

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Radikální reiradiace rekurentních nádorů hlavy a krku s využitím zevní radioterapie

FDG-PET/CT v diagnostice a hodnocení léčebné odpovědi Castlemanovy choroby – retrospektivní studie 29 případů z jednoho centra

Targeted therapy in Xp11 translocation renal cell carcinoma

Společnost MSD se stala partnerem
České onkologické společnosti ČLS JEP pro rok 2021.



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 **2**



Kadcyla®

trastuzumab emtansin

Proměňte okamžik

V LÉČBĚ PACIENTEK S HER2 POZITIVNÍM
ČASNÝM KARCINOMEM PRSU
S REZIDUÁLNÍM ONEMOCNĚNÍM
PO UKONČENÍ NEOADJUVANTNÍ LÉČBĚ¹

ÚHRADA
OD 1. 3. 2021²

Kadcyla
snižuje riziko
IDFS* o 50 %¹

PODMÍNKY ÚHRADY PRO ČASNÝ KARCINOM PRSU: Trastuzumab emtansin v monoterapii je hrazen v adjuvantní léčbě dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG s časným HER2-pozitivním karcinomem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/nebo mizních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi taxanů a léčbě trastuzumabem. Léčba je hrazena do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity, maximálně do vyčerpání 14 cyklů (infuzí) terapie trastuzumab emtansinem.²

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 mizních 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 pokročilý 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 cyklů léčby, pokud nedojde k recidivě nebo nezávaditelné toxicitě. Metastazující karcinom prsu (mBC)-pacienti mají být léčeni do progresse nemoci nebo nepřijatelné 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 krvácivých 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 také v pravidelných intervalech během léčby má být prováděno standardní kardiologické vyšetření. Podle potřeby má být v případě výskytu dysfunkce levé srdeční komory dávkování odloženo nebo léčba ukončena. **Plicní toxicita:** U pacientů s diagnostikovanou intersticiální plicní nemocí nebo pneumonitidou se doporučuje trvalé ukončení léčby trastuzumab emtansinem s výjimkou radiční pneumonitidy v adjuvantní léčbě, kde má být léčba trvale ukončena pro stupeň ≥ 3 nebo stupeň 2 neodpovídající na standardní léčbu. Pacienti s křídlovou dušností související s pokročilým nádorem nebo komorbidity mají 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, neflavin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, 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. Další podmínky viz www.sukl.cz. **Farmakovigilanci program:** Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem Kadcyla nebo během 7 měsíců po podání poslední dávky, nahlaste 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 kojení budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Kadcyla a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám 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 trastuzumabu emtansinu používat účinnou antikoncepci. Muži pacienti nebo jejich partnerky mají také používat účinnou antikoncepci. **Těhotenství:** Nejsou k dispozici údaje o použití trastuzumabu 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 trastuzumabu 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, 166 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

REFERENCE: 1. Souhrn údajů o přípravku Kadcyla, 16. 12. 2019, 2. SUKL <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194634&tab=prices>. Datum přístupu: 5. 3. 2021.

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

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136F
166 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

M-CZ-00001425



Reiradiace u nádorů hlavy a krku

Vážené kolegyně, vážení kolegové, pandemie SARS-CoV-2 dramaticky ovlivnila poskytování zdravotní péče na celém světě, včetně léčby onkologické. Nelze se divit obavám pacientů a jejich rodinných příslušníků, zda nebude negativně ovlivněna diagnostika a léčba právě jejich onemocnění. V minulém čísle časopisu *Klinická onkologie* jste se v editorialech mohli dočíst o významném nárůstu incidence nádorů hlavy a krku. Ačkoliv nelze snižovat význam léčby v jakékoliv indikaci, je nasnadě, že právě kurativní léčba rychle progresujících nádorů hlavy a krku může být ohrožena v případě pozdní diagnostiky nebo pozdního plánování léčby. Navzdory tomu, že Evropská společnost radiační onkologie (ESTRO) a Americká společnost radiační onkologie (ASTRO) vytvořily doporučení pro modifikaci léčebných postupů v léčbě nádorů hlavy a krku v době omezených zdrojů a zvýšeného rizika cross-kontaminace mezi pacienty a zdravotnickými pracovníky, přetrvává na jednotlivých pracovištích velká variabilita v léčbě primárně diagnostikovaného onemocnění i v léčbě recidiv.

Při rozhodování o léčebném procesu v kurativní léčbě pacientů s nádory hlavy a krku v rámci multidisciplinárních léčebných týmů existuje několik zásadních komponent, které je nutné kriticky posoudit. Úbytek lůžek intenzivní péče vede k omezení provozu operačních sálů a stále častějším požadavkům

na nechirurgické léčebné postupy. Zároveň je však v důsledku zvýšené náchylnosti k infekci SARS-CoV-2 změněn terapeutický poměr rizika a přínosu chemoterapie i radioterapie. Logickou snahou onkologů by proto měla být i minimalizace počtu návštěv pacienta ve zdravotnickém zařízení při zohlednění limitovaných personálních zdrojů. Použití akcelerované, případně hypofrakcionované radioterapie (radiační schémata, která jsou obecně kratší než ozařování v obvyklé délce 6–7 týdnů) by mohlo pomoci při řešení logistických otázek spojených se současnými omezeními. Tyto režimy však mohou být mnohým radiačním onkologům neznámé a přinášejí s sebou dosud nevyřešenou otázku spektra akutní i chronické toxicity a samotné efektivity. Na praktické úrovni je schopnost implementace akcelerované radioterapie do značné míry závislá na kapacitě konkrétního pracoviště radiační onkologie a na znalosti změněné frakcionace a dávkově-objemových omezení pro kritické struktury při použití vyšší jednotlivé dávky záření.

Neméně důležitá je ale také efektivní léčba recidiv, která často umožňuje dlouhodobou lokální kontrolu až úplné vyléčení. S větší dostupností moderních technik radioterapie může být paradoxně více pacientů indikováno k reiradiacím. Při používání starších technik záření, které neumožňovaly provedení tak konformních ozařovacích plánů, jako vidáme při současných

technikách s modulovanou intenzitou svazku, nebyla u velké části pacientů smysluplná reiradiace možná. Naopak díky moderním konformním technikám radioterapie je často dávka v oblasti okolních kritických orgánů natolik minimalizována, že je možné pacientům s lokální recidivou nabídnout efektivní reiradiaci.

Lze se důvodně obávat, že pokud by následkem vyčerpání zdravotního systému spojeného se šířením nemoci COVID-19 došlo k prodloužení intervalu do zahájení kurativní léčby pacientů s nádory hlavy a krku, mohlo by dojít k nárůstu incidence pacientů s lokální recidivou. Jednoduše řečeno, efektivita iniciační kurativní radioterapie je logicky menší při větším vstupním rozsahu onemocnění. Nezbyvá než pevně věřit v efektivitu nastavených diagnostických protokolů a v připravenost jednotlivých radioterapeutických pracovišť zahájit kurativní léčbu bez delších průtahů.

V tomto čísle *Klinické onkologie* doporučuji k přečtení, krom dalších zajímavých sdělení, přehledový článek „Radikální reiradiace rekurentních nádorů hlavy a krku s využitím zevní radioterapie“ shrnující aktuální poznatky právě o možnostech zevní reiradiace diskutovaných nádorů hlavy a krku.

*doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
Klinika radiační onkologie
MOÚ Brno*

Obsah | Contents

EDITORIAL

Reiradiace u nádorů hlavy a krku	87
---	-----------

PŘEHLEDY | REVIEWS

Onemocnění asociované s IgG4	92
-------------------------------------	-----------

IgG4-related disease

Adam Z., Adamová Z., Řehák Z., Koukalová R.

Radikální reiradiace rekurentních nádorů hlavy a krku s využitím zevní radioterapie	103
--	------------

Radical external beam reirradiation of recurrent head and neck cancer

Švajdová M., Kazda T., Dubinský P., Šlampa P.

Význam 18F-FDG-PET vyšetření v léčbě adenokarcinomu jícnu a gastroezofageální junkce – přehled	113
---	------------

The value of 18F-FDG-PET testing in the management of esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma – review

Zemanová M., Obermannová R., Haruštiak T.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

FDG-PET/CT v diagnostice a hodnocení léčebné odpovědi Castlemanovy choroby – retrospektivní studie 29 případů z jednoho centra	120
---	------------

FDG-PET/CT for initial staging and response assessment in Castleman disease – retrospective single-center study of 29 cases

Koukalová R., Selingerová I., Řehák Z., Adam Z., Szturz P.

Posuzování zdravotního stavu pro účely dávek a služeb sociálního zabezpečení u osob s karcinomem plic a ekonomický dopad tohoto onemocnění na sociální zabezpečení v České republice	130
---	------------

Assessment of health status for the purposes of benefits and social security services for people with lung cancer and the economic impact of this disease on social security in the Czech Republic

Bosák M., Másilková M., Kahoun V.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Targeted therapy in Xp11 translocation renal cell carcinoma	137
--	------------

Cílená léčba Xp11 translokačního renálního karcinomu

Gomolčáková J., Brezinová B., Dubovan P., Jurišová S., Rejleková K., Chovanec M., Madiak J., Mego M.

Zriedkavý histopatologický nález po pľúcnej resekci u dieťaťa	142
--	------------

A rare histopathological finding after lung resection in a child

Chrenková V., Omaník P., Plank L., Babala J.

Výskyt dvou histopatologicky odlišných maligních nádorů	147
--	------------

Occurrence of two histopathologically different malignancies

Tokarčík J., Slížová D., Andrašina I., Šafčák D., Rudnay M., Demková K.

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

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

The importance of ^{177}Lu -PSMA in the treatment of castration-resistant prostate cancer 151

Význam ^{177}Lu -PSMA v léčbě kastračně-rezistentního karcinomu prostaty
Benderli Cihan Y.

Postižení dutiny ústní onkologických a hematoonkologických pacientů – doporučení pro péči ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, České hematologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP 153

Oral cavity complications in oncological and hemato-oncological patients – recommendations for care from the cooperation of the Supportive Care Group of Czech Society for Oncology, Czech Society for Hematology, Oncology Section of the Czech Nurses Association and Society for Radiation Oncology, Biology and Physics
Vokurka S., Holečková P., Navrátilová-Hrabánková D., Jirsová K., Liška J., Novosadová M., Jánská V., Faber E., Šípová S., Cvek J., Pochop L., Kozáková Š., Kouřilová P., Labudíková M.

ONKOLOGIE V OBRAZECH | ONCOLOGY IN PICTURES

Onkologické důsledky epidemie COVID-19 164

Oncological consequences of COVID-19 epidemics
Coufal O., Dobeš S.

Spinous process metastasis in an EGFR-mutated lung adenocarcinoma patient 166

Metastáza spinálního procesu u pacienta s EGFR mutovaným plicním adenokarcinomem
Okauchi S., Satoh H.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 168

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 terapii 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.

 SERVIER

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 tipiracil hydrochloridum), Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracil hydrochloridum). **INDIKACE**:** V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageálního junctce, 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. **** V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušování dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. **** KONTRAINDIKACE**:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ**:** Údum kostní dřevě: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita:** antiemetika. Léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, 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 průzkumu 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 (zidovudinu). **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, hypalbuminémie, dysgezie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. Méně časté: Septický šok, střevní infekce, plísní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepsis. **** Infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypestezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrat, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskómfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, 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, bukalní 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 a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, bilární selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, dyskómfort. **** 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 plísního 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. **Podmínky uchovávání:** Nevyžaduje 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 kolorektální karcinom, není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzu-braznych-ze-zdrav-pojisteni> Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adresu Servier s.r.o., Na Florenci 211B/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz **** pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku** **** všímejte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku Lonsurf********

Onemocnění asociované s IgG4

IgG4-related disease

Adam Z.¹, Adamová Z.², Řehák Z.³, Koukalová R.³

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU FN Brno

² Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice a.s.

³ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Onemocnění asociované s IgG4 je nemaligní chronická choroba vyvolaná imunitním systémem. Její pojmenování se ustálilo až v roce 2012 a první diagnostická kritéria byla zveřejněna v roce 2020; jde tedy o jednotku rozpoznanou teprve nedávno. Může se projevit v kterékoliv lokalizaci fibroinformatorními ložisky. Často se jedná o multiorgánové postižení, které může být zaměněno s malignitou, infekcí či autoimunitním postižením. Ačkoliv může být teoreticky postižen kterýkoliv orgán, predilekčními místy výskytu jsou slinné žlázy, orbita a slzné žlázy, pankreas a žlučový strom, plíce, ledviny, aorta a retroperitoneum, meningy a štítná žláza. **Cíl:** Ke stanovení definitivní diagnózy jsou zapotřebí korelace klinických, serologických, radiologických a patologických vyšetření. Předkládáme nejnovější informace nezbytné ke stanovení této diagnózy.

Klíčová slova

IgG4 – Castlemanova choroba – eozinofilie – tumor pankreatu

Summary

Background: IgG4-related disease (IgG4-RD) is a non-malignant, chronic, immune-related disease. It was first recognized as a distinct disease in 2012 and the first classification criteria were published in 2020. This new entity can cause fibroinflammatory lesions in nearly any organ. It often presents as a multi-organ disease and can be confused with malignancy, infection or other immune-mediated conditions. Although the disease could affect virtually any organ, there are strong predilections for certain organs: the major salivary glands, the orbits and lacrimal glands, the pancreas and biliary tree, the lungs, the kidneys, the aorta and retroperitoneum, the meninges and the thyroid gland. **Purpose:** Correlation among clinical, serologic, radiologic and pathologic data is required for establishing IgG4-RD. We sum up the newest information necessary for the diagnosis.

Key words

IgG4 – Castleman disease – eosinophilia – pancreatic tumor

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. Zuzana Adamová, Ph.D.
Vsetínská nemocnice a.s.
Nemocniční 955
755 01 Vsetín
e-mail: adamovaz@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 15. 8. 2020
Přijato/Accepted: 23. 12. 2020

doi: 10.48095/ccko202192

Úvod

Počátek poznání choroby asociované s IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD) se datuje do roku 2000, kdy se japonští vědci snažili najít ukazatele, s jejichž pomocí by odlišili sklerotizující pankreatitidu od karcinomu pankreatu. Při analýze vzorků krve si všimli zvýšené koncentrace subtypu IgG nazvaného IgG4 [1]. Následně prokázali infiltraci polyklonálními plazmatickými buňkami, které obsahovaly tento subtyp imunoglobulinu. K tomu bylo zapotřebí použít speciální imunohistochemické barvení na IgG4 exprimující buňky v histologických vzorcích z patologicky změněné tkáně odebírané pacientům s autoimunitní pankreatitidou z jater a příp. ze žlučníku [2]. Jakmile byla tato jednotka laboratorně definována, ukázalo se, že do ní spadají choroby se zcela jinými, dříve zavedenými popisnými jmény.

První popis pacienta, který měl zřejmě IgG4-RD, zveřejnil již před dávnými lety chirurg Johann Freiherr von Mikulicz-Radecki. Popsal pacienta se systémovým zduřením slinných žláz, které byly infiltrovány mononukleárními buňkami, aniž by ovšem tušil další souvislost. Od jeho popisu se odvíjela popisná diagnóza Mikuliczova choroba.

Jevem podobným Mikuliczově chorobě je izolovaná submandibulární sklerotizující sialoadenitida a Riedlova thyreoiditida. Do této skupiny patří také multifokální fibroskleróza, mediastinální a retroperitoneální fibróza [3]. Nejčastěji postiženým orgánem je pankreas v rámci autoimunitní pankreatitidy, a proto se s tímto onemocněním setkávají gastroenterologové. Autoimunitní pankreatitida byla poprvé předpokládána již v roce 1961 sirem Henrim Sarlesem, ale potvrzena byla až podstatně později.

Povědomí o této nemoci se tedy pomalu rozvíjí od roku 2000, ale název této nemoci byl poprvé dohodnut na setkání odborníků v Bostonu v roce 2011 jako „IgG4-related disease“ [3,4] a závěry této konference byly publikovány v roce 2012, tedy teprve před 8 lety [3,4].

Název „IgG4-related disease“ odráží univerzálnost lokalizací IgG4⁺ plazmocelulárních infiltrátů a také charakteristické zvýšení koncentrací subtypu IgG4 [4].

Běžným projevem je zvětšení hlavních slinných žláz (příušní a submandibulární) a zbytnění slzných žlázek (Mikuliczova choroba), lymfadenopatie, orbitální pseudotumor, pankreatitida, sklerotizující cholangitida, retroperitoneální fibróza a tubulointerstiální nefritida [5].

Epidemiologie

Medián věku výskytu je 6. až 7. životní dekáda, poměr postižených mužů a žen je 2 : 1. Zprávy o epidemiologii se koncentrují na akutní autoimunitní pankreatitidu a pocházejí z hlavně z Japonska a Koreje, údaje o incidenci v Evropě, příp. v ČR nemáme. V Japonsku a v Koreji odhadují prevalenci nemoci na 4,6 a roční incidenci na 1,4 případů na 100 000 obyvatel. Další epidemiologická data jsou také z Japonska, v osmi velkých nemocnicích analyzovali v letech 2005–2013 celkem 235 pacientů. Medián věku při stanovení diagnózy byl 67 let a 90 % pacientů bylo ve věkovém intervalu 50–70 let. Při stanovení diagnózy byly příznaky přítomny u 70 % pacientů, ale 18 % udávalo jen nespecifické bolesti břicha. Celkem 39 % pacientů mělo diabetes mellitus a 30 % mělo buď alergickou rýmu či astma nebo medikamentózní alergii. U mužů byla nejčastěji postiženým orgánem slinivka břišní (63 %), následována slinnými žlázami, zatímco u žen byly v 57 % postiženy slinné žlázy a na druhém místě byla slinivka břišní [1–5]. Počet případů popsaných u dětí je malý, ale v jedné nedávné publikaci bylo popsáno 25 dětí, z nichž 11 mělo orbitální formu nemoci a tři měly autoimunitní pankreatitidu [6].

Patofyziologie

Přítomnost zvýšené koncentrace IgG4 v séru, plazmocelulární infiltráty s expresí IgG4⁺, zvýšený počet plazmoblastů a léčebná odpověď na monoklonální protilátku antiCD20 dává tušit, že na etiologii se podílí aktivace B-buněčné imunitní odpovědi. Ale IgG4 zřejmě nemá patofyziologický podíl na vývoji nemoci, neváže komplement a netvoří imunitní komplexy. Podtřída IgG4 je frakce nejméně zastoupená v imunoglobulinech třídy G. IgG4 tvoří jen 5 % celkového množství IgG. Na rozdíl od jiných imunoglobulinů je schopnost IgG4 akti-

vovat komplement omezená. Redukovaná vazba na antigeny, a tím redukovaná schopnost aktivace komplementu, vede k domněnce, že samotná molekula IgG4 není vlastní hnací silou nemoci, ale pouze jejím markerem. Tvorba podtřídy imunoglobulinu typu G4 je následkem dlouhodobé expozice antigenům z potravy a antigenům zevního prostředí vůbec. Alergie dětského věku po zhojení v dospělém věku vykazují přeměnu z tvorby IgE na tvorbu IgG4. Podobný fenomén byl popsán po desenzibilizační léčbě v dospělém věku. Tento dílčí fakt ale nepomáhá k porozumění patofyziologii IgG4-RD.

Jedna z vysvětlujících hypotéz předpokládá, že neznámý podnět stimuluje iniciační TH1-imunitní odpověď, což způsobuje sekreci proinflamatorních cytokinů a aktivaci B-lymfocytů a plazmocytů a také eozinofilních granulocytů. To vysvětluje častou eozinofilii, stejně jako vyšší hladinu IgA protilátek u postižených pacientů. Současně tento neznámý podnět stimuluje TH2-imunitní odpověď, což vede k expanzi a tvorbě IgG4 tvořících plazmatických buněk. Zřejmě dochází také k poruše funkce regulačních T-lymfocytů, která má za následek perzistující TH1- a TH2-imunitní odpověď.

Poškození orgánů však rezultuje z pokračující orgánové fibrózy. Ta se dává do souvislosti s nadprodukcí TH2-typických cytokinů (interleukinů – IL), konkrétně IL-4 a IL-13, a uvolnění IL-10 z autoregulačních T-buněk. Výsledkem je aktivace makrofágů a produkce profibrotických cytokinů, jako jsou transformující růstový faktor β 1 (transforming growth factor β 1 – TGF- β 1) a destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor – PDGF).

V centru etiopatogenetického dění je klonální expanze CD4⁺ cytotoxických T-lymfocytů, vyznačující se zvýšením jejich počtu jak v periferní krvi, tak i ve fibrotických ložiscích v postižených orgánech. Byl prokázán zvýšený počet T-regulačních elementů (T_{regs}) v periferní krvi, provázený zvýšenou hladinou jimi produkováných cytokinů, vč. IL-1 a TGF- β v postižené tkáni. Naproti tomu pacienti s IgG4 mnohočetným myelomem nemají znaky IgG4-RD [7].

Tab. 1. Možné projevy onemocnění asociovaného s IgG4 [13,14].

Hlava	orbitální pseudotumor
	postižení slzných a slinných žláz: Mikuliczova choroba a Klittnerův tumor
	hypofyzitida
	hypertrofická pachymeningitida
	postižení horních dýchacích cest typu alergie a atopie, nasální polypy eozinofilní angiocentrická fibróza
	postižení žláz lze prokázat klinickým vyšetřením a dále pomocí PET/CT či CT
Krk	stenóza trachey, Riedlova tyreoiditida
Hrudník	astma
	intersticiální pneumonitida
	zánětlivý pseudotumor
	pleuritida
	mediastinální postižení
	na zobrazovacím vyšetření jsou zřetelná peribronchovaskulární a septální zesílení a dále se popisuje paravertebrální pruhovitá měkká tkáň obvykle na pravé straně, v úrovni Th8–Th11, která není spojená s aortou.
Kardiovaskulární	konstruktivní perikarditida
	periaortitida
Hepato-gastrointestinální	autoimunitní pankreatitida; projevuje se difúzním zvětšením pankreatu postihujícím více než 2/3 pankreatu.
	sklerotizující cholangitida jak intrahepatální tak extrahepatální
	cholecystitida
	zánět mesenteria
	gastritida
Nefrogenní	postižení ledvin; tubulointersticiální nefritida, membranózní glomerulonefropatie, obstruktivní uropatie způsobená fibrózou; časté je snížení koncentrace složek komplementu C3 a C4. CT může prokázat zesílení stěny pánviček a dále arey v ledvinovém kortexu se sníženou denzitou prokazatelné při CT s aplikací kontrastní látky.
Hemopoetická tkáň	lymfadenopatie
	eozinofilie
	polyklonální hypergamaglobulinemie
Retroperitoneum	cirkumferentní zesílení stěny aorty či zesílení anterolaterální části aorty; často je postižena aorta pod odstupem renálních tepen a je přítomna retroperitoneální fibróza.
Jiné	bolestivá neuropatie způsobená retroperitoneální fibrózou nebo perineurální infiltrací

Současné studie prokazují, že centrální roli v patogenezi této nemoci mají CD4⁺SLAMF7⁺ cytotoxické T-lymfocyty [8]. Polyklonální B-lymfocyty tvoří obvykle klastry v okolí těchto CD4⁺ T-lymfocytů, které jsou poměrně čteně zastoupeny v postižené tkáni. Oligoklonální expanze CD4⁺ cytotoxických T-lymfocytů v periferní krvi vysvětluje časté průkazy T-klonality při použití polymerázové řetězové reakce [9]. Tyto CD4⁺ buňky produkují profibrotické cytokiny, jako jsou IL-1,

TGF- β a interferon gama (IFN- γ), dále produkují cytolytické molekuly, jako jsou granzym A, B a perforin [10]. Tyto cytotoxické T-lymfocyty jsou pravděpodobně stimulovány kontinuální prezentací antigenu B-buňkami a plazmoblasty. Odpovědný autoantigen zatím nebyl popsán, ale byla prokázána role annexinu A11 a galektinu-3 [11,12]. Protilátková odpověď na galektin-3 je primárně typu IgG4 a IgE izotypů, což koreluje s nálezy imunoglobulinů u IgG4-RD.

Klinické projevy

IgG4-RD může postihovat téměř každý orgán vyjma synoviální tkáň. Fibroinformatorní choroba tvoří zánětlivé infiltráty a fibrotické změny predilekčně ve tkáních různých žláz. Přehled možných manifestací přináší tab. 1 a nejčastější orgánové projevy, tak jak se manifestovaly ve dvou velkých skupinách pacientů z Japonska a z USA [13,14], uvádí tab. 2. Je pravděpodobné, že lépe známé projevy nemoci, jako je autoimunitní pankreati-

Tab. 2. Frekvence diagnostikovaných projevů onemocnění asociovaného s IgG4 [13,14].

Parametr	Analýza z Japonska n = 334	Analýza z USA (Boston) n = 125
průměrný věk v době stanovení diagnózy	63,8 roku	55,2 roku
muži	61,4 %	60,8 %
zvýšená hladina IgG	> 95 %	51 %
průměrný počet postižených orgánů	3,2 (1–11)	2,3 (1–7)
slinné žlázy	72,3 %	28 % submandibulární 16,8 % příušní
slzná žláza v orbitě	57,1 %	22,4 %
lymfatické uzliny	56,5 %	27,2 %
pankreas	25,5 %	19,2 %
retroperitoneum a aorta	24,9 %	18,4 % retroperitoneum 11,2 % aorta
ledviny	23,7 %	12 %
plic	23,4 %	17,6 %

tida, orbitální postižení a postižení slinných žláz, jsou rozpoznávány častěji než méně známé projevy onemocnění.

K hematologovi se pacienti s IgG4-RD dostávají s lymfadenopatií, eozinofilií a polyklonální hypergamaglobulinémií.

K chirurgovi se dostávají s podezřením na tumor pankreatu.

Zvětšení lymfatických uzlin na podkladě IgG4-RD je nejznámějším projevem manifestace IgG4-RD, postihuje 30–60 % [13,14]. IgG4 lymfadenopatie může být lokalizovaná nebo generalizovaná a může být součástí i dalšího postižení (plic, pankreatu). Může být také přítomno paralelní zvětšení slzných a slinných žláz. Problém je, že postižení uzlin mohou být příčinou dalších chorob [15]. Diferenciálně diagnosticky je vždy nutné myslet na Rosaiou-Dorfmanovu chorobu, závažnou vaskulitidu či Castlemanovu chorobu [15].

Eozinofilie

Asi 40 % pacientů s IgG4-RD má eozinofilii, často provázenou astmatem [16,17]. IgG4-RD je tedy důležitá a zřejmě podhodnocená příčina sekundární či reaktivní eozinofilie [9].

Jak hypereozinofilní syndrom, tak IgG4-RD obvykle postihují kůži, plíce, zažívací trakt a lymfatické uzliny [9,16]. Idiopatický hypereozinofilní syndrom a hypereozinofilie bez zjevné příčiny jsou diagnózy, které se stanoví jediné vyloučením jiných známých příčin, a dle některých pramenů těchto eozinofilií bez objevené příčiny může být 30–50 % [18]. Proto je u pacientů s eozinofilií nejasné etiologie nutno myslet i na IgG4-RD. Znaky myeloidní klonální proliferace, jako je zvýšený počet blastů, abnormální karyotyp a mutace receptoru pro PDGFR- α/β , receptoru pro růstový faktor fibroblastů 1 (fibroblast growth factor 1–FGF-1) nebo genu PCM1-JAK2 se u pacientů s IgG4-RD nenacházejí. Ale odlišení lymfocytární varianty hypereozinofilního syndromu od IgG4-RD může být obtížnější. Aberantní T-buněčný fenotyp, nález v případech lymfocytární varianty hypereozinofilního syndromu, zahrnuje zvýšený počet CD4⁺CD3⁺, CD3⁺/CD4⁺CD8⁺ a CD4⁺CD7⁺ T-lymfocytů, s nebo bez T-buněčné klonality [9,18].

Eozinofilie způsobená IgG4-RD je obvykle mírná či střední, jen výjimečně přesahují absolutní hodnoty eozinofilů $5 \times 10^9/l$ a mizí po kortikoidech či rituximabu.

Polyklonální hypergamaglobulinémie

IgG4-RD představuje novou jednotku při diferenciální diagnostice hypergamaglobulinémie.

Zvýšená koncentrace IgG4, často provázená vzestupem IgG1, způsobí polyklonální hypergamaglobulinemii. Zcela výjimečně tato elevace může vést k hyperviskóznímu syndromu. V současnosti není známa příčina vzestupu koncentrace IgG4, a tak je pochopitelná tendence nazývat tento jev epifenomenem. Ale zvyšují se i koncentrace volných lehkých řetězců. Hladina IgE bývá často vyšší, zvláště u pacientů s eozinofilií, zatímco IgA a IgM jsou v normě či jen nepatrně vyšší. Diagnostika IgG4-RD má svá specifika, je nutno vyloučit klonalitu. Co je příčinou hypergamaglobulinémie? Našli jsme jednu analýzu 130 pacientů s polyklonální hypergamaglobulinémií typu IgG nad 30 g/l z období, kdy ještě nebyla definována jednotka IgG4-RD. Nejčastějšími příčinami byly nemoci jater (66 %), autoimunitní nemoci pojiva (22 %), chronické infekce (6 %) a monoklonální gamapatie (5 %) [19]. V novější studii z jednoho centra bylo analyzováno 70 osob s koncentrací polyklonálního IgG ≥ 20 g/l. Bylo zjištěno, že 14 (20 %) pacientů mělo jako příčinu hypergamaglobulinémie IgG4-RD, což by znamenalo, že v diferenciální diagnostice hypergamaglobulinémie bude IgG4-RD hrát nepřehlédnutelnou roli [20]. Objev IgG4-RD vedl také k objevení reakcí subtypů IgG4 na různé stimuly; např. asociace hepatitidy C se zvýšením koncentrace subtypu IgG1, asociace hypotyreózy a syndromu dráždivého tračníku se zvýšenou koncentrací subtypu IgG2, asociace revmatoidní artritidy se zvýšenou koncentrací subtypu IgG3 a IgG1 a také asociace celiakie se zvýšenou koncentrací subtypu IgG4 [21]. Zcela výjimečně byl popsán IgG4 myelom [7].

Vyšetření kostní dřeně v případech IgG4-RD nepřináší žádné dodatečné informace, počet plazmocytů nebývá zvýšen ani při vyšší hladině imunoglobulinů typu G.

Diferenciální diagnóza

Pacienti s IgG4-RD svými příznaky připomínají projevy maligních krevních ne-

mocí, např. lymfomu, myelomu či histiocytárních chorob. Multicentrická forma Castlemanovy choroby má s nimi mnohé společné rysy jako lymfadenopatie, infiltráty bohaté na IgG4⁺ plazmatické buňky a zvýšenou hladinu IgG4. IgG4-RD ale postihuje starší pacienty a jen výjimečně má inflamatorní známky odpovídající systémové zánětlivé reakci, v jejímž pozadí je u Castlemanovy choroby zvýšená koncentrace IL-6, a tedy i zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu.

Také histiocytární choroba zvaná Rosaiova-Dorfmanova choroba a Erdheimova-Chesterova choroba vytváří zánětlivá ložiska, která mohou imitovat IgG4-RD. Histopatologické vyšetření v případně Rosaiovy-Dorfmanovy choroby také vykazuje vyšší počet IgG4⁺ plazmatických buněk [22], ale obvykle spolu s CD68⁺ a S100⁺ histiocyty. Erdheimova-Chesterova choroba je asociovaná s morfologickým jevem zvaným emperipoléza.

Klasifikace histiocytárních neoplazií doporučuje při podezření na Rosaiovu-Dorfmanovu chorobu pátrat po zvýšeném počtu IgG4⁺ plazmatických buněk, ale jinak se Rosaiova-Dorfmanova choroba nepovažuje za součást IgG4-RD [23].

Asi třetina pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou má retroperitoneální fibrózu, což může vzbudit podezření na IgG4-RD; ale > 95 % s Erdheimovou-Chesterovou chorobou má postižení skeletu, což ale nebývá u IgG4-RD. Histologie u Erdheimovy-Chesterovy choroby vykazuje CD68⁺S100⁺CD1a⁺ histiocyty, často ve formě pěnících buněk (foamy histiocytes) [23].

Mimoplicní sarkoidóza může mít také společně rysy s IgG4-RD, vč. polyklonální hypergamaglobulinemie, lymfadenopatie plicních nodulů a sklerotizující mezenteritidy a pachymeningitidy.

Pozornost byla věnována také asociaci IgG4-RD a maligních lymfomů. V asijské populaci byla častější asociace s tzv. MALT lymfomy (mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma) lokalizovanými často v očnici, zatímco u bílé rasy byly popisovány divergentní typy lymfomů (difúzní velkobuněčný B-lymfom, folikulární, lymfoplazmocytární a také MALT lymfom) [24]. Také byla popsána IgG4-

-RD současně probíhající s autoimunitním lymfoproliferativním syndromem.

Stanovení diagnózy

V rozhovoru s pacientem je třeba zjistit, zda u něj nedošlo ke zvětšení uzlin, které mohou svoji velikost postupně měnit (v průběhu času se zvětšovat a zmenšovat), zeptat se na otoky a zduření slinných žláz, na příznaky tzv. sicca syndromu, na nevysvětlitelnou pankreatitidu a žloutenku. Zásadní je ale histologický průkaz nemoci. A pokud se nemoc histologicky prokáže, tak je zásadní cílené vyšetření pátrající po známkách poškození orgánů a po retroperitoneální fibróze. Přehled vyšetření a nálezů typických pro IgG4-RD přináší tab. 3.

Vyšetření subtypů IgG (IgG1–IgG4)

Asi 70 % pacientů s IgG4-RD má zvýšené hladiny IgG4. Monoklonální imunoglobulin se musí samozřejmě také vždy vyšetřit. Zvýšená hladina IgG4 má diagnostickou senzitivitu 83–97 % a specifitu 60–85 % s tím, že za hranici se bere horní limit normálních hodnot [25]. Obvykle se za horní hranici normy bere 1,35 g/l, i když tato vždy souvisí s použitou metodou a může se měnit. Mírně zvýšené hodnoty IgG4 je možné prokázat i v jiných případech. Výrazné zvýšení koncentrace IgG4 > 5 g/l je přibližně z 90 % specifické pro IgG4-RD. Kolísání hladiny však není dáno jenom metodami stanovení IgG4, ale také v případě nemoci IgG4-RD závisí na míře orgánovéhoškození. Ve studii z Bostonu mělo jen 53 ze 103 pacientů zvýšené hladiny IgG4 [13]. V Japonsku ve skupině 334 pacientů mělo > 95 % zvýšené IgG4 [14]. Dle multietnické studie bylo prokázáno, že Asiaté měli vyšší sérové IgG4 než ostatní etnika (medián 11,2 vs. 2,9 g/l; $p = 0,0094$). Zvýšená hladina IgG4 měla senzitivitu 96 % u Asiátů a jen 67 % u ostatních etnik [26]. Poměr IgG4/IgG je typicky > 0,2 v případě IgG4-RD, ale tento poměr nezvyšuje specifitu sérové koncentrace IgG4. Proto v Evropě není měření podtypů IgG vhodné pro screening ani pro vyloučení nemoci. V západní Evropě má asi jen 50–59 % osob s onemocněním asociovaným s IgG4 zvýšené hladiny IgG4, zatímco

v Asii jsou tyto hladiny zvýšeny u 100 % osob. Problém je, že u některých chorob může být vyšší koncentrace imunoglobulinů podtypu G4, aniž by se jednalo o onemocnění asociované s IgG4.

Zvýšené hodnoty IgG4 v séru jsou nespecifické a tento laboratorní nález se vyskytuje také u multicentrické Castlemanovy choroby, alergických onemocnění vč. eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (syndrom Churga-Straussové) a sarkoidózy. V laboratorním obraze se lze setkat i s pozitivitou antinukleárních protilátek a s pozitivitou revmatoidních faktorů, s typicky sníženou hodnotou C3 a C4 složky komplexu, se vzestupem IgE a s přítomností tkáňové depozice imunokomplexů.

Zanedbatelný ovšem není ani analytický problém a problém s interpretací výsledků. Existují dvě hlavní nefelometrické metody (Siemens (Německo) a Binding Site (Velká Británie)), které se liší a které mají své interpretační problémy. A proto někteří autoři doporučují vyšetření koncentrace IgG4 hmotnostní spektrometrií [27].

Při prvním pohledu na hodnoty podtypů IgG nás překvapilo, že hodnota celkového IgG je nižší než součet koncentrací podtypů imunoglobulinu IgG1 až IgG4, a tak připojíme stručný souhrn měření kvantity imunoglobulinů, aby bylo jasné, proč součet naměřených koncentrací podtypů imunoglobulinů nemusí souhlasit s naměřeným celkovým množstvím IgG.

Měření celkové koncentrace imunoglobulinu typu IgG se dnes rutinně provádí ve většině biochemických laboratoří. Měření podtypů IgG nebo IgA se provádí jen ve speciálních imunologických laboratořích.

Koncentrace celkového IgG a jeho podtypů se stanovují nefelometricky. Logicky zní, že naměřená koncentrace celkového IgG by se měla rovnat součtu naměřených koncentrací imunoglobulinů IgG1⁺, IgG2⁺, IgG3⁺ a IgG4⁺. To však při nefelometrickém stanovení celkového IgG a při stanovení koncentrace jednotlivých podtypů imunoglobulinů neplatí.

Princip nefelometrického měření koncentrace celkových IgG je reakce firemního činidla (směsi protilátek proti IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 v určitém poměru a koncentraci) se sérem nemocného. Po inkuba-

Tab. 3. Vyšetření a typické nálezy u onemocnění asociovaného s IgG4 [16].

Vyšetření	Typické nálezy
krevní obraz	U 40 % eozinofilie, obvykle mírná.
zánětlivé markery	C-reaktivní protein je normální či jen mírně zvýšený do 20 mg/l (při absenci infekce).
subtypy IgG	Mírné zvýšení IgG4 > 1,5–5,0 je nespecifické a 30 % pacientů s onemocněním asociovaným s IgG4 má normální hladiny IgG4. Výrazněji zvýšený IgG4 > 5,0 g/l je užitečný pro stanovení diagnózy i sledování léčby. Ostatní subtypy imunoglobulinů IgG mohou být mírně zvýšené. Poměr IgG4/IgG je typicky > 0,2.
imunoglobuliny	IgA a IgM mohou být v normě či mírně zvýšené. Snížené koncentrace imunoglobulinů nejsou typické. Nutno vyloučit monoklonální imunoglobulin.
autoprotilátky	Antinukleární protilátky a revmatoidní faktor mohou být slabě pozitivní.
komplement	Často snížen, hlavně při tubulointersticiální nefritidě
vyšetření moče	Albuminurie je častá, a může být i proteinurie, kvantitou se blíží nefrotickému syndromu (při membranoproliferativní glomerulonefritidě).
vyšetření lipázy amylázy glukózy, glykovaného hemoglobinu, jaterních enzymů, TSH, kreatininu urey a vyšetření proteinurie a albuminurie	Subklinické pankreatitida se zvýšenou lipázou, glukózovou intolerancí, hepatopatií a albuminurií jsou běžné.
CT krku, hrudníku, břicha a pánve	Difúzní či segmentální zvětšení pankreatu, často s hypodenzitami. V ledvinách a duktálních orgánech – žlučovém traktu a bronších může být patrné zesílení stěny, zesílení stěny aorty, poškození jater, retroperitoneální fibróza.
v případě zvětšení slzné žlázy vhodné provést CT hlavy s cílem průkaz postižení orbity	Pacienti s expanzí v orbitě mají typicky zbytnění slzné žlázy.
histopatologické vyšetření	
hodnocení archivních vzorků	V případě dostupnosti archivních biopsií mělo by se v nich doplnit barvení na IgG4/IgG.
nové biopsie	Pro diagnostiku se preferují biopsie patologické tkáně, v nichž se pátrá po fibrotizaci, obliterativní flebitidě a polyklonálním lymfoplazmocytním infiltrátu s poměrem IgG4+/IgG+ plazmatických buněk > 40 %. V případě že biopsie postiženého orgánu by byla riziková, doporučuje se biopsie malé slinné žlázy třeba ze rtu. Pro diagnostiku se preferuje jiný odběr než uzliny, protože v lymfatické uzlině nebývá fibróza ani obliterativní flebitida. Postižené uzliny jsou obvykle masivně infiltrované plazmatickými buňkami s poměrem IgG4/IgG > 40 %. Postižení kostní dřeně při eozinofilii a zvýšeném počtu IgG4 plazmatických buněk je vzácné a může zcela chybět i při výrazném hypergamaglobulinémii.

baci séra pacienta s tímto činidlem se vytvoří vazby mezi IgG1 v séru pacienta a protilátkami anti-IgG1 obsaženými ve firemním činidlu a mezi IgG2 a protilátkami anti-IgG2 atd., a tím vzniknou imunokomplexy, které vytvoří zákal. Nefelometr pak měří rozptýl světla procházejícího zákallem, který následně přepočítá na koncentraci imunoglobulinů.

Pokud ale sérum vyšetřovaného pacienta obsahuje výrazně vyšší koncentraci některé podtřídy IgG (např. IgG4), která přesahuje koncentraci protilátek proti IgG4, tak po navázání všech protilátek proti IgG4 na imunoglobulin IgG4 zůstane v roztoku ještě mnoho molekul imunoglobulinu IgG4, na něž již nezbyly žádné protilátky proti IgG4, které by se na ně navázaly. A molekuly IgG4, na které již nezbyla žádná molekula protilátky proti IgG4, nemohou vytvořit zákal, a tak uniknou měření.

Proto je potom výsledná koncentrace celkových IgG imunoglobulinů nižší než součet koncentrací IgG1 až IgG4. V tomto případě je nutné brát koncentraci celkových IgG pouze jako orientační a nelze na ni brát zřetel.

Vyšetření krve průtokovou cytometrií
Aktivitu nemoci lze hodnotit i pomocí průtokového cytometrického vyšetření.

Vyšetření krve průtokovou cytometrií

Aktivitu nemoci lze hodnotit i pomocí průtokového cytometrického vyšetření.

Někteří autoři dávají před vyšetřením hladiny IgG4 v séru přednost podchycení obvykle dramaticky zvýšeného počtu IgG4⁺ plazmoblastů v periferní krvi. Toto flow-cytometrické vyšetření slouží nejen pro diagnostiku aktivní formy IgG4-RD, ale i pro monitoraci vývoje nemoci. Vysoký počet plazmoblastů v periferní krvi lze identifikovat pomocí vícebarevné průtokové cytometrie (CD1910w, CD38⁺, CD20⁻, CD27⁺). Plazmoblasty bývají zvýšeny i v případě normálních hladin IgG4 v séru. Vyšetření zvýšeného počtu cirkulujících plazmoblastů je doporučováno jako potenciální diagnostický biomarker nemoci, využitelný i v hodnocení hloubky léčebné odezvy a odhalení progresu s potřebou zahájení opětovné léčby. Flow-cytometrická detekce plazmoblastů v krvi poskytuje modalitu s vyšší senzitivitou pro diagnostiku IgG4-RD. Při použití hranice 900/ml se uvádí senzitivita 95 % a specificita 82 % [28]. Tento typ flow-cytometrického vyšetření ale vyžaduje velmi výkonný mnohobarevný flow-cytopetr a zkušené pracovníky.

Histopatologie

Histologie se bere za základ pro stanovení diagnózy s výjimkou případů s typickými změnami na pankreatu odpovídajícími autoimunitní pankreatitidě. Pokud je obraz postižení pankreatu dostatečně specifický, může být od biopsie ustoupeno [3,29].

Histologický obraz IgG4-RD má tři hlavní charakteristiky:

- denzní polyklonální lymfoplazmocytární infiltrát bohatý na IgG4⁺ plazmatické buňky;
- storiformní fibrózu;
- obliterativní flebitidu.

Diagnostický počet IgG4⁺ plazmocytů v jednom zorném poli mikroskopu se liší dle tkáně, od hodnoty >10/zorné pole v případě mening po >100/zorné pole v případě kůže. Ale nehledě na absolutní počet IgG4⁺ plazmocytů v zorném poli se za patognomický pro IgG4-RD bere poměr IgG4⁺/IgG⁺ plazmatických buněk > 40 %.

Pro stanovení diagnózy IgG4-RD je také požadována fibróza a může být prokazatelná třeba jen fokálně. Storiformní

fibróza však nemusí být zastižena v malých vzorcích, a pro průkaz nemoci je proto třeba vždy většího vzorku.

Třetím charakteristickým znakem je obliterativní flebitida, žilní lumen je obliterováno inflamatorním lymfoplazmocytárním infiltrátem. Doporučuje se sledovat v histologickém preparátu průběh arterií a arteriol a pátrat, zda jsou provázány žilními cestami, protože pokud žíly nejsou jasně zřetelné, mohly být nahrazeny zánětlivým infiltrátem. Barvení na elastin může pomoci identifikovat kompletně obliterované žilky.

Dalším histologickým znakem je flebitida bez obliterace cévního lumen a zvýšený počet eozinofilů.

Pokud mají nemocní archivované histologické vzorky z předchozích odběrů, tak se doporučuje zpětně v nich doplnit imunohistochemické barvení na IgG4⁺ pozitivní buňky.

Samotný zvýšený počet IgG4⁺ plazmatických buněk, který je patrný ve všech vzorcích tkání postižených IgG4-RD, není dostatečně specifický nálezn. Četné chronické inflamatorní procesy, jako jsou vaskulitidy, zánětlivé nemoci střeva a lymfomy, mohou vykazovat zvýšený počet IgG4⁺ plazmatických buněk, ale nejsou přítomny další histologické znaky, jako je storiformní fibróza, obliterující flebitida a absence granulomatózního zánětu.

Postižení kostní dřeně není u IgG4-RD běžné a obliterativní flebitida a storiformní fibróza nejsou typicky přítomny v kostní dřeni a v lymfatických uzlinách pacientů s IgG4-RD. Pro odběr histologie je tedy nutno vždy volit orgán a tkáň, které na zobrazovacích vyšetřeních vykazují známky postižení.

U pacientů s proteinurií se provádí biopsie ledvin. Postižení ledvin v případě IgG4-RD může nabýt dvou histologických obrazů. V 80 % případů to bývá hypokomplementární tubulointericiální nefritida a ve 20 % případů membranoproliferativní nefritida [30].

U pacientů, u nichž nelze postižený orgán biopskovat, se doporučuje odběr malé slinné žlázy ze rtu. Dokonce v případech bez klinického průkazu postižení velkých slinných žláz nebo sicca syndromu může při minimální invazivitě tato biopsie někdy pomoci. V jedné stu-

dii 66 pacientů se suspektním IgG4-RD prokázala biopsie labiální žlázy senzitivitu 55 % a specificitu 100 % [31].

Z pragmatického pohledu je u pacientů, kteří mají klasické laboratorní a zobrazovací příznaky IgG4-RD, ale jsou křehcí na provedení biopsie nebo biopsie neprokázala jasný závěr, možné diagnózu uzavřít jako suspektní IgG4-RD a (při vyloučení jiných chorob) tyto případy léčit jako IgG4-RD.

Diagnostická kritéria IgG4-RD publikovaná v roce 2020

Znaky nemoci jsou popsány výše, ale stanovení diagnózy nemusí být v konkrétním případě vždy jednoduché a jednoznačné. Z těchto důvodů vznikají diagnostická kritéria.

Pojmenování nemoci bylo poprvé publikováno v roce 2012 a diagnostická kritéria byla vytvořena a odsouhlasena v roce 2019, zveřejněna v roce 2020 [32,33]. Tato kritéria uvádějí rozdílnou váhu jednotlivých nálezů, hodnotí je body a pro stanovení diagnózy požadují dosažení 20 bodů. Autoři doporučují u pacientů vykazujících typické orgánové změny (postižení pankreatu, slinných žláz, orbit, žlučových cest, ledvin plic, štítné žlázy, aorty retroperitonea či mening ve formě pachymeningitidy či změny štítné žlázy) provést biopsii a vyhodnotit ji dle citovaného doporučení [32,33]. V případě podezření na IgG4-RD pak doporučují provést CT či PET/CT s ¹⁸F-fluorodeoxyglukózou (¹⁸F-FDG-PET/CT) hrudníku, břicha a pánve. Ve výjimečných případech postižení slinných očních žláz se doporučuje také CT zobrazení orbit a hlavy. Vyšetření PET vykazuje vyšší senzitivitu pro detekci nemoci v arteriích, slinných žlázách a v lymfatických uzlinách [34]. Pro odhalení postižení ledvin se doporučuje vyšetřit albuminurii a proteinurii za 24 hodin a sérové hladiny C3/C4.

Všechny výsledky by pak měly být zkonfrontovány s publikovanými kritérii. Uvedené mezinárodní doporučení obsahuje také tabulku vylučovacích kritérií, která je také nutno projít. Kritéria nemoci uvádí tab. 4.

IgG4-RD se většinou chová indolentně, ale je třeba zjistit, kde tato nemoc není spojena s postižením životně důležitých orgánů, kam patří retroperito-

Tab. 4. Mezinárodní kritéria pro onemocnění asociované s IgG4 z roku 2020 [32,33].

Histopatologie	
bez průkazu typických změn	0
denzní lymfocytární infiltrát	+4
denzní lymfocytární infiltrát + obliterativní flebitida	6
denzní lymfocytární infiltrát + storiformní fibróza s obliterativní flebitidou nebo bez ní	+13
Imunohistochemické vyšetření s barvením na IgG4⁺ buňky	
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr je 0–40 a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 0–9	0
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr je > 41 a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 0–9	+7
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr je 0–40 a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 10	
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr je >41–70 a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 10	+14
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr je ≥ 71 a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 10–50	
IgG4/IgG poměr ≥ 71 a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 51	+16
Sérová koncentrace IgG4	
normální či nevyšetřena	0
> normální, ale < 2× horní limit normálu	+4
2–5× horní limit normálu	+6
> 5× horní limit normálu	+11
Vyšetření bilaterálního postižení slzných žláz, parotitida sublingválních a submandibulárních slinných žláz	
není postižen žádný pár žláz	0
je postižen jeden pár žláz	+6
je postiženo dva a více párů žláz	+14
Hrudník, zobrazení hrudníku (CT)	
nevyšetřen či vyšetřen bez patologického nálezu	0
peribronchovaskulární a septální zesílení	+4
paravertebrální pruhovitá měkká tkáň v hrudníku	+10
Pankreas a žlučové cesty	
nevyšetřeny či žádné změny	0
difuzní zvětšení pankreatu a ztráta lobulace pankreatu	+8
difuzní zvětšení pankreatu a okraj se snížením enhancementu při CT vyšetření	+11
postižení pankreatu současně s postižením žlučových cest	+19
Ledviny	
nevyšetřeny nebo bez patologického nálezu	0
snížení koncentrace komplementu C3 a C4	+6
zesílení ledvinové pánevky a měkkých tkání	+8
oboustranně arey nízké denzity v kůře ledvin	+10
Retroperitoneum	
nebylo vyšetřeno nebo bez patologického nálezu	0
difuzní zesílené stěny abdominální aorty	+4
cirkumferentní nebo antolaterálně uložená měkká tkáň kolem infrarenální části aorty anebo ilických cév	+8

Pro stanovení diagnózy onemocnění asociovaného s IgG4 je zapotřebí nejméně 20 bodů.

neální fibróza, periaortitida nebo postižení koronárních arterií, což se může vyvinout poměrně rychle. Fibrotické změny jsou obvykle ireverzibilní, proto je třeba včasné léčby.

Léčba

Glukokortikosteroidy

Mezinárodní doporučení pro léčbu bylo publikováno v roce 2015 a do léta 2020 nevyšla novější verze [35]. Steroidy jsou léčbou 1. linie pro mnoho pacientů. V rámci klinické studie 44 pacientů s IgG4-RD z Japonska bylo dosaženo 93 % léčebných odpovědí a 66 % kompletních remisí [36]. Pacienti dostávali prednison v dávce 0,6 mg/kg/den v iniciační dávce, s postupným poklesem o 5 mg každé 2 týdny [36].

Prednison se podává zpočátku v dávce 30–40 mg denně po dobu 2–4 týdnů, pak následuje postupné snižování. Celková doba léčby glukokortikoidy se pohybuje mezi 3–6 měsíci.

Po ukončení této léčby se uvádí možnost přejít na udržovací dávku 2,5–5 mg denně. Počet recidiv se pohybuje v rozmezí 23–34 %. Agresivnější léčba se doporučuje v případě vysokých hladin IgG4 při multiorgánovém postižení u léčby recidiv a při postižení proximálních žlučových cest.

Glukokortikosteroidy jsou účinnou léčbou zejména v iniciační „prefibrotické“ fázi onemocnění, přičemž u části nemocných je úspěšná i jako léčba udržovací.

Pacienti s vyšším počtem eozinofilů, s postižením slzných žláz nebo s postižením pěti a více orgánů měli v kohortě 215 čínských pacientů větší riziko selhání glukokortikoidů [37]. Někteří navrhuji ponechat udržovací dávku 5 mg prednisonu v případě autoimunitní pankreatitidy, což by mělo snižovat počty relapsů v oblasti pankreatu [38]. Ale toxicita steroidů u pacientů s IgG4-RD není zanedbatelná, u 40 % z nich dochází k manifestaci diabetu mellitu či zhoršení kompenzace stávajícího diabetu. Proto je třeba sledovat hladiny glukózy.

Léky ze skupiny antirevmatik modifikujících průběh nemoci

Dále byla použita tzv. antirevmatika modifikující průběh nemoci, kam se řadí léky ze skupiny cytostatik a imunosupre-

siv, které mají potenciál tlumit aktivitu systémových nemocí pojiva. K dispozici jsou pouze popisy případů či malé skupiny pacientů. Tyto léky mohou snížit nutné dávky glukokortikoidů a napomoci dosažení remise, příp. mohou u některých pacientů pomoci udržet remisi. Pro léčbu této nemoci byly použity obvykle v kombinaci s glukokortikoidy. Jednalo se o následující léky: azathioprin, cyklosporin, mykofenolát mofetil, 6-merkaptopurin, metotrexát, takrolimus a cyklofosfamid [39–42]. Jejich přínos však zatím nebyl testován v prospektivních srovnávacích studiích.

Rituximab

Glukokortikoidy nepůsobí cíleně na B-lymfocyty, mají mnohem širší spektrum nežádoucích účinků než antiCD20 monoklonální protilátka rituximab a nemají potenciál totálně přerušit patologickou imunitní reakci. Léčba protilátkou rituximab způsobuje v této situaci žádoucí B-buněčnou depleci. Povrchový antigen CD20 se nachází pouze na B-lymfocytech, proto rituximab výrazně sníží jejich počet. Tím se sníží množství buněk, z něhož se mohou rekrutovat IgG4 secernující plazmocytů. Poklesem počtu B-lymfocytů se také sníží jejich možné interakce s regulatorními T-lymfocyty, a tím se zastaví profibrotická a proinflammatorní imunitní odpověď.

S rituximabem je dosahováno vysokého počtu léčebných odpovědí u pacientů s IgG4-RD. V jedné studii bylo dosaženo 97 % léčebných odpovědí (29 z 30 pacientů) [43–46]. U většiny pacientů nebylo třeba současné podání glukokortikosteroidů. Remise po léčbě rituximabem však nemají dlouhé trvání. Ve francouzské studii bylo léčebné odpovědi dosaženo u 33 (93,5 %) pacientů, ale u 13 z 31 (41,9 %) pacientů s léčebnou odpovědí nemoc relabovala při mediánu sledování 24,8 měsíce. Medián intervalu do relapsu po léčbě rituximabem byl 19 měsíců [47]. Proto se někteří autoři snaží po ukončené léčbě rituximabem použít udržovací dávku prednisonu.

Pro tzv. steroidrefrakterní IgG4 byly dále s úspěchem používány chemoimunoterapeutické režimy, jinak běžně používané pro pacienty s lymfomy – rituximab s fludarabinem, ritu-

ximab s bendamustinem a rituximab s cyklofosfamidem [45–63].

Léčba rituximabem je indikována u nemocných s kortikorezistencí nebo s intolerancí léčby glukokortikosteroidy. Přínosem léčby rituximabem je okolnost, že vedle deplece B-lymfocytů vede i k depleci cirkulujících IgG4-plazmocytů a cirkulujících plazmoblastů. Klinické zkušenosti s léčbou rituximabem jsou vysoce pozitivní a celková kumulativní dávka může být menší, než je tomu v indikaci u maligních lymfomů, kde se obvykle používá osm aplikací v dávce 375/m². V indikaci IgG4-RD je dostačující nižší kumulativní dávka, i když názory na optimální dávku nejsou zatím jednotné. Na Mayo Clinic podávali 3× po sobě 375 mg/m² a dosáhli 83 % léčebných odpovědí. Další klinická studie, v níž byla léčba omezena na dvě aplikace vyšší dávky rituximabu (1 000 mg v jedné dávce), dosáhla 97 % remisí [45–63].

Použití rituximabu pro léčbu IgG4-RD je věnováno hodně prací a z publikací, které zde citujeme, vyplývá, že tato léčba je celosvětově považována za léčbu volby při jakékoliv orgánové lokalizaci s velmi dobrou účinností. Jsou zprávy o lokální aplikaci při postižení orbity či mening [45–63]. Nicméně léčba protilátkou antiCD20 (rituximab) nezabrání recidivám, které se objevují až ve 40 %.

Další používané léky

V odborné lékařské literatuře jsou popsány i další úspěšné léčebné alternativy, i když zatím zcela výjimečně použité. Jedna publikace popsala úspěšnou léčbu bortezomibem [64], dále pak thalidomidem a monoklonální protilátkou anti-TNF-α [65–66].

Sledování efektu léčby

Při PET/CT vyšetření je IgG4-RD zpravidla FDG-avidní (akumulující FDG) a naopak ve fázi remise lze dokumentovat pokles akumulace FDG. Pro hodnocení rozsahu a aktivity této nemoci je PET/CT vyšetření přínosné, ale pochopitelně je nelze použít pro diferenciální diagnózu mezi nádorovou infiltrací a zánětlivými změnami při IgG4-RD.

FDG-PET/CT vyšetření umožní přesnější hodnocení vývoje aktivity nemoci než klasické CT nebo MR zobrazení [67–74].

Pokud je vstupně zvýšená koncentrace podtypu imunoglobulinu IgG4, lze tuto hodnotu použít pro sledování vývoje nemoci v průběhu a po ukončení léčby. Flow-cytometrické monitorování počtu plazmoblastů v periferní krvi je taktéž velmi přínosná metoda sledování aktivity nemoci, vyžaduje však speciální vícebarevnou průtokovou cytometrii a zavedené hodnocení počtu plazmocytů a plazmoblastů v periferní krvi i v kostní dřeni [75–76].

Závěr

IgG4-RD je důležitou příčinou eozinofilie, lymfadenopatie a polyklonální hypergamaglobulinemie. Další časté manifestace jsou: autoimunitní pankreatitida, obstruktivní žloutenka, orbitální pseudotumor, zvětšení slzných a slinných žláz, retroperitoneální fibróza a tubulointericiální nefritida. Projevy nemoci, které v roce 1892 poprvé popsal Mikulicz [77], mohou být pestré, takže pacienty zavedou k lékařům nejrozumnějších odborností.

Při podezření na IgG4-RD je třeba vyšetřit subtypy IgG a doplnit to vyšetřením přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu. Zvýšené hladiny IgG4 však nejsou obligátní, u evropské populace provází zvýšení subtypu IgG4 asi 70 % případů IgG4-RD. Mírné zvýšení koncentrace IgG4 (1,5–5 g/l) je nespecifické, ale výrazné zvýšení (> 5 g/l) je z 90 % pro IgG4-RD specifické.

Žádoucí je potvrzení IgG4-RD dle mezinárodních kritérií. To vyžaduje průkaz denzního lymfoplazmocytárního infiltrátu, storiformní fibrózu a obliterativní flebitidu. Požaduje se zvýšený počet plazmatických buněk exprimujících IgG4, poměr buněk IgG4⁺/IgG⁺ musí být > 40 %.

Časný stanovení diagnózy je zásadní, protože počáteční stadia velmi dobře reagují na glukokortikosteroidy nebo rituximab, ale pozdní komplikace se vznikem fibrotických změn v postižených orgánech, jako je chronická pankreatitida, jsou již nevratné.

Literatura

- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344(10): 732–738. doi: 10.1056/NEJM200103083441005.

2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38(10): 982–984. doi: 10.1007/s00535-003-1175-y.
3. Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25(9): 1181–1192. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
4. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3061–3067. doi: 10.1002/art.34593.
5. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V et al. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 315–347. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104708.
6. Karim F, Loeffen J, Bramer W et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14(1): 18. doi: 10.1186/s12969-016-0079-3.
7. Geyer JT, Niesvizky R, Jayabalan DS et al. IgG4 plasma cell myeloma: new insights into the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2014; 27(3): 375–381. doi: 10.1038/modpathol.2013.159.
8. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(3): 825–838. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1330.
9. Carruthers MN, Park S, Slack GW et al. IgG4-related disease and lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome: a comparative case series. *Eur J Haematol* 2017; 98(4): 378–387. doi: 10.1111/ejh.12842.
10. Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4(+) T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity* 2017; 50(1): 19–24. doi: 10.1080/08916934.2017.1280029.
11. Hubers LM, Vos H, Schuurman AR et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. *Gut* 2018; 67(4): 728–735. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314548.
12. Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2): 736–745. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.011.
13. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(9): 2466–2475. doi: 10.1002/art.39205.
14. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 262. doi: 10.1186/s13075-017-1467-x.
15. Wick MR, O'Malley DP. Lymphadenopathy associated with IgG4-related disease: diagnosis & differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2018; 35(1): 61–66. doi: 10.1053/j.semdp.2017.11.006.
16. Grados A, Ebbo M, Boucrat J et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in IgG4 related disease. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 426759. doi: 10.1155/2013/426759.
17. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy* 2014; 69(2): 269–272. doi: 10.1111/all.12320.
18. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; 92(11): 1243–1259. doi: 10.1002/ajh.24880.
19. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM et al. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(5): 476–487. doi: 10.4065/76.5.476.
20. Chen LY, Mattman A, Seidman M et al. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica* 2019; 104(3): 444–445. doi: 10.3324/haematol.2018.205526.
21. Engelhart S, Glynn RJ, Schur PH. Disease associations with isolated elevations of each of the four IgG subclasses. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47(2): 276–280. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.021.
22. Zhang X, Hyjek E, Vardiman J. A subset of Rosai-Dorfman disease exhibits features of IgG4-related disease. *Am J Clin Pathol* 2013; 139(5): 622–632. doi: 10.1309/AJCPAR-C3YQ0KLOA.
23. Abba O, Jacobsen E, Picarsic J et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood* 2018; 131(26): 2877–2890. doi: 10.1182/blood-2018-03-839753.
24. Bledsoe JR, Wallace ZS, Stone JH et al. Lymphomas in IgG4-related disease: clinicopathologic features in a Western population. *Virchows Arch* 2017; 472(5): 839–852. doi: 10.1007/s00428-017-2286-9.
25. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 14–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907.
26. Qi R, Chen LY, Park S et al. Utility of serum IgG4 levels in a multiethnic population. *Am J Med Sci* 2018; 355(1): 61–66. doi: 10.1016/j.amjms.2017.08.014.
27. van der Gugten G, DeMarco ML, Chen LY et al. Resolution of spurious immunonephelometric IgG subclass measurement discrepancies by LC-MS/MS. *Clin Chem* 2018; 64(4): 735–742. doi: 10.1373/clinchem.2017.282319.
28. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 190–195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
29. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(10): 1097–1103. doi: 10.1016/j.cgh.2009.04.020.
30. Mann S, Seidman MA, Barbour SJ et al. Recognizing IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Can J Kidney Health Dis* 2016; 3: 34. doi: 10.1186/s40697-016-0126-5.
31. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S et al. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2016; 26(5): 725–729. doi: 10.3109/14397595.2016.1148225.
32. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1): 77–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
33. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(1): 7–19. doi: 10.1002/art.41120.
34. Ebbo M, Grados A, Guedj E et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(1): 86–96. doi: 10.1002/acr.22058.
35. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2014; 67(7): 1688–1699. doi: 10.1002/art.39132.
36. Masaki Y, Matsui S, Saeki T et al. A multi-center phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2017; 27(5): 849–854. doi: 10.1080/14397595.2016.1259602.
37. Wang L, Zhang P, Wang M et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther* 2018; 20(1): 65. doi: 10.1186/s13075-018-1567-2.
38. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2017; 66(3): 487–494. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312049.
39. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62(11): 1607–1615. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302886.
40. Yunyun F, Yu C, Panpan Z et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep* 2017; 7(1): 6195. doi: 10.1038/s41598-017-06520-5.
41. Yunyun F, Yu P, Panpan Z et al. Efficacy and safety of low dose mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(1): 52–60. doi: 10.1093/rheumatology/key227.
42. Yunyun F, Yu Ch, Panpan Z et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep* 2017; 7(1): 6195. doi: 10.1038/s41598-017-06520-5.
43. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1171–1177. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.
44. Guo Y, Ansdell D, Brouha S et al. Coronary periarthritis in a patient with multi-organ IgG4-related disease. *J Radiol Case Rep* 2015; 9(1): 1–17. doi: 10.3941/jrcr.v9i1.1967.
45. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26(1): 9–42. doi: 10.1002/jhbp.596.
46. San S, Lin CD, Tsai ST et al. Immunoglobulin G4-related disease presented as recurrent otitis media and mixed hearing loss treated with cyclophosphamide and rituximab: a case report. *Arch Rheumatol* 2018; 34(2): 233–237. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7178.
47. Ebbo M, Grados A, Samson M et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017; 12(9): e0183844. doi: 10.1371/journal.pone.0183844.
48. Gu WJ, Zhang Q, Zhu J et al. Rituximab was used to treat recurrent IgG4-related hypophysitis with ophthalmopathy as the initial presentation: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(24): e6934. doi: 10.1097/MD.0000000000006934.
49. Mochizuki H, Kato M, Higuchi T et al. Overlap of IgG4-related disease and multicentric Castleman's disease in a patient with skin lesions. *Intern Med* 2017; 56(9): 1095–1099. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8013.
50. Aouidad I, Schneider P, Zmuda M et al. IgG4-related disease with orbital pseudotumors treated with rituximab combined with palpebral surgery. *JAMA Dermatol* 2017; 153(3): 355–356. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.4854.
51. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(6): 1000–1008. doi: 10.1093/rheumatology/kev438.
52. Berta AI, Agaimy A, Braun JM et al. Bilateral orbital IgG4-related disease with systemic and corneal involvement showing an excellent response to steroid and rituximab therapy: report of a case with 11 years follow-up. *Orbit* 2015; 34(5): 299–301. doi: 10.3109/01676830.2015.1057290.
53. McMahon BA, Novick T, Scheel PJ et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(32): e1366. doi: 10.1097/MD.0000000000001366.
54. Gillispie MC, Thomas RD, Hennon TR. Successful treatment of IgG4 related sclerosing disease with rituximab: a novel case report. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4): 549–550.

55. Yamamoto M, Awakawa T, Takahashi H. Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(8): e46. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207625.
56. Wu A, Andrew NH, Tsirbas A et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye (Lond)* 2015; 29(1): 122–128. doi: 10.1038/eye.2014.251.
57. Savino G, Battendieri R, Siniscalco A et al. Intraorbital injection of rituximab in idiopathic orbital inflammatory syndrome: case reports. *Rheumatol Int* 2015; 35(1): 183–188. doi: 10.1007/s00296-014-3054-7.
58. Chen TS, Figueira E, Lau OC et al. Successful „medical” orbital decompression with adjunctive rituximab for severe visual loss in IgG4-related orbital inflammatory disease with orbital myositis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014; 30(5): e122–e125. doi: 10.1097/IOP.0b013e3182a64fa4.
59. Jalilian C, Prince HM, McCormack C et al. IgG4-related disease with cutaneous manifestations treated with rituximab: case report and literature review. *Australas J Dermatol* 2014; 55(2): 132–136. doi: 10.1111/ajd.12100.
60. Caso F, Fiocco U, Costa L et al. Successful use of rituximab in a young patient with immunoglobulin G4-related disease and refractory scleritis. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2): 190–192. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.011.
61. Murakami J, Matsui S, Ishizawa S et al. Recurrence of IgG4-related disease following treatment with rituximab. *Mod Rheumatol* 2013; 23(6): 1226–1230. doi: 10.1007/s10165-012-0738-2.
62. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(1): 57–66. doi: 10.1097/MD.0b013e3182431ef6.
63. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1755–1762. doi: 10.1002/art.27435.
64. Khan ML, Colby TV, Viggiano RW et al. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10(3): 217–219. doi: 10.3816/CLML.2010.n.034.
65. Kottler D, Barète S, Quéreux G et al. Retrospective multicentric study of 25 Kimura disease patients: emphasis on therapeutics and shared features with cutaneous IgG4-related disease. *Dermatology* 2015; 231(4): 367–377. doi: 10.1159/000439346.
66. Kobayashi H, Shimokawaji T, Kanoh S et al. IgG4-positive pulmonary disease. *J Thorac Imaging* 2007; 22(4): 360–362. doi: 10.1097/RTI.0b013e31813fab9f.
67. Jalaj S, Dunbar K, Campbell A et al. Treatment of pediatric IgG4-related orbital disease with TNF- α inhibitor. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34(1): e10–e12. doi: 10.1097/IOP.0000000000000959.
68. Kashiwagi N, Enoki E, Hosokawa C et al. 18F-FDG PET/CT features of chronic sclerosing sialadenitis presenting as localized IgG4-related disease. *Clin Nucl Med* 2017; 42(2): 131–132. doi: 10.1097/RLU.0000000000001482.
69. Fu Z, Liu M, Zhang J et al. IgG4-related renal lesions detected by delayed 18F-FDG PET/CT scan. *Clin Nucl Med* 2017; 42(1): 66–67. doi: 10.1097/RLU.0000000000001427.
70. Ichiki A, Hashimoto N, Ueda T et al. IgG4-related disease with bone marrow involvement. *Intern Med* 2016; 55(16): 2295–2299. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6749.
71. Lee J, Hyun SH, Kim S et al. Utility of FDG PET/CT for differential diagnosis of patients clinically suspected of IgG4-related disease. *Clin Nucl Med* 2016; 41(5): e237–e243. doi: 10.1097/RLU.0000000000001153.
72. Zhao Z, Wang Y, Guan Z et al. Utility of FDG-PET/CT in the diagnosis of IgG4-related diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(1): 119–125.
73. Lauwyck J, Piette Y, Van Walleghem L et al. IgG4-related disease: The utility of (18)F-FDG PET/CT in diagnosis and treatment. *Hell J Nucl Med* 2015; 18 (Suppl 1): 155–159.
74. Zhang J, Chen H, Ma Y et al. Characterizing IgG4-related disease with ¹⁸F-DG PET/CT: a prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(8): 1624–1634. doi: 10.1007/s00259-014-2729-3.
75. Kase S, Ishijima K, Uraki T et al. Usefulness of flow cytometry in diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease and extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the ocular adnexa. *Anticancer Res* 2017; 37(9): 5001–5004. doi: 10.21873/anticancerres.11913.
76. Lin W, Zhang P, Chen H et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 25. doi: 10.1186/s13075-017-1231-2.
77. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. *Stuttgart: Beitr Chir Festschr Theodor Billroth* 1892: 610–630.

Radikální reiradiace rekurentních nádorů hlavy a krku s využitím zevní radioterapie

Radical external beam reirradiation of recurrent head and neck cancer

Švajdová M.^{1,2}, Kazda T.², Dubinský P.^{3,4}, Šlampa P.²

¹ Klinika radiačnej a klinickej onkológie ÚVN Ružomberok, Slovenská republika

² Klinika radiačnej onkológie LF MU a MOÚ Brno, Česká republika

³ Východoslovenský onkologický ústav, a.s., Košice, Slovenská republika

⁴ Fakulta zdravotníctva, Katolícka univerzita, Ružomberok, Slovenská republika

Souhrn

Východiska: Recidivující nádory hlavy a krku jsou terapeutickou výzvou pro chirurgy i pro radiační onkology. Navzdory velkému pokroku v primární léčbě těchto nádorů se recidivy vyskytují velmi často a významně přispívají k mortalitě pacientů. Reiradiace externím paprskem je stále považována za kontroverzní léčebnou intervenci, jejíž úzký terapeutický poměr v éře dvou- a trojrozměrné konformní radioterapie dlouhodobě vedl k obavám, že potenciální benefit nedokáže dostatečně vyvážit vysoké riziko iatrogenního poškození. Nepříznivý terapeutický poměr lze pozitivně ovlivnit použitím moderních technik radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy – IMRT), volumetricky modulované radioterapie (volumetric-modulated arc therapy – VMAT), stereotaktické ablative radioterapie (stereotactic body radiation therapy – SBRT) a radioterapie těžkými částicemi (protony, uhlíkové ionty). **Cíl:** Cílem tohoto přehledového článku je vytvoření praktické pomůcky pro klinické rozhodování o typu pacienta vhodného k reiradiaci a ozařovací technice s ohledem na její očekávaný léčebný efekt, profil toxicity a dostupnost na jednotlivých pracovištích. Úvodem článku je definována selekce pacientů s důrazem na faktory, které zásadním způsobem ovlivňují celkové přežití a mohou být zvláště užitečné při rozhodování v multidisciplinárních týmech. Dále text pojednává o typech jednotlivých technik externí radioterapie (IMRT, SBRT, ozařování těžkými částicemi) s přehledným souhrnem terapeutických výsledků a toxicity z vědeckých prací, které zásadním způsobem ovlivnily klinickou praxi.

Klíčová slova

nádory hlavy a krku – recidiva – externí radioterapie – reiradiace – toxicita

Summary

Background: Recurrent head and neck carcinomas represent a therapeutic challenge for the surgeons as well as for the treating radiation oncologists. Despite advances in the treatment of newly diagnosed head and neck carcinomas, relapses occur very frequently and contribute significantly to patient mortality. External beam reirradiation is still considered to be a controversial therapeutic intervention. Historically, in the era of 2- and 3-dimensional conformal radiotherapy, its narrow therapeutic ratio has long led to a general concern that the potential benefit could not sufficiently outweigh the high risk associated with the treatment. The unfavorable therapeutic ratio, however, could be positively influenced by the use of modern techniques of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), volumetric-modulated arc therapy (VMAT), stereotactic body radiation therapy (SBRT) and heavy-ion radiotherapy (protons, carbon ions). **Purpose:** The purpose of this review is to create a practical tool for clinical decision-making on the type of patient suitable for reirradiation and the exact type of radiotherapy technique with respect to its expected therapeutic effect, toxicity profile and availability throughout the institutions. In the introductory section, selection of patients is defined with an emphasis on factors that significantly affect overall survival and may be particularly useful in shared decision-making approach within multidisciplinary teams. Furthermore, the text deals with the individual types of external beam radiotherapy techniques (IMRT, SBRT, heavy-ion radiotherapy) with a clear summary of therapeutic outcomes and toxicity from published scientific evidence that had a significant impact on clinical practice.

Key words

head and neck cancer – recurrence – external beam radiotherapy – reirradiation – toxicity

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

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

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

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



MUDr. Michaela Švajdová
Klinika radiačnej a klinickej
onkológie
ÚVN Ružomberok
Považská 1380/2
034 01 Ružomberok
Slovenská republika
e-mail: svajdovam@uvn.sk

Obdrženo/Submitted: 7. 10. 2020

Přijato/Accepted: 15. 11. 2020

doi: 10.48095/ccko2021103

Úvod do problematiky

Navzdory pokroku v multimodální léčbě zhoubných nádorů je nejčastější příčinou úmrtí pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (head and neck squamous cell cancer – HNSCC) lokální či regionální recidiva onemocnění [1–3]. Incidence lokálně regionálních recidiv a duplicitních nádorů v oblasti hlavy a krku je podle různých zdrojů udávána u 15–50 % přežívajících pacientů [4–9]. U resekabilních onemocnění je dlouhodobě uznávaným zlatým standardem záchranná chirurgická léčba, ale podíl takto léčených rekurentních karcinomů hlavy a krku (recurrent head and neck carcinoma – rHNC) činí přibližně pouze 20 % [10]. Pooperační reiradiace může pozitivně ovlivnit délku remise onemocnění při pozorné selekci pacientů [11,12]. Až 80 % recidiv je v době stanovení diagnózy inoperabilních, a to nejen z anatomických příčin; častým důvodem nemožnosti chirurgické intervence je špatný celkový výkonnostní stav, ale i nesouhlas ze strany pacienta [10]. Reiradiace (překrývání nových ozařovaných polí s předchozími, kde byla v minulosti aplikována radikální radioterapie s pooperačním nebo kurativním záměrem) tak představuje terapeutickou alternativu pro pacienty, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro chirurgickou léčbu, a při pozorné selekci může vést k dlouhodobému přežívání [12]. Téměř všechny dostupné důkazy o léčebném efektu a toxicitě reiradiace pocházejí z retrospektivních studií a jsou silně zkreslené nedostatkem kontrolních ramen. Tento fakt striktně limituje schopnost jasně interpretovat dostupné vědecké poznatky. Exaktní postavení reiradiace v léčbě rHNC proto i v éře moderních ozařovacích technik zůstává nejasné. Pacientům s rHNC tak lze nabídnout několik léčebných možností s minimální oporou prospektivních dat. Implementací konformních, vysoce precizních technik radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy – IMRT), volumetricky modulované radioterapie (volumetric-modulated arc therapy – VMAT) a stereotaktické ablativní radioterapie (stereotactic body radiation therapy – SBRT) do klinické praxe je možné

očekávat zlepšení dávkové distribuce v tumoru, resp. jeho lůžku, při šetření okolních zdravých tkání, což by mohlo zásadně vylepšit terapeutický poměr reiradiace.

Zdůvodnění reiradiace

Reiradiace může pacientovi přinést několik zásadních výhod. Při pečlivé selekci a nepřítomnosti vzdálených metastáz je možné dosažení druhé kompletní remise s dlouhodobou lokální a regionální kontrolou (locoregional control – LRC) onemocnění. Úspěšná LRC u rHNC zásadním způsobem pozitivně ovlivňuje i bezpříznakové přežití (disease-free survival – DFS) a celkové přežití (overall survival – OS). V retrospektivní analýze 105 pacientů s rHNC autorů Lee et al [13] bylo pozorováno signifikantní zlepšení 2letého OS u těch pacientů, kteří dosáhli úspěšné LRC po reiradiaci, ve srovnání s pacienty, u kterých bylo pozorováno postterapeutické lokální či regionální selhání (locoregional failure – LRF) (2leté OS 56 vs. 21 %; $p < 0,001$). Dostupná vědecká data přinesla poznatky o zlepšení kvality života po reiradiaci [14–17], hlavně ve smyslu zmenšení bolesti a zlepšení žvýkacích funkcí, polykání a celkové tělesné aktivity, a to i u pacientů s pokročilým onemocněním, špatným výkonnostním stavem a velmi nepříznivou prognózou.

Selekce pacientů

Indikace reiradiace při recidivujícím nebo duplicitním nádoru hlavy a krku teoreticky přichází v úvahu u velkého množství pacientů, kteří jsou potenciálně vhodnými kandidáty pro kurativní léčebnou intervenci. Jen malá podskupina těchto pacientů však bude mít reálný klinický benefit z této léčby. Terapeutické selhání po předchozí radioterapii je obvykle způsobeno radiorezistentní biologii recidivujících onemocnění podmíněných existencí radiorezistentního klonu nádorových buněk. Pokusy o zlepšení léčebných výsledků pomocí souběžné chemoterapie nebo hyperfrakcionace přinesly pouze minimální úspěch [18,19]. Limitujícím faktorem je i velmi vysoké (až 29%) riziko závažné (stupně ≥ 3) toxicity [20]. Přesto je riziko progresu nebo úmrtí v důsledku

rHNC přibližně 4× vyšší než riziko závažné toxicity [21].

Při samotné selekci pacientů je nejúčinnější pomůckou prognostický skórovací systém (recursive partitioning analysis – RPA) odvozený analýzou 412 pacientů s rHNC, kterou publikovali Ward et al v roce 2018 [21]. Jedná se o konzistentní soubor pacientů s recidivami dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku (96 %) léčených reiradiací s kurativním záměrem výhradně s použitím techniky IMRT. Bylo identifikováno několik faktorů, které měly významný vliv na OS. Pacienti byli stratifikováni do tří podskupin, ve kterých byly pozorovány odlišné, ale zároveň homogenní hodnoty OS. Skupina I zahrnovala pacienty s časovým odstupem > 2 roky po předchozí radikální radioterapii (RT) s resekabilním onemocněním (nezávisle na resekčních okrajích). Ve skupině II byli pacienti > 2 roky po předchozí radikální RT s neresekabilním onemocněním nebo ≤ 2 roky po RT bez přítomnosti orgánové dysfunkce (závislosti na perkutánní endoskopické gastrostomii – PEG – nebo tracheostomické kanyli). Ve skupině III byli pacienti ≤ 2 roky po RT, s orgánovou dysfunkcí. Hodnoty 2letého OS byly 61,9, 40 a 16,8 % pro skupiny I, II a III. Medián přežití ve skupině III byl 8 měsíců, přičemž žádný z pacientů nedosáhl přežívání > 4 roky ($p < 0,001$) [12].

Dalším faktorem s významným vlivem na OS byla anatomická lokalizace recidivy [12], přičemž negativní vliv na přežívání měly především recidivy v oblasti dutiny ústní (HR 2,9; 95% CI 1,7–4,9; $p < 0,0001$) a orofaryngu (HR 1,9; 95% CI 1,2–3,2; $p < 0,006$). Zhoršené skóre Karnofského výkonnostního stavu (Karnofsky performance status – KPS) bylo rovněž negativním prognostickým faktorem OS (> 70 vs. ≤ 70 ; HR 0,6; 95% CI 0,4 – 0,9; $p < 0,025$). Přežití pacientů nebylo ovlivněno věkem, pohlavím, anamnézou kouření, přítomností komorbidit, podáním chemoterapie – CHT (v minulosti nebo indukční chemoterapie před reiradiací) a překvapivě ani T- a N-kódem rekurence [12].

V pracích jiných autorů s menším počtem pacientů bylo OS významně ovlivněno rozsahem recidivy i podáním CHT

v minulosti [22]. Velký rozsah lokálního onemocnění podstatně zhoršoval specifické přežívání, přičemž přesná anatomická lokalizace rekurence neměla na OS žádný vliv. Medián DFS byl 5 měsíců u pacientů, kteří v minulosti podstoupili CHT, ve srovnání s 24,5 měsíce u pacientů, kteří CHT nedostali ($p < 0,001$) [22].

Několik autorů doporučuje časový interval ≥ 6 měsíců od předchozí RT jako základní indikační kritérium pro reiradiaci [11,18,23], přičemž riziko závažné toxicity v čase klesá a pravděpodobnost úspěšné LRC se zvyšuje [24]. Trend k lepšímu OS byl pozorován u duplicitních nádorů v porovnání s rekurentními [12,19,25]. U metachronních recidiv s výskytem > 6 měsíců po léčbě (chirurgické, onkologické) bylo pozorováno signifikantně lepší OS ve srovnání se synchronními recidivami s výskytem < 6 měsíců po předchozí terapii [26,27].

Dalším důležitým indikačním kritériem je objem tumoru [28,29]. V retrospektivní studii autorů Chen et al [29] byla velikost plánovacího cílového objemu (planning target volume – PTV) jediným prediktivním parametrem LRC, přičemž při PTV $< 27 \text{ cm}^3$ bylo pozorováno 2leté OS až 80 %. Tento fakt je nutné vzít v úvahu při indikaci reiradiace velkých nebo multifokálních recidiv.

Velmi důležité je i zahrnutí klinických jednotek, které jsou v současnosti považovány za kontraindikace reiradiace. Pacienti s osteoradionekrózou mandibuly, chondronekrózou laryngu nebo hemodynamicky významnou stenózou a. carotis (AC) jsou obecně považováni za nevhodné k reiradiaci. Přesto při definitivní kontraindikaci pacienta k reiradiaci by se tyto patologické procesy měly nacházet v anatomické lokalitě, která má být ozařována. Jedinou absolutní kontraindikací reiradiace by tak měla být předchozí RT navozená myelopatie a nesouhlas pacienta.

Závěrem lze konstatovat, že třemi základními selektivními kritérii pro reiradiaci by měly být: čas od předchozí RT, operability a přítomnost orgánové dysfunkce. Pacienti s recidivami ≤ 6 měsíců od RT, s velkým rozsahem onemocnění především v oblasti dutiny ústní velmi prav-

děpodobně nebudou mít žádný benefit z reiradiace a méně toxickou léčebnou alternativu pro ně představuje aplikace paliativní systémové léčby. Naopak pacienti > 2 roky po RT, s lokalizací recidivy malého rozsahu v oblasti nosohltanu nebo lebeční báze, ve výborném celkovém stavu bez předchozí závažné toxicity jsou typickými kandidáty k reiradiaci a je u nich možné zvažovat i finančně nákladné techniky ozařování těžkými částicemi.

Pooperační reiradiace

Záchraná chirurgická léčba je dlouhodobě uznávaným zlatým standardem a její indikace musí být pečlivě zvážena u každého pacienta s rHNC. Léčebného úspěchu v podobě dlouhodobé kontroly onemocnění po záchrané operaci je možné dosáhnout v 25–45 % [30,31]. Po kompletní resekci včasných rekurencí karcinomu glotického laryngu tato hodnota dosahuje až 80 % [22].

Indikace pooperační reiradiace je kontroverzní především kvůli riziku kumulativní závažné toxicity, přesto může být racionální v klinických situacích, kdy je vysoké riziko vzniku další recidivy (R1 resekce, extrakapsulární šíření uzlinové metastázy (extracapsular extension – ECE), lymfangioinvasze, perineurální šíření) [11,32–34]. I při kompletním odstranění recidivy s negativními resekčními okraji existuje riziko vzniku dalšího, obvykle opět lokálního relapsu, a to až v 59 % [35]. V několika nerandomizovaných studiích hodnotících bezpečnost postoperační reiradiace se současně aplikovanou CHT byly hodnoty 3letého a 4letého OS 48 a 43 % [36,37]. Definitivní důkaz o bezpečnosti a efektivitě postoperační souběžné chemoradioterapie přinesla prospektivní randomizovaná studie fáze III Groupe d'Étude des Tumeurs Tête et Cou (GETTEC) a Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC) [11]. Po makroskopickém odstranění tumoru a vyloučení pacientů s reziduální nádorovou nemocí (R2 resekce) bylo 130 pacientů ekvivalentně randomizováno do dvou ramen. V prvním rameni byla indikována observace a ve druhém rameni pacienti podstoupili reiradiaci trojrozměrnou konformní radioterapií (3-D conformal radiotherapy –

3-D CRT) (medián dávky 60 Gy / 30 frakcích) v kombinaci s 5-fluorouracilem (5-FU) a hydroxyureou. Plánovací ozařovaný objem byl omezen výlučně na předoperační rozsah onemocnění (gross tumor volume – GTV) bez elektivního ozařování krku. Pacienti v rameni s observací měli signifikantně horší LRC (HR 2,73; 95% CI 1,66–4,51; $p < 0,0001$) i DFS (HR 1,68; 95% CI 1,13–2,50; $p < 0,01$). Pro zajímavost, přidání CHT k reiradiaci podpořilo pouze lokální léčebný efekt; frekvence vzdálených metastáz byla překvapivě vyšší v rameni s CHT (15 %) než u observace (7,6 %) a riziko regionálního selhání bylo v rameni s CHT pouze mírně sniženo [11]. Rozdíly v OS nedosáhly statistického významu ($p = 0,50$), ale 2letá incidence závažné toxicity byla v rameni s chemoradioterapií až 4× vyšší oproti observaci (39 vs. 10 %) [11].

V metaanalýze 16 studií Merlotti et al [38] identifikovali 522 pacientů s rHNC podstupujících postoperační reiradiaci. Byly pozorovány velmi variabilní hodnoty 2letého OS (24–81 %) a 2letého LRC (21–100 %), což autoři zdůvodnili velkou heterogenitou léčených pacientů ve smyslu histologických typů a stadií. Za hraniční minimální cut-off dávku postoperační RT byla stanovena hranice $> 50 \text{ Gy}$ [38]. Moderní techniky IMRT s využitím obrazově řízené RT (image-guided radiation therapy – IGRT) by měly být vždy upřednostněny před 3-D CRT, avšak optimální frakcionační režim zatím není znám [39]. Dávka reiradiace v postoperační indikaci je typicky 50–60 Gy, přičemž by měla být zohledněna přítomnost rizikových faktorů (R1, ECE), dávka předchozí RT, dávkově-objemové histogramy jednotlivých rizikových orgánů (organs at risk – OaR) a časový interval od předchozí RT. Ve skupině 115 pacientů s rHNC (42,6 % podstoupilo záchranou resekci) Salama et al identifikovali dávku reiradiace a aplikaci tripletu CHT (cisplatina, paklitaxel, gemcitabin) jako nezávislé prognostické faktory LRC, OS i přežití bez progresu, přičemž za hraniční minimální cut-off hodnotu dávky ozařování byla stanovena hranice $\geq 58 \text{ Gy}$ [40]. Některé studie potvrdily hypotézu, že eskalace dávky $\geq 60 \text{ Gy}$ může zlepšit LRC i OS [33,41]. V retrospektivní stu-

dii 505 pacientů s rHNC (49,1 % podstoupilo záchrannou operaci) profylaktická reiradiace přilehlých lymfatických uzlin nepřinesla zlepšení 2letého OS ani LRF, a to bez ohledu na přítomnost uzlinových postižení [41]. Přesto několik kooperativních skupin doporučuje elektivní ozařování přilehlých lymfatických uzlin (LU), pokud nebyly ozařeny v minulosti. Tento léčebný postup ale nesplňuje kritéria definice reiradiace, jedná se pouze o marginální překrývání ozařovaných polí.

Indikace reiradiace lůžka tumoru dávkou 50–60 Gy může být racionální v případě přítomnosti rizikových faktorů (RF), jakými jsou: R1 resekce, ECE, lymf-angioinvasze a perineurální šíření. Přidání souběžné chemoterapie k reiradiaci velmi pravděpodobně nesníží riziko vzniku metastatické choroby a určitě nezlepší OS. Vzhledem k vysokému riziku závažné toxicity je pooperační reiradiace po kompletním odstranění recidivy bez RF nedostatečně odůvodněnou intervencí a nelze ji doporučit jako standardní léčebný postup.

Reiradiace inoperabilních recidiv

Relativně vysoké procento rHNC je technicky inoperabilních vzhledem k časté multifokalitě a velkému rozsahu rekurencí. Nemožnost chirurgické intervence dále podporuje přítomnost metastatické choroby v době diagnózy lokálního relapsu, nevyhovující KPS a nesouhlas pacienta [42]. Pro tuto podskupinu pacientů představuje reiradiace jedinou léčebnou možností s kurativním potenciálem [43].

Dávka ≥ 66 Gy do oblasti GTV u neresekabilních recidiv je asociována se zlepšením LRC i OS [41]. Eskalace dávky ≥ 66 Gy nesnižuje riziko 2letého distálního selhání ve srovnání s dávkou 60–65,9 Gy (22,8 vs. 24,3 %; $p = 0,559$) [41].

Ani v této klinické situaci elektivní ozařování krčních LU nezlepšuje efekt léčby, naopak tento přístup dále podporuje nárůst závažné toxicity [41]. Z tohoto důvodu jsou současná doporučení pro rozsah PTV omezena pouze na dobře vizualizované GTV s 5–10 mm koncentrickým lemem (v závislosti na přesnosti denního nastavení a používání IGRT). Při retrospektivním anatomickém mapování lo-

kálního selhání u pacientů po reiradiaci dávkou 68 Gy pro neresekabilní recidivu bylo až 96 % relapsů lokalizovaných v oblasti předchozího GTV [44].

Radikální reiradiace bez souběžné systémové léčby přinesla variabilní výsledky LRC, DFS i OS s akceptovatelnou toxicitou [45–49]. Udávané hodnoty 1letého, 2letého, 3letého a 5letého OS byly 39–51,1 %, 27–33 %, 22 % a 11 %. Závažná toxicita se vyskytla v 18–75 % případů, což opět zdůrazňuje nutnost pozorné selekce pacientů z důvodu léčby s nejistým výsledkem.

Při interpretaci důkazů, které přinesly nerandomizované studie fáze II, je nutná značná opatrnost. Data pocházející z těchto studií jsou limitována, zkusena malým počtem pacientů, krátkým časovým intervalem jejich sledování a faktem, že žádná z nich neobsahuje kontrolní rameno. Tyto studie obvykle zahrnují pacienty léčené s kurativním i paliativním záměrem variabilní dávkou 50–70 Gy, a navíc velké procento respondentů reiradiaci ukončilo předčasně z důvodu vysoké toxicity.

Dvě prospektivní studie fáze II zjišťovaly efekt radikální reiradiace externím paprskem v kombinaci s dvojicí cytostatik. Ve studii RTOG 96–10 byla použita kombinace 5-FU a hydroxyurey s mediánem přežití 8,5 měsíce a 2letým OS 15,2 % [19]. Ve studii RTOG 99–11 byla k reiradiaci přidána kombinace cisplatinu a paklitaxelu s mediánem přežití 12,1 měsíce, 2letým OS v 25,9 % a závažnou toxicitou až v 78 % [18].

V klinické situaci neresekabilního rHNC neexistuje žádný vědecký důkaz o tom, že reiradiace přináší výhodu v celkovém přežití ve srovnání s paliativní chemoterapií [50]. Prospektivní randomizovaná studie fáze III RTOG 04–21, která hledala odpověď na tuto otázku, byla předčasně ukončena pro malý nábor pacientů [51].

Konvenční normofrakcionovaná reiradiace GTV s lemem 5–10 mm v dávce ≥ 66 Gy bez elektivního ozařování krčních LU je při nemožnosti chirurgické intervence alternativním léčebným postupem s teoretickou možností dlouhodobého přežívání. Podání souběžné CHT je racionální především u těch pacientů, kteří ji neabsolvovali v minulosti, přičemž nejefektivnějším re-

žimem je kombinace cisplatinu a paklitaxelu. Dublet cytostatické léčby velmi pravděpodobně zvýší riziko závažné toxicity i riziko úmrtí, proto by měl být vyhrazen pouze pro pacienty ve výborném výkonostním stavu a bez přítomnosti orgánové dysfunkce.

Výběr ozařovací techniky

V současné době je k dispozici několik technik radioterapie externím paprskem, které lze indikovat při potřebě reiradiace. Kromě fotonových technik IMRT, VMAT a SBRT existují důkazy o bezpečnosti a efektivitě ozařování těžkými částicemi (protony, uhlíkovými ionty). Každá z těchto technik má mírně odlišný profil toxicity, což je nutné respektovat a zohlednit při jejich indikaci. Standardní indikace částečného ozařování je limitována vysokou cenou této léčby a nedostupností v mnoha zemích.

IMRT

Moderní techniky IMRT poskytují velké množství potenciálních výhod: vyšší konformitu, lepší dávkovou distribuci, nižší radiační zátěž OaR a nižší toxicitu léčby. Zatím neexistuje důkaz o tom, že IMRT poskytuje výhodu v přežití oproti méně konformní 3-D CRT [13,45,52]. V retrospektivní analýze Lee et al [13] srovnávali léčebný efekt reiradiace s využitím IMRT s non-IMRT technikami u 105 konsekutivních pacientů, kteří v minulosti podstoupili RT s mediánem dávky 62 Gy. Při použití multivariační analýzy měli pacienti ozařeni technikou IMRT signifikantně lepší přežití bez lokální progresse (locoregional progression-free survival – LRPFS) než pacienti léčení non-IMRT technikami (2leté LRPFS 52 % pro IMRT vs. 20 % pro non-IMRT; HR 0,37; 95% CI 0,19–0,76; $p < 0,006$). Jiné dostupné jednoramenné retrospektivní studie fáze II, ve kterých byla při reiradiaci rHNC indikována IMRT, udávají variabilní medián přežití 15–28,6 měsíce, 1leté, 2leté a 5leté OS 56–65 %, 40–58 % a 22 % a závažnou akutní a pozdní toxicitu 6–57 % a 15–48 % [13,23,44,45,52–54] (tab. 1). Frekvence obávané ruptury AC (carotid artery blowout syndrome – CABS) je 2,6 % a neovlivňuje ji ani předchozí záchranná operace, ani podání souběžné systémové léčby; jediným faktorem aso-

Tab. 1. Reiradiace s využitím radioterapie s modulovanou intenzitou svazku.

Studie	n	Medián dávky (Gy)	Histol. nálezní SCC (%)	Záchranná operace (%)	CHT (%)	Odpověď (%)	Závažná toxicita, grade ≥ 3 (%)
Biagioli 2007 [45]	41	60	85	42	100	2leté PFS: 38 2leté OS: 48,7	akutní: 31,7 pozdní: 14,6
Lee 2007 [13]	105	59,4	86	34	71,4	1leté OS: 56	akutní: 23 pozdní: 15
Popovtzer 2009 [44]	66	68	90	61	71	2leté OS: 40 5leté OS: 22	akutní: 6 pozdní: 29
Sulman 2009 [52]	74	60	77	27	49	2letá LRC: 64 2leté OS: 58	akutní: 20
Chen 2011 [23]	21	66	71,4	–	0	1letá LRC: 72 2letá LRC: 65 1leté OS: 65 2leté OS: 40	akutní: 57
Curtis 2016 [53]	81	60	100	51,8	74,5	2leté OS postop: 53 2leté OS inop: 48	pozdní: 3,7
Takiar 2016 [54]	207	60	84	51	66	2letá LRC (SCC): 59 2letá LRC (non-SCC): 90 2leté OS (SCC): 51 2leté OS (non-SCC): 85	2letá: 32 5letá: 48

Gy – Gray, CHT – chemoterapie, LRC – lokoregionální kontrola, OS – celkové přežití, OS inop – celkové přežití pacientů s inoperabilním nádorem, OS postop – celkové přežití po záchranné operaci, PFS – přežití bez progresu, SCC – skvamocelulární karcinom, non-SCC – histologicky jiný typ než skvamocelulární karcinom

ciovaným s významným zvýšením CABS je akceleroaná hyperfrakcionace [55].

Reiradiace s využitím IMRT tak může být efektivní léčebnou intervencí s akceptovatelným profilem toxicity a s potenciálem dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění v postoperační indikaci i u inoperabilních recidiv.

SBRT

Stereotaktická ablativní radioterapie je atraktivní formou moderní, vysoce precizní fotonové radioterapie externím paprskem a poskytuje několik zásadních radiobiologických výhod v mnoha klinických situacích [56].

Samotným principem stereotaktické RT je ozáření ablativní dávkou v několika, typicky ≤ 5 frakcích, což umožňuje zkrácení celkové doby léčby ve srovnání s technikami, které využívají normofrakcionaci [57]. Mezi cílovým objemem a okolními tkáněmi a orgány vzniká strmý dávkový spád, což snižuje celkovou radiační zátěž OaR v těsné blízkosti

PTV. Mechanismus účinku SBRT nebyl dosud zcela objasněn. Publikované vědecké práce naznačují, že redukce velikosti tumoru po ablativních dávkách RT do značné míry závisí na T-lymfocytární buněčné odpovědi [58]. Aktivace T-lymfocytů v regionálních LU je po ablativních dávkách extrémně hypofrakcionované RT dramaticky zvýšená, což vede k eradikaci tumorózní tkáně způsobem závislým na CD8+ T-lymfocytech. Imunitní odpověď navozená ablativními dávkami RT může být dále potencována imunoterapií a tato hypotéza je v současném klinickém výzkumu velmi atraktivní. Aktuálně probíhající randomizovaná studie fáze II „Keystroke“ (NCT03546582) hodnotí léčebnou odpověď přidáním pembrolizumabu k SBRT u inoperabilních rHNC, které byly v minulosti léčeny radikální RT [59].

Přesné postavení SBRT v léčbě rHNC není jednoduché definovat. Anatomicky se jedná o velmi komplexní oblast s množstvím kritických orgánů, u nichž

dosud nebyl stanoven toleranční limit pro vysokou dávku v jednotlivé frakci. Konvenčně frakcionované a levnější techniky IMRT prokázaly dobrou efektivitu v léčbě rHNC a umožňují i ozařování přilehlých LU v těsné blízkosti tumorózního ložiska. Efektivitu a bezpečnost SBRT v léčbě rHNC hodnotilo několik klinických studií [60–66,68,71,76,81–83] (tab. 2). Jedná se o nerandomizované studie fáze II s limitovaným počtem pacientů a aplikovanou dávkou 18–44 Gy v 3–6 frakcích. Medián přežití byl 10–12 měsíců, 1leté a 2leté OS bylo 40–47,5 % a 22–33 % a závažná toxicita se vyskytovala variabilně v 6–50 % případů.

Dostupné důkazy o závažné akutní toxicitě v reiradiaci rHNC s využitím SBRT zdůrazňují potřebu pečlivé selekce pacientů. V několika retrospektivních studiích je při reiradiaci technikou SBRT udávána závažná akutní toxicita stupně ≥ 4 až u 28,6 % pacientů s výskytem CABS v 14–17 % [65,71]. Všichni

Tab. 2. Reiradiace s využitím stereotaktické ablativní radioterapie.

Studie	n	Medián dávky (Gy)	Počet frakcí	Systémová léčba (%)	Odpověď	Závažná toxicita, grade ≥ 3 (%)
Voynov 2006 [60]	22	24	–	0	2letá LRC: 26 % 2leté OS: 22 %	akutní: 4,5 pozdní: 0
Roh 2009 [61]	36	30	3–5	0	2leté OS: 30,9 %	akutní: 6,1 pozdní: 8,3
Heron 2009 [76]	25	44	5	0	MS: 6 měsíců	akutní: 0 pozdní: 0
Siddiqui 2009 [62]	37	42	5–8	0	1letá LRC: 60,6 %	–
Rwigema [63] 2010	85	35	1–5	0	1letá LRC: 51,2 % 2letá LRC: 30,7 % 1leté OS: 48,5 % 2leté OS: 16,1 %	akutní: 4,7
Unger 2010 [64]	65	30	2–5	50,7	2letá LRC: 30 % 2leté OS: 41 %	akutní a pozdní: 11
Cengiz 2011 [71]	46	30	1–5	0	1leté OS: 46 % 1leté PFS: 41 %	akutní a pozdní: 13
Heron 2011 [81]	35	–	–	100	MS: 24,5 měs.	0
Kodani 2011 [65]	34	30	3–8	0	1leté OS: 70,6 % 2leté OS: 58,3 %	akutní: 0 pozdní: 17,6
Ozyigit 2011 [66]	24	30	5	0	2letá LRC: 82 %	pozdní: 21
Comet 2012 [82]	40	36	6	37,5	1leté OS: 58 % 2leté OS: 24 %	akutní a pozdní: 10
Lartigau 2013 [83]	60	36	6	93,3	1leté OS: 47,5 %	akutní a pozdní: 30
Vargo 2015 [68]	50	42	5	100	1leté PFS: 33 % 1leté OS: 40 %	akutní a pozdní: 6

Gy – Gray, LRC – lokoregionální kontrola, MS – medián přežití, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu

pacienti, u kterých se vyskytl CABS, měli regionální recidivu do oblasti krčních LU a dávka do oblasti AC u nich činila typicky 30–31 Gy. Ruptura AC se vyskytla v případech, kdy tumor obkružoval > 50 % obvodu cévy, a tam, kde byla AC ozařována 100 % preskribované dávky. Jednoduchou strategií pro snížení incidence CABS je aplikace SBRT v dávce 35 Gy v 4–6 frakcích obden [72]. Je známých i několik teorií o stabilizaci AC pomocí lalokové rekonstrukce nebo zavedením endovaskulárního stentu před reiradiací, ale tyto hypotetické intervence nebyly zatím ověřeny, proto je nelze rutinně doporučit [73,74].

V retrospektivní studii 291 pacientů léčených SBRT pro rHNC se Ling et al [75] pokusili identifikovat prediktory závažné akutní a pozdní toxicity. Pacienti

léčení SBRT pro izolovanou uzlinovou rekurenci měli nejnižší riziko pozdní toxicity. Naopak pacienti s recidivami lokalizovanými v oblasti hypofaryngu a laryngu měli až 50% riziko závažné akutní i pozdní toxicity. Hraniční cut-off hodnotou, za kterou významně stoupalo riziko závažné toxicity, byla dávka > 44 Gy v 5–6 frakcích [75].

Optimální dávka a frakcionační režim nebyly zatím přesně stanoveny [76]. V retrospektivní analýze 300 pacientů s rHNC byla dávka 35–45 Gy v 5 frakcích asociována se významným zlepšením LRC i OS ve srovnání s dávkou < 30 Gy v 5 frakcích [77]. Při samotném procesu konturování je doporučena koregistrace s PET/CT za účelem precizní delineace GTV. Několik prací přineslo důkazy o tom, že GTV vytvořené fúzí s PET/CT

je výrazně menší, což by mohlo přinést i snížení rizika závažné toxicity spojené s SBRT [78–80].

Design historicky prvních studií hodnotících bezpečnost a efektivitu SBRT v léčbě rHNC nezahrnoval aplikaci souběžné systémové léčby. Několik studií fáze II přineslo důkazy o bezpečnosti a efektivitě cetuximabu v této indikaci [14,81–83]. Přidání cetuximabu k SBRT může zlepšit dvouletou LRC i OS ve srovnání se samostatnou SBRT [81]. Aktuálně probíhající studie fáze II hodnotí potenciální zlepšení OS přidáním docetaxelu u pacientů s rekurentními HNSCC léčených SBRT souběžně s cetuximabem [81].

Ideálním kandidátem pro reiradiaci technikou SBRT je pacient s izolovanou rekurencí do oblasti krčních LU

s GTV < 25 cm³ především v případech, kdy tumor neprorůstá do stěny velkých cév a nachází se v dostatečné vzdálenosti od nich. Naopak pacient s lokálním relapsem karcinomu laryngu bude velmi pravděpodobně nevhodným kandidátem k SBRT i u GTV < 25 cm³ kvůli vysokému riziku závažné toxicity při očekávaném dlouhodobém přežívání [85]. Dávka 35–45 Gy v 5 frakcích poskytuje podobné léčebné výsledky jako konvenčně frakcionovaná IMRT se zkrácením celkového času léčby, což v sobě zahrnuje také množství logistických výhod (zkrácení doby hospitalizace, nižší ekonomické náklady na dojíždění ze strany pacienta).

IMRT vs. SBRT

Mnoho radiačních onkologů si při indikaci reiradiace pro rHNC klade otázku, zda může modernější a konformnější technika SBRT přinést i zlepšení LRC a přežívání, případně s nižší toxicitou ve srovnání s protrahovanou technikou IMRT. V retrospektivní analýze 414 pacientů s neresekabilními rHNC byli při reiradiaci použity techniky IMRT (52,4 %) a SBRT (47,2 %) [67]. Medián celkové doby léčby byl 43 dní pro IMRT a 10 dní pro SBRT ($p < 0,01$). Medián OS byl 13,3 měsíce (95% CI 10,5–16,9) pro pacienty léčené IMRT a 7,8 měsíce (95% CI 6,8–9,8) při použití SBRT. Při analýze dat s implementací RPA, kterou publikoval Ward et al [12], byl ve skupině II ($n = 353$) pozorovaný jednoznačný benefit v přežívání pro techniku IMRT (2leté OS 39,1 % pro IMRT a 18,6 % pro SBRT; $p < 0,001$). Ve skupině III byl pozorován trend k lepšímu OS opět ve skupině pacientů léčených IMRT (2leté OS 16,2 % pro IMRT a 3,6 % pro SBRT; $p = 0,042$). Indikace protrahované normofrakcionované reiradiace s využitím IMRT je v této skupině pacientů sporná; racionálnější alternativou může být zkrácený hypofrakcionovaný režim IMRT, tzv. „quad shot“ (3,7 Gy 2× denně dva konsektivní dny po sobě, 2–4 cykly s časovým odstupem 14–28 dní) [15–17], nebo využití extrémní hypofrakcionace časově méně náročné SBRT.

V podskupině pacientů s recidivami velkého rozsahu (T3, T4 kód nebo objem tumoru > 25 cm³) bylo OS při použití

IMRT významně statisticky zlepšené oproti SBRT, a to bez ohledu na to, zda aplikovaná dávka SBRT byla ≥ 35 Gy ($p < 0,001$) nebo < 35 Gy ($p < 0,001$) [67]. V případě recidiv tumorů histologicky odlišných od HNSCC (non-SCC) o objemu < 25 cm³ bylo pozorováno signifikantní zlepšení LRC při léčbě SBRT s mediánem dávky 40 Gy v 5 frakcích [68].

V retrospektivní studii Vargo et al [67] bylo velmi důležité srovnání toxicity pro obě léčebné techniky. Závažná akutní toxicita se vyskytla v 16,6 % při použití IMRT a v 11,7 % u SBRT, ale tento rozdíl nedosáhl statistického významu ($p = 0,15$). Akutní toxicita stupně ≥ 4 byla vyšší pro IMRT než pro SBRT (5,1 vs. 0,5 %, $p < 0,01$). Pozorovaná incidence závažné pozdní toxicity byla bez statisticky významného rozdílu pro obě techniky (12,4 % pro IMRT a 11,6 % pro SBRT; $p = 0,69$). Úmrtí v příčinné souvislosti s léčbou se vyskytla v 1,8 % u pacientů léčených IMRT a v 0,5 % u pacientů léčených SBRT ($p = 0,42$). Při racionální interpretaci získaných dat o toxicitě je nutné podotknout, že až 82 % pacientům léčeným IMRT v této studii byla současně podána cisplatina, zatímco pacienti léčení SBRT platinový derivát nedostávali, nejčastěji aplikovanou systémovou léčbou byl v tomto případě cetuximab (53,3 %) [67]. Rozdíl v toxicitě mohl být způsoben právě odlišným typem aplikované systémové léčby.

Indikace konkrétní techniky do značné míry závisí na dostupnosti a zkušenosti v rámci jednotlivých pracovišť a zemí, ale vzhledem k podstatně rozdílnému celkovému času léčby je v terapeutickém procesu nezbytné zohlednit i preference pacienta [85].

Reiradiace těžkými částicemi

Ve srovnání s externími technikami ozáření na bázi fotonů charakterizuje radioterapii těžkými částicemi vynikající dávková distribuce, vyšší přenos lineární energie (linear energy transfer – LET) a vyšší relativní biologická efektivita (relative biological effectiveness – RBE). Hodnota RBE běžně uváděná pro protony je 1,1 [86]. Obecně akceptovaná hodnota RBE pro uhlíkové ionty používané k léčebným účelům je odhadována přibližně na 2,5–3 [87]. Komplexní

poškození DNA je charakteristické pro husté ionizující částice s vysokým LET a obvykle vede k vytvoření shluků více typů lézí DNA, které se nacházejí ve vzájemné těsné blízkosti, což znemožňuje reparaci poškozené DNA a podporuje aktivaci apoptózy nádorových buněk [88]. Vzhledem k ojedinělému mechanismu účinku tak lze očekávat i zlepšení terapeutických výsledků u radiorezistentních rHNC, především při terapii uhlíkovými ionty, jejichž RBE je vyšší.

Reiradiace těžkými částicemi získává stále větší popularitu mezi radiačními onkology, kteří se pokoušejí zjistit, zda může mít tento druh léčby vyšší efekt a nižší toxicitu ve srovnání s fotonovou radioterapií. Nizozemská dozimetrická studie ROCOCO *in silico* porovnávala plány pro reiradiaci použitím techniky VMAT, protonové radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated proton therapy – IMPT) a uhlíkové radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated ion therapy – IMIT) u pacientů s rHNC [89]. Při použití IMPT a IMIT byla pozorována signifikantní redukce střední dávky (D_{mean}) v OaR ve srovnání s VMAT. Střední dávka v OaR byla redukována o 86 % pro IMPT a o 100 % pro IMIT. Nejvýznamnější dozimetrický benefit byl pozorován u párových kontralaterálních orgánů (AC, arytenoid, průšný a submandibulární žláza), míchy a mozku kmene [89].

Reiradiace těžkými částicemi by mohla usnadnit eskalaci dávky do oblasti tumoru za současného významného šetření OaR [90]. Dostupné důkazy o bezpečnosti a efektivitě těchto technik zahrnují pouze retrospektivní analýzy a studie fáze II bez kontrolních ramen, s limitovaným množstvím pacientů. Medián přežití v těchto pracích byl 16,5–26,1 měsíce, hodnoty 1letého a 2letého OS byly 65,2–95,9 % a 32,7–65,2 %. Incidence závažné akutní a pozdní toxicity byla pozorována v 3,1–30 % a 8,7–37,5 % případů [90–97] (tab. 3).

Předběžné výsledky reiradiace těžkými částicemi se zdají být příznivé z hlediska bezpečnosti i akutní toxicity, ale zatím nevyřešená otázka pozdní toxicity, vysoká cena a nedostupnost této léčby v mnoha zemích znemožňují širší imple-

Tab. 3. Reiradiace s využitím těžkých částic.

Studie	n	Medián dávky, (Gy, RBE) Technika RT	Histol. nález SCC (%)	Záchranná operace (%)	Systémová léčba (%)	Odpověď	Závažná to- xicita, grade ≥ 3 (%)
McDonald 2016 [91]	61	70 PT	52,5	47,5	27,9	MS: 16,5 měs. 2leté OS: 32,7 %	akutní: 14,7 pozdní: 24,6
Phan 2016 [92]	60	61,5 PT	66,7	58,3	73	1letá LRC: 80,8 % 2letá LRC: 72,8 % 1leté PFS: 60,1 % 2leté PFS: 48,2 % 1leté OS: 81,3 % 2leté OS: 69,0 %	akutní: 30 pozdní: 16,7
Romesser 2016 [93]	92	60,6 PT	56,5	39,1	47,8	1leté OS: 65,2 %	akutní: 9,9 pozdní: 8,7
Gao 2019 [95]	141	60 CIT	75,3	16,3	0	1leté OS: 95,9 %	akutní a pozdní: 7,1
Hayashi 2019 [96]	48	54 CIT	–	18,7	0	2letá LRC: 33,5 % 2leté PFS: 29,4 % 2leté OS: 59,6 %	akutní: 10,4 pozdní: 37,5
Held 2019 [97]	229	51 CIT	26,2	17	0	MS: 26,1 měs.	akutní: 3,1 pozdní: 14,5

Gy – Gray, CIT – radioterapie uhlíkovými ionty, LRC – lokoregionální kontrola, MS – medián přežití, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu, PT – protonová radioterapie, RBE – relativní biologická účinnost, SCC – skvamocelulární karcinom

mentaci těchto technik do standardní klinické praxe [85].

Závěr

Přesnou úlohu reiradiace v léčbě rHNC není jednoduché stanovit ani v éře moderních konformních technik externí radioterapie. Velkým dilematem léčby zůstává úzký terapeutický poměr, o čemž je nutné s pacientem komunikovat a poučit ho o pravděpodobnosti léčebného úspěchu za cenu poměrně vysokého rizika závažných vedlejších účinků.

U pacientů, u kterých bylo dosaženo dlouhodobé kontroly onemocnění po reiradiaci a byl jim diagnostikován další lokální relaps, se otevírá otázka bezpečnosti a efektivity opakovaného, v pořadí třetího, cyklu ozařování. Při známém faktu, že lokálně regionální progres je nejčastější příčinou úmrtí pacientů s HNSCC, nejsou překvapením ani snahy o dosažení LRC v této podskupině pacientů. Medián přežití pacientů, kteří podstoupili další cyklus ozařování po předchozí reiradiaci, je 10 měsíců a incidence závažné toxicity je až 45 % [98].

Potenciace terapeutického efektu imunoterapií by mohla přinést slibné léčebné výsledky v budoucnosti, proto je velmi vítána účast pacientů v klinických studiích s podobným designem. Zásadní je i bližší definice pacientů s rHNC, kteří by měli být vhodnými kandidáty pro léčbu imunoterapií; odpovědi na tyto otázky jsou zatím předmětem klinického výzkumu.

Literatura

- Coatesworth AP, Tsikoudas A, MacLennan K. The cause of death in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2002; 116(4): 269–271. doi: 10.1258/0022215021910726.
- Lambrech M, Dirix P, Van den Bogaert W et al. Incidence of isolated regional recurrence after definitive (chemo) radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2009; 93(3): 498–502. doi: 10.1016/j.radonc.2009.08.038.
- Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM et al. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer* 2014; 120(10): 1507–1513. doi: 10.1002/cncr.28588.
- Bourhis J, Le Maître A, Baujat B et al. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(3): 188–194. doi: 10.1097/CCO.0b013e3280f01010.
- Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337 patient, multi-in-

stitutional experience. *Ann Oncol* 2004; 15(8): 1179–1186. doi: 10.1093/annonc/mdh308.

6. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(5): 1198–1205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.

7. Lippman S, Hong W. Second malignant tumors in head and neck squamous carcinoma: The overshadowing threat for patients with early-stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(3): 691–694. doi: 10.1016/0360-3016(89)90126-0.

8. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN et al. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(2): 312–321. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03940-8.

9. Leon X, Del Prado Venegas M, Orus C et al. Metachronous second primary tumours in the aerodigestive tract in patients with early stage head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262(11): 905–909. doi: 10.1007/s00405-005-0922-5.

10. McDonald MW, Lawson J, Garg MK et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5): 1292–1298. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.014.

11. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(34): 5518–5523. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0102.

12. Ward MC, Iaz N, Caudell JJ et al. Refining patient selection for reirradiation of head and neck squamous carci-

- noma in the IMRT era: a multi-institution cohort study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100(3): 586–594. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.012.
13. Lee N, Chan K, Bekelman JE et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3): 731–740. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.055.
14. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J et al. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(3): 480–488. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.023.
15. Lok BH, Jiang G, Gutiontov S et al. Palliative head and neck radiotherapy with the RTOG 8502 regimen for incurable primary or metastatic cancers. *Oral Oncol* 2015; 51(10): 957–962. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.07.011.
16. Ma J, Lok BH, Zong J et al. Proton Radiotherapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancers with Palliative Quad Shot. *Int J Part Ther* 2018; 4(4): 10–19. doi: 10.14338/IJPT-18-00003.1.
17. Corry J, Peters LJ, Costa ID et al. The 'QUAD SHOT' - a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005; 77(2): 137–142. doi: 10.1016/j.radonc.2005.10.008.
18. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4800–4805. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9194.
19. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2008; 30(3): 281–288. doi: 10.1002/hed.20697.
20. Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo E et al. Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: a literature review. *Oral Oncol* 2019; 98: 35–47. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.08.017.
21. Ward MC, Lee NY, Caudell JJ. A competing risk nomogram to predict severe late toxicity after modern reirradiation for squamous carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2019; 90: 80–86. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.
22. Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000; 110 (3 Pt 2 Suppl 93): 1–18. doi: 10.1097/00005537-200003001-00001.
23. Chen AM, Phillips TL, Lee NY. Practical considerations in the re-irradiation of recurrent and second primary head-and-neck cancer: who, why, how, and how much? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5): 1211–1219. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1998.
24. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(12): 1983–1991. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0691.
25. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH et al. RTOG 96–10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(5): 1299–1304. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01745-x.
26. Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R et al. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2002; 116(10): 831–838. doi: 10.1258/00222150260293664.
27. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases. *Laryngoscope* 2008; 118(8): 1350–1356. doi: 10.1002/lary.20189.
28. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C et al. Reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(11): 3556–3562. doi: 10.1200/JCO.1998.16.11.3556.
29. Chen AM, Farwell GD, Luu Q et al. Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(3): 669–676. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.023.
30. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP et al. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(3): 605–609. doi: 10.1016/0360-3016(95)00527-6.
31. Bachar GY, Goh C, Goldstein DP et al. Long-term outcome analysis after surgical salvage for recurrent tonsil carcinoma following radical radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(2): 295–301. doi: 10.1007/s00405-009-1070-0.
32. Milano MT, Vokes EE, Salama JK et al. Twice-daily reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck cancer with gemcitabine, paclitaxel, and 5-fluorouracil chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(4): 1096–1106. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.029.
33. Langendijk JA, Bourhis J. Reirradiation in squamous cell head and neck cancer: recent developments and future directions. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(3): 202–209. doi: 10.1097/CCO.0b013e3280f00ff8.
34. Salama JK, Vokes EE. Concurrent chemotherapy and re-irradiation for locoregionally recurrent head and neck cancer. *Semin Oncol* 2008; 35(3): 251–261. doi: 10.1053/j.seminoncol.2008.03.010.
35. Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 2009; 115(24): 5723–5733. doi: 10.1002/cncr.24595.
36. De Crevoisier R, Domenge C, Wibault P et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 91(11): 2071–2076. doi: 10.1002/1097-0142(20010601)91:11<2071::aid-cncr1234>3.0.co;2-z.
37. Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR et al. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006; 106(7): 1536–1547. doi: 10.1002/cncr.21768.
38. Merlotti A, Mazzola R, Alterio D et al. What is the role of postoperative re-irradiation in recurrent and second primary squamous cell cancer of head and neck? A literature review according to PICO criteria. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 111: 20–30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.008.
39. Chen YJ, Kuo JV, Ramasinghani NS et al. Intensity modulated radiotherapy for previously irradiated recurrent head and neck cancer. *Med Dosim* 2002; 27(2): 171–176. doi: 10.1016/s0958-3947(02)00100-0.
40. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(2): 382–391. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.005.
41. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N et al. Volume, dose, and fractionation considerations for IMRT-based reirradiation in head and neck cancer: a multi-institution analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100(3): 606–617. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.036.
42. Mabanta SR, Mendenhall WM, Stringer SP et al. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck* 1999; 21(7): 591–594. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199910)21:7<591::aid-hed1>3.0.co;2-y.
43. Maddalo M, Bonomo P, Belgioia L et al. Re-irradiation with curative intent in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: a national survey of usual practice on behalf of the Italian Association of Radiation Oncology (AIRO). *Eur Arch Otolaryngol* 2018; 275(2): 561–567. doi: 10.1007/s00405-017-4853-8.
44. Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5): 1342–1347. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.042.
45. Biagioli MC, Harvey M, Roman E et al. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(4): 1067–1073. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.057.
46. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(2): 377–385. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01456-0.
47. Grimaud L, Esche B, Lamothe A et al. Interstitial low-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent head and neck malignancies. *Head Neck* 2006; 28(10): 888–895. doi: 10.1002/hed.20422.
48. Langendijk JA, Kasperts N, Leemans CR et al. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiother Oncol* 2006; 78(3): 306–312. doi: 10.1016/j.radonc.2006.02.003.
49. Goldstein DP, Karnell LH, Yao M et al. Outcomes following reirradiation of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2008; 30(6): 765–770. doi: 10.1002/hed.20786.
50. Creak AL, Harrington K, Nutting C. Treatment of recurrent head and neck cancer: Re-irradiation or chemotherapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17(3): 138–147. doi: 10.1016/j.clon.2004.10.008.
51. Wong SJ, Machtay M, Li Y. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? *J Clin Oncol* 2006; 24(17): 2653–2658. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3850.
52. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2): 399–409. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.021.
53. Curtis KK, Ross HJ, Garrett AL et al. Outcomes of patients with loco-regionally recurrent or new primary squamous cell carcinomas of the head and neck treated with curative intent reirradiation at Mayo Clinic. *Radiat Oncol* 2016; 11: 55. doi: 10.1186/s13014-016-0630-x.
54. Takar V, Garden AS, Ma D et al. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(4): 1117–1131. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.015.
55. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(3): 1083–1089. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.029.
56. Baliga S, Kabarriti R, Ohri N et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent head and neck cancer: A critical review. *Head Neck* 2017; 39(3): 595–601. doi: 10.1002/hed.24633.
57. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol* 2014; 32(26): 2847–2854. doi: 10.1200/JCO.2014.55.4675.
58. Lee Y, Auh SL, Wang Y et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009; 114(3): 589–595. doi: 10.1182/blood-2009-02-206870.
59. SBRT +/- pembrolizumab in patients with local-regionally recurrent or second primary head and neck carcinoma (KEYSTROKE). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03546582>.
60. Voynov G, Heron DE, Burton S et al. Frameless stereotactic radiosurgery for recurrent head and neck carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5(5): 529–535. doi: 10.1177/153303460600500510.

61. Roh KW, Jang JS, Kim MS et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5): 1348–1355. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.013.
62. Siddiqui F, Patel M, Khan M et al. Stereotactic body radiation therapy for primary, recurrent, and metastatic tumors in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(4): 1047–1053. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.022.
63. Rwigyema JC, Heron DE, Ferris RL et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience. *Am J Clin Oncol* 2010; 33(3): 286–293. doi: 10.1097/COC.0b013e3181aacba5.
64. Unger KR, Lominska CE, Deeken JF et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for reirradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(5): 1411–1419. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.070.
65. Kodani N, Yamazaki H, Tsubokura T et al. Stereotactic body radiation therapy for head and neck tumor: disease control and morbidity outcomes. *J Radiat Res* 2011; 52(1): 24–31. doi: 10.1269/jrr.10086.
66. Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G et al. A retrospective comparison of robotic stereotactic body radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for the reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): 263–268. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.054.
67. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ et al. A Multi-institutional comparison of SBRT and IMRT for definitive reirradiation of recurrent or second primary head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100(3): 595–605. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.017.
68. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J et al. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(3): 480–488. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.023.
69. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(1): 13–20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.027.
70. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ et al. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 R's involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(2): 254–262. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.022.
71. Cengiz M, Ozyigit G, Yazici G et al. Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(1): 104–109. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.027.
72. Yazici G, Sanli TY, Cengiz M et al. A simple strategy to decrease fatal carotid blowout syndrome after stereotactic body reirradiation for recurrent head and neck cancers. *Radiat Oncol* 2013; 8: 242. doi: 10.1186/1748-717X-8-242.
73. Bates MC, Shamsham FM. Endovascular management of impending carotid rupture in a patient with advanced head and neck cancer. *J Endovasc Ther* 2003; 10(1): 54–57. doi: 10.1177/152660280301000112.
74. Chmura SJ, Milano MT, Haraf DJ. Reirradiation of recurrent head and neck cancers with curative intent. *Semin Oncol* 2004; 31(6): 816–821. doi: 10.1053/j.seminonc.2004.09.003.
75. Ling DC, Vargo JA, Ferris RL et al. Risk of severe toxicity according to site of recurrence in patients treated with stereotactic body radiation therapy for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(3): 973–980. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.049.
76. Heron DE, Ferris RL, Karamouzis M et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(5): 1493–1500. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.075.
77. Vargo JA, Moiseenko V, Grimm J et al. Head and neck tumor control probability: radiation dose-volume effects in stereotactic body radiation therapy for locally recurrent previously-irradiated head and neck cancer: report of the AAPM Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 50360–3016(18)30107-X. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.044. Online ahead of print.
78. Deantonio L, Beldi D, Gambaro G et al. FDG-PET/CT imaging for staging and radiotherapy treatment planning of head and neck carcinoma. *Radiat Oncol* 2008; 3: 29. doi: 10.1186/1748-717X-3-29.
79. Moule RN, Kayani I, Moineuddin SA et al. The potential advantages of (18)FDG PET/CT-based target volume delineation in radiotherapy planning of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2010; 97(2): 189–193. doi: 10.1016/j.radonc.2010.04.025.
80. Wang K, Heron DE, Clump DA et al. Target delineation in stereotactic body radiation therapy for recurrent head and neck cancer: A retrospective analysis of the impact of margins and automated PET-CT segmentation. *Radiother Oncol* 2013; 106(1): 90–95. doi: 10.1016/j.radonc.2012.11.008.
81. Heron DE, Rwigyema JC, Gibson MK et al. Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol* 2011; 34(2): 165–172. doi: 10.1097/COC.0b013e3181dbb73e.
82. Comet B, Kramar A, Faivre-Pierret M et al. Salvage stereotactic reirradiation with or without cetuximab for locally recurrent head-and-neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): 203–209. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.054.
83. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J et al. Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2013; 109(2): 281–285. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.012.
84. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) with cetuximab +/- docetaxel followed by adjuvant cetuximab +/- docetaxel in recurrent, previously-irradiated squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057107>.
85. Svajdova M, Dubinsky P, Kazda T. Radical external beam reirradiation in the treatment of recurrent head and neck cancer: critical review. *Head Neck* 2021; 43(1): 354–366. doi: 10.1002/hed.26485.
86. Paganetti H. Significance and implementation of RBE variations in proton beam therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2(5): 413–426. doi: 10.1177/153303460300200506.
87. Weyrather WK, Debus J. Particle beams for cancer therapy. *Clin Oncol* 2003; 15(1): S23–S28. doi: 10.1053/clon.2002.0185.
88. Asaithamby A, Hu B, Chen DJ. Unrepaired clustered DNA lesions induce chromosome breakage in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(20): 8293–8298. doi: 10.1073/pnas.1016045108.
89. Eekers DBP, Roelofs E, Jelen U et al. Benefit of particle therapy in re-irradiation of head and neck patients. Results of a multicentric in silico ROCOCO trial. *Radiother Oncol* 2016; 121(3): 387–394. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.020.
90. Cheng Q, Roelofs E, Ramaekers B et al. EP-1480: development and validation of a proton decision support system comparing dose, toxicity and cost-effectiveness. *Radiother Oncol* 2016; 118(2): 281–285. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.029.
91. McDonald MW, Zolali-Meybodi O, Lehnert SJ et al. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck cancer with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(4): 808–819. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.037.
92. Phan J, Sio TT, Nguyen TP et al. Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(1): 30–41. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.053.
93. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED et al. Proton beam reirradiation for recurrent head and neck cancer: multi-institutional report on feasibility and early outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 386–395. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.036.
94. Verma V, Rwigyema JM, Malyapa RS et al. Systematic assessment of clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for reirradiation. *Radiother Oncol* 2017; 125(1): 21–30. doi: 10.1016/j.radonc.2017.08.005.
95. Gao J, Hu J, Guan X et al. Salvage carbon-ion radiation therapy for locoregionally recurrent head and neck malignancies. *Scientific Reports* 2019; 9(1): 4259. doi: 10.1038/s41598-019-39241-y.
96. Hayashi K, Koto M, Ikawa H et al. Feasibility of Re-irradiation using carbon ions for recurrent head and neck malignancies after carbon-ion radiotherapy. *Radiother Oncol* 2019; 136: 148–153. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.007.
97. Held T, Windisch P, Akbaba S et al. Carbon ion reirradiation for recurrent head and neck cancer: a single-institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105(4): 803–811. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.07.021.
98. Xu AJ, Luo L, Leeman JE et al. Beyond reirradiation: Efficacy and safety of three or more courses of radiation for head and neck malignancies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2020; 23: 30–34. doi: 10.1016/j.ctro.2020.04.009.

Význam 18F-FDG-PET vyšetření v léčbě adenokarcinomu jícnu a gastroezofageální junkce – přehled

The value of 18F-FDG-PET testing in the management of esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma – review

Zemanová M.¹, Obermannová R.^{2,3}, Haruštiak T.⁴

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Praha

² MOÚ Brno

³ LF MU Brno

⁴ III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: Předoperační chemoradioterapie (CRT) a perioperační chemoterapie (CHMT) jsou standardem léčby adenokarcinomu distálního jícnu a gastroezofageální junkce. PET/CT s ¹⁸F-fluorodeoxyglukózou (18F-FDG-PET/CT) patří mezi základní stagingová vyšetření s určitým prognostickým významem a v poslední době byla studována pro možnost ukázat prognostické nebo prediktivní výsledky vhodné pro individualizaci léčebné strategie. **Cíl:** Cílem této přehledové práce je zmapovat úlohu 18F-FDG-PET/CT pro předpověď léčebné odpovědi na CHMT a CRT, což by mohlo být východiskem pro personalizovanou léčbu. **Obsah:** Pro kvantifikaci léčebné odpovědi je nejčastěji užívána změna metabolické aktivity v maximální standardizované hodnotě vychytávání, objemovým parametrem je celková glykolýza léze. Metoda k standardizaci měření byla nabídnuta v systému PERCIST. Bylo publikováno několik studií, které dokládají, že pokles metabolické aktivity po chemoterapii koreluje se zástupným ukazatelem výsledku léčby, kterým je stupeň regrese nádoru v resekované tkáni, ale i s přežitím nebo dobou do progresu. Cut-off hodnota oddělující citlivé a rezistentní nádory kolísala od 33 do 78 %, měření probíhalo buď na konci neoadjuvantní léčby, nebo „časné“, tj. přibližně 2 týdny po 1. cyklu CHMT. Tato hodnota ale nebyla dosud validována a významně kolísaly parametry senzitivity, specifity i negativní a pozitivní prediktivní hodnoty pro předpověď výsledku léčby. V případě předoperační CRT se pomocí PET/CT nepodařilo předpovědět s dostatečnou přesností kompletní léčebnou odpověď. Studie využívající časnou metabolickou odpověď pro změnu léčebné strategie u non-responderů zatím neprokázaly, zda změna léčebného postupu u pacientů bez časné metabolické odpovědi na CHMT zlepší přežití. V případě randomizace nebylo nikdy použito standardní rameno s pokračováním původní CHMT. **Závěr:** Hodnocení časné odpovědi založené na PET má potenciál pro úpravu léčby u nemocných, u kterých nebyla prokázána časná odpověď na CHMT. Není to ale přístup vhodný pro rutinní praxi mimo klinické studie. Zatím je zřejmě možné použít časnou metabolickou odpověď pro malé průzkumné studie hodnotící v předoperační léčbě lokalizovaného karcinomu jícnu nové látky a jejich kombinace.

Klíčová slova

adenokarcinom gastroezofageální junkce – adenokarcinom jícnu – pozitronová emisní tomografie-výpočetní tomografie (PET/CT) – personalizovaná léčba

Práce byla realizována za podpory Interní grantové agentury MZ ČR (IGA MZ ČR) pod grantovým číslem GIGS-17-29389A.

This study was supported by the following research programme of the Internal Grant Agency, Ministry of Health of the Czech Republic: GIGS-17-29389A.

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

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

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

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



doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 2

128 08 Praha 2

e-mail: milada.zemanova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 9. 2020

Přijato/Accepted: 7. 12. 2020

doi: 10.48095/ccko2021113

Summary

Background: Preoperative chemoradiotherapy (CRT) and perioperative chemotherapy (CHMT) are a standard of care for distal esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinomas. PET/CT using ^{18}F -fluorodeoxyglucose (18F-FDG-PET/CT) is one of the basic staging examinations with a certain prognostic significance and has recently been studied for the possibility of showing prognostic or predictive results suitable for the individualization of treatment strategy. **Purpose:** The aim of this review is to map the role of 18F-FDG-PET/CT in predicting the response to CHMT and CRT, which could be a starting point for personalized treatment. **Content:** The change in metabolic activity in the maximum standardized uptake value is most often used to quantify the treatment response; total lesion glycolysis is a volumetric parameter. A method for standardizing measurements was offered in the PERCIST system. Several studies have been published showing that the decrease in metabolic activity after chemotherapy correlates with a surrogate measure of the treatment outcome, which is the degree of tumor regression in the resected tissue, but also with survival or time to progression. The cut-off value separating sensitive and resistant tumors varied from 33 to 78%, the measurement took place either at the end of neoadjuvant treatment or „early“, about 2 weeks after the first cycle of CHMT. However, this value has not yet been validated and the parameters of sensitivity, specificity and negative and positive predictive values for the prediction of treatment outcome fluctuated significantly. In the case of preoperative CRT, PET/CT could not predict the complete response to the treatment with satisfactory accuracy. Studies using early metabolic response to change the treatment strategies in non-responders have not yet shown whether changing the treatment in patients without an early metabolic response to CHMT will improve survival. In the case of randomization, a standard arm with a continuation of the original CHMT was never used. **Conclusion:** Evaluation of an early PET-based response has the potential to modify the treatment in patients who have not demonstrated an early response to CHMT. However, this is not an approach suitable for routine practice outside of clinical trials. So far, it seems possible to use an early metabolic response for small, exploratory studies evaluating new agents and their combinations in the preoperative treatment of localized esophageal cancer or gastroesophageal junction cancer.

Key words

gastroesophageal junction adenocarcinoma – esophageal adenocarcinoma – positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) – personalized therapy

Úvod – standard terapie adenokarcinomů jícnu a gastroezofageální junkce

Karcinomy jícnu (KJ) jsou osmou nejčastější malignitou na světě (456 000 případů) a šestou nejčastější příčinou úmrtí na nádor (400 000 úmrtí) [1]. V roce 2017 bylo v ČR 652 nových případů a 532 úmrtí na KJ [2]. KJ představují dva hlavní typy – skvamózní karcinom a adenokarcinom, s rozdílnou epidemiologií i etiologií. Adenokarcinomy jícnu vč. nádorů gastroezofageální junkce (GEJ) jsou jednou z nejrychleji přibývajících malignit v západním světě. Jejich incidence se v posledních 30 letech zvýšila o 600 %, přitom za nejzávažnější rizikové faktory jsou považovány obezita viscerálního typu a chronická refluxní choroba [3]. Adenokarcinomy jícnu a GEJ jsou většinou diagnostikovány v pokročilém stadiu, v případě resekabilního nálezu je nutná multimodální léčba, přesto je celkové přežívání nemocných s nádory jícnu horší než u jiných solidních nádorů a celkově neuspokojivé. V ČR se poměr mortalita/incidence v posledních 10 zveřejněných letech (2008–2017) pohybuje v rozmezí 0,74–0,82, bez tendence ke zlepšení [2,4].

V případě operabilního stadia je standardem léčby předoperační chemote-

rapie (CHMT) nebo předoperační chemoradioterapie (CRT) [5]. V uvedené metaanalýze z roku 2011 jsou zhodnoceny klinické studie porovnávající operaci s předoperační léčbou a ve dvou studiích také předoperační CHMT s předoperační CRT u skvamózních karcinomů i adenokarcinomů. Metaanalýza podskupin podle histologie prokázala, že u adenokarcinomů zlepšuje předoperační CHMT celkové přežití o 17 % (HR 0,83; 95% CI 0,71–0,95) a předoperační CRT o 25 % (poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,75; 95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 0,59–0,95) oproti operaci samotné. Nepřímé porovnání mortality mezi předoperační CRT a CHMT v celém souboru obou histologických typů našlo poměr rizik HR 0,88; 95% CI 0,76–1,01; $p = 0,07$. Jasná výhoda neoadjuvantní CRT před CHMT samotnou nebyla prokázána ani v pozdější metaanalýze z roku 2019 [6], kde při celkovém počtu 22 hodnocených studií a 18 260 pacientů předoperační CRT redukovala riziko úmrtí oproti CHMT nevýznamně o 5 % (HR 0,95; 95% CI 0,84–1,07; $p = 0,41$), 5leté přežití po CRT bylo zaznamenáno v rozmezí 33–48 % a po CHMT 21–63 %. Při podání CRT bylo významně sníženo riziko recidiv (HR 0,85;

95% CI 0,75–0,97; $p = 0,01$), zejména lokoregionálních (poměr šancí (odds ratio – OR) 0,6; 95% CI 0,39–0,91; $p = 0,01$) a pravděpodobnost dosažení pCR byla 2,8× vyšší (95% CI 2,27–3,47; $p < 0,001$) při CRT. Nutno podotknout, že většina studií byla provedena jako retrospektivní hodnocení, jen tři studie byly randomizované a prospektivní, s celkovým počtem pouze 349 subjektů a nevýznamným výsledkem v redukci rizika úmrtí (HR 0,85; 95% CI 0,62–1,18) mezi předoperační CRT nebo CHMT.

Na druhé straně adenokarcinomy distálního jícnu a GEJ jsou často zařazovány do klinických studií s karcinomy žaludku a v poslední době se pro ně stala standardem také perioperační CHMT založená nejdříve na výsledcích studie MAGIC [7], kde léčba kombinací cisplatin, epirubicinu a 5-fluorouracilu/kapecitabinu snížila riziko úmrtí o 25 % oproti operaci (HR 0,75; 95% CI 0,60–0,93; $p = 0,009$), a později na výsledcích studie FLOT4 [8], kde režim oxaliplatin/docetaxelu/5-fluorouracilu snížil riziko úmrtí oproti režimu ECF/ECX o dalších 23 % (HR 0,77; 95% CI 0,63–0,94), s 5letým přežitím 36 % při ECF/ECX a 45 % při FLOT.

Pro nemocné s adenokarcinomy jícnu a kardií dnes tedy nejčastěji volíme mezi

předoperační CRT s režimem karboplatina/paklitaxel [9] nebo FOLFOX (oxaliplatin v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem) [10] a perioperační CHMT, optimálně s režimem FLOT [8]. Přímé porovnání těchto dvou přístupů, které by prokázalo rozdíl v přežívání mezi předoperační CRT oproti předoperační/perioperační CHMT, a tedy přínos zařazení radioterapie do léčebného schématu, je předmětem probíhajících studií, jako je ESOPEC (NCT02509286) a NEO-AEGIS (NCT01726452).

Úloha 18F-FDG-PET/CT ve stagingu KJ a GEJ

18F-FDG-PET/CT je standardním stagingovým vyšetřením u nádorů jícnu a GEJ, je přesnější než samotná CT, zejména pro detekci vzdálených i uzlinových metastáz, a jeho provedení může vést ke změně léčebné strategie doporučené multidisciplinárním týmem až u 38 % všech pacientů [11]. 18F-FDG-PET vyšetření před léčbou má prognostickou hodnotu u pacientů operovaných pro časný KJ a metabolická aktivita vyjádřená maximální standardizovanou hodnotou vychytávání (maximum standardized uptake value – SUV_{max}) dokázala odlišit podskupinu nemocných s horší prognózou [12]. V jiné studii byla pro předpověď přežití adenokarcinomů jícnu přesnější objemová hodnota, tj. metabolický objem tumoru (metabolic tumor volume – MTV) než SUV_{max} [13].

Histopatologická regrese a uzlinový downstaging jako náhradní ukazatel výsledku léčby

Neoadjuvantní CHMT nebo CRT jsou standardem léčby adenokarcinomů jícnu a GEJ. Po neoadjuvantní léčbě karcinomu jícnu je v resekčních preparátech nalézáno až 31,6 % patologicky kompletních remisí (pathological complete remission – pCR = ypT0, ypN0, ypM0) v případě CRT a max. 17,2 % pCR v případě chemoterapie [6], což je ukazatel příznivé prognózy s 5letým přežíváním 50–60 % [14]. Z neoadjuvantní léčby profitují též pacienti s významnou histopatologickou odpovědí, kdy je v histologickém preparátu po neoadjuvantní léčbě přítomných < 50 % vitálních nádorových buněk [15]. Naopak u nemocných s ne-

dostatečnou histopatologickou regresí tumoru (přítomno > 50 % reziduálních viabilních nádorových buněk) neoadjuvantní léčba pravděpodobně nezlepšuje prognózu onemocnění. Je otázkou, zda histopatologická regrese je nejvhodnějším ukazatelem klinické odpovědi na CHMT a zároveň i prognostickým ukazatelem. Přibývá studií, které více než stupeň regrese v primárním nádoru berou v úvahu perzistenci nádorových buněk ve spádových uzlinách, protože post-chemoterapeutický N-staging je velmi silným prognostickým faktorem pro přežití [16]. V každém případě operační staging po neoadjuvantní léčbě má zásadní prognostický význam pro další osud nemocných. Dosud není k dispozici jednoznačný klinicko-patologický, biochemický či molekulární ukazatel, pomocí kterého by bylo možné časně odlišit potenciální respondery od non-responderů. Nejvyšší spolehlivosti v předoperační identifikaci histopatologických responderů na neoadjuvantní léčbu je dosahováno pomocí 18F-FDG-PET vyšetření.

Měření léčebné odpovědi metodou 18F-FDG-PET/CT

K dosažení spolehlivých výsledků je nutné standardizovat metodu měření metabolické aktivity. Standardizovaná hodnota vychytávání (standardized uptake value – SUV) představuje koncept přizpůsobení absolutně naměřené hodnoty hmotnosti pacienta. Dále je nutné stanovit metabolický práh, nad kterým se měří patologické hodnoty. Hodnota SUV v nádorovém objemu ale kolísá a je možno měřit SUV_{max} jako nejvyšší aktivitu v minimálním objemu, SUV_{peak} jako aktivitu v určeném objemu kolem maxima o cca 1 cm³ nebo SUV_{avg} jako průměrnou aktivitu v definovaném objemu. Ještě přesnější je definice tzv. lean standardized uptake value (SUL) – aktivity korelované na hmotnost a výšku, tedy BMI pacienta. Jsou definovány i objemové parametry – metabolický objem tumoru (metabolic tumor volume – MTV), což je objem s metabolickou aktivitou nad stanoveným prahem a celková glykolýza lézí (total lesion glycolysis – TLG), což je součin MTV a SUL_{avg} . Toto vše definuje koncept PERCIST pro hodnocení nádorových lézí vč. hodnocení léčebné odpovědi

– analogicky k systému RECIST [17]. Některé studie poukázaly na lepší výpovědní hodnotu MTV nebo TLG [18]. Pokud nebudou sjednoceny podmínky měření, je porovnání mezi jednotlivými centry i pacienti obtížné.

Je nutné poukázat na to, že dosud nedošlo ke standardizaci cut-off hodnoty pro definici metabolické odpovědi na léčbu. U jednotlivých autorů kolísá od 33 do 77,8 % [19], přitom PERCIST kritéria doporučují hodnotu 30 %, ale pro jiný typ nádorů než ezofagogastrický karcinom [17]. Konfirmační prospektivní studie s PERCIST kritérii hodnocení jako změna SUL_{peak} a TLG u 18F-FDG-PET/CT po 1. cyklu CHMT neprokázala korelaci mezi poklesem metabolické aktivity a histopatologickou odpovědí [20] ani přežitím nemocných [20].

To může souviset také s načasováním PET/CT vyšetření vzhledem k CHMT. Tam, kde je snaha stanovit časnou odpověď s cílem přizpůsobení další léčby, může rozdíl několika dní v načasování kontrolního vyšetření změnit výsledky. Pro určení cut-off mezi respondery a non-respondery může hrát roli také efektivita použité neoadjuvantní léčby, např. nejnověji užívaný režim FLOT (5-fluorouracil-oxaliplatin-docetaxel) umožnil snížení rizika úmrtí o 23 %, významně vyšší počet R0 resekcí a více ypCR (16 vs. 6 %) nebo ypN0 (49 vs. 41 %) než starší režim ECF/ECX, a je otázkou, zda i to neovlivňuje rozhraní mezi respondery a non-respondery [21].

Úloha 18F-FDG-PET/CT pro předpověď léčebné odpovědi a prognózu po předoperační léčbě

Byla uveřejněna řada studií na toto téma. Již v roce 2001 Weber et al prezentovali, že pokles SUV je významně větší u klinických responderů než u non-responderů [22]. Následující studie toto pozorování potvrdily a poukázaly na to, že pokles SUV může být korelovan s stupněm patologické odpovědi [23–26]. Tato predikce byla vesměs prováděna kontrolním PET vyšetřením po celé neoadjuvantní CHMT; až Wieder et al [24] provedli srovnání časného měření 2 týdny po podání 1. CHMT a předoperačního PET vyšetření a prokázali, že časná odpověď po 1. cyklu též koreluje s ope-

rační regresí. Studie fáze II „MUNICON 1“ prospektivně hodnotila, zda časné PET vyšetření může předpovědět histopatologickou odpověď a přežití [27]. Za předpokladu, že PET-responderi měli 35% pokles SUV_{max} , byla u nich zjištěna významná histopatologická odpověď s méně než 10 % reziduálních buněk u 29 z 50 případů, zatímco u PET-non-responderů nebyl takový histopatologický nálezn ani jeden. Změna SUV ale nedokázala předpovědět pCR. Medián přežití responderů byl signifikantně delší než u non-responderů (HR 2,13; 95% CI 1,14–3,99; $p = 0,015$) [27]. V této studii ovšem byla CHMT u non-responderů po 1. cyklu přerušena a podstoupili operaci bez další následné léčby. Další velká retrospektivní studie o 301 subjektech potvrdila korelaci mezi poklesem SUV_{max} a patologickou odpovědí [28], zvolila ale jiný cut-off pro pokles SUV: 77,8 % a jiné kritérium patologické odpovědi: TRG 1–3 dle Mandarda [29], což znamená, že se našlo < 50 % reziduálních buněk v resekátu.

Z uvedeného vyplývá, že metabolická odpověď po CHMT v řadě případů koreluje s histopatologickou odpovědí v resekátu, která je náhradním ukazatelem léčebného úspěchu a přežití. Jiné práce potvrdily prognostický význam histologického nálezu po neoadjuvantní léčbě i korelaci poklesu SUV s touto regresí, nikoli však význam PET odpovědi pro prognózu [30], a v dalším případě PET/CT po 1. cyklu neoadjuvantní CHMT nepředpovědělo ani histopatologickou odpověď, ani přežití, i když byly použity PERCIST parametry SUL a TLG. Pouze v *post hoc* analýze podskupiny nemocných, kteří měli kontrolní PET/CT přesně 16 dní po podání chemoterapie, byla metabolická odpověď prognostická pro lepší přežití ($p = 0,03$) [20].

Předpověď léčebné odpovědi na chemoradioterapii

Konkomitantní CRT u nádorů jícnu je pCR schopna navodit 2,8x častěji než samotná CHMT (95% CI 2,27–3,47; $p < 0,001$) [6], s frekvencí 20–30 % a tito nemocní by teoreticky nemuseli být vystaveni náročné operaci, pokud by existovala metoda bezpečného průkazu pCR. Výzkum vyšetření 18F-FDG-PET/CT

se v případě předoperační CRT zaměřil na tento cíl. Ukazuje se ale, že metoda není pro rozpoznání pCR dostatečně účinná. V prospektivní studii se 138 nemocnými s karcinomy jícnu bylo prokázáno, že u těch s kompletní metabolickou odpovědí definovanou jako $SUV < 4$, mělo pCR při operaci jen 27 % [31]. V jiné studii [32] mělo kompletní metabolickou odpověď 46 % nemocných, ale pCR při operaci jen 20 % z nich. Ani předpověď parciální histopatologické odpovědi (TRG 2 nebo 3) není jednoznačná, což je přikládáno na vrub zánětlivým změnám dlouho přetrvávajícím v ozařené tkáni [19].

Metaanalýza 56 studií zahrnujících 3 625 pacientů stanovila pozitivní prediktivní hodnotu pro předpověď ypCR na 0,47 pro CT, 0,41 pro PET/CT a 0,61 pro MRI. Závěr autorů je takový, že současné zobrazovací modality jako CT, PET/CT a MRI nejsou dostatečně přesné pro identifikaci kompletní léčebné odpovědi [33].

Objemové PET parametry použité pro predikci výsledku léčby

SUV_{max} představuje maximální metabolickou aktivitu v jednom bodě nádorové tkáně. Proto byly navrženy alternativní parametry, které by braly v úvahu metabolickou heterogenitu nádorové masy a mohly by lépe popisovat změnu v aktivitě nádoru jako odpověď na léčbu. Za tímto účelem je definován MTV jako objem tkáně v cm^3 , ve kterém byly zaregistrovány vyšší hodnoty SUL, než je metabolický práh, a TLG jako násobek MTV a průměrného SUV (SUV/SUL_{avg}). Obě tyto hodnoty jsou protichůdně ovlivněné výškou zvoleného metabolického práhu, při jeho vzestupu hodnota MTV klesá a SUV_{avg} stoupá; výsledná hodnota je proto méně ovlivněna změnou metabolického práhu než obě výchozí hodnoty nezávisle na sobě. TLG může přesněji vyjadřovat metabolickou aktivitu celého nádoru než SUV_{max} . Studie fáze II hodnotící, zda SUV_{max} nebo TLG mohou předpovědět pCR, byla v těchto ukazatelích neúspěšná, zato bylo zjištěno, že hodnoty TLG měly prognostický význam pro přežití [18]. V jiné studii měření TLG umožnilo předpověď dosažení pCR po CRT, ale výsledek nebyl dostatečně

přesný pro klinické použití [34]. V retrospektivním hodnocení 51 nemocných s adenokarcinomem typu Siewert I léčných neoadjuvantní CRT bylo zjištěno, že pokles TLG mezi snímkováním před léčbou a po léčbě předpověděl histopatologickou odpověď i přežití s větší přesností než pokles SUV nebo hodnocení klinické odpovědi pomocí RECIST kritérií [35]. I v případě neoadjuvantní CHMT bylo reportováno, že zmenšení TLG po léčbě (cut-off 40 %) je nezávislým ukazatelem prognózy (HR 3,89; 95% CI 1,46–10,3; $p = 0,006$), zatímco změna SUV takovým prognostickým ukazatelem nebyla [36].

Léčebná strategie upravená podle PET hodnocení léčebné odpovědi

Myšlenka pozměnění léčebné strategie na základě hodnocení PET odpovědi před léčbou a po léčbě má dva směry. Jednak by identifikace kompletní odpovědi mohla ušetřit některé pacienty operace – v případě CRT se jedná o 20–30 % subjektů. V předchozím textu však byly uvedeny málo úspěšné příklady, změna 18F-FDG-PET aktivity nemá dostatečnou senzitivitu a specifitu pro předpověď pCR.

Jiná situace panuje pro snahu co nejdříve rozlišit citlivé a rezistentní nádory, což se daří lépe, s myšlenkou u non-responderů nahradit toxickou neúčinnou léčbu jiným postupem. První studii fáze II, která hodnotila léčebný algoritmus řízený podle PET odpovědi u pacientů s adenokarcinomem jícnu, byla studie MUNICON 1 [27]. Nemocní s poklesem SUV o > 35 % na 18F-FDG-PET provedeném 14 dní po první dávce chemoterapie pokračovali ve stejné chemoterapii po dobu celkem 12 týdnů, PET-non-responderi byli operováni neodkladně a po operaci sledováni bez další terapie. PET-responderi měli významně delší přežití (HR 2,13; 95% CI 1,14–3,99; $p = 0,015$) i dobu do progresu (HR 2,18; 95% CI 1,32–3,62; $p = 0,002$) než non-responderi. Nicméně významná histopatologická odpověď byla nalezena jen u 58 % operovaných PET-responderů, avšak 42 % PET-responderů, kteří měli histologicky významné nádorové reziduum, mělo podobné 2leté a 3leté

přežití jako PET-non-responderi operovaní po 1. cyklu. To potvrzuje význam histopatologické odpovědi jako silného prognostického faktoru pro přežití, ale zpochybňuje specifitu, senzitivitu i přesnost časného PET hodnocení. Snaha o zlepšení prognózy u PET-non-responderů vedla ve studii MUNICON II k podání CRT před operací, což zvýšilo četnost významných histopatologických odpovědí, ale nezměnilo životní prognózu non-responderů (HR 1,9; 95% CI 0,87–4,24; $p = 0,10$) pro 2leté přežití, které bylo 71 % u PET-responderů vs. 42 % u PET-non-responderů [37].

Strategie trimodální léčby v podobě indukční CHMT s pokračující předoperační konkomitantní CRT má v případě PET-responderů vysokou frekvenci pCR a příznivou prognózu [38]. Myšlenka změny cytostatického režimu u non-responderů za jiný, snad více účinný režim byla testována ve studii Alliance [39], kdy nemocní byli randomizováni k indukci FOLFOX vs. karboplatina/paklitaxel (CP) po dobu 5 týdnů. V 6. týdnu bylo měřeno 18F-FDG-PET a při poklesu $SUV_{max} > 35\%$ léčba pokračovala stejným režimem konkomitantně s radioterapií (RT) 50,4 Gy/28 frakcí, zatímco při menší odpovědi došlo ke změně na opačný režim CHMT. Výsledky byly zatím publikovány jen v abstraktech [39,40]. Opět potvrzují dříve zjištěné pozorování, že PET-non-responderi (měřeno po 5 týdnech indukční léčby) mají nižší četnost kompletních remisí – 13 vs. 22 % – i kratší přežití (27,4 měsíce; 95% CI 20,3–nedosaženo) než PET-responderi (40,2 měsíce; 95% CI 31,0–nedosaženo). Indukční léčba kombinací FOLFOX ale měla ve všech parametrech (PET-odpověď, pCR, medián a 2leté přežití) lepší výsledky než při indukci karboplatina/paklitaxel, a dokonce četnost pCR byla vyšší u non-responderů na CP (15 %, 95% CI 3–26), kteří po indukční léčbě změnili režim na FOLFOX, než u responderů na CP, u kterých zůstala konkomitantně s RT původní kombinace (10,7%; 95% CI 2–19). I když formálně primárního ukazatele – dosažení určité četnosti pCR u non-responderů na indukci změnou režimu v konkomitantní CRT – bylo dosaženo, tato studie spíše naznačuje, že režim CP má pro adenokarcinomy jícnu

a GEJ v daném uspořádání a dávkování menší účinnost než režim FOLFOX. Podobné pozorování publikovali Grealley et al v retrospektivní studii u skvamózních nádorů jícnu [41], ve které byla u části PET-non-responderů na indukční CHMT po indukci provedena změna režimu při CRT. Opět byl zaznamenán významně lepší výsledek u PET-responderů, ale u non-responderů, kteří změnili režim CHMT, byly výsledky doby do progresu (6,4 vs. 8,3 měsíce, $p = 0,556$) a přežití (14,1 vs. 7,2 měsíce; $p = 0,81$) nevýznamně horší.

Významným sdělením na dané téma je výsledek studie vedený skupinou Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) s akronymem DOCTOR [42]. V této studii nemocní s operabilním adenokarcinomem jícnu obdrželi nejprve indukční CHMT režim cisplatina plus 5-fluorouracil (CF), načež byli hodnoceni pomocí PET. Pacienti s časnou metabolickou odpovědí (pokles $SUV_{max} > 35\%$ od vstupní hodnoty po 15. den 1. cyklu) obdrželi 2. cyklus CF a podstoupili operaci. Non-responderi byli randomizováni 1 : 1 buď ke dvěma dalším cyklům CHMT CF plus docetaxel (DCF), nebo k režimu DCF konkomitantně s radioterapií v dávce 45 Gy ve 25 frakcích; pak následovala operace. Primární ukazatel účinnosti byl stanoven jako významná histologická odpověď ($< 10\%$ reziduálních nádorových buněk) v resekátu, důležitými ukazateli bylo celkové přežití a přítomnost lokoregionální recidivy. Zkoušející ve studii DOCTOR prokázali, že časná metabolická odpověď je spojena s lepším přežitím. U non-responderů přidání docetaxelu zvýšilo počet histologických odpovědí, zatímco doba do progresu i přežití byly horší. Přidání radioterapie a docetaxelu výrazně zlepšilo histologické odpovědi, vyrovnalo četnost lokálních recidiv a dobu do progresu s respondery, není ale statisticky jasně zlepšeno přežití. Mezitím, kdy studie DOCTOR prokazovala přídatný efekt taxanů v perioperační léčbě, jiný, taxany obsahující režim FLOT (fluorouracil, leuovorin, oxaliplatin a docetaxel) [8] se stal standardem léčby tohoto onemocnění. To vznáší otázku, jaké máme u non-responderů alternativy k režimu FLOT kromě přidání radioterapie.

Závěr

V budoucnu je možné, že pro časné zjištění citlivosti na určitou systémovou léčbu bude možné využít kombinace 18F-FDG-PET s jinou zobrazovací metodou, jako např. MRI [43], nebo se uplatní jiný radionuklid, jako např. u PET/CT s 18F-fluorothymidinem [44]. Je možné, že v souvislosti s rychle pokračujícími genovými metodami budou objeveny genetické prediktivní markery, které nasměrují systémovou terapii od samého počátku [45–47].

Hodnocení časné, na PET založené odpovědi má potenciál pro úpravu léčby u nemocných, u kterých nebyla prokázána časná odpověď na CHMT. Není to ale přístup vhodný pro rutinní praxi mimo klinické studie, protože dodnes není zodpovězeno, jaký je ten nejlepší přístup pro pacienty bez časné metabolické odpovědi na CHMT. Jaké jsou perspektivy pro hodnocení časné odpovědi v léčbě lokalizovaného nádoru jícnu? V blízké budoucnosti očekáváme několik publikací vracejících se ke konceptu MUNICON. Je ale pravděpodobné, že ani CALGB-80803 (NCT01333033), ani MEMORI (EudraCT 2014-000860-16), SCOPE2 (NCT02741856) nebo GastroPet (EudraCT 2017-001264-38) nejsou navrženy tak, aby daly definitivní odpověď na význam hodnocení časné metabolické odpovědi. Všechny tyto protokoly jsou více či méně průzkumné. Otázkou je, zda existuje jasná hypotéza nového účinného postupu podporující změnu léčby u non-responderů, která by ve formě kontrolované randomizované studie přiřadila metabolické non-respondery do ramene s pokračováním stejné (nezměněné) neoadjuvantní standardní léčby a srovnávala je s druhým ramenem změněné terapie, ať již eskalované, nebo de-eskalované léčby. Jako alternativní přístup mohou pacienti podstoupit randomizaci mezi PET řízenou léčbou a non-PET léčebným přístupem. Takové uspořádání by ale vyžadovalo obrovské počty subjektů, aby byla zaručena dostatečná statistická síla testu. Zatím je zřejmě možné použít časnou metabolickou odpověď pro malé průzkumné studie hodnotící v předoperační léčbě lokalizovaného karcinomu jícnu nové látky a jejich kombinace.

Literatura

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Cowie A, Noble F, Underwood T. Strategies to improve outcomes in esophageal adenocarcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14(6): 677–687. doi: 10.1586/14737140.2014.895668.
- Dušek L, Pavlík T, Májek O et al. Estimating cancer incidence, prevalence, and the number of cancer patients treated with antitumor therapy in 2015 and 2020 – analysis of the Czech National Cancer Registry. *Klin Onkol* 2015; 28(1): 30–43. doi: 10.14735/amko201530.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12(7): 681–692. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5.
- Petrelli F, Ghidini M, Barni S et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2019; 22(2): 245–254. doi: 10.1007/s10120-018-0901-3.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393(10184): 1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(22): 2074–2084. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
- Conroy T, Galais MP, Raoul JL et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(3): 305–314. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2.
- Blencowe NS, Whistance RN, Strong S et al. Evaluating the role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in multi-disciplinary team recommendations for oesophago-gastric cancer. *Br J Cancer* 2013; 109(6): 1445–1450. doi: 10.1038/bjc.213.478.
- Rizk N, Downey RJ, Akhurst T et al. Preoperative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography standardized uptake values predict survival after esophageal adenocarcinoma resection. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(3): 1076–1081. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2005.09.063.
- Hyun SH, Choi JY, Shim YM et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(1): 115–122. doi: 10.1245/s10434-009-0719-7.
- Reynolds JV, Muldoon C, Hollywood D et al. Long-term outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2007; 245(5): 707–716. doi: 10.1097/01.sla.0000254367.15810.38.
- Langer R, Ott K, Feith M et al. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2009; 22(12): 1555–1563. doi: 10.1038/modpathol.2009.123.
- Findlay JM, Dickson E, Fiorani C et al. Temporal validation of metabolic nodal response of esophageal cancer to neoadjuvant chemotherapy as an independent predictor of unresectable disease, survival, and recurrence. *Eur Radiol* 2019; 29(12): 6717–6727. doi: 10.1007/s00330-019-06310-9.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50 (Suppl 1): 122S–150S. doi: 10.2967/jnumed.108.057307.
- Elimova E, Wang X, Etchebehere E et al. 18-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography as predictive of response after chemoradiation in esophageal cancer patients. *Eur J Cancer* 2015; 51(17): 2545–2552. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.044.
- Harada K, Kaya MD, Lopez A et al. Personalized therapy based on image for esophageal or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Transl Med* 2018; 6(4): 80. doi: 10.21037/atm.2017.10.28.
- Harustiak T, Zemanova M, Fencel P et al. [18F]Fluorodeoxyglucose PET/CT and prediction of histopathological response to neoadjuvant chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction. *Br J Surg* 2018; 105(4): 419–428. doi: 10.1002/bjs.10712.
- Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1697–1708. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
- Weber WA, Ott K, Becker K et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001; 19(12): 3058–3065. doi: 10.1200/JCO.2001.19.12.3058.
- Ott K, Weber WA, Lordick F et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2006; 24(29): 4692–4698. doi: 10.1200/JCO.2006.06.7801.
- Wieder HA, Ott K, Lordick F et al. Prediction of tumor response by FDG-PET: comparison of the accuracy of single and sequential studies in patients with adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(12): 1925–1932. doi: 10.1007/s00259-007-0521-3.
- Kauppi JT, Oksala N, Salo JA et al. Locally advanced esophageal adenocarcinoma: response to neoadjuvant chemotherapy and survival predicted by [18F]FDG PET/CT. *Acta Oncol* 2012; 51(5): 636–644. doi: 10.3109/0284186X.2011.643822.
- Port JL, Lee PC, Korst RJ et al. Positron emission tomographic scanning predicts survival after induction chemotherapy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(2): 393–400. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2007.03.094.
- Lordick F, Ott K, Krause BJ et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 797–805. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70244-9.
- Findlay JM, Bradley KM, Wang LM et al. Predicting pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemotherapy: the implications of metabolic nodal response for personalized therapy. *J Nucl Med* 2017; 58(2): 266–275. doi: 10.2967/jnumed.116.176313.
- Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Clinico-pathologic correlations. Cancer* 1994; 73(11): 2680–2686. doi: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c.
- Hernandez JM, Beylertgil V, Goldman DA et al. Post-treatment/pre-operative PET response is not an independent predictor of outcomes for patients with gastric and GEJ adenocarcinoma. *Ann Surg* 2018; 267(5): 898–904. doi: 10.1097/SLA.0000000000002306.
- Heneghan HM, Donohoe C, Elliot J et al. Can CT-PET and endoscopic assessment post-neoadjuvant chemoradiotherapy predict residual disease in esophageal cancer? *Ann Surg* 2016; 264(5): 831–838. doi: 10.1097/SLA.0000000000001902.
- Elliott JA, O'Farrell NJ, King S et al. Value of CT-PET after neoadjuvant chemoradiation in the prediction of histological tumour regression, nodal status and survival in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2014; 101(13): 1702–1711. doi: 10.1002/bjs.9670.
- de Gouw DJ, Klarenbeek BR, Driessen M et al. Detecting pathological complete response in esophageal cancer after neoadjuvant therapy based on imaging techniques: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7): 1156–1171. doi: 10.1016/j.jtho.2019.04.004.
- van Rossum PS, Fried DV, Zhang L et al. The incremental value of subjective and quantitative assessment of 18F-FDG PET for the prediction of pathologic complete response to preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2016; 57(5): 691–700. doi: 10.2967/jnumed.115.163766.
- Roelofs JB, Colen RR, Holalkere NS et al. Adenocarcinomas of the esophagus: response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT. Comparison to histopathologic and clinical response evaluation. *Radiother Oncol* 2008; 89(3): 278–286. doi: 10.1016/j.radonc.2008.06.014.
- Tamandl D, Gore RM, Fueger B et al. Change in volume parameters induced by neoadjuvant chemotherapy provide accurate prediction of overall survival after resection in patients with esophageal cancer. *Eur Radiol* 2016; 26(2): 311–321. doi: 10.1007/s00330-015-3860-7.
- zum Büschenfelde CM, Herrmann K, Schuster T et al. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med* 2011; 52(8): 1189–1196. doi: 10.2967/jnumed.110.085803.
- Ison DH, Minsky BD, Ku GY et al. Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. *Cancer* 2012; 118(11): 2820–2827. doi: 10.1002/cncr.26591.
- Goodman KA, Niedzwiecki D, Hall N et al. Initial results of CALGB 80803 (Alliance): A randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 4): abstract 1. doi: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.1.
- Goodman KA, Hall N, Bekaii-Saab TN et al. Survival outcomes from CALGB 80803 (Alliance): A randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl 15): abstract 4012. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4012.
- Greally M, Chou JF, Molena D, et al. Positron-emission tomography scan-directed chemoradiation for esophageal squamous cell carcinoma: no benefit for a change in chemotherapy in positron-emission tomography non-responders. *J Thorac Oncol* 2019; 14(3): 540–546. doi: 10.1016/j.jtho.2018.10.152.
- Barbour AP, Walpole ET, Mai GT et al. Preoperative cisplatin, fluorouracil, and docetaxel with or without radiotherapy after poor early response to cisplatin and fluorouracil for resectable oesophageal adenocarcinoma

(AGITG DOCTOR): results from a multicentre, randomised controlled phase II trial. *Ann Oncol* 2020; 31(2): 236–245. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.019.

43. Borggreve AS, Goense L, van Rossum PS et al. Preoperative prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer using 18F-FDG PET/CT and DW-MRI: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 106(5): 998–1009. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.038.

44. Gerbaudo VH, Killoran JH, Kim CK et al. Pilot study of serial FLT and FDG-PET/CT imaging to monitor response to neoadjuvant chemoradiotherapy of esophageal adenocarcinoma: correlation with histopathologic response. *Ann Nucl Med* 2018; 32(3): 165–174. doi: 10.1007/s12149-018-1229-0.

45. Kovaříková A, Hěžová R, Srovnal J et al. Role mikroRNA v molekulární patologii karcinomu jícnu a jejich potenciální využití v klinické onkologii. *Klin Onkol* 2014; 27(2): 87–96. doi: 10.14735/amko201487.

46. van Velzen MJ, Derks S, van Grieken NC et al. MSI as a predictive factor for treatment outcome of gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 102024. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102024.

47. Parikh AR, He Y, Hong TS et al. Analysis of DNA damage response gene alterations and tumor mutational burden across 17,486 tubular gastrointestinal carcinomas: implications for therapy. *Oncologist* 2019; 24(10): 1340–1347. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0034.

VSENAC VID.CZ

OFICIÁLNÍ E-SHOP 

ANTIGENNÍ TESTY PRO VÝTĚR Z NOSU



- JEDNODUCHÁ APLIKACE
- VYSOKÁ SPOLEHLIVOST*
- RYCHLÉ VYHODNOCENÍ



*potvrzeno klinickou studií provedenou v ČR (senzitivita 93,52 %, specifita 100 %)

 +420 737 951 213

 info@vsenacovid.cz

FDG-PET/CT v diagnostice a hodnocení léčebné odpovědi Castlemanovy choroby – retrospektivní studie 29 případů z jednoho centra

FDG-PET/CT for initial staging and response assessment in Castleman disease – retrospective single-center study of 29 cases

Koukalová R.¹, Selingerová I.^{2,3}, Řehák Z.¹, Adam Z.⁴, Szturz P.⁵

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno, Česká republika

² Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ Brno, Česká republika

³ Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO), MOÚ Brno, Česká republika

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, Česká republika

⁵ Department of Oncology, Lausanne University Hospital (CHUV), Lausanne, Switzerland

Souhrn

Východiska: Castlemanova choroba (Castleman disease – CD) je vzácné lymfoproliferativní onemocnění zahrnující unicentrickou a multicentrickou formu, které se dále dělí do čtyř histomorfologických variant (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární, smíšené a plazmablastické). Multicentrická CD je typicky agresivní relabující onemocnění s generalizovanou lymfadenopatií a systémovými příznaky. PET/CT po podání ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT) je zobrazovací metoda, která je běžně využívána u maligních lymfomů k určení rozsahu postižení a monitorování léčebné odpovědi. Informace o jejím přínosu u Castlemanovy choroby se však v literatuře vyskytují jen okrajově. **Soubor pacientů a metody:** Do retrospektivní studie bylo zařazeno 29 pacientů (18 mužů a 11 žen) diagnostikovaných v letech 1998–2016. Všichni byli vyšetřeni na FDG-PET/CT pro zjištění rozsahu onemocnění a/nebo v rámci monitorování léčebné odpovědi. Sledován byl maximální příčný rozměr léze a index vyjadřující poměr maximální standardizované hodnoty vychytávání sledované léze a jater. Informace o vyšetřeních, pacientech a rozsahu jejich onemocnění byly uloženy do registru a poté statisticky vyhodnoceny. **Výsledky:** Unicentrická forma byla zjištěna u 17 pacientů, 12 pacientů mělo multicentrickou formu onemocnění. Medián věku v době diagnózy byl srovnatelný u unicentrické (51 let) a multicentrické (58 let) formy ($p = 0,352$). Převážná část pacientů s multicentrickou CD (83 %) byli muži. U žen převažovala unicentrická forma onemocnění (82 vs. 18 %), u mužů byly obě formy téměř stejně zastoupené (44 vs. 56 %; $p = 0,064$). Většina pacientů (88 %) s unicentrickou CD měla hyalinně-vaskulární histomorfologický typ onemocnění, naproti tomu u pacientů s multicentrickou CD převažoval plazmocelulární typ (42 %). Nejčastěji postiženými oblastmi byly retroperitoneum (52 %) a hrudník (43 %). Postižení tříselných uzlin se objevilo pouze u pacientů s multicentrickou CD. U opakovaně vyšetřovaných pacientů prokázalo FDG-PET/CT během účinné léčby postupné zmenšování velikosti zvolené patologické uzliny a postupný pokles její metabolické aktivity. **Závěr:** FDG-PET/CT je vhodná metoda pro detekci a monitorování průběhu CD, zejména u pacientů s multicentrickou formou onemocnění.

Klíčová slova

Castlemanova choroba – FDG-PET/CT – index $SUV_{max\ lesion} / SUV_{max\ hepar}$

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, Development of Research Organization (MOÚ, 00209805).

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

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

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

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



MUDr. Renata Koukalová
Oddělení nukleární medicíny
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: rkoukalova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 11. 2020

Přijato/Accepted: 18. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021120

Summary

Background: Castleman disease (CD) is a rare lymphoproliferative disorder including unicentric and multicentric forms which can further be divided into four histopathologic variants (hyaline vascular, plasma cell, mixed, and plasmablastic). Multicentric CD typically behaves as an aggressive, relapsing entity with generalized lymphadenopathy and systemic symptoms. PET/CT following ^{18}F -fluorodeoxyglucose administration (FDG-PET/CT) represents an imaging modality commonly used in malignant lymphomas for staging purposes and response assessment. However, literature data on its role in CD have been limited. **Patients and methods:** Twenty-nine patients, 18 men and 11 women, diagnosed in 1998–2016 were enrolled in our retrospective study. All patients underwent FDG-PET/CT during initial staging and/or as part of response assessment. We measured the maximum diameter of a lesion and established an index value corresponding to the ratio of the maximum standardized uptake value for the observed lesion and for the liver. The information about imaging examinations, patients, and disease extensions was put in a registry and statistically analyzed. **Results:** Unicentric and multicentric CD was diagnosed in 17 and 12 patients, respectively. Median age at the diagnosis was comparable between the two groups (51 and 58 years, respectively; $P = 0.352$). The majority of patients with multicentric CD (83%) were men. In women, the unicentric form prevailed (82 vs. 18%) while the difference between the two forms was of borderline significance in men (44 vs. 56%; $P = 0.064$). Most of the patients (88%) with unicentric CD had the hyaline vascular pathology type. On the contrary, the plasma cell type was predominant in multicentric CD (42%). The most commonly included anatomic sites included the retroperitoneum (52%) and the thorax (43%). Inguinal node involvement developed only in patients with multicentric CD. In repeatedly examined patients, FDG-PET/CT demonstrated a progressively decreasing size and metabolic activity of a selected lymph node. **Conclusion:** FDG-PET/CT represents a suitable modality for initial staging and response monitoring of CD, especially in patients with a multicentric form.

Key words

Castleman disease – FDG-PET/CT – $\text{SUV}_{\text{max lesion}} / \text{SUV}_{\text{max hepar}} \text{ index}$

Úvod

Castlemanova choroba (Castleman disease – CD) je vzácné neklonální lymfoproliferativní onemocnění s dosud ne zcela jasnou etiopatogenezí [1]. Stěžejní roli v patofyziologii Castlemanovy choroby hraje pravděpodobně dysregulace cytokinové sítě. Významnou úlohu má zejména interleukin-6, který stimuluje proliferaci a vyžrávání B-lymfocytů a podporuje novotvorbu cév [2,3]. Toto onemocnění je jednou z možných příčin nenádorové lymfadenopatie. Poprvé bylo popsáno v roce 1954 Castlemanem a Townovou jako hyperplazie lymfatických uzlin v předním mediastinu, která imitovala thymom [4]. V následujících letech se objevily ve světové literatuře další termíny označující toto onemocnění, např.: angiofollicular lymph node hyperplasia, giant lymph node hyperplasia, lymphoid hamartoma, angiomatous lymphoid hamartoma, benign lymphoma či follicular lymphoreticuloma [1,5].

Castlemanova choroba nepředstavuje homogenní nozologickou jednotku. Z hlediska klinického ji můžeme rozdělit na dva základní subtypy. Postižena může být pouze jedna oblast těla, pak se jedná o formu unicentrickou (uCD), nebo je postiženo oblastí více u formy multicentrické (mCD). Z hlediska histomorfologického existuje varianta hyalinně-vaskulární, méně častá

je pak varianta plazmocelulární a plazmablastická. Tyto histologické typy se mohou navzájem různě kombinovat a vytvářet tak pleomorfní obraz onemocnění. Také klinický obraz onemocnění může být pestrý. U uCD vidáme nebolestivé, pomalé zvětšování postižených uzlin. Tato forma je vyléčitelná pouhou exstirpací postižených uzlin. Výraznější obtíže u této formy onemocnění mohou být podmíněny útlakem okolních struktur. U mCD, kde histomorfologicky se často jedná o plazmocelulární, plazmablastický či smíšený typ, mohou být kromě lymfadenopatie také celkové příznaky. Tento typ onemocnění vyžaduje již systémovou léčbu a na základě nejnovějších poznatků jej lze dále dělit do tří skupin, na mCD idiopatickou, mCD asociovanou s lidským herpetickým virem 8 a na mCD asociovanou s tzv. POEMS syndromem (polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamopatie a kožní změny). V rámci idiopatické mCD lze dále rozlišit pacienty s tzv. TAFRO syndromem označujícím trombocytopenii, ascites, retikulínovou fibrózu, renální nedostatečnost a organomegalii [6].

CD je proto důležitou součástí diferenciální diagnostiky anémie, horeček nejasného původu a dalších, tzv. B symptomů (hubnutí, nočního pocení a patologické únavy). Do obrazu této choroby může patřit i vaskulitida, poškození funkce led-

vin či změny skeletu. Při diagnostice je nutné vyloučit maligní lymfomy, vzácné plazmocytomy, reaktivní lymfadenopatii spojenou s infekcí, sarkoidózu či např. autoimunitní onemocnění [7,8].

Vzhledem k pestré klinické prezentaci je toto onemocnění často špatně diagnostikované či poddiagnostikované. Nejsou tedy známy přesné údaje o jeho výskytu v populaci. Odhadovaný počet případů v USA sahá od 30 000 ke 100 000 postižených s vypočtenou roční incidencí 2,1 na 100 000 osob [5,9,10].

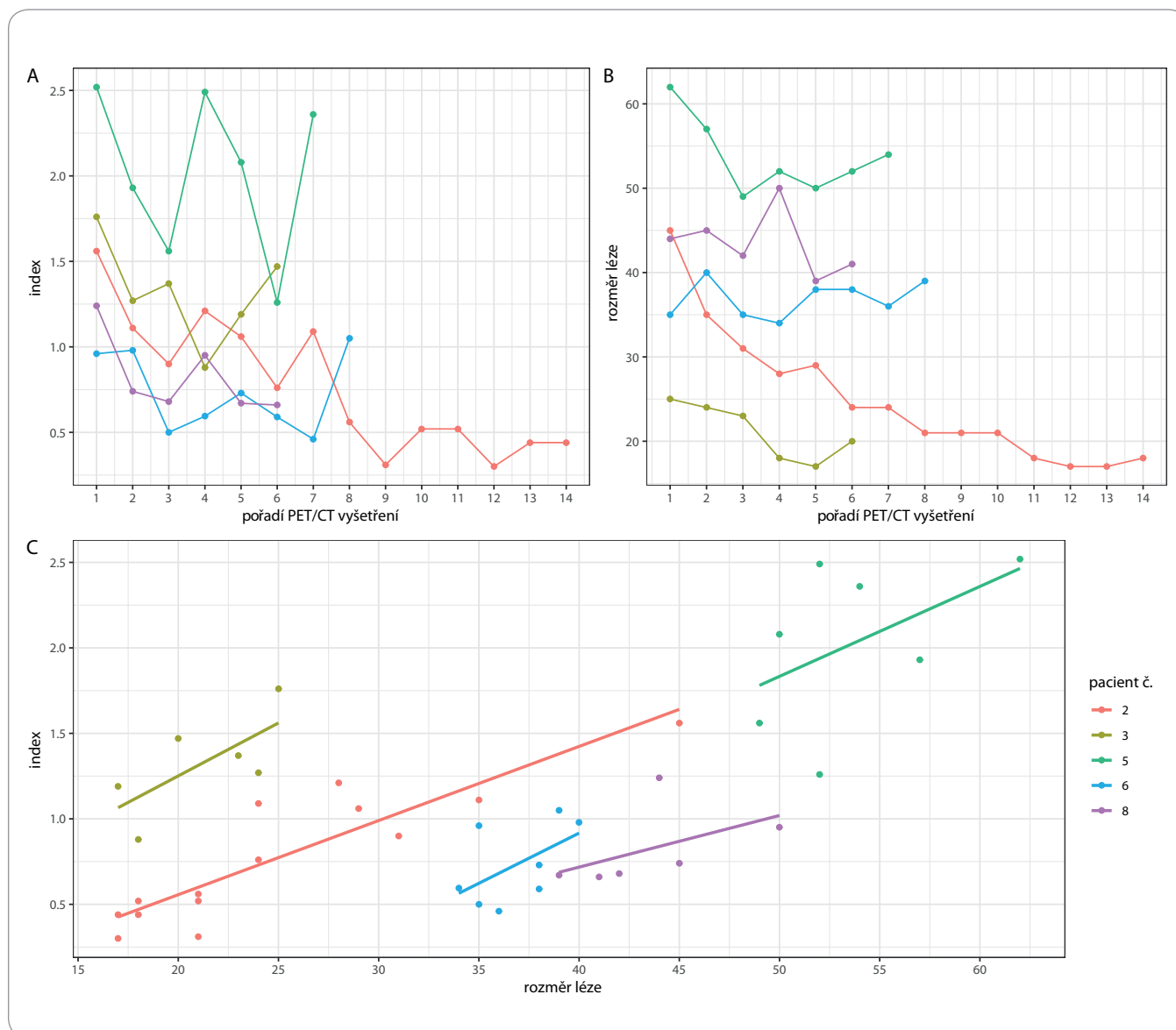
Cíl práce

Primárním cílem je představit výsledky retrospektivní studie z našeho centra hodnotící diagnostiku a sledování pacientů pomocí FDG-PET/CT vyšetření u 29 případů s CD. Sekundárním cílem je zvýšit všeobecné povědomí o této chorobě a také srovnat již publikovaná data s výsledky statistického hodnocení našeho souboru.

Metodika

Soubor pacientů

V letech 1998–2016 bylo na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno evidováno 29 pacientů s diagnózou CD. U 17 pacientů byla prokázána unicentrická forma onemocnění, 12 pacientů trpělo multicentrickou variantou nemoci. Všichni pacienti byli v rámci vstupního hodnocení rozsahu onemocnění a/nebo



Obr. 1. Vývoj indexu (A) a velikosti léze (B) s ohledem na pořadí PET/CT vyšetření. Závislost indexu na rozměru léze s regresní přímkou pro každého pacienta (C).

jeho sledování vyšetření na PET/CT po podání ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT). Data získaná z anamnézy pacientů a ze vstupních vyšetření byla v časovém rozmezí od prosince 2014 do března 2016 doplněna do Registru vzácných diagnóz. Registr vznikl ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity a byl podpořen interním grantem FN Brno. Tato elektronická platforma byla vytvořena pro zadávání, zálohování a vyhodnocení dat pacientů Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno, u nichž byla diagnostikována onemocnění ze sku-

piny histiocytárních onemocnění, systémové mastocytózy, monoklonálních gamapatií s kožními projevy, vaskulopatií či CD. Následující text se zabývá výsledky, které vyplynuly ze zpracování dat pacientů s CD. Do registru byla uložena v anonymizované podobě základní data o pacientech (datum narození, pohlaví, iniciály, věk při zjištění diagnózy, datum zařazení do registru, zařazující lékař) a údaje o diagnostice (rozlišení na uni/multicentrickou chorobu, histomorfologický typ onemocnění).

Do části registru věnované zobrazovací modalitám jsme doplnili informace

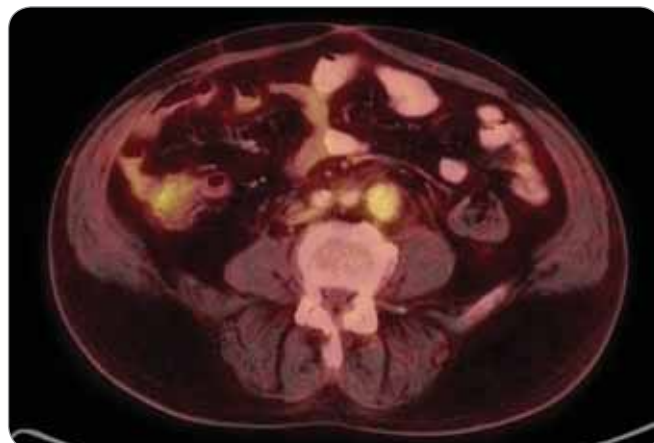
o typu a pořadí vyšetření, jeho datu a indikaci (vstupní vyšetření při diagnóze, interim při léčbě, sledování po léčbě a restaging, pokud léčba nebyla).

Vyšetřovací metody

U všech pacientů bylo provedeno FDG-PET/CT. Hlavním důvodem, proč byli pacienti vyšetřeni na PET/CT, byla potřeba odlišit uCD a mCD. Všechna PET/CT vyšetření byla provedena na dvou hybridních kamerách – PET/CT TruePoint Biograph64 a PET/CT mCT Flow Biograph64 (obě Siemens, Německo). Pacientům byla aplikována dávka FDG



Obr. 2a. Výrazně postkontrastně se sytící patologická uzlina laterálně od společné ilické tepny – HU 126,6; HU společné ilické tepny vlevo je 161,5 (A).
HU – Hounsfieldova jednotka



Obr. 2b. Metabolická aktivita léze ($SUV_{max\ lesion}$) je 3,50 a metabolická aktivita jater ($SUV_{max\ hepatic}$) je 3,79. Index $SUV_{max\ lesion} / SUV_{max\ hepatic}$ je 0,92 (B).
SUV – standardizovaná hodnota vychytávání

283–477 MBq (množství aplikované FDG bylo závislé nejen na aktuální hmotnosti pacienta, ale také na typu kamery). Standardní rozsah vyšetření byl od baze lebni po horní třetinu stehen.

Do registru byly doplněny údaje o aplikované aktivitě (množství FDG v MBq) a aktuální glykémie před vyšetřením. Největší prostor byl věnován údajům o lokalizaci postižení. Kromě zařazení do základních oblastí postižení (centrální nervový systém, krk, hrudník, břicho, retroperitoneum, páteř, pánev, horní končetiny, dolní končetiny) byla lokalizace popsána podrobněji (např. v případě postižení hrudníku byla možná volba mezi postižením hrudního koše, mediastina mimo srdce a srdce). Byla definována postižená struktura (nejčastěji šlo o lymfatickou uzlinu) a bylo určeno stranové rozložení postižení (vpravo, vlevo, bilaterálně a v úrovni středové čáry). Pokud to bylo možné, byl také stanoven počet patologických ložisek. U deseti pacientů, kteří byli vyšetřeni opakovaně a měli dobře měřitelné patologické léze, byl u těchto ložisek sledován vývoj velikosti a změny metabolické aktivity v čase vyjádřený jako maximální standardizovaná hodnota vychytávání (maximum standardized uptake value – SUV_{max}). Tři pacienti s největším počtem vyšetření byli pak vyhodnoceni zvlášť a údaje o změně velikosti a metabolické aktivity v patologických lézích byly zobrazeny pomocí grafů.

Statistické zpracování

Pro vyhodnocení údajů zadaných v registru byla využita standardní popisná statistika, přičemž spojitě proměnné jsou popsány mediánem a rozsahem (minimum – maximum) a diskrétní proměnné pomocí absolutních a relativních počtů. Statistická významnost vztahu mezi jednotlivými skupinami pacientů byla testována pomocí Mann-Whitneyho testu pro spojitě proměnné a Fisherova exaktního testu pro diskrétní proměnné. Oba testy byly uvažovány na 5% hladině významnosti. Při výpočtech byl využit software R, verze 4.0.2.

Výsledky

Diagnóza onemocnění byla u všech 29 pacientů stanovena na základě histopatologického vyšetření resekované tkáně v kombinaci s klinickým průběhem, laboratorními hodnotami a nálezy při vyšetření zobrazovacími metodami. Část pacientů byla vyšetřována pro nespecifické celkové příznaky. U několika pacientů byla diagnóza stanovena náhodně (např. při nálezů zvětšené uzliny v axile při mamografii nebo při zvýšené sedimentaci před operací varixů).

Z 29 sledovaných pacientů bylo 8 pacientů vyšetřeno dvakrát, 14 pacientů bylo vyšetřeno vícekrát. Nejvyšší počet byl 14 vyšetření u pacienta (do doby ukončení sběru dat do registru), jednalo se o pacienta s plazmocelulární variantou CD, který byl sledován a léčen

od 7/2008 a je sledován dosud (obr. 1 – pacient č. 2, obr. 2a,b). Nejvíce vyšetření podstoupili pacienti s multicentrickou formou CD – v průměru 5,3 vyšetření na pacienta. Pacienti s unicentrickou formou byli průměrně vyšetřeni dvakrát. Nejkratší interval mezi kontrolami byl 1 měsíc (2 pacienti) a 2 měsíce (3 pacienti). Nejdelší interval mezi kontrolami byl 43 měsíců. Průměrný interval byl 8,7 měsíce.

Charakteristiky pacientů s CD z registru s ohledem na formu onemocnění jsou shrnuty v tab. 1. Medián věku je pro mCD 58 let a pro uCD 51 let; tento rozdíl není statisticky významný ($p = 0,352$). Převážná část pacientů (83 %) s mCD byli muži, 17 % ženy. U žen převažovala unicentrická forma onemocnění (82 vs. 18 %), u mužů byly obě formy téměř stejně zastoupené (44 vs. 56 %). Tento rozdíl je na hranici statistické významnosti ($p = 0,064$). Většina pacientů (88 %) s uCD měla hyalinně-vaskulární typ onemocnění, naproti tomu u pacientů s mCD převažoval plazmocelulární typ CD (42 %). Nejčastěji postiženými oblastmi (tab. 2) byly retroperitoneum (52 % pacientů) a hrudník (43 % pacientů). Postižení třísel se objevilo pouze u pacientů s mCD, tedy v kombinaci s dalšími oblastmi.

U pacientů s uCD nebyl významnější rozdíl v postižení pravé či levé strany a středové čáry. U 8 pacientů bylo postižení nad bránicí, u 5 pod bránicí. U pa-

Tab. 1. Charakteristiky pacientů a typ onemocnění.

		Celý soubor n = 29	Unicentrická forma n = 17	Multicentrická forma n = 12	p-hodnota
Věk (roky)	medián (rozsa)	52 (20–76)	51 (20–68)	58 (21–76)	0,352
Pohlaví	muž	18 (62 %)	8 (47 %)	10 (83 %)	0,064
	žena	11 (38 %)	9 (53 %)	2 (17 %)	
Typ	hyalinně vaskulární	17 (59 %)	15 (88 %)	2 (17 %)	
	plazmocelulární	6 (20 %)	1 (6 %)	5 (42 %)	
	smíšený	2 (7 %)	0 (0 %)	2 (17 %)	
	neznámý	4 (14 %)	1 (6 %)	3 (25 %)	

cientů s mCD byla postižena nejvíce středová čára (10 pacientů), časté bylo také bilaterální postižení (6 pacientů). Nejvíce bylo pacientů s postižením pod bránicí (11 pacientů), nad bránicí mělo postižení 7 pacientů, stejný počet pacientů měl postižení zároveň nad i pod bránicí. Převažovaly případy s postižením 2–4 oblastí ve srovnání s 5 a 6 oblastmi (tab. 3).

Kromě výše uvedených parametrů byli vybráni pacienti s největším počtem PET/CT vyšetření a byl u nich sledován vývoj velikosti a metabolické aktivity zvolené dobře hodnotitelné léze (patologické uzliny) v čase. Výsledky pacientů s alespoň 5 PET/CT vyšetřeními jsou zobrazeny na obr. 1. Největší počet vyšetření (14) měl pacient č. 2. Sledován byl maximální příčný rozměr léze (size) a index vyjadřující metabolickou aktivitu patologické uzliny. Index je číselná hodnota vyjadřující poměr SUV_{max} sledované léze ($SUV_{max\ lesion}$) a SUV_{max} jater ($SUV_{max\ liver}$). Z uvedených grafů vyplývá, že v průběhu času došlo u všech sledovaných pacientů ke zmenšení ložiska a k poklesu jeho metabolické aktivity. Metabolická aktivita u všech pacientů roste s velikostí léze, tento trend je lineární a velmi podobný u všech uvažovaných pacientů (obr. 1c). Role indexu byla však pouze pomocná. Za pozitivní výsledek PET/CT vyšetření byl u některých pacientů považován i výskyt patologicky zvětšených uzlin, které neměly index > 1 . Příkladem je pacient s plazmocelulární variantou CD, u něhož byla kromě zvětšených uzlin v mediastinu a retroperitoneu také prokázána splenomegalie. Sledovaná patologická uzlina v retroperitoneu měla

Tab. 2. Postižené oblasti u pacientů.

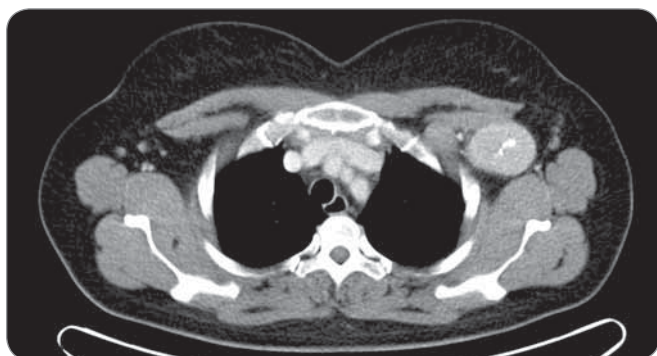
Postižená oblast	Celý soubor n = 24	Unicentrická forma n = 13	Multicentrická forma n = 11
krk	6 (25 %)	3 (23 %)	3 (30 %)
hrudník	10 (42 %)	4 (31 %)	6 (60 %)
břicho	7 (29 %)	2 (15 %)	4 (40 %)
retroperitoneum	10 (42 %)	2 (15 %)	8 (80 %)
pánev	6 (25 %)	1 (8 %)	5 (50 %)
axily	4 (17 %)	1 (8 %)	3 (30 %)
třísla	7 (29 %)	0 (0 %)	7 (70 %)
neznámo	5/29 (17 %)	4/17 (24 %)	1/12 (8 %)

Tab. 3. Počet postižených oblastí.

Počet oblastí	Celý soubor n = 27	Muži n = 17	Ženy n = 10
1	17 (63 %)	8 (47 %)	9 (90 %)
2	2 (7 %)	2 (12 %)	0 (0 %)
3	3 (11 %)	2 (12 %)	1 (10 %)
4	3 (11 %)	3 (18 %)	0 (0 %)
5	1 (4 %)	1 (6 %)	0 (0 %)
6	1 (4 %)	1 (6 %)	0 (0 %)
neznámo	2/29 (7 %)	1/18 (6 %)	1/11 (9 %)

36 mm v maximální příčné ose, hodnota jejího indexu však již při vstupním vyšetření při stanovení diagnózy byla pouze 0,63. Naše zjištění nejsou v souladu např. s prací, v níž Lee et al na souboru 12 pacientů popisují zvýšení meta-

bolické aktivity všech postižených uzlin, vč. těch, které měly velikost < 1 cm [15]. U pacientů, u kterých byla na začátku terapie vybrána patologicky zvětšená uzlina se zvýšenou metabolickou aktivitou (měla hodnotu indexu > 1), byl za regresí



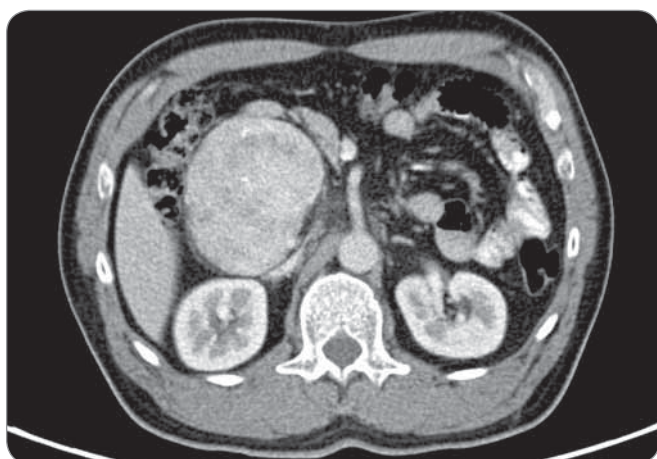
Obr. 3a. Hladce konturovaná, postkontrastně homogenně se sytící expanze v pravé axile, centrálně obsahuje kalcifikace. V portální fázi dosahuje denzity 112,68 HU, aortální oblouk má denzitu 135,4 HU.

HU – Hounsfieldova jednotka



Obr. 3b. Metabolická aktivita léze ($SUV_{max\ lesion}$) je 4,70 a metabolická aktivita jater ($SUV_{max\ hepar}$) je 2,81. Index $SUV_{max\ lesion} / SUV_{max\ hepar}$ je 1,67.

SUV – standardizovaná hodnota vychytávání



Obr. 4a. Ventrálně od pravé ledviny je patrná objemná, hladce konturovaná, nehomogenní ovoidní léze s kalcifikacemi (hyalinně vaskulární forma Castlemanovy choroby).



Obr. 4b. Metabolická aktivita léze ($SUV_{max\ lesion}$) je 4,83 a metabolická aktivita jater ($SUV_{max\ hepar}$) je 3,21. Index $SUV_{max\ lesion} / SUV_{max\ hepar}$ je 1,50.

SUV – standardizovaná hodnota vychytávání

onemocnění považován pokles hodnoty indexu na < 1 . Nejvyšší hodnota indexu v celém souboru byla 2,52; jednalo se o hodnotu pacienta s plazmocelulární variantou CD. Na PET/CT byl vyšetřen celkem 7×, nejnižší hodnota indexu po prodělané léčbě byla 1,26. Nemoc se bohužel nepodařilo dostat pod kontrolu a pacient zemřel. Nejnižší hodnota indexu v souboru byla 0,30; jednalo se o hodnotu indexu u pacienta s plazmocelulární variantou po skončené léčbě, který byl vyšetřen na PET/CT celkem 14× (obr. 1 – pacient č. 2, obr. 2a,b). Nejvyšší hodnota indexu u něj byla 1,56, a to při vstupním vyšetření při zjištěné diagnóze. Z výše uvedených informací vyplývá, že hodnocení léčebné odpovědi bylo u každého pacienta individuální.

Diskuze

Ve srovnání s údaji publikovanými v minulosti v odborných periodikách se data o věku a pohlaví pacientů, procentuálním zastoupení jednotlivých histopatologických typů CD či distribuci postižení od našich výsledků mnohdy liší. Hlavním důvodem je jistě relativně malý soubor pacientů (29 pacientů) a ne zcela kompletní data o lokalizaci onemocnění u pacientů, kteří se dostavili k FDG-PET/CT vyšetření až během sledování vývoje onemocnění po proběhlé terapii, což se týká zejména pacientů s uCD. Z recentních studií o Castlemanově chorobě největší soubor dat analyzuje práce německých autorů publikovaná v Blood Reviews v roce 2018 [11], kteří zpracovali data z 1 133 článků o CD. Autory zajímal

věk pacientů, pohlaví, typ onemocnění, lokalizace, histologický typ onemocnění a radiologické nálezy. Další část práce byla zaměřena na analýzu laboratorních výsledků, virologický status, přidružené nemoci a samozřejmě na terapii onemocnění. Unicentrická forma CD byla diagnostikována u 719 pacientů (42 % mužů), multicentrická forma byla prokázána u 416 pacientů (63 % mužů). Naše výsledky jsou ve shodě s výsledky rozsáhlé retrospektivní analýzy, např. v tom, že převažují pacienti s uCD. Dále pak ve skupině s uCD převažují ženy, naopak formu mCD mají zejména muži. Pacienti s uCD jsou mladší než pacienti s mCD. V případě uCD výrazně převažuje hyalinně-vaskulární typ (následuje pak plazmocelulární a smíšený typ), u mCD

převažuje plazmocelulární typ (dále pak hyalinně-vaskulární a smíšený). Ve shodě s velkým souborem je také častější postižení axil a pánve u mCD ve srovnání s uCD. V dalších údajích o lokalizaci postižení u uCD a mCD se lišíme. Např. v našem souboru bylo významně častěji postiženo retroperitoneum u pacientů s mCD, u velkého souboru pacientů s mCD dominovalo postižení axil. Kalcifikace v postižených uzlinách byly patrné u 3 pacientů s uCD a u 2 pacientů s mCD, ve velkém souboru byl jednoznačně vyšší počet uzlin s kalcifikacemi u uCD. Rozdíly v této oblasti analýzy jsou patrně způsobené výrazně menším počtem pacientů v našem souboru a absencí přesnějších informací o lokalizaci a vzhledu patologických lézí, zejména ve skupině pacientů s uCD v našem souboru.

Co se týká našich zkušeností se vzhledem postižených uzlin a s dalšími formami projevu onemocnění v zobrazovacích metodách, tyto jsou většinou v souladu s uváděnými daty. Typická uzlina se po intravenózní aplikaci kontrastní látky nápadně sytí (na FDG-PET/CT jsou pacienti vyšetřeni v portální fázi syčení kontrastní látkou) a může obsahovat kalcifikace [12]. V našem souboru se zdá, že postkontrastní syčení není vázáno na histomorfologický typ; nápadnější postkontrastní syčení je patrné jak u plazmocelulární varianty (obr. 2), tak u hyalinně-vaskulární varianty (obr. 3a,b). Někteří autoři [2] uvádějí výraznější postkontrastní syčení jako typický znak hyalinně-vaskulárního typu. Syčení kontrastní látkou bývá většinou homogenní, může být však i nehomogenní – nehomogenní syčení léze bývá většinou u lézí větších (obr. 4a,b) [13,14].

Z našeho souboru také vyplývá, že patologický vzhled uzliny v CT obrazu (její zvětšení, nápadné postkontrastní syčení) vždy nekoresponduje s metabolickou aktivitou v PET obrazu, některé patologicky zvětšené uzliny vykazují normální či jen mírně zvýšenou metabolickou aktivitu. Naopak některé ne zvětšené uzliny vykazují zvýšené vychytávání FDG [15,16]. Dalšími projevy multicentrické formy onemocnění může být hepatosplenomegalie [17]. Výrazná hepatosplenomegalie byla prokázána u čtyř pacientů s multicentrickou formou

onemocnění v našem souboru. U jedné pacientky a jednoho pacienta s multicentrickou formou onemocnění byla patrná početnější osteoplastická ložiska ve skeletu, která patrně patřila k projevům CD – jejich vzhled připomínal osteoplastická metastatická ložiska některých solidních nádorů (u pacientů nebyla prokázána jiná malignita). Osteolytické léze, které mohou být také projevem multicentrické formy onemocnění [2], jsme neprokázali. K dalším nespecifickým radiologickým projevům multicentrické formy onemocnění mohou patřit výpotky pleurální či perikardiální, ascites, různé formy postižení plic – např. difúzní centrilobulární opacity plicní jako projev intersticiální pneumonitidy, ground glass opacity a bronchiektázie [2,12,14].

Vzhledem k pestrosti projevů CD a různorodému vývoji onemocnění jsme nedokázali určit univerzální, jednoznačně platná kritéria hodnocení léčebné odpovědi. U pacientů, u nichž nevykazovaly patologické uzliny ani při vstupním vyšetření patologickou FDG aviditu, bylo měřítkem léčebné odpovědi zejména zmenšení velikosti sledovaných uzlin. V některých případech se neměnila velikost patologických uzlin, ale měnila se hodnota indexu – jeho pokles pak byl kritériem parciální remise. Někteří autoři hodnotí výsledky PET/CT vyšetření u pacientů s CD pracují s prostou hodnotou SUV_{max} patologického ložiska [15,17]. Z našeho pohledu má přesnější výpovědní hodnotu „index“, který zohledňuje aktuální nastavení metabolismu daného organismu. Stejný postup srovnávání metabolické aktivity patologických uzlin zvolili také Han et al; ve své práci používají „T/L ratio“ (tumor-to-liver ratio), aby eliminovali odchylky měření SUV_{max} způsobené použitím několika různých PET/CT skenerů při vyšetřování 44 pacientů. Jedním ze závěrů zmíněné práce, která se zabývala srovnáním PET/CT nálezů v závislosti na histologickém subtypu CD a laboratorních hodnotách, bylo, že FDG avidita ložisek nezávisí na histologickém subtypu CD a nekoreluje s laboratorními nálezy [18]. To, že metabolická aktivita patologických lézí není závislá na histologickém subtypu CD, vyplývá i z analýzy dat našeho souboru.

Závěr

Castlemanova choroba je vzácná idiopatická ne-neoplastická lymfoproliferativní choroba, která je často poddiagnostikována, a to nejen kvůli své nízké prevalenci a širokému spektru klinických manifestací, ale často také pro nejednoznačný histopatologický nález. Je třeba na ni vzpomenout při diferenciální diagnostice lymfadenopatie, mikrocytární anémie, ale také u onemocnění se systémovými příznaky, jako je horečka, hubnutí a noční pocení. U pacientů s multicentrickou formou onemocnění jsou také časté imunodeficity, sekundární amyloidóza, neuropatie, kožní léze a neoplastické projevy (např. Kaposiho sarkom, non-hodgkinské lymfomy a další). Vzhledem ke znalosti typických rysů postižených lymfatických uzlin a dalších možných projevů onemocnění mohou zobrazovací metody (v našem případě FDG-PET/CT) v radiologickém obrazu hrát významnou roli v primární diagnostice CD. FDG-PET/CT je schopna rozlišit unicentrickou a multicentrickou variantu onemocnění a díky tomu umožní správnou volbu léčebné strategie [19]. V neposlední řadě je FDG-PET/CT důležitá při sledování léčebné odpovědi [20,21].

Literatura

1. Vassos N, Raptis D, Lell M et al. Intra-abdominal localized hyaline-vascular Castleman disease: imaging characteristics and management of a rare condition. *Arch Med Sci* 2016; 12(1): 227–232. doi: 10.5114/aoms.2016.57600.
2. Bonekamp D, Horton KM, Hruban RH et al. Castleman disease: the great mimic. *Radiographics* 2011; 31(6): 1793–1807. doi: 10.1148/rg.316115502.
3. Yabuhara A, Yanagisawa M, Murata T et al. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-Cell differentiation factor activity. *Cancer* 1989; 63(2): 260–265. doi: 10.1002/1097-0142(19890115)63:2<260::aid-cncr2820630210>3.0.co;2-y.
4. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9(4): 822–830. doi: 10.1002/10970142(195607/08)9:4<822::aid-cncr2820090430>3.0.co;2-4.
5. Ye B, Gao SG, Yang LH et al. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol* 2010; 27(4): 1171–1178. doi: 10.1007/s12032-009-9355-0.
6. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood* 2020; 135(16): 1353–1664. doi: 10.1182/blood.2019000931.
7. Szturz P, Adam Z, Řehák Z et al. Castlemanova choroba: retrospektivní studie léčebných výsledků u 10 pacientů z jednoho centra. *Klin Onkol* 2013; 26(2): 124–134.
8. Adam Z, Szturz P, Krejčí M et al. Léčba 14 případů Castlemanovy nemoci: zkušenosti jednoho centra a přehled literatury. *Vnitř Lék* 2018; 62(4): 287–298.

9. Moore DF, Preti A, Tran SM et al. Prognostic implications following an indeterminate nondiagnostic workup of lymphoma. *Blood* 1996; 88(10): 906.
10. Mehra M, Cossrow N, Stellhorn RA et al. Use of Claims Database to Characterize and Estimate the incidence of Castleman's Disease. *Blood* 2012; 120(21): 4253. doi: 10.1182/blood.V120.21.4253.4253.
11. Haap M, Wiefels J, Horger M et al. Clinical, laboratory and imaging findings in Castleman's disease – the subtype decides. *Blood Rev* 2018; 32(3): 225–234. doi: 10.1016/j.blre.2017.11.005.
12. Zhao S, Wan Y, Huang Z et al. Imaging and clinical features of Castleman disease. *Cancer Imaging* 2019; 19(1): 53. doi: 10.1186/s40644-019-0238-0.
13. Meador TL, McLarney JK. CT features of Castleman disease of the abdomen and pelvis. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(1): 115–118. doi: 10.2214/ajr.175.1.1750115.
14. Ko SF, Hsieh MJ, Ng SH, Lin JW et al. Imaging spectrum of Castleman's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182(3): 769–775. doi: 10.2214/ajr.182.3.1820769
15. Lee ES, Paeng JC, Park CM et al. Metabolic characteristics of Castleman disease on 18F-FDG PET in relation to clinical implication. *Clin Nucl Med* 2013; 38(5): 339–342. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182816730
16. Madan R, Chen JH, Trotman-Dickenson B et al. The spectrum of Castleman's disease: Mimics, radiologic pathologic correlation and role of imaging in patient management. *Eur J Radiol* 2012; 81(1): 123–131. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.06.018
17. Barker R, Kazmi F, Stebbing J et al. FDG-PET/CT imaging in the management of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(4): 648–652. doi: 10.1007/s00259-008-0998-4
18. Han EJ, Jung SE, Park G et al. FDG PET/CT findings of Castleman disease assessed by histologic subtypes and compared with laboratory findings. *Diagnostics* 2020; 10(12): 998. doi: 10.3390/diagnostics10120998
19. Halac M, Ergul N, Sager S et al. PET/CT findings in a multicentric form of Castleman's disease. *Hell J Nucl Med* 2007; 10(3): 172–174.
20. Bertagna F, Biasotto G, Rodella R et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings in a patient with human immunodeficiency virus-associated Castleman's disease and Kaposi sarcoma, disorders associated with human herpes virus 8 infection. *Jpn J Radiol* 2010; 28(3): 231–234. doi: 10.1007/s11604-009-0404-6.
21. Enomoto K, Nakamichi I, Hamada K et al. Unicentric and multicentric Castleman's disease. *Br J Radiol* 2007; 80(949): e24–e26. doi: 10.1259/bjr/93847196.

Říká se tomu multicentrická
Castlemanova choroba*.
Musel jsem si to také vyhledat.

*Negativní na virus lidské imunodeficiency (HIV) a negativní na lidský herpesvirus-8 (HHV-8).

Je to o **informovanosti**

Jde o přesnou **diagnózu**

Jde o cílenou **léčbu**

Ted' už vím

SYLVANT® je indikován k léčbě dospělých pacientů s multicentrickou Castlemanovou chorobou (MCD), kteří jsou negativní na virus lidské imunodeficiency (HIV) a lidský herpesvirus 8 (HHV-8).¹

Reference: 1. SPC SYLVANT® (duben 2019), www.sukl.cz



EUSAPharma

sylvant[®]
siltuximab

CZ-SIL-2100001 - datum přípravy: duben 2021
Zkrácenou informaci o přípravku najdete na další straně.



Zkrácená informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Název přípravku: SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, SYLVANT 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** SYLVANT 100 mg je ve formě siltuximabum prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v množství 100 mg. Po rekonstituci roztok obsahuje siltuximabum 20 mg/ml. SYLVANT 400 mg je ve formě siltuximabum prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v množství 400 mg. Po rekonstituci roztok obsahuje siltuximabum 20 mg/ml. Siltuximab je chimérická (lidská/myší) monoklonální protilátka obsahující imunoglobulin G1 κ produkovaný v buněčné linii z ovariálních buněk křečička čínskeho pomocí rekombinantní DNA technologie. **Léková forma:** Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Přípravek je lyofilizovaný bílý prášek. **Terapeutické indikace:** Léčba dospělých pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy choroby, kteří jsou negativní na HIV virus a na lidský herpesvirus-8. **Dávkování a způsob podání:** Tento léčivý přípravek má být podáván kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem a pod náležitým lékařským dohledem. **Dávkování:** Doporučená dávka je 11 mg/kg siltuximabu podávaná formou intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 3 týdny až do selhání léčby. Během prvních 12 měsíců je třeba před každou dávkou přípravku SYLVANT a následně každý třetí dávkovací cyklus provést hematologické laboratorní testy. Před podáním infuze má předepisující lékař zvážit odložení léčby, pokud nejsou výsledky dostačující (počet neutrofilů, počet krevních destiček, hladina hemoglobinu). Snižování dávky se nedoporučuje. Léčbu přípravkem SYLVANT je třeba přerušit, pokud má pacient závažnou infekci nebo jakoukoliv závažnou nehematologickou toxicitu, a lze ji obnovit ve stejné dávce po odeznění infekce nebo nehematologické toxicity. Pokud se u pacienta vyskytne závažná reakce související s infuzí, anafylaxe, závažná alergická reakce nebo syndrom z uvolnění cytokinů související s infuzí, je třeba léčbu přípravkem SYLVANT ukončit. Pokud dojde k opoždění aplikace o více než 2 dávky v důsledku toxicity související s léčbou v průběhu prvních 48 týdnů, má být zváženo vysazení léčivého přípravku. **Způsob podání:** Siltuximab se podává formou intravenózní infuze. Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. **Kontraindikace:** Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Sledovatelnost: Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být pečlivě zaznamenány název přípravku a číslo šarže podaného přípravku. **Souběžně se vyskytující aktivní závažné infekce:** Před podáním přípravku SYLVANT je třeba vyléčit všechny infekce, včetně lokalizovaných infekcí. Přípravek SYLVANT může maskovat známky a příznaky akutního zánětu, včetně potlačení horečky a reaktantů akutní fáze, jako je C-reaktivní protein. Předepisující lékaři proto mají pečlivě sledovat pacienty, kterým byla podána léčba, aby mohli odhalit případné závažné infekce. **Očkování:** Živé oslabené vakcíny nemají být podávány souběžně nebo v průběhu 4 týdnů před zahájením léčby přípravkem SYLVANT. **Lipidové parametry:** U pacientů léčených přípravkem SYLVANT bylo pozorováno zvýšení hladin triacylglycerolů a cholesterolu. Pacienti mají být léčeni v souladu s aktuálními klinickými postupy pro léčbu hyperlipidemie. **Reakce související s infuzí a hypersenzitivita:** Mírné až středně závažné infuzní reakce během intravenózní infuze přípravku SYLVANT lze zmírnit zpomalením nebo zastavením infuze. Po odeznění reakce lze zvážit opětovné zahájení infuze při nižší rychlosti a terapeutické podání antihistaminik, paracetamolu a kortikosteroidů. U pacientů, kteří netolerují infuzi ani po těchto intervencích, je třeba léčbu přípravkem SYLVANT ukončit. Léčbu přípravkem SYLVANT je dále třeba ukončit u pacientů, u nichž se v průběhu infuze nebo po jejím absolvování vyskytne závažná hypersenzitivní reakce související s infuzí. K léčbě případné anafylaxe musí být k dispozici odpovídající personál a léčivé přípravky. **Gastrointestinální perforace:** Používejte s opatrností u pacientů, kteří mohou mít zvýšené riziko gastrointestinální perforace. Zajistěte okamžité vyšetření pacientů s příznaky, které mohou být spojeny s gastrointestinální perforací nebo ji naznačovat. **Jaterní poškození:** V klinických studiích bylo po léčbě přípravkem SYLVANT hlášeno zvýšení jaterních aminotransferáz nebo jiných funkčních jaterních testů, jako je bilirubin. Pacienti léčení přípravkem SYLVANT se známou poruchou funkce jater a pacienti se zvýšenými hladinami aminotransferáz nebo bilirubinu mají být sledováni. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. V neklinických studiích bylo zjištěno, že interleukin 6 (IL-6) snižuje aktivitu CYP450. Navázání siltuximabu na bioaktivní IL-6 může vést ke zvýšení metabolismu substrátů CYP450. Podávání siltuximabu se substráty CYP450, které mají úzký terapeutický index, může změnit terapeutické účinky a toxicitu těchto léčivých přípravků. Při zahájení nebo ukončení léčby siltuximabem u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které patří mezi substráty CYP450 a mají úzký terapeutický index, se doporučuje monitorování účinku nebo koncentrace léčivého přípravku. Dávkování souběžně podávaných léčivých přípravků je třeba upravit podle potřeby. Účinek siltuximabu na enzymatickou aktivitu CYP450 může přetrvávat několik týdnů po ukončení léčby. Předepisující lékaři by rovněž měli dbát zvýšené opatrnosti, pokud je siltuximab podáván souběžně se substráty CYP3A4, u nichž by byl pokles účinnosti nežádoucí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání siltuximabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Siltuximab se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Není známo, zda se siltuximab vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Účinky siltuximabu na fertilitu u lidí nebyly hodnoceny. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Siltuximab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté ($\geq 1/10$):** infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, neutropenie, trombocytopenie, hypertriacylglycerolemie, hyperurikemie, orofaryngeální bolest, závrať, bolest hlavy, hypertenze, gastrointestinální poruchy, vyrážka, svědění, atalgie, bolest končetin, porucha funkce ledvin, edém, zvýšení tělesné hmotnosti. **Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$):** anafylaktická reakce, hypercholesterolemie. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po rekonstituci a naředění byla před použitím chemická a fyzikální stabilita prokázána po dobu až 8 hodin při pokojové teplotě. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Druh obalu a obsah balení:** SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 8 ml injekční lahvička ze skla typu 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhávacím krytem obsahující 100 mg siltuximabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička. SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 30 ml injekční lahvička ze skla typu 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhávacím krytem obsahující 400 mg siltuximabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** EUSA Pharma (Netherlands) B.V., Johannes Vermeerplein 11, 1071 DV, Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/928/001, EU/1/14/928/002. **Datum první registrace:** 22. května 2014. **Datum posledního prodloužení registrace:** 2. dubna 2019. **Datum revize textu:** 09/2019. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování léčivého přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku.



Posuzování zdravotního stavu pro účely dávek a služeb sociálního zabezpečení u osob s karcinomem plic a ekonomický dopad tohoto onemocnění na sociální zabezpečení v České republice

Assessment of health status for the purposes of benefits and social security services for people with lung cancer and the economic impact of this disease on social security in the Czech Republic

Bosák M.¹, Másilková M.², Kahoun V.¹

¹ Ústav humanitních studií v pomáhajících profesích, Zdravotně sociální fakulta, JU v Českých Budějovicích

² Ústav radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva, Zdravotně sociální fakulta, JU v Českých Budějovicích

Souhrn

Východiska: Příspěvek se zabývá dočasnou pracovní neschopností a nově vzniklou invaliditou 1., 2. nebo 3. stupně u osob s diagnózou karcinomu plic (dg. C34). Cílem této studie bylo popsat ekonomické dopady prostředků vynakládaných z rozpočtu ČR prostřednictvím České správy sociálního zabezpečení na dočasné pracovní neschopnosti a na nově vzniklé invalidní důchody v důsledku daného onemocnění. Pro větší úplnost dopadů na rozpočet ČR jsme uvedli i přehled žádostí o příspěvek na péči a přehled žádostí pro účely přiznání průkazu osoby zdravotně postižené. **Materiál a metody:** Východiskem pro hodnocení byla data poskytnutá Českou správou sociálního zabezpečení. Základní výzkumný soubor tvořily osoby s dg. C34, které žádaly o invalidní důchod v letech 2016–2019, a to pro invaliditu 1., 2. a 3. stupně. U invalidity a dočasné pracovní neschopnosti se tedy jedná o soubor osob v produktivním věku. Za pomoci kvantitativního šetření s využitím obsahové analýzy textu jsme provedli vyhodnocení dat. **Výsledek:** Zjistili jsme, že i přesto, že počet osob žádajících o invalidní důchod pro dg. C34 nepatrně klesá, výdaje v souvislosti vyplácením těchto důchodů jsou vysoké. V roce 2016 tvořilo výzkumný soubor 612 osob, v roce 2017 631 osob, v roce 2018 576 osob a v roce 2019 543 osob. **Závěr:** Onemocnění spojené s karcinomem plic se vyznačuje nejen vysokou mortalitou, ale patří také mezi velmi časté příčiny dočasných pracovních neschopností a nově vzniklých invalidit. Tato skutečnost se tudíž významnou měrou podílí na ekonomických nákladech ČR.

Klíčová slova

invalidní důchod – karcinom plic – příspěvek na péči – posudková činnost – dočasná pracovní neschopnost – průkaz OZP (osoba zdravotně postižená)

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. Monika Másilková
Ústav radiologie, toxikologie
a ochrany obyvatelstva
Zdravotně sociální fakulta
JU v Českých Budějovicích
J. Boreckého 27
370 11 České Budějovice
e-mail: masilm01@zsf.jcu.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 10. 2020
Přijato/Accepted: 20. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021130

Summary

Background: The paper deals with temporary incapacity for work and newly created first, second or third degree disability in people diagnosed with lung cancer (dg. C34). The aim of this study was to describe the economic impacts on the budget in the Czech Republic, spent through the Czech Social Security Administration on temporary incapacity for work and newly created disability pensions due to the disease. For greater completeness of the impact on the budget of the Czech Republic, we have also provided an overview of applications for care allowance and applications for the purpose of granting a disability card. **Material and methods:** The starting point for the evaluation was the data provided by the Czech Social Security Administration. The basic research group consisted of people with dg. C34, who applied for an invalidity pension in 2016–2019, due to first, second and third degree invalidities. The disability and temporary incapacity for work is therefore related to a group of people at working age. With the help of quantitative research using content analysis of the text, we performed data evaluation. **Results:** We found that even though the number of people applying for a disability pension for dg. C34 is declining slightly, the expenditure on these pensions is still high. In the years 2016, 2017, 2018 and 2019, the research groups consisted of 612, 631, 576 and 543 people, respectively. **Conclusion:** The disease associated with lung cancer is not only characterized by high mortality, but is also one of the very common causes of temporary incapacity for work and new disabilities. This fact therefore contributes significantly to the economic costs of the Czech Republic.

Key words

disability pension – lung cancer – care allowance – assessment activity – temporary incapacity for work – OZP card (disabled person)

Úvod

Přes diagnostický a léčebný pokrok u karcinomu plic zůstává míra prevalence a úmrtnosti v Evropě vyšší, než je celosvětový průměr, a 5leté přežití je u mužů pouze 11,2 % a u žen 13,9 % [1]. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR shromažďuje, kromě jiného, i data o počtu nových případů se zhoubným nádorem průdušnice a s dg. C34. Z jejich statistiky, která je dostupná do roku 2017, vyplývá, že v roce 2017 bylo s tímto onemocněním nově diagnostikováno 4 243 mužů a 2 350 žen, v roce 2016 4 478 mužů a 2 304 žen a v roce 2015 pak 4 269 mužů a 2 215 žen [2]. Podle statistik tak byli těmito diagnózami mnohem více zasaženi muži, přičemž tento trend má stoupající tendenci i co se týče celkového počtu nově diagnostikovaných.

Obecně mohou nádory plic napadat jakékoliv plicní struktury, nejčastěji však postihují průdušky. Bronchogenní karcinom představuje jeden z nejčastějších typů nádorů. Bronchogenní karcinomy se dělí do dvou skupin se zřetelně odlišným chováním, a to na malobuněčné a nemalobuněčné nádory [3]. Toto základní rozdělení má velký význam pro prognózu onemocnění a způsob jeho léčby. Zatímco u malobuněčného karcinomu se jedná o agresivní maligní onemocnění s rychlou progresí, v době diagnózy již o systémové onemocnění a medián přežití u neléčeného karcinomu tohoto typu je 2–4 měsíce, nemalobuněčný karcinom je oproti němu méně agresivní [4].

Hlavní příčinou karcinomu plic je kouření, přičemž u žádného jiného onemocnění nebyla statisticky prokázána tak silná příčinná závislost mezi vyvolávající noxou a vznikem onemocnění. Dané konstatování se shoduje i s výzkumem, ze kterého vyplývá, že v Evropě a Severní Americe je kouření příčinou 87 % všech případů plicního karcinomu, a to z 90 % u mužů a ze 79 % u žen [5]. I přes skutečnost, že byla prokázána přímá souvislost mezi kouřením a karcinodem plic (uvádí se, že karcinom plic způsobuje kouření 20 cigaret denně po dobu 20 let nebo 40 cigaret denně po dobu 10 let), existuje značný počet pacientů nekuřáků, u kterých byl karcinom plic diagnostikován. K rizikovým faktorům vzniku karcinomu plic tedy patří také pasivní kouření nebo vliv škodlivého životního či pracovního prostředí [6].

Všeobecně se odhaduje, že až 15 % případů karcinomu plic je způsobeno expozicí v nepříznivém pracovním prostředí. K první zvýšené četnosti karcinomu plic dochází po 5 letech od začátku expozice a maximální incidence je po 22 letech [7]. Současné znalosti o iniciaci, podpoře a regulaci onkogenů umožňují tvrdit, že větší část zhoubných nádorových onemocnění má zevní příčinu a je možné, alespoň částečně, jim předcházet [8]. Mezi nejčastější faktory vyvolávající rakovinu plic se zřetelem na pracovní prostředí patří ionizující záření (ohrožení jsou zejména rentgenologové a pracovníci uranového prů-

myslu); azbest (riziko azbestu vzniká při těžbě, výrobě, používání a odstraňování materiálů obsahujících azbest); polycyklické aromatické uhlovodíky (nejdůkladněji objasněna je souvislost mezi vznikem karcinomu plic a expozicí dělníků u koksovacích pecí) [9].

Plicní nemoci z povolání vznikají pracovními činnostmi spojenými s významným rizikem poškození lidského zdraví, a je proto nutné udělat opatření, která snižují nepříznivé zdravotní následky rizikových pracovních činností, například formou závodní preventivní péče či závodních preventivních prohlídek [10,11]. Základním preventivním opatřením plicních nemocí je však zcela nepochybně snižování koncentrace prachu v ovzduší pracovišť a zkracování doby expozice pracovníků zhoubným vlivům prostředí.

U pacientů s dg. C34, která je diagnostikována v pozdějším stadiu, dochází v krátkém časovém úseku k vysoké mortalitě, přesto tato diagnóza hraje významnou roli i v oblasti dočasné pracovní neschopnosti (DPN) – v roce 2019 s ní bylo prostonáno celkem 102 244 dnů.

Podstatným důvodem, proč se rovněž zamýšlet nad vysokým výskytem dg. C34, a tím i velkých ekonomických nákladů státu spočívajících ve vyplácení dávek souvisejících nejen s uznáním invaliditou a následně přiznaným invalidním důchodem, ale také vyplácení nemocenského z důvodu DPN, je i skutečnost související s možnou pre-

vencí. Při výpočtu odhadnutých finančních nákladů vyplácených z důvodu DPN pro námi sledovanou diagnózu jsme vycházeli z průměrné denní výše nemocenského vypláceného v jednotlivých letech, přičemž v roce 2016 činila 357 Kč, v roce 2017 byla 382 Kč, v roce 2018 šlo o 468 Kč a v roce 2019 pak 506 Kč [12–15]. U výpočtu uvádíme i částku přepočtenou z korun na eura. Při přepočtu vycházíme z aktuálního kurzovního lístku České národní banky v den přepočtu, tedy 13. 2. 2020, kdy 1 € = 24,875 Kč. U této částky je potřeba zohlednit i náhradu mzdy od zaměstnavatele. První 3 pracovní dny DPN zaměstnanec nepobíral žádnou dávku, do 14. dne DPN má zaměstnanec nárok na náhradu mzdy, jež mu vyplácí zaměstnavatel, a až od 15. dne DPN se vyplácí nemocenské [16]. Toto se ovšem změnilo k 1. 7. 2019 předpisem č. 164/2019 Sb., kterým byl upraven zákon č. 187/2006 Sb., o nemocenském pojištění. Ten zrušil karenční dobu a opětovně zavedl proplácení i prvních 3 dnů nemoci [17]. Nepříznivý vliv zjištěné diagnózy karcinomu plic je třeba vnímat širěji než jen v kontextu DPN a invalidity, neboť má hlubší dopad na život nemocných osob (vlivem fyzických potíží je narušena i jejich psychická pohoda), má též dopad na jejich rodinný, sociální i pracovní život, a promítá se tak do oblasti zaměstnanosti, veřejných výdajů v oblasti zdravotnictví i sociálního zabezpečení.

Odborné servisní služby pro rozhodovací útvary nejen České správy sociálního zabezpečení (ČSSZ) poskytuje dlouhodobě Lékařská posudková služba (LPS), která je významnou součástí výkonné složky ČSSZ a Ministerstva práce a sociálních věcí (MPSV). Prostřednictvím posudkových lékařů se zajišťuje, kromě jiného, i vypracovávání posudků o zdravotním stavu, které jsou nezbytným podkladem pro rozhodování o dávkách v oblasti sociálního zabezpečení. Mezi nejčastější důvody posouzení zdravotního stavu LPS patří právě novotvary.

I přes veškerou snahu lékařů v oblasti léčebně-preventivní péče a přes nastavené preventivní programy nastávají situace, kdy dochází k onemocnění s dg. C34 a kromě toho, že se pacient podrobí

Tab. 1. Rozdělení osob s diagnózou karcinomu plic posuzovaných pro účely invalidity dle věkových skupin v letech 2016–2019.

Věková skupina	Rok				Celkem
	2016	2017	2018	2019	
16–20 let	1	0	0	2	3
21–25 let	3	1	0	2	6
26–30 let	2	4	4	0	10
31–35 let	4	2	3	5	14
36–40 let	13	21	17	12	63
41–45 let	25	26	30	21	102
46–50 let	52	60	69	58	239
51–55 let	150	143	119	125	537
56–60 let	273	260	224	205	962
61–65 let	89	111	109	112	421
> 65 let	0	3	1	1	5
Celkem za rok	612	631	576	543	

léčbě, je následně posuzován posudkovým lékařem pro dávky sociálního zabezpečení. V posudkové činnosti sociálního zabezpečení je prvním úkolem stanovit, zda zdravotní stav je, nebo není dlouhodobě nepříznivým. Dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav je pro účely invalidity definován jako zdravotní stav, který omezuje tělesné, smyslové a duševní schopnosti člověka významné pro jeho pracovní schopnost a který trvá > 1 rok nebo lze podle poznatků lékařské vědy předpokládat, že bude trvat > 1 rok [18]. Nepříznivost zdravotního stavu se musí projevat podstatným snížením či absencí fyzických, duševních nebo smyslových schopností nezbytných pro práci/výdělečnou činnost, tzn. nepříznivým funkčním dopadem na pracovní potenciál [19].

Metodika a charakteristika souboru

Cílem příspěvku je zmapovat četnost výskytu karcinomu plic v posledních 4 letech, a to z pohledu LPS ČSSZ, konkrétně v oblasti dočasné pracovní neschopnosti, invalidity, příspěvku na péči, průkazu OZP a příspěvku na zvláštní pomůcku pro osobu s těžkou vadou nosného nebo pohybového ústrojí. Dalším cílem je vyčíslit ekonomické ná-

klady u daného onemocnění v souvislosti s DPN a také v souvislosti s uznanou invaliditou a přiznanými invalidními důchody. Východiskem pro hodnocení byla data poskytnutá ČSSZ, která jsou shromážděna centrálně ze všech krajů ČR, tudíž jsou komplexní a reprezentativní. Při výběru dat z databáze ČSSZ jsme stanovili následující kritéria: dané osobě byl diagnostikován zhoubný novotvar bronchu a plíce a zároveň požádala o invalidní důchod. Výzkum je realizován za pomoci kvantitativního šetření s využitím obsahové analýzy textu. Kvantitativní výzkum je vhodný při zkoumání velkých skupin, a umožňuje tak snadné zobecnění výsledků na celou populaci [20]. Obsahová analýza zastupuje standardní metodu výzkumu zaměřenou na vyhodnocení a interpretaci obsahu textů. Byla spolehlivě aplikována v bezpočtu výzkumů, které se soustředily na různé typy a formy textů a prokázala při nich vysokou funkčnost [21].

Výzkumný soubor tvořily všechny osoby s dg. C34, které žádaly o invalidní důchod v roce 2019. Pro srovnání jsme použili roky 2016, 2017 a 2018. V roce 2016 tvořilo výzkumný soubor 612 osob, v roce 2017 631 osob, v roce 2018 576 osob a v roce 2019 543 osob.

Tab. 2. Rozdělení osob s diagnózou karcinomu plic posuzovaných pro účely příspěvku na péči dle věkových skupin v letech 2016–2019.

Věková skupina	Rok				Celkem
	2016	2017	2018	2019	
0–5 let	1	1	0	0	2
6–10 let	0	0	0	2	2
11–15 let	1	0	1	1	3
16–20 let	1	0	1	2	4
21–25 let	0	1	2	0	3
26–30 let	0	0	2	0	2
31–35 let	1	1	2	1	5
36–40 let	5	7	11	4	27
41–45 let	7	8	16	8	39
46–50 let	32	22	27	28	109
51–55 let	45	52	60	65	222
56–60 let	109	115	114	93	431
61–65 let	199	222	263	229	913
66–70 let	293	306	333	369	1 301
71–75 let	252	286	392	387	1 317
76–80 let	194	193	217	271	875
81–85 let	122	135	149	175	581
86–90 let	43	56	70	82	251
91–95 let	10	17	17	10	54
96–100 let	0	0	2	0	2
Celkem za rok	1 299	1 404	1 644	1 709	

Tab. 3. Rozdělení osob s diagnózou karcinomu plic posuzovaných pro účely průkazu osoby se zdravotním postižením dle věkových skupin v letech 2016–2019.

Věková skupina	Rok				Celkem
	2016	2017	2018	2019	
0–5 let	1	1	0	0	2
6–10 let	0	0	0	2	2
11–15 let	0	0	0	1	1
16–20 let	1	0	0	0	1
21–25 let	0	1	1	0	2
26–30 let	0	0	1	0	1
31–35 let	2	1	2	0	5
36–40 let	2	3	13	3	21
41–45 let	9	11	12	6	38
46–50 let	22	18	29	18	87
51–55 let	38	49	48	50	185
56–60 let	101	112	90	82	385
61–65 let	130	119	136	131	516
66–70 let	133	130	148	140	551
71–75 let	96	112	133	132	473
76–80 let	64	50	48	70	232
81–85 let	23	32	43	35	133
86–90 let	7	12	17	11	47
91–95 let	1	0	3	1	5
> 100 let	0	0	0	1	1
Celkem za rok	615	634	695	671	

Z výzkumného souboru byly vyřazeny osoby, u nichž bylo řízení o uznání invalidity přerušeno, nebo vzaly žádost zpět. Sběr výzkumných dat byl realizován v období září 2019 až leden 2020. Získané údaje byly zpracovány v programu Microsoft Office a analyzovány v programu SPSS 16.0.

Výsledky

Všechny posuzované osoby s dg. C34 byly v době posouzení zdravotního stavu rozděleny do věkových skupin s rozmezím 5 let. Rozdělení věkových skupin jsme provedli u tří nejčastěji posuzovaných oblastí, a to pro účely invalidity, pro účely průkazu OZP a pro účely příspěvku na péči (PnP).

V roce 2019, stejně tak jako v ostatních sledovaných letech, bylo pro účely

invalidity posuzováno s dg. C34 absolutně nejvíce osob ve věkové skupině 56–60 let (tab. 1).

V případě posuzování zdravotního stavu pro účely PnP můžeme konstatovat, že největší počet posuzovaných osob byl ve věkové kategorii 61–80 let, a to ve všech 4 sledovaných letech (tab. 2).

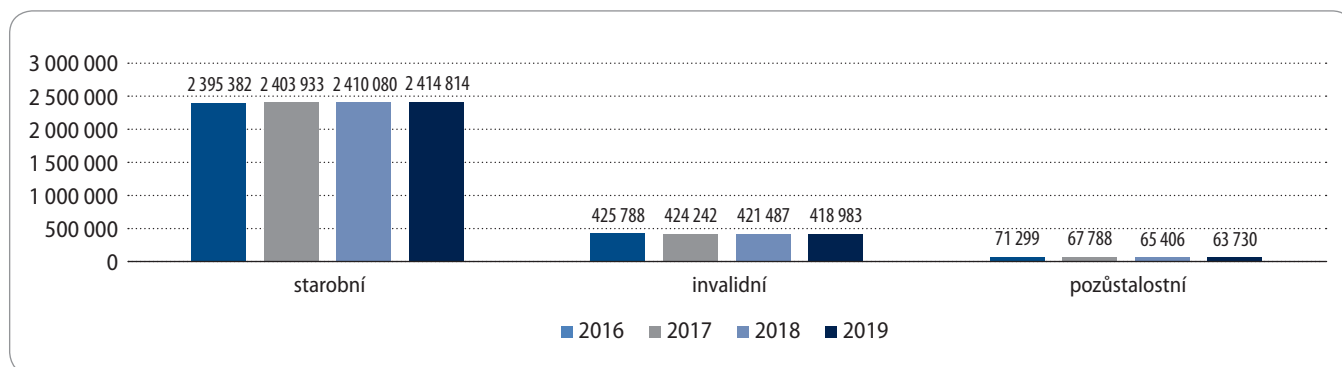
V případě posuzování zdravotního stavu pro účely OZP je věkové rozložení posuzovaných osob dlouhodobě taktéž obdobné. Nejvíce posuzovaných osob se pro dané účely pohybuje ve věkovém rozmezí 61–75 let (tab. 3).

Invalidní důchody tvoří významnou část celkového počtu vyplácených důchodů v ČR (graf 1), v roce 2016 to bylo 14,72 %, v roce 2017 14,65 %, v roce 2018 14,55 % a v roce 2019 14,46 %. Z cel-

kového počtu invalidních důchodů tvořily invalidní důchody (1., 2. a 3. stupně) pro osoby s dg. C34 v roce 2016 0,15 %, v roce 2017 0,15 %, v roce 2018 0,13 % a v roce 2019 0,13 %.

V roce 2019 byl zdravotní stav pro účely invalidity u dg. C34 posouzen u 543 osob, z nichž 12 osobám nebyl uznán žádný stupeň invalidity a naopak nejvyššímu počtu osob (466) byl uznán 3. stupeň invalidity, což je 85,82 % z celkového počtu posouzených osob (tab. 4). Pro porovnání počtu vývoje žádosti o uznání invalidity u dg. C34 uvádíme roky 2016, 2017 a 2018 (tab. 4).

Z tab. 4 je patrné, že v posledních 4 letech každoročně dochází k mírnému poklesu posuzovaných osob s dg. C34, stejně jako k poklesu počtu uznaných invalidit. Zatímco v roce 2016 bylo pro



Graf 1. Vývoj počtu důchodů v ČR v letech 2016–2019.

účely invalidity u dg. C34 posouzeno 612 osob, v roce 2019 to bylo 543 osob, což znamená, že počet posuzovaných osob poklesl o 11,28 %.

Vzhledem k tomu, že námi sledované osoby s uvedenou diagnózou jsou nezanedbatelnou součástí počtu posuzovaných invalidit i přiznaných invalidních důchodů v ČR, souvisí s tím i značné ekonomické náklady na výplatu invalidních důchodů.

Výčíslení odhadu nákladů na vyplácené invalidní důchody související s uznanými invaliditami v námi sledovaných letech se odvíjí od průměrné výše invalidního důchodu 1., 2. a 3. stupně v jednotlivých letech. V roce 2019 máme aktuální data k 30. 9. V tomto roce byla v 1. stupni průměrná měsíční výše invalidního důchodu 6 862 Kč (276 €), ve 2. stupni 7 928 Kč (318 €) a ve 3. stupni 11 909 Kč (479 €). V roce 2018 byla k 31. 12. v 1. stupni průměrná měsíční výše invalidního důchodu 6 207 Kč (250 €), ve 2. stupni 7 205 Kč (290 €) a ve 3. stupni 11 059 Kč (445 €); v roce 2017 byla k 31. 12. 2017 v 1. stupni průměrná měsíční výše invalidního důchodu 5 998 Kč (241 €), ve 2. stupni 6 922 Kč (278 €) a ve 3. stupni 10 655 Kč (428 €); v roce 2016 byla k 31. 12. 2016

v 1. stupni průměrná měsíční výše invalidního důchodu 5 883 Kč (237 €), ve 2. stupni 6 745 Kč (271 €) a ve 3. stupni 10 395 Kč (418 €) [23].

Pro výpočet jsme dále použili celkový počet uznaných invalidit dle jednotlivých stupňů v daném roce. Výpočet u invalidního důchodu 1. stupně v roce 2019 vypadal takto: 33 (počet uznaných invalidit 1. stupně u sledované diagnózy) × 6 862 (průměrná měsíční výše invalidního důchodu 1. stupně) × 12 (měsíců).

Na základě počtu posuzovaných osob s dg. C34 v roce 2019 pro účely invalidity činí hrubý odhad celkové částky roční výše nově přiznaných či potvr-

zených invalidních důchodů celkově 72 356 832 Kč (2 908 817 €), v roce 2018 to bylo 71 499 048 Kč (2 874 334 €), v roce 2017 činila celková částka 75 429 744 Kč (3 032 352 €) a v roce 2016 pak 70 948 584 Kč (2 852 204 €) (tab. 5). Odhad výše vyplácených nákladů na invalidní důchody v souvislosti se sledovanou diagnózou je třeba vnímat v kontextu poměru zjišťovacích/kontrolních prohlídek a žádostí o změnu stupně invalidního důchodu a samozřejmě také připustit, že ne všichni posuzovaní následně splnili podmínku potřebné doby pojištění.

Žádosti o posouzení invalidity v případě námi sledované diagnózy v na-

Tab. 4. Osoby posouzené pro účely invalidity v letech 2016–2019 u diagnózy karcinomu plic.

	Neuznáno	1. stupeň invalidity	2. stupeň invalidity	3. stupeň invalidity	Celkem posouzeno
2016	18	29	36	529	612
2017	10	39	40	542	631
2018	8	42	31	495	576
2019	12	33	32	466	543

Tab. 5. Hrubý odhad nákladů v souvislosti s výsledky posouzení pro účely invalidity v letech 2016–2019 u diagnózy karcinomu plic.

Rok	1. stupeň invalidity	2. stupeň invalidity	3. stupeň invalidity	Celkem
2016	2 047 284 (82 303 €)	2 913 840 (117 139 €)	65 987 460 (2 652 762 €)	70 948 584 (2 852 204 €)
2017	2 807 064 (112 847 €)	3 322 560 (133 570 €)	69 300 120 (2 785 934 €)	75 429 744 (3 032 352 €)
2018	3 128 328 (125 762 €)	2 680 260 (107 749 €)	65 690 460 (2 640 823 €)	71 499 048 (2 874 334 €)
2019	2 717 352 (109 240 €)	3 044 352 (122 386 €)	66 595 128 (2 677 191 €)	72 356 832 (2 908 817 €)

Tab. 6. Odhad finančních nákladů vyplacených na dočasné pracovní neschopnosti (DPN) u osob s diagnózou karcinomu plic v letech 2016–2019.

Rok	Celkem DPN	Prostonané dny	Průměrná délka ukončené DPN	Celkové náklady
2016	656	122 066	186	43 577 562 Kč (1 751 862 €)
2017	733	149 333	204	57 045 206 Kč (2 293 275 €)
2018	649	109 045	168	51 033 060 Kč (2 051 580 €)
2019	581	102 244	176	51 735 464 Kč (2 079 818 €)

prosté většině předchází DPN. Ekonomické náklady spojené s vyplácením DPN u dané diagnózy jsou rovněž vysoké. U dg. C34 bylo v roce 2016 prostonáno celkem 122 066 dnů a v roce 2019 102 244 dnů, přičemž během námi sledovaných 4 let došlo každoročně k mírnému poklesu počtu prostonaných dnů [24]. Při zohlednění průměrné výše denní dávky vyplacené za nemocenské v jednotlivých letech lze vypočítat hrubý odhad finančních nákladů na DPN sledovaných diagnóz. O hrubý odhad se jedná z toho důvodu, že nedisponujeme údaji o nákladech vyplacených zaměstnavateli za prvních 14 dnů (resp. 3 + 11 dnů) DPN. Přestože celkový počet prostonaných dnů u dg. C34 se za poslední 4 roky snižuje, hrubý odhad finančních nákladů na DPN se za poslední 2 roky mírně zvýšil, a to s ohledem na zvyšující se průměrnou denní výši nemocenského vypláčeného v jednotlivém roce (tab. 6).

Celkový vývoj odhadu finančních nákladů vyplacených na DPN v letech

2016–2019 u dg. C34 je zpracován v grafu 2.

Co se týká průkazu OZP, můžeme konstatovat, že naprostá většina osob s námi sledovanou diagnózou byla ve všech 4 letech posouzena i v důsledku žádosti o průkaz OZP. Počet posouzených osob s žádostí o průkaz OZP se pohyboval kolem 660, konkrétně v roce 2019 jich bylo 683, v roce 2018 724, v roce 2017 651 a v roce 2016 pak 630.

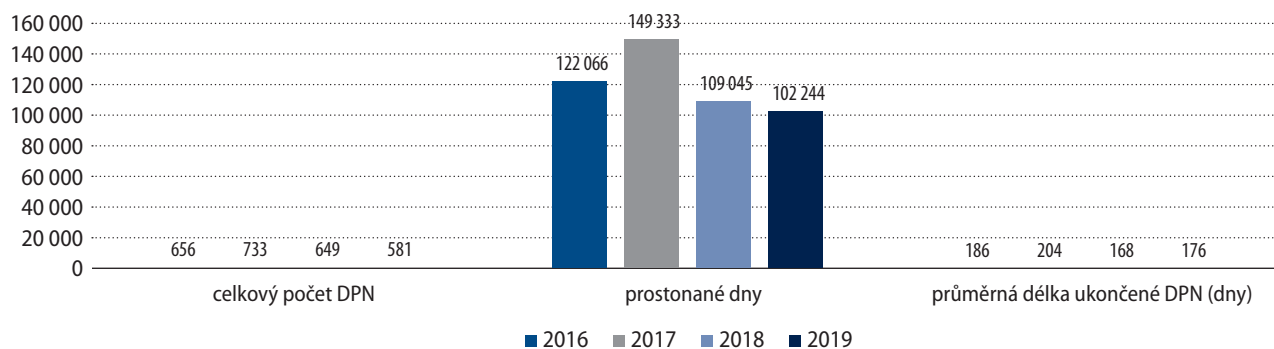
Diskuze

Bronchogenní karcinom a karcinom plic (dg. C34) je celosvětově onemocněním s vysokou incidencí a je také jednou z nejčastějších příčin úmrtí ze všech zhoubných nádorů [25]. Bronchogenní karcinom dělíme na dvě základní skupiny, na malobuněčný, který představuje asi 15 %, a nemalobuněčný, jenž představuje 85 % onemocnění ze všech nemocných s plicními nádory [26]. Z tohoto plyne, že osoby s dg. C34 se řadí mezi nejčastěji posuzované z důvodu

žádosti o invaliditu a následně jsou uznány invalidními, a to zejména pro invaliditu 3. stupně. Primární prevence tohoto onemocnění a péče o zdraví je na každém jedinci [27]. Karcinom plic je zcela nepochybně nejzávažnějším medicínským problémem spjatým s kouřením [28]. Bohužel, riziko karcinomu plic hrozí i nekuřákům, kteří jsou ve svém okolí vystaveni kouři z cigaret (pasivní kouření). Riziko karcinomu plic u pasivního kouření je o 30 % vyšší než u ostatních nekuřáků [29]. Ve většině případů je námi sledovaná diagnóza příčinou dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu odůvodňujícího uznání invalidity. Naprosto nejvíce uznaných invalidit u dg. C34 je ve 3. stupni, a to za celé naše sledované období 4 let. To znamená, že tyto osoby disponují buď velmi malým, nebo skoro žádným pracovním potenciálem, proto jsou zcela odkázány na finanční pomoc státu.

Jednou z možností, jak předcházet vzniku invalidity, je vyvarovat se příčinám, tj. pěstovat zdravý životní styl, upravit životosprávu a konkrétně u karcinomu plic nekouřit [30].

Z výsledků našeho sledování plyne, že i když počet osob, které o přiznání invalidity žádají, mírně klesá, neznamená to, že by bylo méně osob s tímto onemocněním. Karcinom plic má v mnoha případech velice rychlou progresi a mortalitu a mnohdy osoby s touto diagnózou o finanční pomoc od státu ani nestačí zažádat nebo onemocnění se týká osob starších 65 let, tj. jedná se o starobní důchodce, kteří se pro invaliditu neposuzují.



Graf 2. Vývoj odhadu finančních nákladů vyplacených v souvislosti s DPN u vybraných diagnóz v letech 2016–2019.
DPN – dočasná pracovní neschopnost

Náklady, které ČR ročně vynaloží v souvislosti s uznáním invalidit, jsou obrovské a nesouvisí jen s následně příznakou dávkou invalidního důchodu. Pojí se k ní další významné náklady důležité pro posouzení zdravotního stavu, včetně vyžádaných zdravotních výkonů nezbytných pro léčbu a vypracování posudku.

Dále musíme konstatovat, že námi vyčíslené náklady nejsou zcela jistě konečnými náklady. Další náklady vynaložené v souvislosti se sledovanou diagnózou souvisí zejména s držením průkazu osoby s těžkým postižením, osoby se zvláště těžkým postižením nebo osoby se zvláště těžkým postižením s průvodcem, a to např. v podobě slev na jízděném, vytvářením speciálních parkovišť, ale i vstupů na kulturní akce apod. V roce 2019 např. využilo 570 osob příspěvek na mobilitu ve výši 550 Kč (22 €) a dále pak lidé s touto diagnózou mohou požádat a následně čerpat příspěvek na péči, který se novelou zákona o sociálních službách v roce 2019 výrazně zvýšil ve vyšších stupních závislosti [31].

Ve všech ohledech souhlasíme s tím, že pro osoby s tímto onemocněním je finanční zajištění jednou ze zásadních potřeb další existence, neboť ho potřebují k zajištění a uspokojení základních životních potřeb. Na druhé straně však stojí dopad na hospodaření státu, ale též dopad v oblasti zaměstnanosti a dopad na úroveň společnosti obecně. Dle našeho názoru je důležité v dané oblasti hledat opatření nejen za účelem zastavení navyšování či, ještě lépe, snižování finančních nákladů státu. Považujeme za důležité nastavit systém prevence tak, aby motivoval lidi ke zdravému životnímu stylu, upozorňoval na škodlivost kouření, a připravit programy na odvykání či předcházení kouření. U vyšších věkových kategorií při preventivních prohlídkách klást důraz na včasný záchyt a dispenzarizaci pacientů s bronchogenním karcinomem.

Na základě naší studie můžeme konstatovat, že navzdory nespornému pokroku v oblasti současné moderní medicíny jsou výdaje v oblasti sociálního zabezpečení u námi sledované diagnózy

obrovské a při efektivnějším nastavení systému by mohly být využity lépe, např. v oblasti prevence a léčby.

Závěr

V předloženém článku se zabýváme otázkou vyčíslení nákladů u uznaných invalidit u dg. C34 v letech 2016–2019. Ve svém příspěvku poukazujeme na fakt, že částka představující odhadované náklady související s uznanými invaliditami u námi sledované diagnózy je za poslední čtyři roky stabilně extrémně vysoká, stejně jako odhadované náklady vyplacené v souvislosti s DPN. Řešením pro snížení těchto nákladů by mohlo být např. zavedení systému důsledné prevence. Tato problematika není v ČR v současnosti komplexně vyřešena.

Literatura

1. Bussell M, Lovell A. MA24.05 Lung cancer in Europe: strengthening policy responses one country at a time. *J Thor Oncol* 2019; 14(10): S347–S348. doi: 10.1016/j.jtho.2019.8.703.
2. ÚZIS. Novotvary. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat—narodni-zdravotni-registry—narodni-onkologicky-registr#publikace>.
3. Zatloukal P. Karcinom plic. *Med Pro Praxi* 2008; 5(1): 23–27.
4. Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L et al. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada 2014.
5. Simonato L, Agudo A, Ahrens W. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91(6): 876–887. doi: 10.1002/1097-0215 (200102)999:9999<aid-ijc1139>3.0.co;2-7.
6. Skříčková J, Kadlec B. Příznaky a rizika karcinomu plic. Česká aliance proti chronickým respiračním onemocněním. *Med Pro Praxi* 2014; 11(1): 30–33.
7. Pešek M et al. Bronchogenní karcinom. Praha: Galén 2002.
8. Bauer J. *Onkologie praktického lékaře*. 1. vyd. Praha: Anomal 1994.
9. Nakládal Z, Nakládalová M, Kollárová H et al. Rizikové faktory rakoviny plic v pracovním prostředí. *VZL* 2007; 76(5): 169–175.
10. Hrnčíř E, Kneidlová M. Závodní preventivní péče v nynějších podmínkách. Praha: Fortuna 1998.
11. Zákon č. 372/2011 Sb. Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách). [online]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-372>.
12. Ministerstvo práce a sociálních věcí. Informace o vyplacených dávkách v rezortu MPSV ČR v prosinci 2016; 2017. [online]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/web/cz/statistiky>.
13. Ministerstvo práce a sociálních věcí. Informace o vyplacených dávkách v rezortu MPSV ČR v prosinci 2017; 2018. [online]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/web/cz/statistiky>.
14. Ministerstvo práce a sociálních věcí. Informace o vyplacených dávkách v rezortu MPSV ČR v prosinci

2018; 2019. [online]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/web/cz/statistiky>.

15. Ministerstvo práce a sociálních věcí. Informace o vyplacených dávkách v rezortu MPSV ČR v prosinci 2019; 2020. [online]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/web/cz/statistiky>.

16. Česká správa sociálního zabezpečení. Sledování příčin dočasné pracovní neschopnosti. Interní materiál ČSSZ; 2017. [online]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/web/cz/statistiky>.

17. Zákon č. 164/2019 Sb., kterým se mění zákon č. 187/2006 Sb., o nemocenském pojištění, ve znění pozdějších předpisů, zákon č. 259/2017 Sb., kterým se mění zákon č. 589/1992 Sb., o pojistném na sociální zabezpečení a příspěvku na státní politiku zaměstnanosti, ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony, ve znění pozdějších předpisů, a některé další zákony. [online]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2019-164>.

18. Čeledová L, Čevela R, Bosák M. Posudková činnost v ordinaci praktického lékaře: manuál pro praxi v oblasti sociálního zabezpečení a zaměstnanosti. Praha: Grada Publishing 2015.

19. Zvoníková A, Čeledová L, Čevela R. *Základy posuzování invalidity*. Praha: Grada 2010.

20. Gavora P. Obsahová analýza v pedagogickom výskume: pohľad na jej súčasnú podobu. *Pedagogická Orientace* 2015; 25(3): 345–371. doi: 10.5817/PedOr2015-3-345.

21. Hendl J, Remr J. *Metody výzkumu a evaluace*. Praha: Portál 2017.

22. Česká správa sociálního zabezpečení. Přehled vyplácených důchodů – Statistická ročenka. ČSSZ; 2019. [online]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/web/cz/statistiky>.

23. Česká správa sociálního zabezpečení. Ekonomické a statistické ukazatele – přehled vybraných statistických ukazatelů z agend ČSSZ – důchodové pojištění za rok 2016–2019. ČSSZ; 2019. [online]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/web/cz/statistiky>.

24. Česká správa sociálního zabezpečení. Statistika DPN dle diagnóz za rok 2016–2019. ČSSZ; 2020. [online]. Dostupné z: <https://www.cssz.cz/web/cz/statistiky>.

25. Koubková L. Antiangiogenní léčba karcinomu plic. *Onkologie* 2018; 12(5): 231–234. doi: 10.36290/xon.2018.042.

26. Dušek L, Malúšková D, Mužík J et al. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v České republice. *Onkologická Revue* 2016; 3(8): 7–11.

27. Raudenská J, Javůrková A. *Lékařská psychologie ve zdravotnictví*. Praha: Grada 2011.

28. Lipfert FW, Wyzga RE. Longitudinal relationships between lung cancer mortality rates, smoking, and ambient air quality: a comprehensive review and analysis. *Crit Rev Toxicol* 2019; 49(9): 790–818. doi: 10.1080/10408444.2019.1700210.

29. Patel D, Patel H. A study to assess the effectiveness of health education programme on knowledge and attitude regarding prevention of lung cancer among selected people living near to industrial area in Mehsana district. *AJNER* 2020; 10(1): 25–27. doi: 10.5958/2349-2996.2020.00006.3.

30. Rowles JL, Erdman Jr JW. Carotenoids and their role in cancer prevention. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2020; 1865(11): 158613. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158613.

31. Zákon č. 47/2019 Sb., Zákon, kterým se mění zákon č. 108/2006 Sb., o sociálních službách, ve znění pozdějších předpisů. [online]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2019-47>.

Targeted therapy in Xp11 translocation renal cell carcinoma

Cielená liečba Xp11 translokačného renálneho karcinómu

Gomolčáková J.¹, Brezinová B.², Dubovan P.³, Jurišová S.¹, Rejleková K.¹, Chovanec M.¹, Mardiak J.¹, Mego M.¹

¹ 2nd Department of Oncology, Comenius University, Faculty of Medicine, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

² Department of Oncology, Trebisov Hospital, World of Health, Trebisov, Slovak Republic

³ Department of Surgical Oncology, Slovak Medical University and National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Background: Translocation renal cell carcinoma (TRCC) is a rare form of RCC affecting mostly children and young adults with the occurrence of only 1–5% of all renal cell carcinomas. These carcinomas are associated with different translocations on a short arm of chromosome X in the region 11.2, which results in genetic modification of the p arm containing the transcription factor E3 gene. **Methods:** Herein we report a case of a patient who was diagnosed with TRCC with *c-Met* overexpression and was treated with multiple targeted therapy agents and immunotherapy. **Case:** A 28-year old woman without a significant past medical history underwent left sided total nephrectomy for TRCC. Seven months later, she developed systemic relapse and was treated with multiple lines of targeted therapy including sunitinib, everolimus, sorafenib, crizotinib, and pazopanib as well as with anti-PD-L1 antibody nivolumab, with stable disease as a best response. The most pronounced disease stabilization was achieved with sorafenib, which lasted 18 months. The patient died 81 months after initial diagnosis and 74 months from the diagnosis of metastatic disease. **Conclusion:** Improved survival observed in our patient could be related to the effectivity of tyrosine-kinase inhibitors, but not m-TOR inhibitors, even though disease stabilisation was observed as a best response. Identification of new treatment targets are warranted in this rare disease.

Key words

translocation renal cell carcinoma – Xp11.2 translocation – c-Met – immunotherapy – targeted therapy – crizotinib – sorafenib

Súhrn

Východiská: Translokačný renálny karcinóm (TRCC) je raritná forma RCC postihujúca predovšetkým deti a mladých dospelých s výskytom 1–5 % všetkých karcinómov obličky. Tieto karcinómy sú asociované s translokáciami na krátkom ramene chromozómu X v regióne 11.2, ktoré vyúsťia do genetickej zmeny p ramienka obsahujúceho gén pre transkripčný faktor E3. **Metodika:** V tejto práci prezentujeme kazuistiku pacientky s diagnózou translokačného renálneho karcinómu so zvýšenou expresiou génu *c-Met*, ktorá bola liečená viacerými líniami cielenej liečby a imunoterapie. **Kazuistika:** Dvadsaťosem-ročná žena bez významného predchodca podstúpila ľavostrannú nefrektómiu pre TRCC. O 7 mesiacov sa u nej vyvinula systémová recidíva ochorenia, pre ktorú bola následne liečená viacerými líniami cielenej liečby vrátane sunitinibu, everolimusu, sorafenibu, crizotinibu, pazopanibu a tiež PD-L1 protilátkou nivolumabom, pričom pri tejto terapii bolo u pacientky možné pozorovať terapeutickú odpoveď maximálne vo forme stabilizácie ochorenia. Najdlhšiu stabilizáciu ochorenia pacientka dosiahla pri liečbe sorafenibom; táto stabilizácia trvala 18 mesiacov. Pacientka zomrela 81 mesiacov od stanovenia diagnózy a 74 mesiacov od diagnostikovania metastatického ochorenia. **Záver:** Zlepšené prežívanie pozorované u našej pacientky môže súvisieť s efektívnosťou podávaných tyrozín-kinázových inhibítorov, avšak nie m-TOR inhibítora, i keď najlepšou odpoveďou na podávanú liečbu bola stabilizácia ochorenia. Pri tomto ochorení je potrebná identifikácia nových cieľov liečby.

Kľúčové slová

translokačný renálny karcinóm – Xp11.2 translokácia – c-Met – imunoterapia – cielená liečba – crizotinib – sorafenib

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.



Prof. Michal Mego, MD, PhD

2nd Department of Oncology
Comenius University,
Faculty of Medicine
National Cancer Institute
Klenová 1,
833 10 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: misomego@gmail.com

Submitted/Obdržané: 5. 12. 2020

Accepted/Prijaté: 1. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021137

Introduction

Translocation renal cell carcinoma (TRCC) is a rare form of renal cell carcinoma (RCC) believed to be indolent and affecting mostly children and young adults [1]. It represents 1–5 % of all renal cell carcinomas most predominantly in women thanks to higher incidence of translocations on two X chromosomes [2]. TRCC is characterized by translocation that affects a short arm of the chromosome X in the region 11.2 resulting in the fusion of the transcription factor for immunoglobulin heavy-chain enhancer 3 gene (*TFE3*) with at least six other partners. The most prevalent translocations are t (X;17) (p11.2; q25), t (X;1) (p11.2, p34) and t (X;1) (p11.2;p34) and t(X;1)(p11.2;q21), resulting in the fusion of the *TFE3* gene and the alveolar soft part sarcoma chromosome region, candidate 1 gene (*ASPL*), splicing factor proline and glutamine rich gene (*PSF*) or proline rich mitotic checkpoint control factor gene (*PRCC*) [3].

Histologically, TRCC shows a papillary structure formed by large polygonal cell with clear and eosinophilic cytoplasm resembling clear cell and papillary renal cell carcinoma [4]. It is characterized by overexpression of the modified *TFE3* gene, which can be identified by immunohistochemistry using specific antibodies targeting the C-end of TFE3 protein [5].

Management of RCC differs according to the disease stage. In local and locally advanced disease the cornerstone of the treatment plan is surgery and even in metastatic RCC the surgery plays an important role. The adjuvant treatment for RCC failed to show overall survival (OS) benefit and is not routinely used even in patients with a high risk for relapse [6].

RCC is fundamentally chemo-resistant and radio-resistant. The improved results in the treatment of metastatic RCC were observed with the initiation of targeted therapy and checkpoint inhibitors. Tyrosine kinase inhibitors targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors are the cornerstone of the treatment for metastatic RCC [6,7]. These agents are approved in the first and subsequent lines of the systemic treatment in patients with metastatic clear cell RCC

(ccRCC) as well as with non-clear cell RCC (ncRCC) [6,7]. Another treatment option is the use of inhibitors of mammalian target of rapamycin (m-TOR), which can be used in first-line treatment in poor risk ccRCC and/or in subsequent lines [6,7]. In ncRCC, m-TOR inhibitors may be considered in first-line treatment depending on specific ncRCC subtypes (papillary, chromophobe) [6,7]. Furthermore, in case of RCC with the mutation or the amplification of tyrosine-protein kinase (hepatocyte growth factor receptor) gene (*c-Met*), there is also a recommendation for the use of c-Met inhibitors such as crizotinib or cabozantinib [6,7]. Emerging treatment options represent the immune checkpoint inhibitors that should be considered a standard of care in first and subsequent lines of therapy, even though there are only limited data for ncRCC [6,7].

In rare subtypes, including TRCC, we are still gathering information; therefore, it is important to weigh in every aspect and knowledge to optimize and suite the therapy plan for each individual patient. Herein, we present a case of a patient who was diagnosed with TFE3 TRCC with *c-Met* overexpression and was treated with multiple targeted therapy agents and immunotherapy.

Case report

A 28-year-old woman presented with left sided abdominal pain and in 2012 and had otherwise unremarkable medical history. A routine diagnostic work-up was performed and the abdominal computed tomography scans uncovered a tumorous process of the left kidney. The tumour was located centrally in the left kidney with dimensions of 120 × 100 × 92 mm. On 27th November 2012, the patient underwent left-sided transperitoneal nephrectomy with histologic findings of TFE3 translocation renal cell carcinoma, grade 2, with c-Met overexpression, PD-L1 negativity and stage T2bN0M0. In June 2013, she observed a lump in her left supraclavicular region; after following imaging, there was diagnosed renal-bed recurrence. The left supraclavicular lymphadenopathy was surgically removed with a histologically proven metastasis of

TRCC. Consecutively (September 2013), the patient started first-line treatment with multi-targeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib, on which she achieved disease stabilisation for 5 months. In January 2014, however, CT-verified progression was observed in the renal-bed with dimensions of 40 × 39 × 80 mm. In March 2014, there was also observed progression of the metastasis in left supraclavicular region with characterisation of metastatic lymph nodes with dimensions of 15 × 13 × 10 mm and 29 × 21 × 20 mm. This was an incentive, which led to second-line treatment with everolimus, on which there was observed direct progression in supraclavicular lymphadenopathy in 2 months. In June 2014, the patient therefore started third-line treatment with sorafenib, during which she achieved disease stabilization for 18 months. After that the progression was again observed on control CT scans; thus, the patient started forth-line treatment with pazopanib lasting for 7 months. However, this treatment was not successful because of another progression in supraclavicular lymphadenopathy; therefore, the patient started crizotinib as fifth-line targeted therapy because of c-Met positivity. On this treatment, she achieved 12-month stabilization of the disease; however, in March 2018 we approached retreatment plan with sorafenib lasting 9 months because of asymptomatic progression (Fig. 1,2). During the retreatment with sorafenib, the patient developed clinical progression with uncontrollable cancer pain necessitating hospitalization and adjustment on chronic pain control with opioids. Thus, in December 2018, she started sixth-line treatment with nivolumab lasting for 6 months. Later on, the patient's status gradually worsened with the necessity for hospitalization because of progression in pain, fatigue, hydronephrosis necessitating nephrostomy of the right kidney, mineral dysbalance with metabolic acidosis, resulting in patient's death on 8th August 2019. The patient died 81 months after initial diagnosis and 74 months from the diagnosis of metastatic disease. This case report has been reported in line with the Case Reports Guidelines criteria.

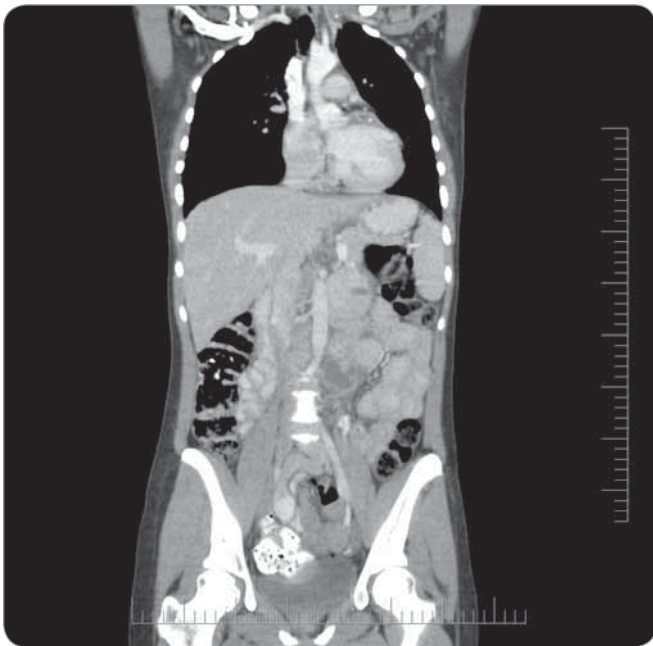


Fig. 1. CT scan showing disease progression in renal-bed.

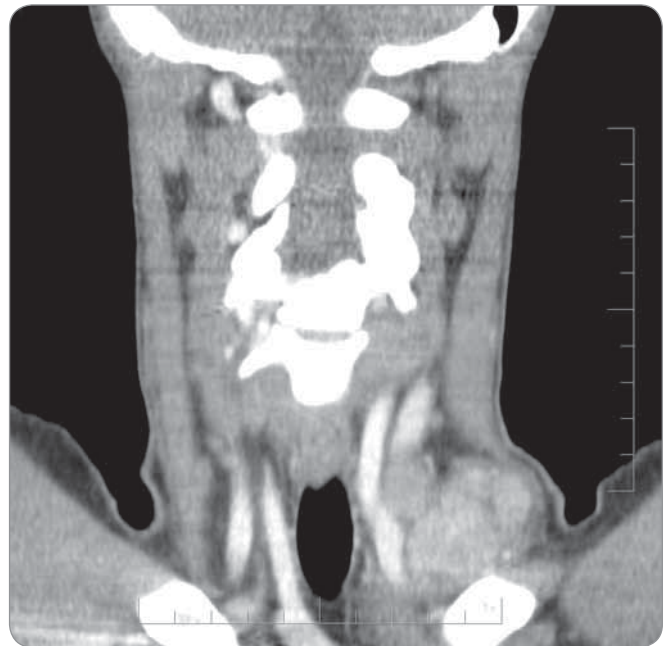


Fig. 2. CT scan showing disease progression in supraclavicular region.

Discussion

During the last decades, advances have been made regarding rare subtypes of renal cell carcinoma showing specific histopathologic and immunohistochemical characteristics. Xp11 TRCC as one of them was first described by Tomlison et al in 1991 [8]. Nowadays, it is believed to be affecting mostly children and young adults, although it may be highly under-diagnosed in adult population based on its morphologic similarity to more common RCC and more seldom use of cytogenetics in adult renal tumours compared to children [9,10].

Even though there has been an increase in the therapeutic options for either localized or metastatic renal cell carcinoma, the treatment of metastatic Xp11 TRCC remains still challenging. Currently, the recommendations for the treatment of the Xp11 TRCC are based mostly on small retrospective studies and recommendations for conventional renal cell carcinoma, as there are only limited data regarding the treatment options for TRCC [11].

Current management of localized Xp11 TRCC is similar to conventional guidelines for the treatment of RCC [9]. The surgical therapy plays a primary role and is currently focusing on organ preser-

vation; however, this is based upon tumour localization and institutional experience [8]. The therapy of metastatic TRCC is not different from the therapy of conventional renal cell carcinoma.

In the past, there was a pursuit for chemotherapy and radiotherapy driven treatment plans; however, they proved to be ineffective. Later, researchers tried to implement cytokine therapy with the use of interferon α and interleukin-2, but they did not deliver a significant response either [3,12]. In the study by Malouf et al [11], they analysed the results of targeted therapy using VEGF or mTOR inhibitors in 21 patients with metastatic Xp11.2 renal cell carcinoma. The objective therapeutic response was observed in 7 (33.3%) patients receiving targeted therapy with VEGF or mTOR inhibitors. When sunitinib was used as first-line treatment, the median progression free survival (PFS) was 8.2 months compared to that of 2 months for cytokine therapy. When a VEGF inhibitor was used in subsequent treatment lines, patients achieved median PFS of > 6 months.

Choueiri et al [9] explored in their study the potential treatment efficacy of TRCC aiming at VEGF with sunitinib. Sunitinib was administered to 10 out of 15 patients in this study, 3 patients re-

ceived sorafenib, 1 patient bevacizumab and 1 patient ramucirumab. Three (20%) patients achieved a partial response, seven (46.7%) patients had a stabilised disease and progression was observed in five (33.3%) patients. Median PFS was 7.1 months for the entire cohort with OS 14.3 months.

TFE3 TRCC is believed to have indolent course; however, there are data, including the study by Choueiri et al, showing more aggressive disease course with a shorter OS in adults compared to younger population affected by Xp11 TRCC [3,13]. In the work by Meyer et al [13], the mean life expectancy was 18 months following the diagnosis. When we compare this data to the current 5-year disease specific survival in the metastatic RCC projected by European Society for Medical Oncology based on the prognostic group, which is 0–32%, we can see the difference and higher aggressiveness of this RCC subtype in adult population [6].

Crizotinib is a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor with a small molecule inhibiting the proto-oncogene tyrosine-protein kinase *ROS*, *c-Met*, *ALK* phosphorylation and signal transduction. This inhibition is associated with cell cycle arrest in G1 phase of the cell cycle and in-

duction of apoptosis [14]. The role of this inhibitor has not been previously studied among patients with Xp11 TRCC. We observed prolonged disease stabilization lasting for 12 months; however, no tumour shrinkage was observed [6].

Immune checkpoint inhibitors represent a novel class of drugs used in metastatic RCC, although similarly to targeted therapy, experience in metastatic TRCC is limited. In multicentre retrospective analysis, Boilève et al observed similar efficacy of the immune checkpoint inhibitors in TRCC compared to ccRCC [15,16].

Conclusion

In this case report, we present a case of 28-year-old female patient diagnosed with c-Met positive TFE3 translocation renal cell carcinoma. The prognosis of Xp11 TRCC is considered to be indolent; however, we observe more aggressive disease course in adults. Even though TFE3 TRCC is more aggressive in adults, our patient was treated for 7 years consecutively with five lines of targeted therapy and one line of immunotherapy. The best therapeutic response was observed with the use of sorafenib for 18 months and later with re-challenge for 9 months. Because of the *c-Met* mutation, we have attempted the treatment with c-Met inhibitor crizotinib in the fifth

line and our patient has achieved disease stabilization for 12 months. To our knowledge, the use of crizotinib in Xp11 TRCC is described in the scientific literature for the first time. It may present a potential role in the treatment plan for either TRCC or for other types of RCC as well.

We conclude that the long survival of our patient may be regarded towards indolent course of the disease, but also towards the successful use of multiple targeted therapies. However, it is necessary to acquire further knowledge of this rare subtype of RCC to identify new treatment targets.

References

1. Bumjin L, Dalsan Y, In G J et al. Clinicopathological features of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Korean J Urol* 2015; 56(3): 212–217. doi: 10.4111/kju.2015.56.3.212.
2. Liu N, Wang Z, Gan W et al. Renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation / TFE3 gene fusions: clinical features and prognosis. *PLOS ONE* 2016; 11(11): e0166897. doi: 10.1371/journal.pone.0166897.
3. Al-Daghmin A, Alhamss S, Al-Qasem K et al. Patterns of management of translocation renal cell carcinoma. *Turk J Urol* 2018; 44(6): 467–472. doi: 10.5152/tud.2018.40460.
4. Zhong M, De Angelo P, Osborne L et al. Translocation renal cell carcinomas in adults: a single-institution experience. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(5): 654–662. doi: 10.1097/PAS.0b013e31824f24a6.
5. Suzigan S, Drut R, Faria P et al. Xp11 translocation carcinoma of the kidney presenting with multilocular cystic renal cell carcinoma-like features. *Int J Surg Pathol* 2007; 15(2): 199–203. doi: 10.1177/1066896906295891.
6. Escudier B, Porta C, Schindinger M et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. doi: 10.1093/annonc/mdz056.
7. Wolters Kluwer Inc. The treatment of advanced non-clear cell renal carcinoma. [online]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/the-treatment-of-advanced-non-clear-cell-renal-carcinoma/>.
8. Ellati RT, Abukhiran I, Alqasem K et al. Clinicopathologic features of translocation renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(1): 112–116. doi: 10.1016/j.clgc.2016.05.013.
9. Malouf GG, Camparo P, Oudard S et al. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network. *Ann Oncol* 2010; 21(9): 1834–1838. doi: 10.1093/annonc/mdq029.
10. Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y et al. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 2009; 15(4): 1170–1176. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1183.
11. Choueiri TK, Lim ZD, Hirsch MS et al. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of adult metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116(22): 5219–525. doi: 10.1002/cncr.25512.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115–124. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
13. Meyer P, Clark J, Flanigan R et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course in five adults. *Am J Clin Pathol* 2007; 128(1): 70–79. doi: 10.1309/LR5G1VMXPY3G0CUK.
14. Sahu A, Prabhaskar K, Noronha V et al. Crizotinib: a comprehensive review. *South Asian J Cancer* 2013; 2(2): 91–97. doi: 10.4103/2278-330X.110506.
15. Boilève A, Carlo MI, Barthélémy P et al. Immune checkpoint inhibitors in MITF family translocation renal cell carcinomas and genetic correlates of exceptional responders. *J Immunother Cancer* 2018; 6(1): 159. doi: 10.1186/s40425-018-0482-z.
16. Büchler T. Imunoterapie renálního karcinomu. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 4564–4568.

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**

Zriedkavý histopatologický nález po pľúcnej resekcii u dieťaťa

A rare histopathological finding after lung resection in a child

Chrenková V.¹, Omaník P.¹, Plank L.², Babala J.¹

¹ Klinika detskej chirurgie, Národný ústav detských chorôb, Bratislava, Slovenská republika

² Ústav patologickej anatómie, JLF UK, Martin, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Autori prezentujú kazuistiku pacientky s veľmi raritným pľúcnym tumorom v detskom veku. **Prípad:** Deväťročná pacientka s trojdňovou anamnézou dyspnoe a bodavých bolestí v oblasti processus xiphoideus s propagáciou pod ľavý rebrový oblúk v kľude aj pri námahe. Primárne riešená v rajónnej nemocnici, kde na RTG snímke hrudníka nález ohraničeného homogénneho ložiska v hornom pľúcnom poli vpravo. Po preliečení antibiotikami bez rezolúcie v RTG obraze. Následne kontrastná CT hrudníka verifikovala nepravidelne oválne ložisko nehomogénnej štruktúry so škvŕnito sa vysycujúcou kontrastnou látkou v oblasti S3, ktoré z časti stenotizuje a obturuje bronchus B3, prechádza na perikard a perietálnu pleuru s prítomnosťou ojedinelých mikronodulov. Na základe negatívnych onkomarkerov, pozitívnej PET-CT a nejasnej etiológie bola indikovaná biopsia, event. exstirpácia ložiska. Dva a pol mesiaca od začiatku ťažkostí bola realizovaná pravostranná torakotómia, enukleácia masy in toto a exstirpácia subpleurálnych nodulárnych lézií. Histopatologickým vyšetrením bol potvrdený zápalový myofibroblastický tumor, ktorého výskyt je u pediatrického pacienta extrémne raritný. **Záver:** Inflamatorný myofibroblastický tumor môže imitovať skupinu IgG4 sklerotizujúcich ochorení a zápalový pseudotumor. Vzhľadom na diametrálne odlišný spôsob liečby (chirurgická intervencia vs. konzervatívny postup), je jednoznačné rozlíšenie týchto diagnôz pre správnu liečbu rozhodujúce.

Kľúčové slová

zápalový myofibroblastický tumor – zápalový pseudotumor – IgG4 – tumor pľúc

Summary

Background: The authors present a case of a patient with an extremely rare lung tumor in a child. **Case:** A 9-year-old girl with a 3-day history of dyspnea and stabbing pain in the xiphoid region, irradiating to the area under the left costal margin, both in rest and in physical activities. She was primarily examined in a regional hospital with bounded homogenous focus of the superior right lung lobe on the X-ray. After initial treatment with antibiotics and persistent finding on X-ray, a CT scan of the chest was performed. It revealed an irregular oval lesion of a non-homogenous structure with a contrast dye in the S3 region merged to pericardium and parietal pleura, which the presence of several micronodules. Based on the negative tumor markers, positive PET-CT scan and a negative etiology, biopsy or eventually a lesion exstirpation were indicated. Right-sided thoracotomy, mass enucleation and exstirpation of nodular lesions were performed 2.5 months after the onset of difficulties. Postoperative recovery was uneventful, no sign of recurrence occurred during a follow-up period. The final histological finding was verified as an inflammatory myofibroblastic tumor – an extremely rare pulmonary pathology in the pediatric population. **Conclusion:** Inflammatory myofibroblastic tumor can be mimicking IgG4 sclerosing disease and inflammatory pseudotumor. It is essential to distinguish between these affections because of different (i.e. surgical vs. conservative) treatment approach.

Key words

inflammatory myofibroblastic tumor – inflammatory pseudotumor – IgG4 – lung tumor

Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom studie nemajú žiadne komerčné zájmy.

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

Redakčná rada potvrdzuje, 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. Veronika Chrenková
Klinika detskej chirurgie
Národný ústav detských chorôb
Limbová 1
833 40 Bratislava
Slovenská republika

Obdržané/Submitted: 19. 9. 2020

Prijaté/Accepted: 26. 11. 2020

doi: 10.48095/ccko2021142

Úvod

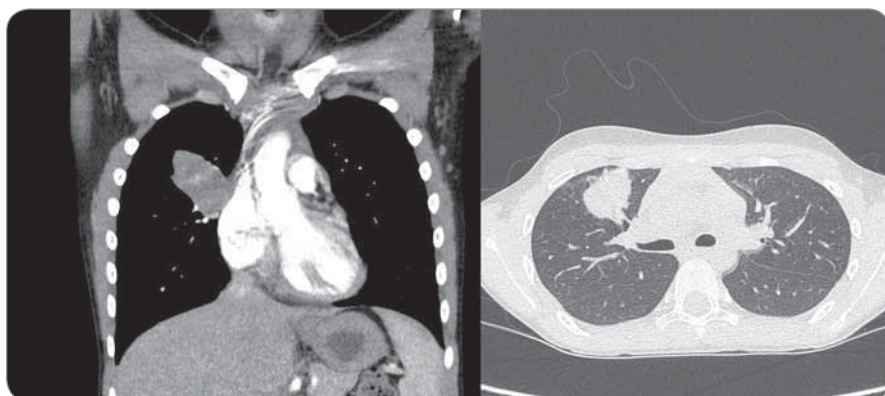
Primárne tumory pľúc v detskom veku, na rozdiel od metastazujúcich, sú mimoriadne raritné ochorenia. Môžu postihovať celý dýchací systém, od hrtana, cez tracheu, hlavné a lobárne bronchy až po samotný pľúcny parenchým. Najčastejšie k nim patria karcinoid, mukoeypide-moidný karcinóm, Hodgkinov lymfóm a inflamatórny myofibroblastický tumor (IMT). IMT prvýkrát popísal Bunn v roku 1939 [1]. Ide o vzácny benígny nádor s prevalenciou u detí a adolescentov 0,04–0,7 % [1,2]. IMT je tumor mäkkých tkanív, s možným výskytom v pľúcach, mediastíne, bránici, slezine, pankrease, pečeni, prsníkoch, periférnych nervoch, lymfatických uzlinách a iných orgánoch gastrointestinálneho a urogenitálneho traktu [3–5]. Do roku 2019 bolo v literatúre evidovaných okolo 70 prípadov tohto vzácného tumoru [6]. Etiologicky ide o benígnu neopláziu s vysokým rizikom lokálnej rekurencie a nízkym malígnym potenciálom – len 5 % [5,7,8]. Pio et al popísali vo svojej štúdii, že primárne tracheobronchiálne tumory u detí sú v zastúpení v počte 0,02 % všetkých nádorov detí. IMT je najviac vyskytujúca sa lézia pľúc, a to až v 25 % [9]. Najčastejšie sa zápalový myofibroblastický tumor nachádza u detí práve v pľúcach [3]. V závislosti od lokalizácie sa líši aj klinický obraz, väčšinou je ochorenie sprevádzané kašľom, dýchacími ťažkosťami, febrilitami, nočným potením, bolesťami kĺbov či hrudníka, hemoptýzou a častými respiračnými infekciami [1,3,10,11]. Môže

sa nachádzať endobronchiálne alebo v parenchýme pľúc, a preto je v diagnostike, okrem zobrazovacích metód (RTG a CT), potrebná aj bronchoskopia s vizualizáciou lézie a jej následnou biopsiou [1,3,9]. PET/CT je síce vysoko senzitivné, no nízko špecifické vyšetrenie pre IMT, pretože nedokáže odlíšiť, či sa jedná o zápalový proces alebo malignitu [12]. Podľa klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie, aktualizovanej v roku 2015, patrí medzi epiteliálne mezenchymálne tumory pľúc ako samostatný typ [13]. Histologicky ide o komplexnú štruktúru s prítomnými plazmatickými bunkami, vretenovitými bunkami, proliferujúcimi myofibroblastami s eozinofilnou cytoplazmou spolu s kolagénovými vláknami, fibroblastami, lymfocytmi, eozinofilmi a inými zápalovými bunkami [14–16]. Mikroskopicky nebyvajú prítomné nekrózy, atypické mitózy a ani vaskulárna infiltrácia [5]. Imunohistochemicky sa najčastejšie vyskytuje pozitivita na ALK-1 (anaplastic lymphoma kinase – proteín myofibroblastov), menej často býva pozitívny proteín S100, smooth muscle actin (SMA), desmín, IgG4 a CD34 [1,8,14,17]. Translokácia génu *ALK*, receptor pre tyrozín kinázu – inzulinový rastový faktor, nachádzajúci sa na krátkom ramienku 2. chromozómu (2p23), ktorý sa normálne vyskytuje v centrálnom nervovom systéme, má pri imunohistochemickej pozitivite silnú onkogenetickú aktivitu, ktorá značí neopláziu [18]. Voľbou liečby je kompletná exstirpácia ložiska, ako prevencia

lokálnej rekurencie nádoru [2,9,15,17]. Pred definitívnym operačným riešením sa odporúča aj ihlová biopsia, a následne po obdržaní histopatologického výsledku je možné naplánovanie definitívnej terapie [1,4,9,10]. Pri nemožnosti kompletnej resekcie nádoru, vzhľadom na veľkosť či lokalizáciu, sa predoperačne podáva skôr chemoterapia ako rádioterapia [12,17]. Pre riziko relapsu je dôležité aj dlhodobé sledovanie pacientov [1,4,12]. Po kompletnej resekcii sa 5–10-ročné prežívanie popisuje až v 89 % [1,3,11].

Kazuistika

Deväťročná pacientka prichádza do rajónnej nemocnice s 3 dni trvajúcou anamnézou dyspnoe a bodavých bolestí v oblasti processus xiphoideus s propagáciou pod ľavý rebrový oblúk, bez ohľadu na polohu, či aktivitu, so spontánnym ústupom. Konvenčná RTG snímka hrudníka zobrazila ohraničené homogénne ložisko zníženej transparenencie (veľkosti 50 × 27 mm) v oblasti horného pľúcneho poľa vpravo. V laboratórnych parametroch bez elevácie zápalových markerov. Bronchoskopicky nálež diskretných štruktúrnych zmien vpravo v oblasti stredného a dolného lobárneho bronchu. V rámci diferenciálnej diagnostiky vylúčená atypická pneumónia aj tuberkulóza, bronchoalveolárna laváž kultivačne negatívna. Indikované kontrastné CT vyšetrenie hrudníka s obrazom nepravidelného oválneho ložiska nehomogénnej štruktúry (veľkosti 4 × 2,3 × 3 cm) so škvŕnito sa vysycujúcimi časťami a s hrubšími spikulami na povrchu v oblasti S3 segmentu horného pravého pľúcneho laloka, nasadajúceho na bronchus B3, ktorý je čiastočne stenotizovaný a obturovaný, a prechádzajúceho na perikard a parietálnu pleuru, prítomné sú aj subpleurálne mikronoduly (obr. 1). Pre nejasnú etiológiu a nemožnosť vylúčenia malignity boli doplnené vyšetrenia (onkomarkery, ultrazvuk brucha a kardiologické vyšetrenie) s fyziologickým nálezhom. Následne vykonaná hrubo ihlová punkcia ložiska pod CT kontrolou. Histologicky nálež nejednoznačne abnormálne vaskularizovaného myofibroblastického procesu so suspektným reaktívnym ale aj ná-

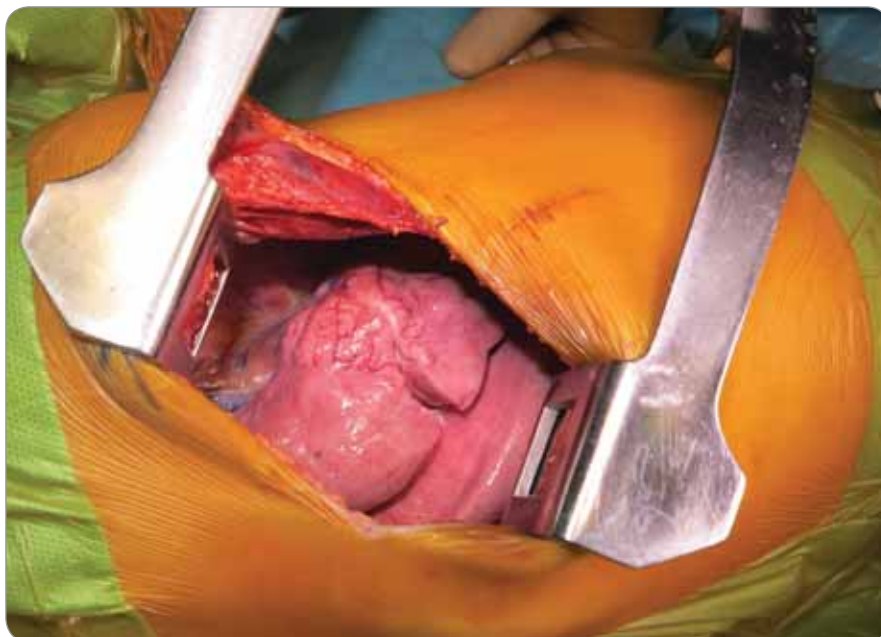


Obr. 1. Kontrastná CT hrudníka – nepravidelné oválne ložisko nehomogénnej štruktúry so škvŕnito sa vysycujúcimi časťami v oblasti S3 segmentu horného pravého pľúcneho laloka, s prechádzaním na perikard a parietálnu pleuru s nasadením na bronchus B3 (čiastočne stenotizovaný a obturovaný).

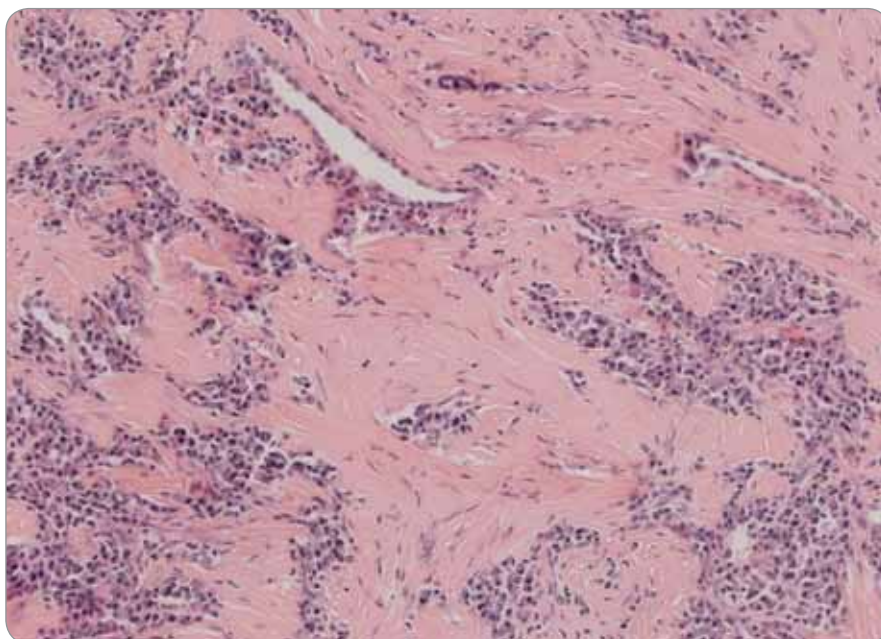
dorovým charakterom. Preto bola indikovaná rebiopsia, event. kompletná exstirpácia. Pacientka bola preložená na Klinikú detskej chirurgie Národného ústavu detských chorôb a Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave za účelom operačného riešenia. Na objasnenie bližšieho charakteru patologického útvaru pravých pľúc, vzťahu k okolitým štruktúram a možnosti operability bolo doplnené PET/CT vyšetrenie. Následne v celkovej anestézii posterolaterálna torakotómia, identifikácia útvaru ovoidného tvaru a tmavočervenej farby na rozhraní segmentov S3 a S5 s naliehaním na perikard, ale bez jeho infiltrácie (obr. 2). Tumor je dobre ohraničený, tuhší, s dobre vyvinutou kapsulou, o veľkosti približne $4 \times 3 \times 3$ cm, preto je technicky možná enukleácia *in toto*. Subpleurálne mikronoduly boli klínovito resekované a spolu s ložiskom boli odoslané na histologické vyšetrenie do Ústavu patologickej anatómie v Martine. Pooperačný priebeh bez komplikácií, pacientka afebrilná, postupne realimentovaná a mobilizovaná, na 11. deň prepustená do domácej a ambulantnej starostlivosti.

Histológia

Ide o kompletnú exstirpáciu mikroskopicky polymorfnej až polyfázickej štruktúry s rôznou celularitou, s rôznym zastúpením vretenobunkovej populácie, zápalového plazmocytárneho infiltrátu a s intersticiálnou substanciou. Prevažne ide o chronicky zápalovo a abnormálne vaskularizované a kolagenizované tkanivo s myofibroblastickou populáciou, lymfoplazmocytárnou celulizáciou a výraznou lymfoproliferáciou (obr. 3). Skôr pripomína vzhľad IMT. Pri dôkaze IgG4 je celkový počet týchto plazmocytov difúzne po 33/1 HPF (high-power-field – veľké zorné pole), niekde aj 50/1 HPF. V niektorých oblastiach je nález obturačnej vasopatie a niektoré infiltráty sú typickejšie pre IgG4-patiu (obr. 4). Imunohistochemicky sú vretenné bunky pozitívne na SMA, s výraznejšou expresiou CD68, negatívne na dezmin, proteín S100 a CD246 (ALK). Pomocou fluorescenčnej *in situ* hybridizácie je dôkaz na translokáciu ALK génu negatívny. Nie sú prítomné nekrózy ani atypické mi-



Obr. 2. Peroperačný nálež – ovoidné ložisko v oblasti S3 a S5 segmentu pravého horného pľúcneho laloka.



Obr. 3. Histológia inflamatórneho myofibroblastického tumoru pľúc: subpleurálne solidizácia a hyalinizácia, masívna prímes plazmocytov, farbenie hematoxylínom a eozínom, zväčšenie 20x.

tózy, mikronoduly sú negatívne. Záver: „Lézia nejasnej biologickej povahy, bez známok malignity, vykazujúca kombinovaný obraz s dominujúcou morfológiou ALK negatívneho zápalového myofibroblastického tumoru a menej aj črty IgG4 ochorenia.“ Následne po doplnení odberu sérového IgG4, ktorého výsledok

u pacientky je 0,80 g/l (fyziologické rozmedzie: 0,012–1,699 g/l), je definitívna diagnóza IMT.

Sledovanie a ďalší priebeh

Vzhľadom na vylúčenie malígneho procesu, potvrdenie benígnej lézie v zmysle zápalového myofibroblastického ná-



Obr. 4. Histológia inflamatórneho myofibroblastického tumoru pľúc: subhraničná prítomnosť IgG4 pozitívnych plazmocytov, imunohistochemia na IgG4, zväčšenie 20x.

Tab. 1. Diferenciálna diagnostika – inflamatórny myofibroblastický tumor (IMT) vs. inflamatórny pseudotumor (IPT).

	IMT	IPT
Charakteristika	neoplázia	reaktívna zápalová lézia
Vek	deti	starší ľudia
Sérum	IgG –	IgG +
Translokácia génu ALK	↑ 50 %	↓ 50 %
Histológia	vretenovité bunky, fibroblasty, myofibroblasty, lymfocyty	
	↓ plazmatické bunky	↑ plazmatické bunky
	flebitída –	flebitída +
Imunohistochemia	desmin, SMA, CD34 +/-	
	↑ 50 % ALK-1	↓ 50 % ALK-1
	↓ IgG4	↑ IgG4
Terapia	operácia	kortikosteroidy

↑ zvýšenie, ↓ zníženie

doru pľúc a kompletnú exstirpáciu ložiska, nebola indikovaná onkologická liečba a pacientka ostáva v dlhodobej dispenzarizácii. Aktuálne je už vyše roka od operácie, a zatiaľ bez známkov recidívy ochorenia.

Diskusia

Zápalový myofibroblastický tumor pľúc je u detí najčastejšou neoplázou pľúc

benígneho pôvodu [9]. V minulosti bol často zamieňaný alebo synonymicky pomenovaný ako inflamatórny pseudotumor (IPT) [11]. Dnes už poznáme zásadný rozdiel, ktorý je dôležitý nie len v zvolení správnej liečby, ale aj v manažmente ďalšieho sledovania pacienta. [7,14,16,19]. Tab. 1 znázorňuje patognomické odlišnosti medzi IMT a IPT. Zápalový pseudotumor sa zaraďuje do spektra multiorgá-

nových porúch citlivých na steroidy. Ide o zápalový proces zo spektra autoimunitných chorôb, spadajúcich do skupiny tzv. sklerotizujúcich ochorení postihujúcich najmä starších pacientov, kam patrí autoimunitná pankreatitída, sklerotizujúca cholangitída, sklerotizujúce procesy v pľúcach, pleure, pečeni a mnohých iných orgánoch [14,16]. Etiologicky vzniká po úraze, infekcii, zápale, či operácii [8]. IPT sa môže vyskytovať v akejkoľvek lokalizácii, pričom najčastejšie ide o postihnutie pľúc a orbity [21]. Klinické prejavy aj diagnostický postup sú totožné ako pri IMT. Histologicky sa jedná o podobnú štruktúru, s tým rozdielom, že počet plazmatických buniek je vyšší, je prítomný aj infiltrát zápalového fibrosklerotického procesu, či vaskulopatia [14,16]. To dokazuje, že sa nejedná o uniformný proces, ale heterogénnu léziu, základom ktorej je rôzny stupeň fibróznej zápalovej reakcie [21]. Imunohistochemicky je typická produkcia IgG4 protilátok plazmatickými bunkami, ktorých hladina býva zvýšená aj v sére, čo je dôležitá hodnota pri diferenciálnej diagnostike medzi IMT a IPT [14,16,19]. Pozitivita ALK-1, desmínu, SMA, či CD34 je rovnako nespecifická ako pri inflamatórnom myofibroblastickom nádore [14]. Vzhľadom ku skutočnosti, že sa jedná o sklerotizujúce ochorenie, s možnou autoimunitnou etiológiou, sú pri liečbe metódou voľby kortikosteroidy, ktoré bývajú efektívne aj pri parciálnych resekciách [8,16,19]. Zápalový pseudotumor nie je neoplázia, nemá malígny potenciál, ale vzhľadom na etiológiu je možná lokálna rekurencia, no nie vždy je potrebná kompletná exstirpácia ložiska [14,19]. K nedoriešeným otázkam sa pripája aj súvis IMT a ALK-pozitivity. Väčšina autorov udáva, že spôsob liečby, riziko rekurencia a malígnej transformácie, žiadnym spôsobom neovplyvňuje fakt, či je tumor ALK-negatívny alebo pozitívny [7,9,18,20]. Coffin et al v roku 2007 otvorili otázku, či bude niekedy možné nájsť vzťah medzi ALK-pozitívnymi génovými mutáciami a liečbou, v zmysle nájdenia inhibítora ALK, a tým pádom primárne IMT liečiť konzervatívne [20]. Mnohí autori zistili, že pri zápalovom myofibroblastickom tumore, s dokázanou translokáciou génu

ALK, je pri nereseekabilných nádoroch metódou voľby práve inhibítory tyrozín-kinázy – krizotinib, ktorý môže predĺžiť interval rizika rekurencie a docieľť kompletnú remisiu ochorenia [2,19,22]. Táto nová možnosť liečby je však stále predmetom diskusie a štúdií.

Záver

Inflamatorný myofibroblastický tumor pľúc ako benígna neoplázia nejasnej etiológie, s možnou lokálnou agresivitou, avšak s nižším metastatickým potenciálom, sa vyskytuje najčastejšie u detí a adolescentov. Vzhľadom k diametrálne odlišnému spôsobu liečby hrá jeho oddiferencovanie od zápalového pseudotumoru kľúčovú úlohu v diagnosticko-terapeutickom algoritme. Metódou voľby je kompletná chirurgická resekcia, s možnosťou neoadjuvantnej liečby v prípade topograficky nepriaznivej lokalizácie. Pre riziko lokálnej rekurencie ochorenia je dlhodobá dispenzarizácia pacientov nevyhnutná.

Literatúra

1. Liu L, Kong X, Lu X, Cao D. Pediatric endobronchial inflammatory myofibroblastic tumor: a case report and review of literature. *Clin Pract* 2016; 6(4): 853. doi: 10.4081/cp.2016.853.
2. Soyer T, Talim B, Karnak I et al. Surgical treatment of childhood inflammatory myofibroblastic tumors. *Eur J Pediatr Surg* 2017; 27(4): 319–323. doi: 10.1055/s-0036-1593380.
3. Camela F, Gallucci M, di Palma E et al. Pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor in children: a case report and brief review of literature. *Front Pediatr* 2018; 6: 35. doi: 10.3389/fped.2018.00035.
4. Dalton BGA, Thomas PS, Sharp NE et al. Inflammatory myofibroblastic tumors in children. *J Pediatr Surg* 2015; 51(4): 541–544. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.11.015.
5. Gleason BC, Hornick JL. Inflammatory myofibroblastic tumour: where are we now? *J Clin Pathol* 2008; 61(4): 428–437. doi:10.1136/jcp.2007.049387.
6. Štiková Z, Ptáková N, Horáková M et al. Inflamatorní myofibroblastický tumor dělohy – kazuistika. *Cesk Patol* 2019; 55(4): 239–243.
7. Siminovich M, Galluzzo L, López J et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung in children: anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression and clinico-pathological correlation. *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15(3): 179–186. doi: 10.2350/11-10-1105-OA.1.
8. SurabhiVR, Chua S, Patel RP. Inflammatory myofibroblastic tumors: current update. *Radiol Clin North Am* 2016; 54(3): 553–563. doi: 10.1016/j.rcl.2015.12.005.
9. Pio L, Varela P, Elliott MJ et al. Pediatric airway tumors: a report from the international network of pediatric airway teams (INPAT). *Laryngoscope* 2019; 130(4): E243–E251. doi: 10.1002/lary.28062.
10. Giuseppucci C, Reusmann A, Giubergia V et al. Primary lung tumors in children: 24 years of experience at a referral center. *Pediatr Surg Int* 2016; 32(5): 451–457. doi: 10.1007/s00383-016-3884-3.
11. Fabre D, Fadel E, Singhal S et al. Complete resection of pulmonary inflammatory pseudotumors has excellent long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(2): 435–440. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.009.
12. Oguz B, Ozcan HN, Omay B et al. Imaging of childhood inflammatory myofibroblastic tumor. *Pediatr Radiol* 2015; 45(11): 1672–1681. doi: 10.1007/s00247-015-3377-x.
13. Pešek M. Nová WHO klasifikace nádorů plic. *Onkologie* 2016; 10(1): 20–24.
14. Bhagat P, Bal A, Das A et al. Pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor and IgG4-related inflammatory pseudotumor: a diagnostic dilemma. *Virchows Arch* 2013; 463(6): 743–747. doi: 10.1007/s00428-013-1493-2.
15. Karnak BI, Şenocak ME, Ciftci AO et al. Inflammatory myofibroblastic tumor in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg* 2001; 36(6): 908–912. doi: 10.1053/jpsu.2001.23970.
16. Saab ST, Hornick JL, Fletcher CD et al. IgG4 plasma cells in inflammatory myofibroblastic tumor: inflammatory marker or pathogenic link? *Mod Pathol* 2011; 27(7): 606–612. doi: 10.1038/modpathol.2010.226.
17. Chun YS, Wang L, Nascimento AG et al. Pediatric inflammatory myofibroblastic tumor: anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression and prognosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(6): 796–801. doi: 10.1002/pbc.20294.
18. Coffin CM, Patel A, Perkins S et al. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod Pathol* 2001; 14(6): 569–576. doi: 10.1038/modpathol.3880352.
19. Watanabe H, Yamasaki N, Miyazaki T et al. Successful treatment based on molecular biological assessment of invasive anaplastic lymphoma kinase-positive inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. *Surg Case Rep* 2019; 5(1): 118. doi: 10.1186/s40792-019-0674-x.
20. Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive case. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(4): 509–520. doi: 10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7.
21. Adamkov J, Kašparová P, Česák T. Zánětlivý pseudotumor imitující intrakraniální, konvexitární meningeom – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(2): 233–236.
22. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010; 363(18): 1727–1733. doi: 10.1056/NEJMoa1007056.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 23. 2. a 16. 3. 2021 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Výskyt dvoch histopatologicky odlišných malígnych nádorov

Occurrence of two histopathologically different malignancies

Tokarcík J.¹, Slížová D.², Andrašina I.³, Šafčák D.³, Rudnay M.⁴, Demková K.¹

¹ IV. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura v Košiciach

² Ústav anatómie, LF UK v Hradci Králové

³ Klinika rádioterapie a onkológie, VOÚ v Košiciach

⁴ Oddelenie rádiodiagnostiky a zobrazovacích metód, UN L. Pasteura a LF UPJŠ v Košiciach

Súhrn

Východiská: Synchronne primárne malignity sú definované ako dve alebo viac malignít bez zistenia podriadeného vzťahu v rôznych orgánoch pacienta. Správy týkajúce sa pacientov s primárnymi malignitami s hepatocelulárnym karcinómom sú zriedkavé. **Prípad:** Popíšeme priebeh ochorenia u 71-ročného pacienta so synchronným výskytom dvoch histopatologicky odlišných malígnych nádorov. **Záver:** Dôsledným skríningom je možné zachytiť jednotlivé nádory včas. Porozumenie klinicko-patologickým vlastnostiam a prognostickým faktorom u synchronných malignít je dôležité pre uľahčenie liečby.

Kľúčové slová

hepatocelulárny karcinóm – synchronne malignity – karcinóm prostaty – sorafenib

Summary

Background: Synchronous primary malignancies are defined as two or more malignancies without finding a subordinate relationship in different organs of the patient. Reports of patients with primary malignancies with hepatocellular carcinoma are rare. **Case:** We describe the course of the disease in a 71-year-old patient with a synchronous occurrence of two histopathologically different malignancies. **Conclusion:** Consistent screening can detect individual tumors early. Understanding the clinicopathological properties and prognostic factors in synchronous malignancies is important to facilitate the treatment.

Key words

hepatocellular carcinoma – synchronous malignancies – prostatic carcinoma – sorafenib

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. Ján Tokarcík
IV. interná klinika LF UPJŠ
a UN L. Pasteura v Košiciach
Rastislavova 43
040 01 Košice
Slovenská republika

Obdržané/Submitted: 26. 7. 2020

Prijaté/Accepted: 23. 11. 2020

doi: 10.48095/ccko2021147

Úvod

Synchrónne primárne malignity u jedného pacienta prvýkrát popísal Billroth v roku 1879 [1]. Predpokladal, že pre viacpočetné primárne malignity musí mať každý nádor iný histologický vzhľad, musí sa objaviť na inom mieste a musí si vytvárať vlastné metastázy. Warren a Gates v roku 1932 tieto kritériá upravili [2].

V úvode príspevku priblížime výskyt, rizikové faktory, diagnostické metódy hepatocelulárneho karcinómu a karcinómu prostaty.

Hepatocelulárny karcinóm

Hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma – HCC) je celosvetovo 6. najčastejším ochorením a 4. najčastejšou príčinou mortality spomedzi onkologických ochorení [3]. V 90. rokoch 20. storočia malo HCC menej ako 1 % pacientov so synchrónnou malignitou, dlhšie celkové prežívanie onkologických pacientov však významne zvýšilo riziko synchrónnych malignít.

HCC je jednou z najbežnejších malignít celosvetovo a jeho incidencia stúpa v spojení s chronickým ochorením pečene [4]. Predstavuje 75–85 % všetkých primárnych malígnych nádorov pečene. Zvyšných 15–25 % primárnych nádorov pečene tvorí cholangiocelulárny karcinóm, zmiešaný hepatocholangiocelulárny karcinóm a u detí hepatoblastóm.

Výskyt HCC sa geograficky líši a väčšina prípadov HCC sa vyskytuje v menej rozvinutých regiónoch východnej a juhovýchodnej Ázie a v štátoch západnej a centrálnej Afriky [3,6,7].

Hlavnými rizikovými faktormi sú chronické ochorenia pečene, cirhóza spôsobená vírusom hepatitídy B, vírusom hepatitídy C, alkoholová choroba pečene, nealkoholová tuková choroba pečene, nealkoholová steatohepatitída, deficit alfa-1-antitrypsínu, niektoré kožné porfýrie, aflatoxín a diabetes mellitus. Medzi ďalšie faktory patria životné prostredie, životný štýl a stravovacie návyky.

Včasnú diagnózu je možné v súčasnosti stanoviť u 30–60 % pacientov pri možnostiach aktívnej surveillancie s následnou možnosťou použitia kuratívnych liečebných metód. Pri manifestácii symptómov je už väčšina nálezov radikálne chirurgicky neriešiteľných.

Diagnostika HCC je založená na histologickom vyšetrení alebo na výsledkoch neinvazívnych zobrazovacích metód. Zobrazovacie metódy zohrávajú v diagnostike významnú úlohu. Využíva sa ultrazvuk, CT a MR, eventuálne PET, pričom najvýznamnejšia je predovšetkým dynamika sytenia nádorových ložísk. Typický obraz hypervaskularizovaných ložísk s rýchlym vysycovaním v artériovej fáze a skorým odsycovaním v portovej fáze má takú vysokú špecifitu, že u rizikových pacientov (napr. cirhotikov) je možné diagnózu HCC stanoviť na základe rádiologického obrazu, bez nutnosti histologickej verifikácie [8]. Možnosti liečby do značnej miery závisia od štádia HCC a výkonnostného stavu pacienta. V súčasnosti sa používa klasifikácia Barcelonskej kliniky pre liečbu rakoviny pečene (BCLC), ktorá rozdeľuje pacientov s HCC do 5 štádií (0, A, B, C a D) a podľa toho určuje liečbu a prognózu ochorenia. Resekcia, transplantácia a ablačné techniky sú považované za potenciálne kurabilné metódy.

Liečbou prvej voľby u pacientov s HCC v stredne pokročilom štádiu ochorenia je transartériová chemoembolizácia. U pacientov, ktorí majú v čase diagnózy multifokálne postihnutie, extrahepatálne šírenie a/alebo pokročilú cirhózu a nie je u nich možné použiť resekčné, ablačné ani embolizačné techniky, je indikovaná systémová liečba pokročilého HCC [9].

V systémovej liečbe pokročilého HCC vo fáze III klinického skúšania preukázal zvrat sorafenib. Je to multikinázový inhibítor, ktorý inhibuje viaceré signálne dráhy v tumorigenéze HCC. Patria medzi nich receptory pre vaskulárny endotelový rastový faktor a doštičkový rastový faktor, ktoré sa podieľajú na angiogenéze HCC. Súčasne inhibuje proliferáciu nádorovej bunky potlačením aktivity Raf kinázy. Sorafenib u pacientov s pokročilým HCC spôsobí pokles α -fetoproteínu (AFP) a pomeru neutrofilov a lymfocytov.

Skorý pokles AFP je možným prediktorom dobrej liečebnej odpovede. Na druhej strane pacienti s včasnou kožnou toxicitou, gastrointestinálnou toxicitou ako aj artériovou hypertenziou majú negatívne prognostické faktory [9,10].

V ďalšej časti rozoberieme karcinóm prostaty.

Karcinóm prostaty

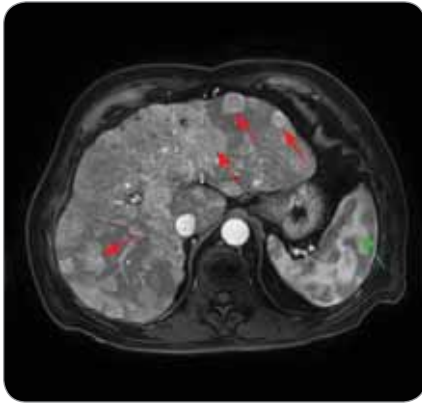
Karcinóm prostaty (KP) tvorí okolo 11 % všetkých nádorových ochorení u mužov v Európe a je príčinou 9 % úmrtí na zhubné nádory u mužov v Európskej únii [5]. Medzi krajiny s vysokým rizikom vzniku KP patria: USA, Kanada, Švédsko, Austrália a Francúzsko [11]. V USA je KP najčastejším malígnym ochorením postihujúcim dospelú mužskú populáciu a je tretou najčastejšou príčinou úmrtí na rakovinu u mužov [12].

K hlavným diagnostickým metódam patria: digitálne rektálne vyšetrenie, stanovenie sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) a transrektálna ultrasonografia prostaty. Diagnóza musí byť potvrdená histologickým vyšetrením – dôkazom prítomnosti karcinómu v biopтической vzorke alebo v operačnom resekáte. Radikálna prostatektómia (odstránenie prostaty ako aj oboch semenných mechúrikov) alebo externá aktinoterapia umožňujú úplné vyliečenie u jedincov s iniciálnym KP.

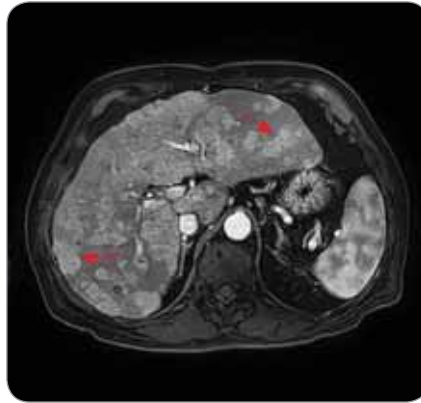
Boli identifikované niektoré faktory, ktoré ovplyvňujú riziko vzniku a progresie klinického KP. Hlavným rizikovým faktorom je vek. Ďalším významným rizikovým faktorom je dedičnosť. Rizikové faktory možno rozdeliť na tzv. neovplyvniteľné (vyšší vek, genetické faktory, etnické a geografické vplyvy) a na tzv. ovplyvniteľné (hormonálne faktory, výživa, hmotnosť, fyzická aktivita, fajčenie, infekcie močového traktu, vonkajšie faktory, sexuálna aktivita, vazektómia a pod.) [12–14].

Opis vlastného prípadu

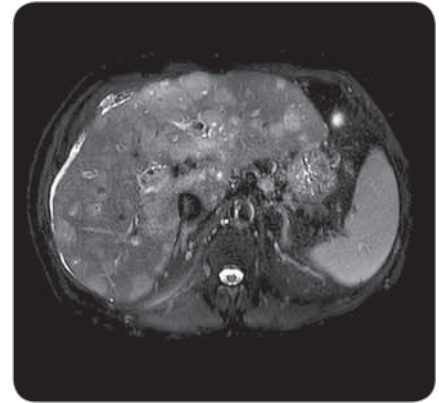
Pacient bol odoslaný spádovým urológom na urologické oddelenie pre suspektný neoproses a eleváciu sérového PSA 24,01 $\mu\text{g/l}$ na plánovanú transrektálnu biopsiu prostaty. Pacient mal dlhodobé problémy a uviedol, že za posledný rok schudol 10 kg. Dlhodobu sa lieči na artériovú hypertenziu, má ischemickú chorobu srdca s permanentnou fibriláciou predsiení a užíva lieky na diabetes mellitus. V anamnéze uviedol, že v minulosti konzumoval alkohol a fajčil. Transrektálnou biopsiou prostaty



Obr. 1a. MR nálež u pacienta pred zahájením liečby – postkontrastná T1w sekvencia v artériovej fáze. Pozorujeme typický obraz multifokálneho postihnutia hepatocelulárnym karcinómom (červené šípky). Významným je predovšetkým obraz výrazného vysycovania ložísk – ložíská sú hyperintenzívne, intenzita signálu je porovnateľná s červenou pulpou sleziny (zelená šípka).



Obr. 1b. MR nálež u pacienta pred zahájením liečby – postkontrastná T1w sekvencia v artériovej fáze. Pozorujeme typický obraz multifokálneho postihnutia hepatocelulárnym karcinómom (červené šípky). Významným je predovšetkým obraz výrazného vysycovania ložísk – ložíská sú hyperintenzívne, intenzita signálu je porovnateľná s červenou pulpou sleziny.



Obr. 2. MR nálež u pacienta pred zahájením liečby – T2w sekvencia s potlačením signálu tuku. Mierne hyperintenzívne ložíská hepatocelulárného karcinómu sa zvyrazňujú oproti normálnemu parenchýmu pečene.

bolo odobratých 5 + 5 vzoriek s histopatologickým záverom acinárny adenokarcinóm prostaty, Gleasonovo skóre 7 (4 + 3). Na základe histopatologického nálezu a laboratórnych vyšetrení urológ stanovil diagnózu karcinóm prostaty T3N1M0, PSA 24 µg/l, 7/4+3/, high risk a indikoval liečbu syntetickým blokátorom hormónov – degarelixom. V rámci onkologického skríningu bolo doplnené CT brucha a magnetická rezonancia, kde bola zistená cirhóza pečene s hepatosplenomegáliou a s nepriamymi známami portálnej hypertenzie. Najväčšie lézie boli v segmentoch S7 a S8 pravého laloka pečene a spĺňali kritériá multifokálneho HCC. V ostatných segmentoch sa nachádzali izolované ložiskové lézie do veľkosti až 5 cm. Laboratórne hodnoty ukázali zvýšené hodnoty pečenných testov: sérová aspartátaminotransferáza (S-AST) 21,38 µkat/l, sérová alanínaminotransferáza (S-ALT) 8,31 µkat/l, sérová gama-glutamyltransferáza (S-GMT) 15,52 µkat/l, sérová alkalická fosfatáza (S-ALP) 4,44 µkat/l a sérový alfa-fetoproteín (S-AFP) 732,94 µg/l. Ďalej preukázali normálne hodnoty sérového karcinoembryonálneho antigénu (S-CEA) 1,68 µg/l a sérového karbohydrátového antigénu (S-CA19-9) 24,57 kIU/l. Pacient nemal v anamnéze

infekčnú hepatitídu. Fyzikálnym vyšetrovaním bola zistená hepatomegália. Na základe laboratórnych výsledkov a zobrazovacích metód bola stanovená diagnóza multifokálny hepatocelulárny karcinóm v teréne cirhózy pečene, BCLC C s vysokou hodnotou AFP a cirhóza pečene – Child Pugh A.

V mesiaci február 2018 bol pacient predstavený na onkologickom seminári za prítomnosti chirurga, hepatológa, onkologa, rádiológa, kde bolo rozhodnuté, že vzhľadom na celkový klinický stav a pokročilé ochorenie neboli indikované kuratívne metódy, ale bola indikovaná systémová liečba pomocou sorafenibu.

V mesiaci marec 2018 pacient začal perorálnu liečbu sorafenibom v dávke 800 mg/deň a bol poučený o možných vedľajších účinkoch. Po mesiaci užívania došlo v kontrolných odberoch k poklesu hodnôt S-AFP na 52,82 µg/l, S-GMT na 1,28 µkat/l, S-ALT na 1,72 µkat/l a S-AST na 1,01 µkat/l.

Po 3 mesiacoch bola realizovaná magnetická rezonancia, kde bol zaznamenaný zlepšený nálež. Najrozsiahlejší patologický nálež pretrvával v segmente S8 (≤ 10 cm, pred liečbou 14 cm), v segmente S7 ≤ 2,75 cm (predtým 4,1 cm). V mieste ostatných popisovaných lézií došlo k zmenšeniu viacerých lézií

v oboch lalokoch pečene. Následne sa pokračovalo v liečbe sorafenibom v redukovanej dávke 200–600 mg (v závislosti od intenzity vedľajších účinkov – kožné zmeny).

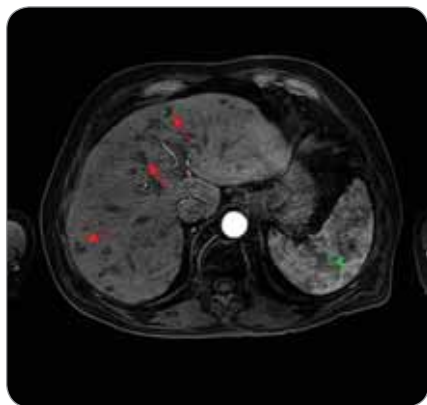
V mesiaci september 2018 bola realizovaná MR, kde bol popísaný stabilizovaný nálež v oboch lalokoch pečene. Pretrvával multifokálny ložiskový proces, v porovnaní s predchádzajúcim vyšetrením pomerne stacionárny nálež, ložiskové lézie boli bez progresie a ojedinelé lézie boli minimálne zmenšené.

Snímky z MR pred zahájením liečby a po liečbe sú na obr. 1–4.

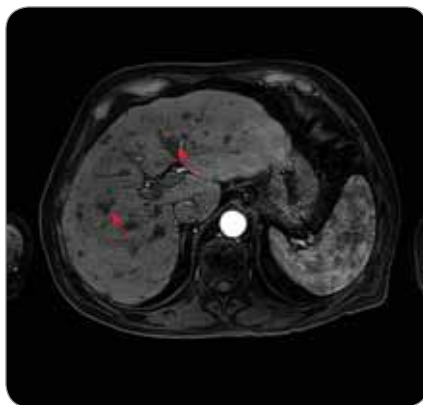
Diskusia

Podľa Medzinárodnej asociácie registrov rakoviny a Medzinárodnej agentúry pre výskum rakoviny (IACR/IARC) synchronne malignity sú definované ako nádory diagnostikované do 2–6 mesiacov od počiatočnej diagnózy primárneho nádoru a vyskytujú sa u 0,002–1,96 % pacientov s rakovinou [15,16]. Táto frekvencia sa zvyšuje aj napriek všeobecnému poklesu mortality na rakovinu od roku 1991 z dôvodu dlhšieho prežívania pacientov v dôsledku riadneho skríningu, skoršej diagnostiky, zlepšenia liečby a sledovania pacientov [17]. Správa synchronných druhov rakoviny je náročná [18].

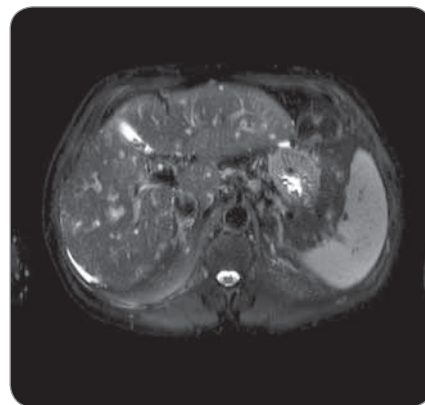
Na vzniku viacerých primárnych malignít sa podieľajú predovšetkým genetické



Obr. 3a. MR nález u pacienta po liečbe - postkontrastná T1w sekvencia v artériovej fáze. Viditeľná je výrazná veľkostná regresia jednotlivých ložísk (červené šípky). Zároveň je možné vidieť zmenu charakteru postkontrastného sýtenia – ložiská sú hypointenzívne, bez obrazu vysycovania v artériovej fáze – intenzita signálu je nižšia v porovnaní s červenou pulpou sleziny (zelená šípka).



Obr. 3b. MR nález u pacienta po liečbe - postkontrastná T1w sekvencia v artériovej fáze. Viditeľná je výrazná veľkostná regresia jednotlivých ložísk (červené šípky). Zároveň je možné vidieť zmenu charakteru postkontrastného sýtenia – ložiská sú hypointenzívne, bez obrazu vysycovania v artériovej fáze – intenzita signálu je nižšia v porovnaní s červenou pulpou sleziny.



Obr. 4. MR nález u pacienta po liečbe – T2w sekvencia s potlačením signálu tuku. Ložiská hepatocelulárneho karcinómu sa rovnako zvyrazňujú oproti normálnemu parenchýmu pečene, veľkostná regresia je dobre viditeľná.

faktory (rodinné rakovinové syndrómy a iné faktory genetickej susceptibility), životný štýl (konzumácia tabaku a alkoholu), expozícia škodlivinám v životnom prostredí a vrodené a získané syndrómy imunodeficiencie [19].

Záver

HCC a KP predstavujú reálny medicínsky problém. V poslednom desaťročí výskum rakoviny rýchlo pokročil a dosiahol sa veľký pokrok v hľadaní nových liečebných postupov.

Na dosiahnutie optimálnych výsledkov je však potrebná správna indikácia pacientov podľa rozsahu ochorenia a typu nádoru, výkonnostného stavu, ale aj podľa stupňa funkčného ochorenia pečene. Získané anamnestické informácie u pacientov so synchronnými malignitami sú dôležité, pretože môžu objasniť etiologické faktory a môžu overiť potrebu skríningu súvisiacich malignít.

V rámci multidisciplinárneho prístupu sa vyzdvihuje hodnota cielej liečebnej terapie synchronných malignít.

Pacient je naďalej v sledovaní hepatológa, onkológa a urológa. Zlepšil sa mu výkonnostný stav. Pretrvávajú normálne

laboratórne hodnoty S-AFP, S-PSA a pečňových testov.

Literatúra

1. Billroth T. Klinik Chirurgische Wien. Erfahrungen auf dem Gebiet der Practischen Chirurgie. Hirschwald Berlin: 1879. Nebst einem Gesamt-Bericht über die chirurgischen Kliniken in Zürich und Wien während der Jahre 1860–1876. [online]. Erreichbar aus: <https://www.zvab.com/Chirurgische-Klinik-Wien-1871-1876-Nebst-Gesamt-Bericht/21658616078/bd>.
2. Hu NC, Hsieh SC, Chen TJ et al. Multiple primary malignancies including colon, stomach, lung, breast, and liver cancer: a case report and literature review. *Chin Med J* 2009; 122: 3091–3093.
3. Bray F, Ferlay JM, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53(2): 1020–1022. doi: 10.1002/hep.24199.
5. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005; 16(3): 481–488. doi: 10.1093/annonc/mdi098.
6. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42 (Suppl 3): S206–S214. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60507-5.
7. Schlabe S, Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19(1): 49–64. doi: 10.1080/14656566.2017.1419185.
8. Ayuso C, Rimola J, Vilana R et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol* 2018; 101: 72–81. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.01.025.
9. Pritrová E, Hrnčár M. Pokračujúca liečba hepatocelulárneho karcinómu sorafenibom po rádiologickej pro-

gresii ochorenia – kazuistika. [online]. Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/b057ae29a-b530e71d4f4b6c214cfb01b.pdf>.

10. Otsuka T, Eguchi Y, Kawazoe S et al. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatol Res* 2012; 42: 879–886. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00991.x.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71–96. doi: 10.3322/CA.2007.0010.
12. Steinberg G, Carter B, Beaty T et al. Family history and the risk of prostate cancer. [online]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pros.2990170409>.
13. Carter B, Beaty T, Steinberg G et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(8): 3367–3371. doi: 10.1073/pnas.89.8.3367.
14. Gronberg D, Damber L, Damber J. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996; 77(1): 138–143. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1<138::AID-CNCR23>3.0.CO;2-5.
15. Irimie AP, Achimas-Cadariu P, Burz C et al. Multiple primary malignancies - epidemiological analysis at a single tertiary institution. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19(1): 69–73.
16. Lin AY, Lu T, Gomez SL. Synchronous cancers: an analysis of SEER registry from 1973 to 2003. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e12018.
17. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. [online]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>.
18. Vogt A, Schmid S, Heinemann K et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. [online]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702920324510>.
19. American Cancer Society. Fakty o rakovine a čísla 2009. [online]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2009.html>.

The importance of ^{177}Lu -PSMA in the treatment of castration-resistant prostate cancer

Význam ^{177}Lu -PSMA v léčbě kastračně-rezistentního karcinomu prostaty

Benderli Cihan Y.

Department of Radiation Oncology, Kayseri City Hospital, Kayseri, Turkey

The importance of ^{177}Lu -PSMA in the treatment of castration-resistant prostate cancer

There are some treatment options for metastatic and castration-resistant prostate cancer, and there is no single standardized treatment protocol today. In this group of patients, the chance of success in the treatment increased with the introduction of abiraterone, enzalutamide/apalutamide, taxane chemotherapy (docetaxel, cabazitaxel) and immunotherapy (ipilimumab, sunitinib, cabozantinib, or xofigo). Although there was an increase in both disease-free and overall survival, resistance to these drugs developed within 1-2 years. Therefore, the search for new treatments has continued [1–3]. In recent years, ^{223}Ra and ^{177}Lu prostate-specific membrane antigen (PSMA) have been shown to provide effective treatment of metastatic and castration-resistant prostate cancer with the application of radiopharmaceuticals containing ionizing radiation. The use of ^{177}Lu -PSMA treatment, which is a radionuclide treatment, is increasing day by day [4–6].

PSMA is a transmembrane glycoprotein with enzyme functions in the cell. It takes part in cell migration, cell survival and proliferation. Although healthy prostate epithelial cells have low expression, prostate cancer can be found in rates up to 1,000-times. This has made the PSMA molecule a target for radiopharmaceuticals in the diagnosis and treatment of prostate cancer. First of all, radiopharmaceuticals using antibody-mediated car-

rier molecules have been developed and used limitedly for imaging and treatment purposes. Later, small molecular weight molecules developed from inhibitors of the enzyme component of the molecule were marked with radionuclides such as ^{68}Ga , ^{18}F , ^{44}Sc , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{211}At and many treatment and imaging radiopharmaceuticals developed in this way quickly entered clinical use and became widespread. ^{177}Lu was the most preferred among these. It is a radionuclide with a half-life of 6.64 days and emits beta and gamma rays. While beta rays from ^{177}Lu decay are used to kill tumor cells, gamma rays are used for patient imaging and dosimetry studies [1–3,7–8].

It is administered intravenously to the patient in the form of ^{177}Lu -PSMA-617 or ^{177}Lu -PSMA I&T radiopharmaceutical. This radiopharmaceutical is collected intensely in the structure and the tumor is treated through the beta rays emitted. Standard activity after the application is 3–8 GBq. This treatment is repeated 4- or 6-times with an average interval of 2 months. With the internal dosimetry calculations to be made before or after the treatment, it is possible to select patients with higher doses or those who may develop toxicity in fixed dose protocols, albeit few [3,4,8,9]. Due to the distribution of radiation within the body; critical organs sensitive to radiation such as kidney, bone marrow and liver take the same dose. These critical organ doses are one of the most important factors affecting the number of treatments. To monitor these

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.



Yasemin Benderli Cihan, MD
Department of Radiation Oncology,
Kayseri City Hospital
Şeker District, Muhsinyazıcıoğlu
Boulevard, No:77
38080 Kocasinan/Kayseri
Turkey
e-mail: cihany@erciyes.edu.tr

Submitted/Obdrženo: 18. 7. 2020

Accepted/Přijato: 15. 9. 2020

doi: 10.48095/ccko2021151

side effects, complete blood count, serum creatinine level, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase levels are measured before and after the application of ^{177}Lu -PSMA treatment. Treatment response evaluation is basically performed by monitoring serum alkaline phosphatase, serum prostate specific antigen (PSA) level and PSMA positron emission tomographic (PET) imaging. Although it is generally accepted that PSA level and PSMA PET should be performed after at least two cycles of treatment, there is no consensus about when to evaluate the treatment [1–4].

It has not been approved by the U.S. Food and Drug Administration or the European Medicines Agency for the treatment of ¹⁷⁷Lu-PSMA and therefore no formal criteria for patient involvement have been defined. The therapy is currently carried out under retrospective evidence, expert opinion or under local regulations for unproven interventions for patients who have exhausted all treatment options. ¹⁷⁷Lu-PSMA treatment is preferred if it is refractory to standard antineoplastic treatments or second-generation antiandrogen treatments or if these treatments cannot be applied and if there is more than 5 metastatic lesions in the ⁶⁸Ga-PET PSMA imaging. The use of ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy is based on the last 10 years, and its first use has started in cases where there is no other treatment option [10–13]. With this treatment, biochemical response (more than 50% reduction in PSA) occurred in approximately 43–66% of patients [2–5]. It has been shown to have positive effects on both total survival and disease-free survival, as well as providing severe pain palliation [1,2,4]. In a phase II study in which 30 patients were included, the rate of the decrease in PSA levels by > 50% was found to be 57%. In the same study, the progression-free survival was found to be 7.6 months and the median survival was 13.5 months [10]. In another published study, it was reported that ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 treatment only reduced PSA, compared to salvage radiotherapy and treatment with abiraterone in lymph node metastatic prostate cancer [6]. In the study conducted by Yadav et al to determine the palliative effect of ¹⁷⁷Lu-PSMA treatment in patients with castration-resistant prostate cancer, it was stated that pain and overall quality of life scores were significantly improved with ¹⁷⁷Lu-PSMA [7]. In a phase I–II study conducted by Tagawa et al, it was stated that the application of ¹⁷⁷Lu-J591 to the fraction in the metastatic castration resistant prostate cancer marked a higher dose administration. Accordingly, it has been reported that overall survival, toxicity, and response to PSA increased at higher doses [8]. In another study, it was stated that hyperfractionated regimens were not superior to fractional application [11].

Meta-analyses started to be carried out upon the positive reporting of the retrospective study results. Von Eyben et al revealed a meta-analysis of systemic treatment options (such as docetaxel, cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide), which are known to prolong survival, and 12 retrospective case series undergoing the treatment with ¹⁷⁷Lu-PSMA. In 43% of patients who received ¹⁷⁷Lu-PSMA, the maximum PSA reduction after the treatment was ≥ 50%, while the PSA decrease following third line therapy was observed in 21% of patients. It has been reported that it provides better PSA reduction if there are fewer side effects, and it is also the first and only study showing the contribution of ¹⁷⁷Lu-PSMA to survival [5].

In another systemic examination and meta-analysis, it has been reported that ¹⁷⁷Lu-PSMA is effective and reliable in metastatic castration resistant prostate cancer [7]. In the meta-analysis performed by Kim et al, the first cycle of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy was reported. He stated that after two cycles, two thirds of the patients had a PSA decrease and more than 50% of the PSA reduction was expected. He noted that prolonged survival was observed due to a decrease in PSA [12].

When the literature is examined, published studies are retrospective. There are currently no prospective randomized studies published. Nowadays, a phase III study (VISION Trial) targeting 750 case participation is ongoing. As a result of this study, treatment responses and side effects of ¹⁷⁷Lu-PSMA treatment (in which patient groups, when, and at what dosages) will become clearer [13].

As a result, ¹⁷⁷Lu-PSMA is one of the new and promising theranostic treatment options in the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer. Despite data on its application, efficacy and clinical reliability covering nearly 10 years, there are no phase III studies that have been completed yet. For this reason, it is partly accepted as a treatment method for research purposes and it is applied in accordance with national legislation, taking into account ethical rules. Prospective randomized studies are strongly needed to verify the

effectiveness of ¹⁷⁷Lu-PSMA with randomized control studies, to investigate its contribution to survival, earlier administration and combinations with other treatments.

References

1. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C et al. PSMA-Based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: the bad berka experience since 2013. *J Nucl Med* 2016; 57 (Suppl 3): 97S–104S. doi: 10.2967/jnumed.115.170167.
2. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A et al. PSMA targeted radioligand therapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(1): 12–19. doi: 10.1007/s00259-017-3848-4.
3. Ahmadzadehfar H, Essler M. Predictive factors of response and overall survival in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer undergoing ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy. *J Nucl Med* 2018; 59(7): 1033–1034. doi: 10.2967/jnumed.118.209270.
4. Rahbar K, Bogemann M, Yordanova A et al. Delayed response after repeated ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(2): 243–246. doi: 10.1007/s00259-017-3877-z.
5. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T et al. Third-line treatment and ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(3): 496–508. doi: 10.1007/s00259-017-3895-x.
6. von Eyben FE, Kiljunen T, Joensuu T et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy for a patient with lymph node metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2017; 8(39): 66112–66116. doi: 10.18632/oncotarget.19805.
7. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK et al. Radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2019 Aug; 213(2): 275–285. doi: 10.2214/AJR.18.20845.
8. Tagawa ST, Vallabhajosula S, Christos PJ et al. Nanus DMPHase 1/2 study of fractionated dose lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 ((¹⁷⁷Lu-J591) for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer* 2019; 125(15): 2561–2569. doi: 10.1002/cncr.32072.
9. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M et al. ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(1): 81–91. doi: 10.1007/s00259-016-3481-7.
10. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(6): 825–833. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
11. Niaz MJ, Batra JS, Walsh RD et al. Pilot study of hyperfractionated dosing of lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody j591 (¹⁷⁷Lu-j591) for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncologist* 2020; 25(6): 477–e895. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0028.
12. Kim YJ, Kim YI. Therapeutic responses and survival effects of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018; 43(10): 728–734. doi: 10.1097/RLU.0000000000002210.
13. Study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664?term=177lu&rank=9>.

Postižení dutiny ústní onkologických a hematoonkologických pacientů – doporučení pro péči ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, České hematologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP

Oral cavity complications in oncological and hemato-oncological patients –

recommendations for care from the cooperation of the Supportive Care Group of Czech Society for Oncology, Czech Society for Hematology, Oncology Section of the Czech Nurses Association and Society for Radiation Oncology, Biology and Physics

Vokurka S.¹, Holečková P.², Navrátilová-Hrabánková D.³, Jirsová K.⁴, Liška J.⁵, Novosadová M.⁶, Jánská V.⁷, Faber E.⁸, Šípová S.¹, Cvek J.⁹, Pochop L.¹⁰, Kozáková Š.¹¹, Kouřilová P.¹², Labudíková M.⁸

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

³ I. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze

⁴ Integrované onkologické centrum, Nemocnice Na Pleši

⁵ Oddělení parodontologie, Stomatologická klinika, FN Plzeň

⁶ Nemocniční lékárna, FN v Hradci Králové

⁷ Lékárna FN Plzeň

⁸ Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

⁹ Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

¹⁰ Klinika komplexní onkologické péče MOÚ Brno

¹¹ Nemocniční lékárna, FN Brno

¹² Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

Souhrn

Východiska: Postižení dutiny ústní jsou velmi významnou komplikací při léčbě onkologických a hematoonkologických pacientů. Preventivní a léčebné intervence a edukace pacienta snižují riziko těchto komplikací nebo rozsah jejich následků. Pracovní skupina autorů z odborných skupin připravila doporučení vhodné péče. **Cíl:** Základní souhrn doporučených postupů pro prevenci a léčbu postižení dutiny ústní v denní praxi na základě doporučení odborných společností, výstupů studií a odborné literatury, ověřené praxe a shody názorů členů autorské skupiny. **Výsledky:** Preventivní opatření a edukace pacienta jsou zásadní v přístupu k řešení postižení dutiny ústní při chemoterapii, radioterapii, rizikové cílené léčbě a osteonekróze čelisti. Přípravky lokální péče jsou pak základním prvkem péče, v případě infekcí je zásadní jejich antimikrobiální působení, při reakci štetu proti hostiteli nebo v souvislosti s cílenou onkologickou terapií se uplatňují kortikoidy. **Závěr:** Doporučené postupy přispívají k redukci rozvoje, tíže a následků komplikací dutiny ústní u onkologických a hematoonkologických pacientů.

Klíčová slova

dutina ústní – chemoterapie – radioterapie – mukozitida – osteonekróza čelisti – reakce štetu proti hostiteli – infekce – ošetřovatelství.

Prohlášení o střetu zájmů: S. Vokurka – konzultační a přednášková činnost pro společnosti TEVA, Amgen, Merck, Leram a Accord.

Declaration of the conflict of interests: S. Vokurka – provides consultations and lectures for the companies TEVA, Amgen, Merck, Leram and Accord.

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

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



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

Obdrženo/Submitted: 7. 2. 2021

Přijato/Accepted: 13. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021153

Summary

Background: Oral cavity injuries are very significant complications in the treatment of oncological and hemato-oncological patients. Preventive and curative interventions and patient education reduce the risk of complications and their consequences. A working group of authors from professional groups prepared recommendations for care. **Purpose:** A basic summary of recommended interventions to prevent and treat oral cavity injuries in daily practice, defined on the basis of expert societies guidelines, trials, literature data and proven practice and on the consensus opinions of the authors group members. **Results:** Preventive measures and patient education are essential in the approach to dealing with oral injuries in chemotherapy, radiotherapy, risky targeted treatment and osteonecrosis of the jaw. Local care products are an important element of care, in case of infections, their antimicrobial action is essential, in case of graft-versus-host disease or in connection with targeted oncological therapy, corticoids are used. **Conclusion:** The recommended procedures contribute to the reduction of the development, severity and consequences of oral complications in oncological and hemato-oncological patients.

Key words

oral cavity – chemotherapy – radiotherapy – mucositis – osteonecrosis of jaw – graft-versus-host disease – infection – nursing

Úvod

Komplikace dutiny ústní u onkologických pacientů, ať už se jedná o mukozitidy po chemoterapii nebo radioterapii, stomatitidy při léčbě cílené (terčové), osteonekrózu čelisti, reakci štetu proti hostiteli (graft versus host disease – GVHD) či infekce nebo pooperační a jiné stavy, jsou vždy významné. Zhoršují kvalitu pacientova života, zvyšují rizika malnutrice, infekčních komplikací, navyšují spotřebu analgetik a zdravotní péče obecně a negativně ovlivňují průběh onkologické léčby, která pak musí být podle charakteru postižení redukována, odkládána či zcela ukončena. Vhodnou péčí, která bývá definována v řadě doporučení významných odborných společností, především pak European Society for Clinical Oncology (ESMO) [1], Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) [2–3], European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [4] a European Oral Care in Cancer Group (EOCC) [5–6], však lze řadě komplikací předcházet nebo alespoň zmírnit jejich intenzitu.

Proces komplexní péče by měl obecně zahrnovat následující oblasti, které jsou pak blíže rozpracovány v textu tohoto dokumentu:

- a) včasné zhodnocení rizikovosti pacienta pro rozvoj komplikací v oblasti dutiny ústní s volbou odpovídající péče;
- b) základní nebo stomatologické vyšetřování a další sledování stavu dutiny ústní;
- c) edukace a sebepéče pacienta;
- d) zajištění preventivních opatření;

- e) zajištění léčebných opatření;
- f) zajištění dalšího sledování a následné péče.

S využitím dostupných publikovaných doporučení výše zmíněných odborných společností (ESMO, MASCC/ISOO, EBMT a EOCC), závěrů studií i vlastní klinické zkušenosti byl připraven tento dokument s doporučením péče o dutinu ústní a její komplikace v souvislosti s onkologickým onemocněním a léčbou. Především, ale nikoliv pouze, se jedná o řešení mukozitidy dutiny ústní po chemoterapii a radioterapii, stomatitidy v souvislosti s cílenou (terčovou) onkologickou léčbou, reakce štetu proti hostiteli (GVHD) po alogenní transplantaci krvetvorných buněk a kostní dřeně, osteonekrózu čelisti a infekci v dutině ústní. Tento dokument je zamýšlen jako pomoc a metodická podpora pro běžnou praxi. Uvedené postupy a intervence lze považovat za základní a plně realizovatelné, a tedy standardní napříč pracovišti v ČR. Tento dokument nemá za cíl, a ani nemůže, vymezit přesný rozsah poskytované péče u individuálního pacienta se specifickými problematikami a potřebami. Rovněž není cílem poskytnout na tomto prostoru rozbor a přehled patogeneze, výskytu a diagnostiky jednotlivých komplikací v dutině ústní nebo jednotlivých postupů a intervencí. I když se tato práce zaměřuje primárně na obor onkologie a hematoonkologie, mohou být uvedené principy velmi dobře aplikovatelné i v jiných oborech, vč. neonkologické paliativní péče o terminálně nemocné pacienty.

Pracovní skupina, která připravila tento dokument, zahrnuje lékaře, sestry, farmaceuty, zástupce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, České hematologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti radiční onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP. Doporučení prošla schválením výbory těchto společností.

Zhodnocení rizikovosti pacienta

Primárním hlediskem při stanovení rizikovosti pacienta pro rozvoj některé z komplikací je charakter a rizikovost samotné onkologické léčby (chemoterapie, radioterapie, cílená léčba, transplantace krvetvorných buněk), dále pak rizikovost rozvoje lokálních infekcí a osteonekrózy čelisti.

Zásadní je vyhodnocení schopnosti pacienta spolupracovat na celém procesu péče o dutinu ústní, rozpoznat komplikace, dodržet doporučené postupy, schopnost sebepéče s prováděním hygieny dutiny ústní výplachy a kloktáním.

Časná nutriční intervence a specializované poradenství v této problematice dle okolností jsou velmi důležitá.

Dotaz na stav dutiny ústní a první základní vyšetření by mělo být provedeno co nejčasněji a ideálně již v rámci prvního kontaktu s onkologem.

S ohledem na potřebu zaměření pozornosti a další péče lze plně doporučit a podpořit dostupnost konzultanta, resp. zdravotníka specializovaného na tuto oblast péče o onkologické pacienty, který by byl v kontaktu a spolupracoval s dalšími specialisty (lékař, sestra, far-

maceut, zubní specialista, výživový poradce, psycholog, logoped).

Z praktického pohledu a s ohledem na rizika rozvoje komplikací v oblasti dutiny ústní lze pro základní orientaci rozdělit onkologické pacienty do těchto tří skupin:

- **Standardní riziko:** onkologický pacient s plánem léčby a stavem nenáležícím do kategorií zvýšeného a vysokého rizika – riziko komplikací zde nelze vyloučit, ale spíše se jedná o ojedinělé nebo méně klinicky závažné stavy.
- **Zvýšené riziko:** pacient s plánem podpůrné léčby bisfosfonáty nebo denosumabem; pacient s chemoterapií nebo cílenou léčbou a současně s některým dalším rizikovým faktorem, mezi které patří: zřejmá malhygiena dutiny ústní a chrupu, malignita v dutině ústní, kortikoterapie, malnutrice, diabetes a radioterapie v oblasti hlavy a krku v minulosti.
- **Vysoké riziko:** terapie s vysoce rizikovým léčivem (m-TOR inhibitory); pacient s plánem intenzifikované nebo vysokodávkované chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk; alogenní transplantace krvetvorných buněk; radioterapie v oblasti hlavy a krku.

Odborná stomatologická péče

Každému pacientovi je vhodné před jakoukoliv systémovou onkologickou léčbou doporučit návštěvu stomatologa. Toto je pak nutné při plánu léčby s bisfosfonáty nebo denosumabem (s délkou užívání léčiv roste riziko osteonekrózy čelisti, především pak v souvislosti s extrakcí zubu či jiným traumatem [7]), před transplantací krvetvorných buněk [4] a před radioterapií v oblasti hlavy a krku, resp. dutiny ústní. Cílem je včas identifikovat a řešit existující a/nebo potenciální zdroje infekce nebo poranění a zajistit jejich řádné ošetření – sanace nebo extrakce defektního chrupu, infekčních fokusů, ošetření ostrých hran, protéz a zubního kamene, příprava krytek kovu před radioterapií. Rozsah sanace a případných extrakcí se odvíjí od konkrétního nálezu a rizikovosti onkologické léčby, přičemž nejvyšší je u pacientů s plánem myeloablativní alogenní transplantace krvetvorných buněk, ra-

Tab. 1. Hodnocení toxicity postižení dutiny ústní podle Světové zdravotnické organizace [10,11].

Stupeň	Popis
0	bez změn
1	bolestivost, erytém, bez defektů
2	defekt, ale pacient schopen jíst tuhou stravu
3	defekt, pacient neschopen jíst tuhou stravu, ale tekutiny a kaše ano
4	defekt, perorálně nemožnost přijímat ani tekutiny pro postižení mukozitidou

Tab. 2. Hodnocení toxicity postižení dutiny ústní podle National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5.0 2017 [12].

Stupeň	Popis
0	bez změn
1	asymptomatické mírné projevy nevyžadující intervenci
2	mírná bolestivost nebo defekt bez omezení perorálního příjmu, indikována jen úprava stravy
3	výrazné bolesti omezující perorální příjem
4	život ohrožující následky, indikovány urgentní intervence
5	úmrtí

dioterapie v oblasti dutiny ústní, terapie s bisfosfonáty a denosumabem.

U onkologicky léčených pacientů nebo pacientů s aktivním onkologickým onemocněním lze doporučit provádění extrakce zubů pod clonou antibiotik (např. amoxicilin/klavulanát před extrakcí a do zahojení defektu, při alergii pak např. klindamycin či klaritromycin) [8,9].

Doporučit lze také péči a edukaci u dentálního hygienisty, příp. logopeda a zajištění včasné nutriční podpory především u pacientů s malignitou v oblasti hlavy a krku, s plánovanou radioterapií v této oblasti.

Základní ověření stavu dutiny ústní

Ověření stavu dutiny ústní je vždy nutné před zahájením onkologické léčby, další kontroly mohou být nutné i po skončení onkologické léčby, bude-li komplikace dále přítomna bez tendence ke zlepšení.

Ověření stavu dutiny ústní je taktéž nutné v případě, že pacient udává obtíže. Mimo to je vhodné jej provádět v pravidelných intervalech s ohledem

na rizikovost pacienta, s cílem včas vysledovat rozvoj komplikací a efekt léčby. U pacientů standardního rizika to může znamenat např. cílený dotaz a kontrolu stavu dutiny ústní při běžné návštěvě v ambulanci, naopak u vysoce rizikových pacientů při probíhající radioterapii v oblasti dutiny ústní nebo v rámci transplantace krvetvorných buněk by to měla být součást každodenní kontroly.

Dutina ústní by měla být v ideálním případě vyšetřována proškoleným zdravotníkem, nejlépe s využitím uznávaných standardizovaných metodik a hodnotících systémů pro možnost analýz a porovnání specifických problematik – např. v případě mukozitidy/stomatitidy dutiny ústní se nejčastěji využívá metodika a škála Světové zdravotnické organizace [10,11] a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) [12] – viz tab. 1 a 2. Výstup s co nejpřesnějším aktuálním hodnocením nálezu a jeho tíže má být zapsána do dokumentace.

Základní klinické vyšetření dutiny ústní je vyšetření pohledem. S ohledem

na hygienická opatření je vhodné provádět jej s ochrannou chirurgickou ústenkou a v rukavicích, s pomocí dobrého zdroje bílého světla s dostatečnou intenzitou (např. bodové tužkové svítidly, LED diodové svítidly), špátle k přitlačení jazyka a gázy. Před vyšetřením je potřeba informovat pacienta o jeho záměru a postupu, ověřit si jeho problémy v oblasti dutiny ústní, např. bolest, suchost, žvýkací, kousací a polykací obtíže. Postupně zkontrolovat rty (olupování, ragády, defekty, ústní koutky, herpetický výsev), vestibulum horní a dolní, chrup horní a dolní, plochu jazyka horní a pod jazykem, pravou a levou hranu jazyka, pravou a levou část bukální sliznice, tvrdé a měkké patro a patrové oblouky. Všimnout si suchosti, nadměrného slinění, zápachu (foetor ex ore), erytému, defektů, aft, pablán – pseudomembrán, povlaků, edému, otlaku zubů na jazyku a bukálně (scalloping), krvácení a slizničních ekchymóz a stavu chrupu (chybění, zubní náhrady, odhalení zubních krčků, malhygiena). V případě potřeby přesnějšího vyšetření, při nepřehlednosti, pochybách a závažných komplikacích je nutné specializované vyšetření stomatologem, ideálně také otorinolaryngologem a lze využít i mnohé zobrazovací metody (RTG, CT, MR) [13].

Při nálezů hnisavých ranek nebo bílých povlaků je důležité provést šetrně stěr na mikrobiologické vyšetření (bakteriologické a mykologické kultivace).

Edukace, základní péče a ošetřování

Edukace pacienta

Edukace pacienta by měla být zajištěna včas před zahájením onkologické terapie a dále průběžně během léčby, a to formou pohovoru nebo ideálně s využitím edukačních materiálů. Obsahem má být poučení o možných komplikacích v dutině ústní a jejich projevech vč. doporučení upozornit na ně včas ošetřující personál. Pacient by měl být také poučen o možnostech základní péče a ošetřování, které zahrnuje úpravu životního stylu (omezit/ukončit kouření a konzumaci alkoholických nápojů, změnit stravování a zásady hygieny dutiny ústní).

Strava pacienta

Strava pacienta významně ohroženého nebo s již se vyskytujícím postižením dutiny ústní nesmí způsobovat další dráždění, bolestivost a poškození. Není tedy vhodná tvrdá, tuhá a suchá strava, příliš kořeněná nebo slaná a kyselá, příliš teplá až horká. Doporučit lze jídla měkká, kašovitá, tekutá (kaše, přesnídávky, pyré, jogurty, tvarohy, pudinky, krémy, měkké sýry, paštiky atd.). Pečivo je lépe namáčet nebo hodně zapíjet. Vhodné jsou chladné výrobky, zmrzlina a nanuky, ovocné třístě, chlazený meloun atp. Při xerostomii bývá pacienty pozitivně vnímáno žvýkání, např. špeku, tučnějších pokrmů nebo přezrálého ovoce (kaki, hrušky atd.). Při omezení perorálního příjmu jsou nutné jiné alternativy – doplňky stravy sippingem, parenterální výživa, živění nazogastričnou sondou či perkutánní endoskopickou gastrostomií (PEG).

Je doporučeno včasné zařazení nutričního screeningu do péče o onkologické pacienty a včasná intervence nutričního specialisty, důležitá je edukace pacienta a rodiny v případné aplikaci výživy alternativním způsobem, ideálně s využitím edukačních videí a tištěných materiálů.

Péče o chrup a mezizubní prostory

Zuby by měly být jemně čištěny měkkým zubním kartáčkem 2× denně (jestliže má pacient zachovaný perorální příjem, tak čištění až po jídle), individuálně dle přání pacienta i častěji. Zubní pasty lze volit dle preference a výběru pacienta, ideálně s fluoridem. Podle stavu hygieny dutiny ústní, chrupu a stavu lze upřednostnit speciální pasty s příměsí chlorhexidinu nebo dalších specifických složek. Kartáčky nutno po každém použití pečlivě opláchnout vodou a měly by být měněny pravidelně každý měsíc nebo častěji podle rizika infekce daného pacienta. Je-li výraznější krvácivost nebo bolest, pak lze čištění zubů kartáčkem nahradit výplachy a otíráním chrupu vatovými štětičkami nebo houbičkami smočenými ve vhodném roztoku, např. s chlorhexidinem 0,12%, příp. lokálně s využitím gelu s obsahem chlorhexidinu 1% (pozor, pouze lokálně, v této koncentraci je možná dráždivost), viz oddíl Magistraliter receptury. Využít

lze také přípravky s uvolňováním aktivní formy kyslíku (singletový kyslík).

U pacientů zvyklých provádět denní čištění mezizubních prostor lze v tomto pokračovat. Při trombocytopenii, poruše krevní srážlivosti nebo radioterapii v oblasti dutiny ústní by měly být mezizubní čistící pomůcky užívány velmi opatrně.

Nedoporučujeme odstraňovat povlaky dutiny ústní či na jazyku násilně, nástrojem nebo kartáčkem.

Snímatelné zubní náhrady

Úplné i částečné zubní náhrady by měly být dobře usazené, bez dráždění okolních sliznic. Po každém jídle je nutné je opláchnout a čištění kartáčkem a mýdlem s vodou by mělo být prováděno alespoň 2× denně. Zubní náhrady je třeba na noc vyčistit, vysušit a uložit do uzavřené nádoby. V průběhu mukozitidy či jiné afekce v dutině ústní je vhodné nosit zubní náhrady co nejméně (např. jenom během jídla).

Péče o sliznice, výplachy

Ústní vody ke kloktání a udržování vlhkosti a čistoty sliznic je vhodné volit s ohledem na preferenci pacienta a dále s přihlédnutím na specifickou situaci v dutině ústní a zhodnocení rizikovitosti pacienta. Pacient může využívat svůj zavedený komerční přípravek, avšak pro účely péče o dutinu ústní je nutné znát jeho složení. Roztoky mají být nedráždivé, pacientovi příjemné a ideálně bez alkoholu (nízké objemy jako doplňkové přísady v obsahu přípravků lze individuálně připustit). Není nutné lpět na užívání antimikrobiálních roztoků, nejde-li o jasně infekční postižení a není-li jiný důvod pro jejich aplikaci.

Teplotu a frekvenci výplachů nebo kloktání by si měl určit sám pacient, tak aby pro něj byly příjemné, nedoporučujeme ale příliš teplou, či dokonce horkou tekutinu. Základní frekvence je 3× denně, resp. vždy po jídle, nicméně u některých přípravků může být frekvence individuálně upravena (navýšena, nebo naopak omezena) pro riziko zhoršení komfortu a stavu sliznic (např. volně prodejné přípravky dle doporučení distributora/výrobce, přípravky s obsahem účinných látek, např. antimikrobiální,

s kortikoidy, chlorhexidinem, anestetiky, peroxidem, pilokarpinem apod.).

Využít lze prakticky bez omezení obyčejnou vodu (ideálně balená či převařená pro pacienty s imunodeficitem a hematoonkologické pacienty) a fyziologický roztok (NaCl 0,9%), příp. lze nabídnout odvar ze šalvěje nebo řepíku, prakticky nerizikové a velmi dobře tolerované jsou i výplachy roztoku s vysokým obsahem kalciových a fosfátových iontů (kalcium-fosfátový roztok s Ca^{2+} a PO_4^{3-}) 4–10× denně [14–16], nízké koncentrované roztoky s bikarbonátem (vhodné i v případě vazkých sekretů) 4–10× denně [1,17–20], viz oddíl Magistraliter receptury.

Je důležité udržovat dostatečný přísun tekutin, popíjet vodu, a tím udržovat ústa vlhká. V případě xerostomie lze připravit magistraliter tzv. umělé sliny, viz oddíl Magistraliter receptury, nebo jsou dostupné volně prodejné zdravotnické prostředky pro zvlhčení dutiny ústní při xerostomii s obsahem xylitolu. Tvorbu slin pomohou stimulovat také žvýkačky bez cukru.

Při malhygieně a foetoru ex ore lze doporučit roztoky s bikarbonátem, chlorhexidinem 0,12% (2× denně po dobu 30 s), peroxidem vodíku 3%, viz oddíl Magistraliter receptury. Dále pak lze doporučit komerčně dostupné přípravky s uvolňováním aktivní formy kyslíku (singletový kyslík), přípravky s cetylpyridinem nebo oktenidinem (octenidini dihydrochloridum).

Péče o rty

Nelze opomenout péči o rty, která zahrnuje používání balzámů, krémů, tyčinek ke zvlhčení a promaštění, např. magistraliter masti s dexpanthenolem a vitamínem E [21].

Péče o nesoběstačné pacienty

U nesoběstačných nebo omezeně soběstačných pacientů je zajištění dohledu nebo aktivní péče ze strany ošetřujícího personálu zásadní, a to ve všech problematikách týkajících se oblasti stravy pacienta, péče o jeho chrup, snímatelné zubní náhrady, sliznice dutiny ústní a rtů.

Důležité je ověřit a příp. upravit rizikovou farmakoterapii podporující suchost sliznic (např. antidepressiva,

antihistaminika, opioidy, anticholinergika u močové inkontinence) a zajistit hydrataci.

Specifická preventivní opatření

Kromě již výše uvedených opatření se u vybraných pacientů ve specifických situacích mohou uplatnit další možnosti snižující riziko komplikací v dutině ústní.

Solné a bikarbonátové roztoky

Jsou obecně základní volbou k vyplachování dutiny ústní 4–10× denně, především u pacientů s cílenou (terčovou) onkologickou terapií. Roztoky solné odpovídají koncentraci maximálně jako u fyziologického roztoku (NaCl 0,9%). Roztoky s obsahem bikarbonátu sodného (doporučujeme do max. koncentrace 10 g/1 000 ml, tj. 1% roztok; vyšší koncentrace by mohly zvyšovat riziko chemického poškození a tyto nižší koncentrace se většinou uvádí i v návodech pro domácí výrobu pro pacienty) mají podpůrný vliv, jsou vhodné i v případě potřeby omezit vazkost slin, foetoru ex ore a mohou být připraveny *ad hoc* na klinickém pracovišti (roztok hydrogenuhličitanu sodného 0,42%: hydrogenuhličitan sodný NaHCO_3 8,4 % inf. 50 ml do 1 000 ml sterilní vody) i v domácím prostředí – připravě 1% roztoku odpovídá polovina čajové lžičky (2,5 ml) jedlé kuchyňské sody (soda bikarbóna) rozpuštěné v 250 ml převařené vody, viz oddíl Magistraliter receptury [1, 17–20,22,23].

Kryoterapie

(chlazení dutiny ústní)

Velmi účinný mechanismus ochrany sliznic u úzké skupiny cytostatik s velmi rychlou degradací, tedy v případě bolusové, resp. krátké infuzní (15 min) aplikace melfalanu (typicky v rámci přípravných protokolů před autologní i alogenní transplantací krvetvorných buněk) nebo bolusové aplikace fluorouracilu ve vyšších dávkách. Pomocí ledové vody, tříště nebo ledovými lízátky a nanuky v dutině ústní lze dosáhnout místního podchlazení, vazokonstrikce a snížení průtoku krve s cytostatikem. S efektem nelze počítat při delších infuzích nebo při aplikaci cytostatik s dlouhým poločasem. Doporučuje se začít aplikovat ledovou vodu, tříšť nebo ledové kostky do du-

tiny ústní 5 min před zahájením infuze cytostatika, dále po dobu aplikace (např. 15 min infuze) a dále 15 min po ukončení aplikace. Ledovou vodu lze vyplachovat i polknout pro možnost efektu v oblasti hltanu. Z delší aplikace nemusí být větší prospěch a naopak se mohou zhoršit pocity chladu, bolestivost dásní, hlavy a nevolnosti [1,2,5,6,24].

Kalcium-fosfátový hypersaturovaný roztok (hypersaturovaný Ca^{2+} a PO_4^{3-})

Může přispívat k redukcí výskytu a tíže mukozitidy dutiny ústní v rámci autologních a alogenních transplantací krvetvorných buněk nebo radioterapie pro nádory hlavy a krku. Přes některé sporné výsledky studií lze doporučit s frekvencí výplachů až 10× denně s ohledem na možný pozitivní vliv, dobrou toleranci, prakticky nerizikovitost a odlišné působení na sliznice ve srovnání s jinými přípravky (předpokládá se aktivace signálních drah epiteliální proliferace, hojení a potlačení mediátorů zánětu a bolesti). Zhruba polévková lžice (10–15 ml) kalciového roztoku se těsně před použitím smísí se stejným množstvím fosfátového roztoku, dutina ústní se vyplachuje a kloktá se po dobu 1 min, 4× až ideálně 10× denně, viz oddíl Magistraliter receptury [5,6,14–16].

Benzydamin

Protizánětlivě působící přípravek v roztoku je doporučován k výplachům a kloktání v rámci prevence mukozitidy dutiny ústní u pacientů s radioterapií v oblasti hlavy a krku, vč. pacientů s chemoradioterapií. Lze využít i jako lokální léčbu k úlevě od bolesti – pozor však na případný podíl alkoholu v přípravku a individuální štiplavost (lze příp. doředit vodou). Přípravky s obsahem benzydaminu (Tantum Verde) jsou běžně dostupné a volně prodejné [1–3,5,6].

Lokální kortikoterapie

Protizánětlivý a imunosupresivní efekt kortikoidů lze využít k profylaxi aftózní stomatitidy při rizikové terapii s mTOR inhibitory (everolimus, temsirolimus) jako magistraliter roztok s obsahem soli dexamethasoni natrii phosphas 0,1 mg/1 ml (0,01%), viz oddíl Magistraliter receptury [25,26].

Antimikrobiální roztoky

Samy o sobě nemají specifický profylaktický efekt, nicméně nejedná-li se již o zjevnou terapii infekční komplikace, pak jsou významné při řešení situace u pacientů s malhygienou dutiny ústní a omezenou sebedpéčí, viz oddíl Péče o sliznice, výplachy.

Systémová profylaktická antimikrobiální léčba

Užívání antimikrobiálních léčiv s účelem systémové profylaxe infekcí, potažmo i lokálních v dutině ústní, bývá součástí specifických protokolů léčby typicky u hematoonkologických pacientů.

Nízkoenergetické lasery (low-level laser therapy – LLLT)

Podporují hojení tkání, mají protizánětlivý účinek a doporučují se ke snížení výskytu a trvání mukozitidy po vysokodávkové chemoterapii s transplantací krvetvorných buněk, efekt je pozorován také jako prevence mukozitidy při radioterapii nádorů v oblasti hlavy a krku a u pacientů s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci kostní dřeně. Dostupnost metody je v běžné praxi velmi omezená, nicméně individuálně může být využitelná ve specifických případech na vyšších pracovištích stomatology [1,2,4–6].

Léčebné možnosti a léčba bolesti

Léčebné možnosti a postupy se odvíjí od typu, tíže a rozsahu komplikace a více či méně mohou zahrnovat níže uvedená doporučení. Podle situace lze léčbu realizovat v rámci poskytované onkologické péče a vlastního týmu, příp. ve spolupráci se stomatology nebo v multioborovém týmu s dalšími specialisty (lékař, sestra, algeziolog, paliatr, farmaceut, zubní specialista, výživový poradce, psycholog, logoped) s ohledem na řešené problematiku.

Úprava stravy

Je nezbytné zhodnotit pacientovy možnosti příjmu tekutin, stravy a léků, zajistit mu adekvátní úpravu stravy a výživovou podporu, blíže viz oddíl Edukace, základní péče a ošetřování – Strava pacienta.

Chlazení sliznic

Chlazení sliznic dutiny ústní chladnou vodou či fyziologickým roztokem či perorální příjem chlazené stravy (popíjení chladnějšího mléka, chladný jogurt, chladné přípravky nutriční podpory – sipping, nanuky, zmrzlina, pyré) může individuálně navodit omezení bolestivosti a zánětu, obzvláště např. při již rozvinuté mukozitidě po chemoterapii a radioterapii. Po sladkém jídle je vhodný výplach dutiny ústní vodou.

Základní roztoky a gely

Dojde-li k rozvoji poškození dutiny ústní, pacienti by měli být dále motivováni k pokračování v zavedené péči o hygienu dutiny ústní, přizpůsobit jí své aktuální situaci a stavu a využívat roztoky uvedené v oddílech Edukace, základní péče a ošetřování a Specifická preventivní opatření. Základní frekvence výplachů a kloktání by měla být navýšena s cílem udržet povrchy dutiny ústní stále vlhké a očišťované.

Mezi přípravky primárně určené k ochraně poškozených sliznic, dyskomfortu, bolesti i suchosti patří viskózní gelové přípravky, většinou se základem s kyselinou hyaluronovou, příp. jiným obsahem, a přísadou dalších složek (např. aminokyseliny, propolis, heřmánek, máta, aloe vera, vitamín E, bromelain, dexpanthenol, bioaktivní antimikrobiální složky – laktoferin, lysozym, laktoperoxidáza, proteolytika trypsin a chymotrypsin). Podle stupně viskozity vytvářejí na postižené sliznici film, který může přispět k mírnému analgetickému působení a udržení vlhkosti s podporou hojení. U gelu na bázi kyseliny hyaluronové – konkrétně polyvinylpyrrolidon-hyaluronátu sodného, Gelclair – byla prokázána i mikrobiální bezpečnost a účinnost u pacientů s mukozitidou po alogenní transplantaci krvetvorných buněk [27]. Doporučit lze i magistraliter roztok s dexpanthenolem 5% – výplach 3× denně 10 ml roztoku po dobu 1 min. Využít lze i glycerinové štětičky (vatové s glycerinem) a magistraliter receptury umělých slin, viz oddíl Magistraliter receptury.

Antimikrobiální přípravky

V případě podezření nebo potvrzení infekce je nutné zajištění adekvátní lo-

kální nebo systémové léčby s ohledem na rozsah postižení a míru imunodeficitu. Kromě herpetických výsevů a dentálních infekcí či tonzilitid vyžadujících adekvátní systémovou léčbu se u onkologických pacientů často setkáváme s mykotickou, resp. kandidovou stomatitis (soor), a to především u pacientů se solidními nádory, protože u více imunosuprimovaných hematoonkologických pacientů jsou antimykotika často již profylakticky součástí léčebných protokolů. U nepokročilých mykóz *Candida albicans* se může lokálně dobře uplatnit magistraliter nystatin (chlorhexidin může inaktivovat nystatin – neužívat společně ve stejný čas), u pokročilých postižení a non-albicans kmenů pak spíše magistraliter mikonazol nebo itraconazol s výhodou polknutí a také systémového účinku obou léčiv [28,29], viz oddíl Magistraliter receptury.

Základním antimikrobiálním roztokem při zjevné infekční komplikaci jsou přípravky s obsahem chlorhexidinu 0,12% (2× denně po dobu 30 s) magistraliter nebo v komerčních přípravcích, lze doporučit také roztoky s bikarbonátem nebo roztoky peroxidu vodíku 3%, viz oddíl Magistraliter receptury; dále pak komerčně dostupné přípravky s uvolňováním aktivní formy kyslíku (singletový kyslík) a přípravky s cetylpyridinem nebo oktenidinem (octenidini dihydrochloridum).

Kortikoterapie

V několika variantách má výrazné využití v terapii stomatitis související s cílenou (terčovou) onkologickou léčbou, dále v rámci léčby perorální formy GVHD a také individuálně při léčbě idiopatických aftózních lézí. V případě vícečetných a hůře dostupných defektů sliznic v rámci uvedených postižení lze doporučit výplachy roztokem dexametazonu v koncentraci 0,1 mg/ml (0,01%), příp. přípravky s vyšší viskozitou i koncentrací 1 mg/ml (0,1%) s vyšší přilnavostí a vhodnějším využitím pro terapii lokalizovanějších lézí, přičemž možností je i potentní gelový klobetazol (clobetasol propionas) 0,2%. Do místa výskytu drobných bolestivých lézí charakteru aft je možná dlouhodobá aplikace (v řádu let) zavedených polykomponentních sus-

penzí s obsahem ve vodě nerozpustné soli dexamethasoni acetatas a lokálního anestetika (trimekain), které jsou oblíbené pro svůj lokální efekt, dominantně anestetický, snad i terapeutický, jakkoliv nelze s ohledem na suspenzní charakter přípravku jeho působení do místa určení jednoznačně zaručit, viz oddíl Magistraliter receptury [1,5,6,26,30].

U perzistentních aftů lze také zajistit místní intralezionální injekce triamcinolonu (týdně do dávky 28 mg). U výsoce pokročilých a recidivujících aftů pak kortikoidy systémově (prednison pulz 30–60 mg nebo 1 mg/kg prednison nebo prednisolon po dobu týdne, s postupným poklesem v týdnu dalším) [1]. Možností je i subleziózní depotní aplikace betametazonu.

Hemostyptika

Kromě jiných intervencí indikovaných s ohledem na příčinu krvácivé poruchy lze při koagulopatii a krvácení v oblasti dutiny ústní individuálně zvážit možnost lokální aplikace 10 ml 5% roztoku kyseliny tranexamové (1 ampule Exacyl 100 mg/ml (10 %) 5 ml do 5 ml Aqua pro injectione) využívané pro lokální účely po výkonech ve stomatologii k výplachům po dobu 2 min 4× denně [31].

Parasympatomimetikum pilokarpin

V případě, že je alespoň částečná tvorba slin, lze k lokální aplikaci a podpoře slinnění příp. zkusit magistraliter globule s obsahem pilokarpinu, viz oddíl Magistraliter receptury [21].

Nízkoenergetické lasery (low-level laser therapy – LLLT)

Dostupnost metody, jak je uvedeno výše, je v běžné praxi velmi omezená, nicméně individuálně, ve specifických případech, může být využitelná na vyšších pracovištích stomatologie.

Léčba bolesti

V lokální péči a při malé intenzitě bolesti lze nabídnout výše zmíněné roztoky a gely základní péče, komerčně dostupné roztoky a pastilky s obsahem benzydaminu (Tantum Verde), anestetik (benzokain, lidokain, trimekain) i v kombinaci s antiseptiky, využít lze také roztoky nebo gely s lokálním an-

estetikem, a to komerční nebo připravované magistraliter. Pozor – plošné užívání a kloktání nese rizika útlumu polykacího reflexu s aspirací do dýchacích cest, riziko traumatu sliznice kousnutím a riziko vyšší resorpce; vhodnější je aplikace gelu nebo roztoku s anestetikem pomocí štětičky přímo do místa bolestivé léze, viz oddíl Magistraliter receptury.

K ovlivnění významných bolestí u pacientů po chemoradioterapii v oblasti hlavy a krku mohou být nabídnuty výplachy dutiny ústní s roztokem 1% nebo 2% morfinu [1,2,4–6], ale jejich využití v reálné praxi je aktuálně spíše ojedinelé. V případě neustupujících nebo silnějších bolestí bývá zásadní systémová analgetická léčba, kde lze při nedostatečnosti tramadolu nebo silné bolesti považovat za standardní a všeobecně doporučovaný lék volby morfin. Příp. lze i využít transdermální fentanyl nebo buprenorfin, ale zde je pak nutné počítat s limitací ve formě pomalého nástupu účinku a nemožnosti rychlé úpravy dávky podle potřeby, a tato léčba je tedy vhodná spíše u pacientů s předpokladem vysokého rizika rozvoje těžší a dlouhodobější mukozitidy nebo jiné závažné komplikace a měla by být zajištěna jejich včasná aplikace. Důležité je i využívání koanalgetik ze skupiny spasmolytik, nesteroidních antiflogistik i antidepresiv. Pro řešení průlomové bolesti lze s ohledem na limitace transmukózních forem fentanylu v případě difúzních poškození sliznic dutiny ústní využít morfin s.c. nebo příp. morfin s rychlým uvolňováním z tablety (např. Sevredol) nadrcený do PEG [1,2,4–6,32–34].

Další sledování

Většina ústních komplikací, typicky mukozitida po chemoterapii, má přechodný charakter. Naopak po alogenní transplantaci krvinek, po radioterapii v oblasti hlavy a krku, nebo při osteonekróze čelisti může být potřebná dlouhodobá podpora a péče vyžadující stomatologa specialistu s ohledem na rizika vyššího výskytu zubního kazu, osteonekrózy při extrakcích zubů, fibrotizace nebo chronické xerostomie. Dlouhodobé postižení sliznic v rámci chronické GVHD představuje rizikový faktor

pro rozvoj dysplastických změn a malignit. Pravidelné stomatologické kontroly v rámci následného sledování by měly být doporučeny a plánovány u pacientů po radioterapii v oblasti dutiny ústní, po alogenní transplantaci krvinek a u pacientů užívajících osteomodulační léčbu.

Magistraliter receptury Hydrogenuhlíčan (bikarbonát) sodný, roztoky

Pro potřeby domácí výroby viz také text v oddílu Specifická preventivní opatření – solné a bikarbonátové roztoky.

Hydrogenuhlíčan sodný 0,7% roztok [36]

Rp.
Natrii hydrogenocarbonatis 7,0
Aq. pro inj. ad 1 000 ml
M. f. sol.
D. S. K výplachu a kloktání dutiny ústní.

Kalcium-fosfátový (Ca²⁺ a PO₄³⁻) hypersaturovaný roztok [36,37] Roztok A

Rp.
Natrii hydrogenophosphatis dodecahydrici 0,063
Natrii dihydrogenophosphatis dihydrici 0,017
Natrii chloridi 0,569
Aq. purificatae ad 100,0
(nebo Aquae pro iniectione)
M. f. sol.

Roztok B

Rp.
Calcii chloridi dihydrici 0,105
Natrii chloridi 0,569
Aq. purificatae ad 100,0
(nebo Aquae pro iniectione)
M. f. sol.
D. S. Před použitím smíchat roztok A (1 lžice = 15 ml) a roztok B (1 lžice = 15 ml), 4–10× denně k výplachu a kloktání dutiny ústní.

Chlorhexidin roztoky a gel Chlorhexidin 0,12% základní [37]

Rp.
Chlorhexidini digluconatis sol. 20% 3,0
Aq. purificatae ad 500,0
M. f. sol.
D. S. K výplachům dutiny ústní 2× denně po dobu 30 s.

Chlorhexidin 0,12% [36]

Rp.	
Chlorhexidini digluconici	1,1
Spiriti 95%	5,5
Glyceroli	3,0
Aq. purificata	90,4
Ol. menthae pip.	0,06
M. f. sol.	
D. S. K výplachům dutiny ústní 2× denně po dobu 30 s.	

Pozn.: Navázka základní suroviny zajistí po přepočtení na čistý obsah vlastní účinné látky chlorhexidinu požadovanou koncentraci roztoku.

Chlorhexidin 1% gel topický [37]

Rp.	
Chlorhexidini digluconatis sol. 20 %	5,0
Glyceroli 85%	8,0
Methylcellulosi	3,6
Menthae piper. etherol.	0,4
Aq. purificatae	ad 100,0
M. f. gelat.	
D. S. Do místa postižení aplikovat 2× denně (1–0–1).	

Dexpanthenol roztok a mast

Dexpanthenol 5% roztok [21,37]

Rp.	
Dexpanthenoli	15,0
Natrii benzoatis	0,45
Acidi citrici monohydr.	0,33
Aq. purificatae	ad 300,0
M. f. sol.	
D. S. K výplachům dutiny ústní 3× denně 10 ml roztoku po dobu 1 min.	

Dexpanthenol mast na rty [21,36]

Rp.	
Dexpanthenoli	4,0
Tocoferoli alfa acetatis	0,5
Cerae albae	19,9
Olivae olei raffin.	ad 100,0
M. f. ung.	
D. S. K potírání rtů.	

Umělé sliny

Viscosal umělé sliny [21,36,37]

Rp.	
Methylcellulosi	1,0
Glyceroli 85%	9,0
Natrii chloridi	0,7
Aq. pro iniectione	ad 100,0
M. f. sol.	
D. S. Umělé sliny do dutiny ústní dle potřeby.	

Pilocarpinové přípravky:

Pilocarpinový roztok při xerostomii [21,36]

Rp.	
Pilocarpini hydrochlor.	0,5
Xylitolu	2,5
Glyceroli 85%	36,0
Aquae purif.	ad 50,0
M. f. sol.	
D. S. Při pocitu sucha 6–10 kapek, max. 60 kapek denně.	

Pilocarpinové perorální kuličky [21,37]

Rp.	
Pilocarpini hydrochloridi	0,003
Gelatinae	0,7
Glyceroli 85%	1,8
Acidi citrici monohydr.	0,04
Aq. conservantis q.s. ut fiat globulus oromucosalis	
D. t. d. No XXX (triginta)	
D. S. Každé 2–3 hodiny nechat v ústech rozplynout jednu želatinovou kuličku, max. 8 za den.	

Kortikoidy roztoky, gely, suspenze:

Dexametazonový roztok 0,1mg/1ml (0,01%) [37]

Rp.	
Dexamethasoni natrii phosphatis	0,013
Glyceroli 85%	5,0
Aq. conservantis	ad 100,0
M. f. sol.	
D. S. Vyplachování dutiny ústní jednou polévkovou lžící 4× denně po dobu 2 min.	

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

Dexametazonový viskózní roztok 1 mg/ml (0,1%) [38]

Rp.	
Dexamethasoni acetatis	0,1
Aqua purificata	93,4
Syrspend SF pH 4	1,0
M. f. sol.	
D. S. Do dutiny ústní 4× denně po dobu 2 min.	

Dexametazonový gel (0,1%) s tylózou [36]

Rp.	
Dexamethasonum	0,03
Methylcellulosum	1,5
Aqua purificata	28,5
Spiritus 95%	1
M. f. gel	
D. S. Lokálně na postižené místo 2–3× denně.	

Klobetazol 0,2% potentní gel [37]

Rp.	
Clobetasoli propion.	0,2
Trimecaini hydrochloridi	1,0
Saccharini natrici	0,2
Glyceroli 85%	10,0
Hypromellosi (z.v.100 000)	2,0
Aq. purificatae	ad 100,0
M. f. gelat.	
D. S. Na slizniční afekce dutiny ústní 2–3× denně po dobu 14 dnů.	

Roztok na afty – suspenze

s dexametazonem a trimekainem [37]

Rp.	
Dexamethasoni acetatis	0,02
Trimecaini hydrochloridi	1,0
Aluminii acetotartratis sol.	5,0
Ethanolu 60%	10,0
Methylrosanilinii chloridi sol. 0,5% gutt. III	
Menthae piperitae etherol.	gutt. I
Methylcellulosi	0,4
Aq. conservantis	ad 50,0
M. f. susp.	
D. S. Lokálně aplikovat na afty štětičkou.	

Globule želatinové s dexametazonem

1 mg a anestetikem k cucání [39]

Rp.	
Dexameth. ac.	0,001
Lidocain hydroch.	0,04
Gelatina	0,7
Glycerol	1,9
Aq. purif.	1,4
D. t. d. No X (decem)	
D. S. K cucání 1–2× denně.	

Antimykotika:

Nystatin susp. [36]

Rp.	
Nystatini	2 mil. IU
Methylcellulosi	0,3
Glyceroli 85%	0,6
Aq. purificatae	ad 20,0
M. f. susp.	
D. S. Lokálně 10 kapek 4× denně.	

Nystatin susp. [37]

Rp.	
Nystatini (6 660 IU/mg)	0,3
Hypromellosi 3350	0,18
Glyceroli 85%	0,6
Menthae piper etherol.	gutt II
Aq. conservantis	ad 20,0
M. f. susp.	
D. S. Lokálně 10 kapek 4x denně.	

Mikonazol perorální gel – s volbou příchutě [37]

Pozn.: příchutě pomeranč (Aurantii), citron (Citrii), máta (Menthae)

Rp.	
Miconazoli	1,6
Hypromellosi (z.v. 100 000)	0,6
Glyceroli 85%	6,0
Aurantii (nebo Citrii nebo Menthae) etherol.	gutt II
Aq. conservantis	ad 40,0
M. f. gelat.	
D. S. Jazykem rozetřít 1 ml gelu po dutině ústní 4x denně na 1 min (lze polknout).	

Mikonazol perorální suspenze – s volbou příchutě [37]

Pozn.: příchutě pomeranč (Aurantii), citron (Citrii), máta (Menthae)

Rp.	
Miconazoli	1,6
Hypromellosi (z.v. 100 000)	0,3
Glyceroli 85%	6,0
Aurantii (nebo Citrii nebo Menthae) etherol.	gutt II
Aq. conservantis	ad 40,0
M. f. susp.	
D. S. Jazykem rozetřít 1 ml gelu po dutině ústní 4x denně na 1 min (lze polknout).	

Lokální anestetika:

Prokainželatinový gel (2%) [36]

Rp.	
Procaini hydrochloridi	4,0
Gelatinae	8,0
Tinct. aurancii	6,0
Sir. Simplicis	54,0
Aq. purificatae	ad 200,0
M. f. gelat.	
D. S. Do místa bolesti.	

Prokainželatinový gel (4%) [37]

Rp.	
Procaini hydrochloridi	2,0
Gelatinae	4,0
Sirupi simplici	

Aq. purificatae aa ad 50,0
M. f. gelat.

D. S. Do místa bolesti.

Gel na opary [36]

Rp.	
Lidocaini	0,8
Levomentholi	0,2
Carbomera 980	0,16
Propylenglycoli	3,77
Aq. purificata	ad 20,0
D. S. Zevně na místo oparu.	

Literatura

- Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): 139–151. doi: 10.1093/annonc/mdv202
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 2014; 120(10): 1453–1461. doi: 10.1002/cncr.28592
- Ariyawardana A, Cheng KK, Kandwal A et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer 2019; 27(10): 3985–3995. doi: 10.1007/s00520-019-04888-w
- Elad S, Raber-Durlacher J, Brennan MT et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the multinational association of supportive care in cancer / international society of oral oncology (MASCC/ISOO) and the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). Support Care Cancer 2015; 23(1): 223–236. doi: 10.1007/s00520-014-2378-x
- Vokurka S, Quinn B, Margulies A. The European Oral Care in Cancer Group (EOCC) – Evropská skupina pro péči o dutinu ústní pacientů s malignitami. [abstrakt]. Klin Onkol 2017; 30 (Suppl 1): VIII/324, 54.
- European Oral Care in Cancer Group Guidance and Support. [online]. Available from: <http://www.eocc.co.uk/guidance/>.
- Coleman R, Body JJ, Aapro M et al. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2014; 25 (Suppl 3): iii124–iii137. doi: 10.1093/annonc/mdu103
- Modr Z, Morávek J. Metoda chráněného koagula - základ racionální chemoprolaxe v chirurgii. Časopis lékařů českých 1985; 124(32): 1007–1010.
- Bermúdez-Bejarano EB, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Corralles A et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. J Clin Exp Dent 2017; 9(1): e141–e149. doi: 10.4317/jced.53372
- World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: WHO offset publication no. 48, 1979.
- Vokurka S. Mukozitida dutiny ústní a gastrointestinálního traktu u pacientů po chemoterapii – aktuální přehled. Klin Onkol 2007; 20(1): 23–28.
- National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0. [online]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- Vokurka S, Hrušák D, Hrabě V et al. Základní klinické, stomatologické, otorinolaryngologické, zobrazovací vyšetření a odběr vzorků tkání. In: Samuel Vokurka et al.

Postižení dutiny ústní onkologických pacientů. Praha: CurrentMedia, 2014.

- Quinn B. Efficacy of a supersaturated calcium phosphate oral rinse for the prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving high-dose cancer therapy: a review of current data. Eur J Cancer Care 2013; 22(5): 564–579. doi: 10.1111/ecc.12073.
- Teister N, Nieder M, Baggott C et al. Caphosol for prevention of oral mucositis in pediatric myeloablative haematopoietic cell transplantation. Br J Cancer 2017; 116(1): 21–27. doi: 10.1038/bjc.2016.
- Wong KH, Kuciejewska A, Sharabiani MT et al. A randomised controlled trial of Caphosol mouthwash in management of radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Radiother Oncol 2017; 122(2): 207–211. doi: 10.1016/j.radonc.2016.06.015.
- Jansma A, Vissink FK, Spijkervet JL et al. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. Cancer 1992; 70: 2171–2180.
- Madeswaran S, Jayachandran S. Sodium bicarbonate: a review and its uses in dentistry. Indian J Dent Res 2018; 29: 672–677.
- Thomas ED, Blume KG, Forman SJ et al. Hematopoietic cell transplantation, 3rd ed. Malden, USA: Blackwell Publishing, 2004.
- So-Eun CH, Hee-Seung K. Sodium bicarbonate solution versus chlorhexidine mouthwash in oral care of acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy: a randomized controlled trial. Asian Nurs Res 2012; 6(2): 60–66. doi: 10.1016/j.anr.2012.05.004.
- Sklenář Z, Ščigel V (eds.). Magistraliter receptura ve stomatologii – 2. korigované vyd. Praha: Havlíček Brain Team, 2013.
- Coskunes FM. Sodium bicarbonate mouth rinse: an uncommon complication. JCR 2012; 2: 4–5. doi: <http://dx.doi.org/10.17659/01.2012.0002>.
- DeWalt EM, Haines AK. The effects of specified stressors on healthy oral mucosa. Nurs res 1969; 18: 22–27.
- Vokurka S, Bystrická E, Ščudlová J et al. The risk factors for oral mucositis and the effect of cryotherapy in patients after the BEAM and HD-L-PAM 200 mg/m² autologous hematopoietic stem cell transplantation. Eur J Oncol Nurs 2011; 15(5): 508–512. doi: 10.1016/j.ejon.2011.01.006.
- Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 654–662. doi: 10.1016/S1473-0165(17)30109-2.
- Šípová S, Vrabcová L, Živná V et al. Obecné a specifické možnosti péče o sliznicí dutiny ústní pacientů při chemoterapii, radioterapii a cílené terapii. [abstrakt]. Klin Onkol; 32 (Supl 1), XII/294, 65.
- Vokurka S, Skardova J, Hruskova R et al. The effect of polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair) on oral microbial colonization and pain control compared with other rinsing solutions in patients with oral mucositis after allogeneic stem cells transplantation. Med Sci Monit 2011; 17(10): CR572–CR576. doi: 10.12659/msm.881983.
- Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XIV – mikonazol a mikonazol-nitrát. Prakt lékáren 2013; 9 (4–5): 192–195.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv Česká republika a Evropské lékové agentury EMA. Souhrn údajů o přípravku, SPORANOX 10 mg/ml perorální roztok. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0056067&tab=texts>.
- Vokurka S, Kozáková Š, Jánková V et al. Stomatitidy při terapii s inhibitory mTOR a další cílené onkologické terapii, možnosti ovlivnění a význam lokální kortikoterapie. Klin Onkol 2020; 33(6): 436–439. doi: 10.48095/ccko2020436.
- Ambrogio R, Levine M. Tranexamic acid as a hemostatic adjunct in dentistry. [online]. Available from: <https://www>

aegisdentalnetwork.com/cced/2018/06/tranexamic-acid-as-a-hemostatic-adjunct-in-dentistry.

32. Huscher A, De Stefani A, Smussi I et al. Transdermal buprenorphine for oropharyngeal mucositis-associated pain in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. *J Palliat Med* 2010; 13(4): 357–358. doi: 10.1089/jpm.2009.0356.

34. Vokurka S, Skardova J, Karas M et al. Oropharyngeal mucositis pain treatment with transdermal buprenor-

phine in patients after allogeneic stem cell transplantation. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(6): e4–e6. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.02.003.

35. Modrá kniha České onkologické společnosti. Farmakoterapie nádorové bolesti. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/26-32-farmakoterapie-nadorove-bolesti/>.

36. Technologický předpis pro magistraliter přípravu používaný v Nemocniční lékárně FN Hradec Králové.

37. Technologický předpis pro magistraliter přípravu používaný v Nemocniční lékárně FN Plzeň.

38. Technologický předpis pro magistraliter přípravu používaný v Nemocniční lékárně FN Brno a Masarykův onkologický ústav Brno.

39. Technologický předpis pro magistraliter přípravu používaný v Nemocniční lékárně FN Olomouc.

Gelclair® umožňuje pacientům zlepšit kvalitu života

Pomáhá při léčbě bolestivých příznaků mukozitidy v dutině ústní, které jsou způsobeny chemoterapií, radioterapií.

Gelclair® je viskózní, koncentrovaný, perorální gel určený k léčbě bolestivých příznaků mukozitidy v dutině ústní.

- ✓ poskytuje rychlou **úlevu od bolesti**¹
- ✓ zlepšuje schopnost pacienta **jíst, pít, polykat, mluvit a spát**^{2, 3}

Od
1. 1. 2021

je Gelclair® plně
hrazen z prostředků
zdravotního
pojištění.*



1. MacKenzie et al, Support Care Cancer 2006; 14(6): 641(abstract 16-116).

2. D'Andrea et al, Annals Oncol 2003; 14(supp4): 97(abstract N2).

3. Flook C et al. Support Care Cancer 2005.

* GELCLAIR® 21 sáčků po 15 ml: SÚKL kód 5008398, preskripční omezení HEM/ONCO
GELCLAIR® lahvička 180 ml: SÚKL kód 5008403, preskripční omezení HEM/ONCO

Jedná se o zdravotnický prostředek třídy IIa.



Onkologické důsledky epidemie COVID-19

Oncological consequences of COVID-19 epidemics

Coufal O.^{1,2}, Dobeš S.³

¹ Oddělení mamokutánní a onkoplastické chirurgie, Klinika operační onkologie MOÚ Brno

² Klinika operační onkologie LF MU Brno

³ Interní ambulance, MOÚ Brno

Paní H., ročník 1949, si na podzim roku 2019 nahmatala bulku v pravém prsu. Bulka příliš nerostla, paní H. jí tedy zpočátku nevěnovala mnoho pozornosti. Na jaře 2020 pak začala v médiích denně slyšet o epidemii COVID-19. Mezi lidmi k lékaři se proto bála a většinu jara a léta strávila, jako každým rokem, prací na své milované zahradě. Začátkem podzimu 2020 se však bulka začala poměrně rychle zvětšovat a paní H. již silně cítila, že by měla podstoupit lékařské vyšetření. Nicméně přišla „druhá vlna“. Hrůzy epidemie COVID-19 se z médií valily každým dnem, stejně jako neustálá varování, že starší lidé nemají vycházet z domu. A také že nemocnice jsou vyhrazeny pro covidové pacienty a lidé nemají svými „banálními“ problémy zatěžovat zdravotnický systém.

Epidemiologická situace a zprávy v televizi zůstávaly delší dobu neměnné. Paní H. tedy během podzimu a zimy

doma, vystrašená, postupně slábala, více ležela, než chodila, a zhubla cca 10 kg, až zeslábla natolik, že přestala chodit úplně. Nádor v pravém prsu dosáhl obrovských rozměrů. Počátkem roku 2021, za již zcela neúnosné situace, byla dcerou na sedačce přivezena k lékařskému vyšetření (obr. 1). Nádor byl biptován s výsledkem high-grade vřetenobuněčného nádoru. Celkový stav pacientky byl špatný, ale po několikadenní předoperační přípravě vč. podání krevních derivátů absolvovala dne 15. 2. 2021 resekci tohoto obrovského nádoru. Hmotnost resekátu činila 4 280 g (obr. 2).

Dle histologického vyšetření šlo o maligní fyloidní tumor s negativními resekčními okraji. Po operaci se stav pacientky rychle zlepšil natolik, že 5. pooperační den odešla domů „po svých“. Na ambulantní kontrolu se dostavila 23. pooperační den pozitivně

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805)

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

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

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

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



doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.

Klinika operační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: coufal@mou.cz

Přijato/Accepted: 16. 3. 2021

doi: 10.48095/ccko2021164



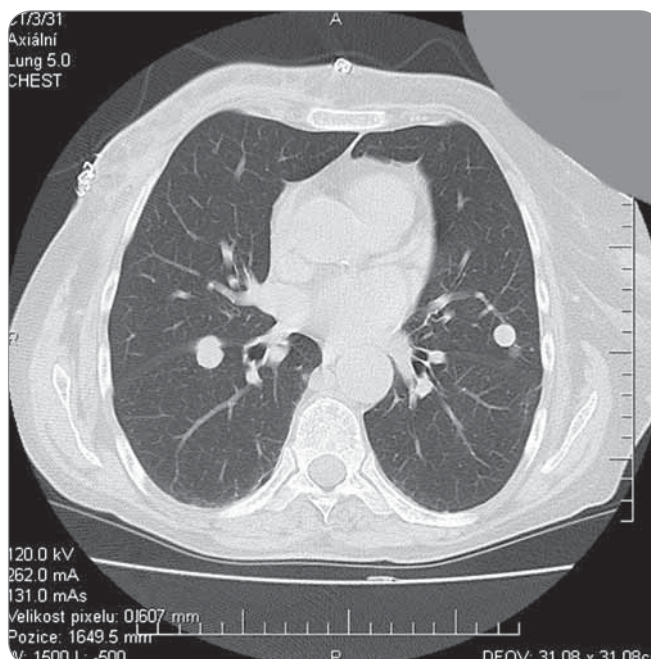
Obr. 1. Pacientka neschopná chůze, přivezena na sedačce k lékařskému vyšetření.



Obr. 2. Resekát pravého prsu s nádorem o hmotnosti 4 280 g.



Obr. 3. Operační rána zhojená *per primam*.



Obr. 4. Vícečetné drobné metastázy v obou plicních křídlech.

naladěná a již se opět těšila na jaro a na svou zahradu. Rána byla zhojena bez komplikací (obr. 3).

Příběh by mohl skončit happy endem, kdyby na dodatečně doplněném CT nebyly nalezeny mnohočetné drobné

plicní metastázy (obr. 4). Je vysoce pravděpodobné, že onemocnění mohlo být vyléčeno, pokud by se první návštěva lékaře neodkládala až do krajnosti.

Tímto sdělením chceme upozornit na zdánlivou samozřejmost, totiž že i jiné

nemoci než nákaza COVID-19 vyžadují lékařskou péči a hrozí nebezpečí z prodlení. Je na nás, lékařích, zda podlehneme fascinaci tragédií, kterou v souvislosti s epidemií koronaviru vytváří média, nebo zůstaneme profesionály ve svém oboru.

Spinous process metastasis in an EGFR-mutated lung adenocarcinoma patient

Metastáza spinálního procesu u pacienta s EGFR mutovaným plicním adenokarcinomem

Okauchi S., Satoh H.

Division of Respiratory Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Japan

In lung cancer, the mechanism of carcinogenesis has been elucidated, and several driver genes have been discovered [1]. Drugs that respond specifically to them have come to be used in clinical settings [1]. The epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation is one of such driver genes. Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with control of bone metastases by EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) have been reported [2]. NSCLC can metastasize to rare sites. We show herein a case with metastasis to thoracic spinous process from EGFR-mutated NSCLC.

A 79-year-old woman was referred to our hospital because of a chest abnormal opacity detected via annual mass screening. Chest CT showed a nodule in the upper right lobe and an osteolytic change in the 5th thoracic spinous process, suggesting the presence of bone metastasis (Fig. 1A). In fluorode-

oxyglucose-positron emission tomography, uptake was observed in the 5th thoracic spinous process (Fig. 1B). The tissue obtained by bronchoscopy revealed EGFR-mutated lung adenocarcinoma. A third-generation EGFR-TKI – osimertinib – was administered. CT performed 2 months after the start of osimertinib treatment confirmed improvement in the primary lesion and osteolytic changes in the 5th thoracic spinous process.

Bone metastases are common in lung cancer. Among them, metastases to the thorax are frequently observed. Pain is a most important clinical problem with bone metastases. In addition, metastases to the weight-bearing bones cause dysfunction. As a result, activities of daily living are restricted and performance status of the patient is reduced. In metastasis to the vertebrae, metastasis to the vertebral body is frequent. Me-

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.



Hiroaki Satoh, MD, PhD

Division of Respiratory Medicine,
Mito Medical Center
University of Tsukuba
Mito Kyodo General Hospital
Miya-macho 3-2-7
Mito-city, Ibaraki, 310-0015, Japan
e-mail: hirosato@md.tsukuba.ac.jp

Submitted/Obdrženo: 6. 2. 2020

Accepted/Přijato: 13. 2. 2020

doi: 10.48095/ccko2021166

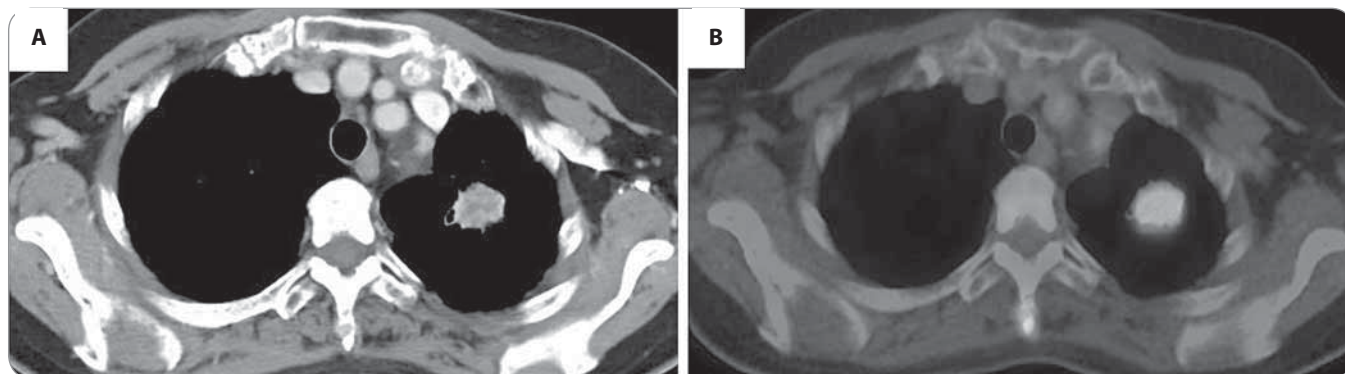


Fig. 1. Chest CT showed a nodule in the upper right lobe and an osteolytic change in the 5th thoracic spinous process (A). In fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, uptake was observed both in the primary nodule and in the 5th thoracic spinous process (B).

tastasis to the vertebral body is accompanied by dysfunction if a fracture occurs. Invasion into the intervertebral foramen and spinal cord cavity results in severe neuropathy. Therefore, it is necessary to treat such bone metastases as soon as they are found. On the other hand, metastasis to transverse processes and spinous processes is not an oncology emergency unless it extends to the vertebral body, intervertebral foramen, and spinal cord cavity. Therefore, the invasion of metastatic lesion to these sites must be prevented.

In this patient, solitary metastasis to the thoracic spinous process was confir-

med. Metastasis to the spinous process is extremely rare, and to the best of our knowledge, only three cases have been reported; one from rectal cancer and other two from lung adenocarcinoma [3–5]. In addition to irradiation, for patients who carry a driver gene treatable with specific therapeutic drugs, therapeutic agents for driver genes such as EGFR-TKI might help control bone metastasis to rare sites.

Authors' contributions

HS designed the study, SO and HS collected the data, SO and HS analyzed the data, HS prepared the manuscript. All authors approved the final version for submission.

References

1. Malapelle U, Muscarella LA, Pisapia P et al. Targeting emerging molecular alterations in the treatment of non-small cell lung cancer: current challenges and the way forward. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29(4): 363–372. doi: 10.1080/13543784.2020.1732922.
2. Zampa G, Moscato M, Brannigan BW et al. Prolonged control of bone metastases in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Lung Cancer* 2008; 60(3): 452–454. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.11.002.
3. Davis MA, Taylor JA. A case of vertebral metastasis with pathologic c2 fracture. *J Manipulative Physiol Ther* 2007; 30(6): 466–471. doi: 10.1016/j.jmpt.2007.05.001
4. Demirçay E, Civelek R, Demiralay E. Solitary spinous process metastasis: a case report. *Ekleml Hastalik Cerrahisi* 2013; 24(1): 58–61. doi: 10.5606/ehc.2013.14.
5. Patil AK, Aditya PC, Jadhav S et al. Unusual presentation of metastasis in spine. [online]. Available from: <http://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol13-issue9/Version-1/N013916873.pdf>.

Aktuality z odborného tisku

Clinical calculator based on molecular and clinicopathologic characteristics predicts recurrence following resection of stage I–III colon cancer.

Weiser MR, Hsu M, Bauer PS et al.

J Clin Oncol 2021; 39(8): 911–919. doi: 10.1200/JCO.20.02553.



V rámci této analýzy byla vytvořena a testována klinická kalkulačka 3. generace, která využívá molekulárních a klinicko-patologických proměnných, poskytující dosud nejindividuálnější a nejpřesnější odhad předpovědi recidivy po resekci karcinomu tlustého střeva ve stadiu I–III. Pro vývoj klinické kalkulačky byly použity prospektivně shromážděné údaje od 1 095 pacientů, kteří podstoupili kolektomii v letech 2007 až 2014 v Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Klinická kalkulačka byla externě ověřena pomocí kohorty pacientů z Caneman Center Washington University Siteman v St Louis. Tato klinická kalkulačka zahrnovala šest proměnných: mikrosatelitový genomický fenotyp; kategorie T podle American Joint Committee on Cancer (AJCC); počet nádorových lymfatických uzlin; přítomnost vysoce rizikových patologických rysů, jako je venózní, lymfatická nebo perineurální invaze; přítomnost lymfocytů infiltrujících nádor; a použití adjuvantní chemoterapie. Index shody byl pro klinickou kalkulačku 0,792 (95% CI 0,749–0,837), ve srovnání s 0,708 (95% CI 0,671–0,745) a 0,757 (0,715–0,799) pro stagingová schémata 5. a 8. vydání manuálu AJCC, resp. externí validace potvrdila robustní výkon s indexem shody 0,738 (95% CI 0,703–0,811). Tato klinická kalkulačka pro predikci recidivy kolorektálního karcinomu po kurativní kolektomii úspěšně zahrnuje mikrosatelitový genomický fenotyp a přítomnost lymfocytů infiltrujících nádor, což vede ke zlepšení prediktivní přesnosti. Jedná se o příklad vývoje klinické kalkulačky, která si udrží relevanci začleněním nově se objevujících proměnných, jakmile budou validovány a přijaty v onkologické komunitě.

High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types.

McGrail DJ, Pilié PG, Rashid NU et al.

Ann Oncol 2021; [in press]. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.006.



Jako prediktivní biomarker pro odpověď na léčbu check-point inhibitory byla navržena vysoká mutační nálož (tumor mutational burden-high – TMB-H), a to především kvůli potenciálu nádorových mutací generovat imunogenní neoantigeny. Navzdory nedávnému schválení léčby zhoubných nádorů check-point inhibitory u jakéhokoli tumoru TMB-H, které bylo hodnoceno cíleným testem FoundationOne CDx, z devíti hodnocených typů nádorů nebyla užitečnost tohoto biomarkeru plně prokázána u všech typů malignit. V této studii byla využita data od > 10 000 pacientů s nádory zahrnutými v Cancer Genome Atlas k porovnání stanoveného TMB a identifikaci korelace mezi předpovězenou neoantigenní zátěží a CD8+ T-lymfocyty. Asociace TMB s výsledky léčby inhibitory check-point bodu byla analyzována jak mírou objektivní odpovědi (overall response rate – ORR, n = 1 551), tak celkovým přežitím (n = 1 936). U typů malignit, kde hladiny CD8+ T-lymfocytů pozitivně korelovaly s neoantigenní zátěží, jako je maligní melanom a karcinom plic nebo močového měchýře, vykazovaly nádory TMB-H na terapii check-point inhibitory ORR 39,8 % (95% CI 34,9–44,8), která byla významně vyšší než ORR pozorovaná u nádorů s nízkým TMB (TMB-L) (poměr šancí (odds ratio –OR) = 4,1; 95% CI 2,9–5,8; p < 2×10⁻¹⁶). U nádorů, které nevykazovaly žádný vztah mezi hladinami CD8+ T-lymfocytů a zátěží neoantigenu, jako je karcinom prsu, prostaty či gliomy, se u TMB-H nádorů nepodařilo dosáhnout ORR 20 % (ORR = 15,3 %; 95% CI 9,2–23,4; p = 0,95) a tyto nádory vykazovaly významně nižší ORR ve srovnání s TMB-L nádory (OR = 0,46; 95% CI 0,24–0,88, p = 0,02). Tato analýza nedokázala podpořit aplikaci TMB-H jako biomarkeru pro léčbu check-point inhibitory u všech typů solidních nádorů.

Preliminary analysis of liquid biopsy after hepatectomy for colorectal liver metastases.

Mason MC, Tzeng CD, Tran Cao HS et al.

J Am Coll Surg 2021; [in press]. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.02.011.



Tekuté biopsie se stále častěji testují u pacientů s kolorektálním karcinomem za účelem posouzení nádorové zátěže, odpovědi na léčbu a prognózy. Význam výsledků tohoto vyšetření po resekci kolorektálních jaterních metastáz není přesně definován. Této studii se účastnilo 63 pacientů podstupujících resekci jaterních ložisek v letech 2016–2018, u kterých byla provedena sekvenční analýza nové generace k detekci somatických mutací v 70 genech. Tekutá biopsie po jaterní resekci byla pozitivní

u 42 z 63 pacientů (67 %). Jedenáct pacientů (18 %) mělo 1 genovou mutaci, 14 pacientů (22 %) mělo 2–3 mutace a 17 pacientů (27 %) mělo ≥ 4 mutace. Nejběžnější mutací byla mutace v genu *APC*, detekovaná u 32 pacientů (76 %), následovaná mutací *TP53* (74 %) a *KRAS* (38 %). Dvouleté celkové přežití od data resekce jater bylo signifikantně horší u pacientů s pozitivní tekutou biopsií (70 vs. 100 %; $p = 0,005$), zejména u pacientů se zjištěnými ≥ 4 genovými mutacemi, jejichž celkové dvouleté přežití bylo 41 %. Šestnáct z 63 pacientů podstoupilo sériové hodnocení tekuté biopsie v porovnání s CT a hladinou karcinoembryonálního antigenu (carcinoembryonic antigen – CEA). Metastázy na CT skenech korelovaly s pozitivní tekutou biopsií u 77 % vzorků ($p < 0,001$) a CEA byla > 3 ng/ml u 45 % vzorků ($p < 0,22$). Výsledky tekuté biopsie poskytují informace o zátěži chorobou a prognóze, které jsou komplementární k zobrazování CEA a CT v séru. Pozitivní tekutá biopsie po resekci jaterních metastáz je spojena s horším celkovým přežitím, zvláště při detekci více genových mutací.

Vitamin D supplementation to the older adult population in Germany has the cost-saving potential of preventing almost 30 000 cancer deaths per year.

Niedermaier T, Gredner T, Kuznia S et al.

Mol Oncol 2021; [in press]. doi: 10.1002/1878-0261.12924.



Nedávné metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií (randomized control trials – RCT) prokázaly významné snížení úmrtnosti na zhoubný nádor při dostatečně substituované hladině vitamínu D. V rámci této analýzy byl v Německu proveden odhad nákladů a úspor na prevenci úmrtí z důvodů malignit doplněním vitamínu D u populace ve věku ≥ 50 let. Počet úmrtí na zhoubný nádor, kterým lze předcházet, byl odhadnut vynásobením úmrtí na malignity ve věku ≥ 50 let s odhadovaným poměrným snížením úmrtnosti odvozeným od suplementace vitamínu D podle metaanalýz RCT (13 %). Ušetřené náklady byly odhadnuty vynásobením tohoto počtu odhadovanými náklady na péči o nemocné s malignitou na konci života (40 000 EUR). Roční náklady na doplnění vitamínu D byly odhadnuty na 25 EUR na osobu starší 50 let. Suplementace vitamínem D tak zabrání téměř 30 000 úmrtím ročně při přibližných nákladech 900 milionů EUR a úsporám 1,154 mld EUR, což naznačuje čisté úspory 254 mil EUR. Tyto výsledky podporují propagaci suplementace vitamínu D u starších dospělých jako nákladově úsporný přístup k podstatnému snížení úmrtnosti na malignity.

Články vybrala a komentovala

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno

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 2021

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, Mgr. Lucie Pokorná

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. 4. 2021

Dejte Vaším pacientům VÍCE ČASU dýchat pro druhé

Indikujte LP KEYTRUDA®
v první linii všem vhodným
pacientům s metastatickým
NSCLC a PD-L1 expresí $\geq 1\%$.^{1,2}

Pembrolizumab prodlužuje celkové přežití v 1. linii léčby u pacientů
s metastatickým NSCLC (studie KEYNOTE-024, 042, 189, 407).^{3, 4, 5, 6}

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lahvička s práškem obsahuje pembrolizumabum 50 mg, po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu pembrolizumabum 25 mg. Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu u stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score – TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejmeně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 7. v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL), u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) a brentuximab vedotin (BV), nebo u kterých transplantace není vhodná a BV u nich selhal; 8. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující platinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score, CPS) ≥ 10 ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) indikovan v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 11. v monoterapii k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$, a kteří podstupují nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii k léčbě pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů, dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut; v kombinaci léčbě 200 mg podávaných intravenózní infuzí po dobu 30 minut každé 3 týdny. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresu nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. K adjuvantní léčbě melanomu se KEYTRUDA má podávat do recidivy onemocnění, nepříjemné toxicity nebo po dobu až jednoho roku. Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SmPC pro souběžně použítá léčiva. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s NSCLC se doporučuje testování nádorové exprese PD-L1 pomocí validovaného testu. U pacientů s neskvamózním NSCLC, jejichž nádory vykazují vysokou expresi PD-L1, je nutno zvážit riziko nežádoucích účinků při kombinované léčbě v porovnání s monoterapií pembrolizumabem. Pacienti s v minulosti neléčeným uroteliálním karcinomem nebo HNSCC musí být k léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly nežádoucí účinky související s imunitou, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušением podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupni 0 až 1. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s HL, postupujících alogenní transplantací kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, hypertyreóza, snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestzie, muskuloskeletální bolest, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, reakce spojená s infúzí, hypofyzitida, tyreoiditida, adrenální insuficience, hyponatremie, hypokalemie, hypokalcemie, insomnie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, erytém, vitiligo, suchá kůže, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, tenosynovitida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zimnice, edém, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu v krvi. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu, pro podrobnější informace o výskytu při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií či axitinibem viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 3 roky Keytruda 50mg, 2 roky Keytruda 25mg/ml. **Uchovávání:** Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření při použití byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. Tento 96hodinový limit může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (25 °C nebo nižší). Při uchovávání v chladničce nechat injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky před použitím ohřát na pokojovou teplotu. **Balení:** Jedna injekční lahvička 15ml až 50 mg pembrolizumabum. Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001, EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 13. 1. 2021. **RCN:** 000015708-CZ; 000019693-CZ. Způsob výdeje: Vázan na lékařský předpis. Způsob úhrady: Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5 – viz www.sukl.cz). Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference:

1. SPC LP KEYTRUDA®, www.sukl.cz. 2. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209484&tab=prices>. 3. Reck M, et al. J Clin Oncol 2019;37(7):537–46. 4. Mok T, et al. Lancet 2019 May 4;393(10183):1819–1830. 5. Gadgeel SM, et al. J Clin Oncol 2020 May 10;38(14):1505–1517. 6. Paz-Ares L, et al. J Thorac Oncol 2020 Jun 26;15(6):864(20)30500–1.



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 ESCC – 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 pečlivě 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 systémové cytotoxické látky, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** neutropenie, únava, vyrážka, 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 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;373(2):123-35. 7. Borghaei H, et al. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39. 8. Reck M, et al. *ASCO20 Virtual Scientific Program*. <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; ESCC – spinocelulární karcinom jícnu; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; SCCHN – skvamózní karcinom hlavy a krku