

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Vznik a význam sekvenčních variant mikroRNA v kancerogenezi

Odkládání návštěvy lékaře při podezření na karcinom prsu u žen v České republice

Skvamocelulární karcinom rekta u mladej ženy



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 34 | 2021 | číslo



Kadcyla®

trastuzumab emtansin

Proměňte okamžik

**V LÉČBĚ PACIENTEK
S HER2 POZITIVNÍM ČASNÝM
KARCINOMEM PRSU¹**

**Kadcyla
snižuje riziko
IDFS* o 50 %¹**

ZNĚNÍ INDIKACE DLE SPC:¹ Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časným HER2-pozitivním karcinomem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/nebo mízních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi taxanů a léčbě cílené proti HER2.

Základní informace o přípravku • **KADCYLA 100 mg a 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Účinná látka:** trastuzumab emtansin. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/885/001 a 002. **Indikace:** Časný karcinom prsu (eBC): Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časným HER2-pozitivním karcinomem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/nebo mízních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi taxanů a léčbě cílené proti HER2. * Metastazující karcinom prsu (mBC): Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, neresekabilním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem a taxanem, a to samostatně nebo v kombinaci. Pacienti buď: byli dříve léčeni pro lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění nebo měli onemocnění, k jehož rekurenci došlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po jejím ukončení. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka trastuzumab emtansinu je 3,6 mg/kg tělesné hmotnosti podávaného formou intravenózní infuze každé 3 týdny (21 denní cyklus). Délka léčby: Časný karcinom prsu (eBC)-pacienti mají být léčeni celkem 14 cykly léčby, pokud nedojde k recidivě nebo nezvladatelné toxicitě. Metastazující karcinom prsu (mBC)-pacienti mají být léčeni do progresse nemoci nebo nepříjemné toxicity. Ke zvládnutí symptomatických nežádoucích účinků může být nutné dočasné přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby trastuzumab emtansinem dle doporučení uvedených v SPC. První dávka má být podána v intravenózní infuzi trvající 90 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 90 minut po podání první dávky k zachycení horečky, třesavky nebo jiných reakcí souvisejících s infuzí. Je třeba pečlivě sledovat místo infuze k zachycení případné podkožní infiltrace během podání. Pokud byla předchozí infuze dobře snášena, může být následná dávka trastuzumab emtansinu podána v infuzi trvající 30 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 30 minut po infuzi. **Aby se zabránilo chybám při podání léku, je nutné zkontrolovat označení na lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Kadcyla (trastuzumab emtansin) a nikoli Herceptin (trastuzumab).** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Trombocytopenie: U pacientů léčených trastuzumab emtansinem byla často hlášena trombocytopenie nebo pokles počtu trombocytů a byl to nejčastější nežádoucí účinek vedoucí k ukončení léčby, snížení dávky a přerušování léčby. Doporučuje se kontrolovat počet trombocytů před každou dávkou. Hemoragie: Při léčbě byly hlášeny případy krváčavých příhod, včetně krvácení do centrálního nervového systému, respiračního a gastrointestinálního systému. Hepatotoxicita: V klinických studiích byla při léčbě pozorována hepatotoxicita především ve formě asymptomatického zvýšení hladin transamináz v séru (stupeň 1-4). Zvýšení hladiny transamináz bylo zpravidla přechodné s maximem osmý den po podání a s následnou úpravou na stupeň 1 nebo méně před dalším cyklem. Byl pozorován také kumulativní účinek na transaminázy. Při léčbě byly pozorovány případy závažných poruch jater a žlučových cest včetně nodulární regenerativní hyperplazie jater (NRH) a polékové poškození jater. Při diagnóze NRH je nutno léčbu trvale ukončit. Před zahájením léčby a před podáním každé dávky má být zkontrolována funkce jater. Při léčbě pacientů s poruchou funkce jater je nutná opatrnost. Neurotoxicita: U pacientů mají být průběžně klinicky sledovány známky/příznaky neurotoxicity. Dysfunkce levé srdeční komory: U pacientů léčených trastuzumabem emtansinem byl pozorován pokles ejekční frakce levé komory (LVEF) na < 40 %. Před zahájením léčby a v pravidelných intervalech během léčby má být prováděno standardní kardiologické vyšetření. V případě dysfunkce levé komory má být dle potřeby léčba odložena nebo ukončena. * U pacientů s diagnostikovanou intersticiální plicní nemocí nebo pneumoniidou se doporučuje trvale ukončení léčby trastuzumab emtansinem s výjimkou radiční pneumonitidy v adjuvantní léčbě, kde má být léčba trvale ukončena po stupeň ≥ 3 nebo stupeň 2 neodpovídající na standardní léčbu. Pacienti s klidovou dušností související s pokročilým nádorem nebo komorbiditami a souběžnou plicní radioterapií mohou mít vyšší riziko plicních příhod. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Vzhledem k možnému zvýšení expozice DM1 a toxicity se trastuzumab emtansin nemá podávat souběžně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, claritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, neflinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, vorikonazol). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly krvácení, pyrexie, trombocytopenie, dušnost, bolest břicha, muskuloskeletální bolest a zvracení. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea, únava, muskuloskeletální bolest, krvácení, bolest hlavy, zvýšení transamináz, trombocytopenie a periferní neuropatie. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly trombocytopenie, zvýšení transamináz, anémie, neutropenie, únava, hypokalemie. **Dostupná balení přípravku:** Injekční lahvička o obsahu 15 ml (100 mg) nebo 20 ml (160 mg). Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchování:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. **Datum poslední revize textu:** 16. 12. 2019. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci HER2-pozitivního metastazujícího karcinomu prsu, v indikaci adjuvantní léčby HER2-pozitivního karcinomu prsu úhrada nebyla dosud stanovena. * Další podmínky viz www.sukl.cz. **Farmakovigilanci program:** Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem Kadcyla nebo během 7 měsíců po podání poslední dávky, nahláste prosím okamžitě těhotenství na Roche linku pro hlášení nežádoucích účinků czech_republic.pa_susar@roche.com či na +420 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Kadcyla, a během prvního roku života kojence budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Kadcyla a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SUKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům. **Antikoncepce u mužů a žen:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby trastuzumabem emtansinem a po dobu 7 měsíců po podání poslední dávky trastuzumab emtansinu používat účinnou antikoncepci. Muži pacienti nebo jejich partnerky mají také používat účinnou antikoncepci. Těhotenství: Nejsou k dispozici údaje o použití trastuzumab emtansinu u těhotných žen. Trastuzumab – součást trastuzumabu emtansinu – může při podání těhotným ženám způsobit poškození nebo úmrtí plodu. Při postmarketingovém sledování byly u těhotných žen léčených trastuzumabem hlášeny případy oligohydramnionu, některé spojené s fatální hypoplazií plic. Studie s maytansinem – blíže příbuzná chemická látka ze stejné skupiny maytansinoidů jako DM1 – u zvířat naznačují, že lze očekávat, že DM1 – cytotoxická komponenta trastuzumabu emtansinu inhibující mikrotubuly – bude mít teratogenní a potenciálně embryotoxický efekt. Podání trastuzumabu emtansinu těhotným ženám se nedoporučuje a ženy mají být informovány o možném poškození plodu, než otěhotní. Pokud žena otěhotní, musí ihned kontaktovat svého lékaře. Pokud je těhotná žena léčena trastuzumabem emtansinem, doporučuje se pečlivé sledování multidisciplinárním týmem. **Kojení:** Není známo, zda se trastuzumab emtansin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léčivých přípravků je vylučováno do lidského mateřského mléka, a vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojenců dětí mají ženy ukončit kojení před zahájením léčby trastuzumabem emtansinem. Ženy mohou začít kojit 7 měsíců po ukončení léčby. **Fertilita:** Nebyly provedeny studie reprodukční ani vývojové toxicity u trastuzumab emtansinu. • **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku KADCYLA, 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 Kadcyla, 16. 12. 2019.

*IDFS – invasive disease free survival / doba do invazivního onemocnění.

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-00000995



Patnáct let Národního onkologického programu České republiky a jeho vliv na výsledky u solidních nádorů dospělých v přehledu a číslech

Úvod a poděkování

Toto souhrnné sdělení, možná spíše zpráva, není, a ani nemůže být, prací jednoho autora. Ve skutečnosti je dlouholetým společným dílem všech lékařů a zdravotníků, kteří o onkologicky nemocné pečovali a údaje hlásili do Národního onkologického registru (NOR). Samozřejmě je také dílem všech sběračů, korektorů a správců dat NOR na regionálních úrovních i Rady NOR, kteří registr v toku času společným úsilím udržovali. Významnou centrální roli pak sehrál tým Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS), který anonymizovaná data sumárně zpracovává a veřejně prezentuje v přehledném Systému pro vizualizaci onkologických dat (SVOD, www.svod.cz). Z něho pocházejí údaje použité v tomto sdělení a jsou tedy i veřejně ověřitelné. Všem uvedeným institucím patří velké poděkování. Poděkování a úctu však zaslouží také tisíce a desetitisíce nemocných, vyléčených i zemřelých, kteří onkologická onemocnění prodělali a protrpěli a jejichž anonymní data systém shromáždil, abychom se všichni poučili a konali v budoucnu lépe a cíleněji; ať již ve prospěch aktuálně nemocných nebo nás všech, které třeba nádorové onemocnění teprve čeká. Autor si neklade jinou zásluhu, než že data přenesl do textu, uspořádal, komentoval a předkládá odborné i laické veřejnosti. Spíše než autor mu tedy přísluší označení pořadatel, komentátor či předkladatel veřejných dat. Vlastním produktem autora jsou jen komentáře odrážející jeho soukromý názor. Skutečné autorství uvedených faktických výsledků a proměn v onkologii solidních nádorů patří celému zdravotnímu systému ČR.

Vznik, cíle a plnění Národního onkologického programu

Se vstupem ČR do EU v roce 2003 byla i ČR vyzvána k účasti na třídní instruk-

tažní a harmonizační konferenci Unie pro mezinárodní boj proti rakovině (UICC) v Ženevě zaměřené na tvorbu národních onkologických programů v evropských zemích. V delegaci ČR byli tehdy zástupkyně aparátu Ministerstva zdravotnictví ČR, předseda Ligy proti rakovině prof. Zdeněk Dienstbier a vědecký tajemník výboru České onkologické společnosti ČLS JEP prof. Jan Žaloudík.

V následujících 2 letech pak byl formulován poměrně stručný, ale velmi praktický Národní onkologický program (NOP) ČR, který po jednání s profesory Jiřím Vorlíčkem a Rostislavem Vyzulou v roce 2006 podpořil svým podpisem tehdejší prezident Václav Klaus. Poté se NOP stal obsahem vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR a dalších novel a řídily se jím odborné společnosti ČLS JEP, zejména pak Česká onkologická společnost a Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky.

Již dříve ovšem probíhala v ČSSR a poté ČR koordinace onkologických činností na poliklinických odděleních klinické onkologie, některých klinických a výzkumných pracovištích, odborné společnosti, a zejména aktivitami týkajícími se NOR, fungujícího celoplošně a nepřetržitě od roku 1977. NOR je stále unikátním zdrojem informací, neboť funguje bez přerušení již 44 let a od 90. let obsahuje pečlivě validované informace.

NOP 2005 si stanovil úkoly ve čtyřech hlavních směrech:

- organizace onkologické péče, centralizace do komplexních onkologických center (KOC) i jejich odpovědnost za regionální síť onkologické péče;
- časný záchyt nádorů, onkologická prevence;
- onkologická data, stabilizace a modernizace NOR;
- periodická sebeevaluace onkocenter.

Plnění čtyř hlavních bodů NOP roku 2006 lze po 15 letech jeho trvání pro segment solidních nádorů shrnout následovně:

- Podařilo se nastavit **rámec integrované onkologické péče v KOC**, a to zhruba na krajském principu, tedy aspoň jedno KOC v každém kraji (výjimkou je nejmenší Karlovarský kraj). KOC jsou srovnatelně vybavena ozařovací technikou a možnostmi medikamentózní léčby nádorů. Operativa je zajištěna pro všechny nádorové diagnózy v okruhu KOC, někdy sdílením v rámci sousedících KOC. V rámci KOC jsou nyní komplexně léčeny zhruba dvě třetiny onkologicky nemocných. Na další třetinu se KOC podílí jen dílčím způsobem, zejména radioterapií nebo speciální diagnostikou, příp. konzultačně.
- Diagnostické a terapeutické **technologické kapacity využívané v onkologii byly modernizovány** a doplněny, na území ČR jsou uspokojivě rozmístěny a jsou dostačující.
- Značnou zátěží pro onkologii se stává **dramaticky rostoucí prevalence**, tedy hlavně podíl pacientů sledovaných po léčbě, a to jak pro vyšší úspěšnost léčby a časnější záchyt, tak i pro stárnutí populace. U dlouhodobě sledovaných lze již nalézt 15–20 % duplicit a okolo 5 % triplicit. Terapeutická onkologická oddělení jsou v ambulantní činnosti postupně stále více zahlcována dispenzarizací. Proti úsilí o racionální organizaci léčby i dispenzarizace jde zákonné právo občanů ČR zvolit si svobodně lékaře i pracoviště. Ačkoli většina potřebných udržuje vazbu k zařízením v regionu, nemalým problémem je také střídání pracovišť, vč. duplicit vyšetření a dalších neefektivit.
- **Podařilo se stabilizovat NOR** a umožnit přístup veřejnosti do něj (www.svod.cz). Pokrokem by mohlo být také propo-

jení údajů s registrem hrazených zdravotních výkonů cestou ÚZIS. Aktuálně je však nejisté, jak se chod NOR podaří modernizovat, pokud bude zcela opuštěn tradiční systém hlášení zhoubného novotvaru a doplňovacích a validačních mechanismů ze zavedených středisek NOR v regionech.

- **Podařilo se zavést do praxe tři celoplošné screeningové programy.** V excelentní podobě mammografický screening s každoročními audity a účastí asi dvou třetin žen cílové populace, s významně horší účastí také screeningové programy kolorektální a cervikální. Takto je však podchycena časná diagnostika pouze jedné nádorové diagnózy u mužů a tří u žen. Charakter neorganizovaného screeningu má široce zavedené a plátcí hrazené vyšetřování PSA u mužů, nicméně s významným záchytem časných i ultračasných stadií rakoviny prostaty.
- **Selhává zatím nabídka a systematická organizace komplexních onkologických prohlídek,** které se v různé míře opírají jen o činnost praktických lékařů. Naděje kladené do modelových oddělení preventivní onkologie v gesci KOC selhaly a afinita KOC k organizaci komplexní onkoprevence je ve skutečnosti nízká. Jedinou výjimkou je již 15 let systematicky fungující a plně specializované onkopreventivní oddělení v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ), trvale zahrnované velkým zájmem veřejnosti.
- **Nenaplněn zůstal závazek sebeevaluace onkocenter,** ačkoli datový základ i analytické možnosti jsou dostatečné. Sebeevaluaci provádí pravidelně pouze MOÚ a jednorázově byla provedena ještě v KOC Jihlava. Snaha o sebeevaluaci všech KOC před výborem České onkologické společnosti v letech 2016–2018 vyzněla naprázdno. Provedl ji modelově pouze MOÚ a poté tato aktivita jako nepodporovaná utichla. Zdá se, že v ostatních KOC není zájem ani motivace; ostatně evaluaci nevyžadují zřizovatelé, plátcí zdravotní péče, kontrola kvality, pacienti, ani výbor České onkologické společnosti.

Ze čtyř hlavních bodů NOP jsou tedy po 15 letech z větší části naplněny body

dva, tedy základní struktura onkologické péče a zachování dobré datové základny v NOR. Další dva body se v celostátně v potřebném rozsahu dosud neplní, což je nepochybně ke škodě prezentace výsledků i prestiže onkologie v ČR. KOC (kromě MOÚ) nezavedla vlastní projekty integrovaných onkopreventivních služeb. S výjimkou MOÚ a KOC Jihlava se dosud KOC systematicky nezabývají sebeevaluacemi. Ačkoli datové podklady mohou mít k dispozici všechna KOC, patrně o ně zatím nestojí. Je s podivem, že nikdo ze zřizovatelů, plátců, patientských organizací ani pojištěnců odbornou sebeevaluaci KOC i přes deklarace touhy po kvalitě ani nepožaduje.

Onkologie v modelovém srovnání stavu let 2003 a 2017

Zajímavý praktický pohled na reálný posun v onkologii solidních nádorů může přinést srovnání údajů a léčebných výsledků nejčastějších nádorových diagnóz v době před nastartováním NOP a vznikem KOC v roce 2003 a po řadě let jeho fungování v roce 2017. Rok 2017 je analyticky konsolidovaný a může dobře vypovídat o aktuálním stavu z posledních let. Na posunu výsledků, ať již byl u jednotlivých diagnóz pozitivní či jiný, se NOP jako 15letá snaha o novou organizaci onkologické péče a tlak na soustředování nemocných do onkocenter nemohl nepodílet, aniž dokážeme přesně určit v jaké míře. Trvají ostatně také regionální rozdíly. Nepochybně je však nezbytný vývoj v onkologii i dále hodnotit v 10–15letých intervalech a nedávat změny pouze do kontextu s novými technologiemi a léčivy, ale rovněž s organizací onkologické péče a prevence.

Přehled parametrů užitých pro srovnávací analýzu

Zdroj dat: NOP ČR – SVOD (www.svod.cz)

Hodnoceno je 21 nejčastějších diagnóz solidních nádorů v 10 diagnostických skupinách podle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-C) a oborových souvislostí:

- **Počet registrovaných případů (n)** z let 2003–2017 ukazuje celkovou zátěž zdravotního systému danou diagnózou v absolutních hodnotách za celé sledované 15leté období.

- **Rok 2003** představuje situaci před formulací NOP a instalací KOC (údaje před lomítkem).
- **Rok 2017** je modelovým rokem s úplnými údaji 12 let po ustavení NOP a KOC (údaje za lomítkem).
- **Relativní incidence a mortalita** s korekcí na evropský standard (ASR-E), nutné zejména pro mezinárodní komparace s evropskými zeměmi.
- **Absolutní incidence a mortalita** dává praktickou představu o zátěži zdravotního systému.
- **Letalita (M/I index)** – smrtelnost na diagnózu v daném roce, poměr zemřelých k nově diagnostikovaným, ukazuje i vyléčitelnost diagnózy a hospitalizační zátěž pokročilými stavy.
- **Procentuální podíl časných stadií I** ukazuje úspěšnost časně detekce a onkoprevence.
- **Procentuální podíl pokročilých stadií III a IV** ukazuje podíl metastatických nádorů s nepříznivou prognózou, vyžadujících kombinovanou, náročnou a nákladnou léčbu.
- **Procentuální podíl neurčených stadií** ukazuje důslednost diagnostiky rozsahu nádorového onemocnění. Jde o důležitý ukazatel kvality onkologické diagnostiky pro racionálně zdůvodněný léčebný postup. (Jistý menší podíl neurčených stadií bude vždy spojen s překotným vývojem zdravotního stavu, hlavně u nejstarších a velmi sešlých nemocných, kde důkladná diagnostika už nemůže být provedena nebo dokončena).
- **Podtrženy** jsou zvláště nepříznivé trendy (změna > 10 %).
- **Vykřičníkem** jsou zdůrazněny velmi příznivé trendy (změna > 10 %).

Srovnání výsledků let 2003 a 2017 Digestivní onkologie

ZN jícnu (C15); n = 8 701

- relativní incidence: 4,0/4,4; nárůst o 10 %
- relativní mortalita: 3,4/3,5; nárůst o 3 %
- absolutní incidence: 471/652; nárůst o 38 %
- absolutní mortalita: 400/532; nárůst o 33 %
- letalita (M/I index): 0,84/0,82; pokles o 2 %
- podíl velmi časných stadií I: 13/80; 3/12 %; nárůst o 9 %

- podíl pokročilých stadií III+IV: 214/368; 45/56 %; nárůst o 11 %
- podíl neurčených stadií: 160/128; 34/20 %; pokles o 14 % !

Komentář: Rostla relativní i absolutní incidence, také mortalita. Letalita 0,82 je stále velmi vysoká, jen lehce poklesla o 2 %. Podíl časných stadií je stále mimořádně nízký, ačkoli se mírně zvýšil. Nepříznivě se ovšem zvýšil také podíl velmi pokročilých inoperabilních stadií. Podíl neurčených stadií sice významně poklesl o třetinu, je však stále velmi vysoký a představuje plnou pětinu případů s klinicky neurčeným rozsahem onemocnění.

ZN žaludku (C16); n = 23 775

- relativní incidence: 14,3/9,0; pokles o 37 % !
- relativní mortalita: 10,9 /6,3; pokles o 42 % !
- absolutní incidence: 1803/1395; pokles o 33 % !
- absolutní mortalita: 1385/1025; pokles o 26 % !
- letalita (M/I index) : 0,78/ 0,73, pokles o 5 %
- podíl velmi časných stadií I: 261/200; 14/14 %; beze změny
- podíl pokročilých stadií III+IV: 847/744; 47/53 %; nárůst o 6 %
- podíl neurčených stadií: 494/206; 27/15 %; pokles o 12 % !

Komentář: Karcinom žaludku je v trendech unikátně úspěšnou onkologickou diagnózou s dramatickým poklesem incidence více než o třetinu a poklesem mortality až o 42 % v relativních hodnotách. Příčiny takto příznivého spontánního vývoje, do něhož medicína příliš cílevědomě nezasáhla, nejsou známy. Lze spekulovat o redukci vlivu *Helicobacter pylori*, změnách v konzervaci stravy, redukci etylismu spojeného s kouřením apod. Důvody však nejsou dosud spolehlivě zkoumány, ačkoli by takové bádání mohlo být mimořádně poučné a možná přínosné pro cílená opatření také u jiných diagnóz. Příliš se nediskutuje ani o hypotézách tohoto spontánního úspěchu a tyto hypotézy nejsou nijak ověřovány. Pokud jde o přímý vliv medicíny, poněkud poklesla letalita ná-

dorů žaludku, avšak stále se pohybuje na velmi vysokých hodnotách. Dosud na tuto diagnózu stále umírají tři ze čtyř nemocných. Nízký podíl časných stadií se nepodařilo nijak vylepšit a dále se zvýšil podíl pokročilých stadií. Staging symptomatických případů se zlepšuje, neurčených stadií ubylo o 12 %. Stadium nádoru však přesto zůstává neurčeno u každého šestého až sedmého pacienta.

ZN tlustého střeva a konečníku (C18–20); n = 121 865

- relativní incidence: 64,7/47,6; pokles o 26 % !
- relativní mortalita: 35,7/21,8; pokles o 39 % !
- absolutní incidence: 8023/7503; pokles o 6 %
- absolutní mortalita: 4525/3718; pokles o 18 % !
- letalita (M/I index): 0,56/0,50; pokles o 6 %
- podíl velmi časných stadií I: 1383/1604; 17/21 %; nárůst o 4 %
- podíl pokročilých stadií III+IV: 3288/3345; 41/45 %; nárůst o 4 %
- podíl neurčených stadií: 1314/892; 16/12 %; pokles o 4 %

Komentář: Kolorektálnímu karcinomu byla v poslední dekádě věnována velká pozornost jak budováním screeningového programu, tak i rozvojem nových kombinovaných léčebných postupů a dílčích léčebných modalit. Dřívější růst incidence a mortality se od roku 2003 zastavil a zaznamenáváme jejich zřetelný pokles, jakkoli jde stále o nejčastější malignitu trávicího traktu a nejčastější solidní zhoubný nádor společně pro obě pohlaví. Poněkud poklesla letalita tohoto onemocnění; vyléčena je polovina nemocných. Poměr časných a pokročilých nádorů se však s léty nijak podstatně nezlepšil, stále příliš vysoký je počet neurčených stadií, jakkoli s trendem ke zlepšení. Úplná koncentrace diagnostiky a operativy těchto nádorů bude stěží možná, jednak s ohledem na četnost těchto nádorů, jednak pro rezistenci většiny chirurgických pracovišť se této operativy jakkoli zbavovat. Individualizovaný léčebný postup by však měl být více než dosud obligátně projednán a navržen v multidisciplinárním

týmu. To proto, že kombinovaná léčba se nabízí už ve více, i dosti nákladných, modalitách, a to hlavně stadiu III a IV. Při dalším úsilí je potřebné a možné zvýšit účast v kolorektálním screeningovém programu alespoň na dvojnásobek, tedy ze současné jedné třetiny cílové populace na její dvě třetiny.

ZN jater a intrahepatálních žlučových cest (C22); n = 13 454

- relativní incidence: 6,8/5,9; pokles o 13 % !
- relativní mortalita: 5,8/4,9; pokles o 16 % !
- absolutní incidence: 831/968; nárůst o 16 %
- absolutní mortalita: 713/817; nárůst o 15 %
- letalita (M/I index): 0,86/0,84; pokles o 2 %
- podíl velmi časných stadií I: 15/61; 2/6 %; nárůst o 4 %
- podíl pokročilých stadií III+IV: 330/441; 40/46 %; nárůst o 6 %
- podíl neurčených stadií: 464/395; 56/41 %; pokles o 15 % !

Komentář: Relativní incidence a mortalita poklesly, absolutní hodnoty v podobné míře narostly. Tato diskrepance je dána významným stárnutím populace. Zlepšujeme se v mezinárodních komparacích, zátěž zdravotního systému těmito závažnými nádory, zpravidla diagnostikovanými již jako pokročilé, ovšem roste. S vyšším věkem nemocných zároveň klesají možnosti radikální operativy, protože jde o operace poměrně náročné. Měly by být směřovány na týmy s profilací v hepatální chirurgii. Tato subspecializace se systematicky rozvíjí jen na několika pracovištích. Stále se zde uplatňují také četná další pracoviště, pro nízkou četnost případů ovšem s málo hodnotitelnými výsledky. V poměru časných a pokročilých případů se mnoho nezměnilo, zdá se, že se zlepšuje staging, ačkoli dva z pěti případů stále nemají stadium onemocnění exaktně určeno. Zlepšit výsledky je dále možno jen směřováním operativy k týmům s hepatální operační profilací, možná i zaváděním abdominální sonografie do vyšetřovacího schématu komplexních preventivních onkologických prohlídek.

ZN žlučníku a extrahepatálních žlučových cest (C23–24); n = 13 741

- relativní incidence: 7,8/4,5; pokles o 42 %!
- relativní mortalita: 6,6/3,6; pokles o 45 %!
- absolutní incidence: 999/760; pokles o 24 %!
- absolutní mortalita: 849/623; pokles o 27 %!
- letalita (M/I index): 0,85/0,82; pokles o 3 %
- podíl velmi časných stadií I: 55/49; 6/6 %; beze změny
- podíl pokročilých stadií III+IV: 497/431; 50/57%; nárůst o 7 %
- podíl neurčených stadií: 371/204; 37/27 %; pokles o 10 %

Komentář: U této skupiny nádorů zaznamenáváme překvapivě dramatický pokles v relativní i absolutní incidenci, provázený podobným poklesem mortality, aniž se ovšem podstatně změnila velmi vysoká letalita. Více než čtyři z pěti takto nemocných nádoru žlučových cest podlehnou. Není zavedena žádná systematická vyhledávací metoda, snad s výjimkou rutinního histologického vyšetření žlučníku po cholecystektomiích pro benigní choroby jako cholelitiáza nebo záněty. Spíše náhodně jsou tak zachyceny počínající karcinomy žlučníku, vyžadující následně resekci lůžka dále do jaterního parenchymu za hranici invaze. Příčinné faktory poklesu incidence a mortality na tyto nádory neznáme ani nejsou zkoumány, žádná cílevědomá opatření zde podniknuta nebyla. Narostl poměr pokročilých stadií. Staging se poněkud zlepšil, zhruba každý třetí nemocný však klinické stadium zaznamenáno nemá.

ZN pankreatu (C25); n = 30 669

- relativní incidence: 13,9/13,9 beze změny
- relativní mortalita: 12,4/11,8; pokles o 5 %
- absolutní incidence: 1730/2220; nárůst o 28 %
- absolutní mortalita: 1542/1931; nárůst o 25 %
- letalita (M/I index): 0,89/0,87; pokles o 2 %
- podíl velmi časných stadií I: 63/120; 4/5 %; nárůst o 1 %

- podíl pokročilých stadií III+IV: 930/1164; 54/52 %; nárůst o 2 %
- podíl neurčených stadií: 673/601; 39/27 %; pokles o 12 %!

Komentář: Absolutní incidence i mortalita významně narostla o plnou čtvrtinu. Relativní incidence se ovšem nemění a mortalita dokonce mírně poklesla. Znamená to, že nárůst absolutní incidence jde především na vrub stárnutí naší populace. Lze tedy očekávat, že trend bude pokračovat. Letalita patří v onkologii k nejvyšším. Vyléčen je jen jeden z osmi nemocných, nepochybně jen v časném operabilním stadiu, které však zachytíme nanejvýš v 5 % případů. Poněkud se zlepšil staging, podíl neurčených stadií poklesl, což je u této diagnózy jediné pozitivum.

Onkogynéologie**ZN hrdla děložního (C53); n = 14 361**

- relativní incidence: 17,6/1,8; pokles o 33 %!
- relativní mortalita: 6,7/4,6; pokles o 31 %!
- absolutní incidence: 1020/779; pokles o 24 %!
- absolutní mortalita: 441/354; pokles o 20 %!
- letalita (M/I index): 0,43/0,45; nárůst o 2 %
- podíl velmi časných stadií I: 469/313; 46/40 %; pokles o 6 %
- podíl pokročilých stadií III+IV: 290/279; 28/36 %; nárůst o 8 %
- podíl neurčených stadií: 121/78; 12/10 %; pokles o 2 %

Komentář: Tato diagnóza je po řadu let předmětem úsilí gynekologů o časný záchyt. Je zaveden celostátní screening, kterého se účastní jen asi polovina žen. Zavedlo se očkování proti papilomavirům od 13 let. Patrně i tato snažení spolu s dalšími faktory vedou k významnému snížení relativní i absolutní incidence a mortality o čtvrtinu až třetinu. S tímto příznivým trendem ovšem kontrastuje faktický pokles v záchytu časných stadií a nárůst případů pokročilých. Rovněž letalita poněkud vzrostla a vyléčena je jen polovina nemocných. Také počet neurčených stadií nevykazuje významné zlepšení; jako by zde klinická péče zao-

stávala za trendem jistého ústupu této diagnózy, způsobeného ať už cílevědomou prevencí nebo z jiných příčin. Celkové hodnocení vývoje této diagnózy je tedy poněkud rozporné.

ZN těla děložního (C54); n = 27 870

- relativní incidence: 25,7/23,9; pokles o 7 %
- relativní mortalita: 6,3/5,1; pokles o 19 %!
- absolutní incidence: 1700/1888; nárůst o 11 %
- absolutní mortalita: 481/498; nárůst o 4 %
- letalita (M/I index): 0,28/0,26; pokles o 2 %
- podíl velmi časných stadií I: 1109/1256; 65/67 %; nárůst o 2 %
- podíl pokročilých stadií III+IV: 241/275; 14/15 %; nárůst o 1 %
- podíl neurčených stadií: 218/192; 13/10 %; pokles o 3 %

Komentář: Relativní incidence i mortalita na tuto diagnózu poklesly, absolutní hodnoty však vzrostly, což je efekt stárnutí populace. Letalita a poměry stadií se změnily jen nepatrně. Ukazatele efektivity péče u tohoto nádoru za dobu 15 let stagnují.

ZN vaječníku (C56); n = 16 457

- relativní incidence: 18,6/ 12,9; pokles o 31 %!
- relativní mortalita: 11,9 /7,5; pokles o 37 %!
- absolutní incidence: 1195/982; pokles o 18 %!
- absolutní mortalita: 805/641; pokles o 20 %!
- letalita (M/I index): 0,67/0,65; pokles o 2 %
- podíl velmi časných stadií I: 272/170 23/17 %; pokles o 6 %
- podíl pokročilých stadií III+IV: 637/582; 53/59 %; nárůst o 6 %
- podíl neurčených stadií: 206/172 17/18 % nárůst o 1 %

Komentář: Relativní i absolutní incidence i mortalita významně poklesly. Příčiny poklesu nejsou známy ani analyzovány. Letalita ovšem klesla jen nepatrně a poměry stadií se vyvíjejí nepříznivě. Specifický preventivní program zde

neexistuje. Přirozený příznivý trend incidence jakoby zde vlivem neznámých a málo zkoumaných faktorů přinášel výrazně více zlepšení než cílevědomá lékařská péče. Je to podobná situace jako u ZN hrdla děložního.

Onkourologie

ZN prostaty (C61); n = 92 521

- relativní incidence: 76/111; nárůst o 46 %
- relativní mortalita: 29,0/21,9; pokles o 24 % !
- absolutní incidence: 3894/7875; nárůst o 102 %
- absolutní mortalita: 1376/1557; nárůst o 13 %
- letalita (M/I index): 35/20; pokles o 15 % !
- podíl velmi časných stadií I: 559/3448; 14/44 %; nárůst o 30 % !
- podíl pokročilých stadií III+IV: 1038/1643; 27/21%; pokles o 6 %
- podíl neurčených stadií: 1099/765; 28/10 %; pokles o 18 % !

Komentář: Velmi dramatické proměny u této diagnózy je možné přičítat hlavně rutinnímu testování PSA („šedému screeningu“) s detekcí i nejčasnějších subklinických stadií tohoto nádoru, o jejichž prognóze se teprve diskutuje. Zvýšení časného zachytu je realitou, morfologicky jde o karcinomy a pouze klinický náhled na riziko progresu některých typů se může lišit, zejména jde-li o starší seniory. Přes nárůst incidence ovšem významně klesla relativní mortalita a také letalita, takže lékařská péče zde zjevně přináší pozitivní výsledky. Nárůst časně detekovaných nádorů je zároveň provázen poklesem pokročilých stadií. Významně se zlepšil staging s redukcí případů neurčeného stadia.

ZN varlete (C62); n = 7 139

- relativní incidence: 7,5/8,9; nárůst o 19 %
- relativní mortalita: 0,9/0,6; pokles o 33 % !
- absolutní incidence: 439/526; nárůst o 20 %
- absolutní mortalita: 57/39; pokles o 32 % !
- letalita (M/I index): 0,13/0,07; pokles o 6 %

- podíl velmi časných stadií I: 250/366; 57/70 %; nárůst o 13 % !
- podíl pokročilých stadií III: 82/43; 19/8 %; pokles o 11 % !
- podíl neurčených stadií: 33/51; 8/10 %; nárůst o 2 %

Komentář: Zhoubné nádory varlat jsou více než čteností závažné výskytem v mladších věkových kategoriích. Příčiny jejich narůstající incidence až o pětinu neznáme. Je však velmi pozitivní, že přitom o třetinu poklesla mortalita. Snížila se letalita i proporce pokročilých stadií. Redukce mortality a letality při růstu incidence je nepochybně přímou zásluhou onkologické léčby. Podíl velmi časných stadií se zvýšil, možná i zásluhou větší snahy o onkopreventivní osvětu. Snížil se podíl pokročilého stadia III. Bez určení stadia je jen desetina nemocných, ačkoli i toto číslo by zasluhovalo pozornost a úsilí věnované další redukci.

ZN ledviny (C64); n = 44 540

- relativní incidence: 21,9/ 20,3; pokles o 7 %
- relativní mortalita: 9,7/6,7; pokles o 31 % !
- absolutní incidence: 2636/3072; nárůst o 17 %
- absolutní mortalita: 1221/1117; pokles o 9 %
- letalita (M/I index): 0,46/ 0,36; pokles o 10 %
- podíl velmi časných stadií I: 914/1573; 35/51 %; nárůst o 16 % !
- podíl pokročilých stadií III+IV: 795/642; 30/21 %; pokles o 9 %
- podíl neurčených stadií: 557/359; 21/12 %; pokles o 9 %

Komentář: Relativní incidence těchto zhoubných nádorů poněkud klesá, absolutní výrazně stoupá, což lze zdůvodňovat stárnutím populace. Nicméně relativní i absolutní mortalita poklesla. Poklesla také letalita, podíl pokročilých stadií a případů neurčeného stadia. Významně se zvýšil podíl časných stadií I a přesáhl už polovinu všech případů, nepochybně zásluhou sonografie, prováděné nyní mnohem častěji z řady důvodů a už i preventivně. ZN ledviny jsou dobrým příkladem zjevného zlepšování lékařské péče časnějším zachytem i efektivnější léčbou.

ZN močového měchýře (C67); n = 27 870

- relativní incidence: 25,7/23,9; pokles o 7 %
- relativní mortalita: 6,3/5,1; pokles o 19 % !
- absolutní incidence: 2200/2155; pokles o 2 %
- absolutní mortalita: 773/874; pokles o 13 % !
- letalita (M/I index): 0,35/0,41; nárůst o 6 %
- podíl velmi časných stadií I: 1125/1158; 51/54 %; nárůst o 3 %
- podíl pokročilých stadií III+IV: 260/377; 12/17 %; nárůst o 5 %
- podíl neurčených stadií: 434/237; 20/11 %; pokles o 9 %

Komentář: Poklesla relativní a absolutní incidence i mortalita, nicméně narostla letalita. Podíl časných stadií, byť nadpoloviční, vzrostl jen málo. Zvýšil se podíl pokročilých stadií, což zřejmě nepříznivě ovlivňuje letalitu. Ubylo neurčených stadií. Pokrok, který by bylo možno přičíst lékařské péči, je málo patrný.

Pneumonologie

ZN plic (C34); n = 97 691

- relativní incidence: 49,8/40,9; pokles o 18 % !
- relativní mortalita: 42,8/34,3; pokles o 20 % !
- absolutní incidence: 6068/6575; nárůst o 8 %
- absolutní mortalita: 5260/5626; nárůst o 7 %
- letalita (M/I index): 0,87/0,86; pokles o 1 %
- podíl velmi časných stadií I: 514/692; 8/11 %; nárůst o 3 %
- podíl pokročilých stadií III+IV: 3697/4574; 61/70 %; nárůst o 9 %
- podíl neurčených stadií: 1477/818; 24/12 %; pokles o 12 % !

Komentář: ZN plic vykazují výrazný pokles relativní incidence i mortality při menším růstu hodnot absolutních. Tuto disociaci lze i při stárnutí populace vysvětlit omezováním kouření, profesních rizik a snad i poněkud zlepšeným stavem ovzduší. Mimořádně vysoká a prakticky nezměněná ovšem zůstává letalita. Vyléčen je jen každý desátý pacient, což odpovídá podobně velmi nízkému

podílu případů v časném stadiu I. Naopak podíl pokročilých stadií narostl až k 70 %. Poněkud se zlepšil staging, neurčená stadia poklesla. Specifický program pro časnou detekci nádorů plic zatím neexistuje. Zintenzivnily se protikurácké kampaně, poněkud pomáhá i legistativa. Je jistě potřebné zavádět metody časnějšího zachytu těchto nádorů alespoň ve skupinách vyššího rizika, významné zlepšení kurativních léčebných postupů v dohledné době nelze očekávat.

Mammární onkologie

ZN prsu (C50); n = 99 471

- relativní incidence: 92,9/95,7; nárůst o 3 %
- relativní mortalita: 27,8/20,0; pokles o 29 % !
- absolutní incidence: 5969/7209; nárůst o 20 %
- absolutní mortalita: 1999/1858; pokles o 7 %
- letalita (M/I index) : 0,33/0,26; pokles o 7 %
- podíl velmi časných stadií I: 2070/3473; 35/48 %; nárůst o 13 % !
- podíl pokročilých stadií III+IV: 1093/166; 18/16 %; pokles o 2 %
- podíl neurčených stadií: 518/451; 9/6 %; pokles o 3 %

Komentář: Roste především absolutní incidence, nicméně významně, až o třetinu, se přitom snížila relativní mortalita a nemálo poklesla i absolutní mortalita. Zvýšil se zachyt časných stadií. Spolu s tím poklesla letalita. Tři ze čtyř žen s rakovinou prsu jsou vyléčeny. Skutečnost, že se daří odolávat civilizačnímu nárůstu ZN prsu a trend navíc příznivě obracet k nižší mortalitě je jistě hlavně zásluhou dobře fungujícího celoplošného mamografického screeningu. Účast cílové skupiny žen, která už dosáhla dvou třetin, je třeba dále zvyšovat. Inovace léčby se na úspěšném trendu jistě podílejí také, ale nikoli v tak zásadní míře, protože se týkají hlavně léčby pokročilejších případů s celkově nepříznivou prognózou. Pozitivních výsledků u ZN prsu je dosaženo vskutku medicínsky pracně a jsou příkladem účinnosti komplexního cílevědomého snažení v onkologické prevenci i léčbě.

Dermatoonkologie

Maligní melanom (C43); n = 32 095

- relativní incidence: 14,8/18,3; nárůst 24 %
- relativní mortalita: 3,5/2,6; pokles 26 % !
- absolutní incidence: 1719/2620; nárůst 52 %
- absolutní mortalita: 422/428; nárůst 1 %
- letalita (M/I index): 0,25/0,16; pokles 9 %
- podíl velmi časných stadií I: 990/1709; 58/65 %; nárůst 7 %
- podíl pokročilých stadií III+IV: 271/257; 16/10 %; pokles 6 %
- podíl neurčených stadií: 128/220; 7/8 %; nárůst 1 %

Komentář: Relativní i absolutní incidence velmi významně narostly. Nepochybně to souvisí s vyšší expozicí kůže UV záření. Klesla však relativní mortalita a také letalita. Vyléčeno je šest ze sedmi nemocných. Lze to přičíst vysokému podílu velmi časných stadií. Maligní melanom je odhalen až ve dvou třetinách případů v časném stadiu I. Dobrá je i úroveň stagingu, která se však dále nezlepšuje.

Nádory hlavy a krku

ZN hltanu, všechny části (C09–C14); n = 8 439

- relativní incidence: 4,1/5,1; nárůst o 24 %
- relativní mortalita: 2,4/2,3; pokles o 4 %
- absolutní incidence: 463/689; nárůst o 49 %
- absolutní mortalita: 280/323; nárůst o 15 %
- letalita (M/I index): 0,60/0,47; pokles o 13 % !
- podíl velmi časných stadií I: 17/24; 4/3 %; pokles o 1 %
- podíl pokročilých stadií III+IV: 349/519; 75/75 %; beze změny
- podíl neurčených stadií: 64/92; 14/13 %; pokles o 1 %

Komentář: Výskyt nádorů v oblasti hltanu velmi významně narůstá, a to především v absolutních hodnotách, které více odrážejí vliv stárnutí populace, ale patrně i další, nepříliš zkoumané, faktory. Poněkud se snížila relativní mortalita i le-

talita, což při nezměněném velmi nízkém podílu časných stadií zřejmě ukazuje na efektivnější onkologickou léčbu.

ZN hrtanu (C32); n = 8 061

- relativní incidence: 4,7/3,6; pokles o 25 % !
- relativní mortalita: 2,6/1,7; pokles o 35 % !
- absolutní incidence: 561/524; pokles o 7 %
- absolutní mortalita: 268/310; pokles o 14 % !
- letalita (M/I index): 0,55/0,51; pokles o 4 %
- podíl velmi časných stadií I: 155/120; 28/23 %; pokles o 5 %
- podíl pokročilých stadií III+IV: 259/276; 46/53 %; nárůst o 7 %
- podíl neurčených stadií: 75/63; 13/12 %; pokles o 1 %

Komentář: Incidence i mortalita významně poklesly. Jde trend opačný oproti ZN oblasti hltanu. Jen málo se zlepšila letalita, vyléčen je jeden ze dvou pacientů. Poměr časných a pokročilých stadií se vyvíjí spíše nepříznivě, významně se nezlepšil ani staging.

ZN štítné žlázy (C73); n = 14 454

- relativní incidence: 5,6/9,5 nárůst o 71 %
- relativní mortalita: 0,7/0,5; pokles o 29 % !
- absolutní incidence: 632/1083; nárůst o 71 %
- absolutní mortalita: 95/92; pokles o 3 %
- letalita (M/I index): 0,15/0,08; pokles o 7 %
- podíl velmi časných stadií I: 277/749; 44/69 %; nárůst o 25 % !
- podíl pokročilých stadií III+IV: 119/173; 19/16 %; pokles o 3 %
- podíl neurčených stadií: 68/95; 11/9 %; pokles o 2 %

Komentář: Dramaticky se zvýšila relativní i absolutní incidence; mortalita však poklesla. Poklesla také letalita, která je příznivě nízká. Vyléčeno je 11 z 12 nemocných. Příznivě se vyvíjí zachyt časných stadií, více než dvě třetiny nemocných jsou zachyceny v stadiu I. Staging se mírně zhoršil.

Sarkomy**Sarkomy měkkých tkání (C49);****n = 4 210**

- relativní incidence: 2,2/2,3; nárůst o 5 %
- relativní mortalita: 0,9/0,9; beze změny
- absolutní incidence: 259/307; nárůst o 19 %
- absolutní mortalita: 110/141; nárůst o 28 %
- letalita (M/I index): 0,42/0,46; nárůst 4 %
- podíl velmi časných stadií I: 59/53; 23/17 %; pokles o 6 %
- podíl pokročilých stadií III+IV: 59/39; 23/13 %; pokles o 10 %
- podíl neurčených stadií: 99/190; 38/62 %; nárůst o 24 %

Komentář: Incidence těchto histopatologicky dosti heterogenních mezenchymálních a spíše vzácnějších nádorů roste zejména v absolutních hodnotách, kde významně narůstá i mortalita. Poněkud roste i letalita. Vyléčena je více než polovina nemocných. Poklesl podíl časných stadií. Zejména nepříznivý je však dramatický nárůst neurčených stadií až na zcela nepřijatelné necelé dvě třetiny případů. Dva ze tří nemocných tedy nemají řádně určené stadium onemocnění. Nepochybně je zapotřebí soustředit diagnostiku a léčbu sarkomů do několika kvalifikovaných center, protože současná disperze péče u máločetných případů obecně velmi ubírá na její kvalitě.

Neuroonkologie**ZN mozku (C71); n = 11 938**

- relativní incidence: 6,3/6,2; pokles o 2 %
- relativní mortalita: 4,6/4,7; nárůst o 2 %
- absolutní incidence: 760/841; nárůst o 11 %
- absolutní mortalita: 589/665; nárůst o 13 %
- letalita (M/I index): 0,78/0,79; nárůst o 1 %

Komentář: Pro ZN mozku nejsou stadia uváděna. Prognosticky významnější je nepochybně histologický typ. Absolutní incidence i mortalita narůstají, patrně se stárnutím populace, v relativních hodnotách se ovšem příliš nemění. Rovněž letalita se nemění a zůstává stále velmi vysoká. Vyléčen je pouze jeden z pěti nemocných.

Vzácné zhoubné nádory

Jde o velmi heterogenní skupinu nádorů s relativní incidencí pod 5 případů na 100 000 obyvatel. V ČR jsou tyto ZN diagnostikovány a léčeny velmi disperzně a teprve v posledních letech narůstá celoevropsky podporovaná snaha o jejich účelnou koncentraci, u nás tedy do dvou NOC v Brně pro Moravu a Slezsko a v Praze pro Čechy. Hodnocení výsledků zde nebylo dosud souborně zpracováno. Zatím jde o snahu soustředit je pro integrovanou onkologickou péči. Zlepšování péče o nemocné se vzácnými nádory je jistě organizačním úkolem i metodickou a kvalifikační výzvou pro další období.

Závěr

Požadavek konat podle principů medicíny založené na průkaznosti (evidence-based medicine) se nepochybně týká také multidisciplinární onkologie. Nežnamená jen odkazy na publikované zahraniční prameny. *Hic Rhodus, hic salta*, učí klasikové. Vlastní dobrou evidenci nádorů udržujeme už čtyři desetiletí a také ta nám musí být praktickým zdrojem poznatků, poučení a inspirací pro potřebné změny. Snad i tato inventura srovnávající stav výskytu, diagnostiky a léčby nejčastějších solidních nádorů dospělých, z dat před přijetím Národního onkologického programu a po letech jeho fungování, pomůže ukázat úspěchy, neúspěchy, rezervy a směr úsilí pro budoucí léta. Nástrojem pro zlepšení péče nejsou jen technologie a léky, ale také organizace. Tedy i NOP, případně jeho inovace. Protože univerzální onkolog neexistuje, nepochybně se různě onkologicky profilovaní specialisté budou věnovat takto nastíněné analýze podrobněji v okruhu diagnóz jejich zájmu a ze svých úhlů pohledu. Tato zpráva má upozornit, že máme použitelné datové zdroje a rovněž máme rezervy v jejich využívání. Nezbyvá, než pravidelnou analytiku a inventuru zavést do systému naší onkologické péče a dále ji vylepšovat.

*prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
Masarykův onkologický ústav, Brno*

Obsah | Contents

EDITORIAL

- Patnáct let Národního onkologického programu České republiky a jeho vliv na výsledky u solidních nádorů dospělých v přehledu a číslech** 3

PŘEHLEDY | REVIEWS

- Rehabilitácia pri rakovine prsníka** 14
Breast cancer rehabilitation
Líška D., Rutkowski S.

- Vznik a význam sekvenčních variant mikroRNA v kancerogenezi** 20
The development and significance of microRNA sequence variants in carcinogenesis
Pífková L., Veselá P., Slabý O.

- Zárodečné mutace v genech *RAD51C* a *RAD51D* a dědičná predispozice ke vzniku karcinomu ovaria** 26
Germline mutations in *RAD51C* and *RAD51D* and hereditary predisposition to ovarian cancer
Soukupová J., Lhotová K., Janatová M., Kleiblová P., Vočka M., Foretová L., Zikán M., Kleibl Z.

- Droplet digital PCR as a novel diagnostic tool** 33
Droplet digitálna PCR ako nový diagnostický nástroj
Vanova B., Malicherova B., Burjanivova T., Liskova A., Janikova K., Jasek K., Lasabova Z., Tatar M., Plank L.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Odkládání návštěvy lékaře při podezření na karcinom prsu u žen v České republice** 40
Patient delay in presenting symptoms of breast cancer in women in the Czech Republic
Černíková K. A., Klůzová Kráčmarová L., Pešoutová M., Tavel P.

- Pathological response and clinical outcomes in operable triple-negative breast cancer with cisplatin added to standard neoadjuvant chemotherapy** 49
Patologická odpoveď a klinické výsledky pri léčbě operabilního triple negativního karcinomu prsu cisplatinou přidanou k standardní neoadjuvantní chemoterapii
Georgy J.T., Singh A., John A.O., Joel A., Andrews A.G., Thumaty D.B., Rebekah G., Sigamani E., Chandramohan J., Manipadam M.T., Cherian A.J., Abraham D.T., Paul M.J., Balakrishnan R., Backianathan S., Chacko R.T.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Post-treatment persistent alpha-fetoprotein elevation in a patient with testicular cancer** 56
Pretrvávajúca elevácia alfa-fetoproteínu u pacienta po liečbe nádoru semenníka
Fedorkova L., Ondrus D.

- Pembrolizumab v 1. linii terapie generalizovaného spinocelulárního karcinomu jícnu** 59
Pembrolizumab as a first-line therapy in spinocellular esophageal cancer
Křížová L., Charvát F., Petruželka L.

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.



IOCZ2002523-01 | datum schválení: 6. 5. 2020.

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

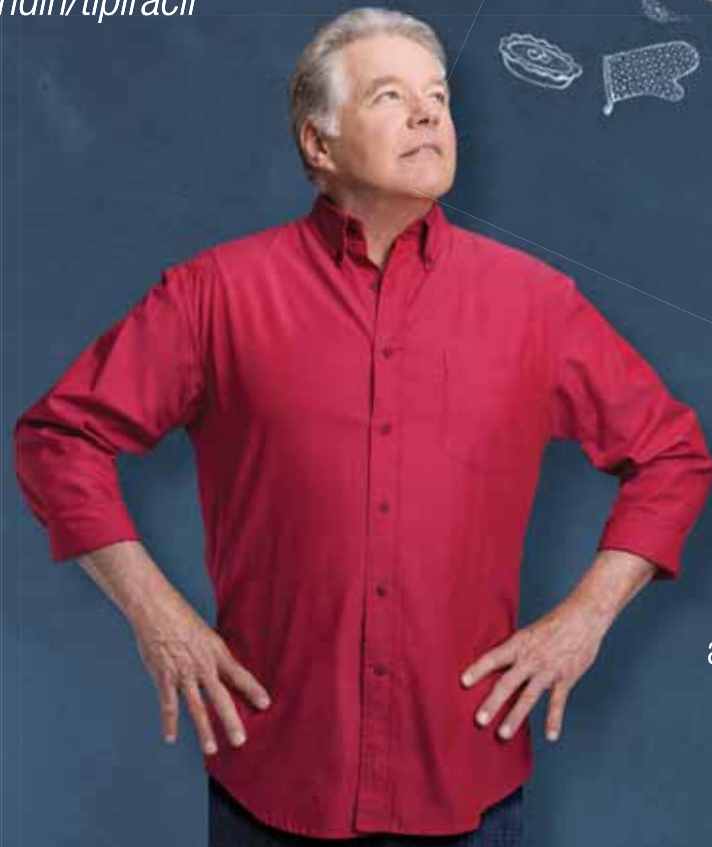
Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | tel.: 221 016 111 | e-mail: bms.czech@bms.com | www.b-ms.cz

Skvamocelulární karcinóm rekta u mladej ženy Squamous cell rectal cancer in a young woman Novisedláková M., Danihel ml. L., Oravský M., Kukučka M., Schnorrer M.	62
Four years of low dose enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer Léčba kastročně rezistentního karcinomu prostaty enzalutamidem trvající 4 roky Natchagande G., Vinh-Hung V.	69
Selhání adjuvantní léčby maligního melanomu – a co dál? Failure of adjuvant treatment for malignant melanoma – what next? Žižan M., Dvořák P., Hoffmann P., Kopecký J.	73
AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU REPORTS FROM THE LITERATURE	78
RŮZNÉ VARIOUS	
Král Z, Adam Z et al. Histiocytární neoplazie a další vybrané velmi vzácné krevní nemoci. Grada 2020, 293 str. ISBN 978-80-271-1250-0.	80
PERSONALIA PERSONAL NEWS	
Zemřela Mgr. Jana Drexlerová	81

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®

SLOŽENÍ:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum), Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE**:** V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální juncture, 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. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno 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**:** Utlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita:** antiemetika. Léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/ nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin:** Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance 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 mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater:** přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie:** doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky:** laktosa. **INTERAKCE**:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA*. TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ**:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE**:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE**:** může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**:** Velmi časté: Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgezie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, 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, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepeš **, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfátemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxická, dysestázie, hyperestézie, hypostézie, synkopa, parestézie, pocit pálení, letargie, závratě, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypotenze, zrudnutí, 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, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukníkový polyp, krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubů, říhání, flatulence, zácpa z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, nefekční cystitida, porucha mikce, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změně tělesné teploty, xeróza, diskomfort **, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Post-marketingové zkušenosti:** hlášené případy intersticiálního plícního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI**:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ**:** Nevžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ**:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 12/2020. 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.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2118/15, 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 změny v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

Rehabilitácia pri rakovine prsníka

Breast cancer rehabilitation

Líška D.¹, Rutkowski S.²

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

² Department of Physical Education and Physiotherapy, Opole University of Technology, Opole, Poland

Súhrn

Rakovina prsníka je najčastejšou malignitou u žien. Diagnostikovanie rakoviny prsníka je spojené s ovplyvnením fyzickej aktivity a behaviorálneho správania pacientiek. Jedným z hlavných cieľov rehabilitácie je ovplyvnenie kvality života a návrat k bežnému životu. Medzi najčastejšie aplikované terapie rehabilitácie patrí cvičenie, manuálne techniky na ovplyvnenie bolesti, a tiež fyzikálna liečba. Dôležitý benefit cvičenia a pohybovej aktivity sa uplatňuje v prevencii vzniku rakoviny prsníka. Nedostatok pohybovej aktivity vedie k zvýšeniu rizika vzniku rakoviny prsníka. Rehabilitácia pri rakovine prsníka zahŕňa tri časti, a to predoperačnú časť, perioperačnú časť a postoperačnú časť. Medzi základne typy cvičenia v liečbe patrí silové cvičenie a aeróbne cvičenie. Pre zlepšenie bolesti u pacientiek je možné využiť rôzne rehabilitačné metódy. Rehabilitácia je spojená so zlepšením rozsahu pohyblivosti v jednotlivých kĺboch. Signifikantné zmeny po rehabilitácii sú zaznamenané tiež v zlepšení kvality života a únavy u pacientiek s rakovinou prsníka.

Kľúčové slová

rakovina prsníka – rehabilitácia – cvičenie – myofasciálne uvoľnenie – kvalita života

Summary

Breast cancer remains the most common cancer among women. Physical activity is crucial for the prevention of the disease. The diagnosis of breast cancer, the process of the disease and its treatment significantly reduces the level of physical activity, well-being and quality of life. The most widely used rehabilitation therapies include physical exercise, manual techniques for pain relief and physical therapy. One of the main goals of rehabilitation involves improving the quality of life. Rehabilitation for breast cancer includes three parts: preoperative, perioperative and postoperative parts. The main kinds of exercise include strength and aerobic training. An important element of comprehensive rehabilitation is focusing on the increase in the range of movement in the shoulder on the operated side. The literature also indicates an improvement in the quality of life and fatigue in rehabilitation of breast cancer patients.

Key words

breast cancer – rehabilitation – exercise – myofascial release – quality of life

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

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

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

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



Mgr. Dávid Líška

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

Obdržané/Submitted: 27. 7. 2020

Prijaté/Accepted: 18. 8. 2020

doi: 10.48095/ccko202114

Úvod

Rakovina prsníka je najčastejšou malignitou u žien [1]. V závislosti od štádia a charakteristík rakoviny prsníka môže liečba zahŕňať chirurgickú intervenciu, rádioterapiu, chemoterapiu alebo hormonálnu terapiu [2]. S pokrokom v skriningu a liečbe sa päťročné prežívanie pacientov diagnostikovaných pri včasnom štádiu rakoviny zvýšilo. Koncept rehabilitácie pri rakovine prsníka získava stále väčšie uznanie. Pacienti po rakovine prsníka sa musia vyrovnávať s dôsledkami ochorenia a lekárskeho ošetrovania [3]. Po diagnostikovaní a liečbe sa môžu vyskytnúť lokálne problémy ako je bolesť, lymfedém a dysfunkcia ramien a systémové problémy, ako je neuropatia, hormonálna porucha a psychické problémy. U pacientov môže byť potrebná ďalšia liečba zlepšujúca stav pacientov. Tieto pretrvávajúce problémy, ktorým čelia pacienti, zvyšujú potrebu rehabilitácie. Niekoľko štúdií ukázalo, že rehabilitácia môže zmierniť vedľajšie účinky po liečbe, udržať kvalitu života a zlepšiť prežitie. Informácie o používaní rehabilitačných možností u pacientov s rakovinou prsníka však zostávajú nedostatočné. Rehabilitačnú liečbu vykonávajú fyzioterapeuti a lekári fyzikálnej, balneologickej a liečebnej rehabilitácie.

Zvýšené riziko rakoviny prsníka je u žien, u ktorých je prítomná obezita, majú nedostatok pohybovej aktivity a vyššiu konzumáciu alkoholu. Zvýšené riziko je aj u žien, ktoré sú vystavené chronickému stresu [4]. Významnú úlohu zohráva tiež genetika. Najznámejšia asociácia je s génmi *BRCA1* a *BRCA2* [5–7], známe sú aj ďalšie asociácie, ako mutácie v génoch *TP53*, *STK11*, *CDH1*, *PTEN*, *PALB2*, *NF1* a *CHEK2* [8–11]. Dôležitú úlohu pri vzniku tiež zohráva neadekvátna metylácia DNA [12].

Diagnostikovanie rakoviny prsníka je spojené s ovplyvnením fyzickej aktivity a behaviorálneho správania pacientiek. Jedným z hlavných cieľov rehabilitácie je ovplyvnenie kvality života [13]. Rehabilitácia pri rakovine prsníka zlepšuje výsledky pacientov, no napriek tomu nie je dostatočne aplikovaná [14]. Medzi najčastejšie aplikované terapie rehabilitácie patrí cvičenie, manuálne techniky na ovplyvnenie bolesti,

a tiež fyzikálna liečba. Cvičenie sa aplikuje individuálne, skupinovo a v ojedinelých prípadoch je možné využiť aj telerehabilitáciu [15–18].

Benefit pravidelnej fyzickej aktivity je širokospektrálny [19]. Nedostatok pohybovej aktivity vedie k zvýšeniu rizika jednotlivých ochorení [20]. Niekoľko epidemiologických štúdií preukázalo inverznú asociáciu medzi vznikom rakoviny prsníka a úrovňou fyzickej aktivity. Takáto asociácia bola objavená v štúdií od McTiernan et al [21] u žien po menopauze ($n = 75\,171$). Ženy, u ktorých bola zaznamenaná vyššia pohybová aktivita, najmenej 3× týždenne, mali znížené riziko rakoviny prsníka o 14 % v porovnaní so ženami, ktoré nemali vysokú úroveň pohybovej aktivity. Eliassen et al [22] vykonali väčšiu prospektívnu štúdiu u 95 396 postmenopauzálnych žien s 4 782 invazívnymi prípadmi rakoviny prsníka. Priemerná doba sledovania bola 20 rokov. V porovnaní so ženami, ktoré mali nízku pohybovú aktivitu, mali ženy s vyššou pohybovou aktivitou nižšie riziko rakoviny prsníka o 15 %.

Benefit cvičenia v prevencii, v liečbe a po liečbe je pleiotropný. Cvičenie vedie k zvýšeniu maximálnej spotreby kyslíka, zvýšeniu funkčnej kapacity pľúc, zvýšeniu svalovej sily, k optimalizácii pomeru svalovej a tukovej hmoty, k zlepšeniu kardiovaskulárnych rizikových faktorov, a tiež k zlepšeniu zdravia kostí [23–25].

Vyšetrenie z pohľadu rehabilitácie

Dôležitú časť rehabilitácie predstavuje vstupné vyšetrenie. Vyšetrenie je dôležité aplikovať aj v predoperačnom štádiu a následne na kontrolu zlepšenia stavu pacienta. Predoperačné vyšetrenie zahŕňa nasledujúce základné testy [6]:

1. vyšetrenie držania tela, kyfózy, skoliózy, protrakcie ramien;
2. zmeranie obvodu obidvoch ramien okolo axilly bilaterálne;
3. zmeranie obvodu predlaktia 5 cm pod a 10 cm nad olecranom bilaterálne;
4. rozsah pohybu ramien pomocou goniometra;
5. zmeranie telesnej hmotnosti a vypočítanie indexu telesnej hmotnosti;
6. posúdenie kompozície tela;
7. posúdenie úrovne pohybovej aktivity pacienta;

8. zhodnotenie fyzickej zdatnosti pacienta;

9. 6-min test chôdze;

10. chair stand test;

11. testovanie sily úchopu.

Pri zisťovaní funkčnej zdatnosti pacienta je dôležité zohľadniť úroveň pohybovej aktivity v domácom prostredí a je dôležité určiť preferovaný typ pohybu.

Druh cvičenia: napr. chôdza, bicyklovanie, plávanie, joga, pilates, nordic walking, domáce práce, práca v záhrade a pod.

Trvanie: trvanie pohybovej aktivity každý deň.

Frekvencia: pohybová aktivita počas týždňa.

Intenzita cvičenia: ľahké, mierne alebo intenzívne cvičenie.

Pooperačná rehabilitácia

Prvá línia liečby na prevenciu pooperačných komplikácií zahŕňa plánovanú mobilizáciu prostredníctvom fyzickej aktivity. Po operácii sa môžu objaviť komplikácie ako bolesť, seróm, hematóm, infekcia, únava pacienta, obmedzenie rozsahu pohyblivosti pacienta, obmedzená mobilita, arthralgia, myalgia, lymfedém. Dôležité je u pacientov začať mobilizáciu, čo najskôr s minimálnou intenzitou chôdze 10 min 2× denne. Rehabilitáciu je dôležité doplniť o dychové cvičenia zamerané na zlepšenie funkcie inšpiračných svalov, a tiež na relaxáciu pacienta [27]. De Groef et al hodnotili účinnosť pooperačnej rehabilitácie u pacientiek po operácii pri rakovine prsníka. Do analýzy bolo zahrnutých celkovo 18 štúdií. Postoperačná rehabilitácia bola spojená so zlepšením rozsahu pohyblivosti v ramennom kĺbe. Benefit postoperačnej rehabilitácie bol zaznamenaný aj pri zlepšení bolesti. Zlepšenie po aplikácii rehabilitácie zaznamenali aj Yamamoto et al [28]. Zlepšenie nastalo v rozsahu pohyblivosti do flexie (z 110 na 155), abdukcie (z 70 na 110) a extrarotácie (z 69 na 85). Skorá funkčná rehabilitácia zastáva významnú časť v rekonvalescencii pacientiek. Testa et al [29] porovnávali benefit skorej rehabilitácie s kontrolnou skupinou pacientiek, ktoré ju neabsolvovali. Súbor tvorilo 70 pa-

cientiek po radikálnej alebo segmentálnej maskektómii s axilárnou disekciou. U pacientiek, ktoré absolvovali skorú rehabilitáciu bolo zaznamenané zvýšenie kvality života, rozsahu pohybu a bolesti oproti kontrolnej skupine.

Príklady cvičenia po operácii

1. Hlboké dychové cvičenia – hlboký nádych a výdych nosom. Pri ďalších opakovaniach je možné spojiť aj s pohybom rúk [30].
2. Cvičenie v ramennom kĺbe – cvičenie je nutné prevádzať do všetkých smerov – flexie, extenzie, elevácie, abdukcie, addukcie, intra a extrarotácie.
3. Cvičenie v lakťovom kĺbe a zápästiach – cvičenie je nutné prevádzať do všetkých smerov – flexie, extenzie, rotácie.
4. Cvičenie v stoj - výpony na špičkách, ľahké podpory, ľahké výpady.
5. Cvičenie v ľahu – mostík, generalizované cvičenia na zlepšenie všeobecnej kondície.
6. Cvičenie je dôležité dopĺňať aj o izometrické kontrakcie jednotlivých svalov [31].
7. Pri cvičení je možné využiť pomôcky ako theraband alebo overball.

Typy cvičenia

Rezistované alebo silové cvičenie je fyzické cvičenie využívajúce odpor k stimulácii svalovej kontrakcie. Silové cvičenie vedie tiež k zlepšeniu pohyblivosti kĺbov a zvýšeniu sily svalov, šliach a väzov. Pri rezistovanom cvičení je dôležité udržať pomalý kontrolovaný pohyb. Pri rezistovanom cvičení je možné zvyšovať záťaž vzhľadom na zdravotný stav pacienta. Silové cvičenie zložené z koncentrickej a excentrickej svalovej kontrakcie je bezpečný, jednoduchý a účinný zásah na vyvolanie svalovej hypertrofie a zvýšenie svalovej sily [18]. Potenciálnu terapiu javí aj u starších pacientov. Silové cvičenie vedie k stimulácii syntézy bielkovín vo svaloch podporením funkcie satelitných buniek. Cvičenie vedie k zvýšeniu prierezu buniek a následnej optickej svalovej hypertrofii.

Aeróbne cvičenie

Tento druh pohybovej aktivity patrí medzi najčastejšie. Pri aeróbnom tréningu sa cvičí v miernej intenzite záťaže.

Je známe, že aeróbne cvičenie indukuje zvýšenie mitochondrií kostrového svalstva. Svalové mitochondriálne bunky sú schopné adaptácie na aeróbnny tréning. Medzi základné formy aeróbného tréningu patrí chôdza [28], plávanie, jazda na bicykli alebo nordic walking [29]. Postoperačne je dôležité začať miernou chôdzou [32–34] a následne zvyšovať záťaž. Medzi vhodné pohybové aktivity u pacientiek patrí tiež cvičenie vo vode [35]. Pri dostatočnom zlepšení stavu môžu nasledovať aj cvičenia intervaleového charakteru.

Rehabilitačné metodiky

Pre zlepšenie zdravotného stavu pacientov je možné využiť rôzne formy cvičení. Tieto metodické cvičenia sú najčastejšie aplikované na zlepšenie držania tela a zlepšenie bolesti u pacientov. Medzi najčastejšie používané patrí joga a pilates. Medzi ďalšie metodiky na zlepšenie problémov muskuloskeletálneho aparátu je možné využiť aj ďalšie rehabilitačné metodiky ako dynamická neuromuskulárna stabilizácia, Mckenzie koncept, SM systém, Kaltenborn, akrálna koaktivačná terapia a pod.

Efektivita rehabilitácie pri liečbe

Aplikácia rádioterapie pri rakovine prsníka je spojená so zlepšením výsledkov a celkovej mortality. Aplikácia je spojená s vedľajšími účinkami, ako je únava. Potenciálny benefit predstavuje rehabilitácia. Benefit cvičení pri liečbe rakoviny prsníka počas rádioterapie testovali Lipsett et al [36]. Do meta-analýzy bolo zahrnutých 9 randomizovaných štúdií s 738 pacientkami. Aeróbne a silové cvičenie bolo spojené so zlepšením únavy u pacientov v porovnaní s kontrolnou skupinou (SMD –0,46; 95% CI –0,79 až –0,14).

Významnú časť rehabilitácie predstavuje cvičenie pod dohľadom. Takýto typ cvičenia testovali Meneses Echávez et al [37]. Do analýzy bolo zahrnutých 9 štúdií s 1 156 pacientkami. Aeróbne cvičenie pod dohľadom bolo spojené so zlepšením únavy u pacientiek v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá necvičila (SMD –0,51; 95% CI –0,81 až –0,21). Rovnaký benefit bol zaznamenaný aj pri silovom tréningu.

Benefit cvičenia u pacientiek v druhom štádiu rakoviny prsníka testovali Sing et al [38]. Do analýzy boli zahrnuté randomizované štúdie. Cvičenie nebolo spojené so zvýšeným rizikom nežiadúcich účinkov v porovnaní s bežnou liečbou (RD < 0,01; 95% CI –0,01 až 0,01; p = 0,38). Cvičenie viedlo k zlepšeniu kvality života, kardiovaskulárnych funkcií, svalovej sily a úzkosti v porovnaní s bežnou liečbou (SD 0,17–0,77; p < 0,05).

Účinnosť rehabilitácie po prekonaní rakoviny prsníka testovali aj Olsson Möller et al [39]. Najväčší efekt bol nájdený pri cvičení. Benefit rehabilitácie bol zaznamenaný pri zlepšení mobility ramenného kĺbu, lymfedému, bolesti, únavy a kvality života pacientiek. Benefit jogy bol zaznamenaný pri zlepšení kvality života pacientiek, úzkosti, depresie, spánkových problémov, únavy a gastrointestinálnych symptómoch. Benefit komplementárnej terapie bol zaznamenaný pri zlepšení nechutenstva, úzkosti a bolesti.

Efektivitu cvičenia testovali aj Gebruers et al [40]. Do analýzy boli zahrnuté randomizované štúdie, ktoré hodnotili benefit rezistovaných cvičení, aeróbných, alebo kombináciu oboch. Všetky typy cvičenia boli spojené so zlepšením fyzickej výkonnosti, znížením celkovej únavy pacientov a zlepšením kvality života.

Benefit intervalového tréningu u pacientiek s rakovinou prsníka testovali Schultz et al [41]. Súbor tvorilo 26 pacientiek, ktoré boli randomizované rozdelené na skupinu, ktorá cvičila intervalový tréning a posilňovacie cvičenia (n = 15) a kontrolnú skupinu (n = 11). V intervenčnej skupine bolo zaznamenané zlepšenie výkonnosti (VO_{2peak} 12,0 ± 13,0 %) a sily (MD 25,9 ± 11,2 %). Signifikantné zlepšenie nastalo tiež v zlepšení kvality života pacientiek oproti kontrolnej skupine.

Ďalšie cvičenie s potenciálnym benefitom predstavuje pilates. Pilates predstavuje súbor cvičení zameraných na zlepšenie funkčnej sily a aj aeróbnej kapacity [42]. Benefit pilatesu v liečbe rakoviny prsníka testovali Espíndula et al [43]. Do analýzy zahrnuli päť štúdií. Pravidelné cvičenie pilatesu bolo asociované s lepšími výsledkami pre pacientov v porovnaní s pacientkami, ktoré necvičili alebo

absolvovali cvičenie doma. Zlepšenie u pacientiek nastalo v bolesti, v únave a v rozsahu pohyblivosti v ramennom kĺbe.

Lymfedém

Pri terapii lymfedému je dôležitá pohybová aktivita [44,45]. Sekundárny lymfedém je jedným z najčastejších sprievodných javov rakoviny samotnej alebo jej liečby [46]. Lymfedém vzniká v dôsledku akumulácie tekutiny v intersticiálnom tkanive v dôsledku poškodenia lymfatického systému indukovaného chirurgickým zákrokom, ožarovaním, alebo nádorom. Sekundárny lymfedém vedie k strate funkčných schopností, kozmetickým deformáciám, fyzickému nepohodliu a tiež psychickým ťažkostiam. Často využívanou terapiou pri liečbe je manuálna lymfodrenáž [47]. Melgaard [48] testoval benefit komplexnej terapie opuchu s bandážou alebo s použitím kineziotejp namiesto bandáže. U pacientov, u ktorých bol aplikovaný kineziotejp boli zaznamenané lepšie výsledky s porovnaním s pacientkami, ktoré mali bandáž.

Kombináciu manuálnej lymfodrenáže s cvičením po radikálnej mastektómii testovali Zhang et al [49]. Súbor tvorilo 500 pacientiek, ktoré podstúpili iba cvičenie a 500 pacientiek, ktoré cvičili a absolvovali ešte lymfodrenáž. U pacientiek, ktoré absolvovali aj lymfodrenáž bolo zaznamenané zlepšenie abdukcie, obvodu ramena a kontúry jazy.

Účinnosť viacerých typov cvičenia testovali Bauman et al [50]. Do analýzy bolo zahrnutých 11 randomizovaných štúdií so 458 pacientkami s rakovinou prsníka. Pacientky absolvovali typy cvičenia ako plávanie, cvičenie vo vode, rezistované cvičenia, joga a aeróbne cvičenie. V štyroch štúdiách bolo zaznamenané zlepšenie objemu lymfedému a v siedmich zlepšenie subjektívnych symptómov pacientiek. K podobným záverom dospela aj analýza od Panchik et al [51] a štúdia od Dos Santos et al [52]. Kombináciu fyzioterapie a lymfodrenáže testovali Cho et al [53]. Súbor tvorilo 41 pacientiek, ktoré boli randomizované rozdelené na skupinu, ktorá absolvovala fyzioterapiu, a skupinu, ktorá absolvovala fyzioterapiu a manuálnu lymfodrenáž.

Signifikantné zlepšenie v kvalite života, v sile flexorov ramena, DASH skóre, a bolesti ($p < 0,05$) nastalo v oboch skupinách. Obvod ramena a bolesť bola lepšia v skupine, ktorá dostala aj manuálnu lymfodrenáž ($p < 0,05$). Nižší výskyt lymfedému bol pozorovaný v skupine, ktorá dostala aj manuálnu lymfodrenáž.

Bezpečnosť rezistovaného cvičenia pri liečbe bola kontroverzná. Jeho bezpečnosť a účinnosť overovala Nelson [54]. Zahrnutých bolo 6 randomizovaných štúdií s 805 pacientkami. U pacientiek bolo zaznamenané zlepšenie svalovej sily bez toho, aby to viedlo ku vyššej prevalencii sekundárneho lymfedému. Bezpečnosť použitia rezistovaného cvičenia u pacientiek s rakovinou prsníka potvrdila aj štúdia od Luz et al [55].

Myofasciálne techniky v liečbe

Bolesť je častým symptómom u žien s rakovinou prsníka. Bolesť sa môže vyskytovať v dôsledku chirurgického poškodenia senzorických nervov alebo ako komplikácia rádioterapie alebo chemoterapie. So zvýšenou prevalenciou bolesti môže súvisieť aj znížený rozsah pohybu a mobilita u pacientiek s rakovinou prsníka. Tieto dysfunkcie hornej končatiny majú negatívny vplyv na kvalitu života pacientiek. V posledných rokoch sa znalosti o bolesti po liečbe rakoviny prsníka zvýšili. Zdroj bolesti u týchto žien tiež môžeme označiť aj ako myofasciálny. Medzi techniky myofasciálneho uvoľnenia patria rôzne formy mobilizácie mäkkých tkanív. Cieľom štúdie od Castro-Martín et al [56] bolo otestovať efektivitu myofasciálnych techník v porovnaní s falošnou elektroterapiou na bolesť, rozsah pohybu cervikálnej chrbtice a ramena. Aplikácia myofasciálnych techník bola spojená so zlepšením rozsahu pohyblivosti vo flexii ($p < 0,001$), abdukcii ($p < 0,001$), extrarotácii ($p = 0,004$) a intrarotácii ($p = 0,001$). Zlepšenie pohyblivosti nastalo aj v rotácii krčnej chrbtice ($p = 0,022$) a lateroflexii krčnej chrbtice ($p = 0,038$). Zlepšenie nastalo aj v bolestivosti ramena ($p = 0,031$), ale nie krčnej chrbtice ($p = 0,332$) v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Benefit myofasciálnych techník u pacientov s bolesťou po rakovine prsníka testovali aj Groef et al [27]. Súbor tvorilo

50 pacientov s perzistentnou bolesťou. Všetci pacienti podstúpili rehabilitáciu, zatiaľ čo v intervenčnej skupine dostávali 12x terapiu myofasciálnymi technikami. Pacienti v intervenčnej skupine zaznamenali zlepšenie podľa 10-bodovej vizuálnej analógovej škály v porovnaní s kontrolnou skupinou (vizuálna analógová škála bolesti –44/100 vs. –24/100; $p = 0,046$). Serra-Añó et al [57] testovali efektivitu myofasciálnych techník v porovnaní s falošnými manuálnymi technikami. Terapie boli aplikované po dobu štyroch týždňov. U pacientiek v skupine myofasciálnych techník nastalo signifikantné zlepšenie bolesti ($p < 0,05$) a rozsahu pohyblivosti ($p < 0,05$). Zlepšenie nastalo tiež v kvalite života u pacientiek ($p < 0,05$).

Pri liečbe bolesti je možné využiť aj iné formy manuálnych techník. Zick et al [58] testovali účinnosť akupresúry na zníženie bolesti u pacientiek s perzistentnou únavou po prekonaní rakoviny prsníka. Pacientky boli randomizované rozdelené na tri skupiny. Prvá mala akupresúru ($n = 94$), druhá stimulujúcu akupresúru ($n = 90$) a tretia klasickú liečbu ($n = 86$). Po 6 týždňoch terapie dosiahlo normálnu úroveň únavy 66,2 % (49 z 74) v skupine akupresúry, 60,9 % (42 z 70) v skupine stimulujúcej akupresúry a 31,3 % (26 z 84) v skupine tradičnej liečby. Po 10 týždňoch 56,3 % (40 z 71) v skupine akupresúry, 60,9 % (42 z 69) v skupine stimulujúcej akupresúry a 30,1 % (25 z 83) v kontrolnej skupine. Signifikantný benefit bol zaznamenaný aj v skupine akupresúry pri zlepšení kvality spánku oproti skupine stimulujúcej akupresúry a klasickej liečby. Benefit fyzioterapie a cvičenia testovali aj Rangel et al [59]. Súbor tvorilo 94 žien po prekonaní rakoviny prsníka. U tých žien, ktoré podstúpili fyzioterapiu a cvičenie boli zaznamenané signifikantne nižšie problémy s pohybovým aparátom ($p < 0,05$).

Návrat do práce

Počet ľudí, ktorí prežijú rakovinu v dôsledku neustáleho zlepšovania stratégií a včasného odhalenia rakoviny stúpa. Keďže populácia vo väčšine krajín starne a prežitie rakoviny je predĺžené, očakáva sa, že výskyt pacientov, ktorí prežili rako-

vinu, sa v budúcnosti ďalej zvýši. Mnoho pacientkam po prekonaní rakoviny prsníka sa darí dobre, hoci značná časť pacientiek naďalej pociťuje fyzické, emocionálne a sociálne problémy, ako sú únava, bolesť, kognitívne deficit, úzkosť a depresia, ktoré sa môžu stať chronickými. Tieto dlhodobé symptómy môžu spôsobiť poruchy, ktoré zhoršujú sociálne fungovanie, vrátane získania alebo udržania zamestnania. Návrat do práce je dôležitý pre samotných pacientov s rakovinou aj pre spoločnosť. Z hľadiska spoločnosti je ekonomicky nevyhnutné povzbudzovať pacientov k návratu do práce, kedykoľvek je to možné. Z individuálneho hľadiska je zamestnanie dôležitou súčasťou kvality života. Zamestnanie je neoceniteľné, pretože môže poskytnúť zmysel života pre pacienta, dôstojnosť a príjem, čo ľuďom umožňuje podporovať seba a svoje rodiny. Existujú presvedčivé dôkazy o tom, že dobrá práca je prospešná pre telesné aj duševné zdravie, zatiaľ čo nezamestnanosť a dlhodobá práceneschopnosť majú škodlivý vplyv. Platí to aj pre pacientov s rakovinou, ktorí považujú návrat do práce za veľmi dôležitý, pretože sa to považuje za jeden z faktorov úplného uzdravenia. Okrem toho návrat do práce môže zlepšiť kvalitu života pacientov s rakovinou a môže mať pozitívny vplyv na sebaúctu a spoločenské alebo rodinné úlohy [60]. Potenciálnu možnosť rýchlejšieho návratu predstavuje ergoterapia. Benefit ergoterapie pri liečbe rakoviny prsníka testovali Petrusevicene et al [61]. U pacientiek, ktoré absolvovali ergoterapiu bolo zaznamenané zlepšenie kvality života, funkčné postavenie v spoločnosti, fyzické, emocionálne a kognitívne vnímanie, insomnia v porovnaní s kontrolnou skupinou ($p < 0,05$). Benefit multidisciplinárneho prístupu zloženého z rekondície, psychosociálnej edukácie testovali Leclerc et al [62]. Zaznamenané bolo zlepšenie kvality života, funkčného statusu, emocionálneho, fyzického, kognitívneho stavu a sociálnej interakcie. Efekt ergoterapie u žien s rakovinou prsníka testovali aj Sahin et al [63]. U žien, ktoré absolvovali ergoterapiu po rakovine prsníka bolo zaznamenané zlepšenie kvality života, depresie a únavy ($p < 0,01$).

Záver

Rehabilitácia predstavuje významnú časť v predoperačnej, perioperačnej a postoperačnej fáze u žien s rakovinou prsníka. Rehabilitácia vedie k zvýšeniu kvality života a funkčného stavu pacienta. Významnú časť rehabilitácie zahŕňa terapia bolesti u pacientiek s rakovinou prsníka.

Literatúra

1. Kapila AK, Hamdi M, Patel A. Clinicians should actively promote exercise in survivors of breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(5): e747–e749. doi: 10.1016/j.clbc.2018.06.008.
2. Volaklis KA, Halle M, Tokmakidis SP. Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125(11–12): 297–301. doi: 10.1007/s00508-013-0365-8.
3. Musilová V, Vyhliďal T. Vliv onkologického onemocnění na taktilní systém dětí. *Rehabil Fyz Lék* 2020; 27(1): 3–8.
4. Bencko V, Appelman C. Chronický stres jako rizikový faktor výskytu a progresu rakoviny? *Prakt Lék* 2019; 99(1): 18–20.
5. Holánek M, Bílek O, Nenutil R et al. Effectiveness of neoadjuvant therapy with platinum-based agents for patients with BRCA1 and BRCA2 Germline mutations – a retrospective analysis of breast cancer patients treated at MMCI Brno. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 2S31–2S35. doi: 10.14735/amko2019S31.
6. Machackova E, Claes KB, Mikova M et al. Twenty years of BRCA1 and BRCA2 molecular analysis at MMCI-current developments for the classification of variants. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 2S51–2S71. doi: 10.14735/amko2019S51.
7. Palácová M. Breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers – do we treat it differently? Focus on systemic therapy for BRCA1/2 associated breast cancer. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 2S24–2S30. doi: 10.14735/amko2019S24.
8. Čopáková L. Chyby a omyly v onkogenetike karcinómu prsníka a platné indikačné kritériá. *Zdr Listy* 2019; 7(1): 28–32.
9. Foretová L, Navrátilová M, Svoboda M et al. Recommendations for preventive care for women with rare genetic cause of breast and ovarian cancer. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 2S6–2S13. doi: 10.14735/amko2019S6.
10. Ghafouri-Fard S, Dianatpour A, Faramarzi S. Meta-analysis of BRCA1 polymorphisms and breast cancer susceptibility. *Klin Onkol* 2018; 31(5): 330–338. doi: 10.14735/amko2018S30.
11. Kleiblová P, Stolařová L, Křížová K et al. Germline CHEK2 gene mutations in hereditary breast cancer predisposition -mutation types and their biological and clinical relevance. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 2S36–2S50. doi: 10.14735/amko2019S36.
12. Holčáková J. Vliv metylace DNA na vznik nádorových onemocnění. *Klin Onkol* 2018; 31(2): 41–45. doi: 10.14735/amko2018S41.
13. Šupínová M, Janiczeková E, Kurčíková E. Hodnotenie kvality života pacientov v terminálnom štádiu ochorenia a ich príbuzných. *Zdr Listy* 2019; 7(2): 74–80.
14. Lin Y-H, Pan P-J. The use of rehabilitation among patients with breast cancer: a retrospective longitudinal cohort study. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 282. doi: 10.1186/1472-6963-12-282.
15. Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C et al. Telehealth system: a randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. *Cancer* 2016; 122(20): 3166–3174. doi: 10.1002/cncr.30172.

16. Hamouzová D, Srbová J, Navrátil V. Využití telerehabilitace jako doplněk k běžné rehabilitační péči. *Prakt Lék* 2018; 98(6): 266–269.
17. Urban M, Kádě O, Pavlík V et al. Telemedicina v léčbě obezity. *MMSL* 2020; 89(2): 74–79. doi: 10.31482/mmsl.2020.007.
18. Vosečková A, Truhlářová Z. Vliv pohybové aktivity na vybrané saluprotektivní faktory v procesech zdravotní nemoci. *MMSL* 2018; 87(4): 148–157.
19. Lašák P, Pavlík V, Fajfrová J et al. Pravidelná pohybová aktivita v armádě České republiky. *MMSL* 2018; 87(3): 126–133.
20. Sigmund E, Baďura P, Sigmundová D et al. Nadváha a obezita dětí ve vztahu k pohybové aktivitě a nadměrné tělesné hmotnosti jejich rodičů. *Prakt Lék* 2020; 100(2): 83–87.
21. McTiernan A, Kooperberg C, White E et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003; 290(10): 1331–1336. doi: 10.1001/jama.290.10.1331.
22. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B et al. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2010; 170(19): 1758–1764. doi: 10.1001/archinternmed.2010.363.
23. 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.
24. Kirkham AA, Bland KA, Sayyari S et al. Clinically relevant physical benefits of exercise interventions in breast cancer survivors. *Curr Oncol Rep* 2016; 18(2): 12. doi: 10.1007/s11912-015-0496-3.
25. 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.
26. Campbell KL, Pusic AL, Zucker DS et al. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: function. *Cancer* 2012; 118 (8 Suppl): 2300–2311. doi: 10.1002/cncr.27464.
27. De Groef A, Van Kampen M, Vervloesem N et al. Effect of myofascial techniques for treatment of persistent arm pain after breast cancer treatment: randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2018; 32(4): 451–461. doi: 10.1177/0269215517730863.
28. Yamamoto D, Sinko S, Suga T et al. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43(12): 1458–1460.
29. Testa A, Iannace C, Di Libero L. Strengths of early physical rehabilitation programs in surgical breast cancer patients: results of a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014; 50(3): 275–284.
30. Celko J, Guth A, MaSan J et al. Účinky pomalého bránicového dýchania. *Rehabilitácia* 2019; 56(4): 275–287.
31. Wilson DJ. Exercise for the patient after breast cancer surgery. *Semin Oncol Nurs* 2017; 33(1): 98–105. doi: 10.1016/j.soncn.2016.11.010.
32. Novák J. Význam chůze jako nejpřirozenější pohybové aktivity v životním stylu člověka. *Prakt Lék* 2018; 98(4): 158–165.
33. Podšbradská R, Baniariová K, Pekník O et al. Využití chůze jako pohybové intervence v praxi. *Rehabilitácia* 2019; 56(3): 222–229.
34. Vařeka I, Janura M, Vařeková R. Kineziologie chůze. *Rehabil Fyz Lék* 2018; 25(2): 81–86.
35. Gúth A. Hydrokinezioterapia kedysi a dnes. *Rehabilitácia* 2018; 55(1): 2.
36. Lipsett A, Barrett S, Haruna F et al. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: a systematic review and

- meta-analysis. *Breast Edinb Scotl* 2017; 32: 144–155. doi: 10.1016/j.breast.2017.02.002.
37. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 77. doi: 10.1186/s12885-015-1069-4.
 38. Singh B, Spence RR, Steele ML et al. A systematic review and meta-analysis of the safety, feasibility, and effect of exercise in women with stage II+ breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil* 2018; 99(12): 2621–2636. doi: 10.1016/j.apmr.2018.03.026.
 39. Olsson Möller U, Beck I, Rydén L et al. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment – a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 472. doi: 10.1186/s12885-019-5648-7.
 40. Gebruers N, Camberlin M, Theunissen F et al. The effect of training interventions on physical performance, quality of life, and fatigue in patients receiving breast cancer treatment: a systematic review. *Support Care Cancer* 2019; 27(1): 109–122. doi: 10.1007/s00520-018-4490-9.
 41. Schulz SV, Laszlo R, Otto S et al. Feasibility and effects of a combined adjuvant high-intensity interval/strength training in breast cancer patients: a single-center pilot study. *Disabil Rehabil* 2018; 40(13): 1501–1508. doi: 10.1080/09638288.2017.1300688.
 42. Pinto-Carral A, Molina AJ, de Pedro Á et al. Pilates for women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2018; 41: 130–140. doi: 10.1016/j.ctim.2018.09.011.
 43. Espíndula RC, Nadas GB, da Rosa MI et al. Pilates for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Medica Bras* (1992) 2017; 63(11): 1006–1012. doi: 10.1590/1806-9282.63.11.1006.
 44. Kařková J, Zimová P, Motyková J et al. Péče o pacienty s lymfodémem v České republice – úvod do problematiky. *Prakt Lék* 2019; 99(4): 172–174.
 45. Rockson SG. Lymphedema after breast cancer treatment. *N Engl J Med* 2018; 379(20): 1937–1944. doi: 10.1056/NEJMcp1803290.
 46. Tichá K, Buchtelová E. Informovanost o riziku vzniku lymfodému u žen po operaci prsu. *Zdr Listy* 2019; 7(3): 24–30.
 47. Musilová E, Opálená Z. Využitie manuálnej lymfodrenáže v onkológii. *Rehabil Fyz Lék* 2019; 26(1): 28–31.
 48. Melgaard D. What is the effect of treating secondary lymphedema after breast cancer with complete decongestive physiotherapy when the bandage is replaced with Kinesio Textape? – A pilot study. *Physiother Theory Pract* 2016; 32(6): 446–451. doi: 10.3109/09593985.2016.1143541.
 49. Zhang L, Fan A, Yan J et al. Combining manual lymph drainage with physical exercise after modified radical mastectomy effectively prevents upper limb lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2016; 14(2): 104–108. doi: 10.1089/lrb.2015.0036.
 50. Baumann FT, Reike A, Reimer V et al. Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 170(1): 1–13. doi: 10.1007/s10549-018-4725-y.
 51. Panchik D, Masco S, Zinnikas P et al. Effect of exercise on breast cancer-related lymphedema: what the lymphatic surgeon needs to know. *J Reconstr Microsurg* 2019; 35(1): 37–45. doi: 10.1055/s-0038-1660832.
 52. Dos Santos WD, Gentil P, de Moraes RF et al. Chronic effects of resistance training in breast cancer survivors. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 8367803. doi: 10.1155/2017/8367803.
 53. Cho Y, Do J, Jung S et al. Effects of a physical therapy program combined with manual lymphatic drainage on shoulder function, quality of life, lymphedema incidence, and pain in breast cancer patients with axillary web syndrome following axillary dissection. *Support Care Cancer* 2016; 24(5): 2047–2057. doi: 10.1007/s00520-015-3005-1.
 54. Nelson NL. Breast cancer-related lymphedema and resistance exercise: a systematic review. *J Strength Cond Res* 2016; 30(9): 2656–2665. doi: 10.1519/JSC.0000000000001355.
 55. Luz RP, Simao Haddad CA, Rizzi SK et al. Complex therapy physical alone or associated with strengthening exercises in patients with lymphedema after breast cancer treatment: a controlled clinical trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(5): 1405–1410. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1405.
 56. Castro-Martín E, Ortiz-Comino L, Gallart-Aragón T et al. Myofascial induction effects on neck-shoulder pain in breast cancer survivors: randomized, single-blind, placebo-controlled crossover design. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98(5): 832–840. doi: 10.1016/j.apmr.2016.11.019.
 57. Serra-Añó P, Inglés M, Bou-Catalá C et al. Effectiveness of myofascial release after breast cancer surgery in women undergoing conservative surgery and radiotherapy: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2019; 27(7): 2633–2641. doi: 10.1007/s00520-018-4544-z.
 58. Zick SM, Sen A, Wyatt GK et al. Investigation of 2 types of self-administered acupressure for persistent cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016; 2(11): 1470–1476. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1867.
 59. Rangel J, Tomás MT, Fernandes B. Physical activity and physiotherapy: perception of women breast cancer survivors. *Breast Cancer* 2019; 26(3): 333–338. doi: 10.1007/s12282-018-0928-7.
 60. de Boer AG, Taskila TK, Tamminga SJ et al. Interventions to enhance return-to-work for cancer patients. [online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483290/>.
 61. Petruseviciene D, Surmaitiene D, Baltaduoniene D et al. Effect of community-based occupational therapy on health-related quality of life and engagement in meaningful activities of women with breast cancer. *Occup Ther Int* 2018; 2018: 6798697. doi: 10.1155/2018/6798697.
 62. Leclerc A-F, Foidart-Dessalle M, Tomasella M et al. Multidisciplinary rehabilitation program after breast cancer: benefits on physical function, anthropometry and quality of life. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; 53(5): 633–642. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04551-8.
 63. Şahin S, Uyanık M. The impact of occupation-based problem-solving strategies training in women with breast cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17(1): 104. doi: 10.1186/s12955-019-1170-5.

Vznik a význam sekvenčních variant mikroRNA v kancerogenezi

The development and significance of microRNA sequence variants in carcinogenesis

Pífková L.¹, Veselá P.¹, Slabý O.^{1,2}

¹ Středoevropský technologický institut, MU Brno

² MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: MikroRNA (miRNA) jsou jednou ze skupin krátkých nekódujících RNA, které na posttranskripční úrovni regulují genovou expresi. Jsou zapojeny do klíčových buněčných procesů a podílejí se na vzniku a progresi mnohých onemocnění. Hladiny miRNA mohou odrážet fyziologický stav organismů, a proto jsou v rámci biomarkerových studií analyzovány jejich expresní profily. Díky svým vlastnostem se jeví jako slibné diagnostické, prognostické a prediktivní biomarkery nádorových onemocnění. Nedávné studie poukazují na existenci sekvenčních variant miRNA, tzv. izomiRs, které se od anotovaných miRNA liší pozměněnou sekvencí v důsledku posttranskripčních modifikací. Tyto izomiRs mohou vykazovat vyšší zastoupení než některé kanonické miRNA. Bližší studium izomiRs odhaluje jejich nenáhodnou distribuci i odlišné biologické vlastnosti a poukazuje tak na možný biologický význam modifikací sekvence. Přítomnost izomiRs může také zásadně ovlivňovat výsledky biomarkerových studií. V současné době je pozornost zaměřena na jejich možný klinický význam. **Cíl:** Cílem této práce je poskytnout přehled současných poznatků o sekvenčních variantách miRNA. V práci jsou popsány mechanismy vzniku izomiRs a vliv heterogenity v sekvenci na stabilitu, funkci a analýzu miRNA. Prostor je věnován také roli izomiRs v biomarkerových studiích.

Klíčová slova

izomiRs – mikroRNA – sekvenční varianty – diagnostika – biomarkery

Summary

Background: MicroRNA (miRNA) are a class of short non-coding RNAs that regulate gene expression at the posttranscriptional level. They are involved in key cellular processes and development as well as progression of many diseases. Their levels reflect the physiological state of organisms; therefore, the expression profiles of these molecules are analyzed in biomarker studies. Due to their properties, miRNA appear to be promising diagnostic, prognostic and predictive biomarkers of cancer. Recent studies indicate the existence of sequence variants in miRNA, so-called isomiRs, which differ from the annotated miRNAs by altered sequences due to posttranscriptional modifications. These isomiRs may have a higher abundance than canonical miRNA. The characterization of isomiRs reveals their regulated distribution and different biological properties and thus suggest the possible biological significance of the modifications. The presence of isomiRs can also significantly affect the results of biomarker studies. Currently, the research is focused on their possible clinical significance. **Purpose:** The aim of this review is to provide an overview of current knowledge about sequence variants in miRNA. The review summarizes the mechanisms of isomiRs biogenesis and describes the effects of sequence heterogeneity on miRNA stability, function and analysis. Subsequently, the role of isomiRs in biomarker studies is discussed.

Key words

isomiRs – mikroRNA – sequence variants – diagnostics – biomarkers

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. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 Brno
e-mail: on.slaby@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 13. 9. 2020
Přijato/Accepted: 18. 9. 2020

doi: 10.48095/ccko202120

Úvod

MikroRNA (miRNA) jsou skupinou krátkých nekódujících RNA, které se podílejí na posttranskripční regulaci genové exprese. Tuto funkci zprostředkovávají díky komplementaritě k nepřekládaným oblastem na 3' konci mRNA, ke kterým navádějí efektorový komplex zvaný miRISC. Samotný komplex miRISC tvoří kromě miRNA také různé proteiny, z nichž nejvýznamnější jsou argonau-tové (Ago) proteiny. Regulace se v závislosti na stupni komplementarity může uskutečňovat dvěma mechanismy, kterými jsou degradace mRNA nebo represe translace. MikroRNA se uplatňují v signálních drahách asociovaných s významnými buněčnými procesy, jakými jsou proliferace, diferenciaci či apoptóza [1]. Doposud bylo popsáno 2 654 lidských maturovaných miRNA a sekvence jejich kanonických forem jsou anotovány v databázi miRBase [2]. Deregulace hladin specifických miRNA jsou asociovány s konkrétními onemocněními, a proto jsou expresní profily miRNA v rámci biomarkerových studií analyzovány za účelem bližší charakterizace a molekulární klasifikace nádorů [3], určení prognózy onemocnění [4] nebo predikce odpovědi na konkrétní léčbu [5]. Pokrok v oblasti analýzy miRNA, zejména implementace metod sekvenování nové generace, vedl ke zjištění, že příslušné miRNA nejsou zastoupeny pouze kanonickou formou, ale také dalšími sekvenčními variantami. Tyto sekvenční varianty zvané izomiRs se od kanonických miRNA liší v primární struktuře a vznikají posttranskripčními úpravami nebo nepřesným štěpením v průběhu maturace [6]. Jejich variabilita spočívá obvykle v adici či delecii 1–2 nukleotidů [7]. O významu izomiRs vypovídá jejich relativně vysoké zastoupení, které se liší v závislosti na typu tkáně a vývojovém [8] či fyziologickém stavu dané tkáně [9].

Sekvenční varianty miRNA (izomiRs)

Klasifikace izomiRs zatím není oficiálně sjednocena, avšak autoři prací zabývající se touto problematikou se shodují v jejich rozdělení na templátové a netemplátové izomiRs. Zatímco u templátových izomiRs dochází ke změně pouze

v délce sekvence, v případě netemplátových izomiRs nemusí sekvence dané varianty plně odpovídat sekvenci kódované v genomu. Pro charakterizaci izomiRs je dále zásadní stanovení, zda se variabilní nukleotidy nacházejí na 3' konci, 5' konci nebo uvnitř sekvence. Častější je výskyt 3' variant [10], což je pravděpodobně důsledkem odlišných tlaků na konzervovanost 3' a 5' konce. Zachování sekvence 5' konce souvisí se specifitou dané miRNA, protože se v této oblasti nachází tzv. seed sekvence, která je klíčová pro komplementaritu ke specifické mRNA [11]. Dalším aspektem podílejícím se na vyšší konzervovanosti 5' konce může být uspořádání a vazba domén Ago proteinů. Zatímco 5' konec je účinněji chráněn před působením exonukleáz díky pevné vazbě MID domény Ago proteinu, 3' konec s navázanou PAZ doménou podléhá štěpení exonukleázami snáze [10,12]. Samotné Ago proteiny na 5' konci navíc preferují konkrétní báze nukleotidů a změna v sekvenci 5' konce se tak projeví na efektivitě vazby k Ago proteinům a začlenění do miRISC komplexu [12].

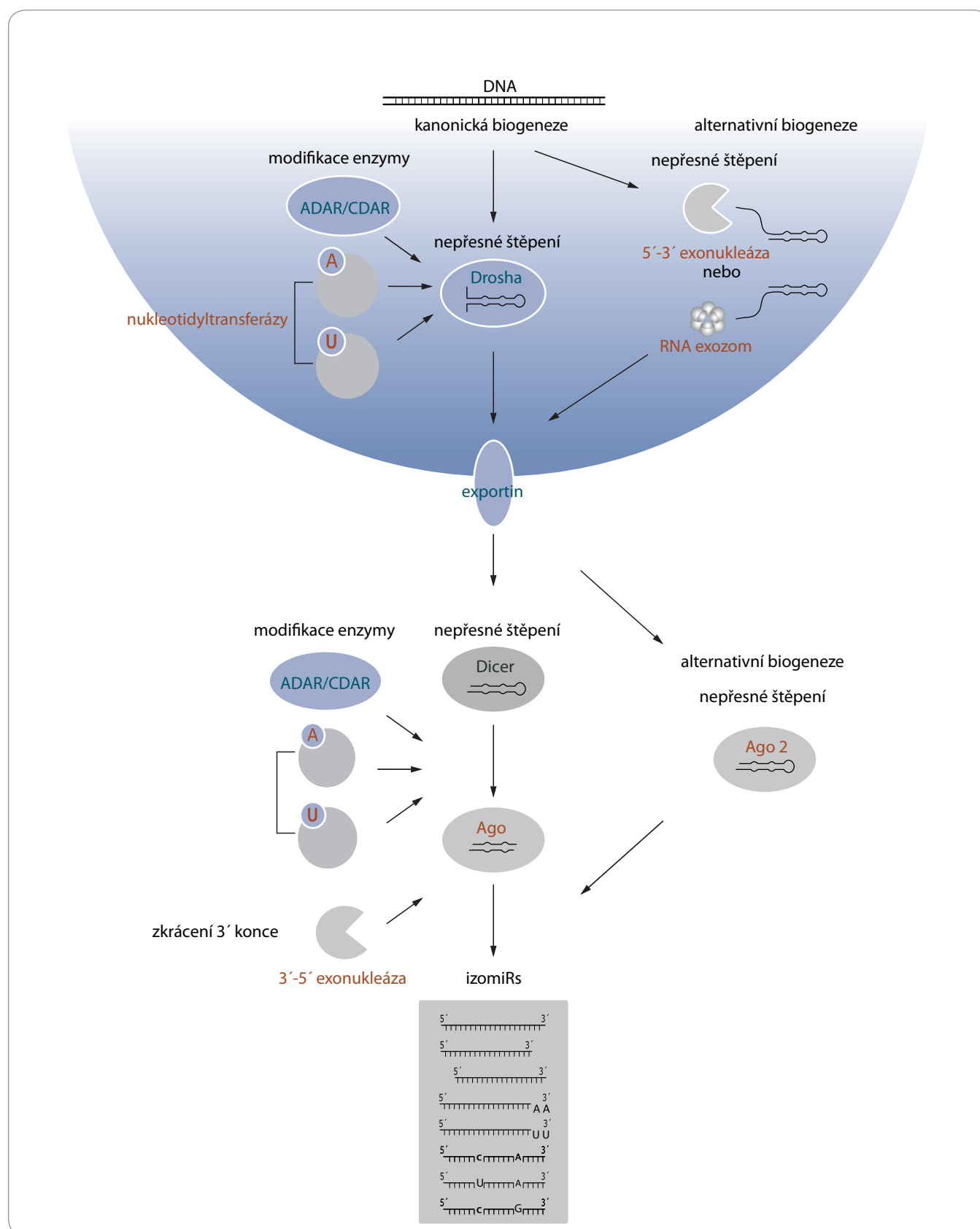
Mechanismy vzniku izomiRs

Pro vznik izomiRs bylo popsáno několik mechanismů, které probíhají na posttranskripční úrovni. Templátové izomiRs vznikají především nepřesným štěpením prekurzorů miRNA endonukleázami Drosha a Dicer [13,14], které se při kanonické biogenezi přirozeně podílejí na maturaci miRNA [15,16]. Heterogenita konců miRNA má častěji původ v nepřesném štěpení Dicerem [17]. Štěpení Dicerem je přesné, pouze pokud se ve vzdálenosti dvou nukleotidů od místa štěpení nachází jednořetězcová sekvence tvořící strukturu vlásenky či výdutě. V opačném případě dochází následkem nepřesného štěpení ke vzniku 5' variant [18]. Heterogenita sekvencí je vysvětlována také přítomností asymetrických strukturních motivů, které obvykle zvětšují rozsah štěpení miRNA [14]. Významnou roli hraje dále dsRNA vazebný protein TRBP, který může měnit místo štěpení Dicerem [19]. IzomiRs vznikají i v průběhu alternativní biogeneze, která se vyznačuje maturací miRNA nezávisle na štěpení Droshou nebo Dicerem.

V tomto případě dochází k nepřesnému zkrácení prostřednictvím neznámé 5'-3' exonukleázy a RNA exozomu [20] nebo Ago2 proteinu s ribonukleázovou aktivitou [21]. Na vzniku templátových izomiRs se dále podílejí exonukleázy, které štěpí fosfodiesterové vazby nukleových kyselin a zkracují především 3' konec miRNA [22]. Za vznikem netemplátových izomiRs stojí především nukleotidytransferázy, které ke 3' konci připojují nukleotidy s adenyllovými či uracilovými bázemi. Doposud byla schopnost modifikovat miRNA popsána u sedmi lidských nukleotidytransferáz [23]. Další skupinou enzymů podílejících se na vzniku netemplátových izomiRs jsou RNA editační enzymy ADAR a CDAR. Zajišťují především záměnu adeninu za guanin a cytosinu za uracil u prekurzorových i maturovaných miRNA a dávají tak vzniknout tzv. substitučním izomiRs [6,10]. Jednotlivé mechanismy vzniku izomiRs v průběhu maturace shrnuje obr. 1.

Vliv modifikací na biologické vlastnosti miRNA

Konkrétní modifikace v sekvenci miRNA se projevují na jejich biologických vlastnostech a ovlivňují i samotný průběh maturace. Záměna nukleotidů způsobená působením editačních enzymů vede ke změně v párovacích vlastnostech a změně struktury prekurzorových miRNA, což může snížit efektivitu zpracování endonukleázami Drosha a Dicer [24,25]. Nukleotidytransferázy prostřednictvím uridylyace mění velikost přesahu 3' konce, který je klíčový pro rozeznání prekurzoru Dicerem. V závislosti na velikosti uridylovaného přesahu dochází důsledkem této modifikace ke zvýšení či snížení efektivitu zpracování prekurzoru [26,27]. Heterogenita 5' konce může vést ke změně termodynamické stability miRNA duplexu a tím ovlivnit výběr řetězce, který bude začleněn do RISC komplexu [13]. Modifikace se projevují také na distribuci miRNA. Bylo pozorováno, že adenylované miRNA zůstávají uvnitř buňky, a naopak uridylované miRNA jsou ve vyšší míře sekretovány, obvykle formou exozomů [28]. Bylo také pozorováno, že se jednotlivé izoformy dané miRNA liší ve stabilitě. Vysvětlením je skutečnost, že konkrétní sekvenční



Obr. 1. Mechanizmy vzniku izomiRs v průběhu maturace.

A – adenin, ADAR/CDAR – editační enzymy, AGO/AGO 2 – argonautové proteiny, Dicer/Drosha – endonukleázy, izomiRs – sekvenční varianty miRNA, U – uracil

motivy jednotlivých miRNA jsou jedním z faktorů určujících stabilitu miRNA a jakákoliv sekvenční změna v těchto motivech může ovlivnit jejich stabilitu [29,30]. Významný je pozitivní vliv adenylace, která chrání 3' konec variant před působením exonukleáz [31]. Uridylace 3' konců naopak působí jako de-gradační signál [32]. Heterogenita v sekvenci se projevuje také na funkci miRNA, a to zejména nachází-li se variabilní nukleotid v oblasti 5' konce a seed sekvence. Závažnost změny v repertoáru cílových mRNA se u 5' variant liší v závislosti na tom, do jaké míry se u konkrétní interakce s mRNA uplatňuje centrální párování [33], které probíhá mezi 4. a 15. nukleotidem a nahrazuje funkci seed sekvence [34]. Byly pozorovány případy, kdy na změnu v repertoáru měly vliv i modifikace 3' konce [35]. Přestože izomiRs cílí na odlišné mRNA, často regulují stejné signální dráhy jako jejich kanonické formy [36]. Změny v sekvencích dále ovlivňují volbu vazby k jednomu ze čtyř typů Ago proteinů [37,38], přičemž jednotlivé typy se mohou lišit s ohledem na schopnost ribonukleázové aktivity [39], zastoupení v jednotlivých tkáních [40] a jak studie naznačují, tak i specifitou regulace signálních drah [41].

Analýza izomiRs

Pro studium izomiRs se obvykle využívají stejné přístupy, jaké se uplatňují při analýze kanonických miRNA. Mezi běžně používané metody patří kvantitativní PCR (qPCR) a dále vysokokapacitní přístupy, jako microarrays a PCR arrays. Všechny zmíněné metody jsou založeny na hybridizaci, vyžadují tedy předchozí znalost cílové sekvence. Použití těchto metod, zejména qPCR, se při analýze izomiRs vyznačuje určitými limitacemi, které jsou dány vysokou vzájemnou podobností sekvencí [42,43]. Pro předjetí nepřesným výsledkům zapříčiněným přítomností variant jsou v posledních letech běžně používané metody modifikovány za účelem zvýšení specifity. Např. použití nově vyvíjené modifikace PCR, tzv. dumbbellPCR (dbPCR), slibuje detekci specifických izomiRs. Metoda dbPCR vyžaduje 3' i 5' komplementaritu primerů a tím dosahuje vyšší přesnosti

a lepšího rozlišení jednotlivých izomiRs než běžné qPCR platformy [44]. Odlišným přístupem je sekvenování nové generace, které umožňuje analyzovat nukleové kyseliny bez předchozí znalosti sekvence. Tento přístup umožňuje detekci všech izoform a podává tak nej přesnější informace o zastoupení jednotlivých izomiRs [45].

Pokud je existence izomiRs opomíjena, může vést k chybné interpretaci výsledků studií zaměřených na charakterizaci expresních profilů miRNA [46]. Při bioinformatickém zpracování sekvenčních dat bývají často jednotlivé izoformy přiřazeny pod název jejich kanonické formy, čímž dochází ke ztrátě informací o zastoupení izomiRs [47]. Důsledkem mohou být neúspěšné validace získaných dat [48] a rozdílné výsledky nezávislých studií [42]. Pro validaci sekvenčních dat se obvykle využívá analýza pomocí qPCR. Podobně jako ostatní hybridizační metody, qPCR však bývá navržena pro detekci pouze kanonických miRNA. V těchto případech sice dochází i k detekci sekvenčních variant, avšak s odlišnou efektivitou, a pokud sekvenční změny neumožňují účinnou hybridizaci navržených oligonukleotidů, jsou jejich hladiny podhodnoceny [42,46,49]. Je-li kanonická varianta zastoupena jen minoritně, může dojít až k selhání detekce dané miRNA a v důsledku toho i k neúspěšné validaci [50]. Získání přesnějších informací o zastoupení miRNA již při bioinformatickém zpracování sekvenčních dat nabízí některé z bioinformatických nástrojů, které klasifikaci izomiRs umožňují [51–55], problémem je však chybějící konsenzus týkající se parametrů těchto nástrojů [56].

Klinický význam izomiRs

Díky vysoké četnosti výskytu některých izomiRs se začíná obracet pozornost na jejich zastoupení při identifikaci a validaci potenciálních biomarkerů. Recentní studie ukazují, že analýza specifických izomiRs může o fyziologickém stavu poskytovat přesnější informace než jejich kanonické varianty. Hinton et al při využití NGS přístupu detekovali vedle kanonických variant také izomiRs, které umožňovaly přesnější charakterizaci di-

ferenciace buněk [57]. V případě nádorových onemocnění bylo pozorováno, že v nádorové tkáni může převažovat jiná izomiR, než je tomu u tkáně nenádorové. Toto pozorování vedlo k závěru, že specifické izomiRs mohou představovat vhodnější biomarkery než jejich kanonické formy, a to zejména v případech, kdy jsou kanonické miRNA zastoupeny minoritně [48]. Jednou z příčin rozdílného zastoupení jednotlivých izoform miRNA mezi tkáněmi může být přítomnost miRNA modifikujících enzymů v těchto tkáních. Popsána byla např. změna hladin nukleotidyltransferáz ve tkáni nádorů prostaty [23] a RNA editačních enzymů u melanomů [58]. Studie Watahikiho et al z roku 2011 byla jednou z prvních prací naznačujících diagnostický potenciál izomiRs, jejichž exprese se lišila mezi tkáněmi metastáz a primárních nádorů prostaty na xenograftním myším modelu [59]. Koppers Lalic et al docílili pomocí izomiRs vyšší specifity při neinvazivní detekci karcinomu prostaty z moči. Zatímco validace kanonických variant miR-21, miR-375 a miR-204 pomocí qPCR nepotvrdila diagnostický potenciál těchto miRNA, při detekci konkrétních 3' izomiRs bylo možné rozlišit pacienty od kontrolní skupiny se senzitivitou 72,9 %, specificitou 88 % a AUC 0,866 [48]. Zhang et al identifikovali na základě sekvenčních dat dostupných z databáze TCGA izomiRs, jejichž hladiny byly významně deregulované u invazivního karcinomu prsu. Škála těchto sekvenčních variant příslušné miRNA umožňovala rozlišit nádorovou tkáň od nenádorové za vyšší hodnoty AUC než při využití samostatných kanonických miRNA [60].

Prognostický význam izomiRs je demonstrován na sekvenčních variantách miR-200b. Editovaná varianta miR-200b se liší od kanonické formy schopností podporovat buněčnou invazi a migraci díky snížené schopnosti tlumit expresi genů *ZEB1* a *ZEB2*. Na rozdíl od kanonické miR-200b tato varianta také negativně reguluje nádorový supresor LIFR [61]. Zatímco kanonická forma miR-200b je asociována s delším celkovým přežitím pacientů [62], vyšší hladiny editované miR-200b indukují kratší celkové přežití [61].

Na využití izomiRs při klasifikaci nádorů se zaměřuje práce Telonise et al z roku 2017. Ze studie vyplývá, že na základě přítomnosti či nepřítomnosti 7 466 izomiRs a miRNA (tzv. binárních profilů) v dané tkáni lze efektivně klasifikovat nádory do 32 tříd dle TCGA (The Cancer Genome Atlas) s průměrnou senzitivitou 90 % a mírou falešných objevů (false discovery rate – FDR) 3 %. Autoři dále pozorovali, že vybrané miRNA generovaly sekvenční varianty jen u určitých typů nádorových onemocnění, např. miR-9 byla výrazně zastoupena sekvenčními variantami pouze u low-grade gliomů [63].

Závěr

Práci zaměřujících se na sekvenční varianty miRNA v současné době významně přibývá a ukazuje se, že analýza izomiRs představuje více informativní přístup jak v biomarkerových studiích, tak v pracích zaměřených na studium role miRNA v kancerogenezi. Komplikací stále zůstává volba platformy, která by umožňovala detekci jednotlivých variant se stejnou efektivitou. V této oblasti byl však zaznamenán pokrok a dochází k vývoji nových či modifikovaných metod detekce miRNA a bioinformatických nástrojů. Pro srovnatelnost výsledků studií však bude nutné parametry pro detekci a klasifikaci izomiRs sjednotit.

Literatura

- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116(2): 281–297. doi: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5.
- Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 155–162. doi: 10.1093/nar/gky1141.
- Lu J, Getz G, Miska EA et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435(7043): 834–838. doi: 10.1038/nature03702.
- Calin GA, Liu CG, Sevignani C et al. MicroRNA profiling reveals distinct signatures in B cell chronic lymphocytic leukemias. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(32): 11755–11760. doi: 10.1073/pnas.0404432101.
- Blower PE, Verducci JS, Lin S et al. MicroRNA expression profiles for the NCI-60 cancer cell panel. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(5): 1483–1491. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0009.
- Morin RD, O'Connor MD, Griffith M et al. Application of massively parallel sequencing to microRNA profiling and discovery in human embryonic stem cells. *Genome Res* 2008; 18(4): 610–621. doi: 10.1101/gr.7179508.
- Guo L, Chen F. A challenge for miRNA: multiple isomiRs in miRNAomics. *Gene* 2014; 544(1): 1–7. doi: 10.1016/j.gene.2014.04.039.
- Fernandez-Valverde SL, Taft RJ, Mattick JS. Dynamic isomiR regulation in *Drosophila* development. *RNA* 2010; 16(10): 1881–1888. doi: 10.1261/rna.2379610.
- Salem O, Erdem N, Jung J et al. The highly expressed 5' isomiR of hsa-miR-140-3p contributes to the tumor-suppressive effects of miR-140 by reducing breast cancer proliferation and migration. *BMC Genomics* 2016; 17: 566. doi: 10.1186/s12864-016-2869-x.
- Neilsen CT, Goodall GJ, Bracken CP. IsomiRs – the overlooked repertoire in the dynamic microRNAome. *Trends Genet* 2012; 28(11): 544–549. doi: 10.1016/j.tig.2012.07.005.
- Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW et al. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell* 2003; 115(7): 787–798. doi: 10.1016/S0092-8674(03)01018-3.
- Frank F, Sonenberg N, Nagar B. Structural basis for 5'-nucleotide base-specific recognition of guide RNA by human AGO2. *Nature* 2010; 465(7299): 818–822. doi: 10.1038/nature09039.
- Wu H, Ye C, Ramirez D et al. Alternative processing of primary microRNA transcripts by Drosha generates 5' end variation of mature microRNA. *PLoS One* 2009; 4(10): e7566. doi: 10.1371/journal.pone.0007566.
- Starega-Roslan J, Krol J, Koscińska E et al. Structural basis of microRNA length variety. *Nucleic Acids Res* 2011; 39(1): 257–268. doi: 10.1093/nar/gkq727.
- Lee Y, Ahn C, Han J et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003; 425(6956): 415–419. doi: 10.1038/nature01957.
- Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE et al. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science* 2001; 293(5531): 834–838. doi: 10.1126/science.1062961.
- Starega-Roslan J, Koscińska E, Kozłowski P et al. The role of the precursor structure in the biogenesis of microRNA. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(17): 2859–2871. doi: 10.1007/s00018-011-0726-2.
- Gu S, Jin L, Zhang Y et al. The loop position of shRNAs and pre-miRNAs is critical for the accuracy of dicer processing in vivo. *Cell* 2012; 151(4): 900–911. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.042.
- Fukunaga R, Han BW, Hung JH et al. Dicer partner proteins tune the length of mature miRNAs in flies and mammals. *Cell* 2012; 151(4): 912. doi: 10.1016/j.cell.2012.10.029.
- Ameres SL, Zamore PD. Diversifying microRNA sequence and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14(8): 475–488. doi: 10.1038/nrm3611.
- Liang T, Yu J, Liu C et al. IsomiR expression patterns in canonical and Dicer-independent microRNAs. *Mol Med Rep* 2017; 15(3): 1071–1078. doi: 10.3892/mmr.2017.6117.
- Han BW, Hung JH, Weng Z et al. The 3'-to-5' exoribonuclease Nibbler shapes the 3' ends of microRNAs bound to *Drosophila* Argonaute1. *Curr Biol* 2011; 21(22): 1878–1887. doi: 10.1016/j.cub.2011.09.034.
- Wyman SK, Knouf EC, Parkin RK et al. Post-transcriptional generation of miRNA variants by multiple nucleotidyl transferases contributes to miRNA transcriptome complexity. *Genome Res* 2011; 21(9): 1450–1461. doi: 10.1101/gr.118059.110.
- Yang W, Chendrimada TP, Wang Q et al. Modulation of microRNA processing and expression through RNA editing by ADAR deaminases. *Nat Struct Mol Biol* 2006; 13(1): 13–21. doi: 10.1038/nsmb1041.
- Kawahara Y, Zinshteyn B, Chendrimada TP et al. RNA editing of the microRNA-151 precursor blocks cleavage by the Dicer-TRBP complex. *EMBO Rep* 2007; 8(8): 763–769. doi: 10.1038/sj.embor.7401011.
- Heo I, Joo C, Kim YK et al. TUT4 in concert with Lin28 suppresses microRNA biogenesis through pre-microRNA uridylation. *Cell* 2009; 138(4): 696–708. doi: 10.1016/j.cell.2009.08.002.
- Heo I, Ha M, Lim J et al. Mono-uridylation of pre-microRNA as a key step in the biogenesis of group II let-7 microRNAs. *Cell* 2012; 151(3): 521–532. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.022.
- Koppers-Lalic D, Hackenberg M, Bijnisdorp IV et al. Nontemplated nucleotide additions distinguish the small RNA composition in cells from exosomes. *Cell Rep* 2014; 8(6): 1649–1658. doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.027.
- Bail S, Swerdel M, Liu H et al. Differential regulation of microRNA stability. *RNA* 2010; 16(5): 1032–1039. doi: 10.1261/rna.1851510.
- Rissland OS, Hong SJ, Bartel DP. MicroRNA destabilization enables dynamic regulation of the miR-16 family in response to cell-cycle changes. *Mol Cell* 2011; 43(6): 993–1004. doi: 10.1016/j.molcel.2011.08.021.
- Katoh T, Sakaguchi Y, Miyauchi K et al. Selective stabilization of mammalian microRNAs by 3' adenylation mediated by the cytoplasmic poly(A) polymerase GLD-2. *Genes Dev* 2009; 23(4): 433–438. doi: 10.1101/gad.1761509.
- Jones MR, Quinton LJ, Blahna MT et al. Zcchc11-dependent uridylation of microRNA directs cytokine expression. *Nat Cell Biol* 2009; 11(9): 1157–1163. doi: 10.1038/ncb1931.
- Martin HC, Wani S, Steptoe AL et al. Imperfect centered miRNA binding sites are common and can mediate repression of target mRNAs. *Genome Biol* 2014; 15(3): R51. doi: 10.1186/gb-2014-15-3-r51.
- Shin C, Nam JW, Farh KK et al. Expanding the microRNA targeting code: functional sites with centered pairing. *Mol Cell* 2010; 38(6): 789–802. doi: 10.1016/j.molcel.2010.06.005.
- Burroughs AM, Ando Y, de Hoon MJ et al. A comprehensive survey of 3' animal miRNA modification events and a possible role for 3' adenylation in modulating miRNA targeting effectiveness. *Genome Res* 2010; 20(10): 1398–1410. doi: 10.1101/gr.106054.110.
- Cloonan N, Wani S, Xu Q et al. MicroRNAs and their isomiRs function cooperatively to target common biological pathways. *Genome Biol* 2011; 12(12): R126. doi: 10.1186/gb-2011-12-12-r126.
- Azuma-Mukai A, Oguri H, Mituyama T et al. Characterization of endogenous human Argonautes and their miRNA partners in RNA silencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(23): 7964–7969. doi: 10.1073/pnas.0800334105.
- Burroughs AM, Ando Y, de Hoon MJ et al. Deep-sequencing of human Argonaute-associated small RNAs provides insight into miRNA sorting and reveals Argonaute association with RNA fragments of diverse origin. *RNA Biol* 2011; 8(1): 158–177. doi: 10.4161/rna.8.1.14300.
- Rand TA, Petersen S, Du F et al. Argonaute2 cleaves the anti-guide strand of siRNA during RISC activation. *Cell* 2005; 123(4): 621–629. doi: 10.1016/j.cell.2005.10.020.
- Petri S, Dueck A, Lehmann G et al. Increased siRNA duplex stability correlates with reduced off-target and elevated on-target effects. *RNA* 2011; 17(4): 737–749. doi: 10.1261/rna.2348111.
- Modzelewski AJ, Holmes RJ, Hilz S et al. AGO4 regulates entry into meiosis and influences silencing of sex chromosomes in the male mouse germline. *Dev Cell* 2012; 23(2): 251–264. doi: 10.1016/j.devcel.2012.07.003.
- Leshkowitz D, Horn-Saban S, Parmet Y et al. Differences in microRNA detection levels are technology and sequence dependent. *RNA* 2013; 19(4): 527–538. doi: 10.1261/rna.036475.112.
- Magee R, Telonise AG, Cherlin T et al. Assessment of isomiR discrimination using commercial qPCR methods. *Non-coding RNA* 2017; 3(2): 18. doi: 10.3390/ncrna302018.
- Honda S, Kirino Y. Dumbbell-PCR: a method to quantify specific small RNA variants with a single nucleotide resolution at terminal sequences. *Nucleic Acids Res* 2015; 43(12): e77. doi: 10.1093/nar/gkv218.
- Chugh P, Dittmer DP. Potential pitfalls in microRNA profiling. *Wiley Interdiscip Rev DNA* 2012; 3(5): 601–616. doi: 10.1002/wrna.1120.
- Lee LW, Zhang S, Etheridge A et al. Complexity of the microRNA repertoire revealed by next-generation sequencing. *RNA* 2010; 16(11): 2170–2180. doi: 10.1261/rna.2225110.

47. Wu CW, Evans JM, Huang S et al. A comprehensive approach to sequence-oriented IsomiR annotation (CASMiR): demonstration with IsomiR profiling in colorectal neoplasia. *BMC Genomics* 2018; 19(1): 401. doi: 10.1186/s12864-018-4794-7.
48. Koppers-Lalic D, Hackenberg M, de Menezes R et al. Non-invasive prostate cancer detection by measuring miRNA variants (isomiRs) in urine extracellular vesicles. *Oncotarget* 2016; 7(16): 22566–22578. doi: 10.18632/oncotarget.8124.
49. Schamberger A, Orbán TI. 3' IsomiR species and DNA contamination influence reliable quantification of microRNAs by stem-loop quantitative PCR. *PLoS One* 2014; 9(8): e106315. doi: 10.1371/journal.pone.0106315.
50. Nassirpour R, Mathur S, Gosink MM et al. Identification of tubular injury microRNA biomarkers in urine: comparison of next-generation sequencing and qPCR-based profiling platforms. *BMC Genomics* 2014; 15(1): 485. doi: 10.1186/1471-2164-15-485.
51. Pantano L, Estivill X, Martí E. SeqBuster, a bioinformatic tool for the processing and analysis of small RNAs datasets, reveals ubiquitous miRNA modifications in human embryonic cells. *Nucleic Acids Res* 2010; 38(5): e34. doi: 10.1093/nar/gkp1127.
52. Shi J, Dong M, Li L et al. mirPro-a novel standalone program for differential expression and variation analysis of miRNAs. *Sci Rep* 2015; 5: 14617. doi: 10.1038/srep14617.
53. Zhang Y, Zang Q, Zhang H et al. DeAnIso: a tool for online detection and annotation of isomiRs from small RNA sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2016; 44(W1): W166–175. doi: 10.1093/nar/gkw427.
54. Urgese G, Paciello G, Acquaviva A et al. isomiR-SEA: an RNA-Seq analysis tool for miRNAs/isomiRs expression level profiling and miRNA-mRNA interaction sites evaluation. *BMC Bioinf* 2016; 17: 148. doi: 10.1186/s12859-016-0958-0.
55. De Oliveira LF, Christoff AP, Margis R. isomiRID: a framework to identify microRNA isoforms. *Bioinformatics* 2013; 29(20): 2521–2523. doi: 10.1093/bioinformatics/btt424.
56. Desvignes T, Loher P, Eilbeck K et al. Unification of miRNA and isomiR research: the mirGFF3 format and the mirtop API. *Bioinformatics* 2020; 36(3): 698–703. doi: 10.1093/bioinformatics/btz675.
57. Hinton A, Hunter SE, Afrikanova I et al. sRNA-seq analysis of human embryonic stem cells and definitive endoderm reveals differentially expressed microRNAs and novel IsomiRs with distinct targets. *Stem cells* 2014; 32(9): 2360–2372. doi: 10.1002/stem.1739.
58. Shoshan E, Mobley AK, Braeuer RR et al. Reduced adenosine-to-inosine miR-455-5p editing promotes melanoma growth and metastasis. *Nat Cell Biol* 2015; 17(3): 311–321. doi: 10.1038/ncb3110.
59. Watahiki A, Wang Y, Morris J et al. MicroRNAs associated with metastatic prostate cancer. *PLoS One* 2011; 6(9): e24950. doi: 10.1371/journal.pone.0024950.
60. Zhang H, Yang S, Guo L et al. Comparisons of isomiR patterns and classification performance using the rank-based MANOVA and 10-fold crossvalidation. *Gene* 2015; 569(1): 21–26. doi: 10.1016/j.gene.2014.11.026.
61. Wang Y, Xu X, Yu S et al. Systematic characterization of A-to-I RNA editing hotspots in microRNAs across human cancers. *Genome Res* 2017; 27(7): 1112–1125. doi: 10.1101/gr.219741.116.
62. Hu X, Macdonald DM, Huettnner PC et al. A miR-200 microRNA cluster as prognostic marker in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114(3): 457–464. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.05.022.
63. Telonis AG, Magee R, Loher P et al. Knowledge about the presence or absence of miRNA isoforms (isomiRs) can successfully discriminate amongst 32 TCGA cancer types. *Nucleic Acids Res* 2017; 45(6): 2973–2985. doi: 10.1093/nar/gkx082.

Zárodečné mutace v genech *RAD51C* a *RAD51D* a dědičná predispozice ke vzniku karcinomu ovaria

Germline mutations in *RAD51C* and *RAD51D* and hereditary predisposition to ovarian cancer

Soukupová J.^{1*}, Lhotová K.^{1*}, Janatová M.¹, Kleiblová P.², Vočka M.³, Foretová L.⁴, Zikán M.⁵, Kleibl Z.¹

¹ Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK, Praha

² Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. LF UK a VFN v Praze

³ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno

⁵ Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice na Bulovce, Praha

*Tyto autorky přispěly rovným dílem

Souhrn

Karcinom ovaria patří k nejčastějším gynekologickým nádorovým onemocněním, mezi nimiž dlouhodobě zaujímá první místo v mortalitě. Genetická predispozice pro vznik karcinomu ovaria je neobvykle vysoká, v ČR dosahuje 30 % všech případů. Vysoká prevalence dědičných mutací v klinicky významných genech odůvodňuje dle současných doporučení testování přítomnosti zárodečných mutací u všech pacientek s karcinomem ovaria. Hlavními predispozičními geny dědičné formy karcinomu ovaria v ČR jsou *BRCA1* a *BRCA2*, nicméně s vysokým rizikem vzniku tohoto onemocnění jsou spojeny zárodečné mutace i v dalších predispozičních genech vč. *RAD51C* a *RAD51D*. Mutace v každém z těchto dvou genů se u nás vyskytují u 1 % pacientek s karcinomem ovaria. Identifikace zárodečných mutací v genech *RAD51C* a *RAD51D* má kromě významu preventivního potenciálně také význam prognostický. Cílem této přehledové práce je shrnout dosavadní poznatky týkající se klinického významu *RAD51C* a *RAD51D*, rizika vzniku karcinomu ovaria a dalších nádorových onemocnění a klinických doporučení pro nosičky mutací.

Klíčová slova

nádory vaječníků – oprava DNA – nádorové geny – sekvenování nové generace – mutace – genetické testování

Summary

Ovarian cancer is one of the most common gynecologic cancers with the highest mortality rate over a long period. Genetic predisposition to ovarian cancer is unusually high. In the Czech Republic, causal mutation in any ovarian cancer predisposition gene is identified in approximately 30% of the ovarian cancer patients. Therefore, according to the current guidelines, all ovarian cancer patients should be provided with genetic testing. The *BRCA1* and *BRCA2* are the two major ovarian cancer predisposition genes. Nevertheless, mutations in other predisposition genes, including *RAD51C* and *RAD51D*, are associated with high ovarian cancer risk. Mutations in *RAD51C* and *RAD51D* are found in 1% of ovarian cancer patients in each respective gene. Currently, identification of germline mutation in *RAD51C* and *RAD51D* is primarily of preventive importance but it potentially could make a prognostic difference. The aim of this review is to summarize the recent *RAD51C* and *RAD51D* knowledge, including the biological function, cancer risks associated with germline mutations, and recommendations for mutation carriers.

Key words

ovarian cancer – DNA repair – cancer genes – next gen sequencing – mutation – genetic testing

Práce byla podpořena grantem Agentury pro zdravotnický výzkum MZ ČR NU20-03-00016.

This work was supported by grant of the Agency for Healthcare Research of the Ministry of Health of the Czech Republic No. NU20-03-00016.

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.



RNDr. Jana Soukupová, Ph.D.

Ústav biochemie a experimentální onkologie

1. LF UK Praha

Kateřinská 1660/32

121 08 Praha 2

e-mail: jana.soukupova@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 6. 2020

Přijato/Accepted: 18. 8. 2020

doi: 10.48095/ccko202126

Karcinom ovaria

Karcinom ovaria je pátým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen [1–3] a zároveň onemocněním s nejvyšší mírou mortality v rámci gynekologických malignit [4]. Česká republika zaujímá v incidenci karcinomu ovaria 11. místo na světě [5]. V roce 2017 bylo v ČR diagnostikováno 982 nových případů; 641 žen v důsledku tohoto onemocnění zemřelo [5]. Vysoká mortalita je způsobena mimo jiné absencí specifických klinických příznaků u časných stadií onemocnění a jejich obtížnou diagnostikou. Téměř u dvou třetin nemocných byl karcinom ovaria diagnostikován ve stadiu III nebo IV [5].

Rizikovými faktory pro vznik karcinomu ovaria jsou kromě vyššího věku také hormonální faktory, životní styl a pozitivní rodinná anamnéza [6]. Celoživotní riziko se v rozvinutých zemích pohybuje do 2 % [7,8], pokud však má žena příbuznou I. stupně s diagnózou karcinomu ovaria, její riziko vzniku onemocnění se zvyšuje na 5 % [9]. Genetická predispozice pro vznik karcinomu ovaria je neobvykle častá a je odhalena až u 25–30 % nemocných [10–12].

Hlavními predispozičními geny pro vznik karcinomu ovaria jsou stejně jako v případě dědičného karcinomu prsu tumor supresorové geny *BRCA1* a *BRCA2* (OMIM 604370 a 612555) [13–16]. V naší populaci jsou nalezeny zárodečné mutace u 25,1 % patientek s karcinomem ovaria [12]. Vysoké riziko – relativní riziko (RR) > 5 – vzniku karcinomu ovaria bylo prokázáno rovněž u nosiček mutací v genech Lynchova syndromu, *STK11*, *RAD51C* a *RAD51D* [12, 17–20]. Vysoké či středně zvýšené riziko (RR 2–5) se předpokládá u nosiček mutací v *BRIP1*; výše rizika vzniku karcinomu ovaria spojeného s mutacemi v řadě jiných predispozičních genů (*CHEK2*, *NBN*, *ATM*, *PALB2*, *BARD1*, *TP53*) nebyla dosud přesně stanovena. Lze předpokládat, že v některých rodinách může být vznik onemocnění spojen s privátními mutacemi v dalších kandidátních genech.

Rozvoj nových technologií a především zavedení sekvenování nové generace do klinické praxe umožnilo rutinní testování všech známých predispozičních genů. Genetické testování je v současné době v ČR indikováno u všech pa-

cientek s karcinomem ovaria [21]. Cílem tohoto článku je shrnout poznatky týkající se genů *RAD51C* a *RAD51D*, výše rizik spojených s mutacemi v těchto genech a doporučení péče o nosiče mutací.

Biologická funkce *RAD51C* a *RAD51D*

Gen *RAD51C* (OMIM 602774) je lokalizován na chromozomu 17q23 a podobně jako *BRCA1* (FANCS) a *BRCA2* (FANCD1) patří do rodiny 22 dosud identifikovaných genů [21], jejichž vrozené bi-alelické inaktivace způsobují syndromologicky se překrývající závažné vrozené onemocnění – Fanconioho anémii. Bi-alelické mutace v *RAD51C* jsou spojeny s Fanconioho anémií komplementační skupiny O (FANCO; 613390) [23]. Gen *RAD51D* (OMIM 02954) byl identifikován na konci 90. let na chromozomu 17 v pozici 17q12 [24] a mezi geny Fanconioho anémie řazen není.

Oba proteiny *RAD51C* a *RAD51D* patří (spolu s *RAD51B*, *XRCC2*, *XRCC3* a *SWSAP1*) mezi paralogy proteinu *RAD51*. Jedná se o proteiny kódované geny, které pravděpodobně vznikly duplikací jednoho genu a v průběhu evoluce si udržely strukturní podobnost s *RAD51* [25].

Proteiny *RAD51C* a *RAD51D* se účastní oprav dvouřetězcových zlomů DNA mechanismem homologní rekombinace, která reprezentuje sice vysoce přesný, avšak energeticky a faktorově velmi náročný proces oprav DNA probíhající v terminální S fázi a G2 fázi buněčného cyklu mitoticky aktivních buněk. Proteiny podílející se na procesu homologní rekombinace vytvářejí v místě přerušení DNA dvoušroubovice ohromné (mikroskopicky viditelné) molekulární komplexy. Jejich úkolem je upravit místo přerušené DNA a na obou koncích vytvořit tisíce bází dlouhé jednořetězcové přesahy sloužící k hybridizaci s homologní sekvencí na sesterské chromatidě, která je následně využita jako předloha pro syntézu chybějícího úseku v místě přerušení DNA. Po opravě jednoho z řetězců dochází k jeho přemístění z oblasti sesterské chromatidy zpět. Syntéza komplementárního vlákna podle opraveného úseku a finální ligace obnovující celistvost dvouvlákna DNA dokončí

opravu poškození DNA. Poruchy homologní rekombinace významně porušují genomovou stabilitu a zvyšují pravděpodobnost nádorové transformace. Dědičné mutace mnoha genů, které kódují iniciální senzorové proteiny rozpoznávající tento typ poškození DNA (*MRE11*, *RAD50*, *NBN*), kinázy (*ATM*, *CHK2*) regulující aktivitu proteinových faktorů reparace, proteiny odpovědi buňky na poškození DNA (*TP53*) nebo přímo rekombinační faktory (*BRCA1*, *BRCA2*) se podílejí na riziku vzniku dědičných forem nádorových onemocnění, především karcinomů prsu a ovaria [26]. Proteiny *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* a *XRCC2* tvoří heteromerní *BCDX2* komplexy stabilizující polymery vláken proteinu *RAD51*, které slouží pro přemístění jednořetězcových přesahů přerušené DNA do oblasti sesterské chromatidy [27]. Kromě toho protein *RAD51C* tvoří s *XRCC3* komplex *CX3* zapojený do pozdějších fází procesu homologní rekombinace [28]. Společně s *BRCA2*, *PALB2* a *RAD51* je také součástí komplexu, který zajišťuje správné načasování tvorby vláken z proteinu *RAD51* [29]. Uvedené komplexy s proteiny *RAD51C* a *RAD51D* pozitivně ovlivňují správnou funkci proteinu *RAD51* v homologní rekombinaci, nicméně detailní funkce jednotlivých *RAD51* paralogů v homologní rekombinaci není ještě přesně určena.

Oba proteiny, *RAD51C* i *RAD51D*, se patrně mohou podílet i na dalších procesech spojených s udržením integrity genomu. *RAD51C* se účastní aktivace *CHK2* kinázy [30]. *RAD51D* se podílí na ochraně konců chromozomů a udržení integrity telomer [31].

RAD51C a *RAD51D* a riziko vzniku karcinomu ovaria

Asociace mutací v genu *RAD51C* se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu ovaria byla poprvé publikována v roce 2010 [17]. V této práci byly trunkační mutace v *RAD51C* zachyceny u 1,3 % žen ze 480 německých patientek s karcinomem prsu a ovaria, zatímco u 620 patientek pouze s karcinomem prsu a u 2 912 populačních kontrol patogenní mutace zachyceny nebyly. Následovala řada prací potvrzující asociaci *RAD51C* s dědičnou predispozicí ke karcinomem ovaria v různých

Tab. 1. Přehled publikovaných prací zahrnujících analýzu celé kódující oblasti genů *RAD51C* a *RAD51D* (samostatně nebo v rámci panelového sekvenování) s vyjádřením stanovených rizik pro vznik karcinomu ovaria u nosiček mutací.

Studie	Populace	Pacientky	Kontroly	Gen	Riziko karcinom ovaria OR/**RR/**SRR (95% CI); p	Frekvence mutací u pacientek s OC (%)
Yang et al [36]	metaanalýza	6 178 HBOC	UK Biobank exome sequencing dataset (42 325 kontrol)	<i>RAD51C</i>	*7,6 (5,6–10,2); 5×10^{-40}	–
		6 690 HBOC		<i>RAD51D</i>	*7,6 (5,6–10,3); 5×10^{-39}	–
Suszynska et al [35]	metaanalýza	23 802 OC	gnomAD	<i>RAD51C</i>	5,5 (4,4–7,1); < 0,0001	0,63
		22 787 OC		<i>RAD51D</i>	6,9 (5,1–9,4); < 0,0001	0,41
Lhotova et al [12]	ČR	1 333 OC	2 278 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	5,7 (1,7–23,8); 0,001	1,0
				<i>RAD51D</i>	11,3 (2,6–103,4); $9,7 \times 10^{-5}$	1,0
Suszynska et al [34]	metaanalýza	3 791 OC	gnomAD	<i>RAD51C</i>	4,3 (2,6–7,0); < 0,0001	0,6
		3 258 OC		<i>RAD51D</i>	7,3 (4,0–13,1); < 0,0001	0,6
Lu et al [32]	USA	2 051 OC	gnomAD	<i>RAD51C</i>	6,0 (1,9–14,3); $1,9 \times 10^{-3}$	0,3
Castera et al [64]	Francie	4 309 HBOC	571 populačních kontrol / ExAC	<i>RAD51C</i>	11,8 (1,1–40); NA	0,5
		4 011 HBOC		<i>RAD51D</i>	14,6 (5,4–29,5); NA	0,2
Lilyquist et al [69]	USA	7 768 OC	ExAC	<i>RAD51C</i>	**5,1 (3,7–6,9); $1,1 \times 10^{-16}$	0,8
				<i>RAD51D</i>	**6,3 (3,2–11,3); $4,4 \times 10^{-6}$	0,3
				pouze pacientky bez osobní a/nebo rodinné anamnézy karcinomu prsu		
				<i>RAD51C</i>	**4,8 (2,9–7,4); $3,9 \times 10^{-8}$	
				<i>RAD51D</i>	**7,0 (2,6–15,3); 0,0005	
Kurian et al [20]	USA	3 695 OC	2 731 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	5,7 (1,6–30,2); 0,0026	0,6
				<i>RAD51D</i>	4,0 (0,4–197); 0,37	0,2
Norquist et al [70]	USA	1 915 OC	ESP	<i>RAD51C</i>	15,8 (1,9–128); < 0,002	0,6
				<i>RAD51D</i>	9,0 (1,9–42,5); < 0,002	0,6
			ExAC	<i>RAD51C</i>	3,4 (1,5–7,6); < 0,005	
				<i>RAD51D</i>	10,9 (4,6–26); < 0,001	
Song et al [58]	UK	3 409 OC BRCA1/2 negativních	2 769 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	5,2 (1,1–24); 0,035	0,41
				<i>RAD51D</i>	12,0 (1,5–90); 0,019	0,35
				serózní OC		
				<i>RAD51C</i>	7,4 (1,6–35); 0,011	
Loveday et al [19]	UK	1 132 HBOC; 272 neselektovaný OC	1 156 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	*5,9 (2,9–11,9); $7,7 \times 10^{-7}$	1,1
				<i>RAD51D</i>	12,0 (1,5–97); 0,021	
Loveday et al [18]	UK	911 HBOC	1 060 populačních kontrol	<i>RAD51D</i>	*6,3 (2,9–13,9); $4,8 \times 10^{-6}$	0,9

ExAC – Exome Aggregation Consortium, ESP – Exome Sequencing Project, gnomAD – Genome Aggregation Database, HBOC – hereditární karcinom prsu a ovaria, NA – nebylo stanoveno, OC – karcinom ovaria, OR – odds ratio, RR – relativní riziko, SRR – standardizované relativní riziko

ných populacích. Frekvence mutací se u pacientek s karcinomem ovaria pohybovala mezi 0,3 % [32] až 2,9 % [33]. Zjiš-

těné relativní riziko vzniku onemocnění řadí *RAD51C* mezi ovariální predispoziční geny vysokého rizika (tab. 1).

Záhy po identifikaci *RAD51C* jako genu predisponujícího ke karcinomu ovaria následovala práce Lovedaye et al zamě-

řena na analýzu *RAD51D*, která našla patogenní mutaci u 8 z 911 (0,9 %) pacientek (UK) s hereditárním karcinomem prsu a ovaria negativně testovaných na mutace v *BRCA1/2* a v 1 z 1 060 (0,09 %) populačních kontrol [18], přičemž frekvence mutací byla nejvyšší v rodinách s výskytem jednoho a více případů karcinomu ovaria. Na základě těchto zjištění bylo stanoveno relativní riziko vzniku karcinomu ovaria pro nosičky mutace v genu *RAD51D* na 6,3 (95% CI 2,86–13,85; $p = 4,8 \times 10^{-6}$). Vysoké riziko vzniku karcinomu ovaria potvrdily i další studie (tab. 1).

Po potvrzení asociace zárodečných mutací v genech *RAD51C* a *RAD51D* s karcinomem ovaria následovaly metaanalýzy dostupných studií s cílem zpřesnit riziko vzniku tohoto onemocnění. Metaanalýza přibližně 3 500 pacientek stanovila odds ratio (OR) karcinomu ovaria v evropské populaci pro nosičky mutací v genu *RAD51C* na 4,24 (95% CI 2,56–7,02; $p < 0,0001$) a v genu *RAD51D* na 7,28 (95% CI 4,03–13,14; $p < 0,0001$) [34]. Aktuální metaanalýza case-control studií zahrnující přibližně 30 000 pacientek z různých populací zpřesnila OR pro karcinom ovaria u nosiček mutací v genu *RAD51C* na 5,5 (95% CI 4,42–7,07; $p < 0,0001$) a v genu *RAD51D* na 6,94 (95% CI 5,10–9,44; $p < 0,0001$), u majoritní podskupiny pacientek evropské kavkazské populace dosahovalo OR pro *RAD51C* 5,04 (95% CI 3,85–6,59; $p < 0,0001$) a pro *RAD51D* 7,60 (95% CI 5,29–10,93; $p < 0,0001$) [35]. Současně byla publikována další metaanalýza, jejímiž autory byli Yang et al, která s využitím britských kontrol stanovila relativní riziko vzniku karcinomu ovaria pro nosičky mutací v *RAD51C* na 7,55 (95% CI 5,60–10,19; $p = 5 \times 10^{-40}$) a v *RAD51D* na 7,60 (95% CI 5,61–10,30; $p = 5 \times 10^{-39}$) [36].

Pilotní analýza genů *RAD51C/D* u 171 *BRCA1/2* negativních pacientek s karcinomem ovaria v české populaci identifikovala příčinné mutace v *RAD51C* u 1,2 % a v *RAD51D* u 1,8 % pacientek [37]. V aktuální práci zahrnující analýzu 1 333 pacientek s karcinomem ovaria vyšetřených panelem CZEKANCA v rámci konzorcia českých laboratoří jsme našli patogenní mutace v každém z obou

genů shodně u 1 % pacientek s karcinomem ovaria, přičemž frekvence mutací v kontrolní populaci byla přibližně 10x menší a OR dosahovalo 11,2 pro *RAD51D* a 5,6 pro *RAD51C* [12].

RAD51C a RAD51D a riziko vzniku karcinomu prsu a dalších nádorů

Ve většině studií, které zahrnovaly analýzu genů *RAD51C* a *RAD51D* u pacientek s hereditárním karcinomem prsu a ovaria, byly nalezené jasné patogenní mutace asociovány s karcinomem ovaria [17,19,38–45]. Rovněž bylo prokázáno, že prevalence mutací v genu *RAD51D* roste s počtem nemocných s karcinomem ovaria v rodině [18]. V uvedených studiích zároveň nebylo potvrzeno zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu s výjimkou tří trunkačních mutací a missense varianty nejasného významu c.428A > G v *RAD51C* zachycených v rodinách s familiárním výskytem pouze karcinomu prsu [40–42,46,47]. Asociace mutací v genu *RAD51D* se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu je patrně ještě méně významná [47,48]. Význam patogenních mutací v *RAD51C* a *RAD51D* se pokusila objasnit americká studie na rozsáhlém souboru 65 057 pacientek s karcinomem prsu indikovaných ke genetickému vyšetření. Zjištěné OR dosahovalo pro mutace v *RAD51D* hodnoty 3,07 (95% CI 1,21–7,88; $p = 0,01$), zatímco patogenní alterace v *RAD51C* nebyly asociovány se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu [49]. Další rozsáhlá studie analyzující 95 561 pacientek s karcinomem prsu a/nebo ovaria však neprokázala významné zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu pro nosičky mutací v *RAD51C* (1,43; 95% CI 0,97–2,12) ani *RAD51D* (1,37; 95% CI 0,76–2,49) [50]. Dle poslední metaanalýzy je relativní riziko vzniku karcinomu prsu pro nosičky mutací v *RAD51C* 1,99 (95% CI 1,39–2,85; $p = 1,55 \times 10^{-4}$) a v *RAD51D* 1,83 (95% CI 1,24–2,72; $p = 0,002$) [36]. Studie zabývající se významem zárodečných mutací v genech *RAD51C* a *RAD51D* pro vznik karcinomu prsu shrnuje tab. 2. Významné zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu pro nosičky mutací v genech *RAD51C* a *RAD51D* nebylo spolehlivě prokázáno, ale nelze je (i vzhledem k širší konfidenčním intervalům) v současné době zcela vyloučit.

Geny *RAD51C* a *RAD51D* byly rovněž navrženy jako možné kandidátní predispoziční geny pro karcinom prostaty [51,52], předchozí práce však asociaci *RAD51C* a *RAD51D* s významně zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prostaty (a kolorekta) neprokázaly [53].

Klinický význam

Zárodečné mutace v genech *RAD51C* a *RAD51D* jsou v naší populaci zachyceny v každém z uvedených genů u 1 % pacientek s karcinomem ovaria. Zatímco riziko vzniku karcinomu ovaria v běžné populaci nepřesahuje 2 % [8], u nosiček mutací v genu *RAD51C* může být zvýšeno až 7x, u nosiček mutací v *RAD51D* i méně než 10x (tab. 1). Tato relativní rizika odpovídají celoživotnímu riziku přibližně 9 % pro nosičky mutací v *RAD51C* [45] a mohou přesáhnout 10 % pro *RAD51D* [54]. V recentní studii autorů Yang et al bylo celoživotní riziko vzniku karcinomu ovaria stanoveno na 11 % (*RAD51C*) a 13 % (*RAD51D*), avšak v případě výskytu ovariálního karcinomu u matky (matky a maternální babičky / matky a sestry) může dosáhnout 20 % (24/32 %) pro nosičky mutací v *RAD51C* a 23 % (27/36 %) pro nosičky mutací v *RAD51D* [36].

Dle současných názorů je u žen s rizikem vzniku karcinomu ovaria převyšujícím 4–5 % vhodné zvážit profylaktickou salpingooforektomii (riziko redukcí salpingooforektomie – RRSO) [55]. S ohledem na vyšší rizika asociovaného se zárodečnými mutacemi v *RAD51C/D* je pro asymptomatické nosičky mutací RRSO doporučena [55–57]. Tento výkon je nutné vhodně načasovat. Průměrný věk v době diagnózy je přibližně 55–60 let u nosiček mutací v *RAD51C* a mírně vyšší u *RAD51D* [36,45,58]. Odhadované kumulativní riziko pro nosičky mutace v genu *RAD51C* ve věku 50 let je 1,3 % (95% CI 0,3–6,0 %) a pro *RAD51D* 3,0 % (95% CI 0,4–21 %), v 70 letech věku dosahuje 5,2 % (95% CI 1,1–22 %) pro *RAD51C* a 12,0 % (95% CI 1,5–60 %) pro *RAD51D* [58]. Aktuálně publikovaná metaanalýza uvádí, že kumulativní riziko vzniku karcinomu ovaria u nosiček mutací *RAD51C/D* dosáhne 4 % v 60. roce věku, v případě výskytu karcinomu ovaria také u matky a sestry již

Tab. 2. Přehled publikovaných prací zahrnujících analýzu celé kódující oblasti genů *RAD51C* a *RAD51D* (samostatně nebo v rámci panelového sekvenování) s vyjádřením stanovených rizik pro vznik karcinomu prsu u nosiček mutací.

Studie	Populace	Pacientky	Kontroly	Gen	Riziko karcinomu prsu OR/*RR (95% CI); p
Yang et al [36]	metaanalýza	6 178 HBOC	UK Biobank exome sequencing dataset (42 325 kontrol)	<i>RAD51C</i>	*2,0 (1,4–2,9); $1,6 \times 10^{-4}$
		6 690 HBOC		<i>RAD51D</i>	*1,8 (1,2–2,7); 0,002
Suszynska et al [34]	metaanalýza	92 060 BC	gnomAD	<i>RAD51C</i>	1,1 (0,9–1,4); 0,37
		88 489 BC		<i>RAD51D</i>	1,3 (0,9–1,8); 0,22
Li N et al [65]	Austrálie	3 080 BC	4 840 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	8,7 (1,9–80,5); < 0,001
			2 189 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	1,8 (0,4–8,2); 0,74
				<i>RAD51D</i>	NA (NA); 0,33
Hauke et al [66]	Německo	5 589 BC	ExAC	<i>RAD51C</i>	1,3 (0,6–2,7); 0,54
				<i>RAD51D</i>	3,0 (1–9,3); 0,056
			FLOSSIES	<i>RAD51C</i>	5,9 (1,2–27,3); 0,013
				<i>RAD51D</i>	3,3 (0,6–16,9); 0,25
Castera et al [64]	Francie	4 309 HBOC	571 populačních kontrol / ExAC	<i>RAD51C</i>	1,9 (0,7–3,9); NA
		4 011 HBOC		<i>RAD51D</i>	2,4 (0,4–7,4); NA
Kurian et al [20]	USA	19 056 BC	15 826 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	1,6 (0,8–3,3); 0,2
				<i>RAD51D</i>	0,9 (0,3–2,8); 1
Couch et al [67]	USA	28 536 BC	ExAC	<i>RAD51C</i>	0,8 (0,5–1,4); 0,43
		25 950 BC		<i>RAD51D</i>	3,1 (1,2–7,9); 0,01
Slavin et al [68]	USA	2 134 BC	ExAC	<i>RAD51C</i>	0,4 (0,02–2,41); 0,51
				<i>RAD51D</i>	8,3 (2,2–30,5); $4,4 \times 10^{-3}$
Loveday et al [19]	UK	1 132 HBOC; 272 neselektovaný OC	1 156 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	*0,9 (0,45–1,9); 0,8
Loveday et al [18]	UK	911 HBOC	1 060 populačních kontrol	<i>RAD51D</i>	*1,3 (0,6–3,0); 0,5

ExAC – Exome Aggregation Consortium, ESP – Exome Sequencing Project, FLOSSIES – projekt „Fabulous Ladies Over Seventy“, gnomAD – Genome Aggregation Database, HBOC – hereditární karcinom prsu a ovaria, NA – nebylo stanoveno, OC – karcinom ovaria, OR – odds ratio, RR – relativní riziko

v 50 letech [36]. Dle současných doporučení je proto vhodné RRSO nabídnout nosičkám mutací v obou genech mezi 45. a 50. rokem [56], v rodinách s časným výskytem karcinomu ovaria individuálně dříve.

Relativní riziko vzniku karcinomu prsu pro nosičky zárodečných mutací v genech *RAD51C/D* řadí tyto geny mezi nízké až středně penetrantní. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu dosahuje u nosiček mutací v *RAD51C* 21 % (95% CI 14–28 %) a v *RAD51D* 20 % (95% CI 15–29 %), v případě dvou příbuzných I. stupně s karcinomem prsu se riziko zvyšuje až na 44–46 % [36]. Do-

poručení pro sledování nosiček mutací v genech *RAD51C/D* by mělo vycházet z výše rizika ≥ 20 % [21]. Protože *RAD51C* patří do rodiny Fanconi anemia genů, mělo by genetické poradenství zahrnovat i informace o riziku případného autozomálně recesivního onemocnění u potomků [59].

Genetické testování DNA reparačních genů má v současné době význam především preventivní [55], má však i potenciální prognostický význam, jež v budoucnu pravděpodobně poroste. Mutace v DNA reparačních genech *RAD51C* a *RAD51D* jsou prediktivními markery odpovědi na léčbu

platinovými deriváty, podobně jako mutace v *BRCA1* a *BRCA2*. Protože mutace v *RAD51C* a *RAD51D* vedou k poškození procesu homologní rekombinace, lze předpokládat – podobně jako u nosiček mutací v *BRCA1* a *BRCA2* – citlivost k cílené léčbě PARP inhibitory [18,60–63].

Shrnutí

Analýza genů *RAD51C* a *RAD51D* je v současné době součástí rutinního genetického testování u všech pacientek s karcinomem ovaria. Mutace jsou identifikovány v každém z obou genů u přibližně 1 % nemocných. Nosičství patogenní mutace je spojeno s vysokým

rizikem vzniku karcinomu ovaria; celoživotní riziko vzniku karcinomu ovaria se pohybuje okolo 11 % pro *RAD51C* a 13 % pro *RAD51D*, s vrcholem incidence mezi 55–60 lety věku. Riziko vzniku karcinomu prsu je pro nosičky mutací v *RAD51C/D* mírně až středně zvýšeno; celoživotní riziko dosahuje 20–21 %. V případě výskytu nádorů prsu a/nebo ovaria v rodině se riziko vzniku těchto malignit zvyšuje až na 32–36 % v případě karcinomu ovaria a na 44–46 % v případě karcinomu prsu. Zvýšené riziko dalších nádorových onemocnění nebylo spolehlivě prokázáno, nelze ho však v současné době vyloučit. Pro nosičky mutací je doporučena preventivní salpingooforektomie mezi 45. a 50. rokem, na základě rodinné anamnézy individuálně dříve. Preventivní sledování s ohledem na karcinom prsu se odvíjí od výše rizika $\geq 20\%$.

Literatura

- Muinao T, Deka Boruah HP, Pal M. Multi-biomarker panel signature as the key to diagnosis of ovarian cancer. *Heliyon* 2019; 5(12): e02826. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02826.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46(4): 765–781. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.014.
- Goodman MT, Howe HL, Tung KH et al. Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992–1997. *Cancer* 2003; 97 (10 Suppl): 2676–2685. doi: 10.1002/cncr.11349.
- Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S et al. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health* 2019; 11: 287–299. doi: 10.2147/IJWH.S197604
- Epidemiologie a incidence zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: www.svod.cz.
- Colombo N, Van Gorp T, Parma G et al. Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60(2): 159–179. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.03.004.
- Wong AS, Auersperg N. Ovarian surface epithelium: family history and early events in ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 70. doi: 10.1186/1477-7827-1-70.
- Torre LA, Trabert B, DeSantis CE et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(4):284–296. doi: 10.3322/caac.21456.
- Piver MS. Hereditary ovarian cancer. Lessons from the first twenty years of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Gynecol Oncol* 2002; 85(1): 9–17. doi: 10.1006/gyno.2001.6465.
- Walsh T, Casadei S, Lee MK et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(44): 18032–18037. doi: 10.1073/pnas.1115052108.
- Krivokuca A, Boljevic I, Jovandic S et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in high grade serous ovarian cancer in Serbia. *J Hum Genet* 2019; 64(4): 281–290. doi: 10.1038/s10038-019-0562-z.
- Lhotova K, Stolarova L, Zemankova P et al. Multi-gene panel germline testing of 1333 Czech patients with ovarian cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(4): 956. doi: 10.3390/cancers12040956.
- Hall JM, Lee MK, Newman B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250(4988): 1684–1689. doi: 10.1126/science.2270482.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266(5182): 66–71. doi: 10.1126/science.7545954.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378(6559): 789–792. doi: 10.1038/378789a0.
- Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12–13. *Science* 1994; 265(5181): 2088–2090. doi: 10.1126/science.8091231.
- Meindl A, Hellebrand H, Wiek C et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010; 42(5): 410–414. doi: 10.1038/ng.569.
- Loveday C, Turnbull C, Ramsay E et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011; 43(9): 879–882. doi: 10.1038/ng.893.
- Loveday C, Turnbull C, Ruark E et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2012; 44(5): 475–476. doi: 10.1038/ng.2224.
- Kurian AW, Hughes E, Handorf EA et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *JCO Precision Oncology* 2017; (1): 1–12.
- Foretova L, Navratilova M, Svoboda M et al. Recommendations for preventive care for women with rare genetic cause of breast and ovarian cancer. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 256–2513. doi: 10.14735/amko201956.
- Niraj J, Farkkila A, D'Andrea AD. The Fanconi anemia pathway in cancer. *Annu Rev Cancer Biol* 2019; 3: 457–478. doi: 10.1038/nrm.2016.48.
- Vaz F, Hanenberg H, Schuster B et al. Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet* 2010; 42(5): 406–409. doi: 10.1038/ng.570.
- Pittman DL, Weinberg LR, Schimenti JC. Identification, characterization, and genetic mapping of RAD51D, a new mouse and human RAD51/RecA-related gene. *Genomics* 1998; 49(1): 103–111. doi: 10.1006/geno.1998.5226.
- Shibata T, Nishinaka T, Mikawa T et al. Homologous genetic recombination as an intrinsic dynamic property of a DNA structure induced by RecA/Rad51-family proteins: a possible advantage of DNA over RNA as genomic material. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(15): 8425–8432. doi: 10.1073/pnas.111005198.
- Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast* 2016; 28: 136–144. doi: 10.1016/j.breast.2016.05.006.
- Sun Y, McCorvie TJ, Yates LA et al. Structural basis of homologous recombination. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77(1): 3–18. doi: 10.1007/s00108-019-03365-1.
- Chun J, Buechelmaier ES, Powell SN. Rad51 paralog complexes BCDX2 and CX3 act at different stages in the BRCA1-BRCA2-dependent homologous recombination pathway. *Mol Cell Biol* 2013; 33(2): 387–395. doi: 10.1128/MCB.00465-12.
- Sullivan MR, Bernstein KA. RAD-ical new insights into RAD51 regulation. *Genes (Basel)* 2018; 9(12): 629. doi: 10.3390/genes9120629.
- Badie S, Liao C, Thanassoula M et al. RAD51C facilitates checkpoint signaling by promoting CHK2 phosphorylation. *J Cell Biol* 2009; 185(4): 587–600. doi: 10.1083/jcb.200811079.
- Tarsounas M, Munoz P, Claas A et al. Telomere maintenance requires the RAD51D recombination/repair protein. *Cell* 2004; 117(3): 337–347. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00337-x.
- Lu HM, Li S, Black MH et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA Oncol* 2019; 5(1): 51–57. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2956.
- Cunningham JM, Cicek MS, Larson NB et al. Clinical characteristics of ovarian cancer classified by BRCA1, BRCA2, and RAD51C status. *Sci Rep* 2014; 4: 4026. doi: 10.1038/srep04026.
- Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ et al. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes — providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecol Oncol* 2019; 153(2): 452–462. doi: 10.1016/j.jgyno.2019.01.027.
- Suszynska M, Ratajska M, Kozłowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~30,000 cases. *J Ovarian Res* 2020; 13(1): 50. doi: 10.1186/s13048-020-00654-3.
- Yang X, Song H, Leslie G et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112(12): 1242–1250. doi: 10.1093/jnci/djaa030.
- Janatova M, Soukupova J, Stribrna J et al. Mutation analysis of the RAD51C and RAD51D genes in high-risk ovarian cancer patients and families from the Czech Republic. *PLoS One* 2015; 10(6): e0127711. doi: 10.1371/journal.pone.0127711.
- Castera L, Krieger S, Roussel A et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(11): 1305–1313. doi: 10.1038/ejhg.2014.16.
- Coulet F, Fajac A, Colas C et al. Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clin Genet* 2013; 83(4): 332–336. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01917.x.
- Osorio A, Endt D, Fernandez F et al. Predominance of pathogenic missense variants in the RAD51C gene occurring in breast and ovarian cancer families. *Hum Mol Genet* 2012; 21(13): 2889–2898. doi: 10.1093/hmg/dds115.
- Romero A, Perez-Segura P, Tosar A et al. A HRM-based screening method detects RAD51C germ-line deleterious mutations in Spanish breast and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129(3): 939–946. doi: 10.1007/s10549-011-1543-x.
- Schnurbein G, Hauke J, Wappenschmidt B et al. RAD51C deletion screening identifies a recurrent gross deletion in breast cancer and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res* 2013; 15(6): R120. doi: 10.1186/bcr3589.
- Thompson ER, Boyle SE, Johnson J et al. Analysis of RAD51C germline mutations in high-risk breast and ovarian cancer families and ovarian cancer patients. *Hum Mutat* 2012; 33(1): 95–99. doi: 10.1002/humu.21625.
- Li J, Meeks H, Feng B-J et al. Targeted massively parallel sequencing of a panel of putative breast cancer susceptibility genes in a large cohort of multiple-case breast and ovarian cancer families. *J Med Genet* 2016; 53(1): 34–42. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103452.
- Sopik V, Akbari MR, Narod SA. Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. *Clin Genet* 2015; 88(4): 303–312. doi: 10.1111/cge.12548.
- Vuorela M, Pylkas K, Hartikainen JM et al. Further evidence for the contribution of the RAD51C gene in hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(3): 1003–1010. doi: 10.1007/s10549-011-1677-x.
- Golmard L, Castera L, Krieger S et al. Contribution of germline deleterious variants in the RAD51 paralogs to breast and ovarian cancers. *Eur J Hum Genet* 2017; 25(12):1345–1353. doi: 10.1007/s10549-011-1677-x.
- Baker JL, Schwab RB, Wallace AM et al. Breast cancer in a RAD51D mutation carrier: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2015; 15(1): e71–e75. doi: 10.1016/j.clbc.2014.08.005.

49. Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3(9): 1190–1196. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0424.
50. Kurian AW, Ward KC, Howlader N et al. Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 2019; 37(15): 1305–1315. doi: 10.1200/JCO.18.01854.
51. Paulo P, Maia S, Pinto C et al. Targeted next generation sequencing identifies functionally deleterious germline mutations in novel genes in early-onset/familial prostate cancer. *PLoS Genet* 2018; 14(4): e1007355. doi: 10.1371/journal.pgen.1007355.
52. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(5): 443–453. doi: 10.1056/NEJMoa1603144.
53. Peltari LM, Kiiski J, Nurminen R et al. A Finnish founder mutation in RAD51D: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *J Med Genet* 2012; 49(7): 429–432. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-100852.
54. Osher DJ, De Leeneer K, Michils G et al. Mutation analysis of RAD51D in non-BRCA1/2 ovarian and breast cancer families. *Br J Cancer* 2012; 106(8): 1460–1463. doi: 10.1038/bjc.2012.87.
55. Manchanda R, Menon U. Setting the threshold for surgical prevention in women at increased risk of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28(1): 34–42. doi: 10.1097/IGC.0000000000001147.
56. Soukupova J, Lhotova K, Zemankova P et al. Contribution of massive parallel sequencing to diagnosis of hereditary ovarian cancer in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 2S72–2S78. doi: 10.14735/amko2019572.
57. Daly MB, Pilarski R, Berry M et al. NCCN Guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(1): 9–20. doi: 10.6004/jnccn.2017.0003.
58. Song H, Dicks E, Ramus SJ et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol* 2015; 33(26): 2901–2907. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2408.
59. Koudova M, Puchmajerova A. Risks of solid tumors in heterozygous carriers of recessive syndromes. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 14–23. doi: 10.14735/amko2019514.
60. Ngoi NY, Tay D, Heong V et al. Reversal of bowel obstruction with platinum-based chemotherapy and olaparib in recurrent, short platinum-free interval, RAD51C germline mutation–associated ovarian cancer. *JCO Precision Oncology* 2018; (2): 1–8.
61. George A, Kaye S, Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nature Rev Clin Oncol* 2017; 14(5): 284–296. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.191.
62. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15(8): 852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
63. Chandran EA, Kennedy I. Significant tumor response to the poly (adp-ribose) polymerase inhibitor olaparib in heavily pretreated patient with ovarian carcinosarcoma harboring a germline RAD51D mutation. *JCO Precision Oncology* 2018; (2): 1–4.
64. Castera L, Harter V, Muller E et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genet Med* 2018; 20(12): 1677–1686. doi: 10.1038/s41436-018-0005-9.
65. Li N, McInerney S, Zethoven M et al. Combined tumor sequencing and case-control analyses of RAD51C in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(12): 1332–1338. doi: 10.1093/jnci/djz045.
66. Hauke J, Horvath J, Gross E et al. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med* 2018; 7(4): 1349–1358. doi: 10.1002/cam4.1376.
67. Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3(9): 1190–1196. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0424.
68. Slavin TP, Maxwell KN, Lilyquist J et al. The contribution of pathogenic variants in breast cancer susceptibility genes to familial breast cancer risk. *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 22. doi: 10.1038/s41523-017-0024-8.
69. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol* 2017; 147(2): 375–380. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.08.030.
70. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2016; 2(4): 482–490. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5495.

Droplet digital PCR as a novel diagnostic tool

Droplet digitálna PCR ako nový diagnostický nástroj

Vanova B.^{1,2}, Malicherova B.², Burjanivova T.³, Liskova A.⁴, Janikova K.^{2,5}, Jasek K.², Lasabova Z.³, Tatar M.⁵, Plank L.⁶

¹ Martin's Center of Immunology, Ltd., Martin, Slovakia

² Biomedical Center Martin JFM CU, Martin, Slovakia

³ Department of Molecular Biology JFM CU, Martin, Slovakia

⁴ Clinic of Obstetrics and Gynecology JFM CU and University Hospital in Martin, Slovakia

⁵ Department of Pathological Physiology JFM CU, Martin, Slovakia

⁶ Department of Pathological Anatomy, JFM CU and University Hospital in Martin, Slovakia

Summary

Background: Nowadays, modern treatment methods for cancer patients are based on targeting specific molecules involved in cellular signaling system associated with tumor initiation and progression. The success of such approach depends on a correctly chosen diagnostic test with high sensitivity that identifies the occurrence and level of biomarkers in patients to select those who will respond and benefit from the treatment. The development of new technologies and the upgrades of the known ones contribute to the innovations in molecular characterization of cancer, which allows the detection of patient's mutational status with high sensitivity and specificity. **Purpose:** Here, we discuss the utilization of the third-generation type of polymerase chain reaction (PCR), droplet digital PCR (ddPCR), in the molecular diagnostics of oncology diseases. According to the studies reported in our review, ddPCR represents a promising tool in genetic profiling of cancer patients. Therefore, the optimization and precise validation may enable gradual implementation of ddPCR into clinical practice in the field of oncology.

Key words

cancer – tumor biomarkers – molecular diagnostics – ddPCR

Súhrn

Východiská: Podstatou moderných postupov liečby onkologických pacientov je v dnešnej dobe zacielenie konkrétnych molekúl zapojených do bunkovej signalizácie asociovanej s nádorovou iniciáciou a progresiou. Úspech uvedeného prístupu závisí od správne zvoleného diagnostického testu s vysokou citlivosťou, ktorý identifikuje výskyt a hladinu vybraných biomarkerov u pacientov pre selekciu tých, ktorí budú na liečivo reagovať a budú z neho benefitovať. Vývoj nových technológií a modernizácia tých známych, prispievajú k inováciám molekulárnej charakterizácie karcinómov, ktorá umožňuje detekciu mutačného stavu pacienta s vysokou citlivosťou a špecifickosťou. **Cieľ:** V práci diskutujeme o využití polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) tretej generácie, tzv. droplet digitálnej PCR (ddPCR), v molekulárnej diagnostike karcinómov. Podľa štúdií uvedených v našom prehľade predstavuje ddPCR sľubný nástroj pri vytváraní genetického profilu pacientov s onkologickým ochorením. Optimalizácia a presná validácia môžu preto umožniť postupnú implementáciu ddPCR do klinickej praxe v oblasti onkológie.

Kľúčové slová

rakovina – nádorové biomarkery – molekulárna diagnostika – ddPCR

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.



Mgr. Barbora Vanova, PhD
Martin's Center of Immunology, Ltd.
Pavla Mudroňa 12
036 01 Martin
Slovakia

Submitted/Obdržané: 18. 8. 2020

Accepted/Prijaté: 22. 10. 2020

doi: 10.48095/ccko202133

Introduction

Cancer diseases represent a serious global problem. Cancer is currently one of the leading causes of death in developed as well as developing countries [1]. Environmental and modern lifestyle factors, together with genetic/epigenetic alterations, contribute to the genesis of genetically unstable cells that, in cooperation with local microenvironment, trigger the process of tumorigenesis in the organism. It is characterized by uncontrolled cell division, which may lead to the formation of an abnormal mass of tissue called tumor. Malignant tumors grow infiltratively through the tissue of a primary organ. When cancer cells infiltrate blood or lymph vessels, they can spread to lymph nodes or distant organs and establish secondary tumors (metastasis) [2,3].

Modern treatment methods for cancer patients are based on targeting specific molecules involved in cellular signaling system. The most common targeted molecules are growth factor receptors or proteins involved in signaling pathways, which affect cell processes such as proliferation, angiogenesis, etc. [4]. Due to the fact that patients with different molecular conditions do not respond to particular treatment, the precise selection of patients for specific therapeutic approach is strongly recommended [5–7]. The success of such approach depends on correctly chosen diagnostic test with high sensitivity that identifies the occurrence and level of biomarkers in patients to select those who will respond and benefit from the treatment [8,9]. The development of new technologies and upgrades of the known ones (genomic sequencing, polymerase chain reaction – PCR, etc.) lead to the innovations in molecular characterization of cancer and allow the detection of mutational status of tumors with higher sensitivity and specificity in comparison to golden standards in molecular diagnostics such as Sanger sequencing, real-time PCR, etc. [10].

Digital PCR

The end of the 20th century is considered as an important milestone in the development of molecular biology. At that time, Dr. Kary Mullis introduced the poly-

Tab. 1. Comparison of PCR, qPCR and ddPCR methods.

PCR	qPCR	ddPCR
end-point detection	real-time detection	end-point detection
qualitative/semi-quantitative	relative quantification	absolute quantification
no standard curve	standard curve needed	no standard curve
post-PCR processing	no post-PCR processing	post-PCR reading

PCR – polymerase chain reaction, qPCR – quantitative PCR, ddPCR – droplet digital PCR

merase chain reaction (PCR) as we know it today, which was the first generation of PCR. Gradually, the second generation of this technique, quantitative PCR (qPCR), was introduced several years later [11,12]. The next milestone leading to the development of the third generation of PCR represents the description of the possibility of digitizing the reaction. In principle, the methodology is based on classical PCR. However, the division of individual DNA templates into ‘microparticles’ with amplification reaction occurring for each DNA molecule separately and independently represents a significant difference. As a result, the absolute quantification of the amount of mutations in the sample can be performed without the need for prior calibration with a dilution series (Tab. 1) [13].

Today, three basic platforms of the digital PCR (dPCR) are recognized: emulsion or droplet dPCR (ddPCR), dPCR on a microtiter plate, and microfluidic dPCR (cdPCR). Each of them is characterized by its own instrumentation, specific method of sample separation and the format for PCR amplification itself (microplate, chip, oil emulsion, etc.) [14].

The ThermoFisher Scientific offers digital PCR methodology using a microtiter plate composed of 96 or 384 wells into which a mixture of template, PCR mix, and TaqMan reagents are pipetted sequentially. After amplification, the sample is evaluated using a digital reader based on TaqMan probes that detects the emitted signal in each well. However, such a format is very disadvantageous in terms of the cost, difficult workflow, and limited capacity in the number of analyzed particles/wells [15,16].

The microfluidic dPCR format uses a specially designed chip that is divided into hundreds to thousands of small wells. The reagents, already prepared in these wells, are mixed with the sample by hydraulic or pneumatic pressure and divided into thousands of PCR chambers through channels on the chip in which the analyzed templates are amplified separately. Today, there are devices automated for such pipetting that contain a thermocycler to amplify the template DNA. The evaluation is also based on the detection of the fluorescence signal of the individual chambers on the chip. However, the disadvantage is, once again, high financial cost compared to the ddPCR format [15,17].

Droplet digital PCR

The emulsion or droplet dPCR (ddPCR) is performed in microreactors in the form of nano- to picoliter droplets [18]. ddPCR was first introduced by QuantaLife, later Bio-Rad Laboratories. The newer platform came from RainDance™ Technologies, which was also purchased by Bio-Rad Laboratories, Inc.

ddPCR has been commercialized relatively recently and offers a very simple ‘workflow’ for the consistent distribution of DNA molecules into micro-droplets (Fig.1). When using a Bio-Rad platform (QX100™ or QX200™), 20 µL of the sample mix is fractionated into 20,000 droplets. The high-sensitivity RainDance platform (RainDrop™), in turn, allows the generation of 5–10 million droplets from 25–50 µL of the reaction mixture [19,20].

Eight samples and droplet generation oil, which contains emulsion stabi-

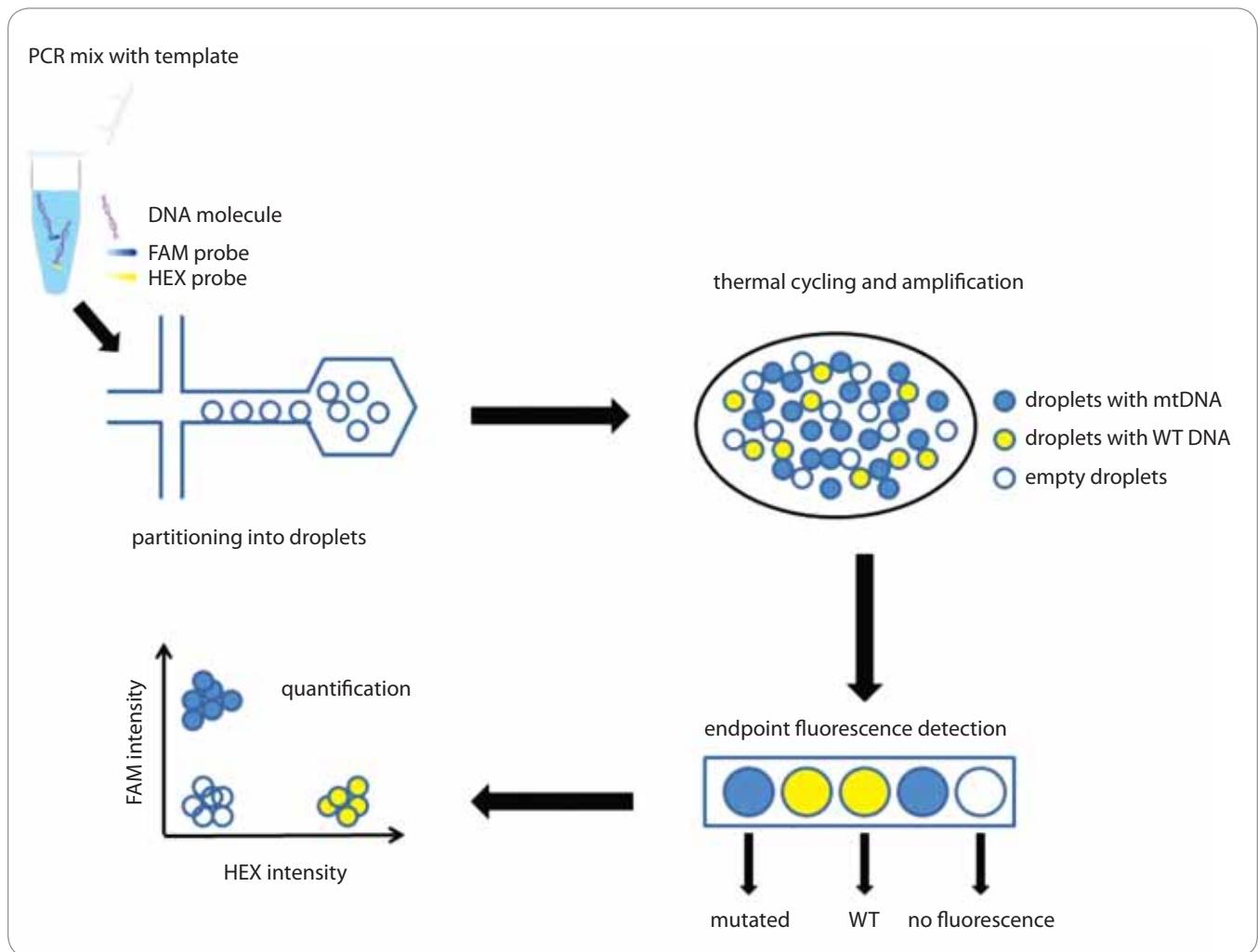


Fig. 1. Workflow for the consistent distribution of DNA molecules into micro-droplets.

FAM/HEX /TET/VIC – fluorescent dyes, mtDNA – mutated DNA, PCR – polymerase chain reaction, WT DNA– wild type DNA

lizer and biocompatible surfactant, are loaded to specially designed cassettes. The prepared cartridge is then inserted into a droplet generator in which the oil and water phases are mixed under vacuum conditions and monodisperse droplets are formed. Ideally, the generated droplets are uniform in size, thermally stable, and do not overlap or crack during the preparation process. After the transfer to a thermocycler and end-point PCR amplification, a special reading device, based on flow cytometric and using TaqMan probes, senses the fluorescence of the individual particles in two channels, which correspond to the fluorescent dyes – FAM for mutated DNA and HEX/VIC for wild type DNA (WT DNA) for Bio-Rad platforms and FAM and VIC/TET with RainDrop™ technology [20,21].

BEAMing PCR

A special variant of ddPCR, so-called BEAMing PCR, also uses, in addition to emulsification of the sample by oil, magnetic beads in which the template is amplified [22]. When the emulsion of droplets is established, each particle contains, ideally, one fragment of DNA template, a magnetic bead, and reagents for PCR reaction. The individual DNA molecule is then covalently attached to the bead through primers and amplified. After PCR amplification, the magnetic beads coated by DNA products are magnetically purified, and fluorescent probes, specifically designed for the mutated DNA or WT DNA, are hybridized. The fluorescence signal of individual particles is then detected on the basis of flow cytometry with Sysmex Partec CyFlow®

Cube 6i Flow Cytometer (Sysmex Partec, Görlitz, Germany) and evaluated by FCS Express V5.0 software (Sysmex Partec, Görlitz, Germany) [23].

The evaluation of ddPCR data

Depending on the capacity of the chip/plate or the amount of generated droplets, we obtain partial qualitative results based on fluorescent signals for the mutated and wild-type versions of the template DNA [14]. However, there is a possibility that after the distribution of DNA molecules, the individual micro-particles/wells contain either none or several fragments of the analyzed template. Thus, after the amplification into the terminal plateau phase of the PCR reaction, a part of the micro-reactors emits a signal and a part is

negative without a signal. Therefore, the evaluation is based on the so-called Poisson distribution method. Using equation (I), where p represents the number (fraction) of positive particles, we can determine the average number of targeted DNA molecules per replication reaction or λ . Together with the reaction volume and the total number of analyzed particles/droplets, the λ value is used for the calculation of the absolute concentration of targeted DNA.

$$(I) \lambda = -\ln(1 - p)$$

In general, the more micro-reactors are analyzed, the more accurate is the detection and the identification of the mutated vs. the wild-type DNA sequences in the sample. This suggests that the format on the micro-titer plate significantly reduces the efficiency of the assay compared to the ddPCR but it is still used today [18].

However, there are two other methods for data interpretation: the Tzonev's approach [24] and the calibration line with a control of type I and type II errors [25]. Whereas the Tzonev's method determines the limit of detection (LoD) in terms of a number of events, another method determines LoD in terms of a number of copies per microliter (copies/ μ L).

ddPCR in diagnostics sphere

The commercial usage of ddPCR is dated to 2011 when Hindson et al described the application of ddPCR for absolute quantification of circulating DNA and for the detection of several genetic changes [18]. Through the years, the method has become popular. Nowadays, we use it as a tool for the detection of viruses and other pathogens [26–28], fetal screening [29,30], and analysis of genetic alterations in patients with various disorders [31–33].

The diagnostics of pathogens, based on their detection in blood/plasma, may be difficult in some cases. The hepatitis B virus, human-immunodeficiency virus, herpes-simplex virus or pathogens like *Mycobacterium tuberculosis* and *Plasmodium malariae* can induce a latent type of infection. Therefore, its concen-

tration in a sample is too low and traditional methods (e.g. blood smear, ELISA, qPCR, etc.) are not capable to detect the presence of contagion [34]. On the other hand, using ddPCR for the detection of infectious agents shows higher sensitivity and accuracy than conventional methods [26,35–37]. The same problem is currently discussed in relation to SARS-CoV-2 confirmation. The results presented by Suo et al show high differences between qPCR vs. ddPCR outcomes in which 26 patients with negative reports assessed by qPCR were SARS-CoV-2 positive in ddPCR testing. The reason for such results is probably associated with relatively low viral load in the throat swabs of patients and also with limitations of qPCR, which could not capture the viral RNA. According to that, ddPCR should be used as a complement method for standard technique to reduce the false negatives, which may decrease the risk of viral spreading [28].

Today, the prenatal testing is still mostly performed by invasive tests such as amniocentesis and chorionic villus sampling, even with a 1% risk of the miscarriage [38]. However, cell-free fetal DNA isolated from maternal plasma can be used for prenatal diagnosis of fetal genetic profile in a non-invasive manner. The analysis of maternal peripheral blood by ddPCR for fetal sex and RhD determination, detection of sickle cell anemia, identification of fetal aneuploidies (e.g. trisomy 21), and assessment of fetal genotypes for hemophilia and β -thalassemia mutations was described in the last decade. In all studies, the results were correctly determined by ddPCR when compared to clinically validated methods [39–44]. These facts indicate that ddPCR is an effective and reliable method suitable also for prenatal diagnostics.

Nevertheless, the most common usage of ddPCR is related to the detection of genetic alteration, especially in cancer-associated genes.

ddPCR and cancer

Various molecular variations at the genetic and epigenetic level may be detected by ddPCR. Single nucleotide variations (SNVs), copy number

variations (CNVs), and hyper- or hypomethylation of genes represent the most frequent changes in patients with different kinds of cancer which could be identified by ddPCR with high sensitivity and specificity [45,46]. In addition, the level of expression in some genes can be also diagnosed by this method [47].

The alterations in gene copy numbers are a phenomenon that may drive the process of tumorigenesis. For example, the detection of some CNVs allows to distinguish benign noncancerous tissue from precancerous/cancerous tissue in patients with oral lesions [48]. In some cancers, the presence of CNVs affects the response to therapy and can correlate with patient's prognosis [49,50]. It is typical for *MET* gene copy number detection when *MET*-inhibitor therapy is set up for patients with positive CNV status. When evaluating *MET* genetic alteration, Zhang et al compared fluorescence *in situ* hybridization (FISH) vs. SNP 6.0 vs. ddPCR. The results showed the potential of ddPCR technique to quantify the CNV of *MET* gene with high precision and accuracy in comparison to FISH and SNP 6.0 in cancer cell lines and formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) DNA, without the need for standard curves or endogenous control [51]. The standard methods like qPCR are also limited in the measurement of CNVs due to the systematic errors, which can occur during normalization of DNA concentrations with standard samples and by using cycle threshold (C_T). On the other hand, ddPCR does not need standard samples and C_T values for the detection and quantification of CNVs leading to less ambiguous and more accurate results [45].

Modifications based on DNA methylation, especially hyper-methylation of promoter regions, arise in many types of cancer. These changes have a potential to become dynamic diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers. Today, 14 of these biomarkers are used in clinical diagnostics [52,53]. The utilization of ddPCR for the detection of DNA methylation status has appeared only recently. The analysis of fresh surgical margins of head and neck squamous cell carcinoma using quantitative methylation-specific ddPCR (ddQMSP) for *PAX5* gene

status confirmed high sensitivity of the method [54]. However, the samples are mostly derived from FFPE tissue, therefore, the epigenomic analyses are limited by a fixation process and long storage, which cause DNA fragmentation. Van Wesenbeeck et al demonstrated high accuracy of ddPCR for methylation testing in FFPE samples and, in comparison to real-time PCR, also with a wide range of DNA input [46]. Moreover, a new type of ddPCR, so-called optimized bias-based pre-amplification-digital droplet PCR (OBBPA-ddPCR), was established by Menschikowski. The serum samples from patients with prostate carcinoma were analyzed and methylation status of *PLA2R1* gene was observed by this technique. The outcomes indicated that the analytical sensitivity of OBBPA-ddPCR is significantly higher in comparison with routine methods such as methylation-sensitive high-resolution melting analysis or classic ddPCR. However, further studies are needed to confirm the use of this new two-step ddPCR technique as an analytical tool [55].

The assessment of expression profile in cancer cells, focusing on selected genes, is extensively used and allows to define the subtypes of tumors and also to stratify patients to particular subgroups. Some of these changes are already validated in the sphere of diagnosis, prognosis, and prediction of the response to therapy [56,57]. The best-known biomarker, expression level of which is observed in cancer cells, is the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Generally, the over-expression of HER2 is detected mostly by immunohistochemistry (IHC) or FISH using FFPE tissue [58]. However, these methods are affected by the subjective view of the evaluator, which may lead to false results. On the other hand, ddPCR is an objective tool with possibility to detect gene expression in FFPE samples and also in cell-free tumor DNA (cftDNA) through the analysis of gene amplification [31].

Regarding SNVs together with small INDEL mutations, a lot of them have confirmed their clinical importance and ability to affect the process of anti-cancer therapy. The critical parameter for precise identification of mutations, especially

those of somatic origin, is represented by their frequency in a sample. The variants with low allele frequencies are difficult to distinguish and detect [59]. The potential of ddPCR to capture mutation, even if its concentration is under LoD of certain standard methods, provides new opportunities in cancer research and diagnostics [60,61]. The monitoring of mutations in clinical practice includes e.g. V600E in *BRAF*, G12/G13 mutations in exon 2 of *KRAS*, exon 19 mutations in *EGFR*, etc. Many authors dealt with the optimization of ddPCR for the testing of mentioned genetic changes using different kind of examined material, such as FFPE, circulating tumor cells, or plasma. LoD was assessed for each assay and allowed to detect these variations even if the number of mutated copies in samples was low [61–63].

Detection of minimal residual disease

The minimal residual disease (MRD) is characterized as an existence of occult cancer cells, micro-metastasis in bone marrow, or tumor biomarkers (e.g. cftDNA) in the organism after undergoing the treatment. Its detection after primary therapy may identify high-risk patients who need to be treated by adjuvant therapy. However, many MRD subtypes are known and therefore it is necessary to understand their relevance for patient's further curative process [64].

The typical diseases, in which the detection of MRD represents valuable prognostic information, are lymphoid malignancies. The mostly used methods for MRD diagnosis are flow cytometry and qPCR in which immunoglobulin gene (*IGH*) rearrangements are observed. Drandi et al proved that even if the qPCR is still considered as a standard tool for MRD detection [66], ddPCR may most accurately assess the presence of occult tumor biomarkers in mature B-cell lymphoid malignancies [65].

In solid tumors, the most potential and promising marker of MRD is cftDNA, which is released into the blood and other bodily fluids from cancer cells. Due to the low concentration of cftDNA in blood samples, methods for its detection must consistently determine muta-

tions in plasma with mutant allele frequency of < 0.1% [67]. Therefore, several authors published papers dealing with the analysis of cftDNA by ddPCR in patients with different types of cancer (breast, pancreatic, colorectal, bladder, or non-small cell lung carcinoma, etc.) with a high sensitivity detection threshold of ~ 0.01% [68–72]. Despite the fact that ddPCR approach of MRD detection is highly sensitive, it still requires assay customization specifically to examined patient and knowledge of previously detected tumor-specific somatic mutations [70].

Conclusion

The detection of particular biomarkers (SNV, CNV, methylation, cftDNA, etc.) is critical for its clinical application in cancer management. High specificity and sensitivity of the described technology, which have been established in every type of experiment focused on these markers, advance ddPCR to the next level in the field of oncology. As discussed in our review, ddPCR represents a new practical and relatively easy method with high potential in the diagnostic area and may help to improve the genetic profiling of patients.

In summary, the detection of the molecular background of patients with cancer is highly necessary, especially for the therapy design. Since older methods, still used today, are not sensitive enough, the role of ddPCR as a diagnostic tool may become a useful replacement.

References

1. World Health Organization. Cancer. [online]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57–70. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
3. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2018. [online]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html>.
4. Marks EJ, Yee NS. Molecular genetics and targeted therapeutics in biliary tract carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22(4): 1335–1347. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1335.
5. Verma M. Personalized medicine and cancer. *J Pers Med* 2012; 2(1): 1–14. doi: 10.3390/jpm2010001.
6. Gil J, Laczanska I, Pesz KA et al. Personalized medicine in oncology. New perspectives in management of gliomas. *Contemp Oncol* 2018; 22(1A): 1–2. doi: 10.5114/wo.2018.73872.
7. National Comprehensive Cancer Network. Targeted therapy. [online]. Available from: <https://www.nccn.org>.

org/patients/resources/life_with_cancer/treatment/targeted_therapy.aspx.

8. Taube SE. Biomarkers in oncology: trials and tribulations. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1180: 111–118. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05019.x.
9. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Pers Med* 2010; 7(1): 33–47. doi: 10.2217/pme.0949.
10. Deschoolmeester V, Baay M, Specenier P et al. A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy. *The Oncologist* 2010; 15(7): 699–731. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0025.
11. Mullis K, Faloona F, Scharf S et al. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986; 51(Pt 1): 263–273. doi: 10.1101/sqb.1986.051.01.032.
12. Schaad NW, Frederick RD. Real-time PCR and its application for rapid plant disease diagnostics. *Can J Plant Pathol* 2002; 24(3): 250–258.
13. Baker M. Digital PCR hits its stride. *Nat Methods* 2012; 9(6): 541–544.
14. Hrstka R, Kolářová T, Michalová E et al. Vývoj metod založených na PCR a jejich aplikace v onkologickém výzkumu a praxi. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 1): S69–S74. doi: 10.14735/amko20141569.
15. Liao P, Huang Y. Digital PCR: endless frontier of divide and conquer. *Micromachines (Basel)* 2017; 8(8): 231. doi: 10.3390/mi8080231.
16. Digital PCR – SK. [online]. Available from: www.thermofisher.com/uk/en/home/life-science/pcr/digital-pcr.html.
17. Zhang C, Xing D. Miniaturized PCR chips for nucleic acid amplification and analysis: latest advances and future trends. *Nucleic Acids Res* 2007; 35(13): 4223–4237. doi: 10.1093/nar/gkm389.
18. Hindson BJ, Ness KD, Masquelier DA et al. High-throughput droplet digital PCR system for absolute quantitation of DNA copy number. *Anal Chem* 2011; 83(22): 8604–8610. doi: 10.1021/ac202028g.
19. Pinheiro LB, Coleman VA, Hindson CM et al. Evaluation of a droplet digital polymerase chain reaction format for DNA copy number quantification. *Anal Chem* 2012; 84(2): 1003–1011. doi: 10.1021/ac202578x.
20. RainDance Digital PCR Reagents and Consumables. Life Science Research | Bio-Rad. [online]. Available from: <https://www.bio-rad.com/en-dk/product/raindance-digital-pcr-reagents-consumables?ID=Q8L21TE0801Y>.
21. Droplet DigitalTM PCR (ddPCR™) Technology | LSR | Bio-Rad. [online]. Available from: <https://www.bio-rad.com/en-dk/applications-technologies/droplet-digital-pcr-ddpcr-technology?ID=MDV31M4VY>.
22. Diehl F, Li M, He Y et al. BEAMing: single-molecule PCR on microparticles in water-in-oil emulsions. *Nat Methods* 2006; 3(7): 551–559. doi: 10.1038/nmeth898.
23. BEAMing Technology Overview | OncoBEAM™. [online]. Available from: <https://www.oncobeam.com/oncobeam-technology/technology-overview>.
24. Sensitivity, specificity and limit of detection in dPCR BIO-RAD2016. [online]. Available from: <https://www.bio-rad.com/en-dk/category/genomics?ID=2d11dcf8-2dbe-47a5-a1de-8315abd3c17e>.
25. Slutsky B. Handbook of chemometrics and qualimetrics; part A. In: Massart DL, Vandeginste BG, Buydens LM et al. Data handling in science and technology, vol. 20A. Amsterdam: Elsevier 1997: xvii + 867.
26. Strain MC, Lada SM, Luong T et al. Highly precise measurement of HIV DNA by droplet digital PCR. *PLoS One* 2013; 8(4): e55943. doi: 10.1371/journal.pone.0055943.
27. Maheshwari Y, Selvaraj V, Hajeri S et al. Application of droplet digital PCR for quantitative detection of Spiroplasma citri in comparison with real time PCR. *PLoS One* 2017; 12(9): e0184751. doi: 10.1371/journal.pone.0184751.
28. Suo T, Liu X, Feng J et al. ddPCR: a more accurate tool for SARS-CoV-2 detection in low viral load specimens. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 1259–1268. doi: 10.1080/22221751.2020.1772678.
29. Hudecova I, Jiang P, Davies J et al. Noninvasive detection of F8 int22h-related inversions and sequence variants in maternal plasma of hemophilia carriers. *Blood* 2017; 130(3): 340–347. doi: 10.1182/blood-2016-12-755017.
30. Camunas-Soler J, Lee H, Hudgins L et al. Noninvasive prenatal diagnosis of single-gene disorders by use of droplet digital PCR. *Clin Chem* 2018; 64(2): 336–345. doi: 10.1373/clinchem.2017.278101.
31. Kinugasa H, Nouse K, Tanaka T et al. Droplet digital PCR measurement of HER2 in patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 2015; 112(10): 1652–1625. doi: 10.1038/bjc.2015.129.
32. Malicherova B, Burjanivova T, Grendar M et al. Droplet digital PCR for detection of BRAF V600E mutation in formalin-fixed, paraffin-embedded melanoma tissues: a comparison with Cobas® 4800, Sanger sequencing, and allele-specific PCR. *Am J Transl Res* 2018; 10(11): 3773–3781.
33. Vanova B, Kalman M, Jasek K et al. Droplet digital PCR revealed high concordance between primary tumors and lymph node metastases in multiplex screening of KRAS mutations in colorectal cancer. *Clin Exp Med* 2019; 19(2): 219–224. doi: 10.1007/s10238-019-00545-y.
34. Li H, Bai R, Zhao Z et al. Application of droplet digital PCR to detect the pathogens of infectious diseases. *Biosci Rep* 2018; 38(6): BSR20181170. doi: 10.1042/BSR20181170.
35. Mu D, Yan L, Tang H et al. A sensitive and accurate quantification method for the detection of hepatitis B virus covalently closed circular DNA by the application of a droplet digital polymerase chain reaction amplification system. *Biotechnol Lett* 2015; 37(10): 2063–2073. doi: 10.1007/s10529-015-1890-5.
36. Yang J, Han X, Liu A et al. Use of digital droplet PCR to detect mycobacterium tuberculosis DNA in whole blood-derived DNA samples from patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 369. doi: 10.3389/fcimb.2017.00369.
37. Koepfli C, Nguitragool W, Hofmann NE et al. Sensitive and accurate quantification of human malaria parasites using droplet digital PCR (ddPCR). *Sci Rep* 2016; 16(6): 39183.
38. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110(3): 687–694. doi: 10.1097/01.AOG.0000278820.54029.e3.
39. Lun FMF, Tsui NBY, Chan KCA et al. Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic diseases by digital size selection and relative mutation dosage on DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(50): 19920–19925. doi: 10.1073/pnas.0810373105.
40. Tsui NBY, Kadir RA, Chan KCA et al. Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA. *Blood* 2011; 117(13): 3684–3691. doi: 10.1182/blood-2010-10-310789.
41. Barrett AN, McDonnell TCR, Chan KCA et al. Digital PCR analysis of maternal plasma for noninvasive detection of sickle cell anemia. *Clin Chem* 2012; 58(6): 1026–1032.
42. El Khattabi LA, Rouillac-Le Sciellour C, Le Tessier D et al. Could digital PCR be an alternative as a non-invasive prenatal test for trisomy 21: a proof of concept study. *PLoS One* 2016; 11(5): e0155009. doi: 10.1371/journal.pone.0155009.
43. D'Aversa E, Breveglieri G, Pellegatti P et al. Non-invasive fetal sex diagnosis in plasma of early weeks pregnant using droplet digital PCR. *Mol Med* 2018; 24(1): 14.
44. O'Brien H, Hyland C, Schoeman E et al. Non-invasive prenatal testing (NIPT) for fetal Kell, Duffy and Rh blood group antigen prediction in alloimmunised pregnant women: power of droplet digital PCR. *Br J Haematol* 2020; 189(3): e90–e94. doi: 10.1111/bjh.16500.
45. Mazaika E, Homsy J. Digital droplet PCR: CNV analysis and other applications. *Curr Protoc Hum Genet* 2014; 82: 7.24.1–13. doi: 10.1002/0471142905.hg0724s82.
46. Van Wesenbeeck L, Janssens L, Meeuws H et al. Droplet digital PCR is an accurate method to assess methylation status on FFPE samples. *Epigenetics* 2018; 13(3): 207–213. doi: 10.1080/15592294.2018.1448679.
47. Kinugasa H, Nouse K, Miyahara K et al. Detection of K-ras gene mutation by liquid biopsy in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2015; 121(13): 2271–2280. doi: 10.1002/cncr.29364.
48. Hughesman CB, Lu XJD, Liu KYP et al. Detection of clinically relevant copy number alterations in oral cancer progression using multiplexed droplet digital PCR. *Sci Rep* 2017; 7(1): 11855. doi: 10.1038/s41598-017-11201-4.
49. Shlien A, Malkin D. Copy number variations and cancer. *Genome Med* 2009; 1(6): 62.
50. Liu YJ, Shen D, Yin X et al. HER2, MET and FGFR2 oncogenic driver alterations define distinct molecular segments for targeted therapies in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 110(5): 1169–1178. doi: 10.1038/bjc.2014.61.
51. Zhang Y, Tang E-T, Du Z. Detection of MET gene copy number in cancer samples using the droplet digital PCR method. *PLoS One* 2016; 11(1): e0146784. doi: 10.1371/journal.pone.0146784.
52. Lewandowska J, Bartoszek A. DNA methylation in cancer development, diagnosis and therapy—multiple opportunities for genotoxic agents to act as methylome disruptors or remediators. *Mutagenesis* 2011; 26(4): 475–487. doi: 10.1093/mutage/ger019.
53. Koch A, Joosten SC, Feng Z et al. Analysis of DNA methylation in cancer: location revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(7): 459–466. doi: 10.1038/s41571-018-0004-4.
54. Hayashi M, Guerrero-Preston R, Sidransky D et al. PAX5 methylation detection by droplet digital PCR for ultra-sensitive deep surgical margins analysis of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015; 8(11): 1017–1026. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0180.
55. Menschikowski M, Jandek C, Friedemann M et al. Identification of rare levels of methylated tumor DNA fragments using an optimized bias based pre-amplification-digital droplet PCR (OBPA-ddPCR). *Oncotarget* 2018; 9(90): 36137–36150. doi: 10.18632/oncotarget.26315.
56. Chibon F. Cancer gene expression signatures - the rise and fall? *Eur J Cancer Oxf Engl* (1990) 2013; 49(8): 2000–2009. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.021.
57. Rapin N, Bagger FO, Jendholm J et al. Comparing cancer vs normal gene expression profiles identifies new disease entities and common transcriptional programs in AML patients. *Blood* 2014; 123(6): 894–904. doi: 10.1182/blood-2013-02-485771.
58. Yan M, Schwaederle M, Arguello D et al. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34(1): 157–164. doi: 10.1007/s10555-015-9552-6.
59. Wang Q, Jia P, Li F et al. Detecting somatic point mutations in cancer genome sequencing data: a comparison of mutation callers. *Genome Med* 2013; 5(10): 91. doi: 10.1186/gm495.
60. Milbury CA, Zhong Q, Lin J et al. Determining lower limits of detection of digital PCR assays for cancer-related gene mutations. *Biomol Detect Quantif* 2014; 1(1): 8–22. doi: 10.1016/bdq.2014.08.001.
61. Decraene C, Silveira AB, Bidard F-C et al. Multiple hotspot mutations scanning by single droplet digital PCR. *Clin Chem* 2018; 64(2): 317–328. doi: 10.1373/clinchem.2017.272518.
62. Denis JA, Patroni A, Guillerme E et al. Droplet digital PCR of circulating tumor cells from colorectal cancer patients can predict KRAS mutations before surgery. *Mol Oncol* 2016; 10(8): 1221–1231. doi: 10.1016/j.molonc.2016.05.009.

63. Burjanivova T, Malicherova B, Grendar M et al. Detection of BRAFV600E mutation in melanoma patients by digital PCR of circulating DNA. *Genet Test Mol Biomark* 2019; 23(4): 241–245. doi: 10.1089/gtmb.2018.0193.
64. Murray NP. Biomarkers detecting minimal residual disease in solid tumors: what do they mean in the clinical management of patients? *Biomark Med* 2019; 13(18): 1535–1538. doi: 10.2217/bmm-2019-0401.
65. Drandi D, Kubiczkova-Besse L, Ferrero S et al. Minimal residual disease detection by droplet digital PCR in multiple myeloma, mantle cell lymphoma, and follicular lymphoma: a comparison with real-time PCR. *J Mol Diagn JMD* 2015; 17(6): 652–660. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.05.007.
66. Dudová S, Hájek R. Využití metody real-time PCR (kvantitativní PCR, PCR v reálném čase) v hematologii a studiu mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2018; 21 (Suppl 1): 220–222.
67. Chin R-I, Chen K, Usmani A et al. Detection of solid tumor molecular residual disease (MRD) using circulating tumor DNA (ctDNA). *Mol Diagn Ther* 2019; 23(3): 311–331. doi: 10.1007/s40291-019-00390-5.
68. Taniguchi K, Uchida J, Nishino K et al. Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2011; 17(24): 7808–7815. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1712.
69. Taly V, Pekin D, Benhaim L et al. Multiplex picodroplet digital PCR to detect KRAS mutations in circulating DNA from the plasma of colorectal cancer patients. *Clin Chem* 2013; 59(12):1722–1731. doi: 10.1373/clinchem.2013.206359.
70. Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med* 2015; 7(302): 302ra133. doi: 10.1126/scitranslmed.aab0021.
71. Sausen M, Phallen J, Adleff V et al. Clinical implications of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients. *Nat Commun* 2015; 6: 7686. doi: 10.1038/ncomms8686.
72. Birkenkamp-Demtröder K, Nordentoft I, Christensen E et al. Genomic alterations in liquid biopsies from patients with bladder cancer. *Eur Urol* 2016; 70(1): 75–82. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.007.

Odkládání návštěvy lékaře při podezření na karcinom prsu u žen v České republice

Patient delay in presenting symptoms of breast cancer in women in the Czech Republic

Černíková K. A., Klůzová Kráčmarová L., Pešoutová M., Tavel P.

Institut sociálního zdraví, Cyrilometodějská teologická fakulta, UP Olomouc

Souhrn

Východiska: Včasné vyhledání lékařské péče u podezření na závažné onemocnění, kterým karcinom prsu je, vede k brzké diagnostice onemocnění a při jeho potvrzení k zahájení léčby. Tyto kroky zvyšují pravděpodobnost uzdravení. Přesto některé ženy nevyhledají lékařskou péči ihned při nalezení příznaků a návštěvu lékaře odkládají. **Materiál a metody:** V této studii se zaměřujeme na důvody, které vedou k odkládání vyhledání lékařské péče u českých žen. Tato studie je založena na kvalitativní metodologii DIPEX. Rozhovory se skládají z narativní části, na kterou navazuje polostrukturovaný rozhovor. Výzkumný soubor byl vybírán tak, aby naplnil podmínky maximální variace (různé oblasti ČR, různé věkové kategorie, vzdělání, stadium onemocnění, způsob léčby). Bylo sesbíráno 53 rozhovorů, které byly doslovně přepsány. Data, ze kterých byly vytvářeny kategorie, byla analyzována pomocí softwaru NVivo10 a byla kódována otevřeným kódováním. Ty se pak rozdělily do témat k tematické analýze. **Výsledky:** Analýza ukázala, že nejčastějším důvodem odložení návštěvy lékaře je nesprávná interpretace symptomů nebo nerozeznání symptomu jako závažného. V některých případech dochází ke spuštění obranných mechanismů a příznak mohou ženy bagatelizovat. U některých žen dochází ke kognitivnímu zkreslení, protože se s příznakem setkaly v minulosti. Další ženy prioritizují jiné životní události před návštěvou lékaře. Ženy pozitivně hodnotily screeningová vyšetření. **Závěr:** Vzhledem k výsledkům doporučujeme edukační kampaně zaměřit nejen na rozpoznání příznaků a důležitost vyhledání lékaře, ale také na to, jak postupovat v případě potíží.

Klíčová slova

rakovina prsu – pacient – zdravotní péče – psychologie zdraví – psychoonkologie – odložení návštěvy lékaře

Děkujeme ze spolupráci Alianci žen s rakovinou prsu o.p.s. a všem ženám, se kterými jsme hovořili.

Our thanks go to the Alliance of women with breast cancer for their cooperation and to all women who were speaking with.

Práce byla realizována za podpory Interní grantové agentury MŠMT ČR pod grantovým číslem IGA_CMTF_2016_010.

This study was supported by the research programme of the Internal Grant Agency, Ministry of Education, Youth and Sport of the Czech Republic: IGA_CMTF_2016_010.

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.



Kristýna Anna Černíková
Institut sociálního zdraví
Cyrilometodějská teologická fakulta,
UP Olomouc
Univerzitní 244/22
779 00 Olomouc
e-mail:
kristyna.cernikova@oushi.upol.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 4. 2020

Přijato/Accepted: 5. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko202140

Summary

Background: Presenting breast cancer symptoms and seeking medical help is a key element in the diagnosis and treatment of this disease. Early presentation of symptoms increases the likelihood of recovery. However, some women do not seek medical attention as soon as they find a symptom and delay a visit to the physician. **Material and methods:** This study is part of a project based on DIPEX qualitative methodology focused on experience of women with breast cancer. The aim of this article is to explore reasons for the delay of the presentation of breast cancer symptoms to a physician. Fifty-three interviews with women were collected across the Czech Republic. Aiming for maximum variation of the sample, the women represent different age groups, education level, marital status, stages of illness and types of treatment. The DIPEX qualitative methodology was used. The first part of the interview is narrative, followed by a semi-structured part. The interviews were verbatim transcribed for the analysis. The data were analysed using NVivo10 software. Open coding was applied from which the categories were constructed and the themes emerged. We used the OSOP (one sheet of paper) method for a thematic analysis. **Results:** Delay in presenting symptoms to a physician is mainly caused by wrong symptom interpretation, and not considering symptom as serious. In some cases, defence mechanisms are activated and women tend to downplay the symptom. Cognitive distortion is triggered in some women who have experience with such a symptom. Other women tend to prioritize various life events over seeing a physician. Screening tests were perceived positively. **Conclusions:** Bearing the results in mind, we recommend aiming educational campaigns not only at symptom recognition and the importance of seeking medical help, but also the subsequent steps that need to be taken.

Key words

breast cancer – patient – health care – health psychology – psycho-oncology – patient delay

Úvod

Karcinom prsu je celosvětově jedním z nejrozšířenějších onkologických onemocnění vyskytujících se převážně u žen a je jednou z hlavních celosvětových příčin úmrtí žen [1–3]. V roce 2016 Ústav zdravotnických informací a statistiky zaznamenal v ženské populaci ČR 7 202 nových případů onemocnění, což je 18,0 % všech zaznamenaných novotvarů. Ve stejném roce zemřelo na následky tohoto onemocnění 1 685 žen [4].

Diagnostika a vyhledávání onemocnění v populaci jsou podporovány národními screeningovými programy, které jsou součástí sekundární prevence onkologických onemocnění. Jejich cílem je redukce morbidita a mortality rakoviny v populaci prostřednictvím pravidelných preventivních prohlídek a edukační činnosti. ČR přijala roku 2002 Národní screeningový program karcinomu prsu, od jehož zavedení byl díky přesnější diagnostice zaznamenán nárůst incidence tohoto onemocnění, ale zároveň došlo ke snížení mortality pacientů. Oproti 90. létům 20. století se zvýšil počet žen, kterým bylo onemocnění diagnostikováno již ve stadiu I, a to z 20 na 40 % [5]. Odhalení karcinomu v raném stadiu vede k časnému zahájení léčby a tím ke zlepšení prognózy onemocnění a zvýšení šance na vyléčení. Odložení návštěvy lékaře má vliv na stadium karcinomu, ve kterém je zachycen, a tím i na dobu přežití [3].

Vyhledání lékařské pomoci a zahájení včasné diagnostiky je proces, který je ovlivněn mnoha faktory. Hlavními příčinami, které vedou k odložení vyhledání lékařské péče, je rozpoznání a interpretace symptomů onemocnění [2], na něž navazuje strach z konzultace s lékařem [6] a tím možnost potvrzení diagnózy a včasné zahájení léčby.

Doba prodlení při vyhledání lékařské péče

Dobou prodlení se rozumí čas mezi momentem, kdy si nemocný poprvé všimne symptomu onemocnění, a vyhledáním lékařské pomoci. Lékařskou pomoc během prvního týdne od zjištění prvního příznaku vyhledalo 41,0 % žen a během prvního měsíce 23,8 % žen; naopak 20,5 % žen vyhledalo lékaře až po 3 měsících [7]. Hodnota mediánu doby do vyhledání lékařské péče je 65 dní z celkové doby prodlení [8]. Podobně v jiné studii byl medián odložení vyhledání lékařské péče 60,5 dne [9].

Na tom, jak rychle žena po objevení prvních příznaků vyhledá odbornou pomoc, se podílejí různé faktory. Mezi nejčastěji uváděné patří specifika životního stylu, psychologické proměnné, interpretace symptomů a faktory zdravotní péče.

Životní styl

Životní styl a s ním spojené životní hodnoty jsou součástí rozhodovacího pro-

cesu, který vede k vyhledání lékařské péče. Pacientky mohou upřednostnit životní události, které jsou pro ně důležitější než vyhledání lékaře. Události, které mají pro nemocné prioritní postavení, jsou spojené s pracovní činností, rodinou nebo plánovanou dovolenou [1]. Tyto situace dostanou přednost před vlastním zdravotním stavem, i když pacientky už mají podezření, že jsou nemocné. Časová zaneprázdněnost překážela pacientkám i v objednání se k lékaři. Ženy upřednostňují rodinné záležitosti a podporu členů rodiny [1,10] nebo si připadají zaneprázdněné [11]. Kolidující životní událost mělo 64,0 % žen, nejčastěji v období probíhajících vyšetření, zejména při plánování termínů vyšetření [12]. U některých žen dochází k oddálení návštěvy lékaře v extrémně zatěžujících životních událostech [13].

Psychologické proměnné prodlení

Autoři popisují psychologické faktory jako hlavní příčinu odkládání vyhledání lékařské pomoci [14]. Mezi psychologické faktory se řadí strach z toho, co lékař zjistí [15], strach z potvrzení diagnózy rakoviny [14], strach z následků tohoto onemocnění [16–19], strach z léčebných metod a ze ztráty kontroly nad životem [20]. Některé ženy se obávají, že jim bude odstraněn prs [21]. Strach také bývá spojen s fatalistickým přesvědčením o rakovině. Některé pacientky uvádějí, že se jejich čas ještě nenapl-

nil a ještě nestihly vše, co jim život přináší [22]. Strach spojují s předpokladem, že rakovina je nevyhléditelná smrtelná nemoc [23], která může recidivovat [10].

Strach a úzkost spojené s diagnózou mohou pacientky v počátečním stadiu ochromit tak, že nejsou schopné pomoc vyhledat [24] nebo se nedostaví na již objednané testy [25]. Popření je popisováno jako další psychologický faktor [22]. Pacientky např. věří, že příznaky samy odezní [26].

Chování nemocných je ovlivněno také jejich mylným přesvědčením, které souvisí s rakovinou prsu. Příkladem je přesvědčení, že rakovina je dědičné onemocnění a pokud se v rodině nevyskytuje, není jedinec v ohrožení. Ne přítomnost rakovinného onemocnění v rodině tedy může vést k prodloužení doby před vyhledáním lékaře, jelikož pacientky mohou podcenit vlastní riziko onemocnění [27]. Zhodnocení rizika genetického onemocnění provádí genetik, dědičná onemocnění jsou příčinou u 5–10 % rakoviny prsu. Nejčastějšími rizikovými geny jsou *BRCA1* a *BRCA2*, ale v literatuře se popisují i další, vzácnější mutace [28]. Při provedení retrospektivní analýzy za období 1999–2018 v Masarykově onkologickém ústavu zjistili dědičné predispozice rakoviny prsu u 20,5 % rodin [29].

Interpretace symptomů

Vyhodnocení symptomů a jejich povahy (závažný/nezávažný) je důležitým krokem k vyhledání lékaře. Uváděnými kritérii jsou znalosti o tomto onemocnění, jeho vnímání, přesvědčení o něm a postoje k němu [1]. Znalost příznaků snižuje dobu prodlení vyhledání lékařské pomoci [30]. Nemocní si často nesprávně vysvětlují symptomy nebo nemají přesné informace o možných symptomech karcinomu prsu a mohou své příznaky dezinterpretovat jako nezávažné nebo nedůležité [17]. Přítomnost jiných příznaků, než je nebolestivá bulka a bolest prsou, prodlužuje dobu vyhledání lékařské péče [31].

Správná interpretace symptomů je považována za nejdůležitější krok ve vyhledání pomoci [2,19], k tomu se může také řadit přisouzení vážnosti symptomům pacienty, kteří je mohou inter-

pretovat jako nezávažné, a proto se rozhodnou lékaře nenavštívit [1,18]. Nespecifické a vágní příznaky (bolest v oblasti prsou, změna pokožky na prsou, změna velikosti prsou, otoky prsou, modřiny, suchá pokožka v oblasti bradavek) mohou být pro nemocného matoucí, což může vést k prodloužení doby do vyhledání lékaře [6]. Takové příznaky jsou nemocnými často přisuzovány běžným onemocněním nebo alternativním příčinám, jako např. problémy s pokožkou, věk, součást stárnutí, následky těhotenství, porodu a kojení [1,32,33].

Naopak přítomnost specifických symptomů (bulka v prsu nebo podpaží, vpáčení bradavky a krvácení z ní) vede k rychlejšímu rozpoznání vážnosti onemocnění a vyhledání pomoci [1,34]. Ženy, které si našly hmatatelnou bulku, vyhledaly lékaře v kratší době [24]. Také změny v projevu symptomů se jeví jako aktivizující při vyhledání lékařské péče. Během fyzických změn souvisejících se symptomy se také mění vnímání závažnosti těchto symptomů a tím i samotného onemocnění [1]. Změny mohou být mimo jiné pozorované okolím nemocného, může docházet ke změně váhy (viditelný úbytek), letargii apod. Okolí nemocného na dané příznaky upozorní a přispěje tím k propojení příznaků s onemocněním [6].

Zdravotní péče

Pozitivní náhled a důvěra ve zdravotní péči se ukazují jako zásadní faktory ovlivňující časnou diagnostiku a důležité jsou také u screeningu onemocnění. Lidé s pozitivním přístupem ke zdravotní péči častěji navštěvují screeningová vyšetření, pravidelně navštěvují lékaře a docházejí na preventivní prohlídky, čímž dochází k dřívějšímu odhalení nemoci [35]. Naopak ženy s negativní zkušeností se zdravotní péčí návštěvu lékaře oddalují [13]. Preventivní prohlídky v ČR upravuje vyhláška č. 317/2016 Sb., paragraf 2, týkající se všeobecné preventivní prohlídky; v odstavci c) stanoví, že vyšetření prsu a poučení o samovyšetření prsu je součástí pravidelné dvouleté prohlídky u žen od 25 let věku při pozitivní rodinné anamnéze nebo přítomnosti jiných rizikových faktorů. Obdobně vyhláška stanoví v paragrafu 7 v odstavci c)

jako součást každoroční gynekologické preventivní prohlídky klinické vyšetření prsou u žen nad 25 let věku při pozitivní rodinné anamnéze nebo přítomnosti jiných rizikových faktorů [36].

Faktory podporující vyhledání lékařské pomoci

Ukazuje se, že při rozhodování o vyhledání lékařské péče hraje pozitivní roli aktivace efektivních strategií zvládnutí, zejména sociální opory. V literatuře je nejčastěji popisovaná komunikace s blízkými (rodinou, přáteli) o příznacích, které se u pacientů vyskytují, a také o samotném onemocnění. Okolí pacienta pak může přebrat aktivní roli ve vyhledávání informací, utváření přesvědčení o onemocnění a ve vyhledání lékařské pomoci [37]. V některých případech manželé pacientek přímo kontaktovali lékaře a sjednali vyšetření [6] a byli tak oporou při vyhledání okamžité lékařské péče [1].

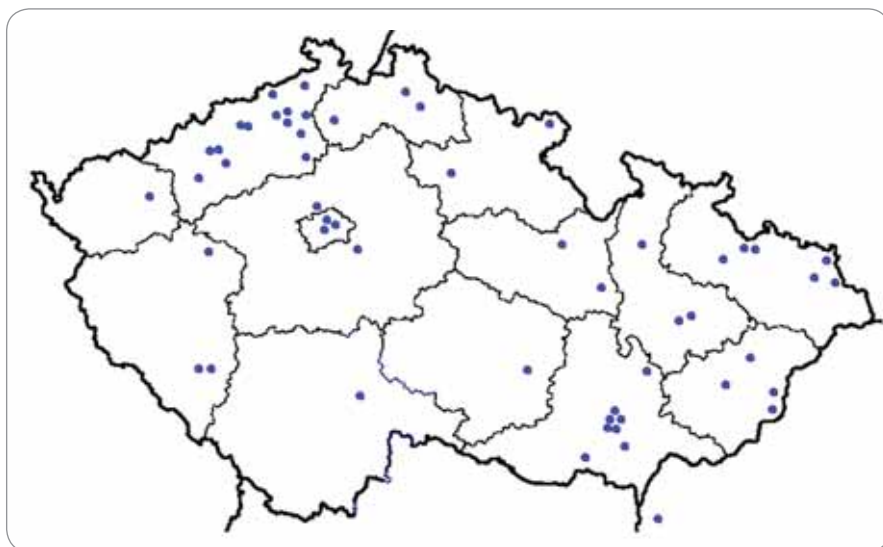
V ČR nebyl doposud realizován výzkum, který by se důvodům odkládání vyhledání odborné péče při karcinomu prsu věnoval. Odhalení jejich příčin a porozumění jim přitom může napomoci realizaci efektivnějších preventivních programů a potažmo poskytování včasné léčby pacientkám. Data získaná od českých pacientek by navíc mohla usnadnit tvorbu preventivních programů realizovaných v rámci místního zdravotnického systému a přitom reflektovat případná kulturní specifika.

Cílem naší studie je zmapovat problematiku vyhledání lékařské pomoci u českých žen, které mají zkušenost s karcinomem prsu. Prostřednictvím kvalitativního výzkumu se zaměřujeme (a) na to, co vede k odkládání vyhledání odborné péče, (b) na faktory, které pacientky motivovaly ke kontaktování lékaře.

Metodika výzkumu

Výzkum byl realizován pomocí certifikované metody DIPEX [38–39], která byla standardizována na české prostředí [40].

Metodou sběru dat jsou hloubkové rozhovory. Ty se skládají z narativní části, ve které participantky volně vyprávějí o své nemoci od prvních příznaků do doby rozhovoru. Ve druhé části se vý-



Obr. 1. Zastoupení participantek v krajích ČR.

zkumník doptává na některá témata, která zazněla v průběhu vyprávění, a následně se doptává na další témata prostřednictvím polostrukturovaného rozhovoru. Scénář k této části rozhovoru byl vytvořen ve spolupráci s odborníky na karcinomu prsu z řad lékařů, sociálních pracovníků, psychologů a rovněž samotných pacientek v rámci pravidelných setkávání.

Tato studie je součástí rozsáhlejšího aplikovaného výzkumu, který je věnován celkové zkušenosti žen s onemocněním karcinomem prsu. Hlavním výstupem z výzkumného projektu je publikování částí audio/video nahrávek rozhovorů s pacientkami na internetových stránkách hovoryozdravi.cz, kde jsou k dispozici pro pacienty, rodinné příslušníky, odborníky a studenty (nejen) lékařských oborů.

Etická komise univerzity zpracovala výzkumný záměr pod jednacím číslem 2017/03, který splnil podmínky komise a byl jednomyslně schválen všemi jejími členy.

Sběr dat

Nábor participantek probíhal v ČR prostřednictvím následujících kanálů:

1. distribuce informačních letáků a e-mailů do patientských organizací (bylo kontaktováno přes 40 patientských organizací sdružených v Alianci žen s rakovinou prsu o.p.s., které je následně rozesílaly svým členům);

2. distribuce letáků všeobecným lékařům prostřednictvím přednášek na krajských setkáních Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP (přednášky a distribuce materiálů proběhly v osmi krajích, do ostatních krajů byly rozeslány informační e-maily);

3. distribuce letáků a e-mailů pomocí poradního panelu (odborníci na tematiku karcinomu prsu. Poradní panel je složen z 12 členů, řadí se k nim onkogynekolog, všeobecný lékař, lékař mamacentra, zdravotní sestra mamacentra a onkologická zdravotní sestra);

4. sociální sítě (sdílení na stránkách Institutu sociálního zdraví, Aliance žen s rakovinou prsu o.p.s., Amelie, patientských organizací, krajských patientských skupin a uzavřených patientských skupin);

5. osobní doporučení jiných pacientů.

Informační letáky obsahovaly informace o probíhající výzkumu s kontakty na výzkumníka. Ti, kteří se chtěli do studie zapojit, kontaktovali přímo výzkumníci uvedenou v kontaktech nebo výzkumný institut pomocí kontaktního formuláře na webových stránkách. Během prvního kontaktu byl participantkám podrobně vysvětlen cíl výzkumu, průběh rozhovoru a průběh celého výzkumu. Poté jim byl zaslán informační balíček, který obsahoval popis studie a vstupní formulář. Proběhl kontakt s 87 zájemkyněmi o vstup do vý-

zkumu. Po splnění kritérií (viz níže) byl rozhovor uskutečněn s 54 participantkami, z nichž bylo:

- 25 z patientských organizací;
- 2 od všeobecného lékaře;
- 3 od odborníků spolupracujících na výzkumu;
- 13 přes sociální sítě;
- 11 z doporučení od ostatních pacientů.

Sběr rozhovorů probíhal od října 2016 do března 2018. Nahrávky byly pořizovány v domácím prostředí participantek, v hotelovém pokoji nebo v prostorách patientských organizací. Délka rozhovorů se pohybovala od 45 min do 5 hod, průměrná délka rozhovoru byla 120 min. Před samotným rozhovorem byl participantkám opětovně vysvětlen průběh a cíl rozhovoru a celého výzkumu. Participantky podepsaly informovaný souhlas a souhlas s použitím nahrávek. Zdůrazněna byla práva neodpovídat na otázky a možnost kdykoliv z výzkumu odstoupit. Po rozhovoru byly předány kontakty na psychologickou pomoc.

Výzkumný soubor

Cílem výzkumu bylo získat soubor s maximální variací vzorku [41], abychom pokryli různé zkušenosti pacientek s rakovinou prsu. Předem jsme si určili následující kritéria: věk, úroveň vzdělání, místo bydliště (kraje ČR, vesnice/město, viz obr. 1) a zejména zkušenost s nemocí. Ve výběru pacientek do výzkumu figurovaly pacientky s různou dobou od diagnostikování rakoviny, typem a průběhem léčby (plánovaná, probíhající, ukončená léčba) a přítomností recidivy. V rámci realizace výzkumu jsme tato kritéria naplňovali a postupně vyhledávali specifické chybějící případy.

Rozhovory byly realizovány do saturace dat. Celkem bylo realizováno 54 rozhovorů, jedna participantka zrušila svůj souhlas s výzkumem a její data byla smazána. Analyzováno bylo 53 rozhovorů. Věk participantek v době diagnózy byl 25–72 let a v době rozhovoru 28–76 let. Ve vzorku byly participantky, kterým byla diagnóza stanovena před 6 měsíci, ale také ty, které měly od určení diagnózy > 5 let, viz tab. 1.

Analýza dat

Rozhovory byly doslovně přepsány a zkontrolovány výzkumníkem pro správnost přepisu. Následně byly odeslány participantkám ke kontrole a potvrzení, že mohou být použity. V této fázi měly účastnice možnost upřesnit některé údaje nebo smazat část rozhovoru. Nakonec byly rozhovory anonymizovány a připraveny ke zpracování.

Zkontrolované a anonymizované přepisy byly zpracovány v programu NVivo10 za využití tematické analýzy. V první fázi byly rozhovory opakovaně pročítány a jednotlivá tvrzení byla zařazována do tematických kódů, které se pak řadily do kategorií. Kategorie byly spojeny do jednotlivých témat pro zpracování tematickou analýzou. K tematické analýze jsme použili techniku „one sheet of paper“ OSOP [33], v rámci níž výzkumník analyzuje všechny úryvky textu, které spadají pod určitý kód/kategorii kódů. Relevantní data zapisuje na jeden papír společně s ID participantů. Získané informace třídí a hledá společné prvky či rozdíly (ty, které mají společné prvky, zapisuje blízko u sebe). Jeden trs se např. bude věnovat rozpoznání bulky, další reakcím na nález atd. Také si může vyznačovat vztahy mezi kategoriemi a návaznosti. Na zpracování rozhovorů spolupracovali tři výzkumníci. K zajištění reliability byla uplatněna křížová kontrola kódování.

Výsledky

Polovina žen ($n = 26$) vyhledala lékaře ihned nebo během prvního měsíce po objevení prvního příznaku, kterým ve většině případů ($n = 22$) byla hmatná bulka v prsu. Ke zjištění docházelo při samovyšetření ($n = 11$), při náhodném dotyku, např. ve sprše ($n = 8$), nebo bulku objevil partner ($n = 3$).

„Ukázal se útvar, který jsem si nenašla sama. Šla jsem s tím k lékaři a postupem času, než došlo k biopsii, samotné léčbě a různým věcem, trvalo to asi tři měsíce. Pak už to šlo velice rychle.“ (Stanislava, 51 let)

Důvodem kontaktování lékaře byly v těchto případech zejména rozpoznání symptomů a související obavy nebo silný strach z onemocnění.

Tab. 1. Demografické údaje vzorku.

Rozdělení dle krajů

Hlavní město Praha	4
Středočeský kraj	1
Jihočeský kraj	1
Plzeňský kraj	3
Karlovarský kraj	1
Ústecký kraj	13
Liberecký kraj	3
Královéhradecký kraj	2
Pardubický kraj	2
Kraj Vysočina	1
Jihomoravský kraj	8
Zlínský kraj	4
Moravskoslezský kraj	6
Olomoucký kraj	3
Slovenská republika	1

Věk v době onemocnění

18–30	4
31–40	27
41–50	11
51–60	9
61–70	1
71+	1

Věk v době rozhovoru

18–30	1
31–40	16

41–50	17
51–60	5
61–70	10
71+	4

Doba od zjištění diagnózy (v letech)

do 6 měsíců	6
6 měsíců–1 rok	16
1–2	3
2–5	11
5+	17

Výskyt recidivy

1×	4
vícekrát	1

Vzdělání

SOU	5
SŠ	24
VŠ	24

Rodinný status

svobodná	7
rozvedená	10
žijící v odluce	1
vdaná	29
vdova	6

„Symptomy nebyly žádné, manžel prostě našel bulku v prsu, takže jsem se vyděsila a šla jsem za gynekologem.“ (Stáňa, 42 let)

Objevení bulky popisovaly některé ženy jako náhodu, „blesk z čistého nebe“. U jedné participantky byl karcinom objeven náhodně při jiném lékařském vyšetření. Dvě ženy vyhledaly lékaře z důvodu modřiny na prsu, která nemizela.

„Boulička. A co bylo zajímavé, veliká modřina na prsu. Měla jsem pocit, jako by můj prs byl nabarvený rozmačkanými borůvkami.“ (Libuše, 68 let)

Dvě ženy si změn v prsu všimly v průběhu těhotenství a považovaly je za změny související s těhotenstvím nebo laktací. Přesto se rozhodly vyhledat lékařskou péči, měly obavy z potíží při kojení, z čehož by pramenily i potíže při péči o dítě.

„Když jsem byla v osmém měsíci, tak jsem si kvůli bolesti na prs sahala a nahmatala jsem si velkou zatvrdlinu. Myslela jsem si, že by to mohla být nějaká laktační změna, ale i přesto mi něco říkalo, ať radši navštívím lékařku. Takže jsem jela na ultrazvuk.“ (Veronika, 28 let)

V některých případech se ženy svěřily se svým podezřením členu své rodiny

(matka nebo partner), který je podpořil v okamžitém vyhledání pomoci.

„Vlastně by mě nikdy nenapadlo, že bych mohla dostat rakovinu prsu. Vždycky to šlo mimo mě, v životě jsem si nevyšetřovala prsa, takže to, že se na to přišlo, byla dost velká náhoda. Byli jsme na táboře a měli jsme závěrečnou poradou, a tak jsme popíjeli. Já jsem si sedla a najednou jsem si nahmatala nějakou bulku, ale říkala jsem si, že to asi nic nebude. Druhý den jsme přijeli domů, tak jsem to řekla mamince. Řekla mi, ať si s tím radši někam zajdu; poslala mě na gynekologii. Pak jsme byli v jižních Čechách, jeli jsme do (velkého města). Děti jsme nechali na jihu, že si užijeme hezký týden bez nich. Měla jsem narozeniny a v ten den jsem šla na gynekologii, kde mi hned napsali žádanku na statimové vyšetření. Šla jsem dolů, do toho centra, které bylo ve stejném domě. Řekli, že mě objednají, ten den měli plno. Tak jsem řekla, že přijdu jindy nebo další den. Šla jsem domů a pořád jsem byla v klidu, že se nic neděje. A další den jsem šla na vyšetření.“ (Edita, 32 let)

U některých žen byl člen rodiny zároveň lékař.

„Ono to bylo celé vlastně velká náhoda, že se na tu nemoc přišlo, já jsem měla pocit, že mám nějaký problém, ale spíš mi to připadalo jako mechanická záležitost a myslela jsem, že je to ze squashe nebo z nějaké pohybové aktivity a říkala jsem to manželovi, který je lékař. Manžel mě vyšetřil, prohmatl a řekl, že tam nic necítí, ale pro jistotu uděláme ultrazvuk. Objednal mě na něj, mezitím byly asi 3 týdny odstup, málem jsem na něj zapomněla, protože potíže už přešly, ale naštěstí jsem si na ultrazvuk vzpomněla a šla jsem na něj.“ (Barbora, 44 let)

Ve výzkumném souboru byla rovněž skupina žen (n = 14), které příznaky nepozorovaly a karcinom byl u nich diagnostikován díky preventivním prohlídkám (dosažení věku pro preventivní screeningová vyšetření, sledování pro genetickou zátěž). Některé participantky zdůrazňovaly důležitost těchto vyšetření.

„Je to zákeřná nemoc, protože mně ji zjistili při pravidelném vyšetření na ma-

mografu. Přišla jsem na mamograf, nic zlého jsem netušila, po snímkování jsem tam chvilku zůstala, zavolala si mě paní doktorka, udělala mi ultrazvuk a oznámila mi, že tam něco vidí. Bylo to docela šokující. Neměla jsem pocit, že bych byla třeba unavenější, objevilo se to raz dva. Dnes ženy opravdu vědí, že chodit na mamograf se musí.“ (Dagmar, 76 let)

Lékařskou pomoc vyhledalo osm žen do 3 měsíců od objevení prvního příznaku. Tyto ženy nejčastěji uváděly, že byly časově nebo pracovní zaneprázdněné. U některých žen byla důvodem neznalost příznaků onemocnění.

„Všimla jsem si při sprchování, že mám na prsu bulku, a protože jsem o této nemoci nic nevěděla, tak jsem tomu nepřikládala žádný zvláštní význam. Bylo to ke konci roku. V zaměstnání jsem měla hodně práce, takže až měsíc nebo měsíc a půl po tom zjištění jsem se rozhodla jít k lékaři, ale vůbec mě nenapadlo, že to bude něco hrozného.“ (Marie, 61 let)

Některé ženy již měly zkušenost z minulosti, kdy vyhledaly lékaře, kteří změny v prsu vyhodnotili jako nezávažné. Při dalším objevení příznaků nemoci došlo k odložení vyhledání lékaře. K vyhledání lékařské pomoci došlo při změně příznaků, zejména při zvětšování bulky.

„Já jsem si nahmatala bulku v prsu, vlastně tím to začalo, někdy v létě v loňském roce, když jsem se sprchovala. Vnitřně jsem se pořád uklidňovala, že to je nějaká cysta, protože bulku v prsu jsem už řešila, ale tak možná 10 let zpátky, a na základě diagnostických vyšetření to bylo negativní. A potom jsem si ji za měsíc zase nahmatala, ale byla mnohem větší. To mě strašně zarazilo a říkala jsem si: „Aha, tak cysta to asi není.“ (Jana, 39 let)

V případech, že ženy vyhledaly pomoc později (n = 2), tj. za více než 3 měsíce od objevení příznaků, byly důvody k odložení vyhledání lékaře zaneprázdněnost (rekonstrukce bytu) a vysvětlení si příznaků jako nezávažných. Některé ženy se s příznaky (zejména s přítomností bulky) setkaly v minulosti a při objevení

nového útvaru předpokládaly, že i tento zmizí nebo se vstřebá.

„To, že je něco špatně, jsem už zjistila, když jsme měli první dceru. Samozřejmě jsem dostala strach, takže jsem hned šla na ultrazvuk a tam mi řekli, že to je jenom nějaká cystička nebo uzlinka, takže ji nebudeme řešit, sama se vstřebá. Bylo to v roce 2015, když jsem otěhotněla s druhou dcerou. Samozřejmě na mě působily hormony, v prsech žádná bulka nebo něco podobného nebyla cítit, tak jsem to nechala být. V těhotenství bylo všechno v pořádku, kojila jsem skoro rok. Po kojení, asi v lednu nebo únoru, jsem zjistila, že tam mám nějakou bouličku. Tak jsem si říkala, že to bude stejné jako prve, že se to zase ztratí, vstřebá. Začali jsme doma rekonstruovat, takže nebyl čas nic řešit, děti byly malé. V červnu už se mi to nezdálo, tak jsem se znovu objednala na ultrazvuk.“ (Hana, 34 let)

Dvě ženy vyhledaly lékařskou pomoc po více než 6 měsících. K odložení došlo z důvodu řešení osobního života (rozvod). V tomto případě došlo k odložení návštěvy lékaře o celý rok:

„Já si myslím, že každá žena ten pocit zná; že tělo, které denně sprchujete, natíráte pleťovým mlékem, už trošičku poznáte, a já jsem vlastně o té hrčce věděla už delší dobu. Věděla jsem, že tam je, tak jsem zjišťovala, jestli to není nějaký tukový nádorek nebo co to asi tak může být. No a pak jsem zjistila, že asi problém bude, jenže byl to čas, kdy jsem se rozhodovala, odešla jsem od manžela, z určitých důvodů, které pravděpodobně přispěly k této nemoci, a věděla jsem, že se musím nejdříve rozvést. Takže věděla jsem o ní, nahmatala jsem si ji já sama. Věděla jsem, že pravděpodobně bude problém, a přiznám se, že jsem to nechala delší dobu být.“ (Ingrid, 59 let)

Po zjištění příznaku některé ženy nevěděly, na jakého lékaře se mají obrátit.

„Když mi manžel řekl, jestli vím o tom, že v levém prsu mám nějaký útvar, který tam nahmatat, tak jsem si ho zkusila nahmatat taky. Musela jsem mu dát za pravdu. Ne-

bolelo to. Ted jsem si říkala, co s tím vlastně mám dělat. Bydleli jsme v tu dobu na vesnici. Doktor tam fungoval, takový praktik v důchodu. A já jsem vlastně ani nevěděla, jestli mám jít za ním, nebo na gynekologii nebo to třeba říct kamarádce. Taková jsem, přes svou profesi jsem najednou byla bezradná, nevěděla jsem, co s tím. Tak jsem zvolila toho praktika.“ (Soňa, 50 let)

V některých případech ženy kontaktovaly lékaře ihned, ale nebyl dostupný blízký termín vyšetření. Julie popisuje, že ji nález bulky vyděsil, ihned volala lékaři, kde to ale nikdo nebral, když pak volala později, nehodily se jí navrhované termíny. Na první vyšetření šla za 3 měsíce.

Ve výzkumném souboru tedy byly zastoupeny ženy, které vyhledaly pomoc časně, a to na základě rozpoznání symptomů, souvisejících obav z onemocnění a podpory okolí, a rovněž ženy, které odkládaly vyhledání pomoci kvůli jiným životním událostem, zaneprázdněnosti a nerozpoznání závažnosti symptomu.

Diskuze

Studie se zaměřila na problematiku odkládání vyhledání odborné pomoci u žen s karcinomem prsu. Bylo zjištěno, že zásadním aspektem pro vyhledání lékařské péče je nejen rozpoznání symptomu, ale rovněž jeho identifikace jakožto znaku potenciálně závažného onemocnění. Ženy, které vyhledaly pomoc takřka okamžitě, většinou nechtěly symptomy podceňovat; oproti tomu ženy, které pomoc nevyhledaly, nepovažovaly symptomy za něco závažného. K deinterpretaci symptomů dochází u lidí, kteří nemají přesné informace o onemocnění a jeho příznacích [18], v souvislosti s tím nemohou správně vyhodnotit rizika s onemocněním související, která by mohla sloužit jako motivační faktor pro vyhledání lékařské péče.

Některé participantky se domnívaly, že symptom sám odezní, příp. jej bagatelizovaly. V případech žen, které byly s příznaky karcinomu prsu obeznámeny, předpokládáme, že se u nich aktivoval obranný mechanismus popření, který je u jedinců s potenciálním onemocněním veden strachem z možného potvrzení diagnózy [26]. K přehodnocení sym-

ptomu z nezávažného na rizikový došlo u těchto žen ve chvíli, kdy zaznamenaly jeho zhoršení, v případě bulky její zvětšení či změnu struktury. To je v souladu se zjištěními zahraniční studie [1]. Dá se tedy říci, že změna symptomu pacientky vedla k přehodnocení jeho závažnosti a změně nejen v chápání symptomu, ale také ke změně postoje k příznaku a behaviorální změně, která vedla k vyhledání péče.

Skutečnost, že znalost symptomů nemoci je pouze prvním, ačkoli zásadním krokem na cestě k vyhledání pomoci, dokresluje zkušenost dvou žen, u nichž se v minulosti diagnóza karcinomu prsu nepotvrdila. Ve chvíli, kdy se obdobný symptom objevil znovu, interpretovaly situaci jako nezávažnou, ačkoli s rizikem symptomu jako takového byly obeznámeny. Dá se tedy říci, že předchozí zkušenost ovlivnila jejich kognitivní reprezentaci symptomu a potažmo i dobu odkládání. Podobně ženy uvažují i ve studii, kde říkají, že objevení symptomu spouští seberegulační proces, jehož průběh rozhoduje o tom, zda vyhledají odbornou pomoc [42]. Pacient při kognitivním hodnocení svých symptomů využívá vzpomínky na podobu prvního příznaku nebo stav před projevením prvních symptomů, aby vyhodnotil svůj současný zdravotní stav. K přehodnocení tohoto stavu potom vedou podle nich právě fyzické změny příznaku, což naznačuje i naše studie.

Správné vyhodnocení symptomu a znalost specifických symptomů jsou tedy předpokladem časného vyhledání pomoci [2,24], ovšem zdravotní gramotnost není v tomto ohledu jediným aspektem, který určuje, zda pacientka pomoc opravdu vyhledá. V čase mezi objevením a identifikováním symptomu a vyhledáním lékařské péče se uplatňují různé psychologické mechanismy, které ovlivňují délku odkládání.

Mezi efektivní strategie, které jsme identifikovali, patří aktivizace sociální opory. Sdílení svých příznaků a obav s blízkými pomohlo participantkám najít podporu a ujištění, že symptom interpretovaly správně, nebo dodat odvalu k vyhledání pomoci. V některých případech byl rozhovor s blízkou osobou o příznaku momentem,

který bagatelizující pacientku motivoval k návštěvě lékaře. V souladu s našimi výsledky je svěřením se blízké osobě hodnoceno jako posilující faktor vedoucí k časnému vyhledání lékařské péče [37]. Posilujícím faktorem je však pouze v případě, že se pacientovi dostane od druhého podpory a pozitivního přijetí.

K odložení také docházelo u žen, které se cítily časově zaneprázdněné, nejčastěji z pracovních nebo osobních důvodů, nebo prožívaly zatěžující životní událost (rozvod), kterou chtěly nejprve uzavřít, což je ve shodě s předchozím výzkumem [11,13]. Domníváme se, že za odkládáním vyhledání zdravotní péče je v těchto případech nejen zaneprázdněnost samotná a nedostatek času. Rozhodující faktory jsou podobně jako v jiných případech následující: ženy symptomům nepřisoudily dostatečnou závažnost, aby je řešily co nejdříve, snaha odkládat špatnou zprávu a strach z diagnózy či jejích následků. Odkládání tak může být způsobeno jak nedostatečnou prioritizací vlastního zdraví oproti životním událostem, tak i psychickou obranou, protože zaneprázdněnost může pacientce pomoci zdržet se špatných zpráv.

V realizované studii vyhledala odbornou pomoc do 1 měsíce od rozpoznání prvního příznaku přibližně polovina žen z výzkumného souboru. Je nutné podotknout, že v praxi může být poměr žen, které vyhledají odbornou pomoc relativně rychle, nižší. Předpokládáme totiž, že s účastí na výzkumu souhlasily nejčastěji ženy, které mohou být zodpovědnějšími pacientkami než ty, které se do výzkumu nepřihlásily. Výsledky provedené studie je třeba považovat spíše za průřez různorodými zkušenostmi pacientek, protože z kvalitativní povahy výzkumu nemůžeme předpokládat reprezentativní údaje.

K časnému zachycení pacientek napomáhá národní screeningový program, který v ČR již několik let funguje [5]. Účast na screeningových programech je znakem pozitivního přístupu k lékařské péči, pacienti nemají obavy z návštěvy lékaře a svému lékaři důvěřují [35]. Osmi participantkám zahrnutým do této studie byl karcinom objeven během preventivního vyšetření, které navštěvovaly

pravidelně. Samy o tomto vyšetření hovoří pozitivně, často ho nazývají „život zachraňující“ a doporučují ho dalším ženám. Vedení a motivování pacientek k účasti na pravidelných preventivních vyšetřeních je tedy pro časný záchyt nádoru důležité.

Limity studie

Vzhledem ke kvalitativní povaze studie a nereprezentativnímu výzkumnému souboru nemůžeme určit poměr žen, které vyhledají, či nevyhledají odbornou pomoc. Ženy s karcinomem prsu, se kterými jsme hovořili, v některých případech prodělaly onemocnění před několika lety a jejich vzpomínky na rozhodování se o prvním vyšetření mohou být zkreslené. Budoucí výzkum by se u nových pacientek mohl blíže zaměřit na rozhodovací proces pro vyhledání pomoci. Významná by mohla být i studie zaměřená na přisuzování důležitosti a závažnosti pozorovaným symptomům.

Závěr

Ke včasnému vyhledání lékařské péče dochází zejména při správném rozpoznání příznaku (známý/méně známý příznak), ale také při jeho identifikaci jako znaku potenciálně závažného onemocnění. U některých žen dochází ke spuštění obranných mechanismů a příznak mohou bagatelizovat, nebo doufají, že sám odezní, zmizí. Tyto ženy vyhledají lékaře až při zhoršení příznaku. Některé ženy se s podobným příznakem setkaly (zejména s bulkou) v minulosti, kdy byl vyhodnocen jako nezávažný. Tato zkušenost ovlivnila jejich kognitivní reprezentaci symptomu a tím i dobu odložení. V odkládání lékařské péče hrají roli také psychologické faktory. Některé ženy nedávají svému zdraví dostatečnou prioritu před životními událostmi. Tato prioritizace ostatních životních událostí může sloužit jako psychická obrana před špatnými zprávami. Identifikovali jsme také efektní strategie, ke kterým řadíme aktivizaci sociální opory. Důležitou roli hraje screeningový program, ve kterém dochází k časnému zachytu pacientek, samy pacientky jej hodnotí jako „život zachraňující“. K edukaci pacientů by nemělo patřit jen roz-

poznání příznaků a jejich důležitost, ale také, jak postupovat v případě potíží. U některých rozhovorů se ukázalo jako problematické objednávání na lékařská vyšetření, což vedlo k odložení diagnostikování onemocnění. To může být zajímavým tématem pro další výzkum.

Literatura

- Burgess C, Hunter MS, Ramirez AJ. A qualitative study of delay among women reporting symptoms of breast cancer. *Br J Gen Pract* 2001; 51(473): 967–971.
- Khakbazan Z, Taghipour A, Roudsari RL et al. Help seeking behavior of women with self-discovered breast cancer symptoms: a meta-ethnographic synthesis of patient delay. *Plos One* 2014; 9(12): 24. doi: 10.1371/journal.pone.0110262.
- Richards MA, Smith P, Ramirez AJ et al. The influence on survival of delay in the presentation and treatment of symptomatic breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79 (5–6): 858–864. doi: 10.1038/sj.bjc.6690137.
- Ústav zdravotnických informací a zdravotnictví ČR. Novotvary, 2015. [online]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
- Skovajsová M, Májek O, Daneš J et al. Results of the Czech National Breast Cancer screening programme. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 2): 2S69–2S78.
- Smith LK, Pope C, Botha JL. Patients' help-seeking experiences and delay in cancer presentation: a qualitative synthesis. *Lancet* 2005; 366(9488): 825–883. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67030-4.
- Stamatovic L, Vasovic S, Trifunovic J et al. Factors influencing time to seeking medical advice an onset of treatment in women who are diagnosed with breast cancer in Serbia. *Psychooncology* 2018; 27(2): 576–582. doi: 10.1002/pon.4551.
- Hansen RP, Vedsted P, Sokolowski I et al. Time intervals from first symptom to treatment of cancer: a cohort study of 2,212 newly diagnosed cancer patients. *BMC Health Services Research* 2011; 11: 284. doi: 10.1186/1472-6963-11-284.
- Leon-Rodriguez E, Molina-Calzada C, Rivera-Franco MM et al. Breast self-exam and patient interval associate with advanced breast cancer and treatment delay in Mexican women. *Clin Transl Oncol* 2017; 19(10): 1276–1282. doi: 10.1007/s12094-017-1666-6.
- Leydon GM, Bynoe-Sutherland J, Coleman MP. The journey towards a cancer diagnosis: the experiences of people with cancer, their family and carers. *Eur J Cancer Care* 2003; 12(4): 317–326. doi: 10.1046/j.1365-2354.2003.00418.x.
- Forbes LJ, Warburton F, Richards MA et al. Risk factors for delay in symptomatic presentation: a survey of cancer patients. *Br J Cancer* 2014; 111(3): 581–588. doi: 10.1038/bjc.2014.304.
- Bairati I, Fillion L, Meyer FA et al. Women's perceptions of events impeding or facilitating the detection, investigation and treatment of breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006; 15(2): 183–193. doi: 10.1111/j.1365-2354.2005.00635.x.
- Lund-Nielsen B, Midtgaard J, Rorth M et al. An avalanche of ignoring-a qualitative study of health care avoidance in women with malignant breast cancer wounds. *Cancer Nurs* 2011; 34(4): 277–285. doi: 10.1097/NCC.0b013e3182025020.
- Gozum S, Tuzcu A. Elapsed time between the first symptoms of breast cancer and medical help-seeking behavior and the affecting factors. *Cancer Nursing* 2018; 41(3): E21–E29. doi: 10.1097/ncc.0000000000000498.
- Hvidberg L, Wulff CN, Pedersen AF et al. Barriers to healthcare seeking, beliefs about cancer and the role of socio-economic position. A Danish population-based study. *Prev Med* 2015; 71: 107–113. doi:10.1016/j.ypmed.2014.12.007.
- Bish A, Ramirez A, Burgess C et al. Understanding why women delay in seeking help for breast cancer symptoms. *J Psychosom Res* 2005; 58(4): 321–326. doi: 10.1016/j.jpsychores.2004.10.007.
- Burgess CC, Potts HW, Hamed H et al. Why do older women delay presentation with breast cancer symptoms? *Psychooncology* 2006; 15(11): 962–968. doi: 10.1002/pon.1030.
- Macleod U, Mitchell ED, Burgess C et al. Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: evidence for common cancers. *Br J Cancer* 2009; 101 (Suppl 2): S92–S101. doi: 10.1038/sj.bjc.6605398.
- Nosarti C, Crayford T, Roberts JV et al. Delay in presentation of symptomatic referrals to a breast clinic: patient and system factors. *Br J Cancer* 2000; 82(3): 742–748. doi: 10.1054/bjoc.1999.0990.
- Murphy PJ, Marlow LA, Waller J et al. What is it about a cancer diagnosis that would worry people? A population-based survey of adults in England. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 86. doi: 10.1186/s12885-017-3963-4.
- Bourdeanu L, Luu T, Baker N et al. Barriers to treatment in patients with locally advanced breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(10): 1193–1198. doi: 10.6004/jnccn.2013.0141.
- O'Mahony M, Hegarty J, McCarthy G. Women's help seeking behaviour for self discovered breast cancer symptoms. *Eur J Oncol Nurs* 2011; 15(5): 410–418. doi: 10.1016/j.ejon.2010.10.011.
- Agustina E, Dodd RH, Waller J et al. Understanding middle-aged and older adults' first associations with the word „cancer”: A mixed methods study in England. *Psychooncology* 2018; 27(1): 309–315. doi: 10.1002/pon.4569.
- Meehan G, Collins J, Petrie KJ. The relationship of symptoms and psychological factors to delay in seeking medical care for breast symptoms. *Prev Med* 2003; 36(3): 374–378. doi: 10.1016/S0091-7435(02)00053-1.
- Weingart SN, Saadeh MG, Simchowitz et al. Process of care failures in breast cancer diagnosis. *J Gen Intern Med* 2009; 24(6): 702–709. doi: 10.1007/s11606-009-0982-0.
- O'Mahony M, McCarthy G, Corcoran P et al. Shedding light on women's help seeking behaviour for self discovered breast symptoms. *Eur J Oncol Nurs* 2013; 17(5): 632–639. doi: 10.1016/j.ejon.2013.03.012.
- Harirchi I, Ghaemmaghami F, Karbakhsh M et al. Patient delay in women presenting with advanced breast cancer: an Iranian study. *Public Health* 2005; 119(10): 885–891. doi: 10.1016/j.puhe.2004.11.005.
- Foretová L, Navrátilová M, Svoboda M et al. Recommendations for preventive care for women with rare genetic cause of breast and ovarian cancer. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 256–2513. doi: 10.14735/amko201956.
- Claes K, Mikova M, Házová J et al. Twenty years of BRCA1 and BRCA2 molecular analysis at MMCI – current developments for the classification of variants. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 2551–2571. doi: 10.14735/amko2019551.
- Chojnacka-Szawlowska G, Majkowicz M, Basinski K et al. Knowledge of cancer symptoms and anxiety affect patient delay in seeking diagnosis in patients with heterogeneous cancer locations. *Curr Probl Cancer* 2017; 41(1): 64–70. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2016.10.001.
- Innos K, Padrik P, Valvere V et al. Identifying women at risk for delayed presentation of breast cancer: a cross-

- tional study in Estonia. *BMC Public Health* 2013; 13: 947. doi: 10.1186/1471-2458-13-947.
32. De Nooijer J, Lechner L, De Vries H. Help-seeking behaviour for cancer symptoms: perceptions of patients and general practitioners. *Psychooncology* 2001; 10(6): 469–478. doi: 10.1002/pon.535.
33. Ziebland S, McPherson A. Making sense of qualitative data analysis: an introduction with illustrations from DIPEX (personal experiences of health and illness). *Med Educ* 2006; 40(5): 405–414. doi: 10.1111/j.1365-2929.2006.02467.x
34. Chapple A, Ziebland S, McPherson A. Qualitative study of men's perceptions of why treatment delays occur in the UK for those with testicular cancer. *Br J Gen Pract* 2004; 54(498): 25–32.
35. Sutton S, Bickler G, Sanchoaldrige J et al. Prospective-study of predictors of attendance for breast screening in inner London. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48(1): 65–73. doi: 10.1136/jech.48.1.65.
36. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Vyhláška 70/2012 Sb. o preventivních prohlídkách. [online]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2016-317>.
37. Pedersen AF, Olesen F, Hansen RP et al. Coping strategies and patient delay in patients with cancer. *J Psychosoc Oncol* 2013; 31(2): 204–218. doi: 10.1080/07347332.2012.761319.
38. Breuning M, Lucius-Hoene G, Burbaum C et al. Patient experiences and patient centeredness. The website project DIPEX Germany. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2017; 60(4): 453–461. doi: 10.1007/s00103-017-2524-y.
39. Herxheimer A, McPherson A, Miller R et al. Database of patients' experiences (DIPEX): a multi-media approach to sharing experiences and information. *Lancet* 2000; 355(9214): 1540–1543. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02174-7.
40. Tavel P, Klůzová Kráčmarová L, Půžová Z et al. Metodika DIPEX ČR. Certifikovaná metodika MPSV č.j.: 2015/70065-312. [online]. Dostupné z: <https://oushi.upol.cz/public/certifikovana-metodika/>.
41. Coyne IT. Sampling in qualitative research. Purposeful and theoretical sampling; merging or clear boundaries? *J Adv Nurs* 1997; 26(3): 623–630. doi: 10.1046/j.1365-2648.1997.t01-25-00999.x.
42. Cameron L, Leventhal EA, Leventhal H. Symptom representations and affect as determinants of care seeking in a community-dwelling, adult sample population. *Health Psychol* 1993; 12(3): 171–179. doi: 10.1037//0278-6133.12.3.171.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 17. 12. 2020 a 19.1. 2021 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Pathological response and clinical outcomes in operable triple-negative breast cancer with cisplatin added to standard neoadjuvant chemotherapy

Patologická odpověď a klinické výsledky při léčbě operabilního triple negativního karcinomu prsu cisplatinou přidanou k standardní neoadjuvantní chemoterapii

Georgy J.T.¹, Singh A.¹, John A.O.¹, Joel A.¹, Andrews A.G.¹, Thumaty D.B.¹, Rebekah G.², Sigamani E.³, Chandramohan J.³, Manipadam M.T.³, Cherian A.J.⁴, Abraham D.T.⁴, Paul M.J.⁴, Balakrishnan R.⁵, Backianathan S.⁵, Chacko R.T.¹

¹ Department of Medical Oncology, Christian Medical College Vellore, Tamil Nadu, India

² Department of Biostatistics, Christian Medical College Vellore, Tamil Nadu, India

³ Department of Pathology, Christian Medical College Vellore, Tamil Nadu, India

⁴ Department of Endocrine Surgery, Christian Medical College Vellore, Tamil Nadu, India

⁵ Department of Radiation Therapy, Christian Medical College Vellore, Tamil Nadu, India

Summary

Background: Response to neoadjuvant chemotherapy is associated with improved outcomes for patients with triple negative breast cancer (TNBC). Patients with residual disease are at increased risk of relapse and death from breast cancer. In this retrospective study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of cisplatin added to standard neoadjuvant chemotherapy for locally advanced TNBC. **Materials and methods:** All TNBC treated with neoadjuvant cisplatin 60 mg/m² once in 3 weeks with weekly paclitaxel for 12 weeks, following 8 weeks of dose-dense epirubicin 90 mg/m² or doxorubicin 60 mg/m² with cyclophosphamide 600 mg/m² were analyzed retrospectively. The data related to pathological complete response, adherence to planned therapy, disease-free survival and overall survival were collected. **Results:** Eighty-three patients were included, of whom 80% had stage III disease. Pathological complete response in both breast (T0/Tis) and axilla(N0) was observed in 48.1% of patients. Miller Payne grade 5 pathological response in the breast was seen in 61% of patients. Good partial responses (Miller Payne grades 3,4) were observed in 32.5% of patients. The remaining 6.5% were poor responders. Seventy-seven patients underwent surgery. The disease-free survival at 1 and 3 years for those who had a pathological complete response was 96.7% and 77.6%, respectively, and 92.3% and 62.7% for those who did not, respectively. The predominant adverse events were hematological, with anemia being the most common one. **Conclusion:** The addition of cisplatin to neoadjuvant chemotherapy with anthracycline and taxane in TNBC was tolerable and produced a high rate of pathological complete response. Cisplatin added to standard chemotherapy in patients with locally advanced TNBC could improve clinical outcomes.

Key words

triple negative breast cancer – cisplatin – neoadjuvant chemotherapy – pathological complete response – residual cancer burden

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.



Ashish Singh, MD, Associate Professor
Department of Medical Oncology,
Christian Medical College and
Hospital
IDA Scudder Rd
Vellore,
Tamil Nadu 632004
India
e-mail: todrashish@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 12. 9. 2020

Accepted/Přijato: 30. 9. 2020

doi: 10.48095/ccko202149

Souhrn

Výhodiska: U pacientek s triple negativním karcinomem prsu (triple negative breast cancer – TNBC) je odpověď na neoadjuvantní chemoterapii spojena s lepšími výsledky. U pacientek s reziduální nemocí je vyšší riziko relapsu a úmrtí na karcinom prsu. Cílem této retrospektivní studie bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost cisplatinu přidané k standardní neoadjuvantní chemoterapii při lokálně pokročilém TNBC. **Materiál a metody:** Retrospektivně byly analyzovány všechny TNBC léčené neoadjuvantní cisplatinou v dávce 60 mg/m² jednou za 3 týdny s paklitaxelem podávaným 1× týdně po dobu 12 týdnů a poté „dose-dense“ epirubicinem v dávce 90 mg/m² nebo doxorubicinem v dávce 60 mg/m² s cyklofosfamidem v dávce 600 mg/m². Byly shromažďovány údaje týkající se patologické kompletní odpovědi, dodržování plánované terapie, přežití bez nemoci a celkového přežití. **Výsledky:** Do studie bylo zahrnuto 83 pacientek, z nichž 80 % mělo onemocnění stadia III. Patologická kompletní odpověď jak v prsu (T0/Tis) tak axile (N0) byla pozorována u 48,1 % pacientek. Patologická odpověď stupně 5 dle Millera a Payna v prsu byla pozorována u 61 % pacientek. Dobrá částečná odpověď (stupeň 3 nebo 4 dle Millera a Payna) byla pozorována u 32,5 % pacientek. U zbývajících 6,5 % byla odpověď špatná. Operaci podstoupilo 77 pacientek. Přežití bez nemoci bylo u pacientek s patologickou kompletní odpovědí 96,7 % za 1 rok a 77,6 % za 3 roky a u pacientek bez patologické kompletní odpovědi 92,3 % za 1 rok a 62,7 % za 3 roky. Nejčastější nežádoucí účinky byly hematologické s převládající anemií. **Závěr:** Přídavek cisplatinu k neoadjuvantní chemoterapii s antracyklinem a taxanem při léčbě TNBC byl dobře snášen a vedl k vysokému podílu patologické kompletní odpovědi. Přídavek cisplatinu k standardní chemoterapii u pacientek s lokálně pokročilým TNBC pravděpodobně zlepšil klinické výsledky.

Klíčová slova

triple negativní karcinom prsu – cisplatin – neoadjuvantní chemoterapie – patologická kompletní odpověď – reziduální nádorová zátěž

Introduction

Breast cancer is the most common cancer among women in India, with 162,468 new cases diagnosed in 2018 [1]. The prevalence of triple-negative breast cancer (TNBC) is higher in the Indian subcontinent, due to a more substantial proportion of younger women (peak age between 45 and 49 years) presenting with this disease as compared to Western countries [2,3]. Recent estimates reported TNBC to be 31% of all breast cancers diagnosed in India [4,5]. A retrospective study found the proportion of TNBC to be 22.2% among breast cancer patients presenting to our institution [6]. In comparison, the proportion of TNBC in cohorts from Western literature is 15–24% [7,8]. It is a heterogeneous and poorly understood disease that has poor outcomes as compared to the other subtypes of breast cancer. Recent advances in molecular classification have provided some insight into the complex nature of this cancer; however, clinically meaningful results are yet to materialize from this new understanding [9].

The 5-year age-standardized net survival for breast cancer in India between 2005 and 2009 was 60.4% (95% CI 46.5–74.3%) [10]. A long term (eight-year) follow up of 148 triple-negative breast cancer patients in India showed the disease-free survival and overall survival of 58% and 75%, respectively [11]. Although the treatment landscape of this disease is changing with the ad-

vent of poly (ADP-ribose) phosphate (PARP) inhibitors and immunotherapy, these therapies have not yet made any impact in non-metastatic disease; further, they remain out of reach of most patients in India due to the high cost involved.

Achieving pathological complete response (pCR) at the end of neoadjuvant therapy is used as a surrogate endpoint, as it has been shown to predict better outcomes in triple-negative breast cancer [12]. In a pooled analysis, the pCR rates achieved with standard anthracycline and taxane-based chemotherapy in triple-negative breast cancer ranged from 31% to 33.6% [12,13].

The use of platinum in triple-negative breast cancer has been shown to increase pCR rates, with small randomized trials reporting improved pCR rates in the range of 35–65% [14–19]. Carboplatin has been the preferred agent at many centers over cisplatin due to its superior tolerability profile [20]. Previous studies have shown that weekly administration of carboplatin and paclitaxel in a dose-dense schedule produces high rates of neutropenia and anemia [14,21]. Cisplatin being less myelotoxic than carboplatin could mitigate the added hematologic toxicity that is common with weekly administration of paclitaxel and thus increase treatment compliance and consequently pCR [22]. The pathological complete response rates with the addition of cisplatin in cohorts of 41, 74,

and 52 patients were 65, 62, and 44%, respectively [17,19,23]. A retrospective study comparing carboplatin and cisplatin in locally advanced TNBC showed a possible overall and disease-free survival advantage with the use of the latter [18].

There is a paucity of data on the effectiveness of utilizing cisplatin in combination with anthracyclines and taxanes in neoadjuvant therapy of triple-negative breast cancer, especially in locally advanced disease. This retrospective cohort study was carried out to evaluate the efficacy and safety of a neoadjuvant regimen of cisplatin used in combination with anthracycline and taxanes.

Materials and Methods

Design and patient selection

This retrospective study was undertaken in a 2,800-bed, university-affiliated, private, teaching hospital in South India. The medical records of consecutive adult patients (age >16 years), treated in the Medical Oncology Department from April 2015 to June 2019 with histologically confirmed invasive breast carcinoma, were reviewed. The inclusion criteria were non-metastatic disease, triple-negative receptor status (< 1% tumour cells positive for estrogen and progesterone receptors and Her2/neu immunohistochemistry score of 0 or 1+), good performance status by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 0 or 1) and receipt of at least two cycles of cisplatin,

anthracycline and taxane chemotherapy at our center.

The study protocol was approved by the ethics committee (Institutional Review Board) of our institution.

Treatment

All patients had received cisplatin 60 mg/m² once in 3 weeks in combination with a taxane (paclitaxel 80 mg/m² once a week) for 12 weeks. This was preceded or followed by 8 weeks of anthracycline (epirubicin 90 mg/m² or doxorubicin 60 mg/m²) with cyclophosphamide 600 mg/m² administered every 2 weeks. A cumulative target dose of cisplatin 240 mg/m² was planned for every patient. Standard intravenous hydration was administered on the days of cisplatin administration. Upon completion of neoadjuvant chemotherapy, patients underwent either mastectomy or breast conservation surgery. Following surgery, patients received standard locoregional radiation therapy. At the discretion of the treating physician, the patients with residual disease, who were deemed to be at high risk for relapse, were treated either with capecitabine or oral metronomic chemotherapy (consisting of cyclophosphamide 50 mg once daily and methotrexate 15 mg once a week) or both.

Outcomes and follow-up

The primary outcome was the proportion of pathological complete response. The secondary outcomes assessed were tolerability of the regimen, adherence to planned therapy, disease-free survival, overall survival, and the additional effect of oral metronomic chemotherapy.

The pathologist graded the response to chemotherapy, as seen in the surgical specimen, in accordance with the Miller-Payne System [24]. We defined pathological complete response as no residual invasive cancer in the breast or axilla. The adverse events documented in the medical records were assessed and graded for each patient, according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v5.0. Patient follow-up was accomplished by telephonic interviews. In those who could not be contacted over

the telephone, the most recent out-patient visit was taken as the last point of the follow-up.

Statistical analysis

The Fisher's exact test or chi-square test were used in comparing categorical variables. Survival analysis was done employing the Kaplan-Meier method, and survival curves were compared using the Cox-Mantel log-rank test. We calculated disease-free survival and overall survival from the time of diagnosis. Binary logistic regression was done to identify the factors which influenced pCR rates. A P-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Data entry was done using Epi Info v7.2.3.1 and analyzed using IBM SPSS Statistics v23.

Results

Patient characteristics

Eighty-three patients with predominantly locally advanced triple-negative breast cancer received neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy from April 2015 to June 2019. The mean age of the population was 42.56 years (range 20–56 years). Tab. 1 lists the baseline characteristics of the patients included in the study. The tumor was locally advanced in 79.6% of patients. The tolerance to cisplatin and weekly paclitaxel after administration of anthracycline and cyclophosphamide was poor, with only 51.8% of patients completing all the planned cycles of chemotherapy. Breast conservation surgery was performed in 4% of patients with the majority undergoing mastectomy in view of the large operable or locally advanced disease at presentation. Out of the 83 patients included, six did not undergo surgery at our institution. Oral metronomic chemotherapy (OMCT) was given to 32.5% of patients. The median duration of OMCT was 6 months (range 1–24 months).

Outcomes

Pathological complete response in both breast (T0/Tis) and axilla (N0) was observed in 48.1% of patients (Tab. 2). The Miller Payne grade 5 pathological response was seen in 61% of patients. Good partial responses (Miller Payne

Tab. 1. Patient and tumor characteristics.

Characteristic	Number	%
Female	83	100
menopausal status		
premenopausal	51	61.5
perimenopausal	9	10.8
postmenopausal	23	27.7
Performance status		
ECOG 0	34	40.9
ECOG 1	49	59.0
T stage (clinical)		
Tx	6	7.3
T0	1	1.2
T1	1	1.2
T2	15	18.3
T3	23	28
T4b	36	43.9
N stage (clinical)		
N0	15	18.3
N1	43	52.4
N2	22	26.8
N3	2	2.4
AJCC stage		
IA	1	1.3
IIA	4	5.1
IIB	11	14.1
IIIA	25	32.1
IIIB	35	44.9
IIIC	2	2.6
Grade of tumor		
grade 1	2	2.4
grade 2	20	24.4
grade 3	60	73.2
Histopathology of tumor		
ductal carcinoma	79	95.2
metaplastic carcinoma	3	3.6
apocrine carcinoma	1	1.2
Type of surgery		
breast conservation	3	4
mastectomy	74	96

AJCC – American Joint Committee on Cancer, ECOG – Eastern Cooperative Cancer Group

Tab. 2. Pathological response.

Pathological response (N = 77)	%	N
ypT0 N0		
yes	42.9	33
no	57.1	44
ypT0/is N0		
yes	48.1	37
no	51.9	40
Breast pCR (ypT0/is N0/+)		
nodal pCR (ypN0)	66.2	51
Miller Payne		
Miller Payne grade 1	5.2	4
Miller Payne grade 2	1.3	1
Miller Payne grade 3	13.0	10
Miller Payne grade 4	19.5	15
Miller Payne grade 5	61.0	47

pCR – pathological complete response

grades 3 and 4) were observed in 32.5% of patients.

On binary logistic regression analysis, among the possible factors which could have influenced pCR rates (performance status, menopausal status, number of planned chemotherapy cycles completed, clinical stage, histopathology of tumor, grade of tumor), a higher percentage of planned cycles of chemotherapy completed was significantly associated with a higher chance of pCR with an odds ratio of 1.044 (95% CI 1.004–1.086; $P = 0.03$).

The median duration of follow up was 24 months (range 2–55 months). The overall survival at 1 and 3 years was 96.1% and 78.8%, respectively. The overall survival at 1 and 3 years was 96.4% and 83.5% for those who had a pCR, respectively and 97.4% and 82.4% for those who did not have pCR, respectively. The median survival time was not reached. The disease-free survival at 1 and 3 years was 93.3% and 65.2%, respectively. Specifically, the disease-free survival at 1 and 3 years was 96.7% and 77.6% for those who had a pCR, respec-

tively, and 92.3% and 62.7% for those who did not have pCR, respectively (Fig. 1). The log-rank test did not show any statistically significant difference in the survival curves for those patients with and without pCR.

The disease-free survival at 1 year was 91% for those who received OMCT and 88% for those who did not receive OMCT. Among those who did not achieve pCR, the proportion surviving disease-free at 1 year was 94% for those who received OMCT in comparison to 81% for those who did not receive OMCT. There was no statistically significant (log-rank test) difference in survival between either of these two groups.

Adverse events

The most common treatment-related adverse events observed were hematological, with anemia being the most frequent one (Tab. 3). Overall, 95.2% of patients developed anemia, with 38% being grade 3/4. The incidence of thrombocytopenia was 45.7%, with the majority being grade 1. Over the scheduled course of chemotherapy, 51.7%

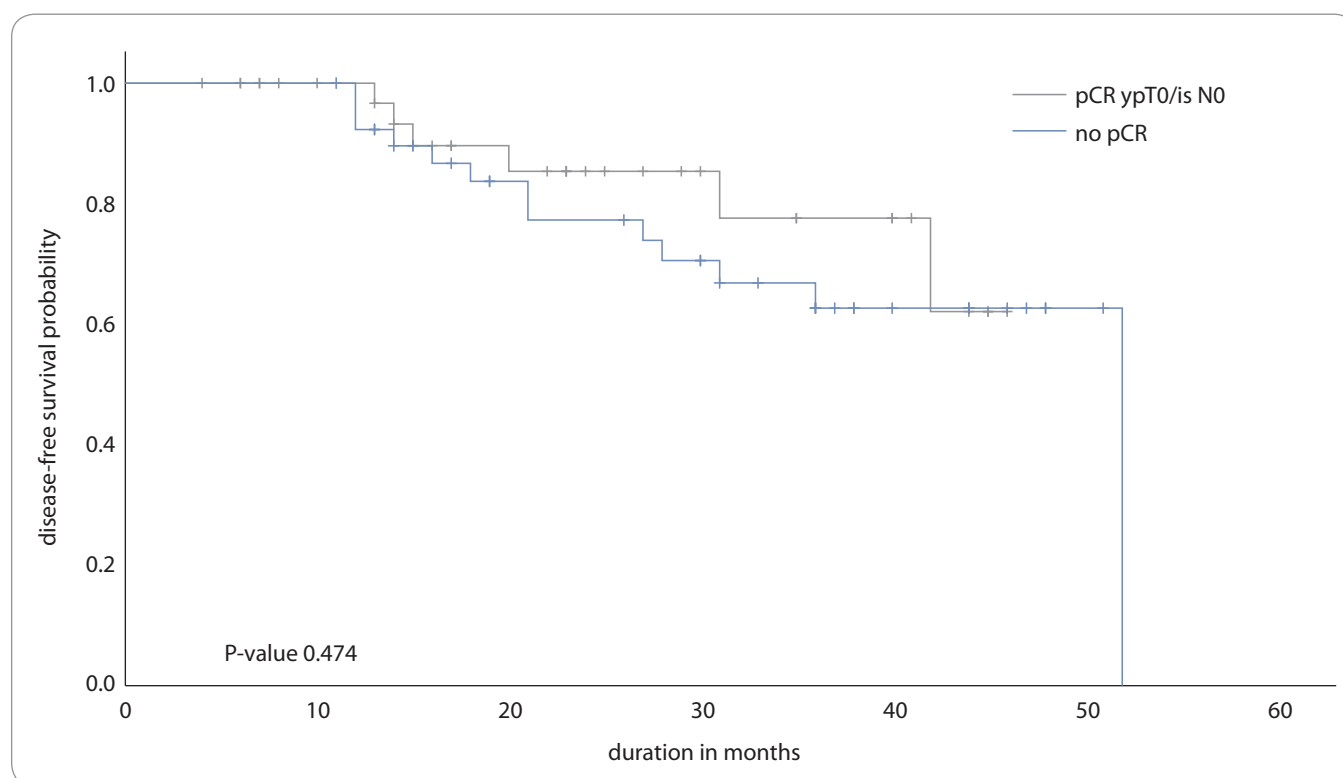


Fig. 1. The disease-free survival.
pCR – pathological complete response

had neutropenia, with 21% being grade 4. Six patients (7%) were admitted with febrile neutropenia. One of them presented with septic shock and required intensive care.

Five patients (6%) had mild to moderate acute kidney injury, probably cisplatin-induced, all of whom recovered promptly and did not require cessation of chemotherapy. Cisplatin had to be discontinued in two patients after they developed hearing loss, with the audiogram showing a sensorineural pattern.

Chemotherapy-induced nausea and vomiting, mostly of grade 1, occurred in 18% of the patients. Peripheral neuropathy occurred in 10 patients. The rate of infections was 18%, with superficial skin and subcutaneous infections being the most common one.

Other, less commonly observed adverse effects were fatigue, myalgia, mucositis, and diarrhea, none of which were severe enough to warrant an admission or interruption of chemotherapy. There was no treatment-related mortality.

Discussion

Indian women have a higher incidence of locally advanced breast cancer at presentation to their oncologist as compared to the women from developed countries [2]. This is due to the lack of screening in the community, low awareness, and lack of access to well-equipped diagnostic centers, which, in turn, contributes to poor outcomes [25,26]. With the currently available treatment options, outcomes remain poor in this population [11]. The incorporation of carboplatin has improved response rates and outcomes in some studies [14,15,27]. Cisplatin may be equally effective and less myelotoxic than carboplatin. Our study reports the feasibility, outcomes, and toxicity observed in a developing country with the use of cisplatin in operable TNBC.

The pCR rates achieved with carboplatin in the GeparSixto phase II trial of 296 patients with early breast cancer (predominantly smaller tumors and node-negative) was 53.2% [15]. The pCR rate reported by Hurley et al in 144 patients comparing carboplatin and cisplatin in neoadjuvant therapy of locally

Tab. 3. Adverse events.

Adverse event	Grade 1/2 % (N)	Grade 3 % (N)	Grade 4 % (N)
anemia	60.3 (50)	32.5 (27)	2.4 (2)
thrombocytopenia	36.1 (30)	8.4 (7)	2.4 (2)
neutropenia	32.8 (27)	7.2 (6)	21.7 (18)
febrile neutropenia	–	6 (5)	1.2 (1)
acute kidney injury	6 (5)	–	–
nausea and vomiting	15.6 (13)	2.4 (2)	–
myalgia	3.6 (3)	–	–
hearing loss	–	2.4 (2)	–
anaphylaxis/allergy	–	1.2 (1)	–
peripheral neuropathy	7 (6)	4.8 (4)	–
rash	1.2 (1)	–	–

advanced TNBC (97 cisplatin, 47 carboplatin) was higher with cisplatin (36%) as compared to the carboplatin arm (21%). They also reported that the disease-free survival and overall survival was significantly better with cisplatin as compared to carboplatin [18]. Frasci et al reported pCR (pT0/is, N0) rates of 62% in a phase II trial of 74 patients with a neoadjuvant chemotherapy regimen consisting of paclitaxel, epirubicin, and weekly cisplatin [23]. Huang et al retrospectively studied 145 patients who received neoadjuvant platinum (52 cisplatin, 93 carboplatin). They reported a higher pCR rate with cisplatin as compared to carboplatin (44 vs. 42%); however, the difference did not reach the statistical significance [17]. Smaller phase II trials of cisplatin have reported pCR rates varying from 17 to 56% [28–32].

A meta-analysis of platinum in TNBC, which included 8 carboplatin trials and 1 cisplatin trial concluded that platinum significantly increased pCR rates (OR 2.12; 95% CI 1.64–2.73; $P < 0.001$) [33]. Another meta-analysis reached similar conclusions with an odds ratio of pCR being 3.32 (95% CI 2.39–4.61; $P < 0.0001$) with platinum-containing regimens as compared to non-platinum regimens [34].

Patients with locally advanced disease constituted only a small proportion of the studies mentioned above. Our

study differs in that most patients had larger tumors (a large percentage of T4b, Tab. 1) and were node-positive. The pCR rate seen in our study was similar to that reported by Jovanović et al, i.e. 48% [35]. The patients who tolerated and managed to complete a higher percentage of chemotherapy cycles as planned had a significantly higher rate of pCR.

The follow-up duration for our study was short, with a median follow-up time of 2 years. There is a paucity of Indian survival data for triple-negative breast cancer, specifically for locally advanced disease. An eight-year follow-up of 148 patients from a cancer center in New Delhi reported a disease-free survival of 56% for locally advanced disease, which dropped to 34% with axillary involvement [11]. Platinum was not used in these earlier studies. These patients had received both neoadjuvant and adjuvant chemotherapy; the details of the regimen used was not provided. The disease-free survival and overall survival at 3 years in our study was 65% and 78%, respectively. This improvement in outcomes with cisplatin is encouraging, despite having a population who were not detected by screening, with large tumors and involved axillary nodes. Our survival outcomes with cisplatin are similar to those reported by Hurley et al. With a median follow up of 4 years, they reported progression-free survival

of 60% and overall survival of 70% at 3 years. The grade 3/4 adverse events were predominantly hematological and were manageable in a resource-limited setting. Thrombocytopenia was grade 3/4 in 10.8% of patients, with none developing bleeding manifestations or requiring platelet transfusions [18]. In the Geparsixto trial, Minckwitz et al reported grade 3/4 thrombocytopenia rates of 14% [15]. Grade 3/4 anemia was seen in 34.9% of our patients, in comparison to 15.3% of grade 3/4 anemia reported by Minckwitz et al [15].

Acute kidney injury in this study, which occurred in 6% of patients, was probably cisplatin-induced. All of them recovered promptly with i.v. hydration and did not require cessation of chemotherapy. The incidence of grade 3/4 neutropenia was 29%, and febrile neutropenia was seen in 7% of patients. This is in contrast to the grade 3 or 4 neutropenia seen in 65% of patients and febrile neutropenia seen in 8.5% of patients who were in the carboplatin arm in the Geparsixto trial [15]. Clinically significant grade 2/3 neuropathy was reported in 11.8% of patients in our study, which was higher than the 6% of grade 3 sensory neuropathy seen with carboplatin in the Geparsixto data. In our analysis, only 51% of patients could complete all planned chemotherapy cycles.

There is limited information available on cisplatin in early TNBC with most other trials preferring carboplatin. Our study provides information on the utility and tolerance of cisplatin. This study has limitations as it is a retrospective analysis. However, the results indicate its efficacy and warrant further studies (phase III trials) to establish the possible role of cisplatin over carboplatin as the preferred platinum in neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer.

Conclusions

In this retrospective study, the addition of cisplatin to standard neoadjuvant chemotherapy with anthracycline and taxane in triple-negative breast cancer resulted in high pathological complete response rates, albeit with moderate but manageable hematological toxicity. The administration of this regimen

is feasible in resource-limited settings as well, which can lead to better responses even in patients who present with locally advanced disease and, thus, possibly lead to better outcomes.

Acknowledgments

We wish to thank our patients who consented to undergo this regimen of chemotherapy and be a part of this study.

Compliance with ethical standards

The study protocol was approved by the ethics committee (Institutional Review Board, The Office of Research, Christian Medical College, Vellore, India) of our institution prior to the commencement of the retrospective review. The study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the WMA Declaration of Helsinki (adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013). Informed consent was waived by the institutional review board as this was a retrospective study based on data obtained from medical records.

Funding sources

This study did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-profit sectors.

Credit author statement

Josh Thomas Georgy: conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, writing – original draft, visualization

Ashish Singh: conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, writing – review & editing, visualization, supervision, project administration, funding acquisition

Ajoy Oommen John: conceptualization, methodology, formal analysis, writing – review & editing, visualization

Anjana Joel: conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, writing – review & editing, visualization, supervision

Anand George Andrews: Investigation, formal analysis

Divya Bala Thumaty: conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, writing – review & editing, visualization

Grace Rebekah: formal analysis, data curation, software

Elanthenral Sigamani: methodology, formal analysis, investigation, writing – review & editing, visualization

Jagan Chandramohan: methodology, formal analysis, investigation, writing – review & editing, visualization

Marie Therese Manipadam: methodology, formal analysis, investigation, writing – review & editing, supervision, visualization

Anish Jacob Cherian: methodology, formal analysis, investigation, writing – review & editing, visualization

Deepak Thomas Abraham: methodology, formal analysis, investigation, writing – review & editing, visualization

Paul M J: methodology, formal analysis, investigation, writing – review & editing, visualization

Rajesh Balakrishnan: methodology, formal analysis, investigation, writing – review & editing, visualization

Selvamani Backianathan: methodology, formal analysis, investigation, writing – review & editing, visualization

Raju Titus Chacko: writing – review & editing, supervision, project administration, funding acquisition, resources

References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.

2. Malviya S, Bagadi SA, Dubey US et al. Epidemiology of breast cancer in Indian women. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017; 13(4): 289–295. doi: 10.1111/ajco.12661.

3. Leong SPL, Shen Z-Z, Liu T-J et al. Is breast cancer the same disease in Asian and western countries? *World J Surg* 2010; 34(10): 2308–2324. doi: 10.1007/s00268-010-0683-1.

4. Sandhu GS, Erqou S, Patterson H et al. Prevalence of triple-negative breast cancer in India: systematic review and meta-analysis. *J Glob Oncol* 2016; 2(6): 412–421. doi: 10.1200/JGO.2016.005397.

5. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1938–1948. doi: 10.1056/NEJMra1001389.

6. Ishitha G, Manipadam MT, Backianathan S et al. Clinicopathological study of triple negative breast cancers. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(9): EC05–09. doi: 10.7860/JCDR/2016/20475.8539

7. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ et al. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy: subtyping triple-negative breast cancer. *Cancer* 2015; 121(1): 8–16. doi:10.1002/cncr.28914.

8. Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008; 22(11): 1233–1243.

9. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(11): 674–690. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.66.

10. Allemani C, Weir HK, Carreira H et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385(9972): 977–1010. doi:10.1016/S0140-6736(14)62038-9.

11. Chandra D, Suresh P, Sinha R et al. Eight year survival analysis of patients with triple negative breast cancer in India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(6): 2995–2999.

12. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1796–1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.

13. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* 2014; 384(9938): 164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

14. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *JCO* 2015; 33(1): 13–21. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572.

15. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 747–756. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3.

16. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA et al. A phase II trial of a neoadjuvant platinum regimen for locally advanced breast cancer: pathologic response, long-term follow-up, and correlation with biomarkers. *Clin Breast Cancer* 2009; 9(3): 166–172. doi: 10.3816/CBC.2009.n.027.

17. Huang L, Liu Q, Chen S et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with paclitaxel as neoadjuvant regimen for triple negative breast cancer. *Oncotargets Ther* 2017; 10: 5739–5744. doi: 10.2147/OTT.S145934.

18. Hurley J, Reis IM, Rodgers SE et al. The use of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in locally advanced breast cancer that is triple negative: retrospective analysis of 144 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138(3): 783–794. doi: 10.1007/s10549-013-2497-y.

19. Frolova M, Ignatova E, Glazkova E et al. Neoadjuvant chemotherapy with dose-dense doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in patients with early triple-negative breast cancer (TNBC). *JCO* 2015; 33 (15_suppl): 1074–1074. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.1074.
20. du Bois A, Lück H-J, Meier W et al. A Randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17): 1320–1329. doi: 10.1093/jnci/djg036.
21. Chan JK, Brady MF, Penson RT et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *New Engl J Med* 2016; 374(8): 738–748. doi: 10.1056/NEJMoa1505067.
22. Lück H-J, Roché H. Weekly paclitaxel: an effective and well-tolerated treatment in patients with advanced breast cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2002; 44: 15–30. doi: 10.1016/S1040-8428(02)00105-1.
23. Frasci G, Comella P, Rinaldo M et al. Preoperative weekly cisplatin–epirubicin–paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(7): 1185–1192. doi: 10.1093/annonc/mdn748.
24. Ogston KN, Miller ID, Payne S et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12(5): 320–327. doi: 10.1016/S0960-9776(03)00106-1.
25. Gupta A, Shridhar K, Dhillion PK. A review of breast cancer awareness among women in India: Cancer literacy or awareness deficit? *Eur J Cancer* 2015; 51(14): 2058–2066. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.008.
26. Gadgil A, Sauvaget C, Roy N et al. Breast cancer awareness among middle class urban women – a community-based study from Mumbai, India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(15): 6249–6254. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.15.6249.
27. Loibl S, Weber KE, Timms KM et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response – final results from GeparSixto. *Annals of Oncology* 2018; 29(12): 2341–2347. doi: 10.1093/annonc/mdy460.
28. Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(11): 1847–1852. doi: 10.1093/annonc/mdn395.
29. Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62(4): 667–672. doi: 10.1007/s00280-007-0652-z.
30. L-Tweigeri TA, AlSayed A, Alawadi S et al. A multicenter prospective phase II trial of neoadjuvant epirubicin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil (FEC100) followed by cisplatin-docetaxel with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77(1): 147–153. doi: 10.1007/s00280-015-2906-5.
31. Ferreira AR, Metzger-Filho O, Sarmento RM et al. Neoadjuvant treatment of stage IIB/III triple negative breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP Regimen): a single arm, single center phase II Study (GBECAM 2008/02). *Front Oncol* 2017; 7: 329. doi: 10.3389/fonc.2017.00329.
32. Canello G, Bagnardi V, Sangalli C et al. Phase II study with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel with metronomic cyclophosphamide as a preoperative treatment of triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2015; 15(4): 259–265. doi: 10.1016/j.clbc.2015.03.002.
33. Wang D, Feng J, Xu B. A meta-analysis of platinum-based neoadjuvant chemotherapy versus standard neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer. *Future Oncol* 2019; 15(23): 2779–2790. doi: 10.2217/fon-2019-0165.
34. Petrelli F, Coinu A, Borronovo K et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(2): 223–232. doi: 10.1007/s10549-014-2876-z.
35. Jovanović B, Mayer IA, Mayer EL et al. A randomized phase II neoadjuvant study of cisplatin, paclitaxel with or without everolimus in patients with stage II/III triple-negative breast cancer (TNBC): responses and long-term outcome correlated with increased frequency of DNA damage response gene mutations, TNBC subtype, AR status, and Ki67. *Clin Cancer Res* 2017; 23(15): 4035–4045. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3055.

Post-treatment persistent alpha-fetoprotein elevation in a patient with testicular cancer

Pretrvávajúca elevácia alfa-fetoproteínu u pacienta po liečbe nádoru semenníka

Fedorkova L.^{1,2}, Ondrus D.¹

¹ 1st Department of Oncology, Comenius University, Faculty of Medicine & St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovakia

² Department of Medical Oncology, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovakia

Summary

Background: Persistent alpha-fetoprotein elevation in a patient following orchiectomy and chemotherapy for non-seminomatous testicular germ cell tumor is a rare condition when persistence of the tumor and false positivity of tumor marker elevation has to be differentiated. This situation often leads to over-treatment and potential toxicity with adverse events which can be severe. **Case:** A case of a patient with the abovementioned disease and course of treatment is presented. As no radiological signs of the disease were present and the level of alpha-fetoprotein was mild and stable, the tumor marker elevation was evaluated as false positive. Possible causes of the tumor marker elevation were identified as other serious diseases are known to cause such a false positivity. The level of alpha-fetoprotein remained unchanged despite alcohol abstinence and hepatoprotective treatment by silymarin. Hepatitis B and C serological tests were negative, and no other malignant tumor was identified. Finding of terminal ileum circular wall thickening and stratification with a reaction of surrounding visceral fat and lymph nodes persisting in CT scans suggests the presence of inflammatory bowel disease, possibly explaining the alpha-fetoprotein elevation. The patient has no evidence of the disease more than 14 months after the end of chemotherapy treatment with no change in the elevation of alpha-fetoprotein. **Conclusion:** After the treatment, when no other indication of testicular cancer than an elevated alpha-fetoprotein level is present, the patient should be managed by ongoing surveillance.

Key words

alpha-fetoprotein – tumor markers – testicular tumors – chemotherapy

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.



Lucia Fedorkova, MD

1st Department of Oncology,
Comenius University,
Faculty of Medicine
St. Elisabeth Cancer Institute
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovakia
lucia.nocarova@ousa.sk

Submitted/ Obdržané: 13. 11. 2020

Accepted/ Prijaté: 5. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko202156

Súhrn

Výhodiská: Pretrvávajúce zvýšenie hladiny alfa-fetoproteínu u pacienta s neseminómovým germinatívnym tumorom semenníka po orchiektómii a chemoterapii je výnimočný stav, kedy je potrebné odlíšiť pretrvávajúce nádoru od falošnej pozitivity onkomarkera. Táto situácia často vedie k nadliečeniu pacienta, čo môže spôsobiť závažnú akútnu aj neskorú toxicitu a iné komplikácie spojené s liečbou. **Pripad:** Prezentujeme prípad pacienta s vyššie uvedeným ochorením a priebehom liečby. Vzhľadom na to, že pretrvávajúce ochorenie nebolo rádiologicky dokázané a hladina alfa-fetoproteínu bola mierne stabilne zvýšená, bol zvýšený onkomarker vyhodnotený ako falošne pozitívny. Možné príčiny zvýšenej hodnoty onkomarkera boli analyzované, keďže môže byť markerom aj iných závažných ochorení. Hladina alfa-fetoproteínu sa nezmenila ani pri abstinencii od alkoholu, ani pri podávaní hepatoprotektívnej liečby silymarínom. Sérologické testy hepatitíd B a C boli negatívne. Iný malígny tumor nebol identifikovaný. Na CT bolo nájdené zhrubnutie a stratifikácia cirkulárnej steny terminálneho ilea a reakcia okolitého viscerálneho tuku a lymfatických uzlín, ktoré pripomínajú nešpecifické zápaly čreva, ktoré by mohli vysvetľovať vyššiu hladinu alfa-fetoproteínu. Viac ako 14 mesiacov po ukončení liečby chemoterapiou pacient nemá žiaden dôkaz aktivity ochorenia, hladina alfa-fetoproteínu pretrvávajúce nezmenená. **Záver:** Ak nie je po ukončení liečby prítomný iný znak prítomnosti nádoru semenníka, ako zvýšený onkomarker, pacient by mal byť ďalej prísne observovaný.

Kľúčové slová

alfa-fetoproteín – onkomarkery – nádory semenníkov – chemoterapia

Background

Serum tumor markers (STM) play a key role in diagnosis, staging, management, prognosis and follow-up of testicular cancer [1–3]. However, the specificity of STM is limited and false positives can occur. Specifically, elevated alpha-fetoprotein (AFP) in adults can be associated with a variety of underlying processes [3–6].

With regard to germ cell tumors, AFP is primarily produced by yolk sac components and to a lesser extent by embryonal carcinomas and teratomas [7]. In one large cohort of nearly 1 500 patients with testicular cancer, over 60% of patients with non-seminomatous germ cell testicular tumors (NSGCTTs) had elevated AFP levels, making it the most commonly elevated tumor marker in testicular cancer [8].

Other tumors, such as hepatocellular carcinoma, hepatoblastoma and gastric carcinomas, can cause AFP elevation. Hepatic cirrhosis, infectious hepatitis, alcohol-related liver disease are frequent non-malignant causes of AFP elevation. Rare causes of AFP elevation include Wilson's disease, hereditary tyrosinemia, ataxia teleangiectasia, Wiscott-Aldrich syndrome, hereditary alpha-fetoprotein persistency and inflammatory bowel disease [9–12]. Nicotine abuse can have synergistic effect to other causes of AFP elevation.

Case

A 39-year-old patient was admitted to our department to begin chemotherapy

treatment after radical right-side inguinal orchiectomy.

Histopathological examination of the removed testis showed mixed NSGCTT composed of approximately equal parts of choriocarcinoma and yolk sac tumor and of diminutive areas of embryonal carcinoma.

Staging CT scan showed no signs of lymph node spread or distant metastases after the surgery. Non-specific nodules in lungs and terminal ileum circular wall thickening and stratification, with surrounding visceral fat reaction and slightly enlarged lymph nodes to 6–10 mm in the short axis, were evaluated by the radiologist as not-related to a germ cell tumor. MRI of the brain showed no signs of pathology.

At the time of the primary treatment (orchiectomy), STMs were elevated – AFP level was 356 IU/mL (normal < 7.5 IU/mL) and human chorionic gonadotropin (hCG) level was 1,723 mIU/mL (normal < 2.6 mIU/mL).

At the time of patient's admission to our department (4 weeks later), the level of AFP was slightly elevated to 17.0 IU/mL (normal < 7.5 IU/mL), levels of hCG, neuron-specific enolase (NSE) and lactate dehydrogenase (LDH) were in a normal range.

The stage of the disease was assessed to be T1N0M0 S1 – IS stage, meaning good prognosis NSGCTT. There were no signs of choriocarcinoma syndrome requiring special treatment [13].

Three cycles of chemotherapy (BEP regimen) were administered consider-

ing the stage of the disease, according to European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European Association of Urology (EAU) guidelines [14–16].

Administration of chemotherapy was well-tolerated by the patient, although he developed a peripherally inserted central catheter (PICC)-related thrombosis in the right basilic vein after the first cycle administration. Anticoagulant treatment by low-molecular-weight heparin was initiated.

STMs were examined repeatedly in the course of the treatment. hCG remained negative, AFP remained solidly elevated at a rate of no more than twice the normal value. The same result of STM levels was after the last cycle of chemotherapy and repeatedly in the course of regular follow-up (range 9.7–11.3 IU/mL).

After the end of the treatment, a CT scan repeatedly showed neither the signs of the disease spread nor persistent signs of inflammation in the ileocaecal region and stable benign-looking lung nodules. As there was no disease visible and the STM level was repeatedly the same with no significant increase or decrease, it was considered to be false positive.

The patient is under follow-up, currently with a disease-free survival of 14 months after the end of treatment.

Results

Initially mildly elevated AFP (< 30 ng/mL) is a rare condition, occurring in 1,7% of patients with testicular germ cell tumor [6].

The first dilemma in this patient's case was whether he should or should not undergo chemotherapy treatment. The NCCN guidelines do not advise to base decisions to treat solely on AFP values < 20 ng/mL [15]. The ESMO and EAU guidelines do not address this condition specifically. Such a patient is therefore managed as the one in IS stage. In this case, our decision was also made on the base of pre-orchietomy high levels of STMs and non-specific lung nodules, possibly being metastases.

The second dilemma emerged after chemotherapy treatment, when AFP had not decreased to a normal value. The persisting very low rates of AFP and hCG elevation after the treatment of germ cell tumor may be explained by some few treatment failures or by the well-known low rate of false positive elevation of AFP and hCG in men without active germ cell tumor [17].

A patient with persistent AFP should undergo further examination to assess a possibility of persistence of cancer cells or presence of another serious disease causing AFP elevation. It is crucial to remember other malignant as well as benign possible causes of tumor marker mild elevation. As there was no sign of tumor (germ cell tumor or other tumor) on CT scan, other examination was conducted.

Hepatitis B and C serological tests were negative. Liver enzymes aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transferase (GMT) were initially elevated up to a 3-fold of the normal value. After hepatoprotective treatment by silymarin and alcohol abstinence, AST and ALT values decreased to a normal range and GMT to a 1.5-fold of the normal range; AFP level did not follow this decreasing trend.

The hypothesis of inflammatory bowel disease (IBD) being cause of AFP elevation was formed, based on CT finding of terminal ileum circular wall thickening and stratification, with surrounding visceral fat reaction and enlarged lymph nodes and literature reporting correla-

tion between IBD and mild AFP elevation [10]. The patient refused to undergo colonoscopy.

The most common causes are liver-related diseases and there are quite a number of cases with no identifiable etiology. However, in our patient's case, the IBD diagnosis seems more probable, supposedly Crohn's disease based on the location and radiological signs of the inflammation. According to Thompson et al [10], mild elevation of AFP was found in 9% of patients with ulcerative colitis and in 5% of patients with Crohn's disease. As both incidence and prevalence of inflammatory bowel disease increases and is linked to a young age (as well as germ cell tumors are), we can expect more patients presenting both diagnoses and possibly false positive AFP elevation.

Conclusion

AFP mild elevation differential diagnostics can be misleading and, as this condition is rare and false positivity is little thought of, there is a risk of overtreatment, both primary – post-orchietomy – and secondary – after chemotherapy administration. This could lead to potential short-term toxicity, such as febrile neutropenia, thrombocytopenia etc., long-term adverse effects, such as pneumotoxicity, secondary malignancy or infertility or to other events related to the treatment, such as a catheter-related infection or thrombosis (as our patient experienced).

This interference of other diseases makes these patients' follow-up harder. Their surveillance should be based rather on radiological than biochemical parameters.

We conclude that mildly elevated and stable AFP levels, when not accompanied by any other indication of testicular cancer, should be managed by ongoing surveillance. This would likely reduce unnecessary treatment, morbidity and cost.

References

1. Bartlett NL, Freiha FS, Torti FM. Serum markers in germ cell neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5(6): 1254–1260.

2. Talerman A, Haije WG, Baggerman L. Serum alphafetoprotein (AFP) in patients with germ cell tumors of the gonads and extragonadal sites: correlation between endodermal sinus (yolk sac) tumor and raised serum AFP. *Cancer* 1980; 46(2): 380–385. doi: 10.1002/1097-0142(19800715)46:2<380::aid-cnrcr2820460228>3.0.co;2-u.
3. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3388–3404. doi: 10.1200/JCO.2009.26.4481.
4. Albany C, Einhorn L. Pitfalls in management of patients with germ cell tumors and slight elevation of serum α -fetoprotein. *J Clin Oncol* 2014; 32(19): 2114–2115. doi: 10.1200/JCO.2014.56.0607.
5. Schatte EC, Lerner SP. Re: Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. *J Urol* 2000; 164(5): 1670.
6. Wymer KM, Daneshmand S, Pierorazio PM et al. Mildly elevated serum alpha-fetoprotein (AFP) among patients with testicular cancer may not be associated with residual cancer or need for treatment. *Ann Oncol* 2017; 28(4): 899–902. doi: 10.1093/annonc/mdx012.
7. Richie J, Steele G. Neoplasms of the testis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, eds. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia, PA: Saunders 2007: 907–908.
8. Germà-Lluch JR, García del Muro X, Maroto P et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002; 42(6): 553–563. doi: 10.1016/s0302-2838(02)00439-6.
9. Schefer H, Mattmann S, Joss RA. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein. Case report and review of the literature. *Ann Oncol* 1998; 9(6): 667–672. doi: 10.1023/a:1008243311122.
10. Thompson WG, Gillies RR, Silver HK et al. Carcinoembryonic antigen and alpha 1-fetoprotein in ulcerative colitis and regional enteritis. *Can Med Assoc J* 1974; 110(7): 775–777.
11. Doherty AP, Bower M, Christmas TJ. The role of tumour markers in the diagnosis and treatment of testicular germ cell cancers. *Br J Urol* 1997; 79(2): 247–252. doi: 10.1046/j.1464-410x.1997.27517x.
12. Milose JC, Filson CP, Weizer AZ et al. Role of biochemical markers in testicular cancer: diagnosis, staging, and surveillance. *Open Access J Urol* 2012; 4: 1–8. doi: 10.2147/OAJU.S15063.
13. Reilley MJ, Pagliaro LC. Testicular choriocarcinoma: a rare variant that requires a unique treatment approach. *Curr Oncol Rep* 2015; 17(2): 2. doi: 10.1007/s11912-014-0430-0.
14. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 24(6): vi125–vi132. doi: 10.1093/annonc/mdt304.
15. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R et al. Testicular Cancer, version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(12): 1529–1554. doi: 10.6004/jnccn.2019.0058.
16. Laguna MP, Albers P, Albrecht W et al. EAU guidelines on testicular cancer; 2019. [online]. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Testicular-Cancer-2019-1.pdf>.
17. Morris MJ, Bosl GJ. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. *J Urol* 2000; 163(3):796–801.

Pembrolizumab v 1. linii terapie generalizovaného spinocelulárního karcinomu jícnu

Pembrolizumab as a first-line therapy in spinocellular esophageal cancer

Křížová L.¹, Charvát F.², Petruželka L.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

² Radiodiagnostické oddělení, ÚVN Praha

Souhrn

Východiska: Léčebné možnosti pokročilého karcinomu jícnu jsou dlouhodobě považovány za značně omezené. V posledních letech proběhla řada klinických studií, jež u této diagnózy hodnotily efekt checkpoint inhibitorů, z nichž vyplynulo, že pacienti s vyšší expresí PD-L1 mohou profitovat z terapie pembrolizumabem, a to zejména v případě spinocelulárního histologického subtypu. **Případ:** V naší kazuistice budeme demonstrovat podání pembrolizumabu v 1. linii terapie u generalizovaného spinocelulárního karcinomu jícnu s expresí PD-L1 > 70 %. Imunoterapií bylo docíleno kompletní remise onemocnění. **Závěr:** Naše kazuistika ukazuje důležitost vyšetřování exprese PD-L1 u pokročilého karcinomu jícnu. Podle dosavadních zjištění se zdá, že imunoterapie má na rozdíl od chemoterapie potenciál vyvolat dlouhodobou léčebnou odpověď.

Klíčová slova

imunoterapie – novotvary jícnu – checkpoint inhibitory – klinické studie – PD-L1 – léčba 1. linie

Summary

Background: The treatment options in advanced stage of esophageal cancer are very limited. In recent years, a number of clinical trials have evaluated the effect of checkpoint inhibitors in this diagnosis. **Case:** In our case report, we will demonstrate the administration of pembrolizumab in first-line therapy in generalized squamous cell carcinoma of the esophagus with PD-L1 expression > 70%. Complete remission of the disease was achieved by this approach. **Conclusion:** Our case report shows the importance of investigating the expression of PD-L1 in advanced esophageal cancer. According to previous findings, immunotherapy, unlike chemotherapy, appears to have the potential to elicit a long-term response.

Key words

immunotherapy – esophageal neoplasms – checkpoint inhibitors – clinical studies – PD-L1 – first-line treatment

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. Ludmila Křížová

Onkologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 2

120 00 Praha 2

e-mail: ludmila.krizova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 7. 2020

Přijato/Accepted: 22. 10. 2020

doi: 10.48095/ccko202159

Teoretický úvod

Léčebné možnosti u lokálně pokročilého inoperabilního nebo generalizovaného karcinomu jícnu jsou i v dnešní době velmi omezené. Podle současných tuzemských i mezinárodních doporučení představuje v 1. linii léčby preferovanou volbu kombinovaná chemoterapie obsahující platinový derivát a 5-fluorouracil, a to jak u spinocelulárního karcinomu, tak i u adenokarcinomu jícnu. V 2. linii paliativní terapie je u adenokarcinomu gastroezofageální junkce doporučen též režim obsahující paklitaxel v kombinaci s ramucirumabem. Dále byla ve 2. linii léčby karcinomu jícnu i gastroezofageální junkce prokázána účinnost u režimů s paklitaxelem, docetaxelem nebo irinotekanem [1,2].

V nejnovějších amerických doporučeních Národní onkologické sítě (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) je na rozdíl od guidelines Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society for Medical Oncology – ESMO) již u pacientů s karcinomem jícnu a gastroezofageální junkce imunoterapie indikována. Nivolumab je zde doporučován u spinocelulárního karcinomu jícnu ve 2. linii paliativní terapie, a to nezávisle na hodnotě exprese PD-L1. Podání pembrolizumabu ve 2. linii je pak možné u spinocelulárního karcinomu jícnu s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score – CPS) ≥ 10 . Dále je pembrolizumab indikován také u karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce s prokázanou mikrosatelitovou nestabilitou. Ve 3. nebo vyšší linii potom doporučení NCCN uvádějí možnost podání pembrolizumabu u adenokarcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce pacientům s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ [1].

Z níže uvedeného stručného přehledu klinických studií však vyplývá, že i u nás bude zařazení imunoterapie do standardního léčebného algoritmu u pokročilého karcinomu jícnu a gastroezofageální junkce pravděpodobně jen otázkou času.

Pembrolizumab

Klinická studie Keynote-059 (studie fáze II) prokázala efektivitu pembrolizumabu ve vyšších liniích paliativní terapie

u adenokarcinomu žaludku a gastroezofageální junkce s expresí PD-L1 $\geq 1\%$. Do této jednoramenné studie bylo zařazeno 259 pacientů s adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkcí, u nichž došlo k progresi po dvou a více liniích terapie. U pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ (57,1 %; $n = 143$) byla míra objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) 15,5 % (95% CI 10,1–22,4), z toho 2 % (95% CI 0,4–5,8) pacientů dosáhla kompletní remise (complete remission – CR) [3].

V klinické studii Keynote-180 pak byla potvrzena účinnost a bezpečnost pembrolizumabu ve 3. linii terapie u spinocelulárního karcinomu jícnu s pozitivním PD-L1, což bylo v této studii definováno jako CPS ≥ 10 . V této jednoramenné studii fáze II byl pembrolizumab podáván v monoterapii při progresi po dvou liniích paliativní chemoterapie, a to jak u pacientů se spinocelulárním karcinomem jícnu, tak s adenokarcinomem jícnu či gastroezofageální junkce. Zatímco u pacientů se spinocelulárním karcinomem dosáhla celková ORR 14,3 %, u adenokarcinomu to bylo jen 5,2 %. U nádorů s CPS ≥ 10 byla ORR zaznamenána v 13,8 %, přičemž u pacientů s CPS < 10 dosáhla ORR pouze 6,3 % [4].

Klinická studie Keynote-181 potom prokázala, že pembrolizumab je účinný též ve 2. linii terapie u pacientů s pokročilým spinocelulárním karcinomem jícnu s CPS ≥ 10 , a to navíc i s příznivějším bezpečnostním profilem než v případě chemoterapie. V této studii fáze III, do níž bylo zařazeno celkem 628 pacientů, byl porovnáván pembrolizumab s chemoterapií (docetaxel, paklitaxel nebo irinotecan) ve 2. linii terapie u spinocelulárního karcinomu jícnu a u adenokarcinomu jícnu či gastroezofageální junkce. Studie neprokázala u imunoterapie v porovnání s chemoterapií statisticky signifikantní rozdíl v celkovém přežití (overall survival – OS), u podskupiny pacientů se spinocelulárním karcinomem, kteří vykazovali CPS ≥ 10 , však pembrolizumab oproti chemoterapii signifikantně prodloužil medián OS (9,3 vs. 6,7 měsíce; $p = 0,007$) [5].

Klinická studie fáze III Keynote-061 porovnávala pembrolizumab s paklita-

xelem ve 2. linii terapie pokročilého adenokarcinomu žaludku a gastroezofageální junkce. Medián celkového přežití u pacientů léčených pembrolizumabem představoval 9,1 měsíce, zatímco u pacientů léčených paklitaxelem 8,3 měsíce, a rozdíl v OS zde tedy nebyl statisticky signifikantní. Ačkoli studie neprokázala statisticky signifikantní prodloužení celkového přežití, potvrdila lepší tolerabilitu terapie i bezpečnostní profil. Nežádoucí účinky vyššího stupně (grade 3–5) se objevily jen u 14 % pacientů léčených pembrolizumabem v porovnání s 35 % pacientů, jimž byl podáván paklitaxel [6].

V současnosti stále probíhá Keynote-590, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III, která má za cíl u adenokarcinomu jícnu, spinocelulárního karcinomu jícnu a adenokarcinomu gastroezofageální junkce zhodnotit rozdíl v léčebné odpovědi v 1. linii terapie mezi dvěma rameny, kdy v jednom je podávána chemoterapie s placebem, zatímco v druhém chemoterapie v kombinaci s pembrolizumabem. Výsledky této studie ale prozatím nejsou k dispozici [7].

Nivolumab

Multicentrická, randomizovaná klinická studie fáze III ATTRACTION-03 porovnávala účinnost nivolumabu oproti chemoterapii po selhání 1. linie chemoterapie u spinocelulárního karcinomu jícnu. Zahrnovala celkem 419 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 do dvou ramen studie: nivolumab vs. chemoterapie (paklitaxel nebo docetaxel). Medián OS byl v porovnání s pacienty s chemoterapií prokázán signifikantně delší u pacientů s nivolumabem (8,4 vs. 10,9 měsíce; $p = 0,019$). Souvislost mezi prodloužením celkového přežití a hodnotou PD-L1 nebyla prokázána [8].

Kazuistika

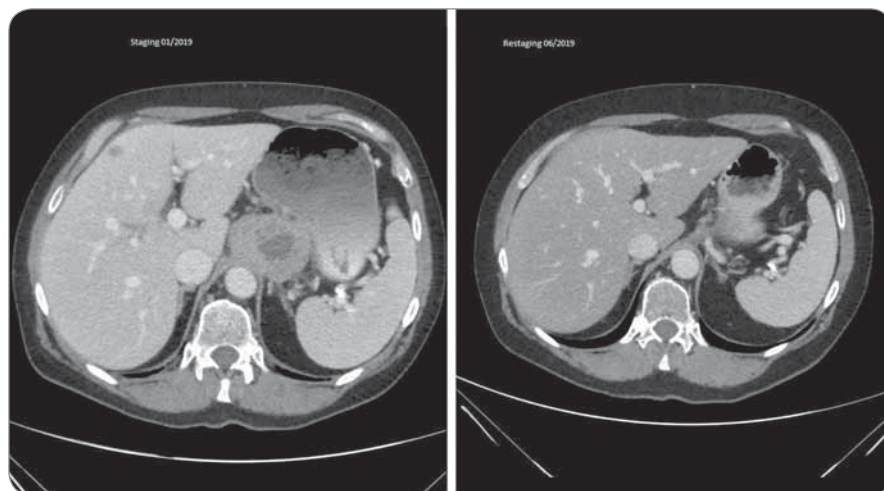
Námi prezentovaný případ popisuje podání pembrolizumabu v monoterapii v 1. linii paliativní léčby u spinocelulárního karcinomu jícnu.

V prosinci 2018 byl v té době 60letý pacient diagnostikován tumor jícnu, přičemž prvním příznakem onemocnění byla dysfágie. Při gastrokopii byl po-

psán objemný exulcerovaný tumor ve střední části jícnu (28–33 cm), dále byl na zadní stěně žaludku patrný kulovitý útvar krytý normální sliznicí, který se vyklenoval do lumen žaludku. Histologicky byl následně potvrzen středně diferencovaný spinocelulární karcinom grade 2. CT trupu ukázalo objemný nekrotizující tumor středního jícnu, mediastinální lymfadenopatii (paraesofageálně v horním mediastinu vpravo lymfatická uzlina 12 mm; paket uzlin nasedající na zesílenou stěnu jícnu 41 × 30 × 47 mm utlačující pravou plicnici) a dále objemnou solitární centrálně nekrotickou lymfatickou uzlinu dorzálně od žaludku o rozměrech 63 × 63 × 42 mm. V jaterním parenchymu pak byla popsána dvě metastatická ložiska v segmentech S4 a S5/8.

Po stanovení diagnózy byla pacientka odeslána na naši kliniku k zahájení specifické onkologické terapie. Před zahájením léčby jsme doplnili vyšetření exprese PD-L1 z biopsie, jež potvrdilo vysokou pozitivitu tohoto markeru – exprese PD-L1 byla zastížena v přibližně 70 % nádorových buněk.

Následně jsme zvažovali, jakou 1. linii chemoterapie pro tento metastatický karcinom jícnu zvolit. Dle soudobých platných doporučení by byla v 1. linii indikována kombinovaná chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu a platinového derivátu [2]. Pacientka nicméně splňovala několik kritérií (dlaždicobuněčný karcinom, vysoká hodnota exprese PD-L1, nikotinismus), která nasvědčovala, že by mohla profitovat z imunoterapie. Z těchto důvodů bylo rozhodnuto podat žádost reviznímu lékaři o úhradu pembrolizumabu v dané indikaci a v lednu 2019 jsme jej tak pacientce mohli začít aplikovat v dávce 200 mg à 21 dní. Již po prvním podání pacientka pociťovala výrazné zlepšení dysfágie. Terapii celkově tolerovala velmi dobře, bez komplikací a nežádoucích účinků, jež by mohly být spojeny s imunoterapií. Po čtyřech cyklech terapie bylo provedeno kontrolní CT trupu, kde byla popsána parciální regrese jaterních metastáz i lymfadenopatie. Proto byly pacientce podány další čtyři cykly imunoterapie. V červnu 2019 pak byla na kontrolním CT popsána kompletní zobrazovací remise metastá-



Obr. 1. Vstupní CT leden 2019 a kontrolní CT po 6 měsících terapie z června 2019.

tického postižení jater, lymfatická uzlina dorzálně od žaludku byla patrná jen jako zastření při gastroezofageální junkci a dále bylo dosaženo regrese primárního tumoru a lymfadenopatie v mediastinu (obr. 1). Pacientka nadále pokračuje v imunoterapii pembrolizumabem a vždy po čtyřech či pěti cyklech pembrolizumabu je odeslána na pravidelné kontrolní CT trupu. Podle prozatím posledních kontroly, jež proběhla v květnu 2020, trvá kompletní zobrazovací remise jaterních metastáz a stabilizace v oblasti primárního tumoru i lymfatických uzlin epigastria a mediastina. Pacientka do této doby absolvovala celkem 20 cyklů imunoterapie, a to bez jakýchkoli potíží či nežádoucích účinků s imunoterapií spojených.

Závěr

Kazuistika demonstruje důležitost vyšetřování exprese PD-L1 u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem jícnu, kteří jsou jinak v celkově dobrém stavu. Podle dosavadních zjištění se zdá, že imunoterapie má na rozdíl od chemoterapie potenciál vyvolat dlouhodobou léčebnou odpověď. Ač v současné době není v České republice u této diagnózy imunoterapie standardně hrazena zdravotními pojišťovnami, je vhodné její indikaci u vybraných pacientů zvážit a podat žádost o mimořádnou úhradu, příp. se pokusit o zařazení pacienta do klinické studie. Lze očekávat, že v následujících letech

se imunoterapie stane součástí standardního léčebného algoritmu u karcinomu jícnu nejen v USA, ale též v Evropě, a tedy i v České republice.

Literatura

1. National Comprehensive Cancer. Esophageal and esophagogastric junction cancers (version 4.2020). [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf, 2020.
2. Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(5): v50–57.
3. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
4. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase 2 KEYNOTE-180 study. *JAMA Oncol* 2019; 5(4): 546–550. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5441.
5. Kojima T, Shah MA, Muro K et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: phase III KEYNOTE-181 study. *J Clin Oncol* 2019; 38(35): 4138–4148. doi: 10.1200/JCO.20.01888.
6. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10142): 123–133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
7. Kato K, Shah MA, Enzinger P et al. KEYNOTE-590: phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Futur Oncol* 2019; 15(10): 1057–1066. doi: 10.2217/fon-2018-0609.
8. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(11): 1506–1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6.

Skvamocelulárny karcinóm rekta u mladej ženy

Squamous cell rectal cancer in a young woman

Novisedláková M.¹, Danihel ml. Ľ.², Oravský M.², Kukučka M.², Schnorrer M.²

¹ Oddelenie klinickej onkológie, UNsP Milosrdní Bratia, Bratislava, Slovenská republika

² III. chirurgická klinika LF UK a UNsP Milosrdní Bratia, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Skvamocelulárny karcinóm rekta (rectal squamous cell carcinoma – RSCC) patrí medzi zriedkavé malignity gastrointestinálneho traktu. Neexistujú žiadne konsenzuálne odporúčania pre liečbu nemetastatického RSCC, čo môže spôsobovať problémy pri zvažovaní optimálnej terapie. **Cieľ:** Cieľom tejto práce je poukázať na to, že RSCC je raritné ochorenie, ktoré je potrebné odlišiť od skvamocelulárneho karcinómu anu (ASCC), a liečba ktorého sa líši od liečby adenokarcinómu rekta. **Kazuistika:** V tomto článku diskutujeme diagnózu a liečbu pacientky s nemetastatickým RSCC. Štyridsaťdvaročnej pacientke s anamnézou hnačiek a proktorágie bol diagnostikovaný RSCC s lokoregionálnou lymfadenopatiou, štádium T3N1MO. Vzhľadom na stenotizujúci tumor bola realizovaná protektívna sigmostómia, pacientka absolvovala chemorádioterapiu, s kompletnou odpoveďou po liečbe verifikovanou MR vyšetrením. Následne pacientka absolvovala resekciu rekta podľa Dixona s histologickým potvrdením kompletnej regresie tumoru bez detekcie zvyškov tumorózneho masu v oblasti rekta. **Záver:** Primárny RSCC môže byť niekedy ťažké odlišiť od ASCC. V súčasnosti nie je štandardizovaný stagingový systém pre RSCC, čo spôsobuje ťažkosti v komparatívnych štúdiách a pri stanovení systematizovaných liečebných protokolov. Základom liečby RSCC je chemorádioterapia.

Kľúčové slová

skvamocelulárny – karcinóm rekta – rádioterapia – chemoterapia – štádium nádoru

Summary

Background: Rectal squamous cell carcinoma (RSCC) belongs to rare gastrointestinal malignancies. There are no consensus recommendations for the treatment of non-metastatic RSCC, which can cause problems when considering optimal therapy. **Purpose:** The objective of this report is to point out that RSCC is a rare disease which needs to be distinguished from anal squamous cell cancer (ASCC) and the treatment of which differs from that of rectal adenocarcinoma. **Case report:** We discuss the diagnosis and therapy of a patient with non-metastatic RSCC. A forty-two-year-old woman with a history of diarrhea and rectal bleeding was diagnosed for RSCC with locoregional lymphadenopathy, stage T3N1MO. Protective sigmectomy was performed for stenotizing tumor; then the patient underwent chemoradiotherapy with the effect of complete response in MR scans. Subsequently, the patient underwent rectal resection according to Dixon with histological confirmation of complete tumor regression and without detection of residual tumor in the rectum. **Conclusion:** It can be sometimes difficult to distinguish primary RSCC from ASCC. Nowadays, there is no standardized staging system for RSCC, and it causes problems in comparative studies as well as in the determination of treatment protocols. The backbone of RSCC treatment is chemoradiotherapy.

Key words

squamous cell – rectal cancer – radiotherapy – chemotherapy – tumor staging

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. Mária Novisedláková
Oddelenie klinickej onkológie
UNsP Milosrdní Bratia
Námestie SNP 1
814 65 Bratislava
Slovenská Republika
e-mail:
maria.novisedlakova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 6. 4. 2020

Prijaté/Accepted: 16. 6. 2020

doi: 10.48095/ccko202162

Úvod

Skvamocelulárny karcinóm rekta (rectal squamous cell carcinoma – RSCC) patrí medzi zriedkavé malignity gastrointestinálneho traktu (GIT) [1]. Skvamocelulárny karcinóm GIT-u sa najčastejšie vyskytuje v pažeráku alebo análnom kanále, štúdie ukazujú < 1% incidenciu v rekte [2,3].

Adenokarcinómy tvoria 95–97 % všetkých malígnych tumorov kolorekta, zostávajúcich 3–5 % patrí medzi raritné tumory. Raritné tumory hrubého čreva môžeme rozdeliť do dvoch skupín: 1. tumory s incidenciou 0,1–2 %: karcinoidy (neuroendokrinné tumory) 1,8 %, primárne lymfómy 0,1–1%, GIST-y 0,9 %, melanómy 0,5–1 % a SCC > 0,1 % (okrem anu); 2. tumory s incidenciou < 0,1%: teratómy, plazmocytóm, schwannómy a metastatické tumory. Ročné percentuálne zmeny v incidencii každého raritného tumoru stúpajú počas 10 rokov s výnimkou SCC [3–5]. Prvýkrát skvamocelulárny karcinóm hrubého čreva popísali Schmidtman et al v r. 1919 a to v céku [6]; to isté ochorenie v rekte popísal v r. 1933 Reiford [18]. RSCC sa najčastejšie vyskytuje v 6. dekáde života, a častejšie u žien [4].

V r. 1979 Williams et al navrhli kritéria, ktoré sú bežne akceptované pre diagnózu primárneho RSCC:

1. musia byť vylúčené metastázy z iných miest;
2. fistula so skvamocelulárnou výstelkou nesmie zahŕňať afektované črevo;
3. musí byť vylúčený skvamocelulárny karcinóm anu (anal squamous cell carcinoma – ASCC) anu [7,8].

Etiológia kolorektálneho SCC je stále nejasná; avšak kľúčovú úlohu môže zohrávať chronický zápal (infekčný alebo autoimunitný). Niektorí popisujú spojenie medzi SCC a zápalovým ochorením hrubého čreva, HPV infekciou, parazitárnou infekciou, predchádzajúcou rádiáciou a imunosupresiou (AIDS) [7,9,10].

Analýza Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) ukázala, že SCC majú priaznivú prognózu porovnateľnú s adenokarcinómami rekta [2,11]. Kým malé neinvazívne tumory rekta môžu byť riešené iba chirurgicky, pokročilejšie rektálne tumory majú benefit z ďalšej intervencie, zahrňujúcej chemoterapiu a/alebo rádioterapiu [2,12].

V súčasnosti neexistujú žiadne konsenzuálne odporúčania pre liečbu ne-metastatického RSCC, čo môže spôsobiť problémy pri rozhodovaní sa o optimálnej terapii, ktorá sa môže líšiť od liečby adenokarcinómu rekta [2,13].

Takisto nie je úplne jednoznačné, či stagingový systém pre RSCC by mal byť založený na veľkosti, ako pre ASCC, alebo na hĺbke invázie, ak pre rektálny adenokarcinóm.

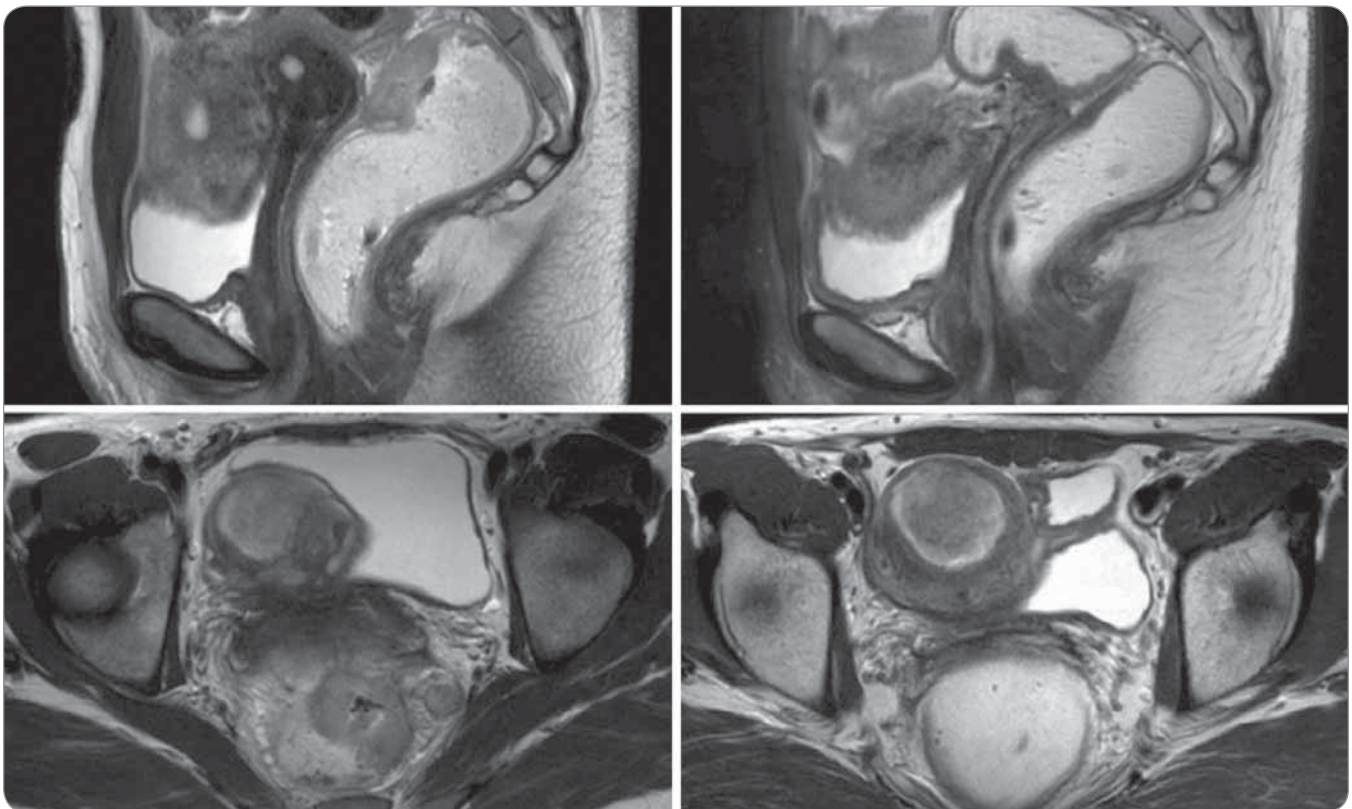
Primárny RSCC môže byť niekedy ťažké odlíšiť od ASCC.

Štandardom starostlivosti u lokoregionálnych ASCC je kombinovaná chemorádioterapia bez plánovanej chirurgie [2,14].

Otázne je, či by pacienti s lokálne pokročilým RSCC mali po chemorádioterapii podstúpiť aj definitívny operačný zákrok.

Kazuistika

Štyridsaťdvaročná pacientka bez komorbidít so 6-mesačnou anamnézou hnačiek a krvácania z konečníka absolvovala kolonoskopické vyšetrenie s nálezom cirkulárneho tumoru rektosigmy stenotizujúceho lumen, histologicky bol potvrdený



Obr. 1. Magnetická rezonancia malej panvy pred a po chemorádioterapii.

Tab. 1. Konvenčná liečba primárneho skvamocelulárneho rektálneho karcinómu. Upravené podľa [1].

Autor	Počet pacientov	Iniciálna liečba	Chirurgia	Adjuvantná liečba	Rekurencia	Prežívanie (ANED)	Sledovanie (mesiace)
Raiford et al [18]	1		PP		LR – 1	0 %	21
Catell et al [19]	1		APR			100 % (1)	42
LeBlanc et al [20]	5		APR – 1, PR – 4		LR – 1	40 % (2)	3–60
O'Brien et al [21]	2		APR–2			100 % (2)	12
Kron et al [22]	1		APR		M – 1, LR – 1	0 %	5
² Dixon et al [23]	1		PR		NR	NR	
Burns et al [24]	1		APR			100 % (1)	42
Wiener et al [25]	1		APR		M – 1, LR – 1	0 %	12
Zirkin et al [9]	1		TPC/APR			100 % (1)	16
Hohm et al [26]	2		APR – 2			100 % (1)	156–252
Angelchik [27]	1		AR			100 % (1)	18
Cabrera et al [28]	1		APR			100 % (1)	10
Minkowitz et al [29]	1		TPC		M – 1	0 %	5
² Higton et al [30]	1		AR		NR	NR	
Comer et al [31]	1		APR			100 % (1)	156
Williams et al [8]	1		APR		M – 1	0 %	9

¹ nezahrnuté do analýzy ako odmietnutá liečba, ² nezahrnuté do analýzy, pretože nebol zaznamenaný žiadny relevantný údaj
 ANED – nažive, žiadny dôkaz ochorenia (alive, no evidence of disease), APR – abdominoperineálna resekcia, AR – predná resekcia (anterior resection), CTx – chemoterapia, CRTx – chemorádioterapia, H – podľa Hartmann, LR – lokálna rekurencia, M – metastázy, NR – nezaznamenané (not recorded), PP – perineálna proktektómia, PR – zadná resekcia (posterior resection), RTx – rádioterapia, S – odvádzajúca stómia, TAE – transanálna excízia, TPC – totálna proktokolektómia (total proctocolectomy)

skvamocelulárny karcinóm (SCC) rekto-sigmy, G2, Ki67 40 %. Doplnené bolo stagingové CT vyšetrenie so záverom: tumor rektosigmy s lokoregionálnou lymfadenopatiou, bez nálezů vzdialených metastáz; a magnetická rezonancia malej panvy (MR MP) k presnému lokálnemu stagingu s objektivizáciou cirkulárneho stenotizujúceho tumoru rekta postihujúceho strednú a čiastočne hornú tretinu, s nálezom metastaticky zmenenej mezorektálnej lymfatickej uzliny, s tesným kontaktom línie mezorektálnej fascie, bez evidentných známků infiltrácie tumoru do okolitých orgánov, s tesným vzťahom tumoru medzi zadnou kontúrou zadnej vaginálnej klenby až cervixu maternice. Doplnené onkogynekologické vyšetrenie prerastanie tumoru do krčka maternice vylúčilo. Laboratórne OM Ca 72-4, SCCA, CEA a CA 19-9 boli v norme.

Definitívny diagnostický záver u pacientky bol: SCC strednej a hornej tretiny

rekta, stenotizujúci, s lokoregionálnou lymfadenopatiou, štádium T3N1MO, štádium IIIA (TNM – ASCC), štádium IIIB (AJCC – rectum). Vzhľadom na stenotizujúci tumor bola u pacientky pred zahájením liečby realizovaná protektívna sigmostómia. Následne pacientka absolvovala externú rádioterapiu na oblasť malej panvy 25x1,8 Gy, v TD 45,0 Gy + boost s konkomitantnou chemoterapiou Mitomycin C 10 mg/m² D1, D29 + kapecitabín 825 mg/m² 2x denne v dni rádioterapie. Šesť týždňov po ukončení chemorádioterapie absolvovala kontrolnú MR MP, ktorá bola bez známků viability nádorového postihnutia a ktorá potvrdila kompletnú regresiu tumoru rekta po chemorádioterapii. CT vyšetrenie bolo bez vzdialených metastáz. Nasledoval pohovor s pacientkou o ďalšom terapeutickom postupe, bola poučená o možnostiach, to znamená, že na základe histologického typu nádoru nie je nevyhnutný definitívny chi-

rurgický výkon, môže byť observovaná a sigmostómia môže byť zanorená, eventuálne môže absolvovať definitívny operačný zákrok s resekcíou tumoru, vzhľadom na výšku procesu by sa u pacientky zachovala kontinencia. Pacientka sa rozhodla pre definitívny operačný zákrok. Realizovaná bola operácia podľa Dixona, výsledok pooperačného histologického vyšetrenia potvrdil kompletnú regresiu tumoru bez detekcie zvyškov tumoróznej masy z oblasti rekta, v kompletne spracovanom perikolicom tuku bolo zachytených 49 lymfatických uzlín bez nálezů metastázy: tumor regression grading systems (TRG): TRG 0 (žiadne viabilné nádorové bunky). Staging: ypT0NXMX L0V0R0Pn0.

V súčasnosti je pacientka observovaná 40 mesiacov bez známků recidívy malígneho ochorenia pri kolonoskopii, ako aj v zobrazovacích vyšetreniach. MR MP pred a po chemorádioterapii je na obr. 1.

Tab. 1 – pokračovanie. Konvenčná liečba primárneho skvamocelulárneho rektálneho karcinómu. Upravené podľa [1].

Autor	Počet pacientov	Iniciálna liečba	Chirurgia	Adjuvantná liečba	Rekurencia	Prežívanie (ANED)	Sledovanie (mesiace)
Vezeridis et al [32]	4	CTx – 1	APR – 3	CTx – 1	M – 2, LR – 1	0 %	0–15
Lafreniere et al [33]	1		TAE	CRTx		100 % (1)	24
Pigott et al [34]	1		APR	RTx		100 % (1)	13
Woods et al [35]	1		APR			0 %	3
Prener et al [36]	5		APR – 4, TAE – 1	RTx – 1	LR – 3, M – 1	20 % (1)	3–36
Schneider et al [37]	1		TAE	CRTx		100 % (1)	6
Fazzi et al [38]	1		Y	RTx		100 % (1)	72
Copur et al [39]	1		APR	CRTx	M – 1	NR	
² Frizelle et al [40]	9		NR	NR	NR	NR	
Sotlar et al [41]	1		AR		LR – 1	0 %	21
Gelas et al [42]	4	RTx – 2	APR–3	CRTx – 1, RTx – 1	LR – 1, M – 2	25 % (1)	4–192
Anagnostopoulos et al [43]	1		APR	CTx		100 % (1)	14
Fahim et al [44]	1		APR	CTx	LR – 1, M – 1	0 %	11
² Lam et al [45]	1	RTx	AR			NR	
² Cheng et al [46]	1		TPC	CRTx		NR	
Kong et al [47]	2	CTx – 1	TAE – 1	CRTx – 1		50 % (1)	36
Nahas et al [10]	3	CTx – 1	APR, TAE	CRTx – 2		100 % (3)	6–192
¹ Leung et al [48]	1		S		M – 1	0 %	
² Dzeletovic et al [49]	1	NR	NR	NR	NR	NR	
Sameer et al [50]	1		AR	CTx		100 % (1)	24
Wang et al [51]	2		H,TAE	CRTx – 2	M – 1	50 % (1)	21–120
Sanal et al [52]	1	CTx	AR			100 % (1)	12
Yeh et al [53]	1		APR		M – 1	0 %	7
Faidzal et al [54]	1		AR	CRTx		100 % (1)	15
Wang et al [55]	1		APR	RTx		100 % (1)	43
Scaringi et al [56]	1		AR		LR – 1, M – 1	0 %	4
Ozuner et al [57]	7		APR – 3, AR – 1 TPC – 1, TAE – 1, H – 1	CTx–4	M – 4, LR – 3	43 % (3)	12–96
Péron et al [58]	1	RTx			LR – 1	0 %	40
Celkovo	63 (78 ²)	CTx – 4	resekcia – 53 (PP/PR)	CRTx–11	LR – 16 (25 %)	48 % (30)	0–252
		RTx – 4	6	CTx–8	M – 19 (30 %)		
			APR – 34, TPC/AR – 13 TAE – 7, H – 2, S – 1	RTx–5			

¹ nezahrnuté do analýzy ako odmietnutá liečba, ² nezahrnuté do analýzy, pretože nebol zaznamenaný žiadny relevantný údaj
 ANED – nažive, žiadny dôkaz ochorenia (alive, no evidence of disease), APR – abdominoperineálna resekcia, AR – predná resekcia (anterior resection), CTx – chemoterapia, CRTx – chemorádioterapia, H – podľa Hartmann, LR – lokálna rekurencia, M – metastazy, NR – nezaznamenané (not recorded), PP – perineálna proktektómia, PR – zadná resekcia (posterior resection), RTx – rádioterapia, S – odvádzajúca stómia, TAE – transanálna excízia, TPC – totálna proktokolektómia (total proctocolectomy)

Tab. 2. Chemorádioterapia ako primárna liečba skvamocelulárneho rektálneho karcinómu. Upravené podľa [1].

Autor	Počet pacientov	CTx 5-FU/MMC	Iná CTx	RTx (Gy)	CR	Chirurgia	Path CR	Rekurencia	Prežívanie (ANED)	Sledovanie (mesiace)
Vezeridis et al [32]	1		1	40				LR – 1	0 %	15
¹ Schneider et al [59]	1	1		30					NR	
Kulayat et al [60]	1	1		40		TPC	100 %		100 % (1)	48
Martinez-Gonzalez et al [61]	1		1	46		AR	0 %		100 % (1)	18
Gelas et al [42]	2		2	Y		AR – 2	0 %		100 % (2)	6–24
Theodosopoulos et al [62]	1	1		20		APR	0 %	M – 1	100 % (1)	18
Pikarsky et al [63]	1	1		60	1				100 % (1)	84
						TAE – 2				
Nahas et al [10]	9	6	3	50,4	2	APR – 2	86 %		100 % (9)	6–192
						AR – 3				
Clark et al [64]	7	3	4	50,4	7	AR – 1	100 %		100 % (7)	5–31
Matsuda et al [65]	1		1	59,4		APR	0 %	LR – 1, M – 1	0 %	24
Brammer et al [66]	1	1		Y	1			M – 1	100 % (1)	24
Rasheed et al [67]	6	2	4	45–50,4	4	APR – 2	50 %	LR – 1	100 % (6)	2–132
Al Hallak et al [68]	1	1		Y	1				100 % (1)	30
Tronconi et al [69]	6	1	5	50,4–59,4	4	AR – 1	50 %	M – 1	83 % (5)	24–41
Iannaccone et al [70]	1	1		59,4	1	H – 1			100 % (1)	12
						AR – 1				
Wang et al [55]	5	5		45–54	4	APR – 1	100 %	M – 2	60 % (3)	15–51
Yeh et al [53]	5	4	1	30–60	4	AR – 1	100 %	LR + M – 1	80 % (4)	24–84
Jeong et al [71]	4		4	50,4–63	4				75 % (3)	2–99
Kassir et al [72]	1		1	Y		AR	0 %		100 % (1)	
Ferreira et al [73]	1	1		52	1				100 % (1)	40
Choi et al [74]	1	1		Y	1	APR	0 %	LR – 1	100 % (1)	17
Musio et al [75]	8	6	2	45–70,6	4	APR – 4	50 %	LR – 1	88 % (7)	1–164
						APR – 2				
Péron et al [58]	10	4	6	45–62	6	AR – 2	50 %	LR – 1	100 % (10)	6–133
Funahashi et al [76]	3		3	45–59,4	2	Pli	100 %	M – 1	67 % (2)	14–44
Seshadri et al [77]	1	1		50,4	1	AR	0 %	LR + M – 1	0 %	36
Ozuner et al [57]	1	1		Y			0 %	M – 1	0 %	12–96
Celkovo	79 (80 ¹)	42	38	všetci	60 % (48)	44 % (35)	57 % (20)	LR 10 % (8) M13 % (10)	86 % (68)	1–192

¹ nezahrnuté do analýzy, pretože nebol zaznamenaný žiadny relevantný údaj

ANED – nažive, žiadny dôkaz ochorenia (alive, no evidence of disease), APR – abdominoperineálna resekcia, AR – predná resekcia (anterior resection), CR – kompletná odpoveď (complete response), CTx – chemoterapia, CTx iná – 5FU (n = 3), 5FU/cisplatina (n = 26), kapecitabin/cisplatina (n = 3), kapecitabin (n = 1), raltitrexed/oxaliplatina (n = 2), S1 (n = 3), CRTx – chemorádioterapia, Gy – Gray, H – podľa Hartmann, LR – lokálna rekurencia, M – metastázy, NR – nezaznamenané (not recorded), Path CR – patologická kompletná odpoveď (pathological complete response), PE – pelvická exenterácia (pelvic exenteration), PP – perineálna proktektómia, PR – zadná resekcia (posterior resection), RTx – rádioterapia, S – odvádzajúca stómia, TAE – transanálna excízia, TPC – totálna proktokolektómia (total proctocolectomy)

Diskusia

Skvamocelulárne karcinómy rekta (RSCC) sú raritné, je nejasné ako stupeň odpovede na chemorádioterapiu zlepšuje výsledky ich liečby. Kulaylat et al v retrospektívnej štúdií porovnávali štádiovú špecifickú prežívajúcu pre skvamocelulárny karcinóm anu (ASCC) a RSCC na základe terapeutického prístupu. Zistili, že RSCC sú spojené so signifikantne horším prežívaním ako ASCC v klinických štádiách I a II ochorenia. RSCC môžu byť menej radiosenzitívne ako ASCC, čo predpokladajú na základe vyššej incidencie záchranej (salvage) chirurgie, ktorá ale, zdá sa, signifikantne nezlepšuje celkové prežívanie [15].

Leeds et al v komentári k tejto štúdií vyzdvihli, že použili jeden z najrozsiahlších zdrojov dostupných dát, aby popísali patologické odlišnosti týchto dvoch entít. Autori tiež citovali, že nedostatočnosť Williamsových kritérií zhoršuje schopnosť rozlíšiť proximálny invázny ASCC od primárneho RSCC [16]. Táto strata rozlíšenia môže limitovať konzervatívne tvrdenia týkajúce sa radiosenzitivity a potencionálne rozdielnych úloh chirurgie [16].

Goffredo et al sa v populačnej štúdií, v ktorej analyzovali údaje zo SEER databázy u pacientov diagnostikovaných v rokoch 1988–2013, snažil určiť optimálny manažment, prognostické faktory a stagingový systém pre RSCC. Vychádzal z toho, že nie je známe, či stagingový systém pre RSCC by mal byť založený na veľkosti, ako pre ASCC, alebo na hĺbke invázie, ako pre adenokarcinóm rekta. Limitom štúdie bol nedostatok údajov o chemoterapii a lokalizácii pozitívnych lymfatických uzlín. Záverom tejto štúdie bolo, že pridanie lokálnej excízie alebo radikálneho chirurgického výkonu k liečbe založenej na rádioterapii, nie je spojené so zlepšením celkového prežívania [17]. Preto v optimálnom manažmente RSCC by mala byť primárne zvažovaná rádioterapia. Ukázala tiež, že stagingový systém American Joint Committee on Cancer (AJCC) – anus, 7th edition, založený na veľkosti (ako pre ASCC), sa zdá byť presnejší v predikovaní prognózy ako stagingový systém AJCC – rectum založený na hĺbke invázie ako pre rektálny adenokarcinóm [17].

Guerra et al v systematickom prehľade spracoval dáta týkajúce sa pacientov s primárnym RSCC z dostupných relevantných článkov, prehľadov a prípadových štúdií v rokoch 1946–2015, v ktorom okrem iného analyzoval aj spôsob akým boli pacienti liečení (tab. 1, 2) [1].

Dutta et al hodnotili dáta z National Cancer Database u pacientov s RSCC diagnostikovaných v rokoch 2004–2014, zahrňujúc cT1-4, cN0-2, cM0 tumory (kohorta A, n = 2 296). Subskupinovú analýzu bola uskutočnená u lokálne pokročilých tumorov (cT1-T2, N+ alebo cT3, akékoľvek N; subkohorta B, n = 883), liečených chemorádioterapiou (n = 706), alebo tromi modalitami (n = 177) zahrňujúcimi chemoterapiu, rádioterapiu a chirurgiu. Hodnotili stupeň kompletnej patologickej odpovede po neoadjuvantnej liečbe, a celkové prežívanie po 5 a 10 rokoch. Desiatročné prežívanie pre štádium I ochorenia bolo 71,3 a 57,8 %, pre štádium II 57,0 a 38,9 % a pre štádium III 57,8 a 41,5 %. Vyššia cT kategória bola spojená s horším prežívaním. U lokálne pokročilých tumorov (subkohorta B), nebol signifikantný rozdiel v prežívaní medzi chemorádioterapiou alebo liečbou všetkými tromi modalitami [2].

Záver

Skvamocelulárny karcinóm rekta patrí medzi zriedkavé malignity gastrointestinálneho traktu.

Neexistujú žiadne konsenzuálne odporúčania pre liečbu nemetastatického RSCC, čo môže spôsobiť problémy pri zvažovaní optimálnej terapie, ktorá sa môže líšiť od liečby adenokarcinómu rekta [2,13]. V súčasnosti nie je štandardizovaný stagingový systém pre RSCC, čo spôsobuje ťažkosti v komparatívnych štúdiách a pri stanovení systematizovaných liečebných protokolov [17]. Základom liečby RSCC je chemorádioterapia. Pridanie lokálnej excízie alebo radikálneho chirurgického výkonu, k liečbe založenej na rádioterapii, nie je spojené so zlepšením celkového prežívania [17].

Sú potrebné ďalšie štúdie k stanoveniu optimálneho terapeutického postupu.

Literatúra

1. Guerra GR, Kong CH, Warriar SK et al. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: An update and implications

for treatment. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8(3): 252–265. doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.252.

2. Dutta SW, Alonso CE, Waddle MR et al. Squamous cell carcinoma of the rectum: Practice trends and patient survival. *Cancer Med* 2018; 7(12): 6093–6103. doi: 10.1002/cam4.1893.

3. Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ et al. Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(2): 183–189. doi: 10.1007/s00384-006-0145-2.

4. Stanojević G, Kripokapić Z. Rare tumors of the colon and rectum. *Colorectal cancer – surgery, diagnostics and treatment* 2014: 254–267. doi: 10.5772/56937.

5. Gordon Ph. Malignant neoplasms of the colon. In: Gordon Ph, Nivatvongs S (eds). *Principles and practice of the surgery for the colon rectum and anus*. New York: CRC Press 2007: 489–645.

6. Schmidtman M. Zur Kenntnis seltner Krebsformen. *Virchow Arch (A)* 1919; 226: 100–118.

7. Kiyani A, Coyle WJ, Bao F. A rare case of primary rectal squamous cell carcinoma diagnosed by endoscopic ultrasound. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8(4): 56–59. doi: 10.21037/jgo.2017.06.04.

8. Williams GT, Blackshaw AJ, Morson BC. Squamous carcinoma of the colorectum and its genesis. *J Pathol* 1979; 129(3): 139–147. doi: 10.1002/path.1711290306.

9. Zirklin RM, Mccord DL. Squamous cell carcinoma of the rectum: report of a case complicating chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1963; 6: 370–373. doi: 10.1007/BF02618400.

10. Nahas CS, Shia J, Joseph R et al. Squamous-cell carcinoma of the rectum: a rare but curable tumor. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1393–1400. doi: 10.1007/s10350-007-0256-z.

11. Chiu MS, Verma V, Bennion NR et al. Comparison of outcomes between rectal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Cancer Med* 2016; 5(12): 3394–3402. doi: 10.1002/cam4.927.

12. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol* 2013; 24 (suppl 6): vi81–vi88. doi: 10.1093/annonc/mdt240.

13. National Comprehensive Cancer Network. Rectal cancer (version 1.2018). [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.

14. Nigro ND, Seydel HG, Considine B et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983; 51(10): 1826–1829. doi: 10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1826::aid-cnrcr2820511012>3.0.co;2-l.

15. Kulaylat AS, Hollenbeak CS, Stewart DB Sr. Squamous cancers of the rectum demonstrate poorer survival and increased need for salvage surgery compared with squamous cancers of the anus. *Dis Colon Rectum* 2017; 60(9): 922–927. doi: 10.1097/DCR.0000000000000881.

16. Leeds IL, Griffin JF, Fang SH. Distinguishing anal squamous cell carcinoma and rectal squamous cell carcinoma in secondary data sets. *Dis Colon Rectum* 2018; 61(3): e19. doi: 10.1097/DCR.0000000000001015.

17. Goffredo P, Robinson TJ, Frakes JM. Comparison of anal versus rectal staging in the prognostication of rectal squamous cell carcinoma: a population-based analysis. *Dis Colon Rectum* 2019; 62(3): 302–308. doi: 10.1097/DCR.0000000000001205.

18. Raiford T. Epithelioma of the lower rectum and anus. *Surg Gynaecol Obstet* 1933; 57: 21–35. doi: 10.1080/00325481.1950.11693937.

19. Catell RB, Williams AG. Epidermoid carcinoma of the anus and rectum. *Arch Surg* 1943; 46(3): 336–349. doi:10.1001/archsurg.1943.01220090031003.

20. LeBlanc LJ, Buie LA, Dockerty MB. Squamous-cell epithelioma of the rectum. *Ann Surg* 1950; 131(3): 392–399. doi: 10.1097/0000658-195003000-00010.

21. O'Brien JP, Meehan DJ. Squamous cell carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1951; 133(2): 283–285.
22. Kron SD, Wurzel HA, Chodoff RJ. Squamous cell carcinoma of the rectum. *Gastroenterology* 1951; 17: 194–197.
23. Dixon CF, Dockerty MB, Powelson MH. Squamous cell carcinoma of the midrectum: report of case. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1954; 29(15): 420–423.
24. Burns FJ. Squamous cell carcinoma of the rectum. *Mo Med* 1955; 52(1): 31.
25. Wiener MF, Polayes SH, Yidi R. Squamous carcinoma with schistosomiasis of the colon. *Am J Gastroenterol* 1962; 37: 48–54.
26. Hohm WH, Jackman RJ. Squamous cell carcinoma of the rectum complicating ulcerative colitis: report of two cases. *Mayo Clin Proc* 1964; 39: 249–251.
27. Angelchik JP, Epstein J. Squamous cell carcinoma of the upper rectum. *Ariz Med* 1967; 24(1): 19–21.
28. Cabrera A, Pickren JW. Squamous metaplasia and squamous-cell carcinoma of the rectosigmoid. *Dis Colon Rectum* 1967; 10(4): 288–297. doi: 10.1007/BF02617142.
29. Minkowitz S. Primary squamous cell carcinoma of the rectosigmoid portion of the colon. *Arch Pathol* 1967; 84(1): 77–80.
30. Highton DI. Squamous cell carcinoma of rectum. *Proc R Soc Med* 1970; 63(8): 754.
31. Comer TP, Beahrs OH, Dockerty MB. Primary squamous cell carcinoma and adenocanthoma of the colon. *Cancer* 1971; 28: 1111–1117.
32. Vezeridis MP, Herrera LO, Lopez GE et al. Squamous-cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1983; 26(3): 188–191. doi: 10.1007/BF02560169.
33. Laffeniere R, Ketcham AS. Primary squamous carcinoma of the rectum. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1985; 28(12): 967–972. doi: 10.1007/BF02554319.
34. Pigott JP, Williams GB. Primary squamous cell carcinoma of the colorectum: case report and literature review of a rare entity. *J Surg Oncol* 1987; 35(2): 117–119. doi: 10.1002/jso.2930350211.
35. Woods WG. Squamous cell carcinoma of the rectum arising in an area of squamous metaplasia. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13(5): 455–458.
36. Prener A, Nielsen K. Primary squamous cell carcinoma of the rectum in Denmark. *APMIS* 1988; 96(9): 839–844. doi: 10.1111/j.1699-0463.1988.tb00951.x.
37. Schneider TA, Birkett DH, Vernava AM. Primary adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the colon and rectum. *Int J Colorectal Dis* 1992; 7(3): 144–147. doi: 10.1007/BF00360355.
38. Fazzi U, Anderson JR. Squamous carcinoma of the rectum. *Br J Clin Pract* 1994; 48(2): 106–107. doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.252.
39. Copur S, Ledakis P, Novinski D et al. Squamous cell carcinoma of the colon with an elevated serum squamous cell carcinoma antigen responding to combination chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1(1): 55–58. doi: 10.3816/CCC.2001.n.006.
40. Frizelle FA, Hobday KS, Batts KP et al. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: a clinical and histopathologic study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(3): 341–346. doi: 10.1007/BF02234730.
41. Sotlar K, Köveker G, Aepinus C et al. Human papillomavirus type 16-associated primary squamous cell carcinoma of the rectum. *Gastroenterology* 2001; 120(4): 988–994. doi: 10.1053/gast.2001.22523.
42. Gelas T, Peyrat P, Francois Y et al. Primary squamous-cell carcinoma of the rectum: report of six cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(11): 1535–1540. doi: 10.1007/s10350-004-6462-z.
43. Anagnostopoulos G, Sakorafas GH, Kostopoulos P et al. Squamous cell carcinoma of the rectum: a case report and review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005; 14(1): 70–74. doi: 10.1111/j.1365-2354.2005.00523.x.
44. Fahim F, Al-Salamah SM, Alam MK et al. Squamous cell carcinoma of colon and rectum. *Saudi Med J* 2006; 27(6): 874–877.
45. Lam AK, Ho YH. Primary squamous cell carcinoma of the rectum in a patient on immunosuppressive therapy. *Pathology* 2006; 38(1): 74–76. doi: 10.1080/00313020500467113.
46. Cheng H, Sitir MD, Satchidanand SK et al. Colonic squamous cell carcinoma in ulcerative colitis: report of a case and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(1): 47–50. doi: 10.1155/2007/904081.
47. Kong CS, Welton ML, Longacre TA. Role of human papillomavirus in squamous cell metaplasia-dysplasia-carcinoma of the rectum. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(6): 919–925. doi: 10.1097/01.pas.0000213441.86030.fc.
48. Leung KK, Heitzman J, Madan A. Squamous cell carcinoma of the rectum 21 years after radiotherapy for cervical carcinoma. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15(3): 196–198. doi: 10.4103/1319-3767.54745.
49. Dzeletovic I, Pasha S, Leighton JA. Human papillomavirus-related rectal squamous cell carcinoma in a patient with ulcerative colitis diagnosed on narrow-band imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(5): e47–e48. doi: 10.1016/j.cgh.2009.10.019.
50. Sameer AS, Syeed N, Chowdri NA et al. Squamous cell carcinoma of rectum presenting in a man: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 392. doi: 10.1186/1752-1947-4-392.
51. Wang ML, Heriot A, Leong T et al. Chemoradiotherapy in the management of primary squamous-cell carcinoma of the rectum. *Colorectal Dis* 2011; 13(3): 296–301. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02154.x.
52. Sanal SM, Sivriköz ON, Karapolat I et al. Complete clinical response in squamous cell carcinoma of the rectum with liver metastases. *J Clin Oncol* 2011; 29(33): e806–e808. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7292.
53. Yeh J, Hastings J, Rao A et al. Squamous cell carcinoma of the rectum: a single institution experience. *Tech Coloproctol* 2012; 16(5): 349–354. doi: 10.1007/s10151-012-0848-z.
54. Faizdal O, Azmi MN, Kalavathi R. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: a case report. *IMJ* 2013; 12: 87. doi: 10.3402/jchimp.v6.31708.
55. Wang JF, Wang ZX, Xu XX et al. Primary rectal squamous cell carcinoma treated with surgery and radiotherapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20(14): 4106–4109. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.4106.
56. Scaringi S, Bisogni D, Messerini L et al. Squamous cell carcinoma of the middle rectum: report of a case and literature overview. *Int J Surg Case Rep* 2015; 7C: 127–129. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.10.097.
57. Ozuner G, Aytac E, Gorgun E et al. Colorectal squamous cell carcinoma: a rare tumor with poor prognosis. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30(1): 127–130. doi: 10.1007/s00384-014-2058-9.
58. Péron J, Bylicki O, Xu XX et al. Nonoperative management of squamous-cell carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2015; 58(1): 60–64. doi: 10.1097/DCR.0000000000000218.
59. Scaringi S, Bisogni D, Birkett DH, Vernava AM. Primary adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the colon and rectum. *Int J Colorectal Dis* 1992; 7(3): 144–147. doi: 10.1007/BF00360355.
60. Kulaylat MN, Doerr R, Butler B et al. Squamous cell carcinoma complicating idiopathic inflammatory bowel disease. *J Surg Oncol* 1995; 59(1): 48–55. doi: 10.1002/jso.2930590113.
61. Martinez-Gonzalez MD, Takahashi T, Leon-Rodriguez E et al. Case report of primary squamous carcinoma of the rectum. *Rev Invest Clin* 1996; 48(6): 453–456.
62. Theodosopoulos TK, Marinis AD, Dafnios NA et al. Aggressive treatment of metastatic squamous cell carcinoma of the rectum to the liver: a case report and a brief review of the literature. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 49. doi: 10.1186/1477-7819-4-49.
63. Pikarsky AJ, Belin B, Efron J et al. Squamous cell carcinoma of the rectum in ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(4): 445–447. doi: 10.1007/s00384-006-0110-0.
64. Clark J, Cleator S, Goldin R et al. Treatment of primary rectal squamous cell carcinoma by primary chemoradiotherapy: should surgery still be considered a standard of care. *Eur J Cancer* 2008; 44(16): 2340–2343. doi: 10.1016/j.ejca.2008.07.004.
65. Matsuda A, Takahashi K, Yamaguchi T et al. HPV infection in an HIV-positive patient with primary squamous cell carcinoma of rectum. *Int J Clin Oncol* 2009; 14(6): 551–554. doi: 10.1007/s10147-009-0890-7.
66. Brammer RD, Taniere P, Radley S. Metachronous squamous-cell carcinoma of the colon and treatment of rectal squamous carcinoma with chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2009; 11(2): 219–220. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01577.x.
67. Rasheed S, Yap T, Zia A et al. Chemo-radiotherapy: an alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the rectum-report of six patients and literature review. *Colorectal Dis* 2009; 11(2): 191–197. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01560.x.
68. Al Hallak MN, Hage-Nassar G, Mouchli A. Primary submucosal squamous cell carcinoma of the rectum diagnosed by endoscopic ultrasound: case report and literature review. *Case Rep Gastroenterol* 2010; 4(2): 243–249. doi: 10.1159/000319013.
69. Tronconi MC, Carnaghi C, Bignardi M et al. Rectal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy: report of six cases. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25(12): 1435–1439. doi: 10.1007/s00384-010-0988-4.
70. Iannaccone E, Dionisi F, Musio D et al. Chemoradiation as definitive treatment for primary squamous cell cancer of the rectum. *World J Radiol* 2010; 2(8): 329–333. doi: 10.4329/wjrv.v2.i8.329.
71. Jeong BG, Kim DY, Kim SY. Concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the rectum. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(123): 512–516. doi: 10.5754/hge11293.
72. Kassir R, Baccot S, Bouarioua N et al. Squamous cell carcinoma of middle rectum: literature review. *Int J Surg Case Rep* 2014; 5(2): 86–90. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.12.011.
73. Ferreira AO, Loureiro AL, Marques V et al. Primary squamous cell carcinoma of the most distal rectum: a dilemma in origin and management. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2013201156. doi: 10.1136/bcr-2013-201156.
74. Choi H, Lee HW, Ann HW et al. A case of rectal squamous cell carcinoma with metachronous diffuse large B cell lymphoma in an HIV-infected patient. *Infect Chemother* 2014; 46(4): 257–260. doi: 10.3947/ic.2014.46.4.257.
75. Musio D, De Felice F, Manfrida S et al. Squamous cell carcinoma of the rectum: the treatment paradigm. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(8): 1054–1058. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.239.
76. Funahashi K, Nemoto T, Koike J et al. Chemoradiation therapy with S-1 for primary squamous cell carcinoma of the rectum: report of three cases. *Surgical Case Reports* 2015; 1(1): 1–7. doi: 10.1186/s40792-015-0025-5.
77. Seshadri RA, Pancholi M, Jayanand SB et al. Squamous cell carcinoma of the rectum: is chemoradiation sufficient. *J Cancer Res Ther* 2015; 11(3): 664. doi: 10.4103/0973-1482.143350.

Four years of low dose enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer

Léčba kastročně rezistentního karcinomu prostaty enzalutamidem trvající 4 roky

Natchagande G.¹, Vinh-Hung V.²

¹ Teaching University Hospital of Cotonou, Cotonou, Benin

² University Hospital of Martinique, Fort-de-France, Martinique, France

Summary

Background: The management of metastatic castration-resistant prostate cancer involves second-generation antiandrogen therapy, including enzalutamide. The recommended dose of 160 mg/day is sometimes difficult to use in elderly patients because of the burden of comorbidities. The usefulness of a low effective dose remains unclear. **Methods:** We report the first ever patient, now aged 87 years, who had progressing prostate cancer and was treated at 25% of the recommended dose for over 4 years. **Results:** The most striking observation is that nothing extraordinary happened. The disease responded without dramatic toxicities. His follow-up has been serene on both aspects of prostate cancer and general health. **Conclusion:** Cautious dosage can have a long-lasting favorable impact in the elderly patient.

Key words

prostate cancer – prostatic neoplasms – castration-resistant – reduced-dose drug use – treatment efficacy – treatment outcomes – enzalutamide

Souhrn

Východiska: Léčba metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty zahrnuje antiandrogenní terapii, kam patří enzalutamid. U starších pacientů je někdy obtížné užívat doporučenou dávku 160 mg/den kvůli zátěži komorbiditami. Užitečnost snížené dávky je stále nejasná. **Metody:** Popisujeme případ prvního pacienta, nyní ve věku 87 let, který měl progresivní karcinom prostaty a více než 4 roky byl léčen 25% doporučené dávky. **Výsledky:** Nejpozoruhodnějším zjištěním je, že se nic mimořádného nestalo. Došlo k odpovědi na léčbu bez výrazné toxicity. Sledování tohoto pacienta je poklidné jak z hlediska karcinomu prostaty, tak z hlediska celkového zdravotního stavu. **Závěr:** Opatrné dávkování může starším pacientům přinést dlouhodobý prospěch.

Klíčová slova

karcinom prostaty – novotvary prostaty – kastročně rezistentní – užívání snížených dávek léčiva – účinnost léčby – výsledky léčby – enzalutamid

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.



Vincent Vinh-Hung, MD
CHU Martinique, Hôpital Clarac
37 Bld Pasteur
97200 Fort-de-France
Martinique
France
e-mail: vh@onco.be

Submitted/Obdrženo: 18. 7. 2020

Accepted/Přijato: 15. 9. 2020

doi: 10.48095/ccko202169

Introduction

Resistance to castration is a phase of metastatic prostate cancer that alters the patient's quality of life. Enzalutamide is an anti-androgen recommended at this stage of disease, and it has been shown to be efficient in various studies [1,2]. The approved dose is 160 mg/day, corresponding to a daily dose of four tablets. Treatment with enzalutamide at this dose is often associated with side effects that can be detrimental to compliance or even tolerance of the drug, especially considering that the patients are often aged, have substantial comorbidities and receive multiple treatments with potential for adverse drug interactions [3]. The use of a minimal effective dose may be of benefit [4]. We have reported the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer with upfront low-dose enzalutamide, either 40 or 80 mg/day, in 16 patients aged ≥ 75 years [5]. The survival, the PSA control and the symptom outcomes were as good as in other younger patients from the same institution treated with 160 mg. Herein we report the precious observation of the first ever patient, which led us to reconsider the „wisdom“ of a standard dose.

Case presentation

The patient, now 87 years old, gave written consent to his report. He had a history of hypertension, mitral valve replacement and use of oral anticoagulation (fluindione). He was diagnosed at the age of 64 with a Gleason 6 prostate cancer in October 1997. The PSA level was 16 ng/mL. Radical prostatectomy and lymph node dissection were performed in January 1998. The histopathological diagnosis was Gleason 7 with extraprostatic extension, pT3N0M0. The post-operative PSA was 0.61 ng/mL at 1 month, increasing to 6.67 ng/mL in September 1998, and was associated with palpable local recurrence on digital rectal examination. He received radiotherapy 70 Gy to the prostate bed in November 1998. The PSA continued to increase up to 43.84 ng/mL in October 1999. A bone scan showed tracer uptake in the lumbar spine. He was considered metastatic. Bilateral orchiectomy was performed in December 1999 whereupon remission lasted 10 years. Biochemical recurrence was diagnosed in June 2009 with a PSA level of 2.4 ng/mL, which increased to 8.70 ng/mL in February 2011. He started hormone therapy with bicalutamide. The PSA level decreased to a nadir of

1.25 ng/mL in August 2012 and then increased gradually. The patient was addressed through the urology multidisciplinary tumor board in October 2015 for second-generation hormone therapy. He had no complaints, except for longstanding incontinence since radical prostatectomy requiring the use of a penile sheath. Clinical examination revealed prominent bilateral gynecomastia. The spine was painless. The bone scan showed suspicious hot spots in L2 and L5. The testosterone level was 0.10 ng/mL, indicating effective castration. The CT scan showed enlarged para-aortic lymph nodes. The PSA at the time was 21.47 ng/mL. The progression was exponential (Fig. 1). In November 2015, bicalutamide was stopped, and the patient started enzalutamide at a dose of 40 mg/day. The PSA level decreased to 8.07 ng/mL by the third month. A CT scan confirmed regression of the lymphadenopathies (Fig. 2). The PSA level reached a nadir of 0.72 ng/mL at 20 months and remains stable at 51 month-follow-up (Fig. 1). From November 2015 to February 2020, the clinical observation noted only a moderate intermittent oedema of the ankle treated with furosemide, varicose veins, and ochre dermatitis. There was no anticoagulation-related complication. The general condition of the patient remained stable with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance of 0, without any adverse symptom.

Discussion

This case changed the way we manage elderly castration-resistant prostate cancer patients with enzalutamide. It represents a treatment paradigm shift, replacing an approach of treating first with a full dose, and reduce when toxicity arises, with an approach of treating first with a low-dose, and keep it low when the patient responds. Per the drug's legal notice, the recommendation is 160 mg orally once daily. It states "If a patient experiences a $\geq$ grade 3 toxicity or an intolerable side effect, withhold dosing for one week or until symptoms improve to $\leq$ grade 2, then resume at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg), if warranted" [6]. The incentive is compelling to treat with the higher dose, and

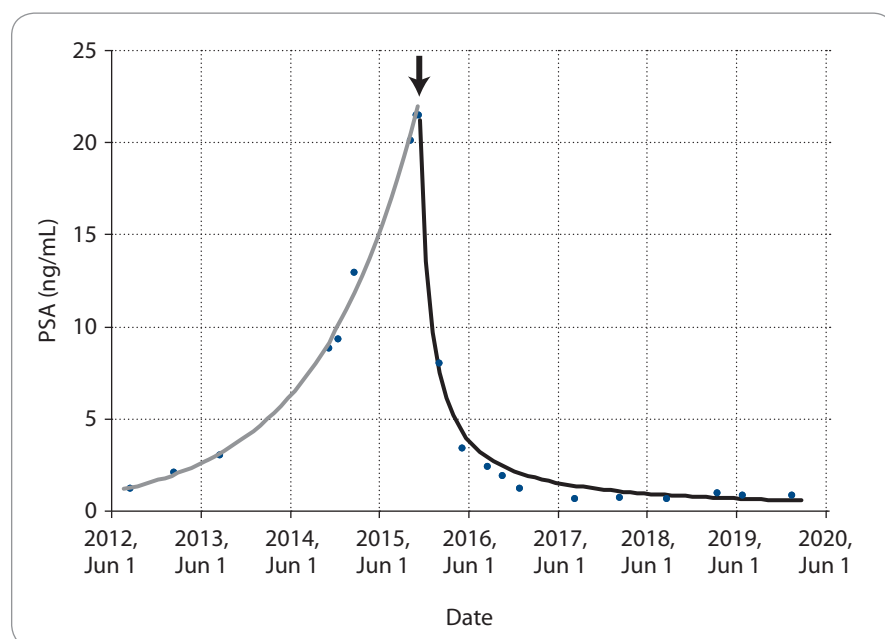


Fig. 1. PSA from Aug 2012 to Jan 2020 (full circles).

Exponential increase (grey line, fit as exponential function of time) up to start of enzalutamide 40 mg/day in November 2015 (arrow), thereafter sharp sustained drop (black line, fit as inverse function of time).

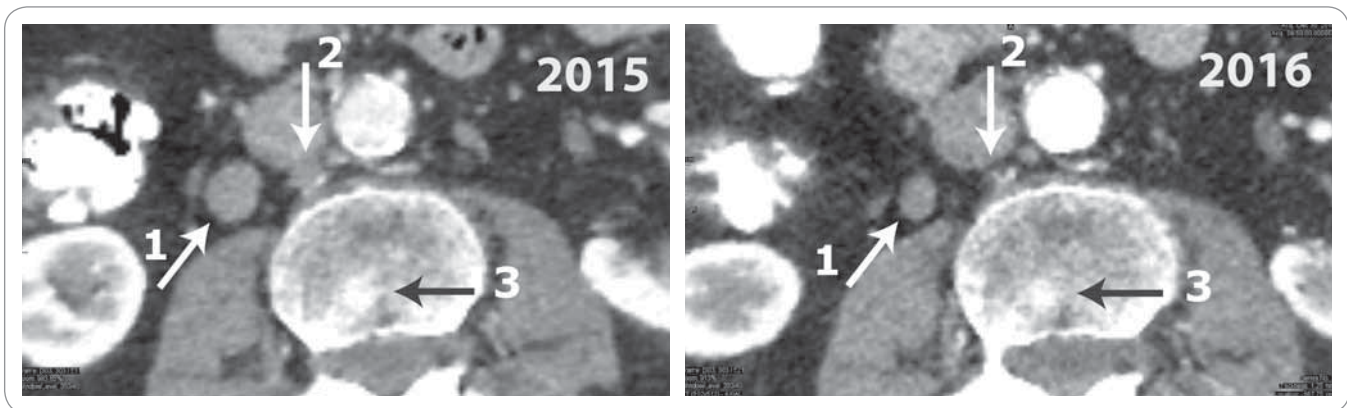


Fig. 2. Abdominal CT scan in 2015 (left panel) and 2016 (right panel).

White oblique arrow (1) – lateral vena cava lymph node, 15 mm in 2015, decreased to 10 mm in 2016. White vertical arrow (2) – retro cava, complete regression. Black horizontal arrow (3) – sclerotic bone lesion in the lumbar spine. It was considered doubtful in 2015, but regressed in 2016.

quickly resume as high as possible. However, despite the evidence that toxicity is dose-dependent [7], and despite no study demonstrates the safety of dose resumption, the toxicity-management escalates the dose even when the patient responds to a reduced dose [8]. The current literature gives no consideration to titrate the dose of enzalutamide to prevent toxicity [9]. Our case challenges the standard dose; it raises questions seldom considered in practice, why to choose a dose of 40 mg, how effective it is, and how it can help to avoid toxicities.

What is a low dose?

To date, apart scarce conference abstracts and a small series communication [5], no study has investigated low-dose enzalutamide treatment as a first-line therapy in daily practice. All randomized clinical trials that demonstrated the efficacy of enzalutamide in prostate cancer were performed at a dose of 160 mg daily [1]. However, our patient had a long history of disease, with advancing age, intercurrent cardiovascular disease, many years of bicalutamide treatment, with mentions in the medical file of intolerance and severe gynecomastia, which contrasted with a tumor burden that was not immediately threatening on imaging. These led us to prefer a cautious approach. Therefore, we chose to start with the lowest possible dose (40 mg) because it is the only small dosage available. Every time the patient was seen at follow-up,

he reported that he felt good and we noted that the PSA level was decreasing. We pondered whether we should increase the dose.

In the PREVAIL trial comparing enzalutamide 160 mg to placebo, the median age of patients receiving enzalutamide was 72 years [10]. The trial's protocol excluded patients with significant cardiac disease. The median overall survival was 35.3 months (less than 3 years) [11]. The median time to PSA progression was 11.2 months [10]. The patient's 51 month follow-up is well over the < 3-year survival of the patients from the PREVAIL trial being younger by 10 years, and his PSA control duration is four times longer. Admittedly, there is no recent imaging. In our practice, we do not do additional imaging without symptoms and PSA progression. However, the decline in PSA observed in 3 months after the introduction of enzalutamide meets the criteria for good prognosis [12]. Despite the patient's low dose, there was radiological regression in the lymph nodes. We have no explanation for this effectiveness. Without monitoring the plasma concentration of enzalutamide and its metabolites, the potential for drug interaction, delayed metabolism or delayed elimination cannot be excluded. Regardless of the mechanism, we did not escalate the dose. Moreover, following this first case, we started treating other elderly patients with metastatic castration resistant prostate cancer with upfront low dose enzalutamide. In the series of 16 chemo-

therapy-naïve patients aged ≥ 75 years treated with $\leq 50\%$ of the recommended dose, the disease control was as good as in 43 patients receiving the standard dose [5]. At 12 weeks, 66.7% of patients treated with a low-dose reported a PSA decrease of $\geq 50\%$, as compared with 45.0% of patients treated with a standard-dose ($P = 0.152$). The median progression-free survival was similar between the two groups (11.2 vs. 11.9 months; $P = 0.612$). Our observation extended to subsequent patients finds comparable efficacy.

Primum non nocere

The efficacy at a low dose would be of benefit by reducing side effects and increasing compliance with the treatment. Adverse effects have been highlighted with enzalutamide and may be of greater magnitude than those reported in clinical trials. Based on randomized clinical trials, the most frequent side effects ($> 10\%$ of patients) with enzalutamide, and exceeding a difference of 2% compared to placebo, include fatigue, anorexia, vertigo, hypertension, and weight loss [1]. Falls (10 vs. 4%) and fractures (8 vs. 3%) are also more frequent with enzalutamide than with placebo. Fatigue, nausea, and anorexia occurred in 39.1%, 22.7%, and 14.8%, respectively, in an observational study of 507 patients on enzalutamide at a dose of 160 mg/day [13]. Side effects of any grade attributed to enzalutamide affected 55.2% of patients, while 50 patients (9.9%) had side

effects causing death. Treatment discontinuation due to side effects can be frequent, ranging from 10 to 18%, depending on the series [4,14]. The importance of low-dose enzalutamide in reducing side effects has been reported in a series of 345 patients, even though only 23% of the patients were started with the lower dose [4].

Apart from the side effects, the burden of comorbidities at the age when prostate cancer mainly occurs must also be considered. Enzalutamide may be responsible for the onset or worsening of comorbidities. In a meta-analysis, Zhu et al reported significant risk of developing arterial hypertension with enzalutamide [15]. In a population-based retrospective study of patients with a median age of 74–76 years with advanced prostate cancer and a history of cardiovascular disease, the authors observed that 18% of patients who did not receive chemotherapy, and 28% of those who did receive chemotherapy, died within 6 months from enzalutamide treatment initiation [16]. A study of the Eudra Vigilance database of the European Medicines Agency identified 40,599 adverse events reported for enzalutamide [17]. Over 90% of the reported adverse events were defined as serious and 18% were fatal. The analysis showed an increased overall risk of cardiac, infectious, metabolic, and respiratory disorders in elderly patients compared to those < 65 years of age.

As briefly reviewed above, enzalutamide has been associated with disabling and fatal toxicities. In urology-oncology practice, the patients are older, less healthy, frailer, and present with more comorbidities than those included in clinical trials [5]. Typically, they are too frail to receive chemotherapy [18,19], even when symptomatic [20]. Instead, they receive a second-generation anti-androgen. But, unlike the trials' selected patients who have good chances to recover from toxicities, any adverse event in the community patient can be unre-

coverable and lead to the risk of early death [16]. Interestingly, there has been a case report with similar disease characteristics and concomitant receipt of fluindione [9]. He was treated with standard dose enzalutamide, experienced life-threatening complication requiring intensive care, in contrast to our patient who had over 4 years of serene follow-up on both aspects of prostate cancer and heart condition. The contrast highlights that low dose enzalutamide is a simple alternative to a standard dose, avoiding harm from potential drug's adverse outcomes [21], with the aim to maintain good quality of life and control of disease [22].

Conclusion

We describe the uncomplicated medical history of the first ever castration-resistant prostate cancer patient treated at 25% of enzalutamide recommended dose; the disease has been controlled for over 4 years. Simple cautious dosage can have a long-lasting favorable impact in the elderly patient.

References

1. Sternberg CN. Enzalutamide, an oral androgen receptor inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2019; 15(13): 1437–1457. doi: 10.2217/fon-2018-0940.
2. Richter I, Dvorak J, Hejzlarova V et al. Enzalutamide and Abiraterone in the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer after Chemotherapy. *Klin Onkol* 2016; 29(2): 127–132. doi: 10.14735/amko2016127.
3. Benoist GE, van Oort IM, Smeenk S et al. Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: Mind the gap. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(1): 122–1229. doi: 10.1111/bcp.13425.
4. Terada N, Akamatsu S, Okada Y et al. Factors predicting efficacy and adverse effects of enzalutamide in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer: results of retrospective multi-institutional study. *Int J Clin Oncol* 2016; 21(6): 1155–1161. doi: 10.1007/s10147-016-1004-y.
5. Vinh-Hung V, Natchagande G, Joachim C et al. Low dose enzalutamide in the late-elderly patient (≥75 years old) presenting with metastatic castration-resistant prostate cancer. [in press]. *Clin Genitourin Cancer* 2020. doi: 10.1016/j.clgc.2020.03.019.
6. Xtandi prescribing information, version 12/2019. [online]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203415s0151bl.pdf.
7. Scher HI, Beer TM, Higano CS et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375(9724): 1437–1446. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60172-9.
8. Kawahara T, Miyoshi Y, Yao M et al. The achievement of long-term CRPC control in a patient with enzalutamide-induced nausea and fatigue after overcoming the adverse events with a temporary drug holiday. *Case Rep Oncol* 2019; 12(2): 568–572. doi: 10.1159/000501849.
9. Strobbe G, Pannier D, Villain A et al. First-time prescription of enzalutamide in a patient treated with fluindione and digoxin: serial drug interactions. *Acta Oncol* 2019; 58(8): 1167–1169. doi: 10.1080/0284186X.2019.1606936.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
11. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017; 71(2): 151–154. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.
12. Armstrong AJ, Lin P, Higano CS et al. Prognostic association of prostate-specific antigen decline with clinical outcomes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide in a randomized clinical trial. *Eur Urol Oncol* 2019; 2(6): 677–684. doi: 10.1016/j.euo.2018.11.005.
13. Joshua AM, Shore ND, Saad F et al. Safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: expanded access in North America. *Prostate* 2015; 75(8): 836–844. doi: 10.1002/pros.22965.
14. Beardo P, Osman I, San Jose B et al. Safety and outcomes of new generation hormone-therapy in elderly chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients in the real world. *Arch Gerontol Geriatr* 2019; 82: 179–185. doi: 10.1016/j.archger.2019.02.008.
15. Zhu X, Wu S. Increased risk of hypertension with enzalutamide in prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest* 2019; 37(9): 478–488. doi: 10.1080/07357907.2019.1670203.
16. Lu-Yao G, Nikita N, Keith SW et al. Mortality and hospitalization risk following oral androgen signaling inhibitors among men with advanced prostate cancer by pre-existing cardiovascular comorbidities. *Eur Urol* 2019; 77(2): 158–166. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.031.
17. De Nunzio C, Lombardo R, Tema G et al. Adverse events related to abiraterone and enzalutamide treatment: analysis of the EudraVigilance database and meta-analysis of registrational phase III studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 23(2): 199–206. doi: 10.1038/s41391-019-0182-x.
18. Richter I, Dvorak J, Bartos J. Docetaxel-cabazitaxel-enzalutamide versus docetaxel-enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Klin Onkol* 2017; 30(4): 289–293. doi: 10.14735/amko2017289.
19. Richter I, Dvorak J, Bartos J. Options of chemotherapy in the treatment of prostate cancer. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 28–33. doi: 10.14735/amko201728.
20. Ondrus D, Ondrusova M. Management of patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Klin Onkol* 2015; 28(1): 24–29. doi: 10.14735/amko201524.
21. Hanus M, Matouskova M, Dusek L. Prostate carcinoma. Current dilemma of urooncology. How to help the needed and not to harm the others. *Klin Onkol* 2013; 26(3): 170–178. doi: 10.14735/amko2013170.
22. Matouskova M. Prostate cancer. *Klin Onkol* 2008; 21(5): 280–287.

Selhání adjuvantní léčby maligního melanomu – a co dál?

Failure of adjuvant treatment for malignant melanoma – what next?

Žiaran M.¹, Dvořák P.², Hoffmann P.², Kopecký J.¹

¹ Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

² Radiologická klinika FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Možnosti adjuvantní léčby maligního melanomu se v posledních letech významně rozšířily. Na základě výsledků klinických studií byla do léčebných postupů postupně zařazena jak imunoterapie zastoupená checkpoint inhibitory (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab), tak u pacientů s prokázanou mutací v *BRAF* genu i cílená terapie (dabrafenib plus trametinib). V ČR je v současné době pro klinickou praxi reálně dostupný nivolumab a kombinovaná terapie dabrafenibu s trametinibem. Nicméně otázkou zůstává, jakým způsobem postupovat, pokud po adjuvantní léčbě dojde k relapsu či generalizaci. Touto otázkou se zabývá následující kazuistika. **Kazuistika:** Článek prezentuje selhání adjuvantní imunoterapie nivolumabem u pacienta s lokálně pokročilým maligním melanomem stadia IIIC. V paliativní léčbě generalizovaného onemocnění byl zvolen ipilimumab, který prokázal svoji účinnost. Jeho podání se však neobešlo bez imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Ty byly diagnostikovány a úspěšně léčeny na spádovém interním oddělení v úzké spolupráci s naším onkologickým centrem. **Závěr:** I přesto, že adjuvantní léčba významně snížila riziko relapsu onemocnění, existuje kohorta pacientů, u kterých se setkáváme se selháním adjuvantní léčby. K selhání může dojít po ukončení terapie, anebo jako v případě našeho pacienta v průběhu adjuvantní léčby. Na základě aktuálně dostupných dat nelze jednoznačně zvolit optimální postup po selhání adjuvance. U maligního melanomu jsme teprve na začátku tvorby těchto doporučení a nezbývá než se řídit klinickou zkušeností a úhradovou vyhláškou, příp. zařadit pacienta do klinické studie. Zvláštní pozornost bude nutné věnovat i nežádoucím účinkům, které jsou při imunoterapii vzhledem k mechanismu vzniku unikátní a často vyžadují multidisciplinární přístup.

Klíčová slova

maligní melanom – adjuvantní léčba – nivolumab – ipilimumab

Práce byla realizována za podpory Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace (FNHK) – RVO (FNHK, 00179906).

This study was supported by the research programme of Ministry of Health of the Czech Republic – RVO (FNHK, 00179906).

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. Jindřich Kopecký, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie
FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: jindrich.kopecky@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 9. 2020

Přijato/Accepted: 21. 10. 2020

doi: 10.48095/ccko202173

Summary

Background: The possibilities of adjuvant therapy of malignant melanoma have significantly expanded in recent years. Based on the results of clinical studies, immunotherapy represented by checkpoint inhibitors (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) and targeted therapies (dabrafenib plus trametinib) in patients with a proven mutation in the *BRAF* gene were included in the treatment protocols. In the Czech Republic, nivolumab and combination therapy of dabrafenib with trametinib are currently available for clinical practice. However, the question remains how to proceed if relapse or generalization occurs after the adjuvant treatment. The following case study describes one of possible solutions. **Case report:** The article presents the failure of adjuvant nivolumab immunotherapy in a patient with locally advanced stage IIIC malignant melanoma. Ipilimumab has been selected as a treatment choice and demonstrated its efficacy. However, its administration was associated with immune-related side effects. These were diagnosed and successfully treated in the internal department in close cooperation with our department of oncology. **Conclusion:** Although adjuvant therapy has significantly reduced a risk of disease relapse, there is a cohort of patients in whom adjuvant therapy fails. Failure may occur after the end of the therapy or, as in our case, during the therapy. Based on currently available data, it is not possible to unambiguously choose the optimal procedure after adjuvant therapy failure. Currently, there is no other way than following clinical experience and reimbursement regulations, or enrolling the patient in a clinical trial. Immune-related adverse effects require particular attention as they are unique due to their mechanism of origin and often require a multidisciplinary approach.

Key words

malignant melanoma – adjuvant therapy – nivolumab – ipilimumab

Úvod

Incidence melanomu má za posledních 20 let v ČR dlouhodobě vzestupnou tendenci. Navzdory této skutečnosti můžeme současně sledovat nezměněnou či mírně klesající mortalitu [1]. Důvody tohoto příznivého vývoje jsou zřejmě multifaktoriální, nepochybně k nim ale přispívá i zlepšení léčebných výsledků v případě generalizovaného onemocnění za posledních 10 let díky cílené léčbě a imunoterapii. Vzhledem k těmto úspěchům byla u metastatického melanomu snaha posunout jejich indikaci i do časnější fáze stadia onemocnění. V současnosti účinnost v adjuvantním podání prokázaly tři checkpoint inhibitory – ipilimumab [2], pembrolizumab [3], nivolumab [4] a kombinovaná cílená terapie dabrafenib + trametinib

pro pacienty s prokázanou mutací genu *BRAF* [5]. Jednotlivé preparáty mají své výhody a nevýhody. Ipilimumab nenašel své místo v adjuvantní léčbě vzhledem k nižší účinnosti ve srovnání s nivolumabem či pembrolizumabem, a naopak vyššímu zatížení nežádoucími účinky. Léčba cílenou terapií dabrafenib plus trametinib je indikována pouze u pacientů ne-soucích nádorovou mutaci v genu *BRAF*. Anti-PD1 terapie má relativně vyvážený profil, což se týká jak účinnosti, tak nežádoucích účinků, kdy jednou z možných dlouhodobých komplikací je endokrinopatie a nutnost doživotní hormonální substituce.

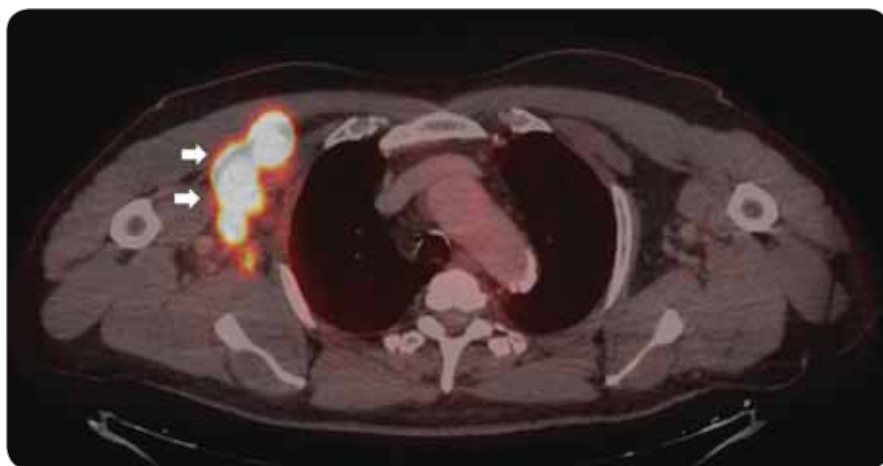
S postupným rozšířením použití adjuvantní léčby v běžné klinické praxi vystává jedna základní otázka: co dělat v případě selhání léčby časně po skon-

čení, či dokonce v průběhu adjuvantní terapie? Oproti jiným nádorovým onemocněním typu nádoru ovaria, prsu či tlustého střeva, kde již existují doporučení pro volbu léčby s ohledem na dobu vzniku progresu (do půl roku po léčbě, po půl roce a dále po léčbě apod.), jsme u maligního melanomu teprve na začátku procesu tvorby těchto doporučení. A je otázkou, zda vzhledem k unikátnímu mechanismu účinku imunoterapie je vůbec možné použít tento princip k vytvoření dalšího léčebného algoritmu. Na druhou stranu, v současné době nemáme jiné vodítko, jak k takovým případům přistupovat.

Následující kazuistika přináší jeden z možných pohledů na postup následné léčby po selhání adjuvantní terapie nivolumabem.

Kazuistika

Pacient ve věku 67 let s nevýznamnými interními komorbiditami (arteriální hypertenze na medikaci, migrenózní cefalea anamnesticky) byl v srpnu 2018 vyšetřován pro rezistenci v pravé axile. Byla provedena exstirpace dvou hmatných axilárních lymfatických uzlin s diagnostikou solidně rostoucího maligního nádoru. Vstupní stagingová PET/CT v září 2018 potvrdila aviditu k fluorodeoxyglukóze (FDG) v oblasti pravé axily a zároveň vyloučila generalizaci onemocnění (obr. 1). Dermatologické vyšetření a ostatní komplementární vyšetření byly bez patologického nálezu. V říjnu 2018 pacient podstou-



Obr. 1. Vstupní PET/CT vyšetření ze září 2018. Šipky značí nádorovou lymfadenopatii v pravé axile.

pil lymfadenektomii pravé axily s lalokovou plastikou a diagnóza byla zpřesněna na maligní melanom neznámého origa, stadium IIIC dle 8. verze klasifikace American Joint Committee on Cancer (AJCC) (cTx pN3b (16+/26) cM0). U pacienta nebyla prokázána mutace genu *BRAF*. S pacientem proběhla domluva stran následného řešení. V úvahu připadaly tři možnosti: aktivní sledování, léčba interferonem alfa-2b (jediný lék mající úhradu) nebo použití inovativní terapie. S pacientem jsme se nakonec domluvili, že vzhledem k tomu, že v ČR dosud nemá ani jeden z inovativních léků úhradu z veřejného zdravotního pojištění, požádáme pacientovu pojišťovnu o schválení terapie cestou mimořádné úhrady. Nakonec i přes opakovaná odvolání pro zamítavý postoj pojišťovny k navýšení úhrady léčby se pacient rozhodl léčbu hradit z vlastních prostředků. Od ledna do července 2019 bylo podáno celkem 15 cyklů nivolumabu v dávce 3 mg/kg à 14 dní. Léčba probíhala bez jakýchkoliv nežádoucích účinků.

V červenci 2019 si pacient opět nahmatal rezistenci v oblasti pravé axily a podstoupil na spádovém pracovišti exstirpaci dvou lymfatických uzlin (v rámci dokreslení anamnézy je nutné doplnit, že se jednalo o pacienta-lékaře, který si zajišťoval chirurgickou intervenci nezávisle na našem doporučení). V obou uzlinách byla potvrzena recidiva maligního melanomu, kde navíc v případě jedné uzliny byla exstirpace hodnocena jako inkompletní. Na kontrolním PET/CT v srpnu 2019 byla prokázána generalizace v oblasti pravé axily, plic a mediastina (obr. 2).

V rámci zajištění lokální kontroly a bolesti byl pacient indikován k paliativní léčbě ve formě radioterapie pravé axily (35 Gy/5 frakcí 1× týdně) a současně byla od října 2019 zahájena imunoterapie ipilimumabem v dávce 3 mg/kg à 3 týdny. Léčba byla dokončena v listopadu 2019. Po podání 4 cyklů ipilimumabu bylo na prvním poléčebném vyšetření dosaženo parciální odpovědi ve všech původních lokalizacích nádorového postižení (obr. 3).

V listopadu 2019, přibližně 2 týdny od poslední dávky ipilimumabu, byl pacient pro bolesti hlavy vyšetřen spádovým neurologem. Vzhledem k anamnesti-



Obr. 2. Kontrolní PET/CT vyšetření ze srpna 2019. Šipky značí relaps nádorového onemocnění v oblasti pravé axily, plic a mediastina.



Obr. 3. CT vyšetření z prosince 2019. Šipky značí reziduální nádorovou tkáň v oblasti pravé axily a pooperační/postiradiační změny (hroty). (Poznámka: CT řez je zaměřen na původní ložiska uložená v měkkých tkáních; vzhledem k odlišné technice řez není ve stejné úrovni jako PET/CT).

kému údaji migrenózní cefalee byl nasazen triptan – bez efektu. Za 3 dny po neurologickém vyšetření, kdy byl neurologický nález bez pozoruhodností, se přidala zmatenost a lehká levostranná lateralizace. Po opakovaném neurologickém vyšetření byla doplněna CT mozku a následně MRI mozku s vyloučením metastatického postižení a bez známek grafické encefalopatie. Pro subfebrilní stav bylo provedeno laboratorní vyšetření, kde dominovala patologická elevace N-katabolitů (kreatinin 506 $\mu\text{mol/l}$) a C-reaktivní protein (CRP) (174,4 mmol/l). Pro tento nález v kombinaci s neurologickou symptomatikou byl pacient hos-

pitalizován na spádovém interním oddělení a jeho další vyšetření a léčba byly řízeny ve spolupráci s naší klinikou onkologie a radioterapie.

Na základě laboratorních anomálií a vzhledem k tomu, že byla vyloučena infekční příčina po kompletním mikrobiologickém screeningu (moč, stěry sliznic) vč. transezofageální echokardiografie, byla doporučena aplikace kortikosteroidů (Solu-Medrol 125 mg/den) vzhledem k možnosti rozvoje autoimunitní encefalitidy a nefritidy. Lumbální punkce ani biopsie z ledviny provedeny nebyly.

Hospitalizace byly opakovaně předčasně ukončeny na žádost pacienta a po

podepsání negativního reversu. Pacient souhlasil s ambulantním podáváním antibiotik (meropenem na 7 dní) a kortikosteroidů po dobu 4 dnů (další podání pacient opět odmítl) a současně docházel 4 dny k parenterální hydrataci. Při této intervenci došlo k mírnému zlepšení klinického stavu a laboratorních hodnot. Pacient byl vyšetřen na naší klinice krátce po vysazení kortikoidů. Po rozmluvě s ním a vysvětlením možných dopadů z nenasazení kortikoidů byla zahájena léčba prednisonem 20 mg/den po dobu 14 dnů s následným postupným snižováním dávky až na prednison 5 mg/den v průběhu 2 měsíců. Po opětovném znovuzahájení kortikoterapie došlo postupně k normalizaci renálních funkcí, zánětlivých parametrů i neurologického nálezu.

Diskuze

Přes vynikající prognózu pacientů s lokalizovaným onemocněním, u kterých se podaří radikálně odstranit primární tumor v iniciálních stádiích, se prognóza rapidně zhoršuje s narůstající hloubkou invaze (dle Breslowa) a zejména při postižení regionálních lymfatických uzlin. Pětileté přežití u maligního melanomu stadia IA dosahuje 97 %, zatímco u stadia IIIC, tedy chirurgicky stále řešitelného onemocnění, je pětileté přežití pouze 40 % [6]. Jako racionální se tedy jeví snaha o zlepšení prognózy pacientů s vysokým rizikem relapsu využitím adjuvantní léčby.

Etablováním checkpoint inhibitorů u pacientů s generalizovaným maligním melanomem došlo ke zvýšení zájmu o tyto léky i v adjuvantní léčbě. Jedním z checkpoint inhibitorů používaných v této indikaci je nivolumab. Ve studii fáze III (CheckMate 238) byl porovnáván nivolumab a ipilimumab u pacientů po kompletní resekci maligního melanomu stadia IIIB–IV. Terapie nivolumabem vedla ke snížení rizika úmrtí či recidivy onemocnění o 35 % (HR 0,65; 97,56% CI 0,51–0,83; $p < 0,001$) [4].

Ačkoliv léčba checkpoint inhibitory přinesla v adjuvantním podání zlepšení v podobě oddálení relapsu a přenesení i přežívání pacientů podobně jako u pacientů s generalizovaným maligním melanomem, je zde stále skupina pacientů,

u kterých tato terapie nepřináší benefit. V současné době nemáme k dispozici žádná data z klinických studií, které by se touto problematikou zabývaly. Zůstává tedy nevyřešená otázka, co dělat v případě relapsu onemocnění po adjuvantní léčbě.

V případě selhání adjuvantní terapie je dobré si na začátek odpovědět na základní otázku, zda došlo k relapsu, protože se u pacienta vyvinula rezistence na terapii? Klinicky odlišná situace je, pokud dochází k relapsu po skončení adjuvantní terapie. Jistě zde bude hrát roli to, za jak dlouho po skončení adjuvantní terapie dojde k relapsu. Čím dříve dojde k relapsu, tím je pravděpodobnější, že se zabýváme skutečně rezistentní situací, a je na místě změnit, či eskalovat terapii.

A jakou léčbu tedy zvolit v případě relapsu? Za současné situace, pokud pacient není vhodným kandidátem pro klinické hodnocení a kdy máme možnost použít kombinovanou terapii ipilimumabu a nivolumabu, se zdá, že tato eskalace má největší potenciál překonat primární rezistenci a dosáhnout léčebného efektu. Pokud by se jednalo o pacienta nesoucího mutaci v genu *BRAF*, jistě je na místě pomýšlet na použití kombinace *BRAF* a MEK inhibitorů. Existuje zde ještě další možnost v podobě podání monoterapie ipilimumabem, především tam, kde riziko nežádoucích účinků kombinované terapie je neúměrné přínosu, a to až z důvodů horší spolupráce s pacientem, či vzhledem ke klinickému stavu pacienta. Samozřejmě nesmíme zapomínat na to, že v současné době, kdy upouštíme od provádění disekcí uzlin, dochází k relapsu nejčastěji v regionálních lymfatických uzlinách. V tomto případě musíme myslet na možnost chirurgické intervence.

A právě protože neexistují klinická data, jak postupovat u pacientů s relabujícím onemocněním na adjuvantní terapii, mají být tyto komplexní případy a klinické situace řešeny v rámci mezioborové týmové spolupráce.

V našem případě byl ipilimumab volen z pragmatického hlediska. V době relapsu nebyla možnost léčby kombinovanou imunoterapií a vzhledem k zámětu úhrady nivolumabu v adjuvanci jsme již ani nežádali o možnost kombinované

imunoterapie. U našeho pacienta byla maximální snaha zahájit léčbu co nejdříve po poslední dávce nivolumabu. Důvodem byla naše představa o tom, že vzhledem k terminálnímu biologickému poločasů nivolumabu kolem 25 dnů [7] by při podání ipilimumabu mohl být využit efekt obdobný kombinované imunoterapii. Dalším nástrojem, kterým jsme chtěli dosáhnout podpoření účinnosti imunoterapie, byla radioterapie, kterou jsme volili v časně fázi a částečně v konkomitantním postavení.

Druhou důležitou kapitolou, která je spojena s imunoterapií, je její toxicita. Jedná se o účinky podobné autoimunitním onemocněním, označované jako imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immune-related adverse events – irAE). Výskyt nežádoucích účinků je pro jednotlivé checkpoint inhibitory odlišný a úzce souvisí s mechanismem inhibice CTLA-4, PD-1 a PD-L1 dráhy. CTLA-4 řídí amplitudu imunologické odpovědi v časných stádiích aktivace T lymfocytů. Cesty PD-1 a PD-L1 působí v pozdějších stádiích, což omezuje aktivitu T lymfocytů především na periferní tkáň. Výskyt závažných irAE se pohybuje okolo 30 % při použití anti-CTLA-4 protilátek ve srovnání s 16 % u anti-PD-1 protilátek. Výskyt závažných irAE stupně 3 a více se zvyšuje v případě použití kombinace anti-CTLA-4 s anti-PD-1 protilátkami až na 50 % [8].

Tak jako v našem případě se jedná ve většině případů o zvládnutelné nežádoucí účinky. V některých případech či při opožděné intervenci však mohou mít i fatální dopad [9,10]. Podstatné je, že při správném managementu a pozitivní motivaci pacientů je možné těmto situacím předcházet.

Závěr

Imunoterapie představuje velký přínos pro onkologické pacienty napříč širokým spektrem nádorových onemocnění. S účinností této léčby jsou však úzce spojeny nežádoucí účinky. U pacientů léčených v rámci adjuvantního režimu je proto nutná vyšší obezřetnost i co se týká toxicity.

Bohužel klinické studie nemohou obsáhnout situace z reálného života, a tak pro některé případy, jako například

otázka časného selhání adjuvantní terapie, nemáme jasné výsledky, které by nám říkaly, jak se zachovat. Naše kazuistika ukazuje jedno z možných řešení, která mohou mít klinický benefit pro konkrétního pacienta. Teprve čas a další zkušenosti ukážou, jak k pacientům s časnou recidivou po adjuvantní léčbě maligního melanomu přistupovat.

Literatura

1. Krejci D, Zapletalova M, Svobodova I et al. Epidemiological trends for childhood and adolescent cancers in the period 1994–2016 in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2019; 32(6): 426–435. doi: 10.14735/amko2019426.
2. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019; 119: 1–10. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.001.
3. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1789–1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357.
4. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824–1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.
5. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1813–1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539.
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199–6206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
7. Centanni M, Moes DJAR, Trocóniz IF et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58(7): 835–857. doi: 10.1007/s40262-019-00748-2.
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34. doi: 10.1056/NEJM1509660.
9. Kopecky J, Kubecek O, Geryk T et al. Nivolumab induced encephalopathy in a man with metastatic renal cell cancer: a case report. *J Med Case Rep* 2018; 12(1): 262. doi: 10.1186/s13256-018-1786-9.
10. Kopecky J, Kubecek O, Geryk T et al. Hepatic injury induced by a single dose of nivolumab – a case report and literature review. *Klin Onkol* 2019; 32(2): 133–138. doi: 10.14735/amko2019133.

Aktuality z odborného tisku

Pre- and postoperative capecitabine without or with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD

Schmoll HJ, Stein A, Van Cutsem E et al.

J Clin Oncol 2021; 39(1): 17–29. doi: 10.1200/JCO.20.01740.



Studie PETACC 6 zkoumala, zda přidání oxaliplatinu k předoperační chemoradioterapii založené na kapecitabinu a pooperační podávání kapecitabinu zlepšuje přežití bez nemoci (disease-free survival – DFS) u lokálně pokročilého karcinomu konečníku. V období 11/2008–9/2011 byli pacienti s rektálním adenokarcinomem do 12 cm od análního okraje, pokročilosti T3/4 a/nebo s pozitivními lymfatickými uzlinami randomizováni do ramene s 5týdenní předoperační chemoradioterapií na bázi kapecitabinu (45–50,4 Gy) následované šesti cykly adjuvantního kapecitabinu, a to buď bez oxaliplatinu (kontrolní skupina 1) nebo s ní (experimentální skupina 2). Bylo randomizováno celkem 1 094 pacientů a 1 068 vhodných pacientů zahájilo léčbu (rameno 1 – 543, rameno 2 – 525), s dokončením protokolární léčby v 68 % (rameno 1) a v 54 % (rameno 2). Vyšší míra nežádoucích účinků stupně 3/4 byla hlášena v experimentálním rameni (14,4 vs. 37,3 % a 23,4 vs. 46,6 % pro neoadjuvantní a adjuvantní léčbu). Při mediánu sledování 68 měsíců bylo v ramenech 1 a 2 pozorováno 157 příhod DFS (HR 1,02; 95% CI 0,82–1,28; $p = 0,835$). Míra 3letého DFS se nelišila, přičemž v rameni 1 byla 76,5 % (95% CI 72,7–79,9 %), což je více, než se očekávalo, a 75,8 % (95% CI 71,9–79,3 %) v rameni 2. Míra 7letého DFS a celkového přežití (overall survival – OS) se také nelišila, s DFS 66,1 vs. 65,5 % (HR 1,02) a OS 73,5 vs. 73,7 % (HR 1,19) v ramenech 1 vs. 2. Závěrem autoři uvádí, že přidání oxaliplatinu k předoperační chemoradioterapii založené na kapecitabinu a pooperační adjuvantní chemoterapii zhoršuje toleranci a realizovatelnost a nezvyšuje účinnost.

ARTSCAN III: A randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell cancer

Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P et al.

J Clin Oncol 2021; 39(1): 38–47. doi: 10.1200/JCO.20.02072.



V této publikaci byl hodnocen výsledek otevřené randomizované kontrolované studie fáze III porovnávající efekt léčby a toxicitu mezi radioterapií (RT) konkomitantně podávané s cisplatinou oproti konkomitantně podávané terapii cetuximab u pacientů s lokoregionálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1, do ramene s intravenózním podáním cetuximabu 400 mg/m² 1 týden před zahájením RT následovaným dávkou 250 mg/m²/týden, nebo do ramene s týdenním intravenózním podáváním cisplatinu 40 mg/m² během RT. Pacienti s nádory T3–T4 byli poté podruhé randomizováni do ramene 1 : 1 mezi standardní RT dávkou 68,0 Gy nebo zvýšením dávky na 73,1 Gy. Do studie bylo zařazeno 298 pacientů. Po 3 letech bylo celkové přežití 88 % (95% CI 83–94 %) a 78 % (95% CI 71–85 %) ve skupinách s cisplatinou a cetuximabem (HR 1,63; 95% CI 0,93–2,86; $p = 0,086$). Kumulativní výskyt lokoregionálních selhání po 3 letech byl 23 % (95% CI 16–31 %) vs. 9 % (95% CI 4–14%) pro skupinu s cetuximabem ve srovnání s cisplatinou (Grayův test; $p = 0,0036$). Dávková eskalace RT v nádorech T3–T4 nezvyšovala lokální kontrolu. Zá se, že cetuximab je inferiorní proti cisplatině, pokud jde o lokoregionální kontrolu při souběžné léčbě RT u pacientů s lokoregionálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. Je třeba dalších studií k identifikaci možných podskupin, které mohou mít prospěch ze současné léčby cetuximabem.

Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: updated results of ALTERNATIVE

Johnston SR, Hegg R, Im SA et al.

J Clin Oncol 2021; 39(1): 79–89. doi: 10.1200/JCO.20.01894.



Cílení na receptor 2 lidského epidermálního růstového faktoru (HER2) plus endokrinní terapie (ET) zlepšily klinický efekt u HER2 pozitivního hormonálně (HR) pozitivního metastatického karcinomu prsu (MBC) oproti samotné ET. Duální blokáda HER2 zvyšuje klinický přínos oproti monoblokádě HER2. Studie ALTERNATIVE hodnotila účinnost a bezpečnost duální blokády

HER2 plus inhibitoru aromatázy (AI) u postmenopauzálních žen s HER2-pozitivním / HR-pozitivním MBC, které dostaly předchozí ET a předchozí (neo)adjuvantní 1. linii léčby trastuzumabem (TRAS) plus chemoterapií. Pacientky byly náhodně rozděleny (1 : 1 : 1) k užívání lapatinibu (LAP) plus TRAS plus AI, TRAS plus AI nebo LAP plus AI. Do této analýzy bylo zahrnuto 355 pacientek: LAP plus TRAS plus AI (n = 120), TRAS plus AI (n = 117) a LAP plus AI (n = 118). Základní charakteristiky byly vyvážené. Bylo pozorováno lepší přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) u LAP plus TRAS plus AI vs. TRAS plus AI (medián PFS 11 vs. 5,6 měsíce; HR 0,62; 95% CI 0,45–0,88; p = 0,0063). Medián PFS s LAP plus AI vs. TRAS plus AI byl 8,3 vs. 5,6 měsíce (HR 0,85; 95% CI 0,62–1,17; p = 0,3159). Časté nežádoucí účinky (u ≥ 15 % pacientek) pro LAP plus TRAS plus AI, TRAS plus AI a LAP plus AI byly průjem (69, 9 a 51 %), vyrážka (36, 2 a 28 %), nauzea (22, 9 a 22 %) a paronychie (30, 0 a 15 %), většinou stupně 1 nebo 2. Duální blokáda HER2 s LAP plus TRAS plus AI vykazala vyšší přínos PFS oproti TRAS plus AI u pacientek s HER2-pozitivním / HR-pozitivním MBC. Tato kombinace nabízí efektivní a bezpečný alternativní léčebný režim bez chemoterapie pro tuto populaci pacientek.

Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer

Kojima T, Shah MA, Muro K et al.

J Clin Oncol 2020; 38(35): 4138–4148. doi: 10.1200/JCO.20.01888.



Pacienti s pokročilým karcinomem jícnu mají špatnou prognózu a omezené možnosti léčby po 1. linii chemoterapie. V této otevřené studii fáze III bylo 628 pacientů s pokročilým nebo metastatickým spinocelulárním karcinomem nebo adenokarcinomem jícnu, u kterých došlo k progresi po jedné linii předchozí léčby, rozděleno (1 : 1) do ramene s pembrolizumabem 200 mg každé 3 týdny až 2 roky nebo do ramene s chemoterapií (dle zkoušejícího: paklitaxel, docetaxel nebo irinotekan). Při závěrečné analýze provedené 16 měsíců poté, co byl náhodně přidělen poslední pacient, bylo celkové přežití (overall survival – OS) prodlouženo u nemocných s pembrolizumabem oproti chemoterapii při PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score – CPS) ≥ 10 (medián 9,3 vs. 6,7 měsíce; HR 0,69; 95% CI 0,52–0,93; p = 0,0074). Odhadovaná 12měsíční míra OS byla 43 % (95% CI, 33,5–52,1 %) u pembrolizumabu vs. 20 % (95% CI 13,5–28,3 %) při chemoterapii. Medián OS byl 8,2 vs. 7,1 měsíce (HR 0,78; 95% CI 0,63–0,96; p = 0,0095) u pacientů se spinocelulárním karcinomem a 7,1 vs. 7,1 měsíce (HR 0,89; 95% CI 0,75–1,05; p = 0,0560) u všech pacientů. Nežádoucí účinky související s léčbou stupně 3–5 se vyskytly u 18,2 % pacientů s pembrolizumabem a u 40,9 % u pacientů, kteří podstoupili chemoterapii. U pacientů s PD-L1 CPS ≥ 10 pembrolizumab jako terapie 2. linie pro pokročilý karcinom jícnu prodloužil OS v porovnání s chemoterapií, a to s menším počtem nežádoucích účinků souvisejících s léčbou.

Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial

Burn J, Sheth H, Elliott F et al.

Lancet 2020; 395(10240): 1855–1863. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30366-4.



Lynchův syndrom je spojen se zvýšeným rizikem zhoubných nádorů, zvláště nádorů tlustého střeva, konečníku a endometria. Této dvojité zaslepené randomizované studie CAPP2 se účastnilo 861 pacientů ze 43 mezinárodních center po celém světě (707 (82 %) z Evropy, 112 (13 %) z Australasie, 38 (4 %) z Afriky a 4 (< 1 %) ze severní a jižní Ameriky s Lynchovým syndromem, kteří byli náhodně rozděleni do ramene s užíváním 600 mg aspirinu denně nebo placebo. V období od ledna 1999 do března 2005 zahájilo léčbu 937 vhodných pacientů průměrného věku 45 let; 427 (50 %) účastníků dostávalo aspirin a 434 (50 %) placebo. Účastníci byli sledováni nejméně 10 let, což odpovídá přibližně 8 500 osoboroků. U 40 (9 %) ze 427 účastníků, kteří dostávali aspirin, se vyvinul zhoubný nádor tlustého střeva ve srovnání s 58 (13 %) ze 434 účastníků, kteří dostávali placebo. Analýza proporcionálních rizik Cox-to-treat odhalila významně snížený poměr rizik (hazard ratio – HR), a to 0,65 (95% CI 0,43–0,997; p = 0,035) pro podávání aspirinu oproti placebo. Negativní binomická regrese, která zohledňuje více primárních událostí, poskytla poměr míry výskytu (incidence rate ratio – IRR) 0,58 (0,39–0,87; p = 0,0085). Analýzy podle protokolu omezené na 509 osob, které dosáhly 2leté intervence, poskytly HR 0,56 (0,34–0,91; p = 0,199) a IRR 0,50 (0,31–0,82; p = 0,0057). Nekolorektální zhoubné nádory Lynchova syndromu byly hlášeny u 36 účastníků, kteří dostávali aspirin a u 36 účastníků, kteří dostávali placebo. Analýza podle protokolu ukázala významně snížené celkové riziko pro skupinu s aspirinem (HR 0,63; 0,43–0,92; p = 0,018). Nežádoucí účinky během intervenční fáze mezi skupinami s aspirinem a placebem byly podobné. Tato studie podporuje prevenci vzniku kolorektálního karcinomu prostřednictvím aspirinu u Lynchova syndromu.

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

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno

Král Z, Adam Z et al. Histiocytární neoplazie a další vybrané velmi vzácné krevní nemoci. Grada 2020, 293 str. ISBN 978-80-271-1250-0.

V nakladatelství Grada byla koncem roku 2020 vydána kniha „Histiocytární neoplazie a další vybrané velmi vzácné krevní nemoci“ hlavních autorů MUDr. Zdeňka Krále a prof. Zdeňka Adama. Jak autoři uvádějí v úvodu, existují choroby časté a méně časté a některé vyloženě vzácné. A právě těmto méně častým a samozřejmě vzácným, ale v klinické praxi přítomným chorobám je tato monografie věnována.

Hlavní kapitoly monografie se věnují onemocněním odvozeným z histiocytárních a dendritických buněk, histiocytóze z Langerhansových a indeterminovaných buněk, Erdheimově-Chesterově chorobě, Castlemanově nemoci, hereditární teleangiektázii, hemangiomatóze, onemocněním asociovaným s imunoglobulinem IgG4, systémové mastocytóze a dalším. Kapitoly o AL amyloidóze a diferenciální diagnostice eozinofilii nabízejí rychlou orientaci i v těchto,

dle mého názoru ne zcela vzácných, diagnózách.

Autoři této knihy se problematice krevních nemocí věnují dlouhodobě. Ve zpracování kapitol je viditelná hluboká znalost recentních dat. Jednotlivé kapitoly jsou doplněny originální obrazovou dokumentací. Kapitoly jsou zaměřeny na klinickou symptomatologii, diagnostiku a léčebné možnosti. Jedná se o stavy, které řeší internista, hematolog nebo onkolog či imunolog. Mají velmi pestrou symptomatologii a neobvyklé projevy. Stává se, že i přes vyšetření zkušenými lékaři zůstávají tyto nemoci dlouho nezařazené nebo neodhalené. Teprve až opakovaná precizní vyšetření s využitím laboratorních imunohistochemických a někdy molekulárně genetických metod pomohou diagnostikovat onemocnění a vysvětlit potíže pacienta.

Monografie jistě pomůže lékařům ke stanovení správné diagnózy a tím k vý-



raznému urychlení zahájení správné léčby.

prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

Zemřela Mgr. Jana Drexlerová

Dne 28. 12. 2020 zemřela po dlouhé a těžké nemoci spoluzakladatelka největší specializované patientské organizace s celostátní působností Mamma HELP. Od počátku stála v čele organizace a následně i jako ředitelka celé sítě Mamma HELP center v Praze, Brně, Hradci Králové, Olomouci, Plzni, Přerově, Zlíně a Českých Budějovicích.

Organizace byla založena v roce 1999 a za 20 let svého působení poskytla pomoc desítkám žen v jejich kritické životní situaci po sdělení diagnózy karcinomu prsu. Podílela se rovněž aktivně na založení Aliance žen s rakovinou prsu a několik let pracovala jako její projektová manažerka. Organizovala a osobně

vedla rekondiční pobyty pro ženy po léčbě karcinomu prsu. Organizovala řadu vzdělávacích projektů, na jejichž vzniku se sama podílela. Za svou činnost byla opakovaně vyznamenána.

Působila jako šéfredaktorka časopisu Mamma HELP, publikovala v odborných časopisech, přednášela o prevenci rakoviny prsu a na mezinárodním fóru o významu patientských organizací, jejich struktuře a financování. Byla autorkou scénáře TV spotu k mamárnímu screeningu, videokazety Cvičení pro ženy po operaci prsu a řady rozhlasových pořadů o onkologických pacientech.

Mgr. Jana Drexlerová byla mimořádně milá, čínorodá, neúnavná, cílevědomá,



skromná a empatická žena, naplněná snahou konat dobro a vírou v něj.

*MUDr. Václav Pecha
spoluzakladatel organizace Mamma HELP*

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 Goněc

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 Cwientka, 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 Madiak, 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: Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, tel. +420 725 778 001.

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. 2. 2021

AKTUÁLNÍ ODBORNÉ I PROFESNÍ INFORMACE PRO LÉKAŘE

**PODROBNÉ ON-LINE ZPRAVODAJSTVÍ Z DOMÁCÍCH
I ZAHRANIČNÍCH MEDICÍNSKÝCH KONGRESŮ**

WWW.TERAPIE.DIGITAL



**REDAKČNÍ
ZPRACOVÁNÍ
ROZHOVORŮ A ZPRÁV
V MÍSTĚ KONÁNÍ
KONGRESU**



**VIDEOZÁZNAMY
Z PŘEDNÁŠEK
A WORKSHOPŮ**



**PUBLIKOVÁNÍ
SOUHRNNÝCH ZPRÁV
V ODBORNÝCH
ČASOPISECH**



Imunoterapie, která dává šanci více pacientům s těmito onemocněními:



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 přechodí 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}



neresekovatelný pokročilý/rekurentní/metastazující OSCC – po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny^{5,15}



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 u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Skvamózní karcinom jícnu (OSCC):** monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího OSCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny. **Dávkování*:** **Monoterapie:** buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom). **Kombinace s ipilimumabem:** **Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **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 ji 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 se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** neutropenie, únava, vyrážka, pruritus, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykemie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcemie, 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. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavým 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 léčivé formy 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 seznáme 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. *ASCO 2020 Virtual Scientific Program*. <https://meetinglibrary.asco.org/record/184688/abstract>. Abstract 9501. 9. Motzer RJ, 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 (81):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. 15. Kato K, et al. *Lancet Oncol* 2019;20:1506-17.

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; OSCC – skvamózní karcinom jícnu; SCCHN – skvamózní karcinom hlavy a krku