville) requires further studies.

References

1. Armitage JO. Current concepts – early stage Hodgkin's lymphoma. Boston: Massachusetts Medical Society 2010.

2. Novosad O, Kriachok I, Grabovy OM et al. Prognostic risk factors for newly diagnosed patients with advanced stages classical Hodgkin's lymphoma. *Lik. Sprava* 2014; 9–10: 88–94.

3. Cheson BD, Pfister B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579–586. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.

4. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007; 110(10): 3507–3516. doi: 10.1182/blood-2007-06-097238.

5. Gallamini A, Rigacci L, Merli F et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006; 91(4): 475–481.

6. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3746–3752. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6525.

7. Mounier N, on behalf of the Lymphoma Study Association (LYSA), Brice P et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥ 4 baseline): final results in stage III–IV low-risk Hodgkin's lymphoma (IPS 0–2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol* 2014; 25(8): 1622–1628. doi: 10.1093/annonc/mdu189.

8. Meignan M, Gallamini A, Meignan M et al. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(8): 1257–1260. doi: 10.1080/10428190903040048.

9. Meignan M. Interim PET in lymphoma: a step towards standardization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10): 1821–1823. doi: 10.1007/s00259-010-1546-6.

10. Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 640–652. doi: 10.1056/NEJMoa1000067.

11. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2006; 107(1): 52–59. doi: 10.1182/blood-2005-06-2252.

12. Hutchings M, Mikhael NG, Fields PA et al. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16(7): 1160–1168. doi: 10.1093/annonc/mdi200.

13. Meignan M. Interim PET in lymphoma: a step towards standardization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10): 1821–1823. doi: 10.1007/s00259-010-1546-6.

14. Coyle M, Kostakoglu L, Evens AM. The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin's lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2016; 7(2): 108–125. doi: 10.1177/2040620715625615.

15. Kriachok I, Novosad O, Pastushenko IV et al. Prognostic role of positron emission tomography in patients with primary Hodgkin's lymphoma. *Lik. Sprava* 2017; 8: 63–70.

16. Howlader N, Noone AM, Krapcho M (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014, National Cancer Institute. [online]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.

17. Kelly KM. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Blood* 2015; 126(22): 2452–2458. doi: 10.1182/blood-2015-07-641035

18. Advani RH, Hong F, Fisher RI et al. Randomized phase III trial comparing ABVD plus radiotherapy with the Stanford V regimen in patients with stages I or II locally extensive, bulky mediastinal Hodgkin's lymphoma: A subset analysis of the North American Intergroup E2496 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1936–1942. doi: 10.1200/JCO.2014.57.8138.

19. Johnson PWM, Radford JA, Cullen MH et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: Results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9208–9218. doi: 10.1200/JCO.2005.03.2151.

20. von Tresckow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin's Lymphoma. *Semin Hematol* 2016; 53(3): 180–185. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.010.

21. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(17): 1598–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1408648.

22. Raemaekers JM, André MP, Federico M et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin's lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(12): 1188–1194. doi: 10.1200/JCO.2013.51.9298

23. Kobe C, Goergen H, Baues C et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2018; 132(21): 2273–2279. doi: 10.1182/blood-2018-05-852129.

24. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin's lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica* 2014; 99(6): 1107–1113. doi: 10.3324/haematol.2013.103218.

25. Agostinelli C, Gallamini A, Stracqualursi L et al. The combined role of biomarkers and interim PET scan in prediction of treatment outcome in classical Hodgkin's lymphoma: a retrospective, European, multicentre cohort study. *Lancet Haematol* 2016; 3(10): e467–e479. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30108-9.

26. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography / computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4508–4514. doi: 10.1200/JCO.2012.42.4036.

27. Adams HJ, Kwee TC. Reply: Interim PET in Hodgkin's lymphoma: is it so useless? *J Nucl Med* 2017; 58(7): 1180–1182. doi: 10.2967/jnumed.117.192294.

Dabrafenib v monoterapii u BRAF+ nemalobuněčného karcinomu plic – naše zkušenosti

Dabrafenib monotherapy in BRAF+ non-small cell lung cancer – our experience

Fischer O.¹, Kolek V.¹, Rozsivalová D.¹, Tichý T.², Škarda J.², Drábek J.³

¹ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

² Ústav patologie, LF UP v Olomouci

³ Ústav molekulární a translační medicíny, UP v Olomouci

Souhrn

Východiska: Aktivační mutace *BRAF* vedou ke konstitutivní aktivaci MAP kinázové signální kaskády, která stimuluje buněčnou proliferaci. Jsou známy především u maligního melanomu, vyskytují se však méně často i u dalších tumorů, vč. nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), kde jsou přítomny v 1–2 % [1,2]. **Případ:** Presentujeme případ dvou pacientek s BRAF+ NSCLC léčených v letech 2018–2019 na naší klinice dabrafenibem v 3. linii terapie a stručný přehled informací o dabrafenibu a jeho použití v monoterapii BRAF+ NSCLC. **Závěr:** Monoterapie inhibitory BRAF představuje viabilní alternativu pro nemocné s BRAF+ NSCLC nevhodné ke kombinované terapii s trametinibem. Problémem zůstává absence řádné indikace a úhrady pro případy NSCLC vyžadující individuální schvalování léčby.

Klíčová slova

dabrafenib – *BRAF* – karcinom plic – nemalobuněčný – NSCLC – monoterapie

Summary

Background: Activating *BRAF* mutations result in constitutive activation of the MAP kinase signaling cascade, stimulating cell proliferation. *BRAF* mutations are typical for malignant melanoma, but occur less frequently in other tumors, including in 1–2% cases of non-small cell lung cancer (NSCLC) [1,2]. **Case:** We present two case reports of BRAF+ NSCLC patients, treated with 3rd line dabrafenib monotherapy on our department, and also brief review of available information about dabrafenib and its use in monotherapy of BRAF+ NSCLC. **Conclusion:** Monotherapy with BRAF inhibitors presents a viable alternative for BRAF+ NSCLC patients, incapable of combined therapy with trametinib. The lack of proper indication and reimbursement for NSCLC cases remains a problem, and individual treatment approval is required.

Key words

dabrafenib – *BRAF* – lung cancer – non-small cell – NSCLC – monotherapy

Podpořeno z programového projektu MZ ČR, reg. č. 16–32318A.

Supported by a program project of the Ministry of Health of the Czech Republic, reg. No. 16–32318A.

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. Ondřej Fischer
Klinika plicních nemocí
a tuberkulózy FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: ondrej.fischer@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 3. 2020

Přijato/Accepted: 13. 6. 2020

doi: 10.48095/ccko2020458

Úvod

Karcinom plic patří mezi nejčastější novotvary v ČR jak co do incidence, tak mortality. Jeho nemalobuněčná forma vykazuje přítomnost cílitelných aktivačních (tzv. driver) mutací v zhruba 25 % [3], při použití metod sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) až 65 % [4]. V reálné praxi je záchyt mírně nižší, např. s ohledem na omezené možnosti biopsie dle lokace tumoru, stav nemocného aj. [5]. Mutace *BRAF* je v současnosti testována na žádost klinika a u nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) bývá detekována v 1–3 % případů [1,6]. *BRAF* je serin/threoninová kináza nacházející se v signální kaskádě RAS-RAF-MEK-ERK, účastníci se buněčné proliferace [7]. Nejčastější je mutace V600E (či též V600G (kyselina glutamová = symbol E) – vyskytuje se v 50–80 % [8,9]. Tato mutace vede k výraznému zvýšení aktivity tyrozinkinázy proti nemutované formě (12×) a působí jako onkogenní stimulus. Mutace mimo pozici 600 jsou méně časté a jejich onkogenní aktivita není zatím přesně objasněna [10]. *BRAF* mutace u NSCLC se vyskytují bez vazby na věk, kouření či pohlaví [11,12], vykazují vyšší četnost adenokarcinomů (testování skvamózních karcinomů se zpravidla neprovádí). Představuje však vhodný cíl pro cílenou terapii tyrozinkinázovými inhibitory [13].

Popis případu

Naše první kazuistika prezentuje ženu, nekuřačku, v době diagnózy (2016) 79 let, hypertoničku, s lehkou renální insuficiencí (glomerulární filtrace 50 ml/min), hyperlipidemií a diabetem II. typu na dietě, 149 cm / 55 kg. Klinické potíže začaly v březnu 2016 v podobě dušnosti podmíněné objemným fluidothoraxem vpravo, se kterým byla odeslána na naše pracoviště. V pleurální punkci cytolog popsal buňky adenokarcinomu. Další došetření zahrnovalo bronchoskopii, při které byl zjištěn jen útlak pravostranného hemisystému zvenčí výpotkem; forceps biopsií z periferie S6 vpravo však byly zachyceny struktury adenokarcinomu plicního origa (CK7+, TTF1+). Vyšetření prediktivních markerů kitem IntellMed (ČR) prokázalo negativitu receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR), anaplastické lymfokinázy (ALK) a genu *ROS1* a pozitivní *BRAF* mutaci V600E, staging dle PET 4/216 T4N3M1a, st. IV dle TNM-7. Pacientka byla v 1. linii léčena 4 cykly karboplatiny, paklitaxelu a bevacizumabu, s výraznou parciální regresí plicních lézí i lymfadenopatie, kompletní resorbci výpotků, následně udržovací léčba bevacizumabem – stabilizace nemoci až do září 2018, kdy dochází k drobnoložiskové disseminaci do obou plic a recidivuje fluido-

thorax, tentokrát vlevo. Do 2. linie zvolen pemetrexed, po 4. cyklu však zjevná progresse, další chemoterapii již pacientka ani rodina nebyly nakloněny s ohledem na věk a celkovou slabost. S ohledem na přítomnost *BRAF* mutace a non-VZP zdravotní pojišťovnu bylo zažádáno do 3. linie o dabrafenib dle paragrafu 16 zákona 48/1997 Sb., zvažovaný trametinib nebyl připojen z obavy o celkovou toleranci zesláblou pacientkou a z potenciální toxicity. Po vyžádání doplňkové vyjádření byl dabrafenib pojišťovnou schválen a v prosinci 2018 nasazen v dávce 75 mg 2-0-2. V době nasazení pacientka váží 46 kg, PS (performance status) 1–2, je dušná při malé námaze, kašel jen částečně tlumen antitusiky. Během 14 dní dochází k výraznému ústupu kašle i dušnosti, pacientka vysazuje antitusika, lépe jí, přibírá 2 kg, pro bolesti končetin a myalgie však rodina sama snížila dávku na 1-0-1, kterou pacientka tolerovala již bez problémů. Jiná toxicita se nevyskytovala. Léčebná odpověď byla potvrzena již po 5 týdnech léčby neplánovanou výpočetní tomografií (CT) (provedeno akutně na pohotovosti pro bolesti zad, vyloučena generalizace, dle neurologa dekompenzace chronického vertebrogenního algického syndromu, zaléčeno úspěšně nesteroidními antiflogistiky), kontrolními CT a skiagramy (obr. 1–4). Výrazná parciální



Obr. 1. Kazuistika 1, CT hrudníku 9/2018 (před zahájení léčby).

©FNOL 2018.

CT – výpočetní tomografie



Obr. 2. Kazuistika 1, CT hrudníku 7/2019. ©FNOL 2019.

CT – výpočetní tomografie



Obr. 3. Kazuistika 1, skiagram hrudníku 11/2018 (den zahájení léčby). ©FNOL 2018.



Obr. 4. Kazuistika 1, skiagram hrudníku 05/2020. ©FNOL 2020.

regrese trvá i ke květnu 2020 (tj. 17 měsíců), pacientka nadále užívá dabrafenib 75 mg 2 × 1, bez významné toxicity, PS 1.

Druhá kazuistika představuje ženu, nekuřačku, silně obézní (BMI 37), špatně kompenzovanou, dietně non-compliantní diabetičku II. typu na inzulínu, s anamnézou alergického astma bronchiale. Potíže se objevily na začátku roku 2018 v podobě paraneoplastické trombózy v. subclavia vpravo, následně došetřována a léčena ve spádovém zařízení od března 2018. Tumor byl verifikován endoskopicky, primární ložisko v horním laloku vpravo, histologicky adenokarcinom, EGFR a ALK negativní, pozitivní BRAF mutace V600G kitem IntellMed, dle CT T2bN3M1a, stadium IV/TNM-7, maligní fluidothorax vpravo, cytologicky ověřený. V 1. linii podáno 6 cyklů chemoterapie CBDCA + vinorelbin od dubna do září 2019, kdy se objevuje progresse v podobě generalizace do CNS (3 drobné léze dle MRI, ošetřeny gama nožem – Nemocnice Na Homolce, Praha) v lednu 2019, následně odeslána na naše pracoviště. V 2. linii léčena pemetrexedem, celkem 6 cyklů, v červnu 2019 dochází ke generalizaci do plic oboustranně. Pacientka PS 1, tedy zažádáno o úhradu dabrafenibu na paragraf 16 zákona 48/1997 Sb., po schválení od července 2019 zahájena léčba v dávce 2 × 150 mg denně, dvojkombinace nebyla zvolena z obavy z možných nežádoucích účinků

a kvůli preexistujícím průjmům (podmíněných zejména nedodržováním racionálních dietních opatření). Bylo dosaženo mírné parciální remise potvrzené kontrolními CT za 3, 6 a 9 měsíců (obr. 5, 6). Ke květnu 2020 (tj. 10 měsíců) léčba trvá bez významné toxicity, PS 1, mozkové metastázy v kompletní remisi. Při léčbě došlo k rozvoji Dupuytrenovy kontraktury dlaně, která ale byla přisouzena špatně kompenzovanému diabetu.

Diskuze

Výskyt mutací BRAF je popsán zejména u maligního melanomu, ale též např. u papilokarcinomu štítné žlázy, karcinomu ovaria či kolorektálního karcinomu [6]. Jde o mutaci exkluzivní, např. Litvak et al nezaznamenali v souboru 63 pacientů konkomitantní mutace EGFR/ALK či RAS [12]. Přítomnost mutace BRAF podle dostupných studií [6,8] s řádově desítkami BRAF+ pacientů neovlivňuje přežití pacientů ani odpověď na chemoterapii s platinovými deriváty ve srovnání s BRAF wild-type neskvamózního NSCLC [14]. Typická mutace V600E je dobře cílitelná tyrozinkinázovými inhibitory, z nichž jsou na českém trhu k dispozici dabrafenib či vemurafenib, doporučené současně s inhibitory MEK vzhledem k možnosti obcházení blokády genu BRAF alternativní cestou CRAF [13,15,16].

K 1. 3. 2020 však nebyla v ČR pro dabrafenib v kombinaci s trametinibem

v žádné linii léčby BRAF+ NSCLC stanovena úhrada. Léčba zatím vyžaduje individuální schválení, přičemž podmínky tzv. paragrafu 16 (vyčerpání jiných možností léčby) reálné nasazení v 1. linii léčby vylučují.

Ve vyšších liniích léčby pak může být problémem horší celkový stav pacienta, který může toleranci kombinační léčby limitovat. Snížené předpoklady tolerance kombinace s trametinibem mají rovněž pacienti polymorbidní či ve vysokém věku, i přes dobrý PS. Právě pro tyto pacienty může být monoterapie inhibítorem BRAF benefitem, byť s vědomím možné kratší doby do progresse než při použití dvojkombinace. Jak však ukazují oba naše případy, není toto pravidlem.

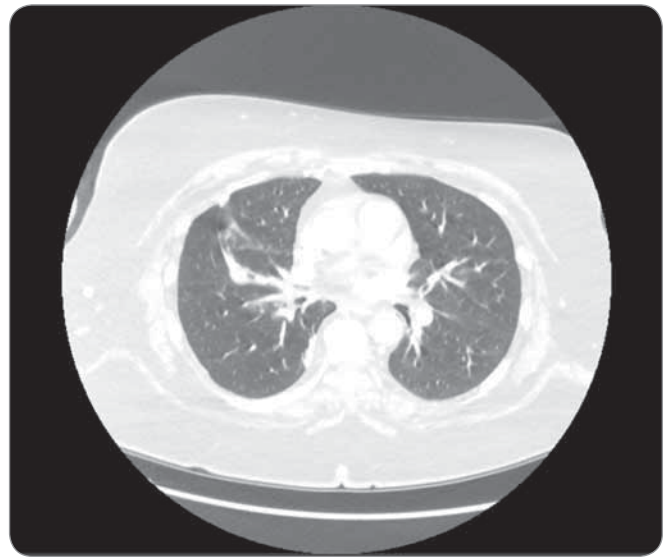
Dle světové literatury monoterapie (dabrafenibem či vemurafenibem) vykazuje podstatně vyšší míru léčebných odpovědí než konvenční chemoterapie v 1. i vyšších liniích terapie [16,17] a v mezinárodních guidelines (NCCN 1.2020) je doporučována. Studie na toto téma jsou limitovány malým počtem BRAF+ případů. Multicentrická studie fáze II NCT01336634 (n = 84 BRAF+ NSCLC IIIB–IVB, z toho 78 nemocných předléčených chemoterapií) deklarovala celkovou míru odpovědi (overall response ratio – ORR) 33 %, míru kontroly nemoci (disease control ratio – DCR) 58 %, přežití bez nemoci (progression-free survival – PFS) 5,5 měsíce a celkové



Obr. 5. Kazuistika 2, CT hrudníku 6/2019 (před zahájením léčby).

©FNOL 2019.

CT – výpočetní tomografie



Obr. 6. Kazuistika 2, CT hrudníku 2/2020. ©FNOL 2020.

CT – výpočetní tomografie

přežití (overall survival – OS) 12,7 měsíce. Nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně představovaly spinocelulární karcinom kůže (12 %), astenie (5 %) a bazocelulární karcinom kůže (5 %) [9].

Obdobná data při užití dabrafenibu v 2. linii v monoterapii popisují Auliac et al: ORR 35 %, PFS 4,1 měsíce (2–10,9) a 2leté přežití 58,5 % [14]; Paik et al: PFS v 2. linii 5 měsíců, medián OS 10,8 měsíce (stadium IV), ORR 53 %, DCR 85 % [18] nebo Brustung et al [8]. OS u BRAF+ pacientů s NSCLC dosahuje 22–23 měsíců při použití inhibitorů BRAF a cytostatik [6,8,12]. Mechanismy sekundární rezistence zahrnují sekundární mutace jiných členů MAPK kaskády, zejména RAS/RAF, vedoucí k obnově aktivity této signální dráhy, či aktivaci jiných onkogenních driverů [15,16]. Vyšší předpoklady k rychlému vzniku rezistence jsou očekávány u tumorů s vyšší mutační náloží, detailnější práce k tomuto tématu ovšem zatím nebyly provedeny.

Monoterapie inhibitory BRAF je zpravidla dobře tolerována, nejčastější nežádoucí účinky zahrnují hyperkeratózy kůže, bolesti hlavy, končetin, svalů a kloubů, artralgie, nevolnost, únavu, exantém, méně často se vyskytuje snížení chuti k jídlu, kašel, průjem, poruchy termoregulace, suchost kůže, syndrom palmoplantární erytrodysestázie a další kožní změny [19], vč. výskytu kož-

ních malignit (12% výskyt spinocelulárního karcinomu kůže [9]). Vzácně bývá popisována panikulitida, uveitida, pankreatitida, akutní renální selhání, nefritida, gastrointestinální perforace, kolitida a prodloužení QT intervalu. Při terapii dabrafenibem i vemurafenibem je třeba respektovat, že jde o substrát cytochromů CYP 2C8 a CYP 3A4, a vyhnout se silným inhibitorům a induktorům, z přírodních sloučenin zejména třezalce. S biologickou dostupností dabrafenibu mohou interferovat léky snižující kyselost žaludeční šťávy, u vemurafenibu toto není popsáno [20,21].

Závěr

Cílená terapie inhibitory BRAF by měla být lékem volby u pacientů s prokázaným BRAF+ NSCLC. Světová literatura ukazuje benefit zejména z duální terapie inhibitory BRAF a MEK. U pacientů, kteří nemají předpoklady zvládat duální terapii z důvodu celkového stavu, věku či komorbidit, představuje monoterapie inhibitory BRAF vhodnou terapeutickou alternativu s možností zlepšit kvalitu života i délku přežití pacienta, jak dokazují naše kazuistiky. Léčba inhibitory BRAF by měla být zahájena ideálně v 1. linii terapie, v našich podmínkách však nelze reálně očekávat její schválení plátcí péče před vyčerpáním možností konvenční terapie. Bez nadsázky lze říct, že největ-

ším problémem v terapii inhibitory BRAF je úhrada plátcem zdravotní péče, kdy v současnosti je jediná možnost, a to žádat o výjimku na paragraf 16.

Literatura

1. Davies H, Gignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417 (6892): 949–954. doi: 10.1038/nature00766.
2. Skříčková J, David P. Cílená biologická léčba nemalobuněčného karcinomu plic. *Onkologická revue* 2019; 5: 25–35.
3. Bílek O, Bohovicová L, Demlová R et al. Nematobuněčný karcinom plic – od imunobiologie k imunoterapii. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 4): 78–87.
4. Li SD, Ma M, Li H et al. Cancer gene profiling in non-small cell lung cancers reveals activating mutations in JAK2 and JAK3 with therapeutic implications. *Genome Med* 2017; 9(1): 89. doi: 10.1186/s13073-017-0478-1.
5. Fiala O, Pešek M, Fínek J et al. Mutace genu EGFR u pacientů s pokročilým NSCLC. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 267–273.
6. Tissot C, Couraud S, Tanguy R et al. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer* 2016; 91: 23–28. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.11.006.
7. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 2004; 6(4): 313–319. doi: 10.1016/j.ccr.2004.09.022.
8. Brustugun OT, Khattak AM, Trømbork AK et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 84(1): 36–38.
9. Planchard D, Kim TM, Mazieres J et al. Dabrafenib in patients with BRAFV600E-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(5): 642–650. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2.
10. Ngyuen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA et al. BRAF alterations as therapeutic targets in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(10): 1396–1403. doi: 10.1097/JTO.0000000000000644.
11. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung

- cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3574–3579. doi: 10.1200/JCO.2011.35.9638.
12. Litvak AM, Paik PK, Woo KM et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol* 2014; 9(11): 1669–1674. doi: 10.1097/JTO.0000000000000344.
13. Beeram M, Patniak A, Rowinsky EK. RAF: a strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(27): 6771–6790. doi: 10.1200/JCO.2005.08.036.
14. Auliac JB, Bayle S, Vergnenegre A et al. Non small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring BRAF mutation: Clinical characteristics and management in real world setting. Cohort BRAF EXPLORE GFPC 02-14. [online]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/313325410_Non_small_cell_lung_cancer_NSCLC_patients_harboring_BRAF_mutation_Clinical_characteristics_and_management_in_real_world_setting_Cohort_BRAF_EXPLORE_GFPC_02-14.
15. Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010; 140(2): 209–221. doi: 10.1016/j.cell.2009.12.040.
16. Rudin CM, Hong K, Streit M. Molecular characterization of acquired resistance to the BRAF inhibitor dabrafenib in a patient with BRAF-mutant non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8(5): e41–42. doi: 10.1097/JTO.0b013e31828bb1b3.
17. Myall NJ, Neal JW, Cho-Phan CD et al. Long-term survival of a patient with non-small-cell lung cancer harboring a V600E mutation in the BRAF oncogene. *Clin Lung Cancer* 2016; 17(2): e17–21. doi: 10.1016/j.clcc.2015.12.001.
18. Paik PK, Arcila ME, Fara M et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2046. doi: 10.1200/JCO.2010.33.1280.
19. Kocák, I. Kožní toxicita u cílené léčby dabrafenibem. *Klin Onkol* 2017; 30(3): 233.
20. Tafinlar – FDA prescribing information, side effects and uses. [online]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/dabrafenib.html>.
21. Zelboraf – FDA prescribing information, side effects and uses. [online]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/vemurafenib.html>.

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

10 DŮVODŮ PRO GIOTRIF®

TKI PRVNÍ VOLBY

Od 1. 8. 2020 je Giotrif® hrazen i v **indikaci** lokálně pokročilý nebo metastazující **skvamózní NSCLC** po progresi při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii¹⁸

DŮVOD 5

GIOTRIF® významně prodloužil OS ve srovnání s TKI 1. generace erlotinibem u pacientů s neselektovaným skvamózním NSCLC po chemoterapii⁷

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

Reference:

1. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:830-838. 2. Yang JCH et al. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2103-2110. 3. Hirsch V et al. Poster č. 369 prezentovaný na výroční konferenci American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, IL, USA; 3. - 7. 6. 2016. 4. Sequist LV et al. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-3334. 5. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 6. Park K et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589. 7. Soria JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):897-907. 8. Schuler M et al. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):380-390. 9. Yang JC et al. *Clin Oncol.* 2013;31(27):3342-3350. 10. Wu et al. Poster prezentovaný na kongresu ESMO; Madrid, Španělsko; 26. - 30. 9. 2014. 11. Paz-Ares L et al. *Annals of Oncology.* 2017; doi:10.1093/annonc/mdw611. 12. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-151. 13. Wu SG et al. *Oncotarget.* 2016; 7(11):12404-12413. 14. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 15. Fukuoka M et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:2866-2874. 16. Khosin S et al. *Oncologist.* 2014;19(7):774-779. 17. Solca F et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;343(2):342-350. 18. Souhrn údajů o přípravku GIOTRIF® (afatinib), 28. 11. 2019. 19. Souhrn údajů o přípravku IRESSA® (gefitinib), 2019. 20. Souhrn údajů o přípravku TARCEVA® (erlotinib), 2019.

Zkrácená informace o přípravku GIOTRIF:

Název přípravku: GIOTRIF 20 mg potahované tablety, GIOTRIF 30 mg potahované tablety, GIOTRIF 40 mg potahované tablety, GIOTRIF 50 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibu dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě • dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI: • dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se skvamózní histologií progredujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez jídla. Jídlo nesmí být konzumováno nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresie onemocnění nebo do vzniku nesenášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je expozice afatinibu zvýšena. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a v případě netolerance upravte dávku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiarotik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiarotika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiarotika musí mít pacienti pohotovostně k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu. Antidiarotika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné buňžní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči přípravku Giotrif byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC se objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejetiční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážít monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Gastrointestinální perforace:** Během léčby přípravkem GIOTRIF byly v rámci všech randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení u 0,2 % pacientů hlášeny gastrointestinální perforace, včetně fatálních případů. Ve většině případů souvisely gastrointestinální perforace s jinými známými rizikovými faktory včetně souběžné medikace, např. kortikosteroidy, NSAID nebo antiangiogenními látkami, základní gastrointestinální ulcerace v anamnéze, základní divertikulární nemoci, věku nebo metastáz ve střevě v místě perforace. U pacientů, u nichž dojde během podávání přípravku GIOTRIF ke gastrointestinální perforaci, musí být léčba trvale ukončena. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, itakonazolu, itrakonazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nefinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné indukory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo těžceky tečkové a dalších) mohou snížit expozici přípravku Giotrif. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody ve vztahu ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a spartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erythrodysestázie, svalové spazmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7% pacientů léčených afatinibem. U pacientů užívajících Giotrif 40 mg byly pozorovány převážně přechodné abnormality jaterních testů (včetně zvýšení ALT a AST), která nevedla k vysazení léčby. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 28. 11. 2019. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg EU/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se pečlivě seznáme s úplnou informací o přípravku. *Všimněte si prosím změn v SPC.**

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

Multirezistentná oportúnna talaromykóza u pacientky s karcinómom ovária

Multiresistent opportunistic talaromycosis in a patient with ovarian cancer

Fedorková L.^{1,2}, Vojtech I.³, Heľpianska L¹, Ondruš D.¹

¹I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava, Slovenská republika

²Interná klinika VŠZaSP sv. Alžbety a OÚSA, Bratislava, Slovenská republika

³Infektologická konziliárna ambulancia OÚSA, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Talaromykóza (penicilinóza) je multirezistentná oportúnna mykotická infekcia, ktorá môže prebiehať inaparentne a v niektorých prípadoch imitovať disemináciu nádorového ochorenia. **Prípad:** Zaznamenali sme prípad 33-ročnej pacientky s mucinóznym adenokarcinómom ľavého ovária, iniciálne FIGO IIC, po hysterektómii, bilaterálnej adnexektómii, omentektómii a po exstirpácii port-site metastázy. Po prvoliniovej chemoterapii, šesť cyklov paklitaxelu + karboplatiny, boli v náleze z vyšetrovanej pozitronovou emisnou tomografiou / výpočtovou tomografiou (PET/CT) popisované metabolicky aktívne infiltráty v oboch pľúcnych hrotoch, bez predpokladaného súvisu zo základným ochorením, a početné hypermetabolické ložiská v slezine, incipientné metastázy. Pacientka nemala klinické ťažkosti ani zvýšené zápalové parametre, iniciálne zvýšené onkomarkery CA125 a CA72-4 po liečbe poklesli. Cytologicky v bronchoalveolárnej laváži bol prítomný zápalový infiltrát s prímiesou vláknitých húb – najskôr pľúcna aspergilóza, sérologicky manán aj galaktomanán boli negatívne. Vzhľadom na plánovanú splenektómiu bola empiricky začatá liečba vorikonazolom. Neskôr dodaný výsledok z kultivácie na vláknité huby z bronchoalveolárnej laváže odhalil veľmi ojedinele prítomné *Penicillium sp.* rezistentné na všetky testované antimykotiká okrem amfotericínu B. Pacientka absolvovala liečbu lipozomálnym amfotericínom B v dvoch kúrach, celkovo 28 dní, imunomodulačnú liečbu pre sekundárnu celulárnu imunodeficienciu a preočkovanie proti opúzdreným patogénom. Splenektómia bola vykonaná 6 mesiacov od ukončenia chemoterapie. Histologickým vyšetrením materiálu zo splenektómie sa zistil chronický granulomatózny zápal bez mykotických hýf, bez známkov malignity. Po splenektómii bola pacientka preliečená pre intraabdominálny absces v oblasti ľavého hypogastria chirurgickou incíziou a drenážou a antibiotickou liečbou klindamycínom. **Záver:** Pacientka je 12 mesiacov po splenektómii v observácii onkológa, gynekológa aj imunológa, pravidelne má PET/CT vyšetrenia a stanovenie onkomarkerov. Infekcia *Penicillium sp.* môže byť inaparentná aj pri jej vzdialenom rozseve. Môže sa prejavovať v difúznej, granulomatóznej a zmiešanej forme. Jej liečba môže byť obmedzená na amfotericín B vzhľadom na jej rezistenciu na antimykotiká, pre lepšie farmakokinetické vlastnosti sa odporúča podávať lipozomálnu formu. V prípade diseminácie, napriek inaparentnej forme, odporúčame podávanie viac ako 14 dní. Pri výskyte oportúnnej infekcie je vhodná imunomodulačná liečba.

Kľúčové slová

talaromykóza – oportúnna infekcia – amfotericín B

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

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

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

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



MUDr. Lucia Fedorková

I. onkologická klinika
LF UK a OÚSA

Heydukova 2157/10

812 50 Bratislava,

Slovenská republika

e-mail: lucia.nocarova@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 11. 2. 2020

Prijaté/Accepted: 13. 2. 2020

doi: 10.48095/ccko2020464

Summary

Background: Talaromycosis (penicillinosis) is multiresistant opportunistic mycosis. The infection can be inapparent and it can simulate malignant tumor dissemination in some patients. **Case:** We present a case of 33-years-old patient with mucinous adenocarcinoma of left ovary, initially FIGO IIC. The patient had had hysterectomy, bilateral adnexectomy, omentectomy and port-site metastasis extirpation. Six cycles of 1st chemotherapy paclitaxel and carboplatin had been administered to patient following the surgery. Positron emission tomography / computed tomography (PET/CT) scan after the treatment, had shown metabolic activity infiltrating both lung apices, supposedly with no disease correlation, and hypermetabolic foci in spleen, suspicious of being metastases. Patient showed no clinical symptoms, nor markers of inflammation elevation. Initially elevated serum tumor markers CA125 and CA72-4 had decreased after the treatment. Bronchoalveolar lavage cytology described presence of inflammatory infiltration with fungiforming hyphae – most probably an aspergillosis. Mannan and galactomannan serology was negative. In regard to splenectomy plans, treatment with voriconazol was initiated empirically. Result of fungi cultivation out of bronchoalveolar lavage was finalized later, showing sporadic presence of *Penicillium sp.* with resistance to antimycotic treatment except for amphotericin B. Liposomal amphotericin B treatment was administered in two cures, 28 days in total. Immunomodulatory treatment of secondary cellular immunodeficiency and vaccination against encapsulated bacteria was given to the patient. Splenectomy was performed 6 months after the end of chemotherapy treatment. Histopathology showed chronic granulomatous inflammation without mycotic hyphae, with no evidence of tumor cells. After the splenectomy, patient was treated by surgical incision and drainage and by klindamycin for intraabdominal abscess in left hypogastric area. **Conclusion:** Patient is under follow up by oncologist, immunologist and gynecologist 12 months after the splenectomy, she is surveilled by PET/CT and serum tumor markers. Talaromycosis can be clinically inapparent in spite of its dissemination. It can be present in diffuse, granulomatous and mixed form. Therapeutic agent is sometimes limited to amphotericin B due to its resistance. Liposomal form of amphotericin B is recommended regarding its pharmacokinetic properties. In case of dissemination, administration period of more than 14 days is recommended, even in inapparent form. Immunomodulatory treatment is recommended due to opportunistic infection.

Key words

talaromycosis – opportunistic infection – amphotericin B

Východiská

Talaromykóza (penicilinóza) je multirezistentná oportúnna mykotická infekcia. Spôsobuje ju *Penicillium marneffe*, inak nazývané *Talaromyces marneffe*. Popísané prípady sú prevažne u pacientov s HIV infekciou, ale aj u pacientov s inými príčinami imunodeficiencie, predovšetkým v spojení s pobytom v Juhovýchodnej Ázii [1].

Histopatologický obraz môže mať formu difúznu, granulomatóznú a zmiešanú [2]. Infekcia môže prebiehať bez výrazných klinických a laboratórnych príznakov. V niektorých prípadoch môže imitovať disemináciu nádorového ochorenia na zobrazovacích vyšetreniach, čo je obzvlášť náročné odlíšiť u pacienta, ktorý má nádorové ochorenie alebo ho prekonal a je v observácii.

Klinicky sa infekcia prejavuje podľa orgánového postihnutia a zvyčajne prejavy prichádzajú až po hematogénnom rozseve. Orgánovo nešpecifické prejavy sú febrilita, únava a chudnutie. Najčastejšie býva postihnutý retikuloendotelálny systém, čo sa môže prejavovať generalizovanou lymfadenopatiou, hepatomegáliou a splenomegáliou [1]. Pľúcne postihnutie sa zvyčajne prejavuje kašľom, dyspnoe, bolesťami na hrudníku alebo môže prebiehať pod obrazom atypickej pneumónie. Na zobrazovacích vy-

šetreniach môžeme vidieť infiltráty rôzneho typu, ojedinele aj kavity [3]. Ďalšie prejavy sú gastrointestinálne vo forme hnačiek a abdominálnych bolestí, kožné a slizničné lézie [4,5]. Výnimočne sa objavili aj infekcie postihujúce CNS, artritídy a osteomyelitídy [6,7].

Na odlišenie mykotickej infekcie od nádorovej diseminácie je vhodný kultivačný záchyt patogéna a prípadne histologizácia. Pomôckou na odhad aktivity nádorového ochorenia je sledovanie onkomarkerov. Zápalové markery nemusia byť pri mykotickej infekcii zvýšené, laboratórne prejavy bývajú nešpecifické.

Liekmí voľby bývajú vorikonazol a itraconazol, v niektorých prípadoch je však *Penicillium* citlivé iba na amfotericín B, čo nie je optimálne vzhľadom na jeho potenciálne závažné nežiaduce účinky. Lepšie je tolerovaná jeho lipozomálna forma, ktorá má aj lepšie farmakokinetické vlastnosti, a to najmä vyššiu tkanivovú koncentráciu, predovšetkým v pľúchach, pečeni a slezine [8].

Opis prípadu

Zaznamenali sme prípad 33-ročnej pacientky s diagnózou mucinózneho adenokarcinómu ľavého ovária, iniciálne v štádiu FIGO IIC.

Pacientka absolvovala laparoskopickú ľavostrannú adnexektómiu pre ruptúru

cysty, z ktorej bol následným histopatologickým vyšetrením diagnostikovaný vyššie uvedený karcinóm. Pre CT nález cystickej expanzie adnex vpravo a nešpecifický nález v mieste po laparoskopii a perikolicky vľavo pacientka absolvovala hysterektómiu, pravostrannú adnexektómiu, omentektómiu a exstirpáciu port-site metastázy po laparoskopii.

Následne bola pacientke podávaná prvolíniová chemoterapia – šesť cyklov paklitaxelu a karboplatiny. Po ukončení pooperačnej liečby bolo realizované vyšetrenie pozitronovou emisnou tomografiou / výpočtovou tomografiou (PET/CT), na ktorom boli popísané metabolicky aktívne infiltráty v oboch pľúcnych hrotoch, s hypermetabolizáciou fluorodeoxyglukózy v zmnožených ne-zväčšených hilových lymfatických uzlinách, bez predpokladaného súvisu zo základným ochorením, a tiež početné hypermetabolické ložiská v slezine, suspektné z metastatického procesu. Rádiológ odporučal pneumologické vyšetrenie a histologizáciu ložísk v slezine.

Pacientka nemala žiadne klinické ťažkosti ani zvýšené zápalové parametre, iniciálne zvýšené onkomarkery CA125 a CA72-4 po liečbe poklesli (CA125 do normy, CA72-4 nad hranicu normy). Absolvovala pneumologické vyšetrenie s bronchoalveolárnou lavá-

žou (BAL), kde bol cytologicky prítomný zápalový infiltrát s prímiesou vláknitých húb. Sérológie na manán aj galaktomanán boli negatívne v BAL aj v sére. Vzhľadom na plánovanú splenektómiu bola empiricky začatá liečba vorikonazolom. Neskôr dodaný výsledok z kultivácie na vláknité huby odhalil veľmi ojedinele prítomné *Penicillium sp.* rezistentné na všetky testované antimykotiká okrem amfotericínu B. Vzhľadom na oportúnny charakter infekcie, predpokladanú orgánovú disemináciu a rezistenciu na antimykotickú liečbu bolo vyslovené podozrenie na infekciu *Penicillium (Talaromyces) marneffei*. Bola doplnená magnetická rezonancia mozgu, kde nebol patologický nález. Pacientka v krajinách Juhovýchodnej Ázie nebola, sérológia HIV bola negatívna.

Pacientka absolvovala liečbu lipozomálnym amfotericínom B, iniciálne 14 dní, po ktorých bol nález na CT v regresii, no pretrvával, rovnako ako aj nález *Penicillium sp.* v BAL. Pre rezistenciu na antimykotiká bola zopakovaná liečba amfotericínom B. Celkovo pacientka dostávala amfotericín B 28 dní, s dobrou toleranciou, s intermitentnou cefaleou. Počas liečby bol podávaný paracetamol a hydrokortizón ako profylaxia hypersenzitívnej a pyretickej reakcie a substitúcia kálie.

Pre sekundárnu celulárnu imunodeficienciu pacientka absolvovala imunomodulačnú liečbu. Pred splenektómiou bolo realizované očkovanie proti opúzdreným patogénom. Splenektómia bola vykonaná 6 mesiacov po ukončení podávania chemoterapie, odobraté boli aj excízie z ligamentum gastrocolicum, z mezenteria a z malého omenta.

Histopatologické vyšetrenie vo vzorkách z dutiny brušnej odhalilo komplex regresívno-reparatívnych zmien tukového spojiva s jazvovitou fibrózou a aktívnym leukocytárnym infiltrátom, bez jednoznačného nálezu mykotických hýfov a bez známok malignity. Makro-

skopicky opísané ložiská v slezine zodpovedali chronickému granulomatóznemu zápalu s tvorbou epitelioidných aj obrovskobunkových non-nekrotizujúcich granulómov s nápadnou fibrózou, bez zachytených eventuelných mikroorganizmov. V hile sleziny bola zachytená menšia lymfatická uzlina so sarcoid-like reakciou, v okolitom parenchýme sleziny bol primeraný obraz bielej pulpy, v červenej pulpe známky nápadnej kongescie sínusov a fokálne zachytené makrofágy, bez jednoznačných známok malignity. Podľa hodnotiaceho patológa, etiológiu zápalu nemožno spoľahlivo stanoviť, potrebné je zvážiť autoimúnne ochorenia, granulomatózne zápaly pri infekciách (najmä mykózy), podobným obrazom sa môžu prezentovať aj regresívne zmeny po chemoterapii.

Po splenektómii bola pacientka preliečená pre intraabdominálny absces v oblasti ľavého hypogastria incíziou, drenážou a klindamycínom. Pacientka je 12 mesiacov po splenektómii v observácii onkológa, gynekológa aj imunológa, pravidelne má PET/CT vyšetrenia, doteraz bez známok metabolickej aktivity ochorenia. Sledované onkomarkery pretrvávajú negatívne, s výnimkou pretrvávajúcej miernej pozitivity CA72-4.

Záver

Nami uvedená infekcia vláknitou hubou z rodu *Penicillium* je raritným, ale typicky sa prejavujúcim prípadom oportúnnej infekcie druhom *Penicillium marneffei*. Zvyčajne býva popisovaná u HIV-pozitívnych pacientov v Juhovýchodnej Ázii, no v posledných rokoch pribúda publikovaných prípadov infekcie u imunosuprimovaných pacientov, predovšetkým pri poruchách bunkovej imunity. Známe sú prípady tejto infekcie u pacientov na dlhodobej imunosupresívnej liečbe pre autoimunitné ochorenia, po orgánových transplantáciách a s hematologickými malignitami pri podávaní anti-CD20 monoklonálnych pro-

tilátok [9,10]. Raritne opísané sú prípady pacientov so solídnymi nádormi, zvyčajne sa dávajú do súvisu s liečbou tyrozín-kinázovými inhibítormi [9,11]. Lieči sa vorikonazolom alebo itraconazolom, v prípade rezistencie na iné antimykotiká odporúčame podávať lipozomálnu formu amfotericínu B. V prípade diseminácie, napriek inaparentnej forme, odporúčame podávanie viac ako 14 dní. Pri výskyte oportúnnej infekcie je vhodná imunomodulačná liečba.

Literatúra

- Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in southeast Asia. *Lancet* 1994;344(8915):110–113. doi:10.1016/s0140-6736(94)91287-4.
- Yousukh A, Jutavijittum P, Pisetpongsa P et al. Clinicopathologic study of hepatic *Penicillium marneffei* in Northern Thailand. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(2): 191–194. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<191:CSOHPM>2.0.CO;2.
- Cheng NC, Wong WW, Fung CP et al. Unusual pulmonary manifestations of disseminated *Penicillium marneffei* infection in three AIDS patients. *Med Mycol* 1998; 36(6): 429–432.
- Tong AC, Wong M, Smith NJ. *Penicillium marneffei* infection presenting as oral ulcerations in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59(8): 953–956. doi: 10.1053/joms.2001.25881.
- Leung R, Sung JY, Chow J et al. Unusual cause of fever and diarrhea in a patient with AIDS. *Penicillium marneffei* infection. *Dig Dis Sci* 1996; 41(6): 1212–1215. doi: 10.1007/bf02088239.
- Le T, Huu Chi N, Kim Cuc NT et al. AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 2010; 51(12): 1458–1462. doi: 10.1086/657400.
- Louthrenoo W, Thamprasert K, Sirisanthana T. Osteoarticular penicilliosis *marneffei*. A report of eight cases and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1994; 33(12): 1145–1150. doi: 10.1093/rheumatology/33.12.1145.
- Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis*, 1998; 27(3): 603–618. doi: 10.1086/514704.
- Chan JF, Lau SK, Yuen KY et al. *Talaromyces (Penicillium) marneffei* infection in non-HIV-infected patients. *Emerg Microbes Infect* 2016; 5: e19. doi: 10.1038/em.2016.18.
- Kawila R, Chaiwarith R, Supparatpinyo K. Clinical and laboratory characteristics of penicilliosis *marneffei* among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 464. doi: 10.1186/1471-2334-13-464.
- Zhang J, Huang X, Zhang X et al. Coinfection of disseminated *Talaromyces marneffei* and *Mycobacteria kansasii* in a patient with papillary thyroid cancer: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(52): e9072. doi: 10.1097/MD.0000000000009072.

Atezolizumab a bevacizumab v léčbě hepatocelulárního karcinomu

Vokurka S.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Atezolizumab je molekula cílené imunomodulační imunoterapie – imunoglobulin IgG, humanizovaná monoklonální protilátka ze skupiny inhibitorů kontrolních bodů imunitní tolerance (tzv. checkpoint inhibitors), cílená proti antigenu PD-L1 (programmed cell death-1 ligand). Antigen, resp. ligand PD-L1, může být exprimován na povrchu nádorové buňky nebo nádor infiltrujících imunitních (dendritických) buněk a díky své vazbě na receptor PD-1 (programmed cell death-1 receptor) na povrchu T-lymfocytů inhibuje protinádorovou imunitní cytotoxickou reakci a tvorbu cytokinů. Svou vazbou na PD-L1 atezolizumab zablokuje interakci vůči receptoru PD-1, a tak zablokuje inhibici protinádorové imunity a naopak navodí její reaktivaci [1].

Atezolizumab je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cis-platinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$; k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) po předchozí chemoterapii, přičemž pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) nebo přestavbami genu *ALK* má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu; v kombinaci s nab-paklitaxelem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (triple negative breast cancer – TNBC), jejichž nádory

mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění [2].

Bevacizumab je molekula cílené antiangiogenní imunoterapie – imunoglobulin IgG, humanizovaná monoklonální protilátka cílená proti ligandu, resp. proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (vascular endothelial growth factor A – VEGF-A). VEGF-A prostřednictvím vazby na adekvátní receptory VEGFR-1 a VEGFR-2 následnou stimulací navazujících signálních drah podporuje neovaskularizaci a vaskulární permeabilitu a tímto mechanismem se tak podílí na podpoře růstu nádorů. Díky vazbě bevacizumabu na VEGF je znemožněna vazba tohoto růstového faktoru, resp. ligandu, na receptory VEGFR na povrchu endoteliálních buněk, tím i stimulace navazujících signálních drah a ve výsledku je tak inhibována novotvorba cév nádoru a jeho růst [3]. Terapie cílená proti VEGF také přispívá k podpoře efektu terapie s anti-PD-1 a anti-PD-L1 díky odblokování VEGF-zprostředkované imunoprese a díky podpoře infiltrace T-lymfocytů do nádoru [4,5].

Bevacizumab je indikován k léčbě dospělých pacientů v široké řadě malignit s přesně specifikovanými typy chemoterapie a další okolnosti, jednotlivě uvedené v kompletním znění SPC léčiva. Mezi základní indikační okruhy patří obecně: metastazující karcinom tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin; metastazující karcinom prsu v 1. linii léčby v kombinaci s paklitaxelem nebo kapcitabinem; neresekabilní pokročilý, metastazující nebo rekurentní nemalobuněčný plicní karcinom nedlaždi-

cový v 1. linii léčby v režimu s platinou nebo erlotinibem; pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledviny v 1. linii léčby v kombinaci s interferonem alfa-2a; úvodní léčba nebo léčba rekurence pokročilého epitelového nádoru vaječnicků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice v kombinaci s chemoterapií; přetrvávající, rekurentní nebo metastazující karcinom děložního čípku v kombinaci s chemoterapií [6].

Účinnost bevacizumabu a atezolizumabu u hepatocelulárního karcinomu Studie fáze I-II

Léčba s bevacizumabem v rámci studií fáze II u pacientů s pokročilým karcinomem jater dosahovala v monoterapii léčebné odpovědi 13–14 % [7,8]. Ve studii fáze Ib GO30140 kombinující podávání bevacizumabu s atezolizumabem u pacientů s neléčeným neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem byl v původním studijním rameni A pozorován přijatelný bezpečnostní profil a nadějná protinádorová aktivita, kdy objektivní léčebné odpovědi dosáhlo 36 % pacientů, nezávisle hodnocený medián přežití bez progresu byl 7,3 (5,4–9,9) měsíce a medián celkového přežití 17,1 (13,8–nedosaženo) měsíce. Při srovnání výsledků pacientů v následném rameni F s randomizací do skupiny léčené bevacizumabem s atezolizumabem oproti skupině s pouze atezolizumabem bylo lepších výsledků dosaženo při kombináční léčbě: přežití do progresu – medián 5,6 (3,6–7,4) vs. 3,4 (1,9–5,2) měsíce ($p = 0,0108$) a objektivní léčebné odpovědi 20 vs. 17%. Byl tak potvrzen význam podpůrného efektu bevacizumabu s předpokladem ještě dalšího zlepšení pozorovaných výsledků s delší dobou

sledování pacientů (medián sledování v rameni F s randomizací byl 6,6 měsíce oproti 12,4 měsíce v původní skupině pacientů ramene A) [9,10].

Studie fáze III – IMbrave150

Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze III IMbrave150 hodnotila účinnost a bezpečnost kombinované léčby atezolizumab-bevacizumab ve srovnání s léčbou sorafenibem u systémově nepředlčených pacientů s nerezekabilním, lokálně pokročilým nebo metastatickým hepatocelulárním karcinomem [11].

Onemocnění pacientů bylo verifikováno histologicky, cytologicky nebo klinicky na základě kritérií (American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) u pacientů s cirhózou [12]. Performance status pacientů podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) musel být 0–1 a skóre jaterních funkcí (Child-Pugh skóre) muselo být A. Vyloučení byli pacienti s autoimunitním onemocněním, infekční hepatitidou B nebo C a s jícnovými nebo žlučedními varixy s rizikem krvácení nebo s krvácením.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě kombinací atezolizumab-bevacizumab ($n = 336$) nebo k léčbě sorafenibem ($n = 165$), stratifikováni byli podle geografické oblasti (Asie bez Japonska vs. zbytek světa), makrovaskulární invaze nebo extrahepatálního šíření onemocnění (přítomnost vs. nepřítomnost), výchozí hladiny alfa-fetoproteinu (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) a celkový stav ECOG (0 vs. 1).

Pacienti zařazení do skupiny atezolizumab-bevacizumab byli léčeni atezolizumabem v dávce 1 200 mg a bevacizumabem v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny. Dávkování ve skupině léčené sorafenibem bylo 400 mg 2× denně. Léčba probíhala do neakceptovatelné toxicity nebo ztráty klinického prospěchu – léčba tedy byla možná i přes progresi nemoci, pakliže zkoušející dále pozoroval přítomnost klinického prospěchu a nebyly přítomny projevy a symptomy ukazující na jednoznačnou progresi nemoci. Redukce dávky byla možná pouze ve skupině se sorafenibem a to z důvodu nežádoucích účinků. V případě ukončení

léčby atezolizumabem nebo bevacizumabem mohla léčba druhým léčivem z kombinace pokračovat dále.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (doba od randomizace do smrti z jakékoli příčiny) a přežití bez progresy (čas od randomizace do progresy onemocnění podle kritérií RECIST 1.1 hodnocené nezávisle, nebo smrti z jakékoli příčiny). Sekundární cíle zahrnovaly míru objektivní odpovědi (procento pacientů s potvrzenou úplnou nebo částečnou léčebnou odpovědí) a dobu trvání odpovědi (čas od první zdokumentované úplné nebo částečné odpovědi do progresy onemocnění nebo smrti) podle zkoušejícího a podle nezávislého hodnocení s využitím kritérií RECIST 1.1 a pro hepatocelulární karcinom modifikovanými kritérii RECIST (mRECIST) [13] s využitím počítačové tomografie nebo magnetické rezonance každých 6 týdnů do týdne 54, následně pak každých 9 týdnů.

V období 3/2018–1/2019 bylo do léčby atezolizumab-bevacizumab zařazeno 336 pacientů, se sorafenibem pak 165 pacientů. Základní charakteristiky obou skupin byly srovnatelné. Populace pacientů zahrnovala i podskupinu vysoce rizikových pacientů, např. s makrovaskulární invazí (40 %), invazí do žlučových cest nebo postižením > 50 % objemu jater.

V době hodnocení v 8/2019 při mediánu sledování 8,6 měsíce zemřelo ve skupině atezolizumab-bevacizumab méně pacientů (28,6 vs. 39,4 %) a celkové přežití zde bylo signifikantně delší: odhadované přežití v 6. a 12. měsíci bylo 84,8 a 67,2 % oproti 72,2 a 54,6 % ve skupině léčené sorafenibem (poměr rizik 0,58; $p < 0,001$), medián celkového přežití ve skupině atezolizumab-bevacizumab nebyl dosažen a u pacientů léčených sorafenibem měl hodnotu 13,2 měsíce. Ve skupině atezolizumab-bevacizumab zprogredovalo nebo zemřelo méně pacientů (58,6 vs. 66,1 %) a přežití bez progresy zde bylo signifikantně delší: v 6. měsíci 54,5 vs. 37,2 % a medián 6,8 vs. 4,3 měsíce (poměr rizik 0,59; $p < 0,001$) (obr. 1, 2).

Objektivní léčebná odpověď byla ve skupině atezolizumab-bevacizumab do-

sažena podle RECIST 1.1 u 27,3 vs. 11,9 % pacientů ($p < 0,001$) a podle mRECIST u 33,2 vs. 13,3 % pacientů ($p < 0,001$). Zatímco celkem 5,5 % pacientů ve skupině atezolizumab-bevacizumab dosáhlo kompletní odpovědi, u sorafenibu to nebyl žádný pacient. Kontroly nad onemocněním (objektivní odpověď a stabilní nemoc) bylo dosaženo u 73,6 % pacientů léčených atezolizumabem a bevacizumabem oproti 55,3 % na sorafenibu a bylo i větší odhadované zastoupení pacientů s trváním léčebné odpovědi > 6 měsíců (87,6 vs. 59,1 %).

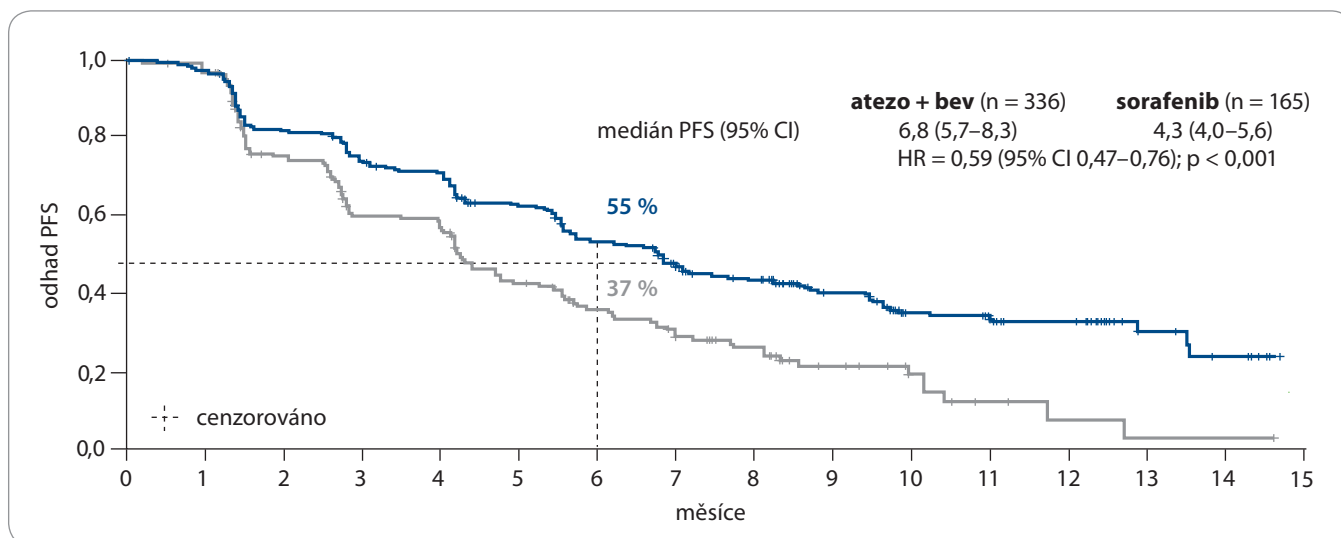
Medián doby trvání léčby atezolizumabem byl 7,4 měsíce, bevacizumabem 6,9 měsíce a sorafenibem 2,8 měsíce, přičemž mediány dávkové intenzity byly 98 (54–104) %, 97 (44–104) % a 96 (27–100) %.

Pacientem hodnocené zhoršení kvality života mělo medián nástupu za 11,2 měsíce ve skupině atezolizumab-bevacizumab oproti 3,6 měsíce u pacientů léčených sorafenibem (poměr rizik 0,63; 95% CI 0,46–0,85).

Nežádoucí účinky jakéhokoliv stupně (NCI CTC-AE verze 4.0) a bez ohledu na příčinu byly udávány u 98,2 % pacientů skupiny atezolizumab-bevacizumab a 98,7 % při léčbě sorafenibem. Události stupně 3 nebo 4 byly zastoupeny u 56,5 a 55,1 %, události stupně 5 pak u 4,6 a 5,8 % pacientů. Přerušení a ukončení užívání studijní medikace z důvodu nežádoucích účinků bylo u 49,5 a 15,5 % pacientů skupiny atezolizumab-bevacizumab oproti 41,0 a 10,3 % ve skupině se sorafenibem (redukce dávky zde byla provedena u 37,2 % pacientů).

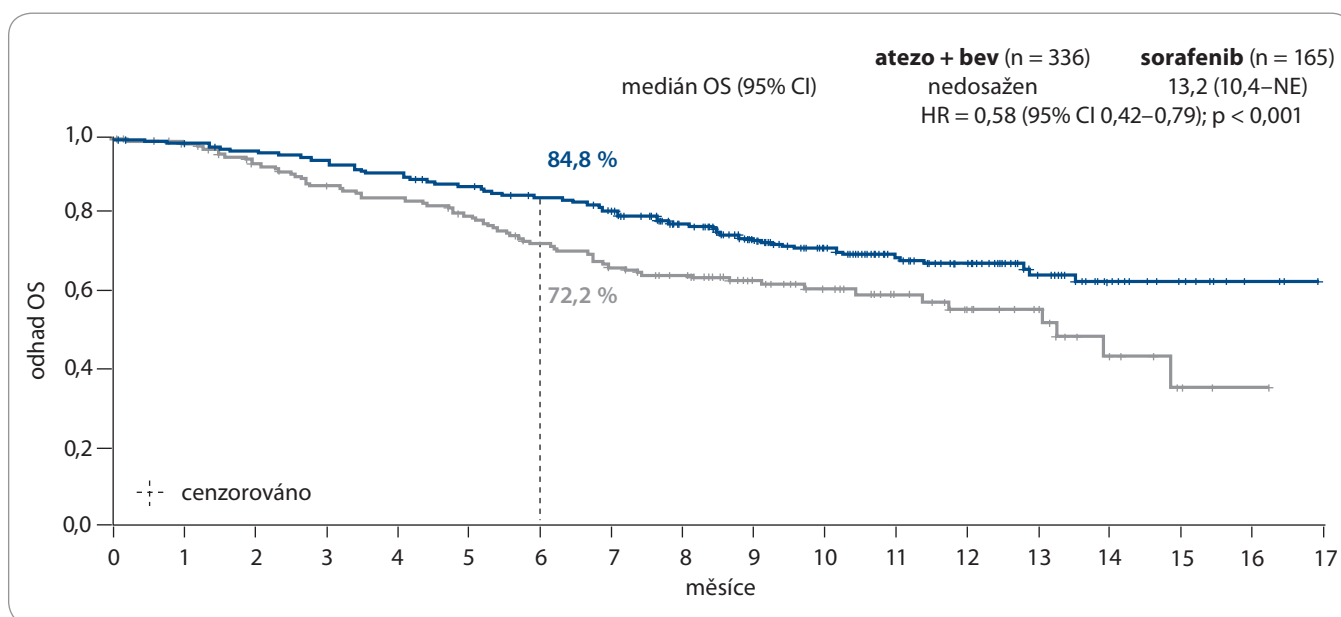
Bezpečnostní profil

Mezi nejčastěji pozorované nebo významně klinicky vystupující nežádoucí účinky jakéhokoliv stupně pozorované v rámci studie fáze III – IMbrave150 [11] patřily ve skupině atezolizumab-bevacizumab: hypertenze (29,8 %), únava (24 %), proteinurie (21 %), svědění (19,5 %), elevace jaterních testů (13,1–19,5 %), gastrointestinální obtíže (12,2–18,8 %), vyrážka (12,5 %), reakce spojené s infuzí (11,2 %), epistaxe (10,3 %) a krvácení do horní části gastrointestinálního traktu bylo zaznamenáno u 7 % pacientů skupiny atezo-



Graf 1. Přežití do progresse – atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib [11].

CI – interval spolehlivosti, HCC – hepatocelulární karcinom, HR – poměr rizik, PFS – přežití do progresse



Graf 2. Celkové přežití – atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib [11].

CI – interval spolehlivosti, HCC – hepatocelulární karcinom, HR – poměr rizik, NE – nemohlo být vyhodnoceno, OS – celkové přežití

lizumab-bevacizumab oproti 4,5 % při léčbě sorafenibem (ve skupině léčby sorafenibem mezi hlavní nežádoucí účinky patřily: průjem (49,4 %), palmoplantární erythrodysestezie (48,1 %), hypertenze (24,4 %), nechutenství (24,4 %), únava (18 %), vyrážka (17,3 %), elevace jaterních testů (9–16,7 %) a alopecie 14 %.

Spektrum nežádoucích účinků pozorované v rámci studie IMbrave150 bylo srovnatelné se spektrem známým u jednotlivých hodnocených léčiv, kdy bývá nejčastěji udáváno:

Atezolizumab – kromě časté únavy u zhruba třetiny pacientů a občasné kloubové bolestivosti lze dále očekávat nechutenství, nevolnost a průjmy (cca 20 %), vyrážky a svědivost (≤ 20 %), reakce související s infuzí (≤ 5 %), jiné vzácnější reakce (≤ 5 %), jako jsou imunitně podmíněné endokrinopatie (diabetes, hypo/hyper funkce štítné žlázy, hypofyzitida, insuficience nadledvin – hypokortikalismus), kolitida, pneumonitida, hepatitida (elevace bilirubinu, ALT, AST), neuropatie (myastenia gravis, Guillain-

-Barré) a pankreatitida (elevace amylázy, lipázy). Rozvoj komplikací je možný i několik měsíců po poslední aplikaci, často jsou imunitně podmíněné a většinou reverzibilní při přerušení léčby a nasazení kortikoidů nebo podpůrné péče [1,2].

Bevacizumab – typické jsou především rozvoj a akcelerace hypertenze (cca 40–80 %), krvácivost, především slizniční, a mírné epistaxe (≤ 50 %), žilní nebo arteriální tromboembolie (≤ 15 %), proteinurie (cca 15 %), nefrotický syndrom (≤ 2 %), reakce související s infuzí

(cca 5 %), zhoršené hojení ran, perforace a píštěle s vyšším rizikem v oblasti chirurgických výkonů a ozařování v oblasti GIT (≤ 3 %) a urovaginální u pokročilých karcinomů děložního čípku (≤ 17 %) [3,6].

Závěry

Studie IMbrave150 potvrdila původní pozorování studie fáze IB ve smyslu efektu léčby cílené jak na signální dráhy vázané na blokádu PD-L1 (atezolizumab), tak i VEGF (bevacizumab). Byly zde prokázány významně lepší výsledky ve smyslu dosažení a trvání léčebné odpovědi, přežívání do progresu a celkového přežívání při léčbě kombinací atezolizumabu s bevacizumabem oproti sorafenibu v rámci 1. linie systémové léčby u pacientů v celkově dobrém stavu (ECOG 0–1, Child-Pugh A) s nerezekabilním pokročilým nebo metastatickým hepatocelulárním karcinomem. Léčba kombinací atezolizumabu s bevacizumabem přinesla snížení rizika úmrtí (42 %) a progresu (41 %), prodloužení mediánu přežití do progresu o 2,5 měsíce a signifikantně delší celkové přežití oproti léčbě sorafenibem. Navíc i stav zhoršené kvality života nastupoval v této skupině pacientů zřetelně poz-

ději než při sorafenibu (medián 11,2 vs. 3,6 měsíce). Ve studii nebyl hodnocen vliv stavu PD-L1/PD-1 na výsledky.

Velmi pozitivní výsledky léčby v kombinaci atezolizumab-bevacizumab vedly k jejímu zařazení k sorafenibu a lenvatinibu jako možnosti 1. linie systémové léčby (stupeň evidence a stupeň doporučení: IA) v rámci aktualizované verze doporučení Evropské společnosti pro lékařskou onkologii pro léčbu pokročilého (Barcelona Clinic Liver Cancer – C) hepatocelulárního karcinomu [14].

Literatura

1. Vokurka S, Hugo J. Atezolizumab. In: Vokurka S, Hugo J (eds). *Moderní molekuly v onkologii*. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2019: 41–43.
2. Souhrn údajů o přípravku, Tecentriq. Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR a Evropská léková agentura. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_cs.pdf.
3. Vokurka S, Hugo J. Bevacizumab. In: Vokurka S, Hugo J (eds). *Moderní molekuly v onkologii*. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2019: 51–54.
4. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2016; 7: 12624. doi: 10.1038/ncomms12624.
5. Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol* 2018; 52 (Pt 2): 117–124. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002.

6. Souhrn údajů o přípravku, Avastin. Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR a Evropská léková agentura. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_cs.pdf.
7. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 2992–2998. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9947.
8. Boige V, Malka D, Bourredjem A et al. Efficacy, safety, and biomarkers of singleagent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2012; 17(8): 1063–72. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0465.
9. Lee MS, Ryoo B-Y, Hsu C-H et al. Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (ATEZO) + bevacizumab (BEV) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). [online]. Available from: [https://www.annalsofconology.org/article/S0923-7534\(19\)58211-4/pdf](https://www.annalsofconology.org/article/S0923-7534(19)58211-4/pdf).
10. Kudo M. A new era in systemic therapy for hepatocellular carcinoma: atezolizumab plus bevacizumab combination therapy. *Liver Cancer* 2020; 9(2): 119–137. doi: 10.1159/000505189.
11. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382(20): 1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
12. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723–750. doi: 10.1002/hep.29913.
13. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52–60. doi: 10.1055/s-0030-1247132.
14. eUpdate – Hepatocellular Carcinoma Algorithm 19 June 2020. ESMO Guidelines Committee. [online]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-algorithm>.

1. LINIE NERESEKABILNÍHO
HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU¹

SÍLA DELŠÍHO PŘEŽÍVÁNÍ²

TECENTRIQ® + bevacizumab:

Jediná schválená kombinace protinádorové
imunoterapie, která prokázala přínos
delšího přežití vs. sorafenib.^{1,2}



TECENTRIQ® ▼
atezolizumab

INDIKACE¹

Přípravek TECENTRIQ® je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neužívali systémovou léčbu.

▼ **TECENTRIQ 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok • Zkrácená informace o přípravku • Účinná látka:** atezolizumab **Indikace:** *Urotelální karcinom:* 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 $\geq 5\%$. *Nemalobuněčný karcinom plic:* 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-pozitivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivujícími mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možnosti cílené léčby. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivujícími mutacemi EGFR nebo bez přestavby ALK. *Malobuněčný karcinom plic:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. *Hepatocelulární karcinom:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neužívali systémovou léčbu. **Dávkování:** *Monoterapie:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podávána i.v. každé tři týdny. Infuze nesmí být podávána jako intravenózní injekce nebo bolus. *V kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1200 mg, a po něm bevacizumab. *V kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje nab-paklitaxel a karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Přípravek Tecentriq, nab-paklitaxel a karboplatina jsou podávány v den 1 každého 21denního cyklu. Nab-paklitaxel se podává navíc ve dnech 8 a 15. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1200 mg, a po něm bevacizumab. *V kombinaci s bevacizumabem:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg, po které následuje bevacizumab 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podané formou intravenózní infuze každé tři týdny. **Způsob podání:** Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Léčba by měla trvat, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu nebo k nezvládnutelné toxicitě. Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti s dříve neléčeným UK mají být k léčbě vybráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjištělnosti 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 podporné 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. **Opatření specifická pro použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu:** Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jicnových variků a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. **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 %) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, horečka, průjem, kašel, vyrážka, dušnost, muskuloskeletální bolest, bolest zad, zvracení, pruritus, astenie, artralgie, infekce močových cest a bolest hlavy. **Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými látkami** byly anémie, neutropenie, nauzea, únava, trombocytopenie, vyrážka, alopecie, zácpa, periferní neuropatie, snížená chuť k jídlu a "periferní neuropatie. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u < 10 % pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U < 5 % pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, *diabetes mellitus a hypertyreóza. U < 1 % pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, hypofyziitida, diabetes mellitus, meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida a myozitida. **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 akvarmarinovým odtrhávacím víčkem obsahující 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001 **Poslední revize textu:** 27.10.2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je v monoterapii v dávce 1200mg hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz. O úhradě v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto.

▼ **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/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/>.**

* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. SPC TECENTRIQ®, www.sukl.cz, datum poslední revize 27. 10. 2020. 2. Finn Richard S. et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma, *New England Journal of Medicine* 382:20, May 14, 2020.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

M-CZ-00001200



Aktuality z odborného tisku

COVID-19 severity and outcomes in patients with cancer: a matched cohort study

Brar G, Pinheiro LC, Shusterman N et al.

J Clin Oncol 2020; 38(33): 3914–3924. doi: 10.1200/JCO.20.01580.



Pacienti se zhoubnými nádory jsou často imunokompromitováni a zdá se, že onemocnění COVID-19 by mohlo významně ovlivnit jejich morbiditu a mortalitu. Cílem této studie bylo zjistit, zda mají tito nemocní horší výsledky ve srovnání s pacienty bez zhoubného nádoru, a identifikovat demografické a klinické prediktory morbidity a mortality u pacientů s malignitou. Analýza byla založena na údajích ze zdravotnické dokumentace dospělých pacientů, kteří měli pozitivní test na COVID-19 a byli přijati do dvou presbyteriánských nemocnic v New Yorku mezi 3. březnem a 15. květnem 2020. Pacienti s malignitou byli ve shodě 1 : 4 s kontrolami bez malignity z hlediska věku, pohlaví a počtu komorbidit. Pomocí Kaplan-Meierových křivek a log-rank testu byla porovnána morbidita a výsledky úmrtnosti mezi pacienty s malignitou a kontrolami. Celkem bylo zahrnuto 585 pacientů, kteří byli pozitivní na COVID-19, z nichž 117 mělo aktivní malignitu, což bylo definováno jako aktivní onkologická léčba nebo aktivní sledování do 6 měsíců od přijetí. Téměř polovina pacientů s malignitou byla aktivně onkologicky léčena a 45 % pacientů dostávalo cytotoxickou nebo imunosupresivní léčbu do 90 dnů od přijetí. Mezi pacienty se zhoubným nádorem a bez něj nebyly statisticky významné rozdíly v morbiditě nebo mortalitě ($p = 0,894$). Závěrem autoři uvádí, že pacienti s COVID-19 a zhoubným nádorovým onemocněním měli podobné výsledky ve srovnání s odpovídajícími pacienty bez malignity. Toto zjištění naznačuje, že samotná diagnóza aktivního nádoru ani nedávná protinádorová léčba nepředpovídají horší dopad COVID-19, a proto je třeba pečlivě zvážit doporučení ve smyslu omezení aktivní onkologické terapie ve vztahu k výsledkům a úmrtím specifickým pro zhoubné nádory.

Chemotherapy and COVID-19 outcomes in patients with cancer

Jee J, Foote MB, Lumish M et al.

J Clin Oncol 2020; 38(30): 3538–3546. doi: 10.1200/JCO.20.01307.



Podle dostupných údajů by úmrtnost na coronavirus-2019 (COVID-19) měla být vyšší u pacientů s malignitou než v běžné populaci, avšak rizikové faktory spojené se zhoubným nádorem ve vztahu ke COVID-19 nejsou plně charakterizovány. V rámci této analýzy proběhlo retrospektivní zkoumání dat ze zdravotnické dokumentace nemocných s malignitou a souběžným onemocněním COVID-19 v Cancer Center Memorial Sloan Kettering do 31. března 2020 ($n = 309$) s follow-up do 13. dubna 2020. Autoři předpokládali, že cytotoxická chemoterapie podaná do 35 dnů od diagnózy COVID-19 je spojena se zvýšeným poměrem rizika (hazard ratio – HR) závažného nebo kritického průběhu COVID-19. Ukázalo se, že podávání cytotoxické chemoterapie nebylo významně spojeno s těžkou nebo kritickou událostí COVID-19 (HR 1,10; 95% CI 0,73–1,60). Hematologická malignita však byla spojena se zvýšenou závažností průběhu COVID-19 (HR 1,90; 95% CI 1,30–2,80). U pacientů s malignitou plic také byla vyšší četnost výskytu závažného nebo kritického průběhu COVID-19 (HR 2,0; 95% CI 1,20–3,30). Lymfopenie při diagnóze COVID-19 byla taktéž spojena s vyšší mírou závažného nebo kritického onemocnění (HR 2,10; 95% CI 1,50–3,10). I nemocní s výchozí neutropenií měli 14–90 dnů před diagnózou COVID-19 měli horší výsledky (HR 4,20; 95% CI 1,70–11,00). Ukazuje se tak, že nedávná léčba cytotoxickou chemoterapií nebyla spojena s nepříznivými výsledky COVID-19. Horší výsledky COVID-19 však měli pacienti s aktivními hematologickými nebo plicními malignitami, lymfopenií peri-COVID-19 nebo výchozí neutropenií. Interakce mezi antineoplastickou terapií, typem malignity a COVID-19 jsou však složité a vyžadují další zkoumání.

Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAFV600E mutations: results of the NCI-MATCH trial subprotocol H

Salama AK, Li S, Macrae ER et al.

J Clin Oncol 2020; 38(33): 3895–3904. doi: 10.1200/JCO.20.00762.



Mutace BRAFV600 se běžně vyskytují u melanomu a zhoubných nádorů štítné žlázy, v menší míře pak i u jiných typů nádorů. Subprotokol H (EAY131-H) studie platformy NCI-MATCH měl za cíl zhodnotit efektivitu kombinace selektivního inhibitoru BRAF dabrafenibu a inhibitoru MEK1/2 trametinibu u pacientů se solidními nádory, lymfomy nebo mnohočetným myelomem, jejichž nádory obsahovaly mutaci BRAFV600. Z této otevřené studie s jedním ramenem byli vyloučeni pacienti s maligním

melanomem, zhoubnými nádory štítné žlázy nebo kolorektálním karcinomem; pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic byli vyloučeni později v pozměňovací části protokolu. Nemocní zařazení do studie byli následně léčeni dabrafenibem 150 mg 2× denně a trametinibem 2 mg denně nepřetržitě až do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity. Celkem bylo zařazeno 35 pacientů a 29 bylo zahrnuto do primární analýzy účinnosti dle protokolu. Medián věku byl 59 let, 45 % pacientů bylo předléčeno ≥ 3 liniemi léčby. Potvrzená celková četnost odpovědí (overall response rate – ORR) byla 38 % (90% CI 22,9–54,9 %) s $p < 0,0001$ a medián PFS byl 11,4 měsíce (90% CI 8,4–16,3 měsíce); odpovědi byly pozorovány u sedmi odlišných typů nádorů. U sedmi pacientů byla doba odpovědi > 12 měsíců, z toho 4 nemocní měli dobu odpovědi > 24 měsíců. Dalších 8 pacientů mělo PFS > 6 měsíců. Medián celkového přežití byl 28,6 měsíce. Hlášené nežádoucí účinky byly srovnatelné s těmi, které byly zaznamenány v dříve hlášených profilech dabrafenibu a trametinibu. Tato studie splnila svůj primární cíl s ORR 38 % ($p < 0,0001$) v této histologicky smíšené, předléčené kohortě nemocných. Tyto slibné výsledky vyžadují ověření v dalších studiích, ve kterých budou vyšetřovány nádory s mutací BRAFV600 mimo aktuálně schválené indikace.

Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE)

Johnston SR, Harbeck N, Hegg R et al.

J Clin Oncol 2020; 38(34): 3987–3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514.



Až u 30 % pacientů s hormonálně pozitivním (HR+), HER2 negativním (HER2–) časným karcinomem prsu s vysokým klinickým či patologickým rizikem se může objevit vzdálená recidiva. Abemaciclib je perorální, kontinuálně podávaný inhibitor CDK4/6 schválený pro HR+, HER2– pokročilý karcinom prsu. Tato otevřená studie fáze III zahrnovala 5 637 pacientek s vysoce rizikovým časným karcinomem prsu s HR+ a HER2–, které podstoupily operaci a radioterapii a/nebo adjuvantní/neoadjuvantní chemoterapii. Byly do ní zařazeny nemocné se čtyřmi nebo více pozitivními uzlinami nebo jednou až třemi uzlinami a velikostí nádoru ≥ 5 cm, grade 3 nebo Ki-67 ≥ 20 %. Tyto nemocné byly rozděleny v poměru 1 : 1 do ramen standardní péče adjuvantních endokrinních terapií (ET) s abemaciclibem, nebo bez něj (150 mg 2× denně po dobu 2 let). Abemaciclib plus ET prokázal lepší přežití bez známek invazivního onemocnění (invasive disease-free survival – IDFS) oproti samotné ET ($p = 0,01$; HR 0,75; 95% CI 0,60–0,93), přičemž dvouletá míra IDFS byla 92,2 oproti 88,7 %. Bezpečnostní údaje odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu abemaciclibu. Abemaciclib v kombinaci s hormonální terapií je prvním inhibitorem CDK4/6, který prokázal významné zlepšení IDFS u pacientů s časným, HR+, HER2– karcinomem prsu s pozitivními lymfatickými uzlinami a vysokým rizikem časných recidiv.

Články vybrala a komentovala
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno

Low dose exposure evaluation for hypofractionated breast intensity modulated radiation therapy – taking into account the fraction-size effect with the linear quadratic model

Hodnocení expozice nízkým dávkám u hypofrakcionované radioterapie prsu s modulovanou intenzitou – zohlednění účinku velikosti frakce při lineárně-kvadratickém modelu

Loap P., Kirova Y.

Institut Curie, Paris, France

Introduction

Adjuvant radiation therapy after breast conserving surgery improves local control and reduces cancer mortality [1]. However, first generation breast irradiation techniques, based on wide irradiation fields, were associated with an increased cardiac mortality [2]. Fortunately, radiation therapy techniques evolved and current state-of-the-art breast irradiation techniques, such as rotational intensity modulated radiation therapy (rIMRT), improve cardiac sparing for breast cancer irradiation [3] while homogeneously covering target volumes for complex anatomic cases (such as pectus excavatum or breast implants). However, these recent techniques are associated with a greater low-dose radiation exposure to the lungs when compared with standard tridimensional techniques [4], which may lead to greater pulmonary toxicity such as fibrosis [5]. Hypofractionation for breast rIMRT is currently being evaluated [6] and since hypofractionation lowers total radiation dose, low-dose radiation exposure to the lung

may be reduced accordingly. However, the fraction-size effect has to be taken into account when comparing hypofractionated regimens. In this perspective, we compared low-dose radiation exposure to the lungs and to the contralateral breast between hypofractionated and normofractionated breast rIMRT, taking into account the fraction-size effect with the linear-quadratic (LQ) model.

Methods

Thirty patients treated with adjuvant rIMRT were selected by stratified random sampling from our institutional database; 15 of them received hypofractionated irradiations and the 15 others received normofractionated irradiations. There were eight left-sided cancer patients in both fractionation groups. Volumes included the whole breast with a boost, homolateral axillary and internal mammary lymph nodes. A prescribed dose to the tumor bed was 63–66 Gy for normofractionated regimens and 52.2–56 Gy for hypofractionated regimens.

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.



Pierre Loap
Institut Curie
26 rue d'Ulm
750 06 Paris
France
pierre.loap@currie.fr

Submitted/Obdrženo: 7. 5. 2020

Accepted/Přijato: 15. 6. 2020

doi: 10.48095/ccko2020474

The dose-volume histograms (DVH) were retrieved for the lungs and for the contralateral breast. DVH doses were transformed into equivalent doses for

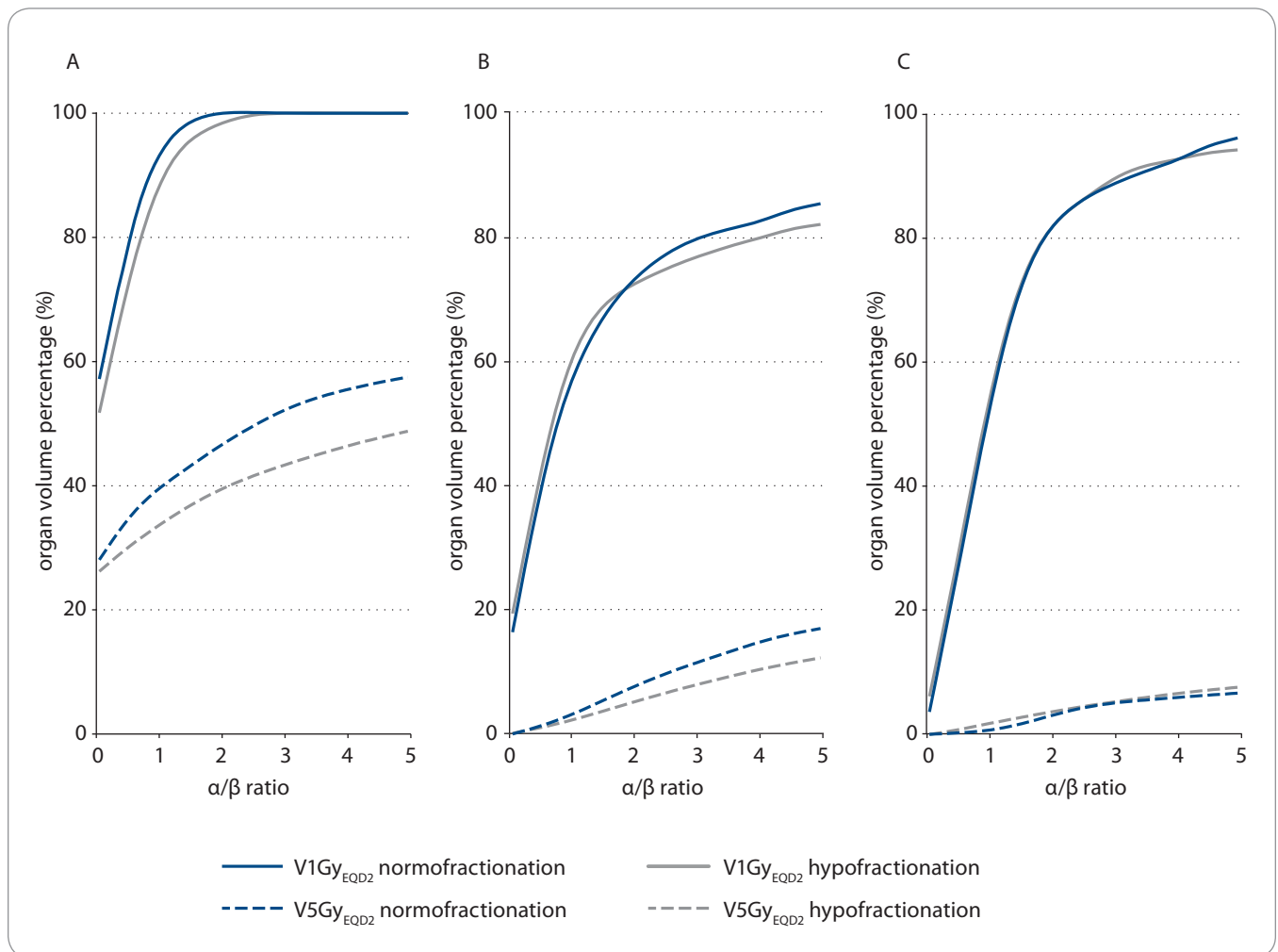


Fig. 1. Low-dose radiation exposure to the lungs and the contralateral breast, for breast cancer patients treated with hypo- (N = 15) and normofractionated (N = 15) rotational intensity modulated radiation therapy. $VxGy_{EQD2}$ gives the median organ volume percentage receiving more than x Gy (EQD2) as a function of the α/β value (ranging between 0 and 5). Grey curves represent $V5Gy_{EQD2}$ (solid line) and $V1Gy_{EQD2}$ (dashed line) for the hypofractionated group. Blue curves represent $V5Gy_{EQD2}$ (solid line) and $V1Gy_{EQD2}$ (dashed line) for the normofractionated group. A. Homolateral lung. B. Contralateral lung. C. Contralateral breast.

2 Gy fraction (EQD2) using the LQ model for α/β values ranging between 0 and 5 Gy (to take account of the uncertainty of this parameter).

$$EQD2 = n \times d \times (d + \alpha/\beta) / (2 + \alpha/\beta)$$

For each fractionation group, the median organ volume percentages receiving more than 1 Gy EQD2 ($V1Gy_{EQD2}$) and more than 5 Gy EQD2 ($V5Gy_{EQD2}$) were determined as functions of the α/β value.

Results

Fig. 1 provides $V5Gy_{EQD2}$ and $V1Gy_{EQD2}$ for the lungs and for the contralateral breast as functions of the α/β value, for each fractionation group. The lung

$V5Gy_{EQD2}$ were lower in the hypofractionated group, independently of the α/β value. For $\alpha/\beta = 3$ Gy, the homolateral lung $V5Gy_{EQD2}$ was 43.0% with hypofractionation vs. 51.7% with normofractionation; the contralateral lung $V5Gy_{EQD2}$ was 7.6% with hypofractionation vs. 11.1% with normofractionation. This dosimetric benefit of hypofractionation was more modest for the lung $V1Gy_{EQD2}$. For $\alpha/\beta = 3$ Gy, the homolateral lung $V1Gy_{EQD2}$ was 100% for both groups, while the contralateral lung $V1Gy_{EQD2}$ was 76.6% with hypofractionation vs. 79.5% with normofractionation. Lastly, $V5Gy_{EQD2}$ and $V1Gy_{EQD2}$ for the contralateral breast were similar between the two fractionation groups.

Discussion

Taking into account the fraction-size radiobiological effect, this analysis confirmed that hypofractionated rIMRT reduced fraction-size corrected low-dose exposure to the lungs. Nevertheless, no substantial benefit was found after fraction-size correction for the contralateral breast. In average, independently of the α/β value considered for fraction-size correction, low-dose exposure differences between the two fractionation schemes were usually modest, but may however clinically translate into lower risk of pneumonitis or fibrosis with hypofractionated rIMRT techniques. Late toxicity trials are needed to confirm this hypothesis.

On the other hand, the LQ model has several limits for evaluating low-dose exposure in clinical practice. This model describes a monomorphic cell population survival after a single radiation exposure, which may not completely properly describe biological response of histologically diverse organs like the lungs [7]. In addition, a hypersensitivity phenomenon, not explained by LQ model, has been observed for very low doses [8]: cells fail to detect and repair minimal induced damages and pass the G2/M checkpoint, resulting in an increased mitotic death. Epidemiological models focusing on low-dose toxicities have been proposed, such as the linear no-threshold model, but they are a subject of intense debates [8]. On the other hand, the LQ model is convenient but should probably be considered with some caution when evaluating

exposure to low-dose radiations in clinical practice.

Conclusion

Even though fewer lung fibroses may be expected with hypofractionated breast radiation therapy techniques, after taking into account the fraction-size effect with the LQ model, long-term studies are still needed in order to better evaluate late pulmonary toxicity.

References

1. McGale P, Taylor C, Correa C et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2014; 383(9935): 2127–2135. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
2. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(11): 987–998. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
3. Vaiserman A, Koliada A, Zabuga O et al. Health impacts of low-dose ionizing radiation: current scientific de-

bates and regulatory issues. *Dose Response* 2018; 16(3): 1559325818796331. doi: 10.1177/1559325818796331.

4. Qiu J, Liu Z, Yang B et al. Low-dose-area-constrained helical tomotherapy-based whole breast radiotherapy and dosimetric comparison with tangential field-in-field IMRT. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 513708. doi: 10.1155/2013/513708.
5. Defraene G, Fontaine ML, Kranen SV et al. OC-0037: Low dose volume effect is a critical determinant for radiation-induced lung fibrosis. *Radiother Oncol* 2017; 123: S14. doi: 10.1016/S0167-8140(17)30481-4.
6. De Rose F, Fogliata A, Franceschini D et al. Phase II trial of hypofractionated VMAT-based treatment for early stage breast cancer: 2-year toxicity and clinical results. *Radiat Oncol* 2016; 11(1): 120. doi: 10.1186/s13014-016-0701-z.
7. Loap P, Fourquet A, Kirova Y. The limits of the linear quadratic (LQ) model for late cardiotoxicity prediction: example of hypofractionated rotational intensity modulated radiation therapy (IMRT) for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 106(5): 1106–1108. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.006.
8. Joiner MC, Marples B, Lambin P et al. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(2): 379–389. doi: 10.1016/S0360-3016(00)01471-1.
9. Weber W, Zanzonico P. The Controversial Linear No-Threshold Model. *J Nucl Med* 2017; 58(1): 7–8. doi: 10.2967/jnumed.116.182667.

Profesor Pavel Šlampa slaví 60 let

Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc. se narodil 3. prosince 1960. Jeho rodištěm je město Kyjov v regionu požehnaném sluncem, vínem a dobrými lidmi. Lékařskou fakultu vystudoval v Brně a svůj profesionální život zasvětil onkologii. Získal plnou kvalifikaci jak v klinické, tak v radiační onkologii. Jeho osobnost ho předurčila především pro radiační onkologii, obor, jehož kurativní potenciál u nádorových onemocnění je srovnatelný s chirurgickou léčbou a jehož předpoklady zahrnují znalosti anatomie, fyziky i biologie, prostorovou představivost a tvůrčí nadání při vypracovávání ozařovacích plánů. Ve své pracovní kariéře zůstal prof. Šlampa věrný Brnu. V roce 1999 stanul v čele pracoviště radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu. Za dobu svého působení jej transformoval na Klinikou radiační onkologie, udělal z něj vlajkovou loď naší radiační onkologie a vybojoval pro něj evropské uznání získáním statutu Center of Excellence Mezinárodní atomové agentury (IAEA). IAEA ho jako svého experta v roce 2011 pověřila pořádáním kurzu nových metod radiační onkologie na Národním onkologickém ústavu v Kišiněvu. O historii léčby zářením na Masarykově onkologickém ústavu napsal prof. Šlampa čtivou a bohatě ilustrovanou monografii.

Prof. Šlampa je autorem více než 455 článků a jediné komplexní české monografie věnované radiační onkologii. Jmenování profesorem onkologie obdržel v roce 2008. V centru jeho pozornosti jsou dětské nádory, nádory mozku a ORL oblasti a moderní radioterapeutické technologie. Jeho výzkumná činnost byla opakovaně podpořena granty Agentury pro zdravotnický výzkum.

Je velmi aktivním pedagogem Lékařské fakulty Masarykovy univerzity jak v magisterském, tak v doktorském studijním programu, kde je dlouhodobým předsedou oborové rady Onkologie a hematologie. Působí rovněž jako člen vědecké rady Masarykova onkologického ústavu.

Má významnou zásluhu o specializační vzdělávání v radiační onkologii vydáváním prakticky zaměřených monografií i mnoholetým působením v akreditační komisi MZ ČR ve funkci předsedy.

Prof. Šlampa více než 20 let pracuje ve výboru Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP. V současné době zastává funkci místopředsedy. Je rovněž členem České onkologické společnosti, místopředsedou její neuroonkologické sekce a členem vědecké rady České lékařské komory.

Prof. Šlampa je uznáván nejen jako nesporný odborník, ale v neméně míře jako laskavý lékař, přátelský kolega a čestný člověk. Vlídavý vztah s pracovníky jeho kliniky je pro ně motivující a je jedním z důležitých východisek jeho úspěchu. Na druhé straně je prof. Šlampa schopen za svými argumentačně dobře podepřenými názory pevně stát bez ohledu na případné osobní nepříjemné následky.

Bohatý objem pracovních aktivit prof. Pavla Šlampa může vzbudit pochybnosti, zda mu vůbec může zbývat čas a prostor pro život osobní a koníčkový. Ale je to právě bohatství osobního života, které ho nabíjí nepřekonatelnou vitalitou. V první řadě je vzorným manželem a tatínkem dvou synů. Jeho rodina mu péči oplácí pochopením pro jeho lásku ke sportu, přírodě, vinař-



ství, lovu a folklóru. Jeho vína mohli při společenském večeru tradičně ochutnat účastníci Gliomeetingu, multidisciplinárního semináře věnovaného nádorům centrálního nervového systému, který prof. Šlampa založil. Prof. Šlampa je také dlouholetým kapitánem fotbalového týmu Masarykova onkologického ústavu Raci, vytrvalostním běžcem a účastníkem Vnorovské desítky. Zlí jazykové tvrdí, že po ní vždy kulhá a nechává si ozářit patní ostruhy na terapeutickém rentgenu. Prof. Šlampa svou osobností pevně tkví v genu loci jižní Moravy. V roce 2002 zazářil na pražském ESTRU při společenském večeru v Národním muzeu, kdy předvedl svižný verbuňk, na který se léta vzpomínalo.

Prof. Pavel Šlampa připomíná nezastavitelný zářivý foton vystřelený z lineárního urychlovače, který svou energii rozdává okolí. Žádný Braggův pik a po něm nic jako u protonů. K jeho šedesátým narozeninám mu z celého srdce přeji přímou dráhu a dlouhý let.

Jiří Petera

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
MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Jihlava

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

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

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
Doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA

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

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. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Brusel
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno

prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2020

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: petra.polsen@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2020 činí 540 Kč (22 eur).

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

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

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

Toto číslo vychází 15. 12. 2020

POMÁHÁME,
KDE JE POTŘEBA
ERBITUX®

ERBITUX®
CETUXIMAB



ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok - Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžitě a trvale přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychie). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml nebo 100 ml lahvičku s obsahem 5mg/ml cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 - 8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 05/2019.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění.
Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307.

CZ/ERBMCRC/0619/0006

Merck spol. s r.o. | Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
tel.: +420 272 084 211 | fax: +420 272 084 307 | www.merck.cz | www.merck.com

MERCK



pokročilý maligní melanom – v monoterapii včetně adjuvantní léčby nebo jako součást kombinované léčby¹⁻⁵



pokročilý/metastazující NSCLC – v monoterapii po předchozí chemoterapii nebo jako součást kombinované léčby v první linii⁵⁻⁸



pokročilý renální karcinom – v monoterapii po předchozí léčbě nebo jako součást kombinované léčby v první linii^{5,9,10}



recidivující/rezistentní Hodgkinův lymfom – po přechozí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)^{5,11}



rekurentní/metastazující SCCHN – progredující při nebo po léčbě platinovými deriváty^{5,12}



pokročilý/metastazující uroteliální karcinom – po selhání léčby platinovými deriváty^{5,13,14}



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 metastazujícího) 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 metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **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. **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. **Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií:** **NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud jí pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci po dobu max. 24 měsíců. Další podrobnosti dávkování 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 ≥ 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 fertilitním 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, pruritus, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykemie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií 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. **Uchování:** 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 EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-003. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** listopad 2020.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii, 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. 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. Larkin J, et al. *N Engl J Med* 2019;doi:10.1056/NEJMoa1910836. 5. Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2020. 6. Brahmer J, et al. *N Engl J Med* 2015 Jul 9;373(2):123-35. 7. Borghaei H, et al. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39. 8. Reck M, et al. ASCO20 Virtual Scientific Program. HYPERLINK „https://meetinglibrary.asco.org/record/184688/abstract“Abstract 9501. 9. Motzer JR, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813. 10. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2018; 378:1277-1290. 11. Armand P, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:1428-1439. 12. Ferris RL, et al. *Oral Oncology* 2018 (8):45-51. 13. Sharma P, et al. *Lancet Oncol* 2017; 18:312-22. 14. Bedke J, et al. Oral presentation at German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) Annual Meeting 2017.