

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

## Z obsahu:

Léčba nemetastatického kastročně refrakterního karcinomu prostaty

Mechanobiologie kancerogeneze

Genetic and epigenetic bases of prostate tumor cell radioresistance

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





# Kadcyla®

trastuzumab emtansin

## Proměňte okamžik

V LÉČBĚ PACIENTEK S HER2 POZITIVNÍM  
ČASNÝM KARCINOMEM PRSU  
S REZIDUÁLNÍM ONEMOCNĚNÍM  
PO UKONČENÍ NEOADJUVANTNÍ LÉČBĚ<sup>1</sup>

ÚHRADA  
OD 1. 3. 2021<sup>2</sup>

Kadcyla  
snižuje riziko  
IDFS\* o 50 %<sup>1</sup>

**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 karcinodem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/nebo mízních 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.<sup>2</sup>

**Základní informace o přípravku** • **KADCYLA 100 mg a 160 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.** Účinná látka: trastuzumabum emtansinum. **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 karcinodem prsu, kteří mají reziduální invazivní onemocnění v prsu a/nebo mízních uzlinách po neoadjuvantní léčbě na bázi taxanů a léčbě cílené proti HER2. • Metastazující karcinom prsu (mBC): Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, neresekabilním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinodem prsu, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem a taxanem, a to samostatně nebo v kombinaci. Pacienti buď: byli dříve léčeni pro lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění nebo měli onemocnění, k jehož rekurenci došlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po jejím ukončení. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka trastuzumab emtansinu je 3,6 mg/kg tělesné hmotnosti podávaného formou intravenózní infuze každé 3 týdny (21denní cyklus). Délka léčby: Časný karcinom prsu (eBC)-pacienti mají být léčeni celkem 14 cyklů léčby, pokud nedojde k recidivě nebo neztolerovatelné 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 připravená a podávána 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 polekavého 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 trvale ukončení léčby trastuzumab emtansinem s výjimkou radiací pneumonitidy v adjuvantní léčbě, kde má být léčba trvale ukončena pro stupeň  $\geq 3$  nebo stupeň 2 neodpovídající na standardní léčbu. Pacienti s klidovou dušností související s pokročilým nádorem nebo komorbiditymi a souběžnou plicní radioterapií mohou mít vyšší riziko plicních příhod. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Vzhledem k možnému zvýšení expozice DM1 a toxicity se trastuzumab emtansin nemá podávat souběžně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, claritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, 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  $\geq 3$  byly trombocytopenie, zvýšení transamináz, anemie, 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 posledního 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](http://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 [cz\\_...@roche.com](mailto:cz_...@roche.com) či na +420 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Kadcyla, a během prvního roku života kojence budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Kadcyla a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SUKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům. **Antikoncepce u mužů a žen:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby trastuzumabem emtansinem a po dobu 7 měsíců po podání poslední dávky 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 oligohydramionu, některé spojené s fatální hypoplazií plic. Studie s maytansinem – blíže příbuzná chemická látka ze stejné skupiny maytansinoidů jako DM1 – u zvířat naznačuje, 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 vývoje 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, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

**REFERENCE:** 1. Souhrn údajů o přípravku 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  
186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, [www.roche.cz](http://www.roche.cz)

M-CZ-00001425



# Léčba nemetastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty

V počátečním období léčby je karcinom prostaty hormon-senzitivní onemocnění. Z hlediska onkologické léčby je tento stav pro pacienta relativně výhodný pro nižší toxicitu hormonální léčby ve srovnání s jinými způsoby systémové léčby využívanými v léčbě nádorových onemocnění. Systémová léčba karcinomu prostaty se standardně zahajuje hormonální manipulací. Pod tímto pojmem rozumíme nasazení androgendepivační léčby (ADT). Cílem je dosažení kastrační hladiny testosteronu, a tedy zabránění progresi onemocnění. Potlačení hladiny testosteronu můžeme docílit pomocí aplikace antagonisty/agonisty hormonu uvolňujícího luteinizační hormon nebo provedením chirurgické kastrace.

Dobrá odpověď na androgendepivační léčbu končí asi po 2–3 letech, poté se rozvíjí hormonální rezistence. Onemocnění přestává odpovídat na primární androgenní deprivaci. Navozená androgenní deprivace se však nevy-sazuje, u pacienta udržujeme i nadále tzv. permanentní kastrační stav. Poně-vadž si buňky karcinomu prostaty po-nechávací určitou citlivost na hormo-nální manipulaci, tuto fázi onemocnění

označujeme přesněji jako kastračně rezistentní karcinom prostaty (castration resistant prostate cancer – CRPC). Kastrací rezistence je tedy klinické nebo biochemické zhoršení nemoci při aplikované ADT. Pod pojmem klinické zhoršení nemoci rozumíme manifestaci či progresi metastatického onemocnění prokázané zobrazovacími metodami; biochemická progrese je pak definována vzestupem prostatického specifického antigenu – PSA. CRPC může probíhat u pacientů jako nemetastatické asymptomatické onemocnění (nmCRPC) a generalizované onemocnění při rozvoji metastáz (mCRPC). Někteří pacienti s nmCRPC progredují do metastatického stadia rychleji než jiní, a proto bylo zapotřebí najít parametr, který by toto riziko umožnil sledovat. Bylo zjištěno, že vhodným predikčním nástrojem je detekce dynamiky PSA, monitorace tzv. zdvojení času (doubling time). Muži s nmCRPC s doubling time PSA < 10 měsíců jsou výrazně ohroženi rychlým přechodem onemocnění do mCRPC a narůstá riziko úmrtí. Vznikne-li mCRPC, je onemocnění považováno za fatální, s mediánem přežití 2,5 roku. Ještě v roce 2017 bylo doporučováno léčit pacienty

s rizikovým nmCRPC pouze pomocí antiandrogenů, jako je např. flutamid nebo bicalutamid. Teprve později došlo na základě výsledků randomizovaných klinických studií k zařazení nové hormonální terapie antiandrogeny 2. generace, kam patří apalutamid, enzalutamid a darolutamid, do léčby nmCRPC. Cílem této léčby je udržet pacienta maximálně dlouho ve fázi asymptomatického nmCRPC.

Pro potřeby klinických studií byli definováni pacienti s vysoce rizikovým nmCRPC, u nichž je zaznamenán doubling time PSA < 10 měsíců při zavedené ADT, přesáhne-li hodnota PSA 2 ng/ml. Za pacienty bez výskytu vzdálených metastáz byli považováni jedinci, kteří měli vyloučenu generalizaci onemocnění klasickými zobrazovacími metodami, jako je výpočetní tomografie, scintigrafie či magnetická rezonance. Výsledky klinických studií SPARTAN, PROSPER a ARAMIS nám u těchto pacientů nabízejí zvažování možnosti léčby, jak je podrobně popsáno v následujícím přehledném článku.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.  
Klinika komplexní onkologické péče  
MOÚ Brno

# Obsah | Contents

## EDITORIAL

<b>Léčba nemetastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty</b>	<b>175</b>
--	------------

## PŘEHLEDY | REVIEWS

<b>Sociální faktory mají vliv na průběh a prognózu maligní nemoci</b>	<b>180</b>
---	------------

Social factors influence the course and prognosis of malignant diseases  
Adam Z., Adamová Z., Klimeš J., Boleloucký Z.

<b>Léčba nemetastatického kastročně refrakterního karcinomu prostaty</b>	<b>185</b>
--	------------

Current treatment of non-metastatic castration-refractory prostate cancer  
Büchler T.

<b>Indikace žilních vstupů v onkologii – doporučení národních odborných společností a současný stav v ČR</b>	<b>192</b>
--	------------

Indications for venous access in oncology – recommendations of national professional societies and current state in the Czech Republic

Maňásek V., Charvát J., Chovanec V., Sirotek L., Linke Z., Tuček Š., Šenkyřík M., Michálek P., Polák M., Fricová J., Daniš L., Šeflová L., Lisová K., Douglas M.

<b>Mechanobiologie kancerogeneze</b>	<b>202</b>
--------------------------------------	------------

Mechanobiology of cancerogenesis  
Raudenská M., Navrátil J., Gumulec J., Masařík M.

<b>COVID-19 a onkologické ochorenie</b>	<b>211</b>
---	------------

COVID-19 and oncological disease  
Šálek T., Slopovský J., Pörsök Š., Pazderová N., Mináriková Z., Zomborská E., Špánik B.

## PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

<b>Genetic and epigenetic bases of prostate tumor cell radioresistance</b>	<b>220</b>
--	------------

Genetické a epigenetické základy radiorezistence nádorových buněk prostaty  
Kutilin D.

<b>Epiteloidní hemangioendoteliom v PET/CT obraze</b>	<b>235</b>
---	------------

Epithelioid hemangioendothelioma on PET/CT scan  
Koukalová R., Šedo J., Adámková Krákorová D., Šimková Z., Fabian P., Szturz P.

## ONKOLOGIE V OBRAZECH | ONCOLOGY IN PICTURES

<b>Využití PET/CT s markerem hypoxie (<sup>18</sup>F-FMISO) v plánování radioterapie</b>	<b>241</b>
--	------------

The use of PET/CT with a hypoxia marker (<sup>18</sup>F-FMISO) in radiotherapy treatment planning  
Novotný T., Řehák Z., Budínský M., Dvořáček P., Vašina J., Šlampa P., Slávik M.



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.



LÉKOVÝ PROFIL | DRUG PROFILE

<b>Lipozomální irinotekan – nová možnost systémové léčby karcinomu pankreatu</b> Büchler T.	<b>244</b>
--	------------

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE

<b>Aktuality z odborného tisku</b>	<b>248</b>
------------------------------------	------------

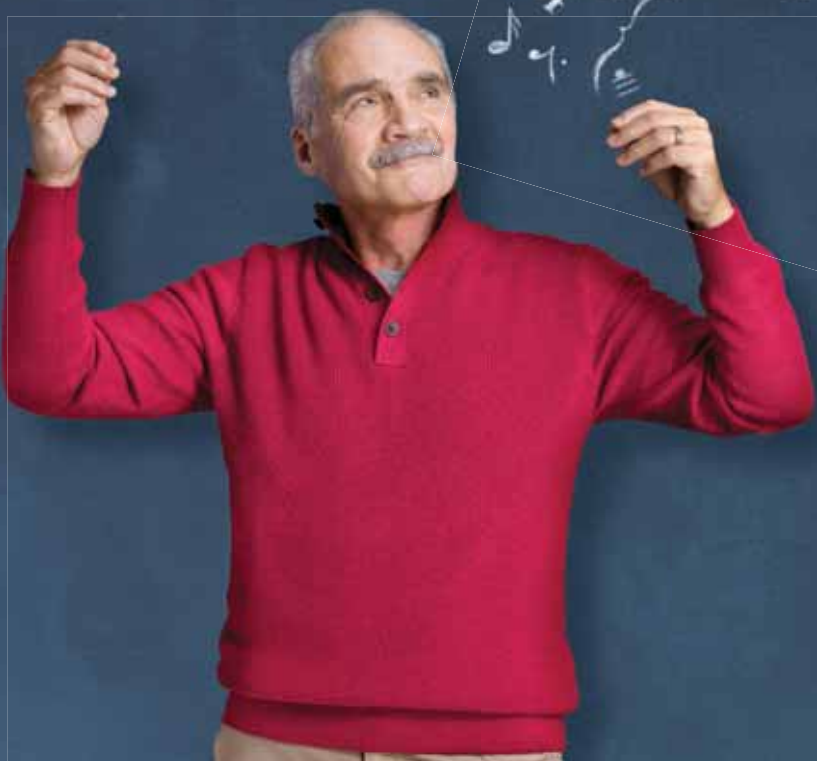
PERSONALIA | PERSONAL NEWS

<b>Životné jubileum doc. MUDr. Juraja Kaušitza, CSc.</b>	<b>250</b>
<b>Jubileum prvej dámy radiačnej onkológie na Slovensku – MUDr. Eva Siracká, DrSc.</b>	<b>252</b>

# Léčba předléčených pacientů s mCRC

## Více času na zážitky

**Lonsurf®**  
trifluridin/tipiracil



## Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

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

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



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



### Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

**SLOŽENÍ\***: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridin 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum), Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridin 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE\*\***: V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junky, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ\***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE\*\***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ\***: Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10<sup>9</sup>/l, počet trombocytů < 75 × 10<sup>9</sup>/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 průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). **Pacienti s poruchou funkce ledvin** mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf. **Pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin** mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater**: přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie**: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky**: laktosa. **INTERAKCE\*\***: Průjemnost je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA\*, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ\***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE\***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE\***: může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\***: *Velmi časté*: Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté*: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté*: Septický šok, střevní infekce, plicní 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, hypokalémie, 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 dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zrudnutí, plicní 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, bukální polyp, krvácení dásní, glositida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach 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, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, dyskomfort. *\*\**: 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 plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\* VLASTNOSTI\***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracilhydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracilhydrochlorid. **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 kolorektálního karcinomu, není hrazen v indikaci karcinomu žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2118/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

\* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku \*\* všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

# Sociální faktory mají vliv na průběh a prognózu maligní nemoci

## Social factors influence the course and prognosis of malignant diseases

Adam Z.<sup>1</sup>, Adamová Z.<sup>2</sup>, Klimeš J.<sup>3</sup>, Boleloucký Z.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice a.s.

<sup>3</sup> Soukromá psychologická ambulance – PhDr. Mgr. Jeroným Klimeš, Ph.D., Újezd nad Lesy

<sup>4</sup> Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

### Souhrn

**Východiska:** Stanovení diagnózy maligního onemocnění zásadním způsobem změni identitu nemocného, ze zdravého člověka se stává člověk nemocný. Mnoho studií se věnovalo tématu, jak ovlivní další osud člověka to, zda žije sám, nebo zda je ukotven v partnerském soužití či v manželském svazku. **Cíl:** Přinášíme přehled analýz, které se zabývají interpersonálními vztahy v souvislosti s onkologickým onemocněním. Většina prací dospěla k závěru, že ukotvení v párovém soužití je pozitivní prognostický faktor. Na druhou stranu maligní onemocnění vzniklé v mladém věku zvyšuje riziko rozpadu párového soužití.

### Klíčová slova

onkologické onemocnění – malignita – sociální faktory – psychika – stres

### Summary

**Background:** A statement of the diagnosis of malignant disease fundamentally changes the identity of a man. A healthy person changes to a patient. A lot of studies analyzed the influence of marital status on the disease development. **Purpose:** We present an analysis of interpersonal relationships in connection with oncological diseases. The majority of the authors consider living in a couple as a positive prognostic factor. On the other hand, malignant disease at a younger age increases the risk of divorce or breakup.

### Key words

oncologic disease – malignant disease – social phactors – psyche –stress

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.  
Chirurgické oddělení  
Vsetínská nemocnice a.s.  
Nemocniční 955  
755 01 Vsetín  
e-mail: adamovaz@gmail.com

Obdrženo/Sumbitted: 17. 8. 2020

Přijato/Accepted: 23. 12. 2020

doi: 10.48095/ccko2021180



## Úvod

U všech maligních chorob se výzkumné práce věnují stanovení prognostických a prediktivních faktorů pomocí cytogenetiky a molekulární biologie. A dle těchto prognostických faktorů se pak lékaři snaží určit optimální způsob terapie pro konkrétního pacienta. Cílem následujícího textu je připomenout jeden z důležitých prognostických faktorů, a to sociální podmínky, v nichž pacient žije.

## Postřehy lékařů pečujících o nemocné s maligními nemocemi

Z pohledu lékaře, který ošetřuje nemocné s maligními chorobami, by bylo logické, aby v situaci, kdy jeden člen rodiny onemocní závažnou chorobou, si ostatní členové řekli: „Dřívější konflikty a případné negativní emoce odložíme stranou a budeme se snažit pomoci nemocnému.“ Většina lékařů považuje za normu empatickou komunikaci členů rodiny mezi sebou i s nemocným. Ale u některých nemocných se stává, že jediné osoby, kterým nemocní mohou své obavy svěřit, jsou lidé z řad ošetřujícího personálu. Setkáváme se s nemocnými, kteří mají potřebu hovořit s námi o konci života, o utrpení, jímž procházejí, o svém strachu a starostech, o svých obavách i o domácích problémech a kteří nám současně sdělili nebo svým chováním signalizují, že jejich domácí partnerská komunikace není na té úrovni, aby umožňovala takový osobní hovor. To dále zvyšuje míru jejich depresivity a existenciálního osamění [1–4]. A někdy se setkáváme s příbuznými našich nemocných, kteří jako by nevnímali situaci nemocného. Zcela výjimečně se pak setkáváme s příbuznými, kteří nás lékaře tlačí do nějakého rozhodnutí či aktivity, které bychom sami nevolili.

Domnívali jsme se, že případy, kdy vážně komunikace nemocného s jeho partnerem, nebudou až tak časté. Ale možná je tento názor mylný, spíše my lékaři tyto problémy nevnímáme a nemocní nás o nich většinou neinformují.

## Pohled psychologa

Sociální síť nemocného ovšem tvoří nejen jeho rodina, ale i přátelé. A bohužel i počty přátel vlivem nemoci zpravidla prořídnu. Tím, že pacient přestane

chodit do práce, přestane být v kontaktu se svými přáteli v práci (sejde z očí, sejde z mysli). Ovidius, současník Krista, připomíná: „Dokud budeš šťasten, budeš mít mnoho přátel, ale zachmuří-li se čas, budeš sám.“ („Donec eris felix multos numerabis amicos.“ Tempora si fuerint nubila solus eris.“ Tristia I.9.5) Není proto divu, že po zjištění onkologické diagnózy prořídnu i řady přátel. Důvodů tohoto jevu je více.

Přátelé často neumí komunikovat s člověkem postiženým závažnou nemocí. Neví, jak a o čem se s ním bavit, bojí se vyslovit obavy, které je napadají, sami otázku smrti nemají zpracovanou. Zkrátka cítí se před ním trapně, a proto se stáhnou. Po jeho uzdravení se přihlásí a pak se třeba omlouvají. Čím více nemoc člověka stravuje, tím větší potíže mají někteří přátelé s nalezením vhodné formy a obsahu komunikace, a tím více se této komunikaci vyhýbají. Pouze ty nejpevnější a nejryzejší přátelské vztahy to překonají.

Samozřejmě, u lidí s utilitárním či instrumentálním postojem k druhým, tzn. u manipulátorů, musíme počítat i s egoцентриckými důvody typu: „Jako nemocný mi už není ku prospěchu.“ (Naštěstí takových lidí je odhadem do 5 %, což odpovídá prevalenci poruch osobnosti). Zkrátka závažná nemoc člověka poškozují nejen somaticky, ale poškodí jej také v oblasti sociální a samozřejmě i finanční [1–4].

Komunikační problémy mezi partnery nejsou výjimečné. Navíc co se týká nemoci a obav ze smrti, často dochází ke srážce „hypochondrického“ a „fobického“ typu“.

**Fobický typ** nutí hypochondrického do veselosti, zakazuje mu o chorobě mluvit, ba na ni i myslet, musí říkat samé optimistické věty, že to přežije a podobně. Typickou psychickou obranou je pro ně popření (metaforicky pštros, který strká hlavu do písku).

**Hypochondrický typ** toto ale nedokáže, popření u něj nefunguje, proto používá slabší obrany projekce. Bývají to často lidé se sklony k depresím (dysthymiím). Ti mají tendenci o nemoci stále mluvit a dokola se zaobírají problémy, které mohou nastat. Od lékaře jako autority žádají, aby jim jejich obavy vyvrá-

til. (Vtipně je to ztvárněno ve filmu Vesničko má středisková v rozhovoru mezi dr. Skružným a Rambouskem o pelhřimovském krematoriu.)

Oba typy jsou ve vyhraněné podobě extrémní a nezdravé. Partneři často bývají opačné typy a choroba zpravidla jejich odlišnosti jen zesílí, jeden chce ještě více mluvit, druhý chce ještě více mlčet. Stejně tak zesílí i jiné povahové nešvary partnerů, např. jeden chce v tísní neustále být s tím druhým, ale ten naopak chce být v krizi sám („Omluvte mě, odcházím zdechnout do houští,“ Šimek a Grossmann). Dlouhodobá vztahová nepohoda dělá partnerský vztah vratkým a emoční zátěž, která plyne z maligní nemoci, tyto negativní emoce spíše zesiluje, než oslabuje. Proto si mnozí pacienti stěžují, že v krizích a těžkých dobách už si s partnerem přestávají být oporou.

A dlouhodobá nemoc, která člověka na mnoho měsíců vyřadí z práce, má ještě další psychický vliv na nemocného. Vymizí nutnost řešit problémy svázané s rolí a postavením nemocného v práci, a tak se uvolní čas pro řešení starších, dříve neřešených domácích problémů, které byly při upřednostnění problémů pracovních takzvaně „dány k ledu“, podobně jako se to děje o dovolené či při odchodu do důchodu, kdy se lidé najednou začnou zabývat starými konflikty, které dříve raději přešli a řešili něco přednějšího.

Když se po somatickém onemocnění jednoho člena partnerství rozpadne, bývají to většinou vztahy, které už před nemocí nefungovaly optimálně. V menší míře se pak jedná o svazky, které jsou založeny na extrémní vztahové asymetrii. Ona se o něj stará jako o dítě. Když ale ona onemocní, on ji opouští a skáče do náruče jiné, která mu poskytuje stejnou službu.

## Vliv nemoci na partnerské vztahy – data z klinických analýz

Přirozené je, že člověk by chtěl po zjištění maligní diagnózy žít stejným životem, jakým žil před ní, jenže to obvykle již nejde. Pokročilé stadium maligní nemoci zásadně limituje sociální angažovanost, a tedy mění sociální identitu člověka a jeho sociální síť. Pacienti i pečující rodinní příslušníci musí více a více

času věnovat nemoci a omezovat sociální aktivity a to vede k změnám v jejich sociální síti. Proto se u nich může objevit pocit sociálního vyloučení. Závažná nemoc, jakou je rakovina, nepostihuje pouze tělo nemocného, ale mění zásadním způsobem jeho sociální identitu i partnerské vztahy. Pečující rodinný příslušník stojí před dilematem – poskytnout dostatečnou pomoc nemocnému členu rodiny a přitom neztratit svoji profesionální dráhu, svou cestu životem, aby po ní mohl pokračovat třeba i po smrti nemocného.

Na téma vlivu vzniklé maligní nemoci na soudržnost partnerských vztahů bylo publikováno velmi málo studií. Klinickou studií bylo prokázáno to, co lze tušit, tedy že největší negativní dopad na zdraví, a tedy na prognózu nemocného, má rozvod či separace v době stanovení diagnózy maligní nemoci [5,6]. Dále existují tři analýzy, jejichž autoři došli k závěru, že přítomnost maligní nemoci nezvyšuje riziko rozpadu partnerského vztahu. Tyto tři práce do souboru zahrnuly pacienty všech věkových kategorií, resp. hlavně pacienty vyšších věkových skupin vzhledem k častějšímu výskytu nádorů v pokročilém věku [7–9].

Pouze jedna z publikovaných analýz se soustředila na rizikovou skupinu mladých lidí ve věku 20–39 let léčených pro maligní chorobu. Průměrná doba od stanovení diagnózy byla 7,4 roku. Nejčastějším nádorem v této věkové kategorii byl karcinom cervixu (45 %) nebo lymfom (20 %). Ve skupině nemocných, kteří byli ve věku 20–39 let a prodělali onkologickou léčbu, bylo vyšší riziko rozvodu či separace než ve skupině kontrolní (18 % ve skupině mladých nemocných vs. 10 % v kontrolní zdravé skupině). Ve skupině nemocných mladých lidí častěji opouštěli zdraví muži nemocnou ženu než zdraví ženy nemocné muže.

Autoři této studie zvýšený rozpad manželství ve srovnání s kontrolní skupinou (věkově vybalancovanou) vysvětlují mnohem větší nestabilitou svazku ve věku 20–39 let než ve starších věkových kategoriích, které již mají zdravé děti, o něž se oba partneři starají [9]. Z dalších vlivů je třeba připomenout běžné přechozené bezdětné vztahy (> 4 roky), které mají tendenci samovolně se roz-

padat a nemoc jim na trvanlivosti nepřidává [2].

Onemocnění maligní nemocí v dětství má také negativní vztah na trvanlivost párového soužití [10]. Důvodem je zřejmě raná citová deprivace, která snižuje bazální citovou jistotu člověka se závažnou nemocí vzniklou v dětském věku.

### Vliv podpory rodiny na délku přežití pacientů s maligními nemocemi – data z klinických analýz

Příznivějšího průběhu nemoci u pacientů, kteří mají pečující zázemí oproti pacientům bez něj, si všímáme, nicméně je to jen náš dojem, jenž není podpořený statistickou analýzou. Při pohledu do literatury na téma podpora rodiny, rodinný stav a délka přežití (family support and cancer survival nebo marital status and cancer survival) zjistíme, že otázkou vlivu rodinného zázemí na délku života onkologicky nemocných se zabývalo opravdu mnoho studií. Většina z nich došla k závěru, že pečující rodinné prostředí prodlužuje průměrné přežití nemocných oproti skupině nemocných oproti skupině nemocných bez pečujícího zázemí, jak dokládají citované práce [11–21]. Platí to minimálně u všech častějších typů nádorů.

Jedna studie hodnotila také vliv spokojenosti v partnerských vztazích na výsledky léčby karcinomu prsu. Autoři této studie konstatovali zpomalené zotavování u pacientek, které žily v partnerském vztahu s převládajícími negativními emocemi [22]. Nicméně pacienti bez pomoci pečujícího člověka, ať již z rodiny či mimo ni, na tom jsou ve všech studiích hůře a mají i kratší celkové, tzv. tumor specifické, přežití [23].

Největší studie zaměřená na vliv párového soužití na onkologického pacienta vznikla v USA. Vyhodnocovala vliv ukotvení v párovém soužití vs. neukotvení u 10 nejčastějších maligních chorob. Analýza vyšla z americké databáze Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), v níž bylo identifikováno 1 260 898 pacientů s 10 nejčastějšími maligními chorobami v USA diagnostikovanými v letech 2004–2008. Jednalo se o karcinomy plic, tlustého střeva, slinivky břišní, prostaty, jater a žlučovýchodů, ne Hodgkinovy lymfomy, ra-

kovinu hlavy a krku, rakovinu vaječníků a rakovinu jícnu. Dostatek informací pro analýzu vlivu rodinného stavu na přežití bylo u 734 889 pacientů. U osob žijících v manželském svazku bylo statisticky významně menší riziko úmrtí na toto onemocnění než u osob žijících samostatně, a to u všech diagnóz. Autoři uvádějí, že přínos ze soužití v manželském svazku byl výraznější pro muže než pro ženy. Tito autoři dále konstatovali, že pro některé typy uvedených nádorů byl přínos soužití v manželství větší než přínos samotné chemoterapie používané v uvedených letech. Analýzu uzavřeli slovy, že pacienti nežijící v manželském svazku mají signifikantně vyšší riziko pozdního rozpoznání nemoci, až v době diseminace a vzniku metastáz, a signifikantně vyšší riziko úmrtí na tato nádorová onemocnění [24].

Dle jiné práce hodnotící délku života pacientů s nádorem tlustého střeva pacienti nežijící v manželském stavu mají oproti ženatým/vdaným pacientům 1,37× vyšší riziko úmrtí [25].

Další velká studie, které vyšla z databáze SEER, analyzovala vliv života v páru či single a rozlišovala čtyři alternativy: pacienti žijící trvale single, pacienti žijící v době nemoci v manželském svazku, pacienti rozvedené či žijící separovaně a konečně pacienti ovdovělé. Autoři této studie analyzovali výsledky léčby v letech 1973–2011. Do studie bylo zařazeno 97 662 pacientů s karcinomem ledviny. Z toho 64 884 žilo v manželském svazku a 32 778 mimo manželský svazek (9 831 rozvedených či žijících odděleně, 9 692 ovdovělých a 13 255 žijících single). Pětileté celkové přežití (overall survival – OS) a tumor specifické přežití (cancer specific survival – CSS) bylo u:

- nemocných žijících v manželském svazku: OS = 73,7 %, CSS = 82,2 %;
- nemocných rozvedených anebo žijících odděleně: OS = 69,5 %, CSS = 80,7 %;
- nemocných ovdovělých: OS = 58,3 %, CSS = 75,7 %;
- nemocných žijících trvale single: OS = 73,2 %, CSS = 83,3 %.

Multivariátní analýza prokázala, že při srovnání s nemocnými žijícími v manželském svazku měly ovdovělé osoby

**Tab. 1. Vliv přítomnosti či nepřítomnosti párového soužití na délku 5letého celkového přežití a beznádorového přežití a informace o věkovém složení jednotlivých skupin [26].**

	<b>Párové soužití</b>	<b>Rozvedený/ odloučený</b>	<b>Ovdovělý</b>	<b>Žijící samostatně (single)</b>
celkový počet pacientů (n)	64 884 (66,5 %)	9 831 (10,1 %)	9 696 (9,90 %)	13 255 (13,60 %)
věk ≤ 65 let	39 304 (60,6 %)	6 741 (68,60 %)	1 866 (19,30 %)	10 215 (77,10 %)
věk > 65 let	25 580 (39,40 %)	3 090 (31,40 %)	7 826 (80,70 %)	3 040 (22,90 %)
5leté OS	<b>73,70 %</b>	<b>69,50 %</b>	<b>58,30 %</b>	<b>73,20 %</b>
5leté CSS	<b>82,20 %</b>	<b>80,70 %</b>	<b>75,70 %</b>	<b>83,30 %</b>

CSS – tumor specifické přežití, tj. doba od diagnózy či zahájení léčby do úmrtí způsobené touto nemocí. Pacienti, kteří zemřou z jiných příčin, které nesouvisí s nádorovou nemocí, do této analýzy nejsou zahrnuti, OS – celkové přežití, tj. doba od stanovení diagnózy či léčby do úmrtí z jakékoliv příčiny. Do této analýzy jsou zahrnuti i pacienti, kteří zemřou z jiného důvodu, než je nádor.

**Tab. 2. Vliv párového a nepárového soužití na riziko progresu, tj. na prognózu nemocných s mnohočetným myelomem. Čím vyšší je poměr rizik, tím kratší je celkové přežití nemocných [27].**

<b>Přítomnost či absence párového soužití</b>	<b>Hrubý poměr rizik (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>	<b>Poměr rizik stanovený multivariátní analýzou (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
párové soužití	1,0 referenční hodnota		1,0 referenční hodnota	
rozvedený/odloučený	1,34 (1,20–1,44)	< 0,001	1,24 (1,11–1,39)	< 0,001
žije samostatně (single)	1,5 (1,38–1,65)	< 0,001	1,39 (1,27–1,53)	< 0,001
ovdovělý	1,64 (1,38–1,95)	< 0,001	1,43 (1,20–1,71)	< 0,001

nejhorší prognózu, OS a CSS. Pacienti žijící v manželském svazku měli podstatně lepší celkové přežití než ovdovělí pacienti. Pacienti nežijící v partnerském svazku a obzvláště ovdovělé osoby mají nejvyšší riziko úmrtí z progresu nádoru. Překvapivě dobré výsledky byly zaznamenány u podskupiny pacientů žijících trvale single. Autoři to vysvětlovali mladším věkem v této podskupině a alternativními zdroji podpory, např. rodiči [26]. Tato data sumarizuje tab. 1.

U mnohočetného myelomu byla největší analýza provedena opět v USA [27]. Do ní bylo zahrnuto celkem 10 161 případů mnohočetného myelomu obsažených v registru SEER v letech 2007–2012. Medián sledování byl 27 měsíců [27].

Autoři studie posuzovali vliv rodinného stavu, ale přidali k tomu další proměnné – základní či lepší zdravotní pojištění a ekonomický stav daný určitou příjmovou kategorií. Naštěstí otázky rozdílné výše zdravotního pojištění a tím

i rozdílné kvality ošetření nemusíme v naší zemi řešit, takže tato část analýzy se ČR zatím netýká. Uvádíme tedy pouze výsledky vlivu rodinného stavu, tentokrát nikoli na celkové přežití, ale na riziko progresu (tab. 2), tak jak je autoři v publikaci prezentovali. Z dané analýzy opět vyplývá, že pacienti žijící v partnerském soužití měli menší riziko relapsu a jejich křivka přežití byla lepší než u dalších kategorií pacientů.

K podobným závěrům došli autoři studií, kteří testovali otázku vlivu přítomnosti či absence rodiny na přežívání nemocných s dalšími typy nádorů, vč. Hodgkinova lymfomu. Níže citované studie se shodují v tom, že za rizikovou skupinu považují nejen ovdovělé osoby, ale obecně osoby s rozpadlým partnerským vztahem a nově vzniklou maligní nemocí [28–37]. Pacienti, kteří žijí bez podporujících rodinných a partnerských svazků, mají více komplikací a žijí po stanovení diagnózy kratší dobu

než pacienti žijící v podporujících rodinách či partnerských vztazích, a to bez ohledu na typ maligní nemoci, jak vyplývá z citované literatury [29–37]. Čelit maligní nemoci bez podpory blízkého člověka je nepopíratelně větším stresem a nepohodou než jí čelit s podporou rodiny.

### Závěr

Tyto práce dokazují, že nejen cytogenetické či molekulárně biologické prognostické markery ovlivňují prognózu, ale že značný vliv na ni mají také emocionální a socioekonomické podmínky života nemocného. A to je důvod, proč při plánování léčby je třeba zajímat se o rodinné poměry onkologicky nemocného, o to, zda má v rodině potřebnou oporu pro zdárný průběh léčby, nebo zda je třeba plánovat léčbu s vědomím, že v případě komplikací se dotyčné osobě dostatečné podpory ze strany rodiny nedostane.

**Maligntní onemocnění představuje zvýšenou zátěž pro udržení soudržnosti partnerského soužití. Pokud se partnerské soužití udrží, tak je výrazným pozitivním prognostickým faktorem pro dlouhodobé přežití v případě vzniku maligní nemoci.**

**Je pravdou, že v ambulanci máme jen omezené možnosti, jak nemocnému pomoci. Nejjednodušší jsou organizační záležitosti – sanita nahradí rodinného příslušníka, který nemocného nedovezl. Pokud pacient není schopen samostatné existence, můžeme shánět volné lůžko v léčebně dlouhodobě nemocných. Můžeme jen doporučit, že příště by bylo vhodné, aby nemocného doprovodila do naší ordinace rodina (pokud bude dotýčný souhlasit). Pak získáme možnost rodinným příslušníkům aspoň trochu osvětlit potřeby nemocného.**

## Literatura

- Adam Z, Klimeš J, Pour L et al. Maligní onemocnění, psychika a stres. Praha: Grada Publishing 2019: 208.
- Klimeš J. Partneri a rozchody. Praha: Portál 2013: 239.
- Popek V, Hönic K. Cancer and family: tasks and stress of relatives. *Nervenarzt* 2015; 86(3): 266–273. doi: 10.1007/s00115-014-4154-z.
- Yi JC, Syrjala KL. Anxiety and depression in cancer survivors. *Med Clin North Am* 2017; 101(6): 1099–1113. doi: 10.1016/j.mcna.2017.06.005.
- Sprehn GC, Chambers JE, Saykin AJ et al. Decreased cancer survival in individuals separated at time of diagnosis: critical period for cancer pathophysiology? *Cancer* 2009; 115(21): 5108–5116. doi: 10.1002/cncr.24547.
- Carlsen K, Dalton SO, Frederiksen K et al. Are cancer survivors at an increased risk for divorce? A Danish cohort study. *Eur J Cancer* 2007; 43(14): 2093–2099. doi: 10.1016/j.ejca.2007.05.024.
- Laitala VS, Saarto T, Einiö EK et al. Early-stage breast cancer is not associated with the risk of marital dissolution in a large prospective study of women. *Br J Cancer* 2015; 113(3): 543–547. doi: 10.1038/bjc.2015.216.
- Dorval M, Maunsell E, Taylor-Brown J et al. Marital stability after breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(1): 54–59. doi: 10.1093/jnci/91.1.54.
- Kirchhoff AC, Yi J, Wright J et al. Marriage and divorce among young adult cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2012; 6(4): 441–450. doi: 10.1007/s11764-012-0238-6.
- Frobisher C, Lancashire ER, Winter DL et al. British childhood cancer survivor study. Long-term population-based divorce rate among adult survivors of childhood cancer in Britain. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(1): 116–122. doi: 10.1002/pbc.22290.
- Inverso G, Mahal BA, Aizer AA et al. Marital status and head and neck cancer outcomes. *Cancer* 2015; 121(8): 1273–1278. doi: 10.1002/cncr.29171.
- Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP et al. Marital status and survival in patients with cancer. [online]. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.4.96489>.
- Ahdi H, Kumar S, Munkarah AR et al. Prognostic impact of marital status on survival of women with epithelial ovarian cancer. *Psychooncology* 2013; 22(1): 83–88. doi: 10.1002/pon.2058.
- Abern MR, Dude AM, Coogan CL. Marital status independently predicts testis cancer survival – an analysis of the SEER database. *Urol Oncol* 2012; 30(4): 487–493. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.03.005.
- Wang L, Wilson SE, Stewart DB et al. Marital status and colon cancer outcomes in US. Surveillance, epidemiology and end results registries: does marriage affect cancer survival by gender and stage? *Cancer Epidemiol* 2011; 35(5): 417–422. doi: 10.1016/j.canep.2011.02.004.
- Pan IW, Ferguson SD, Lam S. Patient and treatment factors associated with survival among adult glioblastoma patients: a USA population-based study from 2000–2010. *J Clin Neurosci* 2015; 22(10): 1575–1581. doi: 10.1016/j.jocn.2015.03.032.
- Baine M, Sahak F, Lin C et al. Marital status and survival in pancreatic cancer patients: a SEER based analysis. *PLoS ONE* 2011; 6: e21052. doi: 10.1371/journal.pone.0021052.
- Brusselsaers N, Mattsson F, Johar A et al. Marital status and survival after oesophageal cancer surgery: a population-based nationwide cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2014; 4(6): e005418. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005418.
- Pinquart M, Duberstein PR. Associations of social networks with cancer mortality: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 75(2): 122–137. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.06.003.
- Siddiqui F, Bae K, Langer CJ et al. The influence of gender, race, and marital status on survival in lung cancer patients: analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Thorac Oncol* 2010; 5(5): 631–639. doi: 10.1097/jto.0b013e3181d5e46a.
- Kroenke CH, Kubzansky LD, Schernhammer ES et al. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1105–1111. doi: 10.1200/JCO.2005.04.2846.
- Yang HC, Schuler TA. Marital quality and survivorship: slowed recovery for breast cancer patients in distressed relationships. *Cancer* 2009; 115(1): 217–228. doi: 10.1002/cncr.23964.
- Nicholas Dionne-Odom J, Hull JG. Associations between advanced cancer patients' survival and family caregiver presence and burden *Cancer Med* 2016; 5(5): 853–862. doi: 10.1002/cam4.653.
- Aizer AA, Chen MN, McCarthy EP et al. Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3869–3776. doi: 10.1097/MD.00000000000010385.
- Minling Liu, Lixian Li, Wei Yu et al. Marriage is a dependent risk factor for mortality of colon adenocarcinoma without time varying effect. *Oncotarget* 2017; 8(12): 20056–20066. doi: 10.18632/oncotarget.15378.
- Li Y, Zhu MX, Qi SH. Marital status and survival in patients with renal cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(16): e0385. doi: 10.1097/MD.00000000000010385.
- Costa LJ, Brill IK, Brown EE. Impact of marital status, insurance status, income, and race/ethnicity on the survival of younger patients diagnosed with multiple myeloma in the United States. *Cancer* 2016; 122(20): 3183–3190. doi: 10.1002/cncr.30183.
- Wang H, Wang L, Kabirov I et al. Impact of marital status on renal cancer patient survival. *Oncotarget* 2017; 8(41): 70204–70213. doi: 10.18632/oncotarget.19600.
- Zhang G, Wu Y, Zhang J et al. Nomograms for predicting long-term overall survival and disease-specific survival of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 5535–5544. doi: 10.2147/OTT.S171881.
- Miao T, Li Y, Sheng X et al. Marital status and survival of patients with kidney cancer. *Oncotarget* 2017; 8(49): 86157–86167. doi: 10.18632/oncotarget.21029.
- Gao Z, Ren F, Song H. Marital status and survival of patients with chondrosarcoma: a population-based analysis. *Med Sci Monit* 2018; 24: 6638–6648. doi: 10.12659/MSM.911673.
- Xie JC, Yang S, Liu XY et al. Marital status is associated with survival of patients with astrocytoma. *J Clin Neurosci* 2018; 56: 79–87. doi: 10.1016/j.jocn.2018.07.005.
- Franke S, Kulu H. Cause-specific mortality by partnership status: simultaneous analysis using longitudinal data from England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72(9): 838–844. doi: 10.1136/jech-2017-210339.
- Huang TB, Zhou GC et al. Marital status independently predicts prostate cancer survival in men who underwent radical prostatectomy: an analysis of 95,846 individuals. *Oncol Lett* 2018; 15(4): 4737–4744. doi: 10.3892/ol.2018.7964.
- Wang F, Xie X, Yang X et al. The influence of marital status on the survival of patients with Hodgkin lymphoma. *Oncotarget* 2017; 8(31): 51016–51023. doi: 10.18632/oncotarget.16879.
- Xie JC, Yang S, Liu XY. Marital status is associated with survival of patients with astrocytoma. *J Clin Neurosci* 2018; 56: 79–87. doi: 10.1016/j.jocn.2018.07.005.
- Franke S, Kulu H. Cause-specific mortality by partnership status: simultaneous analysis using longitudinal data from England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72(9): 838–844. doi: 10.1136/jech-2017-210339.



# Léčba nemetastatického kastračně refrakterního karcinomu prostaty

## Current treatment of non-metastatic castration-refractory prostate cancer

Büchler T.

Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

### Souhrn

**Východiska:** Nemetastatický kastračně refrakterní karcinomem prostaty (non-metastatic castration refractory prostate cancer – nmCRPC) je definován rostoucí hladinou prostatického specifického antigenu (PSA) v séru navzdory androgenové deprivaci při negativním výsledku standardních zobrazovacích metod (CT hrudníku, břicha a malé pánve a scintigrafie skeletu). Pacienti s nmCRPC a krátkým zdvojovacím časem PSA (PSA doubling time – PSA<sub>dt</sub>) mají vysoké riziko časného vzniku metastatického onemocnění. **Cíl:** Cílem práce je poskytnout klinicky zaměřený přehled současné léčby nmCRPC a její indikace. V současnosti máme data o účinnosti tří nových hormonálních antagonistů ze skupiny léků cílených na androgenový receptor (androgen receptor targeted agents – ARTA) – darolutamidu, apalutamidu a enzalutamidu. **Závěr:** Metodika a kritéria pro zařazení pacientů do studií s darolutamidem, apalutamidem a enzalutamidem byly podobné. Pacienti museli mít PSA<sub>dt</sub> < 10 měsíců. Studie umožňovala účast pacientů s lokální lymfadenopatií (pod úrovní bifurkace aorty) < 2 cm ve studiích ARAMIS (darolutamid) a SPARTAN (apalutamid) a < 1,5 cm ve studii PROSPER (enzalutamid). Ve všech uvedených studiích bylo prokázáno prodloužení doby do vzniku vzdálených, symptomatických nebo radiologicky zjištěných metastáz a také prodloužení celkového přežití. Prodloužení doby do vzniku metastáz u pacientů s nmCRPC je samo o sobě významným léčebným cílem, protože vznik metastáz ve skeletu je spojen s příznaky, hlavně bolestmi v kostech. Prokázané prodloužení celkového přežití samozřejmě tuto časnou indikaci ARTA ještě posiluje. Časná zařazení ARTA do léčebných algoritmů pro karcinom prostaty vyvolává otázky stran sekvence následné systémové léčby. Diskutuje se rovněž o použití pokročilých zobrazovacích metod, jako je např. PET s využitím značeného ligandu prostatického specifického membránového antigenu. Nález vzdálených metastáz v rámci těchto vyšetření při negativitě konvenčního stagingu však podle dosavadního konsenzu nemění diagnózu nmCRPC.

### Klíčová slova

kastračně refrakterní karcinom prostaty – antagonisté androgenů – protinádorová léčiva – toxicita léčiv – míra přežití

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní Thomayerova nemocnice – FTN, 00064190).

Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – Development of Research Organization (Thomayer University Hospital – FTN, 00064190).

Konflikt zájmů: Konzultační a přednášková činnost pro firmy Astellas, Janssen a Bayer.

Conflict of interests: Consultations and lectures for Astellas, Janssen and Bayer.

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

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



doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.  
Onkologická klinika  
1. LF a FTN Praha  
Videňská 800  
140 59 Praha  
e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 4. 2021

Přijato/Accepted: 15. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko2021185

## Summary

**Background:** Non-metastatic castration-refractory prostate cancer (nmCRPC) is defined by increasing serum prostate specific antigen (PSA) levels despite androgen deprivation therapy in the absence of metastases on standard imaging methods including CT of the chest, abdomen and pelvis, and bone scan. Patients with nmCRPC and short PSA doubling time (PSAdt) are at high risk of developing early metastatic disease. **Objectives:** The objective of this review is to summarize current data on the treatment of nmCRPC. The current data support the efficacy of three novel androgen receptor targeted agents (ARTA), darolutamide, apalutamide and enzalutamide. **Conclusions:** The design and eligibility criteria of the three key studies with darolutamide, apalutamide and enzalutamide were similar. Patients were required to have a PSAdt < 10 months. The study allowed the participation of patients with local lymphadenopathy (below the aortic bifurcation level) of < 2 cm in the ARAMIS (darolutamide) and SPARTAN (apalutamide) studies and < 1.5 cm in the PROSPER (enzalutamide) study. All of these studies have shown prolongation of metastasis-free survival as well as improved overall survival in the active arms. Prolonging the time to metastasis in patients with nmCRPC is an important therapeutic objective in itself, as skeletal metastases are associated with disease symptoms, such as bone pain. The evidence of extended survival reinforces the indication of ARTA in nmCRPC therapy. The early inclusion of ARTA in the treatment algorithms for prostate cancer raises questions about sequencing of subsequent systemic therapies. The use of advanced imaging methods such as PET using a labeled prostate specific membrane antigen ligand is also discussed. However, according to the current consensus, the findings of distant metastases using these next-generation imaging methods do not change the diagnosis of nmCRPC, if no distant lesions are detected by conventional staging.

## Keywords

castration-refractory prostate cancer – androgen antagonists – antineoplastic agents – drug toxicity – survival

## Úvod

Karcinom prostaty je celosvětově nejčastějším nádorem u mužů. Jeho výskyt se zvyšuje se stárnutím populace. Incidence v roce 2018 u nás byla 152/100 000 mužů (7 938 nově zachycených případů), mortalita 29/100 000 (1 540) mužů. Za posledních 10 let se incidence výrazně zvýšila (zlepšené metody zachytu, zejména testováním prostatického specifického antigenu (PSA)) – **z 5 459 případů v roce 2008 na 7 938 případů v roce 2018**. Absolutní mortalita je však stacionární. **Mortalita korigovaná na demografické rozložení světové populace v ČR dokonce klesá**. S karcinomem prostaty nebo jeho anamnézou žilo podle posledních dostupných údajů **v roce 2017 v ČR 61 667 mužů** s věkovým mediánem 72 let [1–3]. Nejde tedy zdaleka jen o nemoc starších mužů, jak se ještě stále traduje.

Nejdůležitějším faktorem podporujícím množení a přežívání buněk karcinomu prostaty je testosteron. Na snížení hladiny testosteronu nebo blokádu jeho receptorů je zaměřena běžně používaná hormonální léčba, ať už v podobě androgenové deprivace (androgen-deprivation therapy – ADT) zahrnující agonisty a antagonisty gonadoliberinu (hormonu uvolňujícího LH) jako novější léky ze skupiny léků cílených na androgenový receptor (androgen receptor-targeting agents – ARTA), např. abirateron, enzalutamid, darolutamid či apalutamid, nebo antiandrogeny starší generace (bikalutamid, flutamid).

U části nemocných léčených ADT po čase dochází k progresi nádoru. Tato další fáze nemoci se nazývá kastročně refrakterní karcinom prostaty (castration-refractory prostate cancer – CRPC). I ve fázi CRPC si však buňky karcinomu prostaty zachovávají citlivost na některé hormonální manipulace. CRPC je tedy karcinom prostaty progredující biochemicky (zvyšují se hladiny PSA) nebo radiologicky při kastroční hladině testosteronu v séru. Metastatický CRPC (mCRPC) je definován přítomností metastáz detekovaných pomocí konvenčních zobrazovacích technik, jako je CT a/nebo scintigrafie skeletu využívající technecia-99m, příp. MR. CRPC bez průkazu metastáz uvedenými radiologickými metodami je kategorizován jako nemetastatický CRPC (nmCRPC). Pacienti s nmCRPC tedy zahrnují nemocné s lokoregionální recidivou nebo progresí a pacienty se vzdálenými metastázami, které nelze identifikovat běžnými zobrazovacími metodami – protože jsou buď příliš malé, nebo se nachází v obtížně zobrazitelných oblastech, např. v kostní dřeni. Soudě podle dostupných údajů se tyto skupiny na populaci s nmCRPC podílejí přibližně stejnou mírou [4].

Počet pacientů s CRPC lze jen odhadovat, protože tato fáze nemoci není v registrech speciálně označena. **Avšak specifická mortalita na karcinom prostaty úzce koreluje se vznikem CRPC [5]. Pokud je 90 % úmrtí na karcinom prostaty způsobeno CRPC**

**a prevalenci CRPC budeme považovat za přibližně stacionární, nových pacientů s CRPC může být ročně v ČR přibližně 1 300–1 400 [1].** Scher et al [5] odhadují, že až 86 % pacientů progreduje do stadia mCRPC ze stadia nmCRPC, avšak jejich metodika ignoruje možnost generalizace lokalizovaného karcinomu prostaty do stadia metastatického kastročně senzitivního onemocnění (mCSPC) a následně mCRPC, kdy nemocní nikdy neprojdou fází nmCRPC.

Léky ze skupiny ARTA byly původně určeny jen nemocným s mCRPC. Novější klinické studie však ukazují, že léčba ARTA účinkuje i v časnějším stadiu onemocnění, tedy i u pacientů s metastatickým kastročně senzitivním karcinomem prostaty (mCSPC) a u nmCRPC [6–8].

Prognózu nemocných v různé fázi onemocnění podle přítomnosti metastáz ukazuje tab. 1 [9]. Riziko vzniku detekovatelných a/nebo symptomatických metastáz u nmCRPC je 34 % ročně [5]. Pacienti s nmCRPC a rychle rostoucím PSA, tj. s krátkým zdvojnásobovacím časem PSA (PSA doubling time – PSAdt) mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění a související vysoké riziko morbidita a mortality. U pacientů s nmCRPC medián doby do první kostní metastázy při PSAdt < 10 měsíců byl 26 měsíců a celkové přežití bylo 44,8 měsíců [10].

Standardním postupem u těchto pacientů s nmCRPC bylo až donedávna sle-

dování s opakovaným testováním PSA a opakovaným restagingu při jeho významnějším nárůstu [11,12]. Pacienti v těchto situacích často sami požadují léčbu a někteří lékaři občas přidávají k ADT bicalutamid, i bez důkazu o jeho prospěchu.

### Přehled klinických studií u nmCRPC

V současnosti máme data o účinnosti tří hormonálních antagonistů v léčbě nmCRPC – darolutamidu, apalutamidu a enzalutamidu. Design jejich registračních studií a zařazovací kritéria pro tři studie s uvedenými léky byly podobné. Zařazovací kritéria do uvedených studií jsou diskutována níže. Ve všech uvedených studiích bylo prokázáno prodloužení doby do vzniku metastáz a také prodloužení celkového přežití [6–8, 13–15]. Prodloužení doby do vzniku metastáz u pacientů s nmCRPC je samo o sobě významným léčebným cílem, protože vznik metastáz je spojen s příznaky, hlavně s bolestmi v kostech. Prokázané prodloužení celkového přežití samozřejmě tuto časnou indikaci ARTA ještě posiluje. Shrnutí designu a hlavních výsledků všech tří uvedených studií je uvedeno v tab. 2.

Je zjevné, že dosažené výsledky jsou velmi konzistentní napříč zkoumanými

**Tab. 1. Očekávaný medián přežití u pacientů s kastročně refrakterním karcinomem prostaty [9].**

Skupina pacientů	Přežití (měsíce)	Přežití od diagnózy CRPC (měsíce)
M0 vstupně, v době diagnózy CRPC generalizace	100,4	40,0
M0 vstupně, bez generalizace v době diagnózy CRPC	180,1	82,9
M1 vstupně	58,9	38,7

CRPC – kastročně refrakterní karcinom prostaty

léky. V metaanalýze randomizovaných studií pro nmCRPC, což je nová indikace ARTA, publikované autory Di Nunno et al [16] vedlo podávání ARTA enzalutamidu, darolutamidu a apalutamidu k výraznému zlepšení přežití bez metastáz v celkové populaci i v klíčových podskupinách.

### Bezpečnost léčby ARTA

Přehled nežádoucích příhod ve studiích u pacientů s nmCRPC je přehledně uveden v tab. 3. Celkově lze říct, že nebyly zjištěny nové bezpečnostní signály a toxicita léčby je akceptovatelná. Přesto je pro běžnou praxi důležité upozornit na toxicitu kardiovaskulární, a to vzhledem k populaci léčených pacientů a předpo-

kládanému dlouhému trvání léčby. Kardiovaskulární choroby jsou velmi významnou příčinou morbidit a mortality pacientů s karcinomem prostaty. Androgenní deprivace a léčba ARTA prokazatelně zvyšují riziko kardiovaskulárních komplikací.

V již zmiňované metaanalýze randomizovaných studií u nmCRPC dosáhlo relativní riziko pro kardiovaskulární příhody u ARTA vs. placebo hodnoty 2,442 (95% CI 1,391–4,288). Pro hypertenzi stupně 3–4 dosáhlo relativní riziko hodnoty 1,389 (95% CI 1,067–1,808). Byly zaznamenány jisté rozdíly mezi jednotlivými léky: léčba apalutamidem byla provázena vyšším rizikem pádů a zlomenin, darolutamid a enzalutamid měly

**Tab. 2. Shrnutí designu a výsledků randomizovaných klinických studií s léky cílenými na androgenový receptor u pacientů s nemetastatickým kastročně refrakterním karcinomem prostaty.**

Studie	SPARTAN	PROSPER	ARAMIS
lék	apalutamid 240 mg denně	enzalutamid 160 mg denně	darolutamid 600 mg 2x denně
design	2 : 1 apalutamid/placebo	2 : 1 enzalutamid/placebo	2 : 1 darolutamid/placebo
počet pacientů	1 207	1 401	1 509
medián PSA v době zahájení léčby (rameno ARTA)	7,78	11,1	9,0
klíčová kritéria pro zařazení pacientů	PSAdt < 10 měsíců (± pánevní LU < 20 mm)	PSAdt < 10 měsíců bPSA ≥ 2 (± pánevní LU < 15 mm)	PSAdt < 10 měsíců bPSA ≥ 2 (± pánevní LU < 20 mm)
přežití bez metastáz	40,5 vs. 16,2 měsíce (HR 0,29)	36,6 vs. 14,7 měsíce (HR 0,07)	40,4 vs. 18,4 měsíce (HR 0,41)
celkové přežití (HR)	0,78 (95% CI 0,64–0,96; p = 0,0161)	0,73 (95% CI 0,61–0,89; p = 0,001)	0,69 (95% CI 0,53–0,88; p = 0,003)

ARTA – lék cílený na androgenový receptor, bPSA – hladina PSA v krvi, CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, LU – lymfatická uzlina, PSA – prostatický specifický antigen, PSAdt – zdvojnásobení času PSA,

Tab. 3. Nežádoucí události všech stupňů toxicity ve studiích nemetastatického kastročně refrakterního karcinomu prostaty.

Studie	SPARTAN		PROSPER		ARAMIS	
	apalutamid (n = 803)	placebo (n = 398)	enzalutamid (n = 930)	placebo (n = 465)	darolutamid (n = 954)	placebo (n = 554)
předčasné ukončení léčby, %	10,6	7,0	9,0	6,0	8,9	8,7
únavy	30,4	21,1	33,0	14,0	12,1	8,7
hypertenze	24,8	19,8	12,0	5,0	6,6	5,2
vyrážka	23,8	5,5	0	0	2,9	0,9
pády	15,6	9,0	11,0	4,0	4,2	4,7
zlomeniny	11,7	6,5	N/A	N/A	4,2	3,6
kognitivní porucha	5,1	3,0	5,0	2,0	0,4	0,2

N/A – údaj není k dispozici

vyšší kardiovaskulární toxicitu. U pacientů s nmCRPC je tedy nutné při nasazení léčby ARTA brát v úvahu jejich kardiovaskulární nežádoucí účinky, a to tím spíše, že se jedná o muže bez zjevných metastáz, a tudíž s očekávaným dlouhým přežitím [16].

Lu-Yao et al [17] uvádí, že 6měsíční celková mortalita u pacientů léčených ARTA v prechemoterapeutické indikaci činila 18 % u pacientů léčených abirateronem a 17 % u pacientů léčených enzalutamidem. Dominantní příčinou této časné mortality byly právě kardiovaskulární příhody [17]. Důležitým zjištěním je, že riziko kardiovaskulárních komplikací je 2–3násobné u pacientů léčených ARTA po chemoterapii ve srovnání s prechemoterapeutickou indikací.

Pro reálnou klinickou praxi je důležité, že do randomizovaných studií nemohli být zařazováni muži s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním (recentní infarkt myokardu, angina pectoris, městnavé srdeční selhání, klinicky významné komorové arytmie a nekontrolovaná hypertenze). V běžné praxi lze tudíž očekávat vyšší výskyt kardiovaskulární toxicity než v randomizovaných studiích a jejich metaanalýzách.

Existují podrobná doporučení pro diagnostiku a léčbu kardiovaskulárních rizik u pacientů s karcinomem prostaty léčených ADT [18]. Tato doporučení lze rozšířit i na pacienty zahajující léčbu ARTA. Před zahájením ADT by pacienti měli být kardiologicky přešetřeni a měla by být zahájena terapie zaměřená na neléčené nebo

nedostatečně léčené metabolické rizikové faktory. Pozornost je nutné věnovat angině pectoris, městnavému srdečnímu selhání, onemocněním chlopní, arytmiím a hypertenzi. Všichni pacienti by měli mít vyšetřen krevní tlak, lipidový panel a metabolický profil (iontogram, jaterní testy, funkce ledvin, kalcium, glykémie), HbA1c a měl by být proveden elektrokardiogram. Pacienti se známkami městnavého srdečního selhání nebo strukturální srdeční nemoci by měli podstoupit echokardiografické vyšetření. Nejvyšší riziko kardiovaskulárních příhod je během prvních 6 měsíců od zahájení ADT nebo léčby ARTA. Zpočátku se proto doporučují vyšetření každé 3 měsíce s odběry metabolického profilu, lipidového panelu a s měřením krevního tlaku.

Při optimalizaci životosprávy a medicíny se doporučuje postupovat podle schématu ABCDE původně navrženého pro pacientky s karcinomem prsu [19]. Zkratka ABCDE znamená: A – edukace (awareness) a aspirin, B – krevní tlak (blood pressure), C – cholesterol a cigarety, D – diabetes a strava (diet), E – cvičení (exercise). Pacienti by měli být poučeni, aby nepodceňovali bolest na hrudi (zejména tu s náhlým nástupem a typickým charakterem a iradiací), námahovou dušnost, únavu, nevolnost, pocení, závratě nebo bolesti hlavy [18,19].

### Indikace ARTA u pacientů s nmCRPC

Indikace ARTA u pacientů s nmCRPC se opírá o vstupní kritéria studií SPARTAN,

PROSPER a ARAMIS. Ve všech uvedených studiích byl nmCRPC definován jako CRPC se vzestupem PSA, ale bez známek vzdálené diseminace na konvenčním stagingu zahrnujícím CT břicha, hrudníku a malé pánve (příp. cíleně i jiných oblastí) a techneciové scintigrafie skeletu.

Pacienti museli splňovat běžná kritéria CRPC, tedy kastroční hodnotu testosteronu (< 1,72 nmol/l) a kritérium biochemické progresse: tři po sobě následující vzestupy PSA v odběrech provedených s odstupem minimálně 1 týdne. Výsledné zvýšení PSA má být 2× o 50 % nad **nejnižší hodnotu naměřenou u daného pacienta**, současně poslední hodnota PSA je > 2 µg/l. Odběry mají být provedeny min. 4 týdny po vysazení antiandrogenu.

Prokázání metastáz pouze pomocí PET/CT s použitím značeného cholinu, fluciklovinu, natriumfluoridu nebo ligandu prostatického membránového specifického antigenu (PSMA) není v současnosti překážkou ve stanovení diagnózy nmCRPC.

Ač byla ve studiích SPARTAN, PROSPER a ARAMIS použita jako cut-off pro zařazení pacienta hodnota PSA 2 µg/l, definice PCWG3 snížila tuto hodnotu na 1 µg/l a tato se nyní používá v řadě probíhajících klinických studií [20].

V uvedených studiích bylo jednotně použito kritéria podle PSA<sub>dt</sub> ≤ 10 měsíců. PSA<sub>dt</sub> se standardně počítá pomocí lineárního regresního modelu. Pro výpočet je doporučeno použít nejméně tři po sobě jdoucí hodnoty PSA s každou



**Tab. 4. Zastoupení jednotlivých typů následující léčby u nemocných s progresí ve studiích nemetastatického kastročně refrakterního karcinomu prostaty (procenta z počtu pacientů podstupujících další aktivní systémovou léčbu karcinomu prostaty).**

	SPARTAN		PROSPER		ARAMIS	
	apalutamid	placebo	enzalutamid	placebo	darolutamid	placebo
pacienti podstupující další aktivní systémovou léčbu (n)	386	285	310	303	141	307
darolutamid (%)	–	–	–	–	–	55
docetaxel (n)	8,5	7,0	60	47	58	24
abirateron (n)	73	72	49	59	21	11
enzalutamid (n)	8,3	13	14	36	20	9
sipuleucel-T (n)	2,3	2,8	–	–	1	1
kabazitaxel (n)	–	–	15	16	1	0

hodnotou  $\geq 0,2$  ng/dl. Měla by být zahrnuta nejnovější hodnota PSA během ADT. Interval mezi první a poslední hodnotou PSA by měl být 8 týdnů až 12 měsíců [20]. Optimálním nástrojem pro výpočet PSA<sub>dt</sub> jsou online kalkulátory [21].

Studie ARAMIS a SPARTAN umožňovaly léčbu nemocných s pánevní lymfadenopatií  $\leq 20$  mm v krátkém průměru, studie PROSPER  $\leq 15$  mm, pokud splňovali další podmínky.

Mezi pacienty nmCRPC tedy patří muži po radikální léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty, kam patří např. radikální prostatektomie, radikální radioterapie nebo radikální prostatektomie s následnou salvage radioterapií, u nichž je pro biochemický relaps nasazena ADT, ale PSA nadále stoupá bez prokázání vzdálených metastáz konvenčním stagingem. Dále sem budou patřit pacienti se stoupajícím PSA během adjuvantní ADT, která se obvykle používá po radioterapii nemocných s vysokým rizikem.

Druhou skupinou, která byla ve studiích SPARTAN, ARAMIS a PROSPER relativně četná, jsou pacienti, kteří neprodělali lokoregionální léčbu karcinomu prostaty, byli primárně léčeni ADT a dochází u nich k vzestupu PSA opět s negativním výsledkem konvenčního stagingu. Těchto pacientů je v naší praxi relativně málo. Z jakého důvodu u pacientů ve studiích nebyla lokoregionální léčba provedena, nevíme; procento těchto pacientů však výrazně závisí na regionu – jako důvod se tedy nabízí různý přístup ke zdravotní péči. Benefit z léčby ARTA v pa-

rametru celkového přežití však nebyl absencí lokoregionální léčby ovlivněn [22].

Vzhledem k tomu, že se jedná o indikaci protinádorové léčby obvykle bez morfologického průkazu rekurence nádoru a že hladiny PSA jsou obvykle nízké (tab. 2), je nutné při změnách PSA vyloučit nenádorové příčiny elevace PSA (prostatitida, cystitida, vyšetření per rectum, katetrizace močového měchýře, cystoskopie, zvýšená námaha nebo cvičení 1–2 dny před testem). Výše uvedené příčiny nenádorové elevace PSA samozřejmě přichází v úvahu jen u pacientů, kteří nejsou po radikální prostatektomii. Navíc asi u 0,3–0,4 % pacientů se vzestupem PSA po radikální léčbě z nedetekovatelných hodnot na detekovatelné je tento jev spojen s přítomností heterofilních protilátek reagujících s testem kvantifikujícím PSA. Proč tyto protilátky u některých pacientů vznikají, není objasněno a předpokládá se expozice zvířecím antigenům přímým kontaktem nebo snad i jídlem u predisponovaných osob [23]. Správné použití výše doporučených algoritmů a definicí by riziko falešné positivity PSA mělo eliminovat.

### Sekvence následující léčby

Jak tedy sekvenovat terapii u pacientů, kteří jsou pro nmCRPC léčeni ARTA a dojde u nich k radiologické progresi? O čistě biochemické progresi není potřeba uvažovat, protože není důvodem ke změně léčby. Zpravidla je tento pacient nadále asymptomatický nebo jen s **minimálními symptomy onemoc-**

**nění.** Vzhledem k absenci závažných symptomů nemoci není ještě indikovaná chemoterapie. Jednou z možností je nasadit další lék typu ARTA. Podle recentní metaanalýzy je odpověď PSA významně lepší u sekvence abirateron-enzalutamid oproti sekvenci opačné (HR 0,21;  $p < 0,001$ ). Naproti tomu nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi těmito sekvencemi stran celkového přežití (HR 0,77;  $p = 0,055$ ) [24]. Uvedená metaanalýza se nicméně zabývá podáním těchto léků u mCRPC a neřeší situaci, kde je jeden z nich podán pro nmCRPC. Navíc samozřejmě abirateron pro podání u nmCRPC nemá registraci ani data z randomizovaných studií. Autoři zároveň upozorňují na krátkou odpověď na druhý ARTA a toto je i zkušenost z klinické praxe. Většina expertů proto u mCRPC nedoporučuje sekvenci ARTA-ARTA a přiklání se k vložení jiné modalit (zpravidla chemoterapie) do léčebné sekvence (tedy ARTA-chemo-ARTA). Toto doporučení je podpořeno i výsledkem studie CARD, kde po progresi na ARTA fungovala lépe chemoterapie kabazitaxel než další ARTA [25]. Z tab. 4 je nicméně evidentní, že kromě studie s darolutamidem byl většinou další léčbou u nemocných s nmCRPC a následnou progresí další lék ze skupiny ARTA. Nemocného lze tedy podle současné praxe indikovat k dalšímu ARTA v prechemoterapeutické indikaci pro mCRPC [26].

O otázce radikální stereotaktické radioterapie u pacientů s omezeným rozsahem metastatického onemocnění

a s tím souvisejícími indikacemi pokročilých zobrazovacích metod, jako je PET s cholinem, fluciklovinem, natriumfluoridem nebo PSMA ligandem, pojednává níže.

Novou, zatím hypotetickou možností je pulzní podání testosteronu. K progresi do fáze kastročnické refraktivity dochází tím, že si nádorové buňky vyvinou částečnou rezistenci na androgenní deprivaci. Jedním z mechanismů, které se v tomto procesu uplatňují, je adaptivní vysoká exprese androgenových receptorů buňkami karcinomu prostaty. Preklinické a již i časné klinické studie ukazují, že za těchto podmínek by mohl buňky karcinomu prostaty paradoxně likvidovat testosteron v suprafyziologických hladinách. Tento léčebný přístup se označuje jako bipolární androgenní terapie (BAT). Termín „bipolární“ znamená, že zde dochází v rámci 4týdenního cyklu ke střídání dvou extrémů – suprafyziologických hladin testosteronu po jeho léčebném podání – a opětovnému návratu ke kastročnickým hladinám [27].

Studie TRANSFORMER publikovaná v únoru 2021 byla první randomizovaná studie porovnávající BAT proti enzalutamidu u pacientů s metastatickým CRPC a progresí na abirateronu [28]. Primárním cílem studie bylo zjistit přežití bez klinické nebo radiologické progresy (progression-free survival – PFS). Pacienti (n = 195) byli náhodně přiřazeni (1 : 1) k užívání testosteron-cypionátu v dávce 400 mg intramuskulárně každých 28 dní nebo enzalutamidu v běžné dávce 160 mg denně. Léčba byla podávána do klinické nebo radiologické progresy nebo závažné toxicity. PFS dosáhlo shodně 5,7 měsíce v obou ramenech (HR 1,14; 95% CI 0,83–1,55; p = 5,42). Podobné bylo i celkové přežití (overall survival – OS).

Pacienti po progresi na prvním zkoušeném léku dostali lék druhý. Význam BAT se ukázal právě po tomto překřížení ramen. Pacienti se sekvencí BAT→enzalutamid dosáhli významného zlepšení zkoumaných parametrů oproti sekvenci enzalutamid→BAT. PFS2 pro BAT→enzalutamid bylo 28,2 vs. 19,6 měsíce pro enzalutamid→BAT (HR 0,44; 95% CI 0,22–0,88). Celkové přežití u nemocných přecházejících z BAT na enzalutamid dosáhlo 37,1 měsíce ve srovnání se 30,2 měsíci u pacientů se sekvencí BAT→enzalutamid. Nežádoucí účinky BAT byly mírné, jednalo se hlavně o návaly horka, citlivost prsou, gynekomasitii a bolesti svalů [28]. Zařazení BAT do sekvence tedy pravděpodobně senzitivizuje nádorové buňky k další terapii ARTA. K validaci těchto výsledků je samozřejmě nutná větší randomizovaná studie. Testosteron-cypionát v ČR jako lék k dispozici není, používá se však jako zakázané anabolikum. Zda jej v této indikaci lze nahradit jiným injekčním testosteronem, není známo.

**Postavení pokročilých zobrazovacích metod založených na PET v diagnostice nmCRPC**

V současnosti se jako nejcitlivější zobrazovací metoda u karcinomu prostaty využívá PET-CT s radioaktivním galiem (<sup>68</sup>Ga) značeným ligandem PSMA [29]. PSMA PET-CT je metoda, která se pro svoji vysokou senzitivitu a specifitu osvědčila při diagnostice místa recidivy karcinomu prostaty po radikální léčbě. U nemocných s PSA < 0,5 překonává jiné zobrazovací metody vč. cholinového a fluciklovinového PET-CT. V této indikaci ji doporučují guidelines Evropské urologické společnosti [30]. Podle nedávno publikované studie PSMA PET-CT naleznou metastázy u 98 % pacientů splňujících kritéria nmCRPC s PSA<sub>dt</sub> ≤ 10 měsíců. Z těchto pacientů mělo 44 % onemocnění omezeno na pánev (24 % na prostatu nebo lůžko prostaty) a 55 % mělo vzdálené metastázy [4].

### Postavení pokročilých zobrazovacích metod založených na PET v diagnostice nmCRPC

Vyšetření PSMA PET-CT by potenciálně mohlo přesněji definovat pacienty, kteří budou mít prospěch z radikální léčby, a to vč. radikální léčby oligometastatického onemocnění, které je u karcinomu prostaty obvykle definováno přítomností 3–5 metastáz podle konvenčních zobrazovacích metod [31]. Studie jsou však většinou malé a retrospektivní. Kastročnické refraktorní onemocnění je navíc nezávislým rizikovým faktorem spojeným s horšími výsledky léčby oligometastatického onemocnění ve srovnání s kastročnické senzitivním karcinomem [32–34]. Je také nutno uvážit, že studie radikální léčby oligometastatického onemocnění použí-

valy k jejich identifikaci konvenčního stadiu. PSMA PET-CT je zatím jen perspektivní metodou k lepšímu výběru pacientů pro tuto léčbu, a to na základě výsledků jedné z mála prospektivních studií ORIOLE [35]. Pozice PSMA PET-CT jako části teranostického postupu (**strategie cíleně kombinující diagnostiku a terapii**) s následujícím podáním terapeuticky značeného PSMA ligandu v algoritmu léčby CRPC zatím není jasná.

Z uvedených důvodů je intenzivně diskutovaným problémem, zda u pacientů s nmCRPC indikovat provedení PSMA PET-CT, nebo se spokojit s výsledky konvenčního stadiu. Léčebný postup u pacientů s metastázami prokázanými jen PSMA PET-CT je kontroverzní a současná doporučení National Comprehensive Cancer Network přímo uvádí, že nejlepší strategií u těchto pacientů si panel není jist [25]. Evropská doporučení PSMA PET-CT v této indikaci neuvádí [30].

**Závěr**

Onemocnění nmCRPC je definováno biochemickou progresí při absenci metastáz zjištěných konvenčním stagingem bez ohledu na výsledek zobrazování nové generace, jako je PET-CT na bázi cholinu, fluciklovinu, natriumfluoridu či PSMA ligandu. V současnosti máme data o účinnosti tří hormonálních antagonistů typu ARTA – darolutamidu, apalutamidu a enzalutamidu – v léčbě pacientů s nmCRPC a krátkým PSA<sub>dt</sub>. Ve všech uvedených studiích bylo konzistentně prokázáno prodloužení doby do vzniku metastáz a také prodloužení OS. Studie prokázaly vysokou bezpečnost léčby ARTA, nicméně v klinické praxi je třeba věnovat zvýšenou pozornost zejména kardiovaskulárním následkům této léčby.

**Literatura**

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>. 2005.
2. Krejčí D, Svobodová I, Pehalová L et al. Novotvary. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=8352>.
3. Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
4. Fendler WP, Weber M, Iravani A et al. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomogra-

- phy in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25(24): 7448–7454. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1050.
5. Scher HI, Solo K, Valant J et al. Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: estimates using a dynamic progression model. *PLoS One* 2015; 10(10): e0139440. doi: 10.1371/journal.pone.0139440.
  6. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2465–2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.
  7. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(13): 1235–1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671.
  8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(15): 1408–1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.
  9. Afshar M, Evison F, James ND et al. Shifting paradigms in the estimation of survival for castration-resistant prostate cancer: a tertiary academic center experience. *Urol Oncol* 2015; 33(8): 338. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.05.003.
  10. Smith MR, Saad F, Oudard S et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013; 31(30): 3800–3806. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6716.
  11. Luo J, Beer TM, Graff JN. Treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2016; 30(4): 336–344.
  12. Saad F, Bögemann M, Suzuki K et al. Treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: focus on second-generation androgen receptor inhibitors. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021. [in press]. doi: 10.1038/s41391-020-00310-3.
  13. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(23): 2197–2106. doi: 10.1056/NEJMoa2003892.
  14. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020; 383(11): 1040–1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342.
  15. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2021; 79(1): 150–158. doi: 10.1093/annonc/mdz397.
  16. Di Nunno V, Mollica V, Santoni M et al. New hormonal agents in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: meta-analysis of efficacy and safety outcomes. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17(5): e871–e877. doi: 10.1016/j.clgc.2019.07.001.
  17. Lu-Yao G, Nikita N, Keith SW et al. Mortality and hospitalization risk following oral androgen signaling inhibitors among men with advanced prostate cancer by pre-existing cardiovascular comorbidities. *Eur Urol* 2020; 77(2): 158–166. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.031.
  18. Levine GN, D'Amico AV, Berger P et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010; 121(6): 833–840. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192695.
  19. Bhatia N, Santos M, Jones LW et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. *Circulation* 2016; 133(5): 537–541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519.
  20. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 2016; 34(12): 1402–1418. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702.
  21. [https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa\\_doubling\\_time](https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time).
  22. Fallah J, Zhang L, Weinstock C et al. An FDA pooled analysis: characteristics and outcomes of patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, based on prior history of prostatectomy and/or radiation therapy. [online]. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6\\_suppl.197](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.197).
  23. Anderson CB, Pyle AL, Woodworth A et al. Spurious elevation of serum PSA after curative treatment for prostate cancer: clinical consequences and the role of heterophilic antibodies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15(2): 182–188. doi: 10.1038/pcan.2011.58.
  24. Mori K, Miura N, Mostafaei H et al. Sequential therapy of abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; 23(4): 539–548. doi: 10.1038/s41391-020-0222-6.
  25. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2506–2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206.
  26. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer, version 2.2021. [online]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf).
  27. Schweizer MT, Antonarakis ES, Wang H et al. Effect of bipolar androgen therapy for asymptomatic men with castration-resistant prostate cancer: results from a pilot clinical study. *Sci Transl Med* 2015; 7(269): 269ra2. doi: 10.1126/scitranslmed.3010563.
  28. Denmeade SR, Wang H, Agarwal N et al. TRANSFORMER: a randomized phase II study comparing bipolar androgen therapy versus enzalutamide in asymptomatic men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39(12): 1371–1382. doi: 10.1200/JCO.20.02759.
  29. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020; 395(10231): 1208–1216. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
  30. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG guidelines on prostate cancer. [online]. Available from: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO\\_ESUR\\_ISUP\\_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO_ESUR_ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer.pdf).
  31. Navrátil J, Poprach A, Lakomý R et al. Oligometastatic prostate cancer. *Klin Onkol* 2019; 32(2): 97–100. doi: 10.14735/amko201997.
  32. Franzese C, Di Brina L, D'Agostino G et al. Predictive factors for survival outcomes of oligometastatic prostate cancer patients treated with metastases-directed therapy: a recursive partitioning-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145(10): 2469–2479. doi: 10.1007/s00432-019-03007-w.
  33. Triggiani L, Alongi F, Buglione M et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study. *Br J Cancer* 2017; 116(12): 1520–1525. doi: 10.1038/bjc.2017.103.
  34. Rogowski P, Roach M 3rd, Schmidt-Hegemann N-S et al. Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review. *Radiat Oncol* 2021; 16(1): 50. doi: 10.1186/s13014-021-01776-8.
  35. Phillips R, Shi WY, Deek M et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: The ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(5): 650–659. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0147.

# Indikace žilních vstupů v onkologii – doporučení národních odborných společností a současný stav v ČR

Indications for venous access in oncology – recommendations of national professional societies and current state in the Czech Republic

Maňásek V.<sup>1-4</sup>, Charvát J.<sup>1,3,5</sup>, Chovanec V.<sup>1,6</sup>, Sirotek L.<sup>1,7</sup>, Linke Z.<sup>8</sup>, Tuček Š.<sup>1-3,9,10</sup>, Šenkyřík M.<sup>1,3,11</sup>, Michálek P.<sup>1,12</sup>, Polák M.<sup>1,3,13</sup>, Fricová J.<sup>1,14</sup>, Daniš L.<sup>1,15,16</sup>, Šeflová L.<sup>1,15,16</sup>, Lisová K.<sup>1,5</sup>, Douglas M.<sup>1,16</sup>

<sup>1</sup> Společnost pro porty a permanentní katetry při ČLS JEP

<sup>2</sup> Pracovní skupina nutriční péče v onkologii České onkologické společnosti

<sup>3</sup> Společnost klinické výživy a intenzivní metabolické péče

<sup>4</sup> Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Agel, Nový Jičín

<sup>5</sup> Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>6</sup> Radiologická klinika LF a FN Hradec Králové

<sup>7</sup> Oddělení chirurgické onkologie, LF MU a MOÚ Brno

<sup>8</sup> Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>9</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>10</sup> Klinika komplexní onkologické péče MOÚ Brno

<sup>11</sup> Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>12</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>13</sup> Interní oddělení, Klaudiánova nemocnice Mladá Boleslav

<sup>14</sup> Centrum pro léčbu bolesti, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>15</sup> II. interní klinika gastroenterologická a geriatrická, LF UP a FN Olomouc

<sup>16</sup> Úsek nelékařských oborů, FN Olomouc

## Souhrn

**Východiska:** Cílem sdělení je předložit aktuální doporučení pro indikaci žilních vstupů v onkologii, které odráží současně uznávaný názor národních a mezinárodních odborných společností. Problematika se týká výlučně indikace zavádění nitrožilních katetrů pro protinádorovou léčbu, tedy střednědobých a dlouhodobých žilních vstupů. **Materiál a metody:** Představujeme výsledky vlastního šetření ohledně současné situace v podmínkách ČR, kdy data byla získána národním dotazníkovým průzkumem napříč 24 onkologickými pracovišti. Lékaři byli dotazováni na počty zaváděných žilních vstupů a indikační kritéria k zavedení. Současnou onkologickou praxi jsme srovnali s doporučenými postupy dle zásad medicíny založené na důkazech. **Výsledky:** Na každém z dotazovaných pracovišť v ČR je ročně průměrně zavedeno přes 130 portů a 80 centrálních katetrů zavedených z periferie. Porty jsou obecně indikovány ve větší míře, více než polovina dotázaných pracovišť je zavádí u > 100 pacientů ročně, čtyři centra zavedou ročně celkem 1 600 portů. Ve všech centrech indikuje zavedení žilního vstupu onkolog, nicméně většinu kanylací pak provádí lékař jiné profese, nejčastěji chirurg, radiolog nebo anesteziolog. Více než polovinu indikací k zavedení žilního vstupu představuje špatný periferní žilní systém nebo komplikace při parenterální terapii, nikoliv komplexní rozvaha před zahájením terapie. **Závěr:** Na základě získaných závěrů jsme vypracovali obecné doporučení pro indikaci žilních přístupů onkologických pacientů, které představuje konsenzus mezioborového týmu specialistů, dominantně z řad výboru odborných společností – Společnost pro porty a permanentní katetry, Pracovní skupina nutriční péče v onkologii při České onkologické společnosti a Společnost klinické výživy a intenzivní metabolické péče. Počty zaváděných žilních vstupů jsou v podmínkách ČR stále nedostatečné a je třeba zvýšit povědomí o možnostech bezpečného podávání léčiv.

## Klíčová slova

žilní vstupy – protinádorová léčba – PICC – port – extravazace

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. Viktor Maňásek**  
Komplexní onkologické centrum  
Nemocnice AGEL Nový Jičín, a.s.  
Purkyňova 2138/16  
741 01 Nový Jičín  
e-mail: viktor.manasek@nnj.agel.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 2. 2021

Přijato/Accepted: 8. 3. 2021

doi: 10.48095/ccko2021192



## Summary

**Background:** The aim of the paper is to present the current recommendations and indications of venous access in oncology which reflect and recognize the opinions of national and international professional societies. It focuses exclusively on the indications of intravenous catheter placement for anticancer treatment, such as medium-term and long-term venous accesses. **Materials and methods:** The survey results obtained from a national questionnaire of 24 oncology centers identified the current situation in the Czech Republic. There were evaluated relevant data on the number of and the criteria for the introduction of venous accesses provided by physicians. Comparisons were made between current oncological practice and recommendations provided by evidence-based medicine. **Results:** At each center surveyed in the Czech Republic, an average of 130 ports and 80 permanent implanted central catheters are introduced annually. The ports are increasingly indicated, with over a half of the centers surveyed introducing ports to more than 100 patients a year, with four centers introducing a total of 1,600 ports annually. In all centers, the decision for venous access is made by an oncologist. However, most procedures are performed by a doctor of another specialization, most often by a surgeon, a radiologist or an anesthesiologist. More than a half of the indications for venous access placement result from poor peripheral venous system or complications of parenteral therapy, not from comprehensive assessment prior to the initiation of the therapy. **Conclusion:** Based on our findings, we developed general indications and recommendations for venous access to cancer patients which represent the consensus of an interdisciplinary team of specialists, predominantly from the committee of professional societies – the Society for Ports and Permanent Catheters, the Working Group of Nutritional Care in Oncology of the Czech Oncological Society and the Society of Clinical Nutrition and Intensive Metabolic Care. The number of introduced venous access catheters remains insufficient to meet the needs in the Czech Republic, which necessitates increased awareness and possibilities for safe drug administration.

## Key words

venous access – anticancer treatment – PICC – port – extravasation

## Obecné indikace pro zavádění žilních vstupů v onkologii

Až u 90 % hospitalizovaných pacientů je v dnešní době využívána intravenózní terapie. Jde převážně o hydratační podporu, iontovou substituci, podávání protinfekčních látek a cytostatik, parenterální výživu a podávání dalších specifických léčiv. Téma zajištění adekvátního žilního vstupu v onkologii je velmi aktuální, neboť specifická protinádorová farmakoterapie je vedena dominantně parenterální formou. Periferní žilní systém je navíc v některých případech při dlouhodobé léčbě výrazně za-

těžován (obr. 1) a centrální žilní přístup je žádoucí (tab. 1). Onkologický pacient je s ohledem na přítomnost malignity a nežádoucí účinky protinádorové léčby vystaven přídatným rizikům, která mohou komplikovat jak zajištění, tak životnost žilního vstupu [1]. Často je nezbytné zajištění centrálního vstupu z důvodu aplikace léčiv, kdy je striktně doporučeno jejich podání do centrálního řečiště s ohledem na hodnotu pH, osmolaritu a chemickou strukturu léčiva (tab. 2). Komplexní rozvaha výběru konkrétního vstupu je nutná rovněž s ohledem na délku a typ plánované terapie

a rizikové faktory ze strany pacienta. Ty by měly být zhodnoceny u každého pacienta již před zahájením léčby v rámci prevence extravazace. Cílem je vytipovat pacienty, u kterých je periferní žilní systém primárně insuficientní a/anebo rozvoj venózní nedostatečnosti hrozí [2]. Podávání rizikových léčiv by u těchto nemocných mohlo vést k závažným komplikacím, kterým lze zabránit správnou vstupní rozvahou a zhodnocením stavu žilního systému [3]. Nelékařský zdravotnický pracovník zavádějící periferní vstup je tak nejdůležitějším bezpečnostním nárazníkem, který pa-



Obr. 1. Devastace periferního žilního řečiště po 8 cyklech chemoterapie v režimu FOLFOX. Archiv Mgr. Šeflová, II. interní klinika gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc.

FOLFOX – kombinovaná chemoterapie s 5-fluorouracilem, leukovorinem a oxalipatinou

cienta může ochránit před případnými riziky [1].

**Výběr konkrétního druhu žilního vstupu v onkologii**

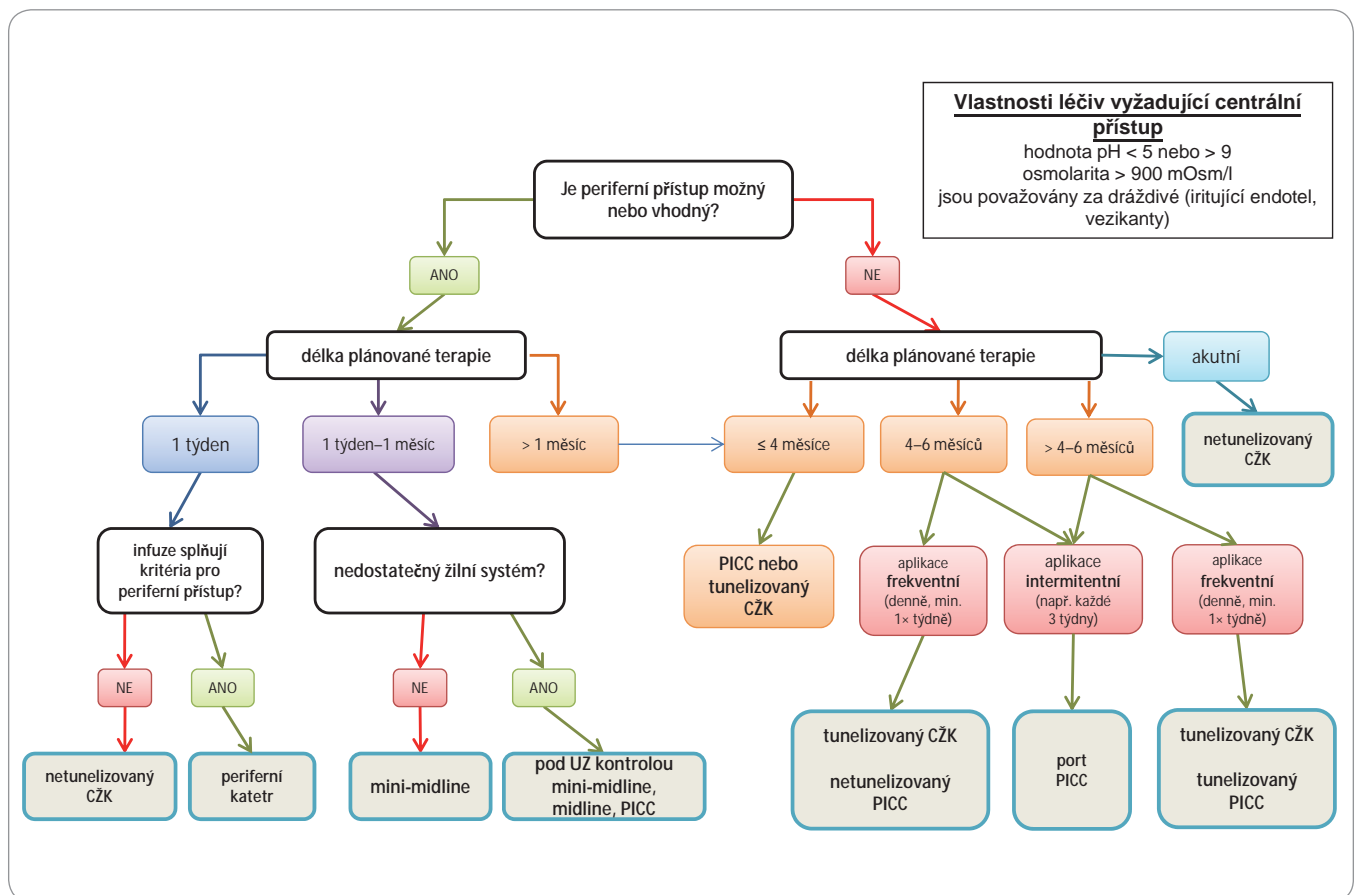
Při volbě konkrétního typu žilního přístupu pro střednědobou nebo dlouhodobou léčbu (tedy v řádu týdnů, měsíců, příp. let) u onkologického pacienta je třeba zvažovat mnoho faktorů. Jsme schopni pacienty stratifikovat do skupin definovaných potřebou určitého druhu žilního vstupu se zohledněním rizika/benefitu pro konkrétního jedince. Schéma 1 znázorňuje volbu žilního vstupu s ohledem na časové hledisko a typ podávané léčby. Pro léčbu máme k dispozici intravenózní port (obr. 2), tunelizovaný centrální žilní katetr a centrální katetr zavedený z periferie (peripherally inserted central catheter – PICC) (obr. 3). Vstup je nejčastěji indikován pro potřeby protinádorové terapie, tedy k aplikaci cytostatik a cílené

**Tab. 1. Indikace pro zavedení centrálního žilního vstupu [21].**

- léky a roztoky s pH > 9 nebo < 5
- léky s osmolaritou > 900 mOsm/l (vč. parenterální výživy)
- individuálně zvážit i u léků o osmolaritě 600–900 mOsm/l, je-li vysoké riziko poškození endotelu (např. podávání více druhů hyperosmolárních léků)
- léčivo je vezikant nebo iritant
- nutnost opakovaných a častých odběrů
- nutnost hemodynamického monitorování
- eliminací metody
- vyčerpání možností periferního žilního systému

**Tab. 2. Vybraná léčiva s rizikovým pH – doporučena aplikace do centrálního žilního systému [21].**

Léčivo	pH
acyklovir	10,5–11,6
amikacin	3,5–5,5
aminofylin	8,6–9,0
amidaron	4,1
ampicilin	8,0–10,0
cefepim	4,0–6,0
ciprofoxacin	3,3–4,6
doxycyklin	1,8–3,3
epirubicin, etoposid	3,0
fenytoin	12
fluorouracil	8,9–9,2
ganciklovir	9,0–11,0
tiopental	10,2–11,2
vankomycin	2,4–4,5



**Schéma 1. Algoritmus pro volbu žilního vstupu v onkologii [21].**  
 CŽK – centrální žilní katetr, PICC – centrální katetr zavedený z periferie, UZ – ultrazvuk



**Obr. 2.** Jehla v portu *in situ*. Archiv MUDr. Maňásek, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín.



**Obr. 3.** Polyuretanový vysokotlaký centrální katetr zavedený z periferie via vena brachialis l. dx. Fixace SecurAcath. Archiv MUDr. Maňásek, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín.

léčby, příp. imunoterapie. Mezi další indikace však patří prodloužená protiinfekční léčba, parenterální výživa, podávání krevních derivátů a transfuzí nebo časté odběry krve k laboratorním vyšetřením. Krátkodobé periferní žilní vstupy (krátké a dlouhé periferní katetry a „midline“ katetry o délce cca 20 cm) mohou být indikovány dočasně, např. po dobu diagnostiky nebo do vyřešení krátkodobých nežádoucích účinků protinádorové léčby, která je např. podávána perorálně. Opakované výměny krátkodobých katetrů pro podání střednědobé nebo dlouhodobé protinádorové léčby nebo jejich využití pro podávání rizikové léčby (vezi-kanty, iritanty) nejsou v souladu se současnými poznatky medicíny založené na důkazech [2]. Realizace takových postupů může být pro pacienta škodlivá a na moderních onkologických pracovištích je již překonaná.

Tunelizovaný centrální katetr (např. Broviakův nebo Hickmanův) může sloužit k déletrvající protinádorové léčbě, nicméně v našich podmínkách je zave-

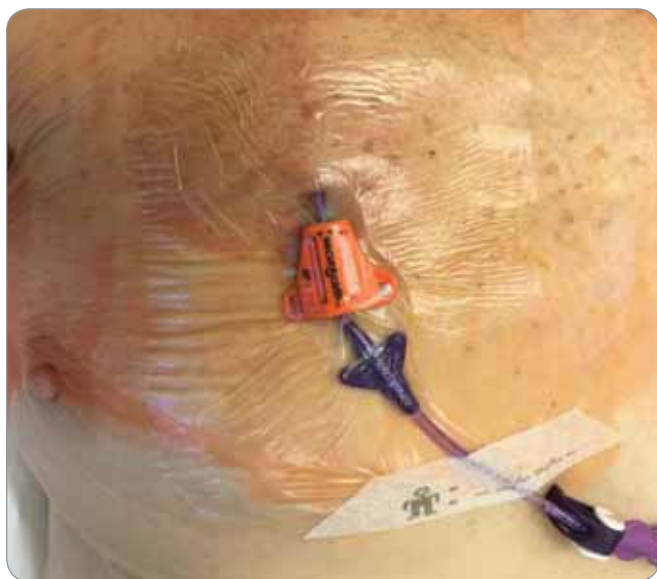
dení tohoto druhu vstupu dominantně využíváno především nutricionisty, a to k parenterální výživě. Tunelizované katetry jsou spojeny s nižší incidencí infekčních komplikací ve srovnání s katetry netunelizovanými [4].

Je-li u onkologického pacienta indikován dlouhodobý centrální žilní přístup, stojíme nejčastěji před rozhodnutím, zda zvolit port, nebo PICC. Každý z těchto druhů vstupů má své výhody i nevýhody, které je třeba individualizovat dle typu pacienta, plánu jeho léčby, prognózy a rizik spojených se zaváděním cévního přístupu. Kritéria pro výběr druhu žilního přístupu tedy zohledňují délku léčby, frekvenci používání žilního přístupu, klinický stav pacienta vč. parametrů krevní srážlivosti a případných orgánových dysfunkcí, anatomické překážky vznikající v souvislosti s onemocněním, a především přání pacienta, jeho preference a rozhodnutí navazující na správnou informovanost [5,6].

V případě, že je indikována léčba v délce trvání > 4–6 týdnů a zároveň není

předpoklad, že bude trvat > 6 měsíců, je ideálním přístupem PICC. Obecně jej indikujeme nejčastěji na 3měsíční terapii. Jedná se o centrální katetr zavedený nejčastěji periferní žilou ve střední části paže, jehož distální porce se nachází v oblasti kavoatriální junkce. V případě, že je nutný parenterální přístup na kratší dobu, můžeme vystačit s netunelizovaným centrálním nebo midline katetrem, v tomto případě je však nutno respektovat jak časové omezení daného vstupu, tak limitace vyplývající (u midline katetru) z nutnosti respektovat chemické a fyzikální vlastnosti léčiv. Tyto krátkodobé katetry také nejsou optimální k ošetřování v domácím prostředí. Kratší použití PICC (např. na dobu 2–4 týdnů) je samozřejmě možné, je však nutno zvažovat náklady, které přináší výběr tohoto druhu vstupu. Nicméně je-li indikována několikátýdenní parenterální terapie léčiv, která vyžadují zajištění centrálního vstupu, jeví se zavedení PICC metodou volby. Je-li s ohledem na charakter onemocnění zřejmé, že léčba potrvá > 6 mě-





Obr. 4. Tunelizace centrálního katetru zavedeného z vena jugularis interna l.dx. na přední stěnu hrudní. Archiv MUDr. Maňásek, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín.



Obr. 5. Defekt po extravazaci doxorubicinu. Archiv Monika Labudíková a Marcela Vodičková, Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc.

síců, nabízí se implantace nitrožilního portu. Ten je tvořen komůrkou vsíťou do podkoží (nejčastěji na přední stěně hrudní nebo na paži) a katetrem, kdy přístupovou žilou je nejčastěji vena jugularis interna, vena subclavia, vena axillaris nebo některá z žil na paži. S ohledem na délku zavedení je u tohoto druhu přístupu nejméně komplikací, především infekčních, a to při nejlepší komfortu pro pacienta. Nejsložitější bývá rozhodnutí, jaký vstup zvolit v případě, že je indikována léčba v období 3–6 měsíců. Rozhodnutí je obvykle individuální při komplexním zhodnocení ostatních přítomných faktorů v daném čase.

Důležitý je také časový faktor podávání onkologických léčiv. Je-li vstup využíván frekventně (např. denně nebo minimálně 1× týdně), nabízí se zavedení PICC. Naopak v případě, že je léčba nepravidelná nebo je indikována v režimu 1× za několik týdnů, je vhodnější implantace portu [1,6]. Redukujeme tím riziko infekčních komplikací. Při aplikaci do obou systémů je nutno dodržovat zásady přísné antisepsy, při vstupu do portu je však dodržení těchto opatření náročnější. U portu odpadá péče o vstup v mezidobí, postačuje proplach 1× za 6–8 týdnů; oproti tomu PICC je třeba pečlivěji sledovat a je obecně doporučeno provádět proplach katetru každých

7–10 dní a dle potřeby provádět výměnu krytí.

Indikátorem pro výběr vstupu může být rovněž procedura samotná, protože k zavedení portu je nutná tolerance horizontální polohy pacientem po dobu cca 30 minut. To může být obtížné, je-li u pacienta přítomna respirační insuficience nebo dráždivý kašel (metastatické postižení plic, výpotky, kardiální insuficience apod.). S ohledem na menší časovou náročnost a způsob zavedení je pak ke zvážení využití PICC, neboť zavedení může být provedeno v semihorizontální poloze, příp. i vsedě. Pacienti v horším výkonnostním stavu, na symptomatické péči anebo s omezenou délkou přežití profitují proto více ze zavedení PICC.

Zavedení PICC se osvědčilo v případě, že je přítomen syndrom horní duté žíly, stejně jako u nádorových onemocnění v oblasti krku a trupu, kdy jsou anatomické poměry změněny a zavedení centrálního katetru z periferie je technicky schůdnější. Použitím PICC při tracheostomii dosáhneme rovněž významného snížení rizika infekčních komplikací daného větší vzdáleností místa výstupu katetru od tracheostomatu.

Kalibr periferních žil v oblasti střední části paže však může být v některých případech nedostatečný. V úvahu pak přichází přístup cestou větší žíly v oblasti

nadklíčku nebo podklíčku a nemocní jsou pak indikováni k zavedení portu. Možností je rovněž kanylace žíly v proximální části paže poblíž axily, kde je kalibr žíly většinou dostatečný, a následná tunelizace katetru podkožím do oblasti střední části paže. Tak je zabezpečeno nenáročné ošetřování vstupu a vyvedení katetru v oblasti střední třetiny paže (dle všeobecně uznávaných doporučení), kde je menší riziko infekčních i trombotických komplikací [7]. V případě indikace PICC a nedostatečného kalibru žil v celém průběhu paže je alternativou zavedení PICC cestou vena jugularis interna nebo žil v podklíčku s tunelizací katetru na přední stěnu hrudní (obr. 4).

S rozšířením možností protinádorové léčby jsme v některých případech schopni postupovat i u generalizované malignity stejně jako u jiných chronických onemocnění, kdy je pacient léčen mnoho let. Časový aspekt volby vstupu vzhledem k prognóze může být proto relativní. V případě, že se jedná o zhoubné onemocnění s možností víceleté léčby v několika liniích, je indikováno zavedení portu. Jedná se např. o skupinu pacientů s generalizovaným nádorem kolorekta, prsu nebo ovaria [8].

Limitující pro implantaci mohou být také koagulační parametry pacienta. Pro zave-



Tab. 3. Protinádorová léčiva, rozdělená dle potenciálu působit poškození tkání při extravazaci [3,15].

Vezikanty (zpuchýřující) s vazbou na DNA	Iritanty (dráždivé)	Nonvezikanty (nedráždivé)
<i>alkylační cytostatika</i> bendamustin, dakarbazin, karmustin, mechlorethamin	<i>alkylační cytostatika</i> bendamustin, busulfan, fotemustin, ifosfamid, melfalan, streptozocin	oxid arzenitý asparagináza bleomycin bortezomib kladribin cyklofosfamid cytarabin gemcitabin fludarabin interferon interleukin 2 metotrexát monoklonální protilátky pemetrexed raltitrexed temsirolimus thiotepa
<i>antracykliny</i> daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin	<i>antracykliny</i> doxorubicin lipozomální	
<i>protinádorová antibiotika</i> daktinomycin, mitomycin C, mitoxantron	<i>inhibitory topoizomeráz I</i> irinotekan, topotekan	
<b>bez vazby na DNA</b>	<i>inhibitory topoizomeráz II</i> etoposid, teniposid	
<i>vinca-alkaloidy</i> vinblastin, vinkristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin	<i>deriváty platiny</i> karboplatina, cisplatina, oxaliplatin	
<i>taxany</i> kabazitaxel, docetaxel, paklitaxel trabektedin	aflibercept fluorouracil ixabepilon metotrexát (vysoké dávky) trastuzumab-emtansin	

dení portu je nezbytný uspokojivý koagulogram a hladina trombocytů, přičemž požadované hodnoty stanovuje operatér. Při zavedení PICC nejsme *de facto* limitováni koagulopatií ani trombocytopenií.

### Shrnutí doporučení pro indikaci žilního vstupu v onkologii – přehledové desatero

1. Krátké periferní katetry nejsou určeny pro střednědobou a dlouhodobou protinádorovou terapii.
2. Netunelizovaný centrální katetr je indikován jen pro krátkodobou terapii a pouze za hospitalizace u pacientů, kterým není možné podat léčivo do periferie a/nebo kteří vyžadují krátkodobý centrální přístup (perioperační období apod.).
3. Periferní přístup (krátký a dlouhý periferní katetr nebo midline katetr) by měl být použit pouze pro podávání nonvezikantů, nehyperosmolární parenterální výživy a roztoků s hodnotou pH v rozmezí 5–9, přičemž zavedení krátkého periferního katetru je indikováno na dobu několika dní, midline může být zaveden do 6 týdnů [9,10]. Tyto vstupy nejsou vhodné pro ošetřování v domácím prostředí.
4. Chemoterapie s vezikanty (zpuchýřujícími cytostatiky) má být podávána výhradně do centrálního řečiště. Tento postup chrání pacienta před poškozením a je forenzně nezpochybnitelný. Největší potenciál způsobit závažné ireverzibilní poškození tkání mají zpuchýřující cytostatika s vazbou na deoxyribonukleovou kyselinu (obr. 5). Mnoho dalších protinádorových léčiv řadíme mezi riziková v případě extravazace (obecně je dělíme na vezikanty, iritanty a látky nerizikové – nonvezikanty) (tab. 3, obr. 6, 7).
5. Tunelizovaný centrální katetr může být preferovaným vstupem pro dlouhodobou léčbu, obzvláště v případě opakované aplikace chemoterapie, antibiotik, parenterální výživy, krevních derivátů a při častých odběrech krve.
6. Použití portů se osvědčilo především u dětí, v případě dlouhodobé protinádorové terapie v řádu měsíců a let (většinou min. 3 měsíce) a při méně frekventním užívání vstupu (typickým



Obr. 6. Extravazace vinkristinu. Archiv Monika Labudíková a Marcela Vodičková, Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc.



Obr. 7. Reakce 7 dní po extravazaci docetaxelu. Archiv MUDr. Maňásek, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín.

příkladem je intermitentní chemoterapie u solidních nádorů).

7. PICC je ideálním vstupem pro ambulantní střednědobou léčbu (3 měsíce). Dominantně zaváděný vysokotlaký PICC má dostatečný průtok, jeho použití je možné za účelem podání kontrastní látky při vyšetření výpočetní tomografií i k podání transfuzí.
8. Vždy bychom měli použít nejmenší možný kalibr katetru a co nejmenší počet lumen. Platí pravidlo 1/3 (= pro zavedení konkrétního katetru vyžadujeme žílu alespoň trojnásobného kalibru – průměr katetru ve french (fr.) udává minimální průměr žíly v mm – pro 4fr. katetry tedy min. 4 mm, pro 5fr. katetry 5 mm atd.).
9. Všechny žilní vstupy zavádíme optimálně za ultrazvukové navigace v reálném čase a s použitím některé z metod k ověření polohy distálního konce katetru (intrakardiální elektrokardiografie, echokardiografie, skioskopie).
10. Nezbytná a zásadní je adekvátní ošetrovatelská péče o zavedený vstup, minimalizující riziko mechanických, infekčních a trombotických komplikací. Optimální cestou je tvorba cévních týmů na jednotlivých

zdravotnických pracovištích a zavedení balíčku doporučení pro péči o vstupy.

#### Specifické situace v onkologii, kdy je ke zvážení preference PICC před portem [1]

Na základě dlouholeté klinické praxe implantace dlouhodobých žilních vstupů v onkologii jsme definovali několik oblastí, kde se nám osvědčilo používání PICC před jinými druhy vstupů. Jde především o případy radikální radiochemoterapie u spinocelulárního karcinomu jícnu a anu a nemocné s nádory hlavy a krku, kteří jsou indikováni k paliativní chemoterapii. Dále preferujeme zavedení PICC u pacientů s germinálními nádory varlete s doporučením 2–3 cyklů chemoterapie a v situacích, kdy je v plánu podávání rizikových cytostatik v délce ≤ 3 měsíce (např. antracyklinů). PICC je u onkologického pacienta často využíván pro podávání parenterální výživy, u starších pacientů po založení PIS k tekutinové a elektrolytové substituci a u nemocných, kde je přítomna a/anebo hrozí trombocytopenie a koagulopatie. Následuje zdůvodnění těchto konkrétních situací.

#### Neodjuvantní radiochemoterapie u spinocelulárního karcinomu jícnu

Je-li u pacienta indikována s ohledem na lokálně/lokoregionálně pokročilé onemocnění předoperační radioterapie v konkomitanci s chemoterapií, je podáván kontinuální cytostatický režim s 5-fluorouracilem v 1. a 5. týdnu ozařování a centrální vstup je nezbytný. Intravenózní fluoropyrimidinové deriváty jsou totiž ze své chemické podstaty iritanty, kontinuální aplikace je doporučena do centrálního žilního systému. Po provedení restagingu je při příznivém efektu radiochemoterapie indikována operační revize. Po radikálním onkochirurgickém výkonu bez nutnosti adjuvance je PICC odstraněn. Naopak v případě změny léčebné strategie (nemožnost chirurgické intervence) může být použit k dokončení systémové terapie v paliativním záměru. Z hlediska logistiky i finančních nákladů je zavedení PICC benefiční.

#### Radikální radiochemoterapie u spinocelulárního karcinomu anu

Primární léčebnou modalitou spinocelulárního karcinomu anu je radikální radiochemoterapie, v 1. a 5. týdnu ozařo-

vání je indikována aplikace mitomycinu s 5-fluorouracilem, opět v kontinuálním režimu, a proto je doporučeno zajištění centrální žíly. PICC ponecháváme po celou dobu radikální léčby. V případě, že se u pacienta rozvine větší toxicita léčby, ponecháváme PICC k tekutinové a elektrolytové substituci během průjmů v rámci mukozitidy, k doplňkové parenterální výživě a k laboratorním odběrům. Průměrná doba zavedení PICC je u nemocných v této skupině 3 měsíce.

### Paliativní chemoterapie nádorů hlavy a krku

V případě, že se jedná již vstupně o generalizované onemocnění, je ke zvážení primoinplantace nitrožilního portu. Nicméně velká část pacientů je indikována k zahájení paliativní chemoterapie pro relaps onemocnění po původně radikální léčbě (po chirurgické intervenci, radioterapii, případně reiradiaci). Anatomické poměry jsou mnohdy změněné nejen růstem primárního nádoru a krční lymfadenopatií, ale rovněž pooperačními a poradiačními změnami. S ohledem na častou indikaci režimu s kontinuálním 5-fluorouracilem nebo taxany je zavedení PICC elegantním způsobem, jak zabezpečit centrální vstup, a to bez nutnosti manipulace v oblasti nadklíčku nebo podklíčku, kde nemusí být poměry pro kanylacii příznivé. Jednoznačně PICC volíme u nemocných s přítomností tracheostomatu. Při zavedeném centrálním venózním katetru nebo portu je vstup do žilního systému v blízkosti dýchacích cest, a proto pozorujeme více infekčních komplikací.

### Nádory varlete

Je-li u pacienta výrazný rozsah onemocnění („bulky disease“), příp. je evidentní, že léčba bude vyžadovat min. 4 cykly chemoterapie nebo více léčebných modalit a další terapeutickou linii, je indikováno zavedení portu. Nicméně velká část pacientů je indikována k 2–3 cyklům chemoterapie v režimu bleomycin, cisplatina, etoposid. Úvodní 5denní chemoterapie je následována týdenní aplikací bleomycinu, přičemž pro endotel iritačním cytostatikem je v tomto případě cisplatina. Zavedením PICC předcházíme rozvoji periferní žilní insufi-

ciencie, která je nežádoucí vzhledem ke kurabilitě malignity a nízkému věku pacientů. V posledních letech máme jisté indicie, že v průběhu kurativní chemoterapie germinálních nádorů je vyšší riziko trombotických příhod, vč. těch, které jsou v přímé souvislosti se zavedeným katetrem, nicméně data jsou zatím neúplná a v současné době neexistuje jasné doporučení, které by tuto skupinu pacientů vyčleňovalo ze zavádění permanentních žilních vstupů.

### Aplikace vezikantů (zpuchýřujících cytostatik) a iritantů (dráždivých cytostatik) na omezenou dobu

PICC v těchto případech využíváme nejčastěji pro podání antracyklinů, taxanů a vinka-alkaloidů, a to v případě, že léčba nebude trvat > 3 měsíce. Typickým příkladem je nemocná s nádorem prsu s indikací 4 cyklů adjuvantní chemoterapie, které absolvuje v průběhu 9 týdnů (režim à 3 týdny).

### Parenterální výživa (PV)

Volba cévního přístupu pro podávání PV respektuje diagnózu, plán léčby, klinickou situaci a preferenci pacienta. Nejčastějším vstupem (zvláště pro děti a dlouhodobé, resp. denní podávání) je tunelizovaný Broviakův katetr. Pro střednědobé účely narůstá i u benigních diagnóz využití PICC. Port je vstupem volby zvláště u intermitentní aplikace nebo tam, kde je zaveden z důvodu jiné, nejčastěji onkologické indikace [11]. Parenterální alimentaci volíme v onkologii i v rámci paliativně-symptomatické péče anebo jako dočasnou metodu s ohledem na komplikace vyplývající z lokality malignity anebo toxicity protinádorové terapie. Periferně podávaná PV (periferním nebo midline katetrem) může být sice krátkodobě plně hodnotná, je však limitovaná složením (osmolalita < 800 mOsm/l), objemem i rychlostí podání [7]. V těchto případech se zavedení PICC osvědčilo. Úplná parenterální výživa může být indikována u nemocného v symptomatické péči, kdy je živací trakt z různých důvodů nepoužitelný. Nejčastěji jde o chronické ileózní stavy. Např. u nemocných s generalizovaným karcinomem ovaria jde často v důsledku nepřítomnosti viscerálních

metastáz o situaci, kdy délka přežití z důvodu generalizace základní malignity převyšuje dobu, která by k úmrtí vedla při absenci dodávky výživy. Většinou se rovněž řídíme předpokladem délky přežití min. 3 měsíce. Zásadním důvodem pro zahájení parenterální výživy je v tomto případě zlepšení kvality zbývajících života. Jinou indikací je využití parenterální alimentace z důvodu obstrukce gastrointestinálního traktu (GIT) nádorem s nemožností příjmu stravy, dokud se překážka nevyřeší (PEG, stomie, spojková operace...) anebo toxicita systémové léčby projevující se dočasnou mukozitidou (odynodysfagie, průjmy, malabsorpce...). Doplňková parenterální výživa podávaná po dobu týdnů i měsíců spolu s protinádorovou terapií s cílem stabilizovat hmotnost hubnoucích pacientů rovněž nabývá na významu. Je to jedna z oblastí, kde má indikace zavedení PICC své pevné postavení. Právě při indikaci zavedení PICC pro potřeby PV s výhodou využíváme dvojcestné i třícestné katetry a v optimálním případě respektujeme jednosměrnou cestu aplikace ve snaze redukovat riziko infekčních komplikací (podávání PV do katetru a vyhnutí se aspiracím). Koncepte tzv. doplňkové parenterální výživy v průběhu onkologické léčby opouští klasickou sekvenci přechodu od perorálního příjmu přes přípravky enterální výživy k parenterální intervenci. Naopak kombinuje různé přístupové cesty právě v rizikových obdobích. Vychází z omezené použitelnosti GIT (anorexie, non-compliance k sippingu, maltolerance enterální výživy). S ohledem na nižší dávky živin, malé nároky na kompletnost i na aplikační čas je zatížena menším rizikem komplikací a dle situace příp. umožňuje domácí aplikaci (agentury domácí péče po zaškolení) [12].

### Tekutinová a elektrolytová substituce

PICC využíváme v případech, kdy je dočasně nutné ve zvýšené míře hradit ztráty tekutin a elektrolytů z různých příčin. Evidentní je tato potřeba v případech, že je založena PIS nemocnému, kdy adaptační schopnost tenkého střeva není dostatečná, a ačkoli má pacient značný příjem tekutin perorálně, vzhledem k výrazným odpadům

ze stomie není schopen adekvátně hradit ztráty. Ze zkušenosti víme, že se tak stává především u pacientů starších 70 let. V případě, že zaznamenáme výraznější ztráty via PIS, indikujeme zavedení PICC s dostatečnou substitucí tekutin a elektrolytů [13].

### Trombocytopenie a koagulopatie

V případě těžké koagulopatie nebo trombocytopenie (grade III a IV dle Světové zdravotnické organizace) hrozí vysoké riziko krvácení, a proto zvažujeme, jaký vstup zvolit. Zavedení midline katetru nebo PICC do periferní žíly na paži pod ultrazvukovou kontrolou se jeví jako nejbezpečnější modalita zajištění žilního přístupu. Další variantou je zavedení centrálního venózního katetru za ultrazvukové navigace, optimálně přístupem, kdy je možné případně užít kompresi, tedy např. vena jugularis interna. Vena femoralis není obecně doporučena pro zvýšené riziko infekčních i trombotických komplikací, kanylace cestou vena subclavia je riziková z důvodu nemožnosti použít kompresi. Před zavedením portu je jednoznačně doporučeno zkorrigovat trombocytopenii i koagulopatii, nejlépe po domluvě s operáteřem.

### Aktuální situace na českých onkologických pracovištích – výsledky dotazníkového průzkumu

Na základě analýzy dotazníkového průzkumu na onkologických pracovištích v roce 2020 jsme získali přehled o aktuální situaci v ČR odrážející problematiku žilních vstupů v onkologii v českých podmínkách. Průzkumu se účastnilo celkem 24 pracovišť, která poskytla svá data týkající se počtu zavedených centrálních žilních vstupů k protinádorové terapii. Každé pracoviště vybralo kompetentního onkologa, který má v daném zdravotnickém zařízení přehled o indikacích a výběru druhu žilního vstupu pro protinádorovou terapii.

Dotazovali jsme se na odbornost lékaře indikujícího zavedení vstupu a na odbornost lékaře, který žilní vstup zavádí. Vybraný kompetentní lékař daného pracoviště dále uvedl, zda vnímá dostupnost žilních vstupů jako dostatečnou, jaká jsou indikační kritéria pro zave-

dení a volbu mezi PICC a portem a zda je na onkologickém pracovišti přítomen cévní tým.

Na dotazovaných pracovištích v ČR je ročně průměrně zavedeno přes 130 portů (15–475) a 80 PICC (0–276). Na většině pracovišť jsou PICC zavedeny v řádu jednotek nebo desítek případů, jen na třetině pracovišť přesáhne počet zavedených PICC 100 případů ročně. Porty jsou obecně indikovány ve větší míře, více než polovina dotázaných pracovišť je zavádí u > 100 pacientů ročně, čtyři centra zavedou ročně celkem 1 600 portů (cca polovina všech portů zavedených v ČR každý rok).

Ve všech centrech indikuje zavedení žilního vstupu onkolog, nicméně většinu kanylací pak provádí lékař jiné specializace, nejčastěji chirurg, radiolog nebo anesteziolog. Na šesti pracovištích jde o lékaře kanylačního centra, v ostatních případech jde o lékaře jiné odbornosti, popřípadě se implantací účastní mezioborový tým lékařů. Sám onkolog zavádí žilní vstupy jen na třech pracovištích.

Dotazovaní lékaři vnímají dostupnost žilních vstupů jako dostatečnou (83 % respondentů) a asi na třetině pracovišť je přítomen cévní tým. Faktem je, že více než polovinu indikací k zavedení žilního vstupu představuje špatný periferní žilní systém nebo komplikace při parenterální terapii. Na některých pracovištích je dokonce špatný žilní systém jediným kritériem, které je posuzováno a vede k rozhodnutí odeslat pacienta k zavedení žilního vstupu.

Co se týká rozhodování mezi indikací PICC a portu, asi polovina zdravotnických zařízení jednoznačně preferuje žilní port, a to bez ohledu na časové hledisko, a zhruba polovina pracovišť se řídí časovým hlediskem (do 6 měsíců PICC, na delší dobu port). Na žádném z oslovených zařízení není majoritně preferován PICC.

### Komentář výboru SPPK k aktuální situaci v ČR

Ze srovnání obecně platných doporučení pro zavádění žilních přístupů v onkologii a aktuální situace na českých pracovištích lze vyvodit následující fakta:

- Ačkoliv je dostupnost žilních vstupů a přístrojového vybavení v českých

podmínkách dostatečná, nejsou u onkologických pacientů využívány střednědobé a dlouhodobé vstupy optimálně. Ve srovnání s vybranými zeměmi (Itálie, Německo aj.) nezavádíme při přepočtu na stejný počet obyvatel ani desítku PICC a portů, které by byly indikovány [14].

- Nešvarem české onkologie je, že nemalé části pacientů není trvalý žilní přístup nabídnut vůbec, nebo je nabídnut pozdě, často až po vyčerpání periferního žilního řečiště. Navíc jsou na některých pracovištích podávána do periferie riziková léčiva (závažné následky v případě extravazace) [3,15] nevyhovujících vlastností a opakované venepunkce jsou pro pacienty zatěžující.
- Ačkoliv zavedení žilních vstupů indikuje v naprosté většině onkolog, sám se většinou prakticky nepodílí ani na zavádění, ani na následné péči o katetry. Povědomí o problematice cévních vstupů je navíc okrajové, a proto není rozvaha o indikaci konkrétního druhu žilního vstupu mnohdy ideální. O to víc spatřujeme možnost řešení ve vzniku cévních týmů specializovaných na problematiku indikací, zavádění a ošetřování žilních vstupů. Takový tým je většinou mezioborový a multiprofesní. Na pracovištích, kde dosud tyto specializované týmy vnikly, lze dokladovat jednoznačný benefit medicínský i ekonomický. Nicméně zlepšení znalostí o dané problematice je i tak nezbytné, je-li onkolog lékařem, který indikuje parenterální protinádorovou terapii.
- Vyčerpání periferního žilního systému nesmí být kritériem vedoucím onkologa k indikaci žilního přístupu. Doporučeným přístupem je komplexní zhodnocení terapeutického plánu, kdy ruku v ruce s protinádorovou léčbou jde péče nutričně-metabolická a psychologická a také rozvaha nad tím, jakým způsobem do nemocného vpravit protinádorovou terapii.
- Zavádění PICC je stále zatíženo předsudky, protože může přetrvávat chybný názor, že PICC znamená vyšší riziko trombotických nebo infekčních komplikací ve srovnání s centrálními žilními katetry nebo porty. Tyto názory vycházejí z výsledků dříve publikovaných



a špatně koncipovaných studií [16,17]. Další analýzy však tato tvrzení jednoznačně vyvrátily [10,18–21].

### Závěr

Podávání nitrožilních léčiv je mnohdy zatíženo významnými komplikacemi. S ohledem na charakter protinádorové léčby (vlastnosti léčiv, délku terapie atd.) je onkologie oborem široce využívajícím možnosti permanentních centrálních žilních vstupů. Správná volba dlouhodobého žilního vstupu je mnohdy nelehkým rozhodnutím a jsme nuceni hodnotit mnoho proměnných, které je nutno zvažovat ve vztahu k výběru žilního katetru. Máme jednoznačná data o přínosu zavádění dlouhodobých nitrožilních katetrů v onkologii a rozšiřování povědomí o možnostech bezpečnějšího podávání léčiv povede k rozšíření indikací trvalých vstupů. Cílem je lepší tolerance léčby a zabezpečení pacienta, zmírnění nežádoucího dopadu léčiv na periferní žilní systém a usnadnění práce zdravotnickému personálu.

### Poděkování

Naše poděkování patří všem kolegům, kteří spolupracovali na tvorbě textu. Díky lékařům onkologických pracovišť využívajícím žilní přístupy pro protinádorovou léčbu jsme získali cenná data o aktuální situaci v českých podmínkách. Za podnětné připomínky a revizi textu obzvláště děkujeme panu docentu Tomáškoví a panu docentu Těšínskému.

### Literatura

1. Charvát J et al. Žilní vstupy: dlouhodobé a střednědobé. Praha: Grada Publishing, 2016.
2. Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME et al. Infusion therapy standards of practice, 8th ed. *J Infus Nurs* 2021; 44(1S Suppl 1): S1–S224. doi: 10.1097/NAN.0000000000000396.
3. Vokurka S, Maňásek V, Navrátilová Hrabánková D et al. Extravasation (paravasation) of chemotherapy drugs – recommendations for standard care in the Czech republic based on consultations between representatives of the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, Oncology Section of the Czech Nurses Association, and the Society for Ports and Permanent Catheters. *Klin Onkol* 2019; 32(6): 463–468. doi: 10.14735/amko2019463.
4. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular device: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(9): 1159–1171. doi: 10.4065/81.9.1159.
5. Bast RC, Kufe W, Pollock RE et al (eds). *Vascular access in cancer patients*. Holland-frei cancer medicine. 5th ed. Hamilton (ON): BC Decker 2000.
6. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(6): 323–346. doi: 10.3322/CA.2008.0015.
7. Dawson, Robert B. PICC Zone Insertion Method™ (ZIM™): a systematic approach to determine the ideal insertion site for PICCs in the upper arm. [online]. Available from: <https://meridian.allenpress.com/java/article-abstract/16/3/156/434169/PICC-Zone-Insertion-MethodT-ZIMT-A-Systematic?redirectedFrom=fulltext>.
8. Zhang P, Du J, Fan C et al. Utility of totally implantable venous access ports in patients with breast cancer. *Breast J* 2020; 26(2): 333–334. doi: 10.1111/tbj.13595.
9. Qin KR, Pittiruti M, Nataraja RM et al. Long peripheral catheters and midline catheters: insights from a survey of vascular access specialists. *J Vasc Access* 2020. [in press]. doi: 10.1177/1129729820966226.
10. Qin KR, Nataraja RM, Pacilli M. Long peripheral catheters: Is it time to address the confusion? *J Vasc Access* 2019; 20(5): 457–460. doi: 10.1177/1129729818819730.
11. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009; 28(4): 365–377. doi: 10.1016/j.clnu.2009.03.015.
12. Cotogni P, Mussa B, Degiorgis C et al. Comparative complication rates of 854 central venous access devices for home parenteral nutrition in cancer patients: a pro-

spective study of over 169,000 catheter-days. *J Parenter Enteral Nutr* 2020. [in press]. doi: 10.1002/jpen.1939.

13. Bruno J, Todd C, Nicki C et al. *Fluids, electrolytes, and acid-based disorders handbook*, 2nd ed. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2020.

14. van Boxtel T. *Vascular access – state of art 2019*. [online]. Available from: <https://www.sppk.eu/wp-content/uploads/2019/12/State-of-art-2019-WoCoVA-Tonvan-Boxtel.pdf>

15. Vokurka S, Maňásek V, Navrátilová Hrabánková D et al. Extravazace (paravazace) cytostatik – aktualizované doporučení (2020) pro standardní péči v rámci České republiky ze spolupráce Sekce podpůrné léčby České onkologické společnosti ČLS JEP, České hematologické společnosti ČLS JEP, Onkologické sekce České asociace sester a Společnosti pro porty a permanentní katetry. *Klin Onkol* 2020; 33(5): 390–395. doi: 10.14735/amko2020390.

16. Chopra V, Anand S, Hickner A et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382(9889): 311–325. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60592-9.

17. Piredda A, Radice D, Zencovich C et al. Safe use of peripherally inserted central catheters for chemotherapy of solid malignancies in adult patients: a 1-year monocentric, prospectively-assessed, unselected cohort of 482 patients. *J Vasc Access* 2020. [in press]. doi: 10.1177/1129729820962905.

18. Crocoli A, Cesaro S, Cellini M et al. In defense of the use of peripherally inserted central catheters in pediatric patients. *J Vasc Access* 2020. [in press]. doi: 10.1177/1129729820962905.

19. Al-Asadi O, Almusarhed M, Eldeeb H. Predictive risk factors of venous thromboembolism (VTE) associated with peripherally inserted central catheters (PICC) in ambulant solid cancer patients: retrospective single centre cohort study. *Thromb J* 2019; 17: 2. doi: 10.1186/s12959-019-0191-y.

20. Sillva JT, Lagares-Velasco A, Fernández-Ruiz M et al. Peripherally inserted central venous catheter placed and maintained by a dedicated nursing team for the administration of antimicrobial therapy vs. another type of catheter: a retrospective case-control study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020; 38(9): 425–430. doi: 10.1016/j.eimc.2020.01.005.

21. Společnost pro porty a permanentní katetry. Aktuální doporučení pro použití vstupů u pacientů COVID-19 pozitivních. [online]. Dostupné z: <https://www.sppk.eu/?p=1495>.

# Mechanobiologie kancerogeneze

## Mechanobiology of cancerogenesis

Raudenská M.<sup>1</sup>, Navrátil J.<sup>2</sup>, Gumulec J.<sup>2</sup>, Masařík M.<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Fyziologický ústav, LF MU Brno

<sup>2</sup> Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno

<sup>3</sup> BIOCEV – Biotechnologické a biomedicínské centrum AV ČR, PF UK a 1. LF UK, Vestec

### Souhrn

**Východiska:** V mikroprostředí nádoru a v průběhu metastazování jsou nádorové buňky vystaveny různým mechanickým stimulům. Příkladem je tlakové napětí, tahové síly mezi buňkami či buňkou a extracelulární matrix, tlak intersticiální tekutiny a smykové napětí. Buňky aktivně snímají a zpracovávají tyto mechanické informace procesem mechanotransdukce a na základě těchto signálů rozhodují o svém růstu, pohyblivosti a diferenciaci. Mechanické vlastnosti nádorového mikroprostředí mohou tedy zásadně ovlivnit chování nádorových buněk a významně podpořit kancerogenezi. Během progresse nádoru se mění mechanické vlastnosti extracelulární matrix v důsledku desmoplastické reakce. Následně vzniká pozitivní zpětnovazebná smyčka mezi tuhou, desmoplastickou extracelulární matrix a vlastnostmi podporujícími expanzi nádoru, jelikož nádorové buňky mohou pomocí mechanických stimulů zvýšit svoji proliferaci, migrační a invazivní potenciál i terapeutickou rezistenci. Mechanobiologie je progresivní multidisciplinární obor, který studuje, jak mechanické síly ovlivňují chování buněk či tkání, a může poskytnout nové atraktivní cíle pro léčbu nádorového onemocnění. **Cíl:** V tomto přehledovém článku pojednáváme o mechanických vlastnostech nádorových buněk a popisujeme účinek transformované extracelulární matrix na progresi nádoru. Domníváme se, že rozdíly v mechanobiologii buněk a extracelulární matrix jsou zásadní pro rozvoj nádorů a mohly by poskytnout zajímavé cíle pro léčbu.

### Klíčová slova

mechanobiologie – nádorová onemocnění – extracelulární matrix – mechanotransdukce – smykové napětí – rezistence vůči léčbě

### Summary

**Background:** Within the tumour microenvironment, tumour cells are exposed to different mechanical stimuli such as compression stress, cell-cell and cell-extracellular matrix traction forces, interstitial fluid pressure, and shear stress. Cells actively sense and process this information by the mechanism of mechanotransduction to make decisions about their growth, motility, and differentiation. Indeed, the mechanical properties of the tumour microenvironment can deeply influence the behaviour of cancer cells and promote cancerogenesis. During tumour progression, desmoplasia arises and a positive feedback loop between the stiffening extracellular matrix and the properties enabling tumour expansion is established. Tumour cells can use mechanic stimuli to promote proliferation, increase their migratory and invasive potential, and induce therapeutic resistance. Mechanobiology is a progressive multidisciplinary field which studies how mechanical forces influence the behaviour of cells or tissues and may provide some interesting targets for cancer therapy. **Purpose:** In this review, we discuss the mechanical properties of cancer cells and describe the tumour promoting effect of the transformed extracellular matrix. We propose that the differences in the mechanobiology of cells and extracellular matrix are significant enough to facilitate tumorigenesis and may provide interesting targets for cancer therapy.

### Keywords

mechanobiology – cancer – extracellular matrix – mechanotransduction – shear stress – therapy resistance

Práce na tomto článku byla podpořena projektem GAČR 18-03978S.

The work on this article was supported by project GAČR 18-03978S.

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

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

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

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



doc. RNDr. Michal Masařík, Ph.D.  
Ústav patologické fyziologie, LF MU  
Kamenice 5  
625 00 Brno  
e-mail: masarik@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 8. 2020

Přijato/Accepted: 23. 12. 2020

doi: 10.48095/ccko2021202

## Úvod

Buňky aktivně snímají a zpracovávají mechanické signály poskytované extracelulárním prostředím a na jejich základě pak rozhodují o svém růstu, pohyblivosti a diferenciaci. Buňky také samy o sobě vyvíjejí mechanické síly na okolní prostředí. Mezi základní mechanické síly patří tahová síla, tlaková síla a smykové napětí. V lidském těle se vyskytují buňky, které jsou na specifický mechanický stres adaptovány (krevní elementy jsou adaptovány na smykové napětí či tlakovou sílu, svalové buňky jsou adaptovány na tahovou či tlakovou sílu). Podobné mechanismy adaptace mohou být zneužívány nádorovými buňkami. Podoblast biofyziky, která se zaměřuje na výzkum mechanických vlastností živých systémů a jejich vliv na chování a morfogenezi buněk či tkání, se nazývá biomechanika [1]. Pochopit základní mechanismy dané deregulací mechanických vlastností buněk a extracelulární matrix (ECM) je velmi důležité, neboť se významně podílejí na patogenezi onemocnění, jako je rakovina či fibróza. Během všech stadií kancerogeneze, od ztráty kontroly buněčné proliferace po rozvoj nádoru, invazi a metastázy, dochází ke změnám v buněčné i extracelulární mechanice, které významně zasahují do maligní transformace. Mechanické vlastnosti transformující se tkáně jsou významně ovlivněny desmoplastickou reakcí, tlakovými silami způsobenými expanzí nádoru a tahovými silami rigidní ECM. V reakci na vysokou tahovou sílu (důsledek zvýšené tuhosti ECM v nádorovém mikroprostředí) se u nádorových buněk aktivují mechanosenzitivní signální dráhy. Mezi ně patří např. signalizace YAP/TAZ, která se podílí na proliferaci, dediferenciaci, invazi a rezistenci nádorových buněk, a signalizace fokální adhezivní kinázy (FAK). Aktivace FAK vede ke zrání fokálních adhezí a zvýšené kontraktilitě aktomyozinu prostřednictvím aktinových stresových vláken (obr. 1) [2,3].

Na rozdíl od vysoké mechanické variability tkání, v nichž vzniká primární nádor, téměř všechny metastatické buňky absolvují stejnou fyzikální selekci, protože opouštějí primární nádor, migrují skrze okolní tkáně, procházejí

oběhovým systémem a nakonec infiltrují nové cílové tkáně. Všechny tyto mechanické stesy mohou ovlivnit přežití buněk a schopnost vytvářet metastatická ložiska. Výsledný efekt mechanického stresu na progresi nádoru je dán velikostí stresu, dobou jeho trvání, směrovostí mechanické síly, stejně jako viskoelasticitou a tuhostí nádorových buněk a ECM [2].

Tkáně a buňky intenzivně reagují na mechanické podněty a je stále zřejmější, že invaze nádorových buněk je do určité míry zprostředkována právě biomechanickými faktory. V některých případech se ukázalo, že vliv mechanické signalizace dokonce převládá nad genovými defekty. Je známo, že buňky nacházející se v netransformovaném mikroprostředí mohou mít pozoruhodný stupeň genetického poškození, ale zůstávají fenotypově benigní [4–6]. To je přičítáno signalizačním a mechanickým vlivům okolí [7].

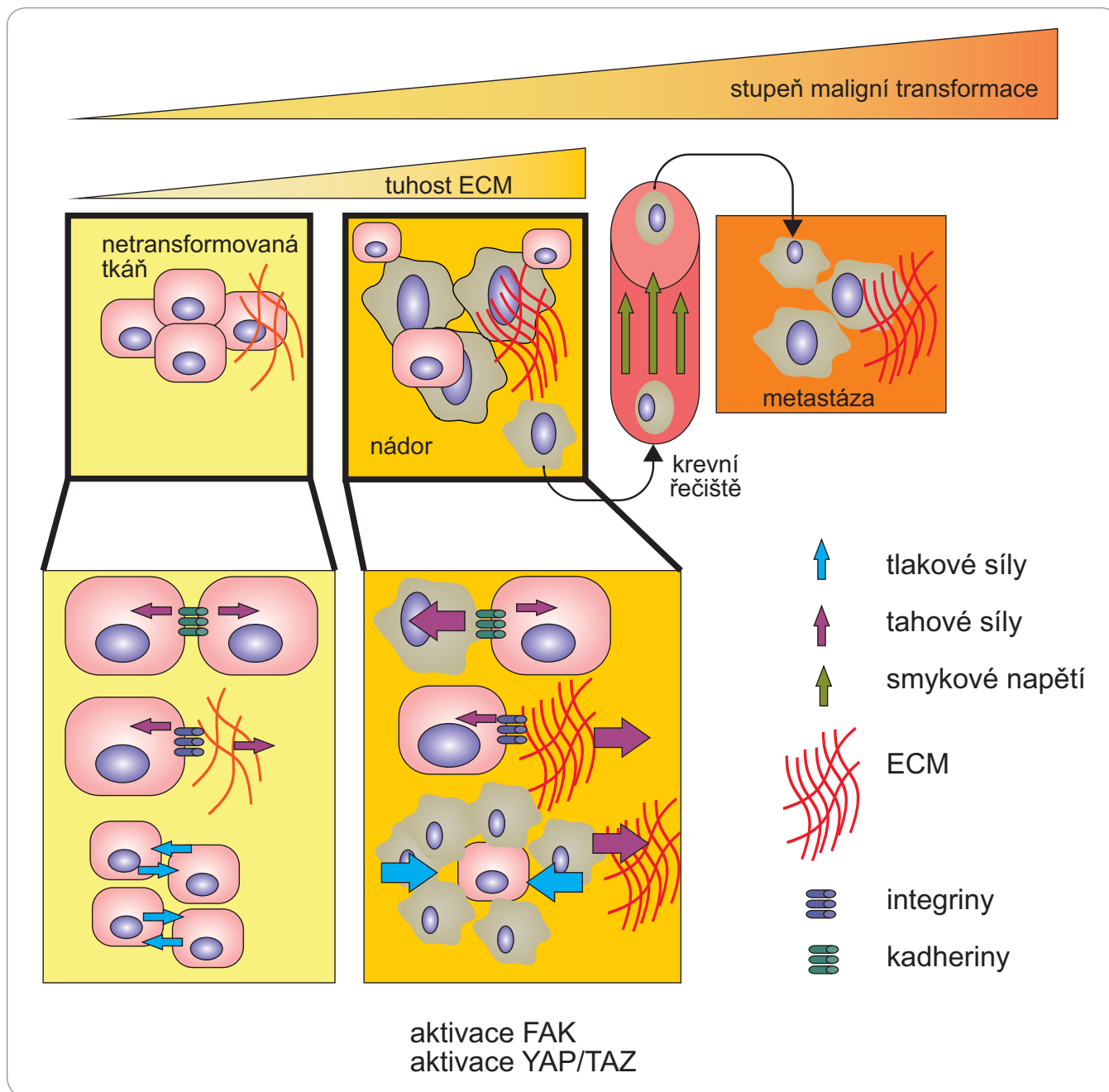
## Extracelulární matrix a biomechanická regulace buněčné migrace

Tkáně jsou složeny z buněčné a mezibuněčné hmoty, která tvoří organizovanou síť ECM. ECM poskytuje buňkám nejen fyzickou oporu, ale slouží také jako ligand pro buněčné integriny, jež přenáší signály regulující mnoho buněčných procesů vč. růstu, migrace, diferenciaci, přežití, homeostázy a morfogeneze [8]. ECM se skládá z velké řady makromolekul, jejichž přesné složení a specifické struktury se liší od tkáně k tkáni. Hlavní složkou ECM jsou vláknité proteiny, jako jsou kolageny, elastiny, fibronektiny, lamininy, glykoproteiny, proteoglykany a glykosaminoglykany [9]. Během tumorigeneze dochází k výrazným změnám ve složení a struktuře ECM, které vedou k nadměrné fibrotizaci nádorového stromatu. Fibrotizace je dynamický proces vyznačující se nadměrným ukládáním složek ECM a uvolňováním proteolytických enzymů, které ECM remodelují. Zatímco v nemaligní tkáni můžeme nalézt svinutá a krátká vlákna kolagenu, v primárním nádoru jsou vlákna kolagenu vysoce propojená a organizovaná [10]. Reorganizace a zvýšené hladiny kolagenu-

spojené se zvýšenou tuhostí ECM byly nalezeny ve stromatu téměř všech solidních nádorů, vč. nádorů prsu [11], slinivky břišní [12] a prostaty [13]. Ke zvýšené tuhosti ECM v nádorovém mikroprostředí vede např. nadměrná aktivita lisyloxidázy (LOX) [3,8]. LOX katalyzuje přeměnu molekul lysinu na vysoce reaktivní aldehydy, jež vytvářejí příčné vazby v proteinech ECM. U transgenických myší geneticky predisponovaných k tvorbě nádorů prsu nebo pankreatu, které byly léčeny inhibitory zaměřenými na LOX, bylo zabráněno ztuhnutí ECM a nádory se vyvinuly o poznání později. Navíc byly tyto nádory lépe přístupné terapii a celkový výskyt metastáz byl snížen, což pravděpodobně odráží méně invazivní povahu nádorových buněk ve tkáni ošetřené LOX inhibitory [10,14,15]. Tato zjištění naznačují, že tuhá, fibrotická ECM podporuje progresi nádorového onemocnění.

Nádorové buňky migrují do intersticiální tkáně pomocí migračních struktur, jako jsou invadopodia, lamelipodia a filopodia. Filopodia a lamelipodia jsou dynamické membránové struktury vytvářené na vedoucím okraji (leading edge) migrující buňky. Síla pohánějící jejich růst je generována koordinovanou polymerací aktinových vláken, které jsou organizovány do rozvětvených sítí v lamelipodiích, a paralelních svazků ve filopodiích [16]. Invadopodia jsou speciální struktury bohaté na F-aktin, vznikají na ventrální straně buněčné membrány a degradují ECM pomocí matrixových metaloproteináz uvolňovaných na jejich konci. Průnikem invadopodií dochází k narušení ECM a vytvoření otvorů, kterými buňky následně mohou migrovat [17].

Mechanické vlastnosti ECM mohou mít zásadní dopad na tvorbu a aktivitu invadopodií, filopodií i lamelipodií, čímž ovlivňují buněčnou invazi a migraci [18–20]. Tvorba filopodií předchází vzniku lamelipodií. Filopodia mohou fungovat jako „mechanické antény“ sloužící k hodnocení tuhosti ECM, jelikož vykazují silnou preferenci pro tužší oblasti substrátu, zatímco z oblastí měkkých jsou častěji stahována zpět k buňce [19]. Tato data naznačují, že tuhost substrátu podporuje migrační fenotyp buněk



**Obr. 1. Mechanické podněty působící na nádorové buňky.**

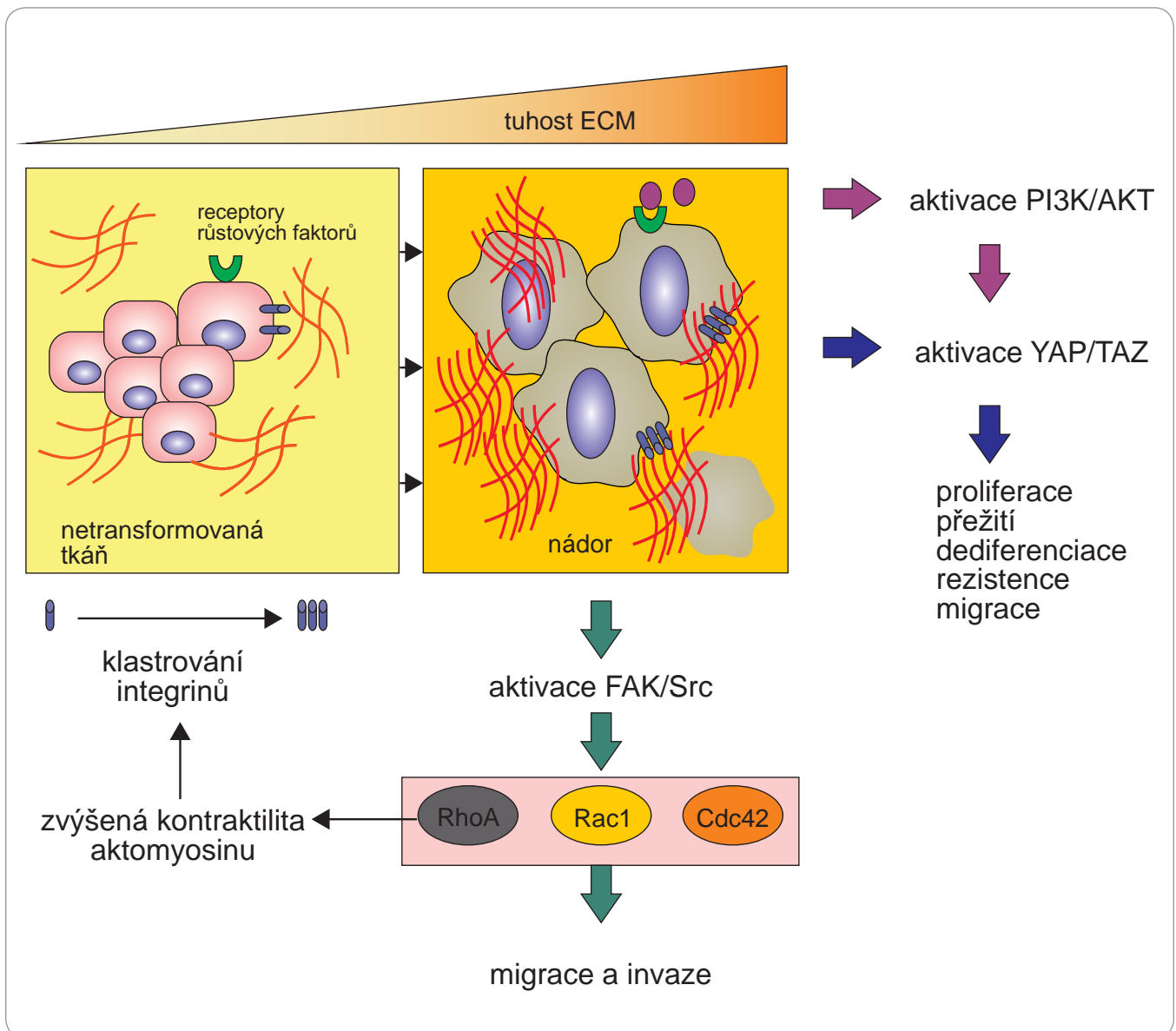
Během progresu onemocnění působí na nádorové buňky různorodé mechanické podněty. V netransformované tkáni jsou síly mezi buňkami a extracelulární matrix (ECM) vyvážené. V reakci na vysokou tahovou sílu (důsledek zvýšené tuhosti ECM v nádorovém mikroprostředí) se u nádorových buněk aktivují mechanosenzitivní signální dráhy. Mezi ně patří např. signalizace YAP/TAZ, která se podílí na proliferaci, dediferenciaci, invazi a rezistenci nádorových buněk a signalizace fokální adhezivní kinázy (FAK). Aktivace FAK vede ke zvýšené migraci buněk prostřednictvím zrání fokálních adhezí a zvýšené kontraktility aktomyozinu prostřednictvím aktinových stresových vláken. Expanze nádorových buněk omezená okolním stromatem stlačuje jak nádor, tak sousední stromální tkáň, což způsobuje zvýšení intersticiálního tlaku. Zvýšená tuhost ECM posiluje její odolnost proti kompresi a zhoršuje mechanický stres. Vysoký intersticiální tlak uvnitř nádoru vytváří gradient, který vyvolává tok tekutiny z jádra nádoru na periferii, což podporuje metastatické šíření nádorových buněk. Po úniku z primárního nádoru migrují nádorové buňky podél kolagenových vláken směrem k vaskulatuře. Cirkulující nádorové buňky jsou v cévách vystaveny smykovému napětí, kterému se musí přizpůsobit. Upraveno dle [2].

a navádí pohyb buňky směrem k tužšímu prostředí (durotaxe). Durotaxe může mimo jiné vysvětlovat cílenou

migraci nádorových buněk ven z primárního nádoru a jejich následnou intravazaci do vaskulatury [21]. Nejvyšší

hustota fibrilárních kolagenů je totiž často ve stromální tkáni sousedící s invadujícím epitelem [10] a cévy propojené





**Obr. 2. Mechanotransdukce a její vliv na vlastnosti nádorových buněk.**

Tuhá extracelulární matrix (ECM) aktivuje mechanotransdukční signální dráhy, které řídí buněčnou proliferaci, invazi a migraci. Zvýšená depozice a těsné provázání kolagenu vyztužuje ECM a spouští klastrování integrinů, což následně vede k aktivaci fokální adhezivní kinázy (FAK) a tvorbě komplexu FAK-Src. Tuhá ECM může také podporovat signalizaci fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) potencováním signálů přenášených z buněčných povrchových receptorů, jako jsou receptory růstových faktorů, a aktivovat signální dráhu YAP/TAZ, která se podílí na proliferaci, dediferenciaci, invazi a rezistenci nádorových buněk. Komplex FAK-Src a PI3K mohou aktivovat GTPázy Rac1 a Cdc42, které řídí vznik migračních membránových struktur. V pozdějších fázích buněčné adheze aktivita Rac1 a Cdc42 klesá, zatímco aktivita RhoA se postupně zvyšuje, což vede k tvorbě stresových vláken, zvyšuje se kontraktilita aktomyozinu a dochází k zrání fokálních adhezí.

s nádorem bývají významně tužší než cévy nalezené v normální tkáni [22]. Vznik oblastí nádorového mikroprostředí s odlišnou tuhostí ECM vede k vytvoření gradientu endogenní tuhosti, jenž může podporovat migraci nádorových buněk [11,23]. V tomto kontextu je zajímavé, že dvěma orgány nejčastěji postiženými tvorbou metastáz jsou játra

a plíce, které často trpí chronickou fibrózou a ztrátou elasticity v důsledku stárnutí a obezity [24–26].

Proces, který umožňuje zvýšení migrace v důsledku vyšší tuhosti ECM, se nazývá mechanotransdukce (obr. 2).

Při mechanotransdukci buňky převádějí extracelulární mechanické signály na intracelulární biochemickou aktivitu.

Zásadní roli v mechanotransdukci hrají zřejmě integriny. Integriny jsou transmembránové proteiny, jejichž aktivace spojuje ECM s cytoskeletem buňky, což umožňuje šíření mechanických signálů zvenčí do buňky. Komplex ECM-integrin-cytoskelet tu působí jako molekulární spojka reagující na vnější mechanické síly [10,27]. Tuhá ECM způsobuje

klastrování integrinů, zvyšuje nábor talinu a vinkulinu a podporuje autofosforylaci FAK na tyrozinu 397, což následně podporuje sestavení komplexu FAK-Src. Aktivované funkce FAK-Src podporují buněčnou motilitu, progresi buněčného cyklu a přežití buněk. Komplex FAK-Src je aktivován u mnoha typů nádorových buněk a generuje signály vedoucí k růstu nádoru a metastázování [28]. Jedním z takových signálů je aktivace GTPázy Rac a Cdc42, které řídí vznik migračních struktur skrze růst a kontrakci F-aktinových vláken a prostřednictvím proteinů, jako je Arp2/3 či myozin [29]. Rac řídí spíše tvorbu lamelipodií a Cdc42 vznik filopodií [30, 31]. Na vzniku filopodií se podílí např. myozin X (Myo10) interagující s integrinem- $\beta$  a proteinem Arp2/3 [32]. Nadměrná exprese Myo10 podporuje tvorbu filopodií a migraci nádorových buněk [33,34]. Buňky, které nejsou schopny tvořit komplex Arp2/3-vinkulin, vykazují sníženou tvorbu lamelipodií. Tvorba komplexu Arp2/3-vinkulin vyžaduje aktivaci kinázy PI3K a GTPázy Rac1 [35], jež jsou samy o sobě také významně ovlivňovány mechanickými signály [29,36–38]. Během raných stadií aktivace integrinů zabezpečuje signalizace komplexu FAK-Src vysunutí migračních struktur v místech ligace integrinu, a to prostřednictvím Rac a Cdc42. Současně je potlačována kontraktilita aktomyozinu udržováním aktivity RhoA na nízké úrovni [39]. Naopak v pozdějších fázích signalizace integrinů aktivity Rac1 a Cdc42 klesají, zatímco aktivita RhoA se postupně zvyšuje, což vede k tvorbě stresových vláken, zvyšuje se kontraktilita aktomyozinu a zraní fokálních adhezí [40]. Tento proces umožňuje synchronizaci vysouvání migračních struktur a přitáhnutí buněk do jimi vytyčeného směru. Důležité také je, že integriny mohou synergizovat s receptory růstových faktorů, a zvýšit tak buněčnou invazi a migraci, a to prostřednictvím aktivity kináz Src a PI3K [41,42].

Fyzikální vlastnosti ECM účinně regulují rovněž autofagii, což je degradativní proces hojně využívaný nádorovými buňkami v případě, že jsou vystaveny nepříznivým podmínkám [43,44]. V prostředí s vysokou tuhostí ECM dochází ke

zvýšení autofagie v důsledku mechano-transdukční signalizace YAP/TAZ. YAP a TAZ proteiny jsou transkripční koaktivátory kódované paralogními geny, které se pohybují mezi cytoplazmou a jádrem. V jádře se párují s transkripčními faktory rodiny TEAD vázajícími DNA a regulují genovou expresi. Autofagie aktivovaná pomocí YAP/TAZ je nezbytná pro dediferenciaci a získání kmenových vlastností. Naopak nízká tuhost ECM vede k utlumení mechanické signalizace, zpomaluje degradaci autofagozomů a rekapituluje účinky inhibice YAP/TAZ [45].

### Tuhost ECM a rezistence vůči léčbě

Aktivace signálních drah Src a PI3K zprostředkovaná integriny, která primárně souvisí s tuhostí ECM a byla zmiňována v předchozí kapitole, může rovněž významně ovlivňovat rezistenci nádorových buněk vůči léčbě [35,42]. Abnormality signálních drah zahrnujících PI3K/AKT a Src byly nalezeny u mnoha typů nádorů a úzce souvisejí s růstem, apoptózou, invazí, metastázami, epitelovo-mezenchymovou transicí, kmenovostí buněk a rezistencí vůči léčbě [46,47]. Jedním z mnoha příkladů může být rezistence vůči inhibitorům anaplastické lymfomové kinázy (ALK) zprostředkovaná aktivací Src [48]. Inhibitory ALK (krizotinib, alektinib, lorlatinib) jsou využívány při léčbě nádorů plic. Terapeutická odpověď závisící na hustotě ECM byla pozorována také u sorafenibu, což je multikinázový inhibitor indikovaný k léčbě pokročilého karcinomu ledvin, hepatocelulárních karcinomů a nádorů štítné žlázy. Účinnost sorafenibu byla výrazně snížena u nádorů charakteristických tuhou ECM bohatou na kolagen [49]. Dalším příkladem nádorů, jejichž rezistence je závislá na tuhosti ECM, jsou nádory pankreatu, které patří k vůbec nejužším karcinomům. Tuhost nádorového mikroprostředí následně indukuje rezistenci na paklitaxel. Naopak efektivita gemcitabinu tuhostí prostředí zřejmě ovlivněna není [50]. Závislost efektivita léčiva na tuhosti ECM byla pozorována také u cisplatinu, oxaliplatinu, 5-fluorouracilu, doxorubicinu a paklitaxelu [51–54].

### Mechanotransdukce jako terapeutický cíl

Vzhledem k vazbám mezi fibrózou tkáně, tuhou ECM a rezistencí nádorů vůči léčbě by se zdálo být lákavou strategií potlačení aktivity enzymů zapojených do síťování strukturálních fibrilárních kolagenů, např. LOX. Inhibitory LOX vylouly obrovskou naději, zejména proto, že v posledním desetiletí bylo vydáno několik přesvědčivých prací, které potvrzují schopnost těchto inhibitorů snížit fibrózu tkáně, a potlačit tak progresi nádorového onemocnění [55–57]. Navzdory slibným výsledkům LOX inhibitorů je jistá opatrnost na místě, jelikož bylo zjištěno, že exprese genu pro lysyloxidázu inhibuje transformační aktivitu onkogenu *Ras* [58].

Dalším atraktivním terapeutickým přístupem je ovlivnění mechanotransdukce a modulace buněčné odpovědi na tuhost ECM. Kináza FAK je centrální signální molekula pro signály zprostředkované  $\beta$ 1-integrinem a hraje zásadní roli pro přežití buněk po ozáření [59]. Terapeutické cílení na kinázu FAK pomocí inhibitorů na bázi malých molekul bylo testováno v preklinických a klinických studiích, které prokázaly jistou účinnost u různých typů nádorů [60]. Inhibice FAK autofosforylace pomocí inhibitoru Y15 např. snížila proliferaci nádorových buněk tlustého střeva a zvýšila účinnost chemoterapie [61]. Inhibitor Y15 způsoboval regresi lidských nádorů pankreatu transplantovaných do myši a jeho účinky byly synergické s chemoterapií gemcitabinem [62]. Klinická studie (fáze II) inhibitoru FAK defactinibu (VS-6063) u dříve léčeného pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic s mutací *KRAS* prokázala mírné prodloužení doby bez progresu onemocnění [63]. Lze předpokládat, že účinky FAK inhibitorů budou výraznější při synergickém působení s dalšími terapeutiky. V současné době probíhají pokusy o posílení účinnosti léčby kombinací inhibitorů FAK s cytotoxickou chemoterapií, cílenou terapií nebo imunoterapií [64]. Např. inhibitor FAK – C4 – byl vysoce účinný v kombinaci s doxorubicinem při inhibici růstu xenoinplantátů nádoru prsu u myši [65].

Jelikož je kináza FAK aktivována integriny, je logické, že proběhla řada pokusů o inhibici jejich signalizace. Více

než 30 let experimentálního výzkumu poskytlo přesvědčivé důkazy o tom, že integriny jsou důležitými mediátory progresu nádorů, a preklinické výsledky naznačují, že jsou také potenciálně hodnotnými terapeutickými cíli. Přesto žádná klinická studie dosud nedokázala uspokojivě potvrdit terapeutický přínos inhibice integrinů u onkologických pacientů [66]. V budoucnu je třeba identifikovat prognostické markery pro výběr pacientů, kteří by mohli mít výraznější prospěch z inhibice integrinů v kombinovaných strategiích. Např. farmakologická inhibice KEAP1 nebo mTOR společně s inhibicí  $\beta$ 1-integrinu a receptoru epidermálního růstového faktoru zvýšila účinnost radioterapie u karcinomů v oblasti hlavy a krku [67].

Dalším přístupem k obnovení senzitivity nádorových buněk vůči léčbě je alternativní využití snadno dostupných a ověřených léčiv. Lipofilní statiny, které jsou široce využívány k léčbě kardiovaskulárních onemocnění a vysokého cholesterolu, se ukázaly být nadějně při léčbě pacientů s onemocněními spojenými s fibrózou. Statiny jsou schopny ovlivňovat proliferaci, migraci a přežití nádorových buněk regulací klíčových signálních proteinů, jako jsou např. YAP a TAZ [68–71]. Aktivita signálů YAP/TAZ je řízena signální drahou SREBP/mevalonát. Inhibice enzymu určujícího rychlost této dráhy (3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktáza) statiny je v rozporu s nukleární lokalizací YAP/TAZ a jejich vlivem na transkripci [71].

### Smykové napětí (shear stress)

Pokud nádorová buňka úspěšně unikne za hranice své primární tkáně a dorazí do vaskulatury nebo lymfatického systému, musí se vypořádat se zcela novou sadou mechanických sil, zejména s těmi, které souvisejí s tokem tekutiny a srážkami s jinými buňkami a strukturami. Kromě anoikis a zabíjení cirkulujících nádorových buněk (circulating tumour cells – CTC) přirozenými zabíječi (NK-buňky) je hlavní příčinou smrti CTC právě mechanické poškození plynoucí ze smykového napětí [72]. Zatímco v intersticiální tekutině jsou nádorové buňky vystaveny smykovému napětí okolo 0,01 Pa (tj. 0,1 dyn/cm<sup>2</sup>), v cirkulaci se toto na-

pětí zvyšuje na 0,5–30 dyn/cm<sup>2</sup>. Smykové napětí je významně vyšší v těsné blízkosti velkých cév, srdečních turbulencí a bifurkací krevních cév [73]. Pouze CTC, které překonají, nebo dokonce využívají účinků smykového napětí, mohou založit metastázu, u ostatních dochází k zástavě buněčného cyklu či buněčné smrti, jež je tím pravděpodobnější, čím déle se CTC nacházejí v cirkulaci [74,75]. Mechanický stres vytvářený intersticiálními a krevními toky by mohl u „mechanicky rezistentních“ CTC dokonce přispět k metastatickému procesu posílením buněčné invaze a adheze na krevní cévy [76]. Smykové napětí může např. v nádorových buňkách zvýšit aktivaci FAK, a tím posílit adhezi ke kolagenu. V souladu s tímto poznatkem je fakt, že inhibice FAK významně snížila schopnost metastatických buněk adherovat v jaterních sinusoidách [77]. Zdá se také, že fyziologické klidové hladiny smykového napětí v cévách (5–30 dyn/cm<sup>2</sup>) sice inhibují proliferaci „mechanicky rezistentních“ CTC, ale stimulují jejich migraci a adhezi, zatímco úroveň smykového napětí dosažené při intenzivním tělesném cvičení (60 dyn/cm<sup>2</sup>) způsobují smrt těchto CTC [2,78].

Míra smykového napětí se rovněž podílí na regulaci signalizace transkripčního koaktivátoru YAP1, který je aktivován během růstu a progresu mnoha solidních nádorů, vč. melanomu, gliomu, karcinomu plic, jater či prsu, kolorektálního karcinomu a karcinomu pankreatu. Aktivace YAP podporuje přežití, proliferaci, migraci a metastázování nádorových buněk. Může také zprostředkovávat rezistenci k chemoterapii, radioterapii nebo imunoterapii [79]. Lee et al ukázali, že YAP1 a jeho cílové geny byly aktivovány při smykovém napětí 0,05 dyn/cm<sup>2</sup>. Tato aktivace podpořila schopnost prostatických nádorových buněk migrovat, zatímco vyšší intenzita smykového napětí (5 dyn/cm<sup>2</sup>), typická pro venózní nebo arteriální tok, tuto migraci inhibovala [80].

### Mechanické vlastnosti nádorových buněk

Základní mechanická vlastnost zásadní pro migraci nádorové buňky je její tuhost (tj. schopnost odolávat elastickým defor-

macím). Během progresu buňky z plně diferencovaného, postmitotického stavu do replikující se pohyblivé a nesmrtelné nádorové buňky se zásadně remodeluje její cytoskelet. Z uspořádané a poměrně rigidní struktury se architektura cytoskeletu u nádorové buňky mění do dynamičtějšího, nepravidelnějšího a poddajnějšího stavu. Změny zahrnují snížení množství základních polymerů a doplňkových proteinů a restrukturalizaci dostupné cytoskeletální sítě [81,82]. Jelikož cytoskelet významně ovlivňuje mechanické vlastnosti buněk, je tato restrukturalizace cytoskeletu reflektována ve výsledné tuhosti buňky. V mnoha studiích bylo pozorováno, že nádorové buňky jsou obvykle charakteristické vyšší elastickou deformabilitou než jejich nemaligní protějšky [83], což by se mohlo zdát nelogické, jelikož jsou tyto buňky schopny mnohem lépe migrovat a v přítomnosti integrinů vyvíjí větší kontraktilní sílu. Je to dáno mimo jiné tím, že ne všechny typy buněčné migrace využívané nádorovými buňkami vyžadují vysokou míru kontraktility aktomyozinu, která je spojena s vyšší buněčnou tuhostí (např. pohyb pomocí pseudopodií, améboidní pohyb pomocí buněčných výčnělků či migrace pomocí osmotického motoru vysokou míru kontraktility nevyžadují) [84,85]. V nepřítomnosti tuhé ECM (což je případ mnoha mechanobiologických experimentů) nehrají integriny v migraci zásadní roli a nádorové buňky volí jiný typ pohybu, a to pohyb nezávislý na kontrakcích aktomyozinu [84]. Vysoká míra kontraktility může také nádorovým buňkám v určitém kontextu udělovat evoluční nevýhodu, jelikož se mohou stát snadněji potravou měkčích kanibalských nádorových buněk [85]. Nižší buněčná tuhost nádorových buněk může být dána rovněž aktivací autofagie a rozkladem buněčných proteinů pomocí autofagických procesů, které pomáhají nádorovým buňkám diferencovat, což následně může zvýšit jejich rezistenci vůči léčbě [44,45]. Souvislost mezi nízkou buněčnou tuhostí a rezistencí vůči léčbě byla potvrzena např. u leukemických buněk po působení daunorubicinu. Měkčí buňky vykazovaly rezistenci k daunorubicinu a změnu v mnoha mechanizmech sou-

visejících s rezistencí vůči léčivům, vč. snížené citlivosti na indukci apoptózy, zvýšené metabolické aktivity a regulace klíčových genů zapojených do exportu léčiv ven z buňky [86].

V kontextu celé buňky se na deformabilitě buněk nejvíce podílí jádro, a právě jádro je limitujícím faktorem při migraci skrze tuhou ECM za nepřítomnosti proteolytických enzymů, které by vytvořily dostatečně velké póry [83,84,87]. Zatímco tvar cytoskeletu bývá vysoce adaptivní díky rychlé remodelaci cytoskeletálních struktur, schopnost jádra procházet úzkými prostory je omezenější. Invadopodia jsou schopna vtěsnat se do pórů o velikosti cca 1  $\mu\text{m}^2$  [88], nicméně pokud je pór v ECM < 7  $\mu\text{m}^2$ , jádro nádorové buňky se neprotáhne bez pomoci proteolytické degradace ECM [84,89]. Vyšší deformabilita jádra by umožnila nádorové buňce migrovat skrze těsné prostory s menším rizikem nevratného poškození jaderné membrány. V souladu s tím byla u nádorových buněk nalezena modifikovaná struktura jádra a odlišné složení jaderné membrány [90]. Až na několik výjimek mají jádra normálních buněk elipsoidní tvar s hladkými obrysy. Naopak nádorové buňky jsou identifikovatelné podle zvýšené velikosti jader, nepravidelných kontur jaderné membrány a narušené distribuce chromatinu [91].

Na mechanické vlastnosti jaderné membrány má zásadní roli exprese laminu A [92]. Nižší úroveň exprese laminu A byly spojeny se zvýšenou invazivitou buněk, ale rovněž s větší náchylností k prasknutí jaderného obalu a s tím spojené zvýšené míře genetické nestability [93]. Snižování jaderné tuhosti prostřednictvím snížení exprese laminu A rovněž zhoršuje přežití nádorových buněk vystavených smykovému napětí a snižuje signalizaci pomocí dráhy PI3K/AKT, která je pro nádorové buňky velmi významná [94,95]. Nádorové buňky vyznačující se nízkou expresí laminu A by mohly být tedy snáze terapeuticky cílitelné pomocí látek poškozujících DNA [96].

## Závěr

V mikroprostředí nádoru jsou nádorové buňky vystaveny řadě různých mechanických stimulů. Mezi těmito stimuly

a signalizací uvnitř buňky existuje úzké spojení díky mechanismům mechano-transdukce. Na rozdíl od vysoké variability selekčních tlaků působících při vzniku primárního nádoru jsou téměř všechny metastatické buňky vystaveny podobné fyzikální selekci. Pochopení mechanických sil zapojených do aktivace signálů vedoucích k maligní transformaci buněk a jejich úspěšné diseminaci po organismu je klíčem k vývoji účinných terapeutik k léčbě nádorů.

## Literatura

- Jansen KA, Donato DM, Balcioglu HE et al. A guide to mechanobiology: where biology and physics meet. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853(11, Pt B): 3043–3052. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.05.007.
- Northcott JM, Dean IS, Mouw JK et al. Feeling stress: the mechanics of cancer progression and aggression. *Front Cell Dev Biol* 2018; 6: 17. doi: 10.3389/fcell.2018.00017.
- Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol* 2012; 196(4): 395–406. doi: 10.1083/jcb.201102147.
- Morgan JE, Gross JG, Pagel CN et al. Myogenic cell proliferation and generation of a reversible tumorigenic phenotype are triggered by preirradiation of the recipient site. *J Cell Biol* 2002; 157(4): 693–702. doi: 10.1083/jcb.200108047.
- Gieni RS, Hendzel MJ. Mechanotransduction from the ECM to the genome: are the pieces now in place? *J Cell Biochem* 2008; 104(6): 1964–1987. doi: 10.1002/jcb.21364.
- Bissell MJ, Kenny PA, Radisky DC. Microenvironmental regulators of tissue structure and function also regulate tumor induction and progression: the role of extracellular matrix and its degrading enzymes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; 70: 343–356. doi: 10.1101/sqb.2005.70.013.
- Allard D, Stoker M, Gherardi E. A G2/M cell cycle block in transformed cells by contact with normal neighbors. *Cell Cycle* 2003; 2(5): 484–487.
- Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(12): 786–801. doi: 10.1038/nrm3904.
- Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C et al. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 97: 4–27. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.001.
- Levental KR, Yu H, Kass L et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009; 139(5): 891–906. doi: 10.1016/j.cell.2009.10.027.
- Acerbi I, Cassereau L, Dean I et al. Human breast cancer invasion and aggression correlates with ECM stiffening and immune cell infiltration. *Integr Biol (Camb)* 2015; 7(10): 1120–1134. doi: 10.1039/c5ib00040h.
- Mahadevan D, Von Hoff DD. Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(4): 1186–1197. doi: 10.1158/1535-7163.mct-06-0686.
- Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ et al. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res* 2002; 8(9): 2912–2923.
- Miller BW, Morton JP, Pinese M et al. Targeting the LOX/hypoxia axis reverses many of the features that make pancreatic cancer deadly: inhibition of LOX abrogates metastasis and enhances drug efficacy. *EMBO Mol Med* 2015; 7(8): 1063–1076. doi: 10.15252/emmm.201404827.

- Pickup MW, Laklai H, Acerbi I et al. Stromally derived lysyl oxidase promotes metastasis of transforming growth factor- $\beta$ -deficient mouse mammary carcinomas. *Cancer Res* 2013; 73(17): 5336–5346. doi: 10.1158/0008-5472.can-13-0012.
- Svitkina TM. Filopodia and Lamellipodia. [online]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/301856217\\_Filopodia\\_and\\_Lamellipodia](https://www.researchgate.net/publication/301856217_Filopodia_and_Lamellipodia).
- Alblazi KM, Siar CH. Cellular protrusions—lamellipodia, filopodia, invadopodia and podosomes—and their roles in progression of orofacial tumours: current understanding. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(6): 2187–2191. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.6.2187.
- Collin O, Tracqui P, Stephanou A et al. Spatiotemporal dynamics of actin-rich adhesion microdomains: influence of substrate flexibility. *J Cell Sci* 2006; 119 (Pt 9): 1914–1925. doi: 10.1242/jcs.02838.
- Wong S, Guo WH, Wang YL. Fibroblasts probe substrate rigidity with filopodia extensions before occupying an area. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(48): 17176–17181. doi: 10.1073/pnas.1412285111.
- Fraleigh SI, Wu PH, He L et al. Three-dimensional matrix fiber alignment modulates cell migration and MT1-MMP utility by spatially and temporally directing protrusions. *Sci Rep* 2015; 5: 14580. doi: 10.1038/srep14580.
- Han W, Chen S, Yuan W et al. Oriented collagen fibers direct tumor cell intravasation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(40): 11208–11213. doi: 10.1073/pnas.1610347113.
- Lopez JL, Kang I, You WK et al. In situ force mapping of mammary gland transformation. *Integr Biol (Camb)* 2011; 3(9): 910–921. doi: 10.1039/c1ib00043h.
- Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM et al. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Med* 2006; 4(1): 38. doi: 10.1186/1741-7015-4-38.
- Stella GM, Kolling S, Benvenuti S et al. Lung-seeking metastases. *Cancers (Basel)* 2019; 11(7): 1010. doi: 10.3390/cancers11071010.
- Centeno BA. Pathology of liver metastases. *Cancer Control* 2006; 13(1): 13–26. doi: 10.1177/107327480601300103.
- Zeisberg M, Kalluri R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 304(3): C216–C225. doi: 10.1152/ajpcell.00328.2012.
- Wang N, Buttler J, Ingber D. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science* 1993; 260(5111): 1124–1127. doi: 10.1126/science.7684161.
- Mitra SK, Schlaepfer DD. Integrin-regulated FAK-Src signaling in normal and cancer cells. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18(5): 516–523. doi: 10.1016/j.cob.2006.08.011.
- Price LS, Leng J, Schwartz MA et al. Activation of Rac and Cdc42 by integrins mediates cell spreading. *Mol Biol Cell* 1998; 9(7): 1863–1871. doi: 10.1091/mbc.9.7.1863.
- Steffen A, Ladwein M, Dimchev GA et al. Rac function is crucial for cell migration but is not required for spreading and focal adhesion formation. *J Cell Sci* 2013; 126 (Pt 20): 4572–4588. doi: 10.1242/jcs.118232.
- Nobes CD, Hall A. Rho, rac, and cdc42 GTPases regulate the assembly of multimolecular focal complexes associated with actin stress fibers, lamellipodia, and filopodia. *Cell* 1995; 81(1): 53–62. doi: 10.1016/0092-8674(95)90370-4.
- He K, Sakai T, Tsukasaki Y et al. Myosin X is recruited to nascent focal adhesions at the leading edge and induces multi-cycle filopodial elongation. *Sci Rep* 2017; 7(1): 13685. doi: 10.1038/s41598-017-06147-6.
- Berg JS, Cheney RE. Myosin-X is an unconventional myosin that undergoes intrafilopodial motility. *Nat Cell Biol* 2002; 4(3): 246–250. doi: 10.1038/ncb762.
- Makowska KA, Hughes RE, White KJ et al. Specific myosins control actin organization, cell morphology, and migration in prostate cancer cells. *Cell Rep* 2015; 13(10): 2118–2125. doi: 10.1016/j.celrep.2015.11.012.



35. DeMali KA, Barlow CA, Burridge K. Recruitment of the Arp2/3 complex to vinculin: coupling membrane protrusion to matrix adhesion. *J Cell Biol* 2002; 159(5): 881–891. doi: 10.1083/jcb.200206043.
36. Paterno J, Vial IN, Wong VW et al. Akt-mediated mechanotransduction in murine fibroblasts during hypertrophic scar formation. *Wound Repair Regen* 2011; 19(1): 49–58. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00643.x.
37. Xue Z, Zhang W, Desai LP et al. Increased mechanical strain imposed on murine lungs during ventilation in vivo depresses airway responsiveness and activation of protein kinase Akt. *J Appl Physiol* (1985) 2013; 114(11): 1506–1510. doi: 10.1152/jappphysiol.01460.2012.
38. Rubashkin MG, Cassereau L, Bainer R et al. Force engages vinculin and promotes tumor progression by enhancing PI3K activation of phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate. *Cancer Res* 2014; 74(17): 4597–4611. doi: 10.1158/0008-5472.can-13-3698.
39. Arthur WT, Petch LA, Burridge K. Integrin engagement suppresses RhoA activity via a c-Src-dependent mechanism. *Curr Biol* 2000; 10(12): 719–722. doi: 10.1016/S0960-9822(00)00537-6.
40. Huveneers S, Danen EH. Adhesion signaling – cross-talk between integrins, Src and Rho. *J Cell Sci* 2009; 122(8): 1059–1069. doi: 10.1242/jcs.039446.
41. Huynh J, Bordeleau F, Kraning-Rush CM et al. Substrate stiffness regulates PDGF-induced circular dorsal ruffle formation through MLCK. *Cell Mol Bioeng* 2013; 6(2): 10.1007/s12195-013-0278-7. doi: 10.1007/s12195-013-0278-7.
42. Azimifar SB, Böttcher RT, Zanivan S et al. Induction of membrane circular dorsal ruffles requires co-signalling of integrin-ILK-complex and EGF receptor. *J Cell Sci* 2012; 125 (Pt 2): 435–448. doi: 10.1242/jcs.091652.
43. Li X, Zhou Y, Li Y et al. Autophagy: a novel mechanism of chemoresistance in cancers. *Biomed Pharmacother* 2019; 119: 109415. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109415.
44. Balvan J, Gumulec J, Raudenska M et al. Oxidative stress resistance in metastatic prostate cancer: renewal by self-eating. *PLoS One* 2015; 10(12): e0145016. doi: 10.1371/journal.pone.0145016.
45. Totaro A, Zhuang Q, Panciera T et al. Cell phenotypic plasticity requires autophagic flux driven by YAP/TAZ mechanotransduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116(36): 17848–17857. doi: 10.1073/pnas.1908228116.
46. Jiang N, Dai Q, Su X et al. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior. *Mol Biol Rep* 2020; 47(6): 4587–4629. doi: 10.1007/s11033-020-05435-1.
47. Windham TC, Parikh NU, Siwak DR et al. Src activation regulates anoikis in human colon tumor cell lines. *Oncogene* 2002; 21(51): 7797–7807. doi: 10.1038/sj.onc.1205989.
48. Yoshida R, Sasaki T, Minami Y et al. Activation of Src signaling mediates acquired resistance to ALK inhibition in lung cancer. *Int J Oncol* 2017; 51(5): 1533–1540. doi: 10.3892/ijo.2017.4140.
49. Nguyen TV, Sleiman M, Moriarty T et al. Sorafenib resistance and JNK signaling in carcinoma during extracellular matrix stiffening. *Biomaterials* 2014; 35(22): 5749–5759. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.058.
50. Rice AJ, Cortes E, Lachowski D et al. Matrix stiffness induces epithelial-mesenchymal transition and promotes chemoresistance in pancreatic cancer cells. *Oncogenesis* 2017; 6(7): e352. doi: 10.1038/oncsis.2017.54.
51. Schrader J, Gordon-Walker TT, Aucott RL et al. Matrix stiffness modulates proliferation, chemotherapeutic response, and dormancy in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2011; 53(4): 1192–1205. doi: 10.1002/hep.24108.
52. Liu C, Liu Y, Xie HG et al. Role of three-dimensional matrix stiffness in regulating the chemoresistance of hepatocellular carcinoma cells. *Biotechnol Appl Biochem* 2015; 62(4): 556–562. doi: 10.1002/bab.1302.
53. You Y, Zheng Q, Dong Y et al. Matrix stiffness-mediated effects on stemness characteristics occurring in HCC cells. *Oncotarget* 2016; 7(22): 32221–32231. doi: 10.18632/oncotarget.8515.
54. Joyce MH, Lu C, James ER et al. Phenotypic basis for matrix stiffness-dependent chemoresistance of breast cancer cells to doxorubicin. *Front Oncol* 2018; 8: 337. doi: 10.3389/fonc.2018.00337.
55. Orafai A, Matin MM, Sadeghian H. The importance of 15-lipoxygenase inhibitors in cancer treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2018; 37(2): 397–408. doi: 10.1007/s10555-018-9738-9.
56. Saatci O, Kaymak A, Raza U et al. Targeting lysyl oxidase (LOX) overcomes chemotherapy resistance in triple negative breast cancer. *Nat Commun* 2020; 11(1): 2416. doi: 10.1038/s41467-020-16199-4.
57. Cox TR, Rumney RM, Schoof EM et al. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase. *Nature* 2015; 522(7554): 106–110. doi: 10.1038/nature14492.
58. Min C, Kirsch KH, Zhao Y et al. The tumor suppressor activity of the lysyl oxidase propeptide reverses the invasive phenotype of Her-2/neu-driven breast cancer. *Cancer Res* 2007; 67(3): 1105–1112. doi: 10.1158/0008-5472.can-06-3867.
59. Eke I, Deuse Y, Hehlhans S et al.  $\beta$ 1Integrin/FAK/cortactin signaling is essential for human head and neck cancer resistance to radiotherapy. *J Clin Invest* 2012; 122(4): 1529–1540. doi: 10.1172/jci61350.
60. Golubovskaya VM. Targeting FAK in human cancer: from finding to first clinical trials. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014; 19: 687–706. doi: 10.2741/4236.
61. Heffler M, Golubovskaya VM, Dunn KM et al. Focal adhesion kinase autophosphorylation inhibition decreases colon cancer cell growth and enhances the efficacy of chemotherapy. *Cancer Biol Ther* 2013; 14(8): 761–772. doi: 10.4161/cbt.25185.
62. Hochwald SN, Nyberg C, Zheng M et al. A novel small molecule inhibitor of FAK decreases growth of human pancreatic cancer. *Cell Cycle* 2009; 8(15): 2435–2443. doi: 10.4161/cc.8.15.9145.
63. Gerber DE, Camidge DR, Morgensztern D et al. Phase 2 study of the focal adhesion kinase inhibitor defactinib (VS-6063) in previously treated advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020; 139: 60–67. doi: 10.1016/j.jlungcan.2019.10.033.
64. Mohanty A, Pharaon RR, Nam A et al. FAK-targeted and combination therapies for the treatment of cancer: an overview of phase I and II clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29(4): 399–409. doi: 10.1080/13543784.2020.1740680.
65. Kurenova EV, Hunt DL, He D et al. Small molecule chloropyramine hydrochloride (C4) targets the binding site of focal adhesion kinase and vascular endothelial growth factor receptor 3 and suppresses breast cancer growth in vivo. *J Med Chem* 2009; 52(15): 4716–4724. doi: 10.1021/jm900159g.
66. Alday-Parejo B, Stupp R, Rügge C. Are integrins still practicable targets for anti-cancer therapy? *Cancers* 2019; 11(7): 978. doi: 10.3390/cancers11070978.
67. Klapproth E, Dickreuter E, Zakrzewski F et al. Whole exome sequencing identifies mTOR and KEAP1 as potential targets for radiosensitization of HNSCC cells refractory to EGFR and  $\beta$ 1 integrin inhibition. *Oncotarget* 2018; 9(26): 18099–18114. doi: 10.18632/oncotarget.24266.
68. Huang SW, Chyuan IT, Shiue C et al. Lovastatin-mediated MCF-7 cancer cell death involves LKB1-AMPK-p38MAPK-p53-survivin signalling cascade. *J Cell Mol Med* 2020; 24(2): 1822–1836. doi: 10.1111/jcmm.14879.
69. Kidera Y, Tsubaki M, Yamazoe Y et al. Reduction of lung metastasis, cell invasion, and adhesion in mouse melanoma by statin-induced blockade of the Rho/Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29(1): 127. doi: 10.1186/1756-9966-29-127.
70. Wang Z, Zhang L, Wan Z et al. Atorvastatin and caffeine in combination regulates apoptosis, migration, invasion and tumorspheres of prostate cancer cells. *Pathol Oncol Res* 2020; 26(1): 209–216. doi: 10.1007/s12253-018-0415-7.
71. Sorrentino G, Ruggeri N, Specchia V et al. Metabolic control of YAP and TAZ by the mevalonate pathway. *Nat Cell Biol* 2014; 16(4): 357–366. doi: 10.1038/ncb2936.
72. Huang Q, Hu X, He W et al. Fluid shear stress and tumor metastasis. *Am J Cancer Res* 2018; 8(5): 763–777.
73. Mitchell M, King M. Computational and experimental models of cancer cell response to fluid shear stress. *Front Oncol* 2013; 3: 44. doi: 10.3389/fonc.2013.00044.
74. Wirtz D, Konstantopoulos K, Searson PC. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(7): 512–522. doi: 10.1038/nrc3800.
75. Fan R, Emery T, Zhang Y et al. Circulatory shear flow alters the viability and proliferation of circulating colon cancer cells. *Sci Rep* 2016; 6: 27073. doi: 10.1038/srep27073.
76. Davies PF, Spaan JA, Krams R. Shear stress biology of the endothelium. *Ann Biomed Eng* 2005; 33(12): 1714–1718. doi: 10.1007/s10439-005-8774-0.
77. von Sengbusch A, Gassmann P, Fisch KM et al. Focal adhesion kinase regulates metastatic adhesion of carcinoma cells within liver sinusoids. *Am J Pathol* 2005; 166(2): 585–596. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62280-8.
78. Regmi S, Fu A, Luo KQ. High shear stresses under exercise condition destroy circulating tumor cells in a microfluidic system. *Sci Rep* 2017; 7(1): 39975. doi: 10.1038/srep39975.
79. Thompson BJ. YAP/TAZ: drivers of tumor growth, metastasis, and resistance to therapy. *BioEssays* 2020; 42(5): 1900162. doi: 10.1002/bies.201900162.
80. Lee HJ, Diaz MF, Price KM et al. Fluid shear stress activates YAP1 to promote cancer cell motility. *Nat Commun* 2017; 8: 14122. doi: 10.1038/ncomms14122.
81. Guck J, Schinkinger S, Lincoln B et al. Optical deformability as an inherent cell marker for testing malignant transformation and metastatic competence. *Biophys J* 2005; 88(5): 3689–3698. doi: 10.1529/biophysj.104.045476.
82. Rao KM, Cohen HJ. Actin cytoskeletal network in aging and cancer. *Mutat Res* 1991; 256(2–6): 139–148. doi: 10.1016/0921-8734(91)90007-x.
83. Alibert C, Goud B, Manneville JB. Are cancer cells really softer than normal cells? *Biol Cell* 2017; 109(5): 167–189. doi: 10.1111/boc.201600078.
84. Paul CD, Mistroutis P, Konstantopoulos K. Cancer cell motility: lessons from migration in confined spaces. *Nat Rev Cancer* 2017; 17(2): 131–140. doi: 10.1038/nrc.2016.123.
85. Sun Q, Luo T, Ren Y et al. Competition between human cells by entosis. *Cell Res* 2014; 24(11): 1299–1310. doi: 10.1038/cr.2014.138.
86. Islam M, Mezenzev R, McFarland B et al. Microfluidic cell sorting by stiffness to examine heterogenic responses of cancer cells to chemotherapy. *Cell Death Dis* 2018; 9(2): 239. doi: 10.1038/s41419-018-0266-x.
87. Lautscham Lena A, Kämmerer C, Lange Janina R et al. Migration in confined 3D environments is determined by a combination of adhesiveness, nuclear volume, contractility, and cell stiffness. *Biophys J* 2015; 109(5): 900–913. doi: 10.1016/j.bpj.2015.07.025.
88. Schoumacher M, Goldman R D, Louvard D et al. Actin, microtubules, and vimentin intermediate filaments cooperate for elongation of invadopodia. *J Cell Biol* 2010; 189(3): 541–556. doi: 10.1083/jcb.200909113.
89. Wolf K, Te Lindert M, Krause M et al. Physical limits of cell migration: control by ECM space and nuclear defor-

- mation and tuning by proteolysis and traction force. *J Cell Biol* 2013; 201(7): 1069–1084. doi: 10.1083/jcb.201210152.
90. Denais C, Lammerding J. Nuclear mechanics in cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014; 773: 435–470. doi: 10.1007/978-1-4899-8032-8\_20.
91. Zink D, Fischer AH, Nickerson JA. Nuclear structure in cancer cells. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(9): 677–687. doi: 10.1038/nrc1430.
92. Rowat AC, Jaalouk DE, Zwerger M et al. Nuclear envelope composition determines the ability of neutrophil-type cells to passage through micron-scale constrictions. *J Biol Chem*. 2013; 288(12): 8610–8618. doi: 10.1074/jbc.M112.441535.
93. Burke B. When cells push the envelope. *Science* 2016; 352(6283): 295–296. doi: 10.1126/science.aaf7735.
94. Mitchell MJ, Denais C, Chan MF et al. Lamin A/C deficiency reduces circulating tumor cell resistance to fluid shear stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 309(11): C736–C746. doi: 10.1152/ajpcell.00050.2015.
95. Kong L, Schäfer G, Bu H et al. Lamin A/C protein is overexpressed in tissue-invading prostate cancer and promotes prostate cancer cell growth, migration and invasion through the PI3K/AKT/PTEN pathway. *Carcinogenesis* 2012; 33(4): 751–759. doi: 10.1093/carcin/bgs022.
96. Park S, Kim YS, Kim DY et al. PI3K pathway in prostate cancer: all resistant roads lead to PI3K. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2018; 1870(2): 198–206. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.09.001.

# COVID-19 a onkologické ochorenie

## COVID-19 and oncological disease

Šálek T., Slopovský J., Pörsök Š., Pazderová N., Mináriková Z., Zomborská E., Špánik B.

Klinika klinickej onkológie, NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiská:** Koronavírusová choroba 2019 (COVID-19), infekcia dýchacích ciest s ťažkým akútnym respiračným syndrómom spôsobená koronavírusom s názvom SARS-CoV-2, sa pôvodne objavila v Číne na konci roku 2019. Rýchle globálne rozšírenie tohto nového vírusu viedlo Svetovú zdravotnícku organizáciu k vyhláseniu pandémie s > 30 000 000 potvrdenými prípadmi, 946 000 úmrtiami a > 21 000 000 uzdraveniami hlásenými k 18. septembru 2020 (podľa informačného centra pre koronavírusy Johns Hopkins University). Počiatočné správy z Ázie naznačili, že starší pacienti s viacpočetnými komorbiditami, konkrétne napr. s diabetom, hypertenziou, obezitou ako aj ďalšími ochoreniami mali po infekcii SARS-CoV-2 zvýšené riziko vzniku závažného priebehu COVID-19. S vývojom údajov o týchto rizikách sa čoraz viac ukazuje, že pacienti s onkologickým ochorením sú obzvlášť zraniteľnou skupinou. Účinky rôznych skresľujúcich faktorov, vrátane populácie starších pacientov s častými sprievodnými ochoreniami, kam patrí aj oslabený imunitný systém a/alebo hyperkoagulačný stav, sa však dajú ťažko odlíšiť od príznakov jednotlivých onkologických ochorení. Pre klinikov sú rovnako mátaúce bežné príznaky SARS-CoV-2 vrátane dyspnoe, kašľa, horúčky, únavy, dysgeúzie a menej často hnačky alebo syndrómu systémovej zápalovej odpovede, čo sú všetko aj možné príznaky rakoviny a toxických účinkov protinádorovej terapie. Rádiologická dilema rozlišovania medzi pneumóniou vyvolanou inhibítorom imunitného kontrolného bodu alebo iným inovatívnym preparátom a pneumóniou spôsobenou infekciou SARS-CoV-2 a protichodné údaje o účinkoch určitých druhov terapií na výsledky pacientov s COVID-19 spôsobili, že klinici boli a stále sú značne neistí v snahe ako optimálne riešiť pacientov s akútnymi alebo zhoršujúcimi sa symptómami. Predpokladané zvýšenie úmrtnosti na onkologické ochorenia vzhľadom na prebiehajúcu pandémiu nezohľadňuje len zníženie aktivít v oblasti výskumu rakoviny v dôsledku toho, že niektoré centrá onkologického výskumu dočasne zatvorili svoje výskumné laboratória a presmerovali svoje aktivity do reálneho manažmentu pacientov, ale dočasne sa pozastavili aj registrácie do prebiehajúcich klinických štúdií, či už výskumnými spoločnosťami alebo lokálnymi autoritami. Zredukovali sa i možnosti cestovať za liečbou do špecializovaných onkologických centier, ktorých aktivita je nevyhnutná tak pre poskytovanie ako aj pre dosiahnutie vyššej kvality starostlivosti o pacientov. Počas prenosu a šírenia sa môžu vyskytovať aj vírusové mutácie, čo vedie ku konštatovaniu, že SARS-CoV-2 zostane dlhšie obdobie hrozbou pre onkologickú komunitu. Je potrebné nezabúdať na to, že samotná rakovina je pandémia s celosvetovo ročne diagnostikovanými > 18 000 000 ľudí. Mnoho spoločností, vrátane Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu a Americkej spoločnosti klinickej onkológie, poskytuje klinické odporúčania pre liečbu pacientov s rakovinou v tomto náročnom období, pretože si uvedomujú, že pokračovanie v precíznej terapii našich pacientov je pre zdravotníkov to najdôležitejšie. **Cieľ:** Cieľom prezentácie je poukázať na styčné resp. prelínajúce sa oblasti oboch uvedených chorobných entít za účelom možného zjednodušenia diagnostického a terapeutického manažmentu onkologického pacienta s podozrením na infekciu COVID-19 alebo už s dokázaným covidovým ochorením.

### Kľúčové slová

COVID-19 – rakovina – CRP – biele krvinky – koagulácia – horúčka – odporúčanie

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

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

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

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



**MUDr. Tomáš Šálek**  
Klinika klinickej onkológie  
Národný onkologický ústav  
Klenová 1  
833 10 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: Tomas.Salek@nou.sk

Obdržané/Submitted: 9. 2. 2021

Prijaté/Accepted: 8. 3. 2021

doi: 10.48095/ccko2021211

## Summary

**Background:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a respiratory tract infection caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus named SARS-CoV-2, initially emerged in China in late 2019. The rapid global spread of this novel virus led the World Health Organization declare a pandemic with > 30,000,000 confirmed cases, 946,000 deaths and > 21,000,000 recoveries reported as of 18 September 2020, according to the Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Initial reports from Asia suggested that elderly patients with multiple comorbidities, specifically diabetes, hypertension, and obesity were at an increased risk of developing severe COVID-19 following a SARS-CoV-2 infection. As data on these risks have evolved, evidence has increasingly shown that patients with cancer are indeed a particularly vulnerable group. However, the effects of various confounding factors, including an older than average patient population who often have underlying comorbidities including a suppressed immune system and/or a hypercoagulable state, have been difficult to separate from the effects of having cancer. Common presenting symptoms of SARS-CoV-2 including dyspnoea, cough, fever, fatigue, dysgeusia and, less commonly, diarrhoea and/or a hyperinflammatory syndrome are equally confusing to clinicians as they all are common symptoms of both cancer and toxicity from anti-cancer therapy. Furthermore, the radiographic dilemma of distinguishing between immune-checkpoint inhibitor-induced pneumonitis from that caused by SARS-CoV-2 infection and conflicting data on the effects of certain therapies on patient outcomes has left clinicians with considerable angst on how to help patients with acute or worsening symptoms in an optimal way. Predicted increase in mortality follows not only from the delay in discovery and progress resulting from temporary closing of research laboratories at cancer centers but also from diversion of resources to patient care and temporary suspension of clinical trial enrolment both by companies and local institutions. The possibilities of travelling to specialized medical centers whose activities are essential for the delivery and improvement of patient care were reduced, too. Viral mutations might also occur during transmission and spread; this leads to a statement that SARS-CoV-2 will forever remain a looming threat to the oncological community. What is crucial to remember is that cancer itself is a pandemic with > 18,000,000 people diagnosed worldwide every year. Many societies, including the European Society for Medical Oncology and the American Society of Clinical Oncology, are providing clinical recommendations for the management of patients with cancer during this challenging time, recognizing that continuation in the precise treatment of our patients is critical for our role of physicians. **Purpose:** The aim of the presentation is to point out the contact or overlapping areas of both mentioned disease entities for the purpose of possible simplification of diagnostic and therapeutic management of a cancer patient with suspected or already proven COVID-19 disease.

## Key words

COVID-19 – cancer – CRP – white blood cells – coagulation – fever – recommendation

## Úvod

Koronavírusy sú veľká skupina vírusov, ktoré sú bežné u ľudí a u mnohých rôznych druhov zvierat. SARS-CoV-2 je nový koronavírus, ktorý aktuálne spôsobuje pandémiu respiračných chorôb s názvom koronavírusová choroba 2019 (COVID-19). Vzhľadom na intenzitu pandémie COVID-19 a permanentne pokračujúcu pandémiu onkologických ochorení sa teda vynárajú viaceré otázky: má pacient s onkologickým ochorením vyššie riziko, že ochorie na COVID-19? Zvyšuje onkologické ochorenie riziko ťažšieho priebehu ochorenia COVID-19?...a mnohé ďalšie, na ktoré sa intenzívne hľadajú odpovede. Pretože SARS-CoV-2 je nový vírus, ktokoľvek, kto je mu vystavený, je vystavený aj riziku infekcie a vývoja ochorenia COVID-19. Ukazuje sa, že rakovina môže zvýšiť riziko vážnejšieho ochorenia vyvolaného vírusom COVID-19. Riziko závažného ochorenia vyvolaného COVID-19 zvyšujú aj ďalšie faktory, vrátane vyššieho veku a iných zdravotných problémov, ako sú napr. chronické ochorenie obličiek, chronická obštrukčná choroba pľúc, kardiologické problémy – chronické srdcové zlyháva-

nie, ochorenie koronárnych artérií, kardiomyopatia – alebo oslabený imunitný systém po transplantácii orgánu, obezita, diabetes mellitus 2. typu a takisto aj tehotenstvo, fajčenie a iné. V súčasnosti nie je úplne jasné, či prekonané onkologické ochorenie zvyšuje riziko závažnejšieho priebehu ochorenia COVID-19.

V dennej klinickej praxi onkológa nastáva na ambulancii resp. na lôžkovom oddelení problém pri manažmente onkologických pacientov, ktorí môžu byť, alebo zároveň sú infikovaní vírusom COVID-19, nakoľko viaceré symptómy oboch ochorení sa môžu prekrývať, resp. môžu byť veľmi podobné a takisto aj pri jednotlivých laboratórnych parametroch, ktoré používame v diferenciálnej diagnostike a pri liečbe oboch ochorení (rakovina a COVID-19). Tu uvádzame nasledovné symptómy a laboratórne vyšetrenia v paralelnom porovnaní.

### CRP a COVID-19

C-reaktívny proteín (CRP) je nešpecifický marker akútnej fázy zápalu alebo infekcie a bolo zistené, že vo veľkej miere koreluje so závažnosťou ochorenia a reakciou na liečbu pri rôznych infekčných

a neinfekčných stavoch [1]. Niekoľko retrospektívnych analýz uvádza klinické charakteristiky a výsledky liečby pacientov s COVID-19. Za prediktory klinickej závažnosti a komplikácií boli identifikované odchýlky v laboratórnych markeroch zápalovej odpovede vrátane CRP [2–4]. Zvýšené hladiny CRP boli už predtým publikované pri ťažkom akútnom respiračnom syndróme, blízko-východnom respiračnom syndróme, chrípke H1N1 a iných vírusových ochoreniach [5]. Klinické pozorovania a štúdie poukazujú na to, že hladiny CRP sú signifikantne zvýšené aj u pacientov s COVID-19 a môžu korelovať so závažnosťou priebehu ochorenia [4,6]. CRP je teda potenciálnym prognostickým biomarkerom infekcie COVID-19. Definovaním trendov a prognosticky relevantných prahových hodnôt CRP u kriticky chorých dospelých osôb s COVID-19 sa môže uľahčiť definovanie stratifikácie rizika a usmerniť jeho klinický manažment. Ukazuje sa, že nový koronavírus (SARS-CoV2) významne zvyšuje hladiny CRP a to vďaka zápalovej odpovedi organizmu a s ňou súvisiacou deštrukciou tkanív (čo bolo tiež poz-



rované pri epidémii SARS v roku 2002). Aký je teda vzťah CRP a COVID-19? Koncentrácie CRP sa pohybujú v rozmedzí 30–50 mg/l [7–9]. Vyššie koncentrácie ukazujú na závažnejšie ochorenie vedúce k poškodeniu pľúc a horšej prognóze [9–11]. Koncentrácie CRP zodpovedajú priebehu choroby. Aké je teda praktické využitie CRP v súvislosti s COVID-19? Medzinárodná federácia klinickej chémie a laboratórnej medicíny odporúča CRP ako jeden z markerov na hodnotenie závažnosti infekcie, prognózy a sledovanie efektu liečby. Čínske usmernenie je podobné: CRP test spolu s ďalšími klinickými parametrami je určený na počítačové vyhodnotenie a sledovanie priebehu infekcie koronavírusom. Jedným z vysvetlení príčin zvyšovania CRP pri ochorení COVID-19 je nadprodukcia zápalových cytokínov. Cytokíny pôsobia proti patogénom, avšak pokiaľ je systém hyperaktívny, môže dôjsť k poškodeniu zvyčajne pľúcneho tkaniva [12–14]. Dáta pacientov z databázy COVID v systéme Emory Healthcare, ktorí mali minimálne dve hodnoty vyšetrení CRP počas prvých 7 dní od prijatia do nemocničného zariadenia sú nasledovné: medián CRP počas hospitalizácie pre celú kohortu je 130 mg/l (medzikvartilové rozpätie (interquartile range – IQR) strednej šírky je 82–191 mg/l) a medián CRP pri prijatí na jednotku intenzívnej starostlivosti (JIS) je 169 (IQR 111–234). Medián CRP v rámci celej hospitalizácie bol signifikantne vyšší medzi pacientmi, ktorí zomreli v porovnaní s pacientmi, ktorí prežili (206 mg/l (157–288 mg/l vs. 114 mg/l (72–160 mg/l);  $p < 0,001$ ). Hladiny CRP sa lineárne zvyšovali počas 1. týždňa hospitalizácie a dosiahli vrchol 5. deň. V porovnaní s pacientmi, ktorí zomreli, mali tí, čo prežili, nižšie najvyššie hladiny CRP a ich skoršie poklesy. Zistené poznatky podporujú užitočnosť sledovania denných hodnôt CRP u hospitalizovaných pacientov s COVID-19 a poskytujú počas hospitalizácie včasné informácie, ktoré môžu uľahčiť stratifikáciu rizika a prognózu pacienta.

### CRP a rakovina

Problematikou CRP pri onkologickom ochorení sa zaoberali viaceré klinické práce. Do klinickej štúdie, ktorej cieľom

bolo zistiť mieru zvýšenia CRP u pacientov s onkologickým ochorením a vyhodnotiť jeho koreláciu s inými proteínmi akútnej fázy bolo zahrnutých celkovo 104 pacientov s rôznymi typmi nádorov. Merali sa sérové hladiny CRP, laktátdehydrogenázy, feritínu, haptoglobínu, hladiny fibrinogénu v plazme a rýchlosť sedimentácie erytrocytov. Zistilo sa, že sérové hladiny CRP boli zvýšené u 74 % pacientov s rakovinou (u 81,3 % v skupine s metastázami a 64,4 % v skupine bez metastáz). Uvedená štúdia ukázala, že CRP a fibrinogén preukázali lepšie vlastnosti ako iné proteíny akútnej fázy v diferenciálnej diagnostike pacientov s rakovinou a zdravými jedincami. CRP, feritín, fibrinogén, rýchlosť sedimentácie erytrocytov a haptoglobín vykazovali podobné vlastnosti pri rozlíšení pacientov s metastatickým a nemetastatickým karcinómom, zatiaľ čo meranie laktátdehydrogenázy sa ukázalo ako menej špecifické [15]. V kodanskej všeobecnej populačnej štúdií s približne 63 500 jedincami bolo rozdelenie cirkulujúcich hladín CRP výrazne posunuté doprava, pričom 97 % účastníkov malo hladiny CRP  $< 10$  mg/l. Stredná plazmatická koncentrácia CRP bola 1,53 mg/l (IQR 1,14–2,51) a 34 % účastníkov malo cirkulujúce hladiny CRP  $\geq 2$  mg/l. Epidemiologické štúdie teda naznačujú, že u pacientov s viacerými typmi zhubných nádorov sú zvýšené cirkulujúce hladiny CRP spojené so zlou prognózou, zatiaľ čo u zjavne zdravých jedincov z bežnej populácie sú zvýšené hladiny CRP spojené s možným zvýšeným budúcim rizikom vzniku rakoviny akéhokoľvek typu. U jedincov s diagnostikovanou rakovinou počas obdobia štúdie mali jedinci s vyšším východiskovým CRP ( $> 3$  mg/l) o 80 % väčšie riziko predčasného úmrtia v porovnaní s jedincami s nízkymi hladinami CRP ( $< 1$  mg/l). V súlade s tým mali pacientky s invazívnym karcinómom prsníka a hladinami CRP  $> 3$  mg/l pri diagnostikovaní 1,7-násobne vyššie riziko úmrtia na rakovinu prsníka v porovnaní s pacientkami s hladinami CRP  $< 1$  mg/l pri diagnostikovaní ochorenia [16].

### Leukocyty a COVID-19

Ďalšími parametrami, ktoré sa prezentujú v patologických rozmedziach pri

oboch ochoreniach, sú leukocyty. Výsledky mendeliánskej randomizácie v rámci klinickej štúdie zameranej na vzťah leukocytov a COVID-19 ukázali, že počet bielych krviniek, počet myeloidných bielych krviniek a počet granulocytov mali konzistentne negatívny vzťah ku riziku závažného ochorenia COVID-19. Celkové výsledky štúdie sú nasledovné: pomer pravdepodobnosti počtu bielych krviniek a závažného priebehu COVID-19 bol 0,84 (95% interval spoľahlivosti (confidence interval – CI) 0,72–0,98;  $p = 0,031$ ), pomer pravdepodobnosti počtu myeloidných bielych krviniek a závažného priebehu COVID-19 bol 0,81 (95% CI 0,70–0,94;  $p = 0,0070$ ), pomer pravdepodobnosti počtu granulocytov a závažného priebehu COVID-19 bol 0,84 (95% CI 0,71–0,99;  $p = 0,040$ ) a pomer pravdepodobnosti počtu bazofilov a závažného priebehu COVID-19 bol 0,75 (95% CI 0,58–0,96;  $p = 0,023$ ). Zvyšovanie percenta eozinofilov v bielych krvinkách bolo spojené s väčším rizikom závažného priebehu COVID-19. Pomer pravdepodobnosti bol 1,22 (95% CI 1,03–1,45). Autori na základe výsledkov klinickej štúdie dospeli k záveru, že existuje potenciál na použitie počtu bielych krviniek ako markeru pre ťažký priebeh COVID-19 s konštatovaním potenciálne kauzálneho vzťahu nižšieho počtu bielych krviniek, nižšieho počtu myeloidných bielych krviniek, nižšieho počtu granulocytov a vyššieho podielu eozinofilov v leukocytoch a zvýšeného rizika závažného priebehu COVID-19 [17].

### Leukocyty a rakovina

Leukocytóza (počet leukocytov  $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$ ) je pomerne frekventný príznak onkologických ochorení a bola zistená v rámci klinických pozorovaní a štúdií onkologicky chorých. V štúdií Shoenfelda et al sa pozorovala u 77 z 252 pacientov (30 %) s desiatimi rôznymi typmi nehematologických malignít v čase stanovenia diagnózy. V rámci štúdie sa uskutočnila úplná diferenciálna diagnostika vrátane sérologického a bakteriologického skríningu, aby sa vylúčili iné možné príčiny leukocytózy. Spomedzi rôznych nádorov boli s leukocytózou najbežnejšie spojené karcinómy pľúc a kolorekta. Absolútna

monocytóza bola zistená u 25 % pacientov a absolútna eozinofília iba u 4,8 %. Leukocytóza sa pripisovala hlavne zvýšeniu zrelej polymorfonukleárov, čo naznačuje mechanizmus uvoľňovania bielych krviniek z akumulovaných zásob podľa faktorov vylučovaných alebo indukovaných nádorom. Vek ani pohlavie pacientov neovplyvnili výskyt alebo rozsah leukocytózy. Prítomnosť metastáz však bola spojená s významne vyšším výskytom leukocytózy (hodnota  $p \leq 0,05$ ). Pridružená leukocytóza sa môže považovať za zlý prognostický znak a bola spojená s významne kratšou dobou prežitia ( $p \leq 0,007$ ). Naproti tomu absolútna lymfocytóza môže mať pozitívny vplyv na čas prežitia ( $p = 0,01$ ). Leukocytóza spojená s nádorom môže byť ďalším markerom, ktorý je užitočný pri hodnotení a monitorovaní pacientov so solídnymi tumormi [18].

### Koagulácia a COVID-19

Úvodom si treba zodpovedať otázku čo je to koagulopatia spojená s COVID-19. Líši sa od diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (disseminated intravascular coagulation – DIC)? Najbežnejší model koagulopatie pozorovaný u pacientov hospitalizovaných s COVID-19 je charakterizovaný zvýšením hladín fibrinogénu a D-diméru a miernym predĺžením trombotoplastínového (protrombínového) času (prothrombin time – PT) / aktivovaného parciálneho trombotoplastínového času (aPTT). Toto koreluje s paralelným nárastom markerov zápalu (napr. CRP). Na rozdiel od klasického DIC pri bakteriálnej sepe alebo traume je predĺženie aPTT a/alebo PT minimálne, trombocytopenia je mierna (počet krvných doštičiek  $\sim 100 \times 10^9/l$ ) a laboratórne výsledky podporujúce mikroangiopatiu sú zriedkavé. U pacientov s ťažkou infekciou COVID-19 a multiorgánovým zlyhaním zriedka dôjde k koagulopatii, ktorá spĺňa kritériá pre zjavnú DIC podľa kritérií Medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Hemostasis – ISTH). Tá sa prejavuje strednou až ťažkou trombocytopeniou (počet krvných doštičiek  $< 50 \times 10^9/l$ ), predĺžením PT a aPTT, extrémnym zvýšením D-diméru a znížením fibrinogénu ( $< 1,0 g/l$ ).

U niektorých pacientov s COVID-19 boli zistené lupusové antikoagulanty (LA) ako dôvod predĺženia aPTT. Klinický význam LA v COVID-19 nie je zatiaľ známy a obmedzené dôkazy naznačujú, že ide o prechodnú laboratórnu abnormalitu. Údaje z klinickej praxe potvrdzujú, že pacienti so závažnou infekciou majú väčšiu pravdepodobnosť koagulopatie spojenej s COVID-19 ako pacienti s miernou infekciou. Tí, ktorí na COVID-19 zomrú, s najväčšou pravdepodobnosťou splnili kritériá ISTH pre DIC v porovnaní s pacientmi, ktorí prežili. Zvýšený D-dimér pri prijatí a výrazne rastúce hladiny D-diméru (3–4-násobne) v priebehu času súvisia s vysokou úmrtnosťou, ktorá pravdepodobne odráža aktiváciu koagulácie z infekcie/sepsy, cytokínovej búrky a hroziaceho zlyhania orgánov. U hospitalizovaných pacientov s koagulopatiou/DIC spojenou s COVID-19 sa odporúča monitorovať počet krvných doštičiek, PT a/alebo aPTT, D-dimér a fibrinogén. Zhoršenie týchto parametrov, konkrétne D-diméru, naznačuje progresiu závažnosti infekcie COVID-19 a predikuje alternatívu potreby intenzívnej starostlivosti. Zlepšenie týchto parametrov spolu so stabilným alebo zlepšujúcim sa klinickým stavom signalizuje možnosť zmiernenia intenzity liečby. D-dimér, ktorý je produktom zosieťovaného fibrínu, je citlivým biomarkerom na vylúčenie venózneho tromboembolizmu (VTE). Avšak zatiaľ čo normálna hladina D-diméru vylučuje VTE (u pacientov s nízkym rizikom), zvýšený D-dimér nemusí nutne znamenať, že pacient má VTE. U pacienta s koagulopatiou/DIC spojenou s COVID-19, rovnako ako pri všetkých koagulopatiách, je najdôležitejšia liečba základného ochorenia. Doterajšie skúsenosti naznačujú, že infekcia COVID-19 zriedka vedie ku krvácaniu, aj napriek abnormálnym koagulačným parametrom. Je teda potrebné individualizovať podpornú starostlivosť vrátane použitia krvných produktov. Liečba krvnými zložkami by nemala byť zahájená iba na základe laboratórnych výsledkov, ale mala by byť vyhradená pre tých, ktorí krvácajú, vyžadujú invazívny zákrok alebo sú inak vystavení vysokému riziku krvácaných komplikácií. U pacientov, ktorí nekrvá-

cajú, nie sú dôkazy o tom, že by korekcia laboratórnych parametrov pomocou krvných produktov zlepšila výsledky. Otázkou či podávať antikoagulačnú terapiu pacientovi s koagulopatiou/DIC spojenou s COVID-19 mali zodpovedať tri multiplatformné štúdie (REMAP-CAP, AT-TACC a ACTIV-4A). Boli však pozastavené (k 21. decembru 2020) z dôvodu predbežnej súhrnnej analýzy preukazujúcej neefektivitu antikoagulácie terapeutickú intenzitu v znížení potreby pulmonálnej podpory počas prvých 21 dní v porovnaní s profylaxiou štandardnej intenzity. Úroveň starostlivosti na JIS a podpora orgánov boli definované v zmysle zabezpečenia vysokého prítoku nosového kyslíka, invazívnej alebo neinvazívnej mechanickej ventilácie, vazopresorickej liečby alebo podpory mimotelovej membránovej oxygenácie krvi. V dôsledku doteraz získaných poznatkov sa neodporúča empirické použitie plnej antikoagulačnej terapie heparínom alebo heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou (low molecular weight heparin – LMWH) u pacientov s COVID-19 bez inej indikácie terapeutickú antikoagulácie, resp. mimo klinického skúšania. U kriticky chorých pacientov s COVID-19 sa ukazujú diskrepancie medzi mierou hĺbkovej žilovej trombózy a následného pľúcneho embolizmu, pričom mnohým pľúcny embóliam nepredchádza hĺbková žilová trombóza. Tento „covidový fenotyp“ vzniká pravdepodobne v dôsledku vzniku trombov a nie embolov v pľúcach, ktoré vznikajú v dôsledku zvýšenej miery imunotrombózy pri COVID-19. Podporuje to aj nález trombov u pacientov už na liečbe LMWH. Z tohoto dôvodu prebehla diskusia, či neindikovať vyššie dávky LMWH v antikoagulačnom rozmedzí, na ktorú dala odpoveď retrospektívna štúdia autorov Fraissé et al, realizovaná na súbore 92 pacientov s COVID-19 s kritickým priebehom, kde časť pacientov dostávala profylaktickú dávku LMWH a zvyšok dostával plnú antikoagulačnú dávku. V štúdiu sa udáva 34% incidencia VTE, avšak aj 21% incidencia závažného krvácania, pričom 84% závažných krvácaní nastalo u pacientov na plnej antikoagulačnej dávke, avšak iba 50 % pacientov malo dokázanú trombózu. Preto plné

antikoagulačné dávky LMWH môžu predstavovať vysoké riziko komplikácií. Je pozoruhodné, že zaznamenaný 21% podiel významnej hemorágie sa väčšinou vyskytol u pacientov s plnou antikoagulačnou terapiou. Keďže polovica z týchto pacientov bola liečená preventívnou plnou antikoaguláciou bez potvrdenej tromboembólie, autori odporúčajú opatrnosť pri stratégii trombo-profylaxie s denným prehodnocovaním jej indikácie. Je veľmi dôležité poznamenať, že antikoagulácia plnými dávkami nezabránila niektorým pacientom vo vývoji tromboembolických komplikácií [19]. U pacientov, ktorí už majú antikoagulačnú liečbu pre VTE alebo fibriláciu predsiení, majú terapeutické dávky pokračovať, ale môže byť potrebné ich upravovať alebo zastaviť, ak je počet krvných doštičiek  $< 30\text{--}50 \times 10^9/l$  alebo ak je fibrinogén  $< 1,0\text{ g/l}$ . Na vyváženie rizika trombózy a krvácania je potrebné individuálne posúdenie pacienta. Tromboprolaxia s LMWH sa odporúča prakticky u všetkých hospitalizovaných pacientov s COVID-19 bez kontraindikácií. Abnormálny PT alebo aPTT nie je kontraindikáciou pre farmakologickú tromboprolaxiu. Ak je farmakologická tromboprolaxia kontraindikovaná, má sa použiť mechanická tromboprolaxia [20]. Viaceré klinické pozorovania potvrdzujú, že liečba LMWH je všeobecne spojená s lepšou prognózou u pacientov so „sepsis-induced coagulopathy score“  $\geq 4$  body [21]. Protrombotická tendencia COVID-19 sa totižto ukazuje silnejšia ako v prípade iných infekčných ochorení. Dočasné usmernenie ISTH navrhuje použitie antikoagulačnej liečby len pre určité skupiny pacientov, pričom sa odporúča profylaktické podávanie LMWH hospitalizovaným pacientom s COVID-19, najmä s výrazne zvýšenými hladinami D-diméru alebo vysokými hladinami fibrinogénu [22]. Podľa literárnych údajov väčšina hospitalizovaných pacientov spĺňa tieto kritériá. Rozhodnutie hospitalizovať pacientov s COVID-19 však nemôže byť založené výlučne na hladine D-diméru, pretože je potrebné multiparametrické globálne zhodnotenie stavu, najmä u starších pacientov [23]. Antiagregačné látky sa zvyčajne podávajú pacientom s ateroskle-

rotickým mozgovým infarktom alebo infarktom myokardu, hoci antikoagulačnými môžu predstavovať preferovanú voľbu oproti antiagregačným látkam pre pacientov s COVID-19. Ak je všeobecný stav pacienta priaznivý, potom môžu byť na výber perorálne antikoagulačnými, ktoré nie sú antagonistami vitamínu K (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants – NOAC). NOAC môžu spôsobiť vedľajšie účinky vyvolané rozsiahlymi interakciami s liekmi, ktoré sa používajú na liečbu pacientov s COVID-19, zatiaľ čo nízkomolekulárne heparíny nevykazujú tak významné interakcie; sú teda v súčasnosti liekom prvej voľby na prevenciu tromboembolických javov u týchto pacientov [24]. Špecifiká antitrombotickej terapie s akcentom na jednotlivé skupiny COVID-19 pacientov sú uvedené na stránke ISTH [25].

### Koagulácia a rakovina

Malignita ovplyvňuje hemostatický systém a hemostatický systém ovplyvňuje malignitu. U pacientov s rakovinou existuje množstvo abnormalít koagulácie, ktoré vytvárajú podmienky pre zvýšenú tendenciu týchto pacientov k trombóze a krvácaniu. Príčiny tohto poškodenia zrážania závisia od všeobecných rizikových faktorov, ktoré sú spoločné aj pre iné kategórie pacientov a od ďalších faktorov, ktoré sú špecifické pre dané onkologické ochorenie, ako je typ nádoru a štádium ochorenia. Údaje zo základného výskumu navyše naznačujú, že hemostatické zložky a biológia rakoviny sú navzájom prepojené rôznymi spôsobmi. Je pozoruhodné, že zatiaľ čo rakovinové bunky sú schopné aktivovať koagulačný systém, hemostatické faktory zohrávajú úlohu v progresii nádoru. To otvára cestu k rozvoju bifunkčných terapeutických prístupov, ktoré sú schopné napadnúť maligný proces a riešiť poruchu zrážania. Na druhej strane, liečba trombózy a krvácania u pacientov s rakovinou môže byť odlišná. Aktívne sa skúma aj otázka identifikácie nových biomarkerov na klasifikáciu osôb s vyšším rizikom, čím by sa zlepšila prevencia trombohemoragických príhod u pacientov s nádorovým ochorením. Liečba pacientov s rakovinou vyžaduje uvedenie si zvýšeného rizika tromboembolických príhod vrá-

tane klasického syndrómu migračnej tromboflebitídy, ktorý pred 130 rokmi popísal Armand Trousseau. Toto klinické pozorovanie je potvrdené nálezom rôznych koagulačných abnormalít prítomných u pacientov s rakovinou, vrátane zvýšených hladín plazmatických markerov pre aktiváciu koagulácie, ako je fibrinopeptid A a zvýšených hladín aktivity tkanivových faktorov v nádorových bunkách a v monocytoch periférnej krvi pacientov s onkologickým ochorením [26]. Nezvyčajné zloženie aminokyselín proteínov akútnej fázy môže byť dôležité pre pochopenie mechanizmu úbytku tkaniva pri onkologických a chronických zápalových ochoreniach. V obdobiach, keď dopyt po aminokyselinách prevyšuje ponuku v potrave, môže byť mobilizovaný proteín kostrového svalstva. Nerovnováha v aminokyselinovom zložení týchto proteínov môže byť teda škodlivá pre dusíkovú bilanciu tela. Výskumný tím pod vedením dr. Prestona zistil, že frakčná rýchlosť syntézy fibrinogénu je významne zvýšená v skupine s rakovinou v porovnaní so zdravými kontrolami: medián (rozsah) bol 39,3 (20,0–49,9) a 21,9 (13,2–37,7) %/deň;  $p < 0,05$ . Zvýšená je tiež absolútna rýchlosť syntézy fibrinogénu: medián (rozsah) bol 84 (33–143) a 26 (15–43) mg/kg za deň;  $p < 0,01$ . Ďalšie zistenie bolo, že u pacientov s rakovinou s anorexiou-kachexiou (tj. dokumentovanou prebiehajúcou stratou hmotnosti bez zjavnej príčiny, ako je obštrukcia alebo malabsorpcia), prebieha prísun aromatických aminokyselín (hlavne tryptofánu) zo zásob kostrového svalstva. Dopyt po neesenciálnych aminokyselinách serínu a glycínu je tiež zvýšený. Za predpokladu, že tryptofán je limitovaný, môže sa na syntézu 1 g fibrinogénu minúť až 2,6 g svalového proteínu (12 g tkaniva kostrového svalstva) [27]. Ukazuje sa, že komponenty systému zrážania sú dôležité pre rast, inváziu a metastázovanie viacerých experimentálnych druhov rakoviny. Niekoľko veľkých klinických štúdií ďalej preukázalo priaznivý účinok antikoagulačnej alebo antitrombocytárnej liečby na prirodzený priebeh onkologického ochorenia a poskytuje presvedčivú podporu pre prebiehajúce klinické štúdie látok, ktoré interferujú s koaguláciou [28].

### Horúčka a COVID-19

Horúčka je jednou z najzachovalejších evolučných reakcií na infekcie u bezstavovcov, obojživelníkov, plazov, rýb a cicavcov za > 600 miliónov rokov [29]. Jedná sa o komplexnú fyziologickú reakciu sprostredkovanú cytokínmi, ktorá stimuluje vrodené aj adaptívne formy imunity zahŕňajúce dráhy adrenergnej stimulácie [30]. Guan et al zaznamenali horúčku u 42,8 % v čase prijatia a u 88,7 % pacientov s COVID-19 v čase hospitalizácie [31]. To naznačuje, že hoci horúčka je najbežnejším príznakom u pacientov s COVID-19, absencia horúčky v čase počítačného skríningu nevyklučuje COVID-19. Chen et al hlásili stredné trvanie horúčky u pacientov s COVID-19 – 10 dní (95% CI 8–11 dní). Ústup horúčky sa zhodoval s negativitou vzorky z horných dýchacích ciest vyšetrenou pomocou polymerázovej reťazovej reakcie – 11 dní (95% CI 10–12 dní), rádiologickým a klinickým zotavením. U tých, ktorí absolvovali intenzívnu starostlivosť na JIS bolo pravdepodobnejšie, že horúčka bude trvať dlhšie vs. u pacientov s COVID-19, ktorí nevyžadovali starostlivosť na JIS (31 vs. 9 dní po objavení sa symptómov;  $p < 0,0001$ ) [32]. Medián trvania horúčky u pacientov so SARS-CoV-1 bol porovnateľný s trvaním horúčky v štúdiu s COVID-19 ( $11,4 \pm 6,8$  dní) [33], dvojfázový profil horúčky charakterizovaný recidívou horúčky v 2. týždni bol zaznamenaný iba pri pneumónii SARS-CoV-1, na rozdiel od COVID-19 [32,34]. Trvanie horúčky zaznamenané u blízkovýchodného respiračného syndrómu (Middle-East respiratory syndrome – MERS) a iných koronavírusov bolo kratšie, pri MERS bola stredná doba trvania 8 dní (rozpätie 0–54 dní) [35,36].

Je známe, že netopiere majú veľkú nálož koronavírusov a aj pôvod COVID-19 je pravdepodobný v tejto skupine cicavcov [37]. Počas letu netopiere zvyšujú 15–16-násobne rýchlosť metabolizmu, čo sprevádza vysoké zvýšenie telesnej teploty. Denné vysoké teploty v prostredí metabolických procesov dosiahnutých počas letu aktivujú imunitu a sú pravdepodobným mechanizmom, prostredníctvom ktorého môžu netopiere prenášať patogénne vírusy [38]. Účinok horúčky alebo teploty okolia bol dote-

raz študovaný aj na iných vírusoch. Na experimentálnych cicavčích modeloch sa ukázalo, že vyššia teplota okolia zvyšuje odolnosť proti vírusu herpes simplex [39], poliovírusu [40], vírusu coxsackie B [41], vírusu besnoty [42] a vírusu chrípky [43]. Závety populačnej štúdie odhalili, že použitie antipyretických liekov na potlačenie horúčky zvyšuje počet prípadov úmrtí na chrípku [44]. V randomizovanej kontrolovanej štúdiu na 56 dobrovoľníkoch infikovaných rinovírusom bolo užívanie aspirínu a acetaminofénu spojené so zvýšením nazálnych symptómov a znížením odpovede neutralizujúcich protilátok [45]. V ďalšom randomizovanom klinickom skúšaní na 72 deťoch bolo užívanie acetaminofénu spojené s dlhším trvaním krúst pri infekcii ovčimi kiahňami [46]. Úloha horúčky pri COVID-19 sa vo veľkých štúdiách zatiaľ nezistovala. V prehľade literatúry iba dve štúdie súviseli s teplotou okolia alebo horúčkou a výsledkami pacientov s COVID-19. V neregistrovanej observačnej štúdiu korelovala vysoká teplota okolia so zníženou úmrtnosťou u pacientov s COVID-19 v provinciách Wuhan a Hubei (Čína), v štúdiu však neboli k dispozícii žiadne údaje o teplote pacientov, čo obmedzuje vyvodenie akýchkoľvek záverov [47]. Pravidelná vysoká horúčka v COVID-19 sa považuje za indikátor závažnej infekcie. V štúdiu s 201 pacientmi vo Wu-chane bola vysoká horúčka ( $> 39$  °C) spojená s vyššou pravdepodobnosťou syndrómu akútnej respiračnej tiesne (pomer rizík (hazard ratio – HR) 1,77; 95% CI 1,11–2,84) ale nižším rizikom úmrtia (HR 0,41; 95% CI 0,21–0,82). Predbežné výsledky môžu poukazovať na asociáciu zlepšenej prognózy z hľadiska úmrtnosti u ťažkých pacientov s COVID-19 horúčkou. Štúdia nebola zameraná na identifikáciu dopadu horúčky alebo antipyretík u pacientov s COVID-19, poskytuje však pohľad na možný dopad horúčky na prognózu COVID-19 [48].

### Horúčka a rakovina

Je všeobecne známe, že onkologické ochorenie, diagnostikované alebo nedialgnotikované, môže spôsobovať horúčky. Febrilita spôsobená malignitou predstavuje v niektorých sériách až 25 %

prípadov febrilit neznámeho pôvodu. Napríklad lymfómy sú najbežnejšou onkologickou etiológiou horúčky neznámeho pôvodu. Patofyziológia horúčky vyvolanej nádorom môže byť spôsobená viacerými mechanizmami. Horúčka môže sprevádzať aj maligne ochorenia, pri ktorých dochádza k uvoľňovaniu cytokínov z nádorových buniek alebo infiltrujúcich mononukleárných buniek (napr. faktor nekrozy nádoru a interleukín-1), nekrozu nádorového tkaniva alebo upchatie vývodov vedúce k proximálnej infekcii (cholangiokarcinóm spôsobujúci obštrukciu žlčových ciest a následnú hnisavú cholangitídu) [49]. Medzi ďalšie príčiny horúčky u pacientov s rakovinou patrí horúčka spôsobená liekmi ako sú antibiotiká, protinádorové chemoterapeutiká, trombotickou trombocytopenickou purpurou, ktorá môže byť následkom chemoterapie alebo samotného nádoru a hlbokou venóznou trombózou (Trousseauov syndróm) [50]. Existujú špecifické druhy onkologických ochorení, ktoré vyvolávajú horúčku. Neoplastická horúčka je klasicky spojená s Hodgkinovým lymfómom, ale môže sa vyskytnúť aj na pozadí non-Hodgkinovho lymfómu, leukémie a mnohých solídnych nádorov. Solídne nádory, ktoré vedú k nádorovej horúčke, zahŕňajú napr. karcinóm z obličkových buniek (tvorbou interleukínu-6), hepatocelulárny karcinóm, karcinóm pankreasu, bronchogénny karcinóm a nádory mozgu. Unikátnym benígnym nádorom, ktorý sa môže prejaviť horúčkou, je predsieňový myxóm, nádor známy pre uvoľňovanie cytokínov, ktoré spôsobujú klinické príznaky. Preto sa odporúča vylúčiť onkologické ochorenie každého typu u pacienta s dlhotrvajúcou horúčkou bez známok infekčného ochorenia. U väčšiny pacientov sa neobjaví žiadna zvláštna horúčka, ktorá je patognomická pre onkologické ochorenie. Výrazné nočné potenie je tiež často prejavom malignity a ak je pretrvávajúce, malo by viesť ku supponovaniu neoplastického ochorenia. Náhla horúčka so stuhnutím a zimnicou sa týka bakterémie, spôsobenej zástavou odtoku telesných tekutín alebo febrilnej neutropénie. Horúčka bez súčasného zvýšenia pulzu (disociácia teploty a pulzu alebo



Fagetov príznak) môže znamenať horúčku pri užívaní betablokátorov alebo pri infekcii intracelulárnymi organizmami. Popoludňajšia horúčka môže byť spojená s intraabdominálnym abscesom. Horúčka typu Pel-Epstein je prototyp horúčky spojenej s Hodgkinovým lymfómom a pozostáva z niekoľkodňovej horúčky s afebrilnými epizódami podobného trvania, zvyčajne 7–14 dní [51]. Nie každá horúčka u pacienta s rakovinou (alebo s iným ochorením) je spôsobená základným ochorením alebo infekčným procesom. Chemoterapeutiká a biologické lieky, ktoré sa môžu podieľať na spôsobení horúčky, zahŕňajú azatioprin, hydroxyureu, interleukín-2, rituximab, interferón a ďalšie. Horúčka sa pripisuje mnohým chemoterapeutickým liekom ako neobvyklý alebo zriedkavý vedľajší nežiaduci efekt. Neutropenická horúčka je pomerne častou komplikáciou pacientov liečených myelosupresívnymi preparátmi. Pacient s onkologickým ochorením môže byť tiež vystavený nozokomiálnym baktériám, ktoré môžu spôsobiť infekciu a horúčku. Transfúzia krvných produktov môže vyvolať horúčku prostredníctvom imunitných mechanizmov, antigénov alebo dokonca bakteriálnej kontaminácie (najmä pri transfúziách krvných doštičiek). Pozoruhodnou situáciou u onkologického pacienta je trombotická mikroangiopatia, ktorá môže komplikovať podávanie mitomycínu-C alebo gemcitabínu [52].

### COVID-19 a rakovina

COVID19 and Cancer Consortium (CCC19) realizovalo kohortovú štúdiu „Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer“ generovanú pandémiou SARS-CoV-2. Prostredníctvom sociálnych médií a iných komunikačných sietí sa zmobilizovalo > 100 inštitúcií s cieľom zberu a vyhodnocovania údajov týkajúcich sa výsledkov COVID-19 u pacientov s rakovinou. V prvej analýze databázy sa CCC19 zameriavalo na dôležité prognostické faktory COVID-19 a informácie o rozsahu, klinickom manažmente a výsledkoch pacientov s rakovinou s diagnózou COVID-19. Z počiatočnej analýzy vyplynulo niekoľko dôležitých hypotéz. Po prvé, zdá sa, že pacienti s rakovinou sú vystavení zvýšenému riziku úmrtnosti

a závažného priebehu ochorenia spôsobeného infekciou SARS-CoV-2 bez ohľadu na to, či majú aktívne onkologické ochorenie alebo sú liečení antineoplastickou terapiou. Väčšina pacientov skúmaného súboru mala vysokú celkovú mieru komplikácií. Údaje o skupine podobnej veľkosti z Číny u neselektovanej populácie pacientov uvádzali mortalitu 1,4 % (oproti súboru CCC19, kde bola 13 %) [53]. Dve publikácie z jednotlivých inštitúcií z regiónu New York City referujú konkrétne o výsledkoch u pacientov s rakovinou [54]. Analýza súboru 334 pacientov s rakovinou z Mount Sinai Health System uvádza 11% mieru úmrtia a 11% mieru potreby intubácie [55]. Sériu 218 pacientov s rakovinou zo siete Montefiore Health mala úmrtnosť 28 %. Podľa autorov štúdie sa zdá, že určité podskupiny pacientov s onkologickým ochorením majú zvýšené riziko nepriaznivého priebehu ochorenia. Okrem známych rizikových faktorov veku a pohlavia vo všeobecnej populácii COVID-19 sa ukazuje, že výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  a aktívne onkologické ochorenie súvisia so zvýšeným rizikom horších výsledkov z COVID-19 u pacientov s rakovinou [56–58]. Aj keď je známe, že stredný alebo zlý výkonnostný stav ECOG má vplyv na celkové výsledky, výkonnostný stav ECOG = 2 sa nie vždy považuje za kontraindikáciu intenzívnej terapie aktívneho onkologického ochorenia [59,60]. Výstupy zo štúdie zdôrazňujú aditívny negatívny účinok COVID-19 v tejto rizikovej populácii. Z analýzy štúdie vyplýva, že aktívna rakovina môže byť rizikovým faktorom spojeným s horšími výsledkami COVID-19, najmä u pacientov s progredujúcim ochorením. V kohorte CCC19 zomierali pacienti s progredujúcim onkologickým ochorením numericky vyššou mierou bez prijatia na JIS ako tí, ktorí boli prijatí na JIS a u pacientov v remisii bol pozorovaný opačný priebeh. Podobne ako u pacientov so stredne zhoršeným alebo zlým výkonnostným stavom ECOG je potrebná intenzívna komunikácia s pacientom a jeho najbližšími o rizikách a výhodách pokračovania v agresívnej protinádorovej liečbe. Naopak, absencia spojenia medzi 30-dennou úmrtnosťou na všetky

príčiny a nedávnym chirurgickým zákrokom, nedávnou necytotoxickou liečbou alebo nedávnou štandardnou cytotoxickou systémovou liečbou naznačuje, že chirurgická terapia, adjuvantná chemoterapia a udržiavacia chemoterapia môžu počas liečby SARS-CoV-2 pokračovať, ale s mimoriadnou opatrnosťou, aj keď toto zistenie by sa nemalo interpretovať ako odporúčanie, konštatujú autori kohortovej štúdie. Bývalé fajčenie bolo tiež spojené so zvýšenou úmrtnosťou v základnej analýze, z dôvodu malého počtu udalostí v študijnej populácii však nemožno vyvodit' nijaké závery o súčasnom fajčení. Ľudské a zvieracie modely naznačujú, že alveolárne epitelálne bunky v pľúcach fajčiarov môžu mať zvýšenú expresiu angiotenzín konvertujúceho enzýmu 2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2), čo by mohlo zvyšovať vylučovanie hlienu [61]. Aj keď potenciálna systémová dysregulácia ACE2 ešte nie je úplne objasnená, down-regulácia spôsobená vírusovou väzbou SARS-CoV-2 na tento receptor by mohla viesť k zvýšeniu angiotenzínu II, čo môže spôsobiť akútne poškodenie pľúc a ďalšie systémové účinky [62]. SARS-CoV-2 je podobný iným koronavírusom vrátane vírusu ťažkého akútneho respiračného syndrómu (severe acute respiratory syndrome) – SARS-CoV, ktorý viedol k prepuknutiu SARS v roku 2003 [63]. Zdá sa, že vstup obidvoch týchto vírusov do buniek závisí od väzby proteínov na receptory ACE2 v hostiteľských bunkách, čo si vyžaduje ďalší proteolytický krok, ktorý umožňuje fúziu vírusových a bunkových membrán. Tento proteolytický krok závisí od transmembránovej serínovej proteázy 2 (TMPRSS2) [64]. Expresia TMPRSS2 je regulovaná androgénnym receptorom v prostate [65,66]. Existuje teda hypotéza, že androgény tiež regulujú expresiu TMPRSS2 v pľúcnom tkanive, čo potenciálne môže vysvetľovať zvýšenú úmrtnosť u mužov [67]. Záverom autori konštatujú, že štúdia pacientov s rakovinou a COVID-19 zdôrazňuje urgentnú potrebu ďalších údajov na lepšie pochopenie účinku SARS-CoV-2 na liečebné výsledky pacientov s rakovinou a upozorňuje na potrebu dlhodobiejšieho sledovania väčších súborov pacientov.

### Odkaz našim kolegom

Čo sa týka závažnosti priebehu ochorenia COVID-19 u onkologických pacientov, bola nájdená asociácia medzi ťažším priebehom a typom nádoru ako aj štádiom nádorového ochorenia. Najvyššie riziko ťažkého priebehu bolo pozorované u pacientov s hematologickými malignitami, zhubnými nádormi pľúc a prsníka, títo pacienti sú viac ohrození oproti pacientom s inými malignitami. Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu kategorizuje pacientov ako rizikových nasledovne: 1. pacienti dostávajúci protinádorovú liečbu alebo ak im bola podaná v posledných 3 mesiacoch; 2. pacienti liečení extenzívnou rádioterapiou; 3. pacienti po transplantácii kostnej drene alebo kmeňových buniek posledných 6 mesiacov, na imunosupresívnej liečbe; 4. pacienti s hematologickými malignitami, ktoré poškadzujú imunitný systém, aj napriek tomu že im nebola podaná liečba. Medzi špecifické skupiny so zvýšeným rizikom patria onkologickí pacienti s: 1. leukocytopeniou/neutropéniou; 2. nízkymi hladinami imunoglobulínov; 3. pacienti na dlhodobej imunosupresívnej liečbe [68].

Marina Garassino, šéfkárka Medical Thoracic Oncology Unit, Istituto Nazionale dei Tumori v Milane, v rozhovore pre Medscape odporúča na základe talianskych skúseností z klinickej praxe americkým onkológom (a nielen americkým klinickým onkológom – pozn. autorov) nasledovné: „Ak nie ste pripravení hospitalizovať 15 % prípadov na JIS, môžete mať veľké problémy. Existuje niekoľko rôznych typov priebehu COVID-19. Väčšina prípadov je bez príznakov. Potom sú pacienti s miernymi príznakmi podobnými chrípke – nízka horúčka, kašeľ, rinitída, konjunktivitída. A potom je ďalšia kategória asi 15 % prípadov, ktoré si vyžadujú intenzívnu starostlivosť. Tu, v prípade nedostatku intenzivistických lôžok, niekedy musíte čeliť rozhodnutiu, ktorí pacienti môžu ísť na jednotku intenzívnej starostlivosti a ktorí nie. Najčastejšie je intenzívna starostlivosť potrebná u pacientov, ktorí majú ťažkú pneumonitídu. Medzi ďalšie symptómy patrí hnačka, vysoké horúčky, konjunktivitída a v niektorých prípadoch sa vyskytuje aj ageúzia, dysgeúzia alebo anosmia. Môže byť

prítomný aj zápal stredného ucha. Pacienti môžu mať paralelne aj viac príznakov. Títo pacienti môžu začať s miernymi príznakmi, ale už v krátkom čase môžu potrebovať intenzívnu starostlivosť. Nevyhnutný je teda dostatok lôžok pre intenzívnu starostlivosť. Pri protinádorovej terapii je potrebné zohľadniť riziko infekcie COVID-19 v rovnováhe od očakávaných prínosov a rizík liečby, ktorá môže mať diskutabilný alebo len okrajový prínos (za štandardných podmienok je bežne poskytovaná). Najmä u starších pacientov môže byť potenciálne poškodenie protinádorovou terapiou spôsobujúce imunosupresiu väčšie ako jej predpokladaný prínos. Z prvých údajov v Taliansku vieme, že 20 % pacientov, ktorí zomreli, boli pacienti s onkologickým ochorením“ [69]. Naproti tomu Brar et al na základe analýzy 585 pacientov z oblasti New Yorku (z toho 117 s onkologickým ochorením) však konštatujú, že pacienti s COVID-19 a rakovinou majú podobné výsledky v porovnaní so zhodnými pacientmi bez onkologického ochorenia. Podľa autorov zistenie naznačuje, že samotná diagnóza aktívnej rakoviny a nedávna protinádorová liečba nepredpovedajú horšie výsledky COVID-19 a preto je potrebné starostlivo zvážiť niektoré odporúčania na obmedzenie liečby zameranej na rakovinu [70].

### Odporúčanie našim pacientom

Tento rok má vakcinácia proti chrípke ešte väčší význam ako kedykoľvek pred tým a to kvôli prebiehajúcej pandémie COVID-19. Očkovanie je obzvlášť dôležité pre ľudí s onkologickým ochorením, pretože títo môžu byť vystavení vyššiemu riziku závažnejších foriem chrípky a COVID-19 preto by jednoznačne očkovanie našich pacientov mali odporúčať našim pacientom.

Do doby, kým nebudú vakcíny proti COVID-19 široko dostupné, najefektívnejším spôsobom, ako sa zabrániť infekcii je vyhnúť sa expozícií vírusu, ktorý ho spôsobuje. A to čo najviac obmedziť interakcie s inými ľuďmi. Najmä našim onkologickým pacientom by sme mali odporúčať nasledujúce kroky, ktoré majú pomôcť populácii s vysokým rizikom rozvoja ťažšej formy COVID-19 zostať zdraví:

Nedotýkajte sa očí, nosa a úst. Umývajte si často ruky mydlom a vodou najmenej 20 sekúnd, najmä po odchode na toaletu a z nej; pred jedlom, po smrkanií, kašľaní alebo kýchaní a pred a po kontakte s ostatnými. Zostaňte čo najviac doma. Čistite a dezinfikujte často dotknuté povrchy vrátane kľučiek dverí, spínačov svetiel, klávesníc, pracovných dosiek, telefónov, kľučiek, batérií, umývadiel a toaliet. Ak musíte osobne komunikovať, zostaňte najmenej 2 m od ostatných ľudí. Vyhybajte sa preplneným miestam. Noste masku, pri jej skladaní dávajte pozor, aby ste sa nedotkli očí, nosa alebo úst a umyte si ruky čo najskôr po dotyku masky alebo po jej odstránení.

### Literatúra

- Huang KJ, Su LJ, Theron M et al. An interferon- $\gamma$ -related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005; 75(2): 185–194. doi: 10.1002/jmv.20255
- Wang Z, Yang B, Li Q et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019, Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 769–777. doi: 10.1093/cid/ciaa272.
- Deng Y, Liu W, Fang YY et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019, Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J* 2020; 133(11): 1261–1267. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448–454. doi: 10.1056/NEJM199902113400607.
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1805–1812. doi: 10.1172/JCI18921.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA* 2020; 323(13): 1239. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Roxby AC, Greninger AL, Hatfield KM et al. Outbreak investigation of COVID-19 among residents and staff of an independent and assisted living community for older adults in Seattle, Washington. *JAMA Intern Med* 2020; 180(8): 1101–1105. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2233.
- Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48(9): e799–e804. doi: 10.1097/CCM.0000000000004457.
- Tang N, Li D, Wang X et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(4): 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Zhang L, Yan X, Fan Q et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(6): 1324–1329. doi: 10.1111/jth.14859.
- Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis* 2020; 95: 304–307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061.
- Chen W, Zheng KI, Liu S et al. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Ann Clin*

- Microbiol Antimicrob 2020; 19(1): 18. doi: 10.1186/s12941-020-00362-2.
14. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17(6): 1019–1025. doi: 10.1016/s0736-4679(99)00135-3.
  15. Bolayirli M, Turna H, Orhanoglu T et al. C-reactive protein as an acute phase protein in cancer patients. *Med Oncol* 2007; 24(3): 338–344. doi: 10.1007/s12032-007-0012-1.
  16. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48(4): 155–170. doi: 10.3109/10408363.2011.599831.
  17. Yitang S, Jingqi Z, Kaixiong Y. White blood cells and severe COVID-19: a Mendelian randomization study. *J Pers Med* 2021; 11(3): 195. doi: 10.3390/jpm11030195.
  18. Shoenfeld Y, Tal A, Berliner S et al. Leukocytosis in non-hematological malignancies—a possible tumor-associated marker. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986; 111(1): 54–58. doi: 10.1007/BF00402777.
  19. Fraissé M, Logre E, Pajot O et al. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care* 2020; 24(1): 275. doi: 10.1186/s13054-020-03025-y.
  20. Kreuziger LB, Lee AY, Garcia D et al. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. [online]. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
  21. Iba T, Nisio MD, Levy JH et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017; 7: e017046. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
  22. Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(5): 1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810.
  23. Boccardi V, Ruggiero C, Mecocci P. COVID-19: a geriatric emergency. *Geriatrics (Basel)* 2020; 5(2): 24. doi: 10.1111/jth.14810.
  24. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 23(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
  25. International Society on Thrombosis and Haemostasis Guidelines. [online]. Available from: <https://www.isth.org/page/GuidanceDocuments>.
  26. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013; 11(2): 223–233. doi: 10.1111/jth.12075.
  27. Preston T, Slater C, McMillan DC et al. Fibrinogen synthesis is elevated in fasting cancer patients with an acute phase response. *J Nutr* 1998; 128(8): 1355–1360. doi: 10.1093/jn/128.8.1355.
  28. Sporn JR, Rickles FR. Coagulation abnormalities in cancer patients: clinical relevance. *Chest* 1994; 105(6): 1639. doi: 10.1378/chest.105.6.1639.
  29. Ryan M, Levy MM. Clinical review: fever in intensive care unit patients. *Crit Care* 2003; 7(3): 221. doi: 10.1186/cc1879.
  30. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(6): 335–349. doi: 10.1038/nri3843.
  31. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
  32. Chen J, Qi T, Liu L et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect* 2020; 80(5): e1–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.004.
  33. Zhong N, Zheng B, Li Y et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003; 362(9393): 1353–1358. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2.
  34. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361(9371): 1767–1772. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
  35. Choi WS, Kang C-I, Kim Y et al. Korean society of infectious D. Clinical presentation and outcomes of middle east respiratory syndrome in the Republic of Korea. *Infect Chemother* 2016; 48(2): 118–126. doi: 10.3947/ic.2016.48.2.118.
  36. Lau SKP, Woo PC, Yip CC et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 2006; 44(6): 2063–2071. doi: 10.1128/JCM.02614-05.
  37. Lai CC, Shih TP, Ko WC et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(3): 105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
  38. O'Shea TJ, Cryan PM, Cunningham AA et al. Bat flight and zoonotic viruses. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(5): 741–745. doi: 10.3201/eid2005.130539.
  39. Schmidt J, Rasmussen JA. The influence of environmental temperature on the course of experimental herpes simplex infection. *J Infect Dis* 1960; 107: 356–360. doi: 10.1093/infdis/107.3.356.
  40. Lwoff A. Factors influencing the evolution of viral diseases at the cellular level and in the organism. *Bacteriol Rev* 1959; 23(3): 109–124.
  41. Walker DL, Boring WD. Factors influencing host-virus interactions: III. Further studies on the alteration of coxsackie virus infection in adult mice by environmental temperature. *J Immunol* 1958; 80(1): 39–44.
  42. Bell J, Moore G. Effects of high ambient temperature on various stages of rabies virus infection in mice. *Infect Immun* 1974; 10(3): 510–515. doi: 10.1128/IAI.10.3.510-515.1974.
  43. Toms GL, Davies JA, Woodward CG et al. The relation of pyrexia and nasal inflammatory response to virus levels in nasal washings of ferrets infected with influenza viruses of differing virulence. *Br J Exp Pathol* 1977; 58(4): 444–458.
  44. Earn DJ, Andrews PW, Bolker BM. Population-level effects of suppressing fever. *Proc Biol Sci* 2014; 281(1778): 20132570. doi: 10.1098/rspb.2013.2570.
  45. Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 1990; 162(6): 1277–1282. doi: 10.1093/infdis/162.6.1277.
  46. Doran TF, Angelis CD, Baumgardner RA et al. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989; 114(6): 1045–1048. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80461-5.
  47. Cai Y, Huang T, Liu X et al. The effects of "Fangcang, Huoshenshan, and Leishenshan" makeshift hospitals and temperature on the mortality of COVID-19. *Peer J* 2020; 8: e9578. doi: 10.7717/peerj.9578.
  48. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
  49. Johnson M. Neoplastic fever. *Palliat Med* 1996; 10(3): 217–224. doi: 10.1177/026921639601000306.
  50. Ogawara D, Fukuda M, Ueno S et al. Drug fever after cancer chemotherapy is most commonly observed on posttreatment days 3 and 4. *Support Care Cancer* 2016; 24(2): 615–619. doi: 10.1007/s00520-015-2820-8.
  51. Schattner A, Keshet N. Pel–Ebstein cyclic fever: not just lymphoma. *Am J Med* 2010; 123(7): e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.030.
  52. Marinella MA. Fever in patients with cancer, infectious disease and antimicrobial agents. [online]. Available from: <http://www.antimicrobe.org/e13.asp>.
  53. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. [online]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>.
  54. Miyashita H, Mikami T, Chopra N et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol* 2020; 31(8): 1088–1089. doi: 10.1016/jannonc.2020.04.006.
  55. Mehta V, Goel S, Kabarriti R et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov* 2020; 10(7): 935–941. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
  56. COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. [online]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm>.
  57. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
  58. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323(20): 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
  59. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2849–2853. doi: 10.1200/JCO.2012.48.1911.
  60. Macarulla T, Pazo-Cid R, Guillén-Ponce C et al. Phase I/II trial to evaluate the efficacy and safety of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in combination with gemcitabine in patients with pancreatic cancer and an ECOG performance status of 2. *J Clin Oncol* 2019; 37(3): 230–238. doi: 10.1200/JCO.18.00089.
  61. Smith JC, Sheltzer JM. Cigarette smoke triggers the expansion of a subpopulation of respiratory epithelial cells that express the SARS-CoV-2 receptor ACE2. [online]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.013672v1>.
  62. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382(17): 1653–1659. doi: 10.1056/NEJMs2005760.
  63. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(20): 1953–1966. doi: 10.1056/NEJMoa030781.
  64. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
  65. Lin B, Ferguson C, White JT et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res* 1999; 59(17): 4180–4184.
  66. Afar DE, Vivanco I, Hubert RS et al. Catalytic cleavage of the androgen-regulated TMPRSS2 protease results in its secretion by prostate and prostate cancer epithelia. *Cancer Res* 2001; 61(4): 1686–1692.
  67. Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, et al. TMPRSS2 and COVID-19: serendipity or opportunity for intervention? *Cancer Discov* 2020 [in press]. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0451.
  68. COVID-19 and cancer. [online]. Available from: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer>.
  69. West HJ. Italian oncologist offers cautionary advice on COVID-19 for US Centers; I can tell you that it's really frightening. [online]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/927213>.
  70. Bar G, Pinheiro LC, Schuster M et al. COVID-19 severity and outcomes in patients with cancer: a matched cohort study. *J Clin Oncol* 2020; 38(33): 3914–3924. doi: 10.1200/JCO.20.01580.

# Genetic and epigenetic bases of prostate tumor cell radioresistance

## Genetické a epigenetické základy radiorezistence nádorových buněk prostaty

Kutilin D.

National Medical Research Oncology Center, Rostov-on-Don, Russian Federation

### Summary

**Background:** Radiation therapy plays a leading role in the treatment of prostate cancer, but the emergence of radioresistant forms of this disease dictates the need for a personalized approach based on the data from genetic and epigenetic markers. Such markers include the copy number variation as well as gene and microRNA expression. **Purpose:** The aim of the study was to validate the list of potential predictors of radioresistance of prostate tumor cells in a model experiment based on the determination of gene copy number variation, gene transcriptional activity and microRNA expression. **Material and methods:** The study used a PC-3 prostate cancer cell culture. The determination of the relative copy number variation and expression of 32 genes (*BRCA1, BRCA2, PTEN, CASP3, CASP8, BAX, BCL2, CASP9, P53, MDM2, AKT1, ATM, BRIP1, CDK1, CDKN1B, CCND1, CCND3, FGFR2, KU70, RAD50, RAP80, Rif1, RNF168, TopBP1, HIST, H2AX, EXO1, XRCC4, RBBP8, EP300, LIG4, C-FLIP*), as well as 15 microRNAs (let-7, miR15a/16, miR-17, miR-18a, miR-21, miR-24, miR-26b, miR-99a, miR-100, miR-101, miR-106a, miR-663a, miR-143, miR-145) was performed using the real-time quantitative polymerase chain reaction method. It was found that daily irradiation of PC-3 cells on a Novalis TX linear accelerator at doses of 6 and 7 Gy for 5 days leads to a significant decrease in the total number of cells and the number of viable cells. Nevertheless, after 5 days of irradiation, about 15% of the initial number of prostate tumor cells retained their viability, which is due to their special genetic and epigenetic characteristics: increased copy number and expression of genes *BRCA2, CDK1, CDKN1B, H2AX, RAD50, XRCC4, RBBP8* and *EP300* and reduced copy number and expression of *CCND3, TP53, and BCL2* genes, as well as differential expression of six microRNAs (hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-24-5p, hsa-miR-99a-5p, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-145-5p, hsa-let-7a-3p). **Conclusion:** This study enabled to identify genetic and epigenetic markers of prostate tumor cells resistance to radiation therapy.

### Key words

radiation therapy – prostate cancer – cell culture – copy number variation of genes – transcriptional activity of genes – micro-RNA – apoptosis – DNA repair

The study was performed as part of the state tasks „Search for molecular genetic predictors of radioresistant prostate cancer and development of personalized therapeutic approaches“.

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.



Denis Kutilin, PhD  
National Medical Research  
Oncology Center  
14 line str., 63  
Rostov-on-Don  
Rostov region  
344037, Russian Federation  
e-mail: k.denees@yandex.ru

Submitted/Obdrženo: 27. 8. 2020  
Accepted/Přijato: 22.10.2020

doi: 10.48095/ccko2021220



## Souhrn

**Východiska:** Radiační terapie hraje hlavní roli v léčbě karcinomu prostaty, ale výskyt radiorezistentních forem tohoto onemocnění diktuje potřebu personalizovaného přístupu založeného na údajích z genetických a epigenetických markerů. Takové markery zahrnují změnu počtu kopií, expresi genů a mikroRNA. **Cíl:** Cílem studie bylo ověřit seznam potenciálních prediktorů radiorezistence nádorových buněk prostaty v modelovém experimentu založeném na stanovení variací počtu genových kopií, genové transkripční aktivity a exprese mikroRNA. **Materiál a metody:** Ve studii byla použita buněčná kultura karcinomu prostaty PC-3. Stanovení relativního počtu kopií a exprese 32 genů (*BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *CASP3*, *CASP8*, *BAX*, *BCL2*, *CASP9*, *P53*, *MDM2*, *AKT1*, *ATM*, *BRIP1*, *CDK1*, *CDKN1B*, *CCND1*, *CCND3*, *FGFRAD250*, *RUAP80*, *Rif1*, *RNF168*, *TopBP1*, *HIST*, *H2AX*, *EXO1*, *XRCC4*, *RBBP8*, *EP300*, *LIG4*, *C-FLIP*) a 15 mikroRNA (*let-7*, *miR-7*, *miR15a/16*, *miR-17-92*, *miR-18a*, *miR-21*, *miR-24*, *miR-26b*, *miR-34s*, *miR-99a*, *miR-100*, *miR-101*, *miR-106*, *miR-663*) bylo provedeno pomocí metody kvantitativní polymerázové řetězové reakce v reálném čase. Bylo zjištěno, že denní ozáření buněk PC-3 na lineárním urychlovači Novalis TX při dávkách 6 a 7 Gy po dobu 5 dnů vede k významnému snížení celkového počtu buněk a počtu životaschopných buněk. Nicméně po 5 dnech ozáření si asi 15 % původního počtu nádorových buněk prostaty zachovalo svou životaschopnost, což je způsobeno jejich zvláštními genetickými a epigenetickými vlastnostmi: zvýšený počet kopií a exprese *BRCA2*, *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *RAD50*, *XRCC4*, *RBBP8* a *EP300* a snížený počet kopií a exprese genů *CCND3*, *TP53* a *BCL2*, jakož i diferenciální exprese šesti mikroRNA (*hsa-miR-18a-5p*, *hsa-miR-24-1-5p*, *hsa-miR-99a-5p*, *hsa-miR-100-5p*, *hsa-miR-145-5p3*, *hsa-let-7a-2-3p*). **Závěr:** Tato studie umožnila identifikovat genetické a epigenetické markery rezistence nádorových buněk prostaty na radiační terapii.

## Klíčová slova

radioterapie – karcinom prostaty – buněčná kultura – počet kopií genů – transkripční aktivita genů – mikro-RNA – apoptóza – oprava DNA

## Background

Prostate cancer ranks second in the structure of cancer incidence in men of all age groups. The increase in the incidence over the past 10 years is 143%, which is the highest rate among all oncological pathologies [1].

Radical prostatectomy and radiation therapy are the main therapeutic approaches for prostate cancer [2]. RT in the independent embodiment, and in combination with other methods, plays a leading role in the treatment of this pathology [3], but the appearance of radioresistant forms necessitates personalized approach based on the data of molecular genetic markers [1].

The reasons for radioresistance are being actively studied. One of them may be hyperactivation of DNA repair mechanisms in tumor cells [4]. It is known that the balance between the mechanisms of DNA damage and DNA repair determines the cells viability after exposure to ionizing radiation [5]. An equally important factor affecting the sensitivity to RT is hypoxia, taking into account the important role of oxygen in the reaction of reactive oxygen species formation induced by RT [6].

Despite the evolution of RT methods, and despite the fact that the main mechanisms of radioresistance formation are currently known, the oncologist is unable to determine predictors of RT sensitivity with a high level of reliability. Therefore, the problem of predicting ra-

dioreistance remains relevant. To solve it, model experiments on appropriate cell cultures are needed, the first stage of which is to assess the effect of RT on the tumor cells survival.

The second stage of such experiments involves molecular markers of radioresistance identification. Such markers include the copy number variation (CNV), a type of genetic polymorphism that can result in a decrease or increase in the copy number of a particular gene, and, as a consequence, decreased or increased expression of a gene product – a protein or non-coding RNA (including microRNA) [7]. Accordingly, the expression indices of these genes and microRNAs also have a certain potential as markers.

A meta-analysis carried out on the basis of data published in the years 2000–2020, summarizing the experience of radiation therapy for patients with localized prostate cancer and data on gene copy numbers, gene expression and micro-RNA, allowed us to form a list of potential molecular markers, consisting of 32 genetic loci – components of signaling cascades involved in DNA repair, cell cycle regulation and apoptosis – as well as a list of 15 microRNAs [8].

Therefore, the study aim was to validate the list of potential predictors of prostate tumor cells radioresistance in a model experiment based on the determination of genes copy number, genes transcriptional activity and microRNA expression.

## Materials and methods

The study used a human prostate cancer cells culture – PC-3. Cells genotyping was carried out using the CoDIS Sprint kit (Gordiz, Russia), the compliance with the standard genotype and absence of contamination of the given cell line was checked (comparison with the ATCC database) [9]. Cultivation was carried out in sterile flat-bottomed flasks in RPMI-1640 medium with 10% fetal bovine serum and 50 µg/mL gentamicin concentration under conditions of 5% CO<sub>2</sub> and 95% humidity at 37 °C [10].

For the model experiment, doses of 6 and 7 Gy were used (irradiation was performed 5 times every 24 hours on a Novalis TX linear accelerator). The cells were counted in a Goryaev chamber (0.4% trypan blue solution). On the 5<sup>th</sup> day of irradiation, PC-3 cells were removed from the substrate with trypsin/versene solution. The estimation of the number of cells in different stages of apoptosis was carried out on a FACS-Cantoll flow cytometer (BD, USA) using the Annexin V-FITC Apoptosis Detection Kit (BD Pharmingen, USA) [10].

## Nucleic acids isolation

The cell mass (PC-3 cell culture) was washed from the medium with Dulbecco's phosphate buffered saline (Biolot, Russia), divided into two tubes, and precipitated by centrifugation. A total of 900 µL of QIAzol reagent (QIAGEN) was added to the pellets of tube 1. Further

isolation and purification of total RNA fraction was performed using the RNeasy Plus Universal Kits (QIAGEN) according to the manufacturer's protocol. If necessary, prepared RNA samples were treated with DNase I to eliminate genomic DNA traces according to enzyme manufacturer's protocol. RNazine was added to prepared total RNA to solution final concentration of 1 U/ $\mu$ L. For long-term storage, the RNA samples were precipitated with 80% ethanol, transferred into Eppendorf tubes, placed in cryoboxes and stored in a low-temperature vertical freezer MDF-U500VX (temperature mode  $-80^{\circ}\text{C}$ ).

The obtained RNA quality was checked by electrophoretic method in agarose gel according to the ratio of the intensity of 28S and 18S rRNA bands luminescence (Fig. 1)

#### Assessment of gene copy number

DNA extraction was carried out from the sediment in tube 2 using the phenol-chloroform method according to the protocol described by Kit O.I. and coauthors [11]. To determine the relative copy number of genes using the NCBI GenBank database, we developed sequences of 32 pairs of synthetic oligonucleotides (*AKT*, *ATM*, *BRIP*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK1*, *CDKN1B*, *CCND1*, *CCND3*, *EXO1*, *FGFR2*, *HIST1*, *H2AX*, *KU70*, *PTEN*, *RAD50*, *RAP80*, *RIF1*, *RNF168*, *TOPB1*, *TP53*, *XRCC4*, *BAX*, *CASP8*, *CASP3*, *CASP9*, *MDM2*, *BCL2*, *RBBP8*, *EP300*, *LIG4*, *C-FLIP*) and 3 pairs for reference loci (*ACTB*, *B2M*, *GAPDH*) (Tab. 1). Determination of the relative copy number of genetic loci was performed using the real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) method.

RT-qPCR amplification was performed using the CFX96 thermal cycler (Bio-Rad, USA). A reaction mix containing 1 $\times$  PCR buffer, 0.2 mM dNTP mix, 1.5–2.0 mM  $\text{MgCl}_2$ , 400 nM primers, 0.1 U/ $\mu$ L Taq polymerase (Synthol) and 10 ng DNA was used for amplification. EvaGreen<sup>®</sup> Dye (Biotium, USA) was used as an intercalating dye. The amplification of each sample was carried out in triplicate. The averaged data for each genetic locus were normalized according to the averaged index of reference genes to obtain the  $\Delta\text{Ct}$ -value.

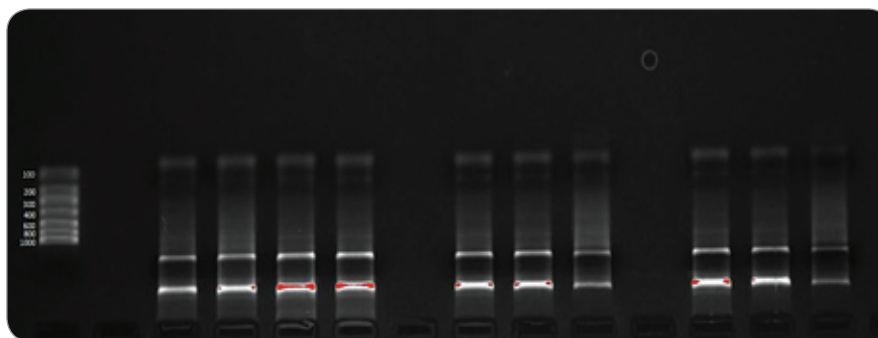


Fig. 1. Electropherogram of RNA isolated from PC-3 cell mass. The system of gel documentation Gel Doc XR PLUS (BioRad, USA) was used for visualization.

The relative copy number (rC) was calculated by the formula [12]:

$$rC = rC_{ir}/rC_c = \frac{E^{-\Delta\text{Ct}(\text{irradiated cells})}}{E^{-\Delta\text{Ct}(\text{intact cells (control)})}}$$

where E is the amplification efficiency calculated by the formula  $E = 10^{-1/k}$  where k is the coefficient from the equation of the straight line  $C(T) = k \times \log P_0 + b$ , obtained by linear approximation of the experimental data ( $E_{av} = 1.914$ ), and  $\Delta\text{Ct} = \text{geometric mean of Ct (test gene)} - \text{geometric mean of Ct (reference gene)}$  [12].

A reaction mixture containing 5  $\mu$ M random primers, 1 $\times$  RT buffer, 0.5 mM dNTP mix, 0.5 U/ $\mu$ L RNase Inhibitor (Thermo scientific), 5 U/ $\mu$ L Reverse-Transcriptase MMLV (Syntol) was prepared for cDNA production. The resulting mix was gently mixed, incubated in a thermostat at  $44^{\circ}\text{C}$  for 1 hour, then reverse transcriptase was inactivated for 10 minutes at  $92^{\circ}\text{C}$ . The resulting preparations were subjected to concentration measurement and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until RT-qPCR.

RT-qPCR was used to determine the relative expression values of 32 genetic loci (*BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *CASP3*, *CASP8*, *BAX*, *BCL2*, *CASP9*, *P53*, *MDM2*, *AKT1*, *ATM*, *BRIP1*, *CDK1*, *CDKN1B*, *CCND1*, *CCND3*, *FGFR2*, *KU70*, *RAD50*, *RAP80*, *Rif1*, *RNF168*, *TopBP1*, *HIST*, *H2AX*, *EXO1*, *XRCC4*, *RBBP8*, *EP300*, *LIG4*, *C-FLIP*). After a series of preliminary experiments, *GAPDH*, *ACTB* and *B2M* were used as reference genes. Expression stability for reference genes selection was assessed using the geNorm program [13]. The design of specific oligonucleotide primers was carried out

using the reference sequences of the NCBI GenBank and the Primer-BLAST program. The primer sequence is shown in Tab. 2.

Each locus was positioned in three technical repetitions (as well as for CNV determination). The reaction mix containing 1 $\times$  PCR buffer, 0.2 mM dNTP mix, 2.0 mM  $\text{MgCl}_2$ , 500 nM primers, 0.05 U/ $\mu$ L Taq polymerase (Synthol) and 10 ng DNA was used for amplification. The resulting mixture was incubated at RT-thermocycler CFX 96 (Bio-Rad, USA) in accordance with temperature conditions: initial denaturation  $t = 95^{\circ}\text{C}$  for 240 s, 40 cycles:  $t = 95^{\circ}\text{C}$  for 10 s,  $t = 58^{\circ}\text{C}$  for 30 s,  $t = 72^{\circ}\text{C}$  for 30 s.

Relative expression (RE) was calculated using the formula  $RE = E^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ . The results were normalized for three reference genes *GAPDH*, *ACTB* and *B2M*, and the level of corresponding target genes expression in intact cell samples, sequentially according to the scheme below:

1. normalization by the geometric mean of the reference genes:  $\Delta\text{C} (t) = \text{gC} (t) \text{ target} - \text{gC} (t) \text{ reference}$ ;
2. calculation of the median  $\Delta\text{C} (t)$  for each gene for the control (intact cells) and experimental (irradiated) groups;
3. normalization for the control group and the final result (fold difference):  $E^{-\Delta\Delta\text{C}} (t) (\Delta\Delta\text{C} (t) = \Delta\text{C} (t) \text{ median of the experimental group} - \Delta\text{C} (t) \text{ median of the control group})$  [14]. E is the amplification efficiency calculated by the formula  $E = 10^{-1/k}$ , where k is the coefficient from the equation of the straight line  $C(T) = k \times \log P_0 + b$ , obtained by linear approximation of the experimental data ( $E_{av} = 1.94$ ).

**Tab. 1. Panel of primers for determining the copy number of genes.**

No.	Primer	Primer sequence	Primer	Primer sequence
1	AKT1_F	ATGGACAGGGAGAGCAAACG	AKT1_R	TGATGCACCAGCTGACAGG
2	ATM_F	GCAAAACCAAATGTATCAGCCTCA	ATM_R	GACCAAACACTGATTTCCTGCAT
3	BRIP1_F	GAAGAACTTGTCAGCCTGGGG	BRIP1_R	TCTTGTATTAGTTCTCGGGCTGTG
4	BRCA1_F	GTAGCCCTTGGTTTCCGTG	BRCA1_R	CCCTTCCCGGGACTCTACT
5	BRCA2_F	TGCATCCCTGTGTAAGTGCAT	BRCA2_R	ACGTACTGGGTTTTAGCAAGC
6	CDK1_F	CAGGGGATTGTGTTTTGTCACT	CDK1_R	ACCACTATTCCACTTGCTCAT
7	CDKN1B_F	TCGGGGTCTGTGCTTTTGG	CDKN1B_R	CTCCCGTTAGACACTCGCAC
8	CCND1_F	GGTGAACAAGCTCAAGTGGAAAC	CCND1_R	CCGGCCAGGGTCACTAA
9	CCND3_F	TTCCACGGTTGCTACATCGT	CCND3_R	ACACAGCAGCTCCATACTCG
10	EXO1_F	GTTACCCGTGTTCTGCGTTG	EXO1_R	GAACCCACCCATTAGCCTCC
11	FGFR2_F	CAAGGACCACTCTTCTGCGT	FGFR2_R	CTTGAATGGCAACGCTCCTC
12	HIST1H2_F	CGTGCTACTGCCAAGAAGA	HIST1H2_R	AGCCTTTGGTTCCTTTGGGAT
13	H2AX_F	AGGCTCCCAGGAGTACTAA	H2AX_R	CTGAAGCGGCTCAGCTCTTT
14	KU70_F	AAGATCATAAGCAGTGATCGAGA	KU70_R	TCCAGCTCCTGTAAGACGTA
15	PTEN_F	GTCCAGAGCCATTCCATCCT	PTEN_R	TGTCATGTCTGGGAGCCTGT
16	RAD50_F	TGGCTGGCAGGATCTTTTGG	RAD50_R	GCTTAACTGAGGCCGAAGCA
17	RAP80_F	CAGATGTACTGGCCACTCGG	RAP80_R	CAGTGCCTAGATGTGTCCCC
18	Rif1_F	GGCTGTTTCCATCGGTCCT	Rif1_R	TCCAAAGTCTCAACAGCGG
19	RNF168_F	TGAGGGGAGGAGAGGACTTG	RNF168_R	AGGCAAACAGGAATACCCCG
20	TopBP1_F	TGGGCGGACGAGTATACAGA	TopBP1_R	AGGTTTCTTCAGGTTTGACAGC
21	TP53_F	GGTCGGTGGGTTGGTAGTTT	TP53_R	GTGTGGGATGGGGTGAGATT
22	XRCC4_F	CAGACTTGGTTTCCTCAACCT	XRCC4_R	TCTGCAGGTGCTCATTTTTGG
23	BAX_F	GCCTCCTCCTACTTTGGG	BAX_R	AAACACAGTCCAAGGCAGC
24	CASP8_F	TCTTTATGATATTGGGAACAACCTG	CASP8_R	GTTCTTGCTTCCTTTGCGGA
25	CASP3_F	ATGCAGCAAACCTCAGGGAA	CASP3_R	TTCACCATGGCTCAGAAGCA
26	CASP9_F	CTCCACTTCCCCTGAAGACG	CASP9_R	CTGGGTGTGGGCAAACCTAGA
27	MDM2_F	TCTTTGGGACCCATCTACCCT	MDM2_R	AGAATGCTTTAGTCCACCTAACCTT
28	BCL2_F	GAGTGGGATGCGGGAGATG	BCL2_R	GGTGAAGGGCGTCAGGTG
29	RBBP8_F	ACCGAGGATTTGGCACTCTG	RBBP8_R	TCCGAGATTGCCTCGGGATT
30	EP300_F	TCGGCGAATTTGTGCTCTTG	EP300_R	CCTTTTTCTCTTCGCCGGGT
31	LIG4_F	GGGTAAAGGATCACGGGGTG	LIG4_R	CCAGACCCAACACGAGAGAG
32	C-FLIP_F	GGCTCCCAGAGTGTGTATGG	C-FLIP_R	GGCCCTCTGACACCACATAG
33	GAPDH_F	GCTGAACGGGAAGCTCACT	GAPDH_R	GCAGTTTTTCTAGACGGCAG
34	ACTB_F	CACCCTGAAGTACCCATCG	ACTB_R	TGTAGAAGGTGTGGTGCCAG
35	B2M_F	TGAGTGCTGTCTCCATGTTGA	B2M_R	ATTCTCTGCTCCCCACCTCT

F – forward primer, R – reverse primer

Using the MirTarBase, miRDB, and TargetScan databases, 15 microRNAs associated with the sensitivity of tumor cells to radiation therapy were selected:

let-7, miR15a / 16, miR-17, miR-18a, miR-21, miR-24, miR -26b, miR-99a, miR-100, miR-101, miR-106a, miR-663a, miR-143 and miR-145. MicroRNAs hsa-

miR-126-5p and hsa-miR-7-5p were used as reference. Expression stability for the selection of reference microRNAs was also assessed using the geNorm

**Tab. 2. Primer panel for determining relative gene expression.**

No.	Gene	Sequences of F-primers	Sequences of R-primers
1	<i>BRCA1</i>	ACCTGTCTCCACAAAGTGTGA	ACACTGTGAAGGCCCTTTCT
2	<i>BRCA2</i>	AGTTGGCTGATGGTGGATGG	GGATCCACACCTGGAGTGTG
3	<i>PTEN</i>	GGCACAAGAGGCCCTAGATT	CATAGCGCCTCTGACTGGG
4	<i>CASP3</i>	CTGGAATATCCCTGGACAACAGT	TCGACATCTGTACCAGACCGA
5	<i>CASP8</i>	CTGAAGCAAACAGCCAGTGC	GACCTCAATTCTGATCTGCTCAC
6	<i>GAPDH</i>	GTCAAGGCTGAGAACGGGAA	TCGCCCCACTTGATTTTGGGA
7	<i>B2M</i>	AGATGAGTATGCCTGCCGTG	CCATGATGCTGCTTACATGTCTC
8	<i>ACTB</i>	AACCGCGAGAAGATGACCC	AGCACAGCCTGGTAGCAAC
9	<i>BAX</i>	GGGACGAACTGGACAGTAACA	GCTGCCACTCGGAAAAAGAC
10	<i>BCL2</i>	GGATCCAGGATAACGGAGGC	GAAATCAAACAGAGGCCGCA
11	<i>CASP9</i>	TGAGACCCTGGACGACATCT	TCCCTTTCACCGAAACAGCA
12	<i>P53</i>	TTGGAACTCAAGGATGCCCA	CGGGAGGTAGACTGACCC
13	<i>MDM2</i>	TAGGAGATTTGTTTGGCGTGC	CCTGCTGATTGACTACTACCAA
14	<i>AKT1</i>	AGCTGGTGCATCAGAGGCTG	TGTAGCCAATGAAGGTGCCA
15	<i>ATM</i>	TGCGTGGCTAACGGAGAAAA	ATCACTGTCCTGCACTCGG
16	<i>H2AX</i>	GGCCTCCAGGAGTACTAAGA	CTCTTCCATGAGGGCGGTG
17	<i>BRIP1</i>	TTACCCGTCACAGCTTGCTA	CTCATCTGCTGGTTTCCCACT
18	<i>CDK1</i>	AAGCCGGGATCTACCATACC	CATGGCTACCACTTGACCTGT
19	<i>CDKN1B</i>	TAATTGGGGCTCCGGCTAAC	GAAGAATCGTCGGTTGCAGGT
20	<i>CCND1</i>	GATCAAGTGTGACCCGGACT	CTTGGGGTCCATGTTCTGCT
21	<i>CCND3</i>	GTGGAGACTGGCTCTGTTCG	TCACATACCTCCTCGTCAGGT
22	<i>FGFR2</i>	AACAGTCATCCTGTGCCGAA	TGGACTCAGCCGAAACTGTTA
23	<i>KU70</i>	ACGTAGAGGGCGTTGATTGG	TGGTACTGCTCACTTTGGC
24	<i>RAD50</i>	GCGTGCGGAGTTTGGAAATAG	TTGAGCAACCTTGGGATCGT
25	<i>RAP80</i>	GAGTGAGCAGGAAGCTAGGG	AGAAGGCCGGCAACTATTCA
26	<i>EXO1</i>	GAACAAGCCGGGGTTACAGA	AGGAGGAAGCTTTTCAGAATTTT
27	<i>Rif1</i>	GGCTGTTTCCATCGGTCCT	CATACGACTGGTCAGAGTCAGG
28	<i>RNF168</i>	GCCAGTTCGTCTGCTCAGTA	CTGCCGCCACCTTGCTTAT
29	<i>HIST1</i>	AAGAGCCTGGTAAGCAAGGG	TGCACCCGTTGCCTTAGTTT
30	<i>TopBP1</i>	CCAACGAGTTCAGAAATGTCCAG	AACGCCACTAAAAGGGTCACA
31	<i>XRCC4</i>	TTGATCTGTGAAAGCGGGCG	TTGATCTGTGAAAGCGGGCG
32	<i>EP300</i>	GCCCTCTACCTGACCCAAGT	ATAGCCCATAGCGGGTTG
33	<i>LIG4</i>	GGCTTGACGTCAGGAAACCAT	GAAGTTTGTGAGGCAGCCAT
34	<i>C-FLIP</i>	GTGACAGCTGAGACAACAAGG	TGGGGGAGTTCGTCCTGT
35	<i>RBBP8</i>	CGAGGATTTGGCACTCTGGT	ACAGGTCAAATACCGCCTCC

F – forward primer, R – reverse primer

program [13]. The design of specific oligonucleotide primers was carried out using the Balcells I. algorithm (Tab. 3). The isolated total RNA was used in a re-

verse transcription reaction, which was carried out simultaneously with RNA polyadenylation, using specific RT primers [15].

The microRNA relative expression changing was evaluated by RT-qPCR. Amplification was carried out in 20 µL PCR mixture containing 1× PCR buffer,



**Tab. 3. Sequences of micro-RNA primers.**

No.	micro-RNA	F-primer sequence	R-primer sequence	RT-primer sequence
1	hsa-let-7a	GCAGTGAGGTAGTAGGTTGT	GGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTAACTATAC	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTAA
2	hsa-miR-7-5p	GCAGTGGAAGACTAGTGATTTT	GTCCAGTTTTTTTTTT TTTTAACAAC	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTAA
3	hsa-miR-15a-5p	CGCAGTAGCAGCACATAATG	TCCAGTTTTTTTTTT TTTTTCACAAAC	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTCA
4	hsa-miR-21-5p	TCAGTAGCTTATCAGACTGATG	CGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTCAAC	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTCA
5	hsa-miR-99a-5p	AGAACCCGTAGATCCGATCT	GGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTACA	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTCA
6	hsa-miR-100-5p	CAGAACCCGTAGATCCGAA	TCCAGTTTTTTTTTT TTTTTACAAC	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTCA
7	hsa-miR-16-5p	CGCAGTAGCAGCACGTAAT	TCCAGTTTTTTTTTT TTTTTCGCCAA	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTCG
8	hsa-miR-17-3p	AGACTGCAGTGAAGGCACTT	GGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTCTAC	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTCT
9	hsa-miR-18a-5p	CGCAGTAAGGTGCATCTAGT	GTCCAGTTTTTTTTTT TTTTCTATCT	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTCT
10	hsa-miR-24-1-5p	TGCCTACTGAGCTGATAT	GGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTACTG	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTAC
11	hsa-miR-26b-5p	CGCAGTTCAAGTAATTCAGGAT	GGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTACCT	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTAC
12	hsa-miR-101-5p	CAGCAGTTATCACAGTGCTG	GGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTAGCAT	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTAG
13	hsa-miR-106a-5p	GCAGAAAAGTGCTTACAGTGC	GTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTCTACCT	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTGC
14	hsa-miR-663a	AGGCGGGGCGCCGC	TCCAGTTTTTTTTTT TTTTTGCGGT	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTGC
15	hsa-miR-143-5p	GCAGCAGTGCTGCATCTC	GTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTAGATG	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTAG
16	hsa-miR-145-5p	AGGTCCAGTTTCCCAGGAA	GTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTAGGGA	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTAG
17	hsa-miR-126-5p	CGCAGCATTATTACTTTTGGTAC	GTCCAG15(T)GCGTA	CAGGTCCAGTTTTTTTTTT TTTTTCG

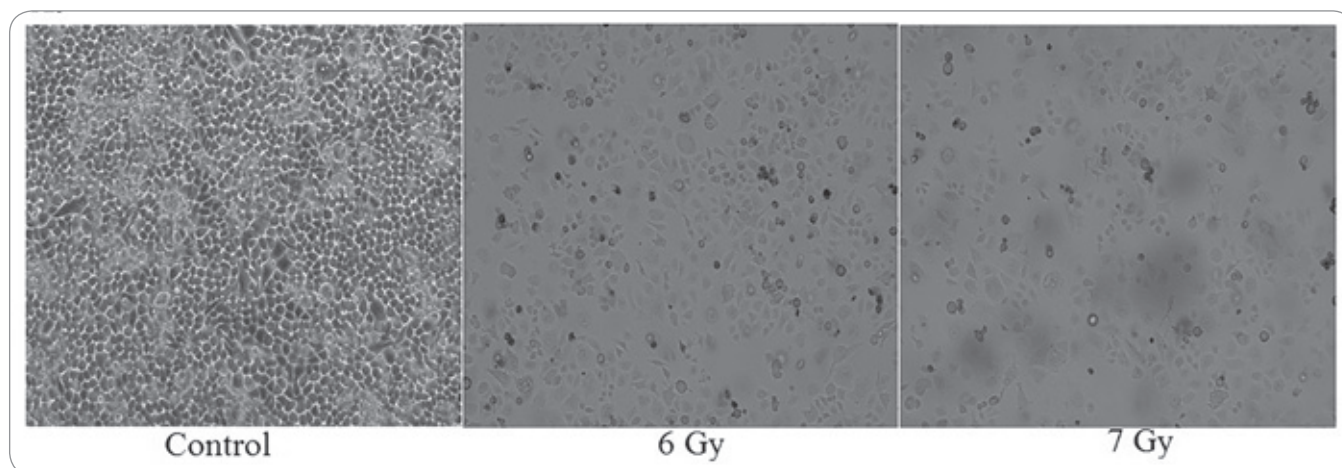
F – forward primer, R – reverse primer, RT – primer for reverse transcription reaction

0.25 mM dNTPs, 2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 U/ μL Taq-DNA polymerase, 0.6 μM forward and reverse primers. RT-qPCR of each sample was performed in triplicate. The resulting mixtures were incubated in CFX 96 RT-amplifier according to the following program: 5 minutes at 95 °C, 40 cycles: 15, 30 and 30 s at 95, 64 and 72 °C, respectively. The calculation of the relative expression of microRNA was carried out in the manner of the calculation for mRNA described above.

**Statistical analysis**

Statistical analysis was performed using the one-way analysis of variance (one-way ANOVA). To carry out cluster analysis (hierarchical clustering, euclidean distance) and build heat maps, we used our own scripts in the R language (R-Studio 8.10.173.987). To construct the Edwards-Venn diagrams, we used an algorithm for comparing a larger number of sets implemented in JavaScript. The clustering of genes by function was performed using

the functional module detection (FMD) algorithm. The Q value of each term associated with functional modules is calculated using the one-tailed Fisher's exact test and the Benjamini-Hochberg correction to correct for multiple comparisons [16]. The online service GIANT (genome-scale integrated analysis of gene networks in tissues) [17,18] was used to build a network of tissue-specific functional interactions of genes by combining the data from full-genome experiments.



**Fig. 2.** Cell monolayer micrograph after 5-day irradiation (from left to right: control and doses of 6 and 7 Gy, respectively).

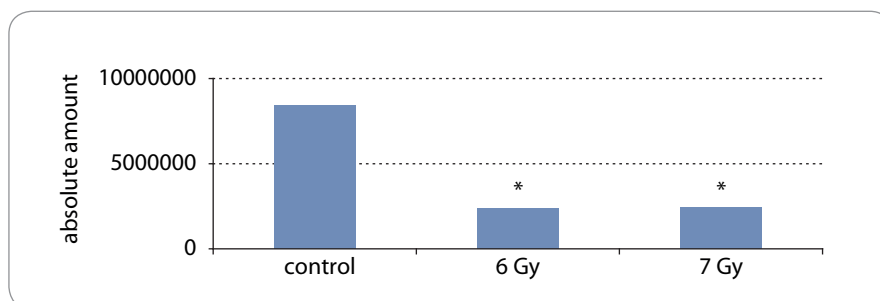
The target gene search was performed using the TarPmiR algorithm with TargetScan, miRDB and miRTarBase databases. To predict a target microRNA site, the TarPmiR uses a “random forest” approach – a machine learning algorithm that uses a set of decision trees (combines the random subspace and Breiman bagging methods). The result of the “random forest” model is predicted probability that the candidate target site is a true target site [19].

The analysis of the overrepresentation of miRNAs in signaling pathways (overrepresentation analysis – ORA) was also performed. This method measures the percentage of microRNAs in the signaling pathway that are differentially expressed. The goal of ORA is to obtain a list of the most important signaling pathways, ordered by P-value. The statistical significance of the overlap between the genes from the signaling pathway and the list of differentially expressed genes is calculated using the Fisher’s exact test [20].

**Results**

In the course of a 5-day experiment with irradiation of prostate gland tumor cells, there were obtained data characterizing the potential of external beam radiation therapy and stereotactic radiation therapy.

Regardless the dose, no statistically significant differences were found in the number of dead cells in the nutrient medium on the first day of irradiation. Relative to the control, the number of dead cells increased 7.0 times at a dose of



**Graph 1.** Total number of cells.

\* statistically significant differences ( $P < 0.05$ ) relative to control

7 Gy on the second day of irradiation, 12.0 and 7.3 times at doses of 6 and 7 Gy on the third day, respectively, and 4.0 and 7.0 times at doses of 6 and 7 Gy on the fourth day, respectively. It should be noted that the number of dead cells in control flasks with culture medium did not change during the experiment. At the same time, a statistically significant ( $P < 0.05$ ) decrease (1.4 times) in the number of dead cells was recorded at a dose of 6 Gy on the second day of irradiation; an increase (2.4 times) in the number of dead cells was recorded at doses of 6 and 7 Gy on the third day, respectively; and an increase (2.3 times) was recorded at a dose of 7 Gy on the fourth day relative to the first day of the experiment. This significant effect of irradiation on PC-3 cells appears at doses of 7 and 6 Gy on the second and third day of irradiation, respectively.

The study results of the influence of selected irradiation modes on PC-3 cell culture after 5-day irradiation are shown in Fig. 2 and Graph 1.

Daily irradiation of PC-3 cell culture on a Novalis TX linear accelerator at doses of 6 and 7 Gy for 5 days led to a significant decrease in the total number of cells by 71.6 and 71.4%, respectively ( $P < 0.05$ ) (Fig 2).

Tab. 4 and Fig. 3 show the data, obtained on a flow cytometer, on the distribution of PC-3 cells at different stages of apoptosis.

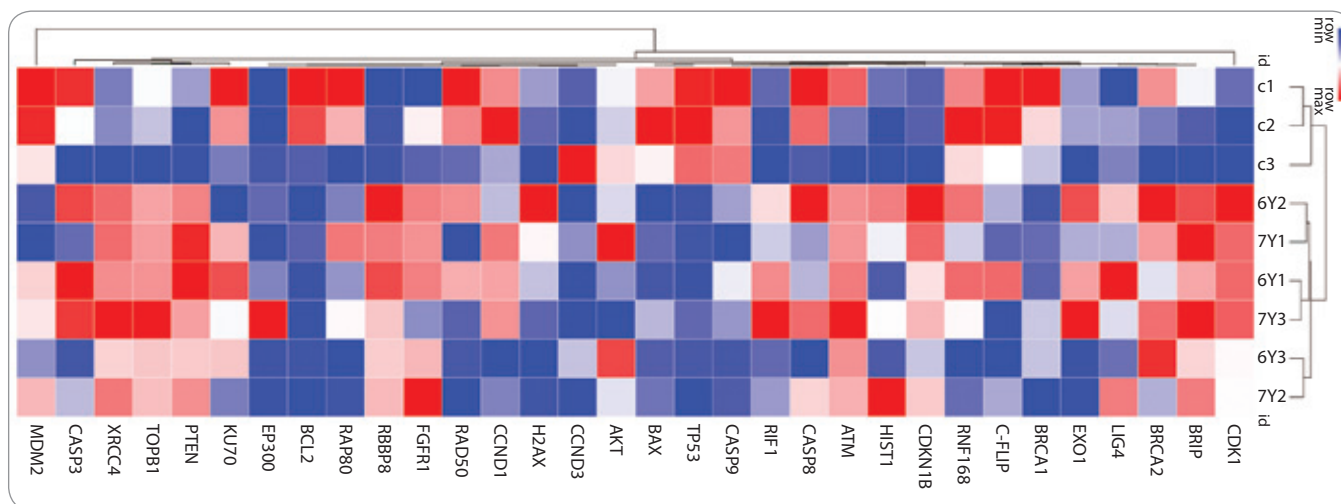
In Fig. 3 (from left to right), the first graph shows cells according to their size and granularity, unstained. In the second graph, the tumor cells are highlighted, excluding debris (non-living cells). The third graph shows the location of tumor cells stained with propidium and annexin.

- Q1 – cells stained with propidium only, dead cells.
- Q2 – cells stained with propidium and annexin, this is late apoptosis / necrosis.
- Q3 – living cells, neither annexin nor propidium sits on them.
- Q4 – cells stained with annexin only, early apoptosis.

**Tab. 4. Assessment of the level of apoptosis in cell culture PC-3 after different modes of irradiation for 5 days (percentage of cells of different functional states).**

	Living cells Ann V– PI–	Early apoptosis Ann V+ PI–	Late apoptosis / necrosis Ann V+ PI+	Dead cells Ann V– PI+	Dead cells by 7AAD
control	92.4 ± 0.4	0.7 ± 0.17	7.1 ± 0.44	0.1 ± 0.0	7.4 ± 0.36
6 Gy	57.6 ± 6.5	3.2 ± 0.6	37.57 ± 5.32	1.67 ± 0.67	33.67 ± 1.25
% difference from control	–38 P = 0.0008	+357 P = 0.002	+429 P = 0.001	+1570 P = 0.02	+355 P = 0.00004
7 Gy	46.2 ± 10,8	4.47 ± 1.25	45.6 ± 9.92	3.67 ± 2.1	41.7 ± 10.13
% difference from control	–50 P = 0.0018	+539 P = 0.0067	+542 P = 0.003	+3570 P = 0.04	+464 P = 0.004
% difference from 6 Gy	–26	+40	+21	+120	+24

– negative, + positive, 7AAD – 7-aminoactinomycin D, Ann V – annexin V, PI – propidium



**Fig. 4. Heatmap and cluster analysis of the differential in the copy number variation of 32 genes in intact (control) and irradiated PC-3 cells.**

C – control, 6Y– dose of 6 Gy; 7Y – dose of 7 Gy

From the results presented in Tab. 4, it can be seen that the proportion of living cells in the control was  $92.4 \pm 0.4\%$ , at the same time, there were also cells at different stages of death in these samples – early apoptosis ( $0.7 \pm 0.17\%$ ), late apoptosis / necrosis ( $7.1 \pm 0.44\%$ ), and dead cells ( $0.1 \pm 0.0\%$ ).

After PC-3 culture irradiation at a dose of 6 Gy, changes in the ratios of cells at different stages of apoptosis were observed. Naturally, a decrease in the percentage of living cells to  $57.6 \pm 6.5\%$  was observed, which is 1.6 times less than

in the control ( $P = 0.0008$ ). At the same time, the proportion of cells in early apoptosis increased to  $3.2 \pm 0.6\%$ , which is 4.5 times higher than the control values ( $P = 0.002$ ), see Tab. 4. The proportion of cells in the late apoptosis stages (necrosis) and dead cells after irradiation reached values of  $37.57 \pm 5.32\%$  and  $1.67 \pm 0.67\%$ , which is 5.3 times ( $P = 0.001$ ) and 16.7 times ( $P = 0.02$ ) higher than the control, respectively.

An increase in the radiation dose to 7 Gy led to even greater changes in the ratio of cells at different stages of apoptosis.

Compared with the control, the number of living cells decreased 2 times ( $P < 0.05$ ) and reached  $46.2 \pm 10.8\%$ , which is also 1.2 times lower ( $P < 0.05$ ) than the values after irradiation at a dose of 6 Gy. The percentage of cells in the stage of early apoptosis exceeded the control values 6.4 times ( $P < 0.05$ ) and reached values of  $4.47 \pm 1.25\%$ , which is also 1.4 times higher in comparison with an irradiation level of 6 Gy ( $P < 0.05$ ). The proportion of cells in the late stages of apoptosis (necrosis) and dead cells after irradiation of the cells of this culture reached the values

45.6 ± 9.92% (6.4 times more (P < 0.05) than the control values and 1,2 times more (P < 0.05) than the proportion after exposure to 6 Gy) and 3.67 ± 2.1% (36.7 times more (P < 0.05) than the control values and 2.2 times more (P < 0.05) than the proportion after exposure to 6 Gy), respectively (Tab. 4).

The study enabled to establish that daily irradiation of PC-3 cells on a Novalis TX linear accelerator at doses 6 and 7 Gy for 5 days led to a significant decrease in both the total number of cells and the number of viable cells. In this case, the irradiation effect at a dose of 7 Gy manifested itself earlier and, ultimately, after 5 days of irradiation was more pronounced than from irradiation at a dose of 6 Gy. Nevertheless, after 5 days of irradiation, about 15% of the initial number of prostate tumor cells retained their viability, which may be associated with the development or initial presence of radioresistance in some cells.

After a 5-day experiment on PC-3 cells irradiation, there were obtained data on the differential copy number of 32 genes in intact (control) and irradiated cells (Fig. 4).

According to the features of copy numbers in intact and irradiated samples, four main gene clusters were identified:

1. *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP*, *RNF168*, *C-FLIP*, *EXO1*, *LIG4*;
2. *ATM*, *CDKN1B*, *HIST1*, *CASP8*, *TP53*, *RIF1*, *BAX*;
3. *AKT*, *CCND3*, *H2AX*, *CCND1*, *RAD50*, *FGFR2*, *RBBP8*, *EP300*, *RAP80*, *BCL2*;
4. *PTEN*, *KU70*, *TOPB1*, *MDM2*, *XRCC4*, *CASP3*.

At the same time, the intact and irradiated samples themselves are combined into clusters according to the similarity of gene CNV (Fig. 4). The similarity in the copy number of some genes in intact and irradiated samples at different clustering levels (Fig. 4, 5 and Tab. 5) can be explained by initial presence in PC-3 line cell subpopulation with a certain copy number of genes.

Obviously, decreased or increased copy numbers of genes (mentioned above) under the conditions of RT can ensure the survival of these cells subpopulation.

After copy number normalization in the irradiated cells relative to intact

**Tab. 5. Similarities and differences in the copy number of genes between clusters.**

Gene	Number of compared groups in which the gene copy number is increased	Groups in which the copy number of genes is increased
<i>ATM</i>	9	C1, C2, C3, 6Y1, 6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y2, 7Y3
<i>BRIP</i>	6	6Y1, 6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y2, 7Y3
<i>CDK1</i>	6	6Y1, 6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y2, 7Y3
<i>MDM2</i>	6	C1, C2, C3, 6Y1, 7Y2, 7Y3
<i>PTEN</i>	6	6Y1, 6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y2, 7Y3
<i>RBBP8</i>	6	6Y1, 6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y2, 7Y3
<i>TOPB1</i>	6	6Y1, 6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y2, 7Y3
<i>XRCC4</i>	6	6Y1, 6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y2, 7Y3
<i>BRCA2</i>	5	C1, 6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y3
<i>CCND1</i>	5	C1, C2, 6Y1, 7Y1, 7Y3
<i>CDKN1B</i>	5	6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y2, 7Y3
<i>FGFR1</i>	5	6Y1, 6Y2, 6Y3, 7Y1, 7Y2
<i>KU70</i>	5	C1, C2, 6Y1, 6Y3, 7Y1
<i>RNF168</i>	5	C1, C2, C3, 6Y1, 6Y2
<i>CASP3</i>	4	C1, 6Y1, 6Y2, 7Y3
<i>CASP8</i>	4	C1, C2, 6Y2, 7Y3
<i>RAD50</i>	4	C1, C2, 6Y1, 6Y2
<i>BAX</i>	3	C1, C2, C3
<i>C-FLIP</i>	3	C1, C2, 6Y1
<i>CASP9</i>	3	C1, C2, C3
<i>EXO1</i>	3	6Y1, 6Y2, 7Y3
<i>RAP80</i>	3	C1, C2, 7Y1
<i>RIF1</i>	3	6Y1, 6Y2, 7Y3
<i>TP53</i>	3	C1, C2, C3
<i>AKT</i>	2	6Y3, 7Y1
<i>BCL2</i>	2	C1, C2
<i>BRCA1</i>	2	C1, C2
<i>HIST1</i>	2	6Y2, 7Y2
<i>LIG4</i>	2	6Y1, 7Y2

C – control, 6Y – dose of 6 Gy, 7Y – dose of 7 Gy

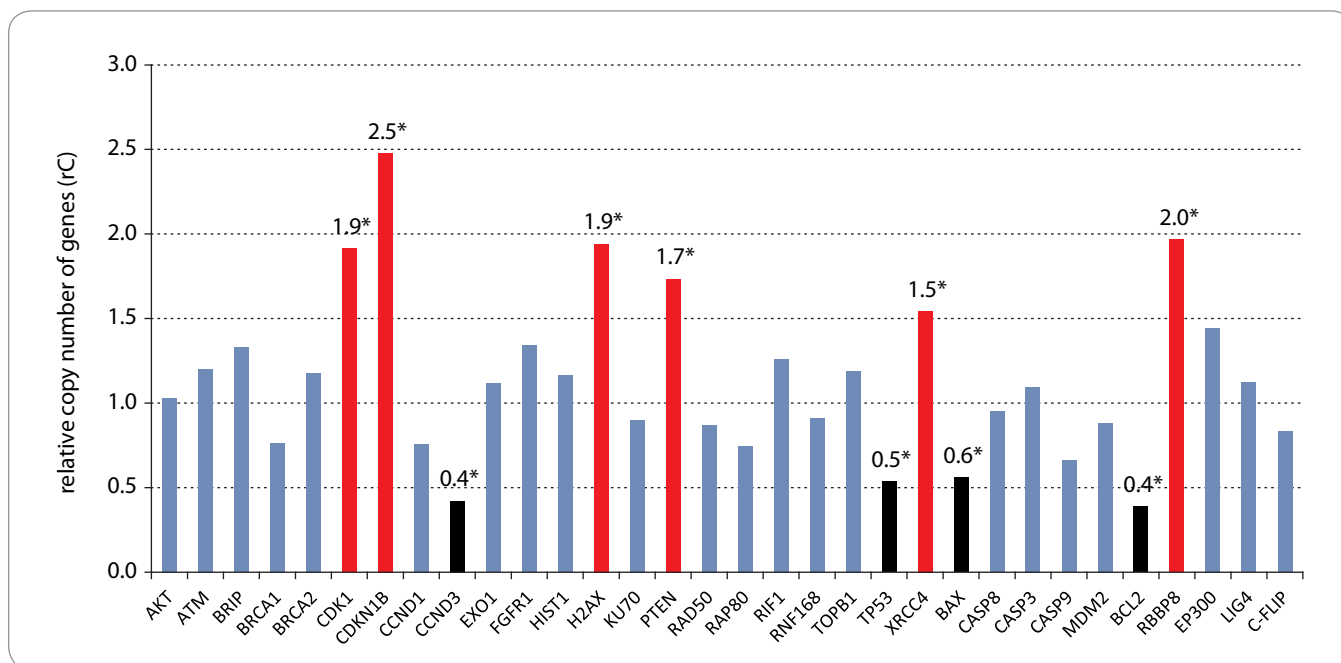
ones, there were obtained data shown in Graph 2. Relative to control group cells, in PC-3 cells exposed to 6 Gy irradiation, the copy numbers of *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *PTEN*, *XRCC4* and *RBBP8* genes were significantly increased 1.9, 2.5, 1.9, 1.7, 1.5 and 2.0 times (P < 0.05), and the copy numbers of genes *BCL2*, *CCND3*, *TP53* and *BAX* were reduced 2.6, 2.4, 1.9 and 1.8 times (P < 0.05), respectively.

Relative to control group cells, in PC-3 cells exposed to 7 Gy irradiation, the

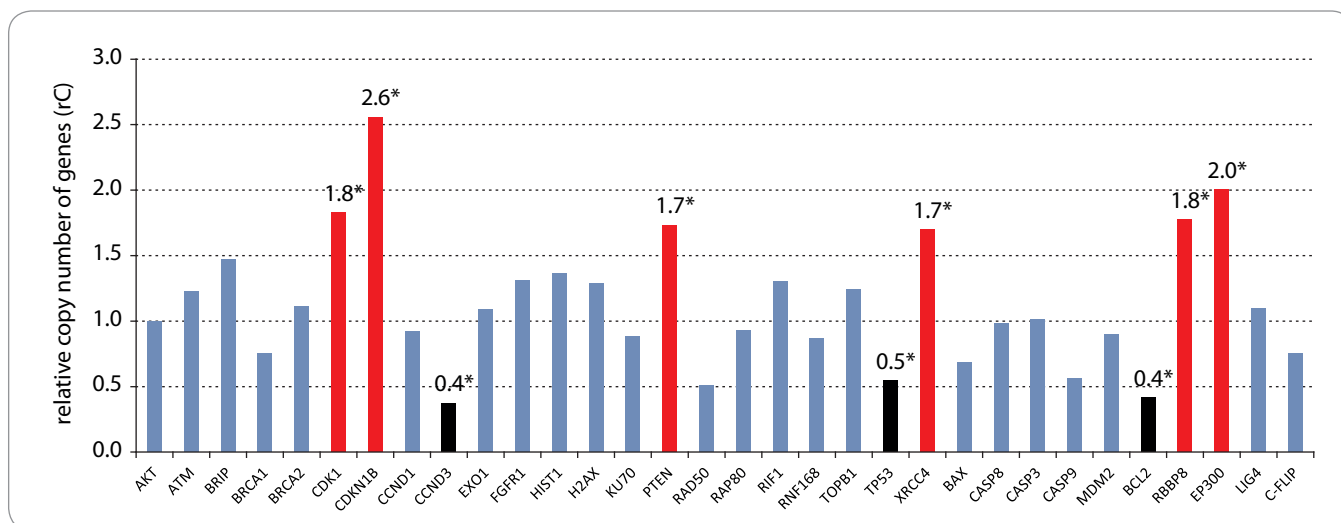
copy numbers of genes *CDK1*, *CDKN1B*, *PTEN*, *XRCC4*, *EP300* and *RBBP8* were statistically significantly increased 1.8, 2.6, 1.7, 1.7, 2.0 and 1.7 times (P < 0.05), while the copy numbers of *CCND3*, *TP53* and *BCL2* genes were reduced 2.6, 1.8 and 2.4 times (P < 0.05), respectively (Graph 3).

Similar data were obtained for the expression of 32 genes in intact and irradiated samples (Graph 4). There was a statistically significant (P < 0.05–0.005) overexpression of *BRCA2*, *CDK1*, *CD-*





**Graph 2. Relative copy number of genes in PC-3 cells with increased radioresistance (after 5-day irradiation at a dose of 6 Gy).**  
\* statistically significant differences relative to intact (control) cells (P < 0.05)



**Graph 3. Relative copy number of genes in PC-3 cells with increased radioresistance (after 5-day irradiation at doses of 7 Gy).**  
\* statistically significant differences relative to intact (control) cells (P < 0.05)

*KN1B*, *H2AX*, *RAD50*, *XRCC4*, *RBBP8* and *EP300* genes, and hypoexpression of *CCND3*, *TP53* and *BCL2* genes. A strong positive correlation was observed between the copy number and expression of these genes:  $r = 0.906$ ,  $0.889$  and  $0.803$  for control group cells, cells irradiated at a dose of 6 Gy and cells irradiated at a dose of 7 Gy, respectively.

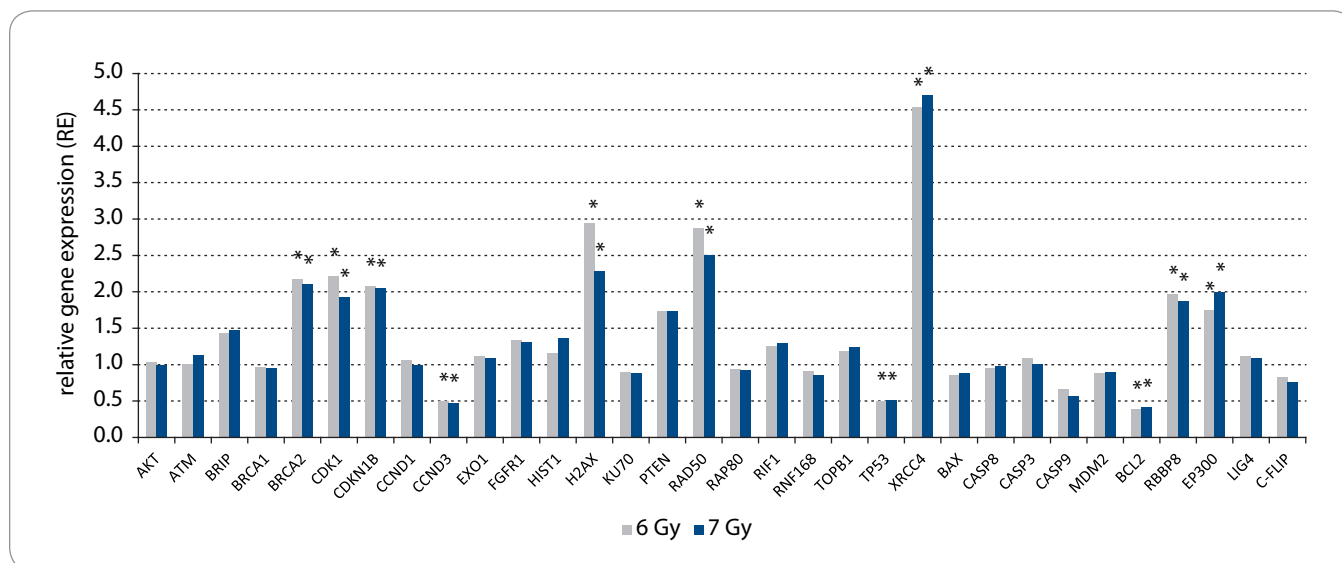
However, significant differences between expression and copy number variation of *BRCA2* and *RAD50* genes were

found, indicating that the change in the expression of these genes after irradiation at doses of 6 and 7 Gy is not associated with their copy number variation, but is probably regulated by other mechanisms.

Using Gene Set Enrichment Analysis, the participation of genes *BRCA2*, *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *RAD50*, *XRCC4*, *RBBP8*, *EP300*, *CCND3*, *TP53* and *BCL2* in 10 signaling pathways was shown according to the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes database (Tab. 6).

The analysis of the signaling pathways that involve genes *AKT*, *ATM*, *BRIP*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK1*, *CDKN1B*, *CCND1*, *CCND3*, *EXO1*, *FGFR1*, *HIST1*, *H2AX*, *KU70*, *PTEN*, *RAD50*, *RAP80*, *RIF1*, *RNF168*, *TOPB1*, *TP53*, *XRCC4*, *BAX*, *CASP8*, *CASP3*, *CASP9*, *MDM2*, *BCL2*, *RBBP8*, *EP300*, *LIG4* and *C-FLIP* using the FMD algorithm enabled to identify six functional modules, which are visually presented in Fig. 6.

We also analyzed the interaction network and the relationship index of genes



**Graph 4. Relative expression of genes in PC-3 cells with increased radioresistance (after 5-day irradiation at doses of 6 and 7 Gy).**  
\* statistically significant differences relative to intact (control) cells (P < 0.05)

**Tab. 6. Data from Gene Set Enrichment Analysis.**

Name	Hits	Hits total	List total	Pop total	P-value	BH
hsa05215_prostate_cancer	5	97	10	7.469	0.0000	0.0000
hsa04110_cell_cycle	5	124	10	7.469	0.0000	0.0000
hsa05161_hepatitis_B	5	144	10	7.469	0.0000	0.0000
hsa05203_viral_carcinogenesis	5	201	10	7.469	0.0000	0.0000
hsa04115_p53_signaling_pathway	5	72	10	7.469	0,0000	0.0000
hsa05169_Epstein-Barr_virus_infection	5	200	10	7.469	0,0000	0.0000
hsa05200_pathways_in_cancer	7	526	10	7.469	0.0001	0.0001
hsa05206_microRNAs_in_cancer	5	299	10	7.469	0.0002	0.0002
hsa05165_human_papillomavirus_infection	5	339	10	7.469	0.0003	0.0003

BH – Benjamin-Hochberg amendment

changing their expression and CNV – *BRCA2*, *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *RAD50*, *XRCC4*, *RBBP8*, *EP300*, *CCND3*, *TP53*, *BCL2* (Fig. 7).

The Multi-association network integration algorithm [21] was used for established interactions between *BRCA2*, *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *RAD50*, *XRCC4*, *RBBP8*, *EP300*, *CCND3*, *TP53*, *BCL2* and *RNF168*, *RIF1*, *EXO1*, *LIG4*, *XRCC6*, *UIMC1*, *BAX*, *PTEN*, *CASP9*, *ATM*, *MDM2*, *CDKN1A*, *XRCC5*, *APAF1*, *XIAP*, *CCND2* genes (Fig. 7). The algorithm predicts the gene function in a complex network of many genes, using a kind of machine learning algorithms, assigns an estimate (discri-

minant value) to each node-point of the constructed network. This score reflects the calculated bond strength (Fig. 8).

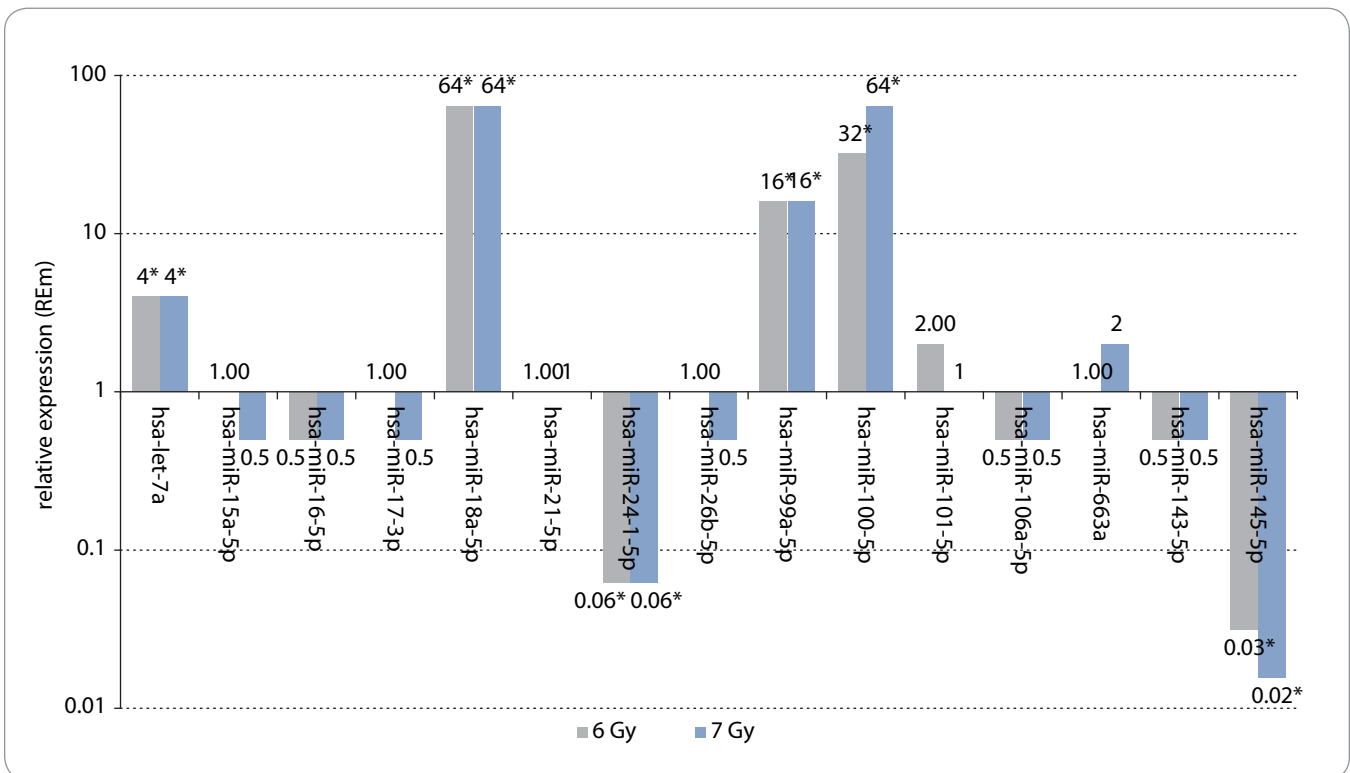
Thus, *BRCA2*, *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *RAD50*, *XRCC4*, *RBBP8*, *EP300*, *CCND3*, *TP53* and *BCL2* genes are components of various signaling cascades of normal and tumor cells, and their expression changes mediated by copy number changes lead to the changes in the expression of a number of other genes (Fig. 7, 8) [22].

The analysis of 15 microRNAs expression (let-7, miR15a/16, miR-17, miR-18a, miR-21, miR-24, miR-26b, miR-99a, miR-100, miR-101, miR-106a, miR-663a, miR-143, miR-145) in intact and irradiated

PC-3 cells showed statistically significant (P < 0.05) changes in the expression of six microRNA: relative to intact cells, the expression of hsa-miR-18a-5p increased 64 times under irradiation doses of 6 and 7 Gy, the expression of hsa-miR-24-1-5p decreased 16 times under irradiation doses of 6 and 7 Gy, the expression of hsa-miR-99a-5p increased 16 times under irradiation doses of 6 and 7 Gy, the expression of hsa-miR-100-5p increased 32 and 64 times under irradiation doses of 6 and 7 Gy, the expression of hsa-miR-145-5p decreased 32 and 64 times under irradiation doses of 6 and 7 Gy, and the expression of hsa-let-7a-2-3p increased

**Tab. 7. Micro-RNAs that altered expression in irradiated cells and their target genes.**

Micro-RNAs	Target gene	Changes in micro-RNA expression	Change in target gene expression
hsa-miR-18a-5p	<i>TP53</i>	increase	decrease
hsa-miR-24-1-5p	<i>CDK1</i> <i>BRCA2</i> <i>TP53</i>	decrease	<i>CDK1</i> – increase, <i>BRCA2</i> – increase, <i>TP53</i> – decrease
hsa-miR-99a-5p	<i>BCL2</i>	increase	decrease
hsa-miR-100-5p	<i>PTEN, BCL2</i>	increase	<i>PTEN</i> – did not change, <i>BCL2</i> – decrease
hsa-miR-145-5p	<i>XRCC4, CCND3</i>	decrease	<i>XRCC4</i> – increase, <i>CCND3</i> – decrease
hsa-let-7a-2-3p	<i>BCL2</i>	increase	decrease



**Graph 5. Changes in micro-RNA expression upon irradiation of PC-3 cells at doses of 6 and 7 Gy.**

\* statistically significant differences relative to intact (control) cells (P < 0.05)

4 times at irradiation doses of 6 and 7 Gy, respectively (Graph 5).

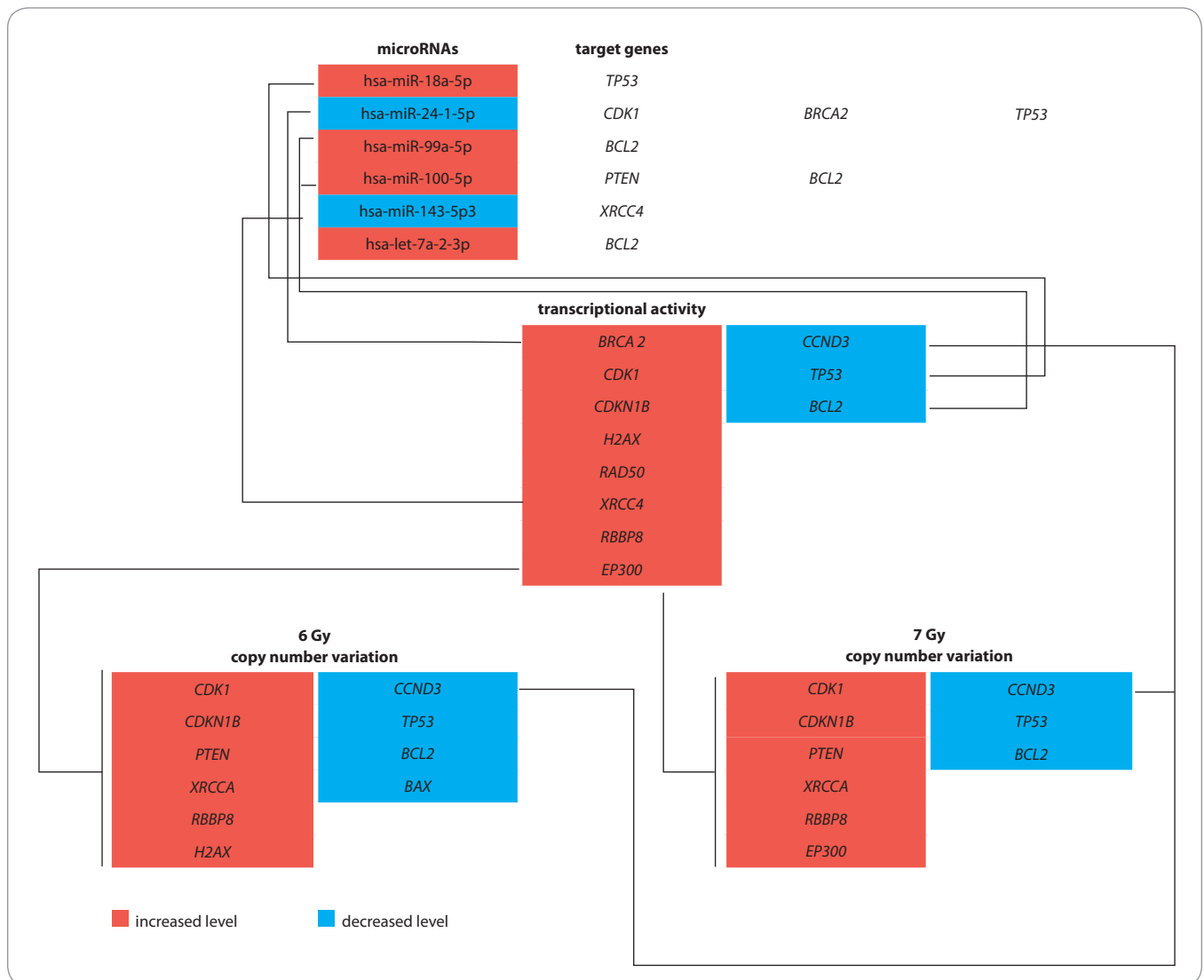
For differentially expressed micro-RNAs, a search for target genes was carried out using the TarPmiR algorithm. For six microRNAs that alter the expression of PC-3 cells upon irradiation, 6,129 target genes were found, including 7 genetic loci, expression of which was observed in this study: *TP53*, *CDK1*, *BRCA2*, *BCL2*, *PTEN*, *XRCC4* and *CCND3* (Tab. 7)

**Discussion**

In the course of the study, it was demonstrated that the effect of various doses of ionizing radiation on *in vitro* prostate tumor cells leads to their significant elimination. The fundamental mechanism by which ionizing radiation has a therapeutic effect is DNA damage initiation in tumor cells, especially double strand breaks (DSBs) [23]. It is known from the literature that single irradiation doses 4–8 Gy cause a short-term delay in

the cell cycle in G2/M phase with a maximum effect approx. 16 hours after irradiation [24]. However, tumor cells are able to use DSB repair systems to overcome radiation-induced cytotoxicity [25], which is counterproductive for therapy. As a result, radioresistance may develop.

Other signaling pathways that are not part of the cell's repair systems can also influence the radiation response of prostate tumor cells [26]. In our experiment,



**Scheme 1. Scheme of genetic and epigenetic changes in tumor cells under irradiation at doses of 6 and 7 Gy.**

about 50% of the remaining tumor cells (15% of the initial number) still remained viable after 5 days of irradiation. This is caused by the development of radioresistance due to certain molecular genetic and epigenetic features of these cells.

Thus, the changes in the transcriptional activity and copy number of *BRCA2*, *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *RAD50*, *XRCCA*, *RBBP8*, *EP300*, *CCND3*, *TP53* and *BCL2* genes are likely to provide an increased survival of prostate tumor cells under radiation therapy, due to the changes in the work of key signaling pathways providing DNA repair, apoptosis and cell cycle regulation. For DNA repair after irradiation, chromatin must be decondensed [27]. The *H2AX* gene

encodes a histone protein from the H2A family. In response to DSBs in DNA caused by ionizing radiation, H2AX becomes phosphorylated ( $\gamma$ H2AX). Due to this modification, DNA becomes less condensed, freeing up space for the attachment of protein complexes necessary during the repair. Then  $\gamma$ H2AX binds to MDC1, and ubiquitin ligases RNF8 and RNF168 are attached to the  $\gamma$ H2AX/MDC1 complex, ubiquitinating other chromatin components. This allows BRCA1 bind to chromatin modified by  $\gamma$ H2AX/MDC1 [28]. At the site of  $\gamma$ H2AX-modified chromatin, the MRN complex (a protein complex consisting of Mre11, Rad50, and Nbs1) is also assembled [29].

The *BRCA2* gene product is required for the repair of damaged DNA; it binds single-stranded DNA and directly interacts with the RAD51 recombinase to stimulate an important step in homologous recombination [30]. The movement of RAD51 to a double-stranded DNA break requires the BRCA1-PALB2-BRCA2 complex formation [31]. *BRCA2* also plays an important role in protection against Mre11-dependent nucleolytic degradation of reversed replication forks, which are formed when the DNA replication fork is stopped by mutation, intercalating substance, or radiation [32]. *RBBP8* encodes a protein that regulates cell proliferation. This protein forms complexes with the transcriptional co-repressor of C-terminal binding



protein and modulates the functions of *BRCA1* in the regulation of DNA transcription and repair [33].

Two more genes, the expression and copy number of which are increased in radioresistant prostate cells are *XRCC4* and *EP300*. Together with DNA ligase IV and DNA-dependent protein kinase, the protein encoded by *XRCC4* gene participates in the repair of DNA double-strand breaks (non-homologous recombination) [34]. Histone acetyltransferase p300 is an enzyme that is encoded by *EP300* gene in humans. This enzyme regulates gene transcription through chromatin remodeling and plays an important role in the regulation of cell growth and division, causing cells to take on specialized functions (to differentiate). EP300 is also a co-activator of hypoxia-inducible factor 1-alpha and plays a role in the stimulation of hypoxia-induced genes such as *VEGF*. Mutations in *EP300* gene have been identified in some types of cancer. Somatic mutations in *EP300* gene have been found in a small number of solid tumors, including cancer of the colon and rectum, stomach, breast, and prostate. In tumor cells, mutations in *EP300* gene do not allow functional protein production, without which cells cannot effectively inhibit growth and division [35]. The likely increased copy number of *XRCC4*, as well as *RBBP8*, provides effective DNA repair after irradiation. Today, the role of *EP300* gene in radioresistance is difficult to determine, perhaps its copy number simply reflects the molecular genetic characteristics of the surviving clones of PC-3 cells and is not associated with CNV sensitivity to radiation.

Respectively, increased CNV and expression of *BRCA2*, *XRCC4*, *RAD50*, *H2AX*, and *RBBP8* genes in individual clones of PC-3 cell line gives them the advantage of a more efficient DNA repair system and ensures survival when exposed to radiation therapy.

The *BCL2* gene product is involved in apoptosis regulation. *BCL2* suppresses apoptosis in many cell systems by controlling the permeability of mitochondrial membrane, inhibits caspases by preventing the release of cytochrome C from mitochondria and by binding the apoptosis-activating factor APAF1 [36].

It can be suggested that the surviving clones of the cell line could initially have a more powerful DNA repair system, as well as a more efficient apoptosis regulation system.

Interestingly, an increase in CNV and expression of two genes, *CDK1* and *CDKN1B*, in PC-3 cells was found. Cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) is a highly conserved protein that plays a key role in cell cycle regulation [37]. When it binds to cyclin, the cell cycle progresses. Binding to cyclin alters access to the active center of CDK1, ensuring its activity; in addition, cyclins can target CDK1 to certain subcellular locations [37]. The product of *CDKN1B* gene, p27 protein, is an inhibitor of cyclin-dependent kinase 1, regulates the cell cycle, being responsible for its arrest in G1 phase. Protein p27 inhibits the activity of cyclin (A, E, or D)/cyclin-dependent kinase complexes, while the positive or negative regulation of activity depends on the phosphorylation status of the corresponding complex [38]. At the same time, the copy number of the gene that starts the cell cycle and that of the gene that stops it increases. The biological effect of this phenomenon and its role in the formation of the radioresistance of tumor cells have yet to be clarified. The protein encoded by *CCND3* gene belongs to a highly conserved cyclin family, whose members also function as regulators of cyclin-dependent kinases. Different cyclins show different patterns of expression and degradation that facilitate the temporal coordination of each mitotic event [39]. Apparently, the special patterns of the expression of these genes ensure the survival of cells under the conditions of radiation therapy.

Another interesting molecular genetic change concerns the increased copy number of *PTEN* genetic locus encoding the enzyme phosphatase, which can be substituted by proteins and phosphatidylinositol-3-phosphates. The phosphate group cleavage from phosphatidylinositol-3-phosphates, catalyzed by phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN), deprives functions of secondary messengers these compounds in cellular signaling cascades. Moreover, PTEN is an anti-on-

coprotein that negatively regulates the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [40]. At the same time, the transcriptional activity of this gene is not statistically significantly increased. Based on the obtained data, it means that the prostate tumor cells that survived after irradiation could have increased the expression of *PTEN* gene and anti-oncoprotein due to the increased number of corresponding gene copies. However, other mechanisms obviously affect *PTEN* gene expression. Interaction with microRNA may be one of these mechanisms.

MicroRNAs are short non-coding RNAs that regulate gene expression either by catalyzing the destruction of mRNA or by inhibiting the translation of mRNA into protein [41]. Mature miRNA is a single-stranded RNA of about 22 nucleotides in length, sequentially derived from the primary transcript (pri-miRNA) [42]. miRNAs are epigenetic regulators. Many microRNAs are tissue specific and modulate gene expression by interacting with complementary nucleotide sequences of target mRNAs [43].

The obtained data on CNV, gene and micro-RNA expression enabled to form a scheme of genetic and epigenetic changes in tumor cells that survived after irradiation at doses of 6 and 7 Gy (Scheme 1).

According to this scheme and Tab. 7, *BRCA2*, *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *RAD50*, *XRCC4*, *RBBP8* and *EP300* gene overexpression is associated with an increase in the copy number of *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *XRCC4*, *RBBP8* and *EP300* genes, as well as with decrease in hsa-miR-24-1-5p and hsa-miR-145-5p expression. At the same time, hypoexpression of *CCND3*, *TP53*, *BCL2* and the absence of changes in the expression of *PTEN* gene (with an increased copy number of this) are associated with a decrease in the copy number of the corresponding genes (*CCND3*, *TP53*, *BCL2*), as well as with an increase in the expression of hsa-miR-18a-5p (for *TP53*), hsa-miR-99a-5p (for *BCL2*), hsa-miR-100-5p (for *BCL2* and *PTEN*) and hsa-let-7a-2-3p (for *BCL2*).

## Conclusion

Thereby, the study enabled to establish that daily irradiation of PC-3 cells on a No-

valis TX linear accelerator at doses of 6 and 7 Gy for 5 days led to a significant decrease in both the total number of cells and the number of viable cells. In this case, the effect of irradiation at a dose of 7 Gy was manifested earlier and, ultimately, was more pronounced after 5 days of irradiation than after irradiation at a dose of 6 Gy. Nevertheless, after 5 days of irradiation, about 15% of the initial number of prostate tumor cells of PC-3 line retained their viability, which is associated with the initial presence of radioresistance in some cells. It was found that PC-3 cells that retained their viability after 5 days of radiation therapy have special genetic and epigenetic characteristics ensuring their survival: increased copy number and expression of *BRCA2*, *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *RAD50*, *XRCC4*, *RBBP8* and *EP300* genes and reduced copy number and expression of *CCND3*, *TP53* and *BCL2* genes, as well as differential expression of six microRNAs (hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-24-1-5p, hsa-miR-99a-5p, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-145-5p3, hsa-let-7a-2-3p).

## Acknowledgments

We express our gratitude to Potemkin DS and Vasilchenko NG (staff of National Medical Research Oncology Center, laboratory of molecular oncology) for their help with the cell culture, and to Sagakyants AB and Bondarenko ES (staff of National Medical Research Oncology Center, laboratory of immunophenotyping of tumors) for their help in conducting studies on a flow cytometer.

For Fig. 3, 5, 6, 7, and 8, see an online version of this article at <https://www.linkos.cz/english-summary/klinicka-onkologie-journal/archive/#search=1>

## References

- Zinkovich MS, Maksimov AY, Rozenko LY et al. Radioresistance as a factor of evolution of radiation therapy for prostate cancer. [online]. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28627>.
- Chaiswing L, Weiss HL, Jayswal RD. Profiles of radioresistance mechanisms in prostate cancer. *Crit Rev Oncog* 2018; 23(1–2): 39–67. doi: 10.1615/CritRevOncog.2018025946.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4): 618–629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
- Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C et al. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol* 2008; 153(1): 6–20. doi: 10.1038/sj.bjp.0707395.
- Li Z, Pearlman AH, Hsieh P. DNA mismatch repair and the DNA damage response. *DNA Repair (Amst)* 2016; 38: 94–101. doi: 10.1016/j.dnarep.2015.11.019.
- Sonveaux P. ROS and radiotherapy: More we care. *Oncotarget* 2017; 8(22): 35482–35483. doi: 10.18632/oncotarget.16613.
- Kutilin DS, Airapetova TG, Anistratov PA et al. Copy number variation in tumor cells and extracellular dna in patients with lung adenocarcinoma. *Bull Exp Biol Med* 2019; 167(6): 771–778. doi: 10.1007/s10517-019-04620-y.
- Kutilin DS, Zinkovich MS, Gusareva MA et al. Gene copy number variation as a factor of radiation resistance of prostate tumor cells. *Modern problems of science and education* 2020. [online]. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29866>.
- ATCC, Standards Development Organization is accredited by the American National Standards Institute (ANSI). [online]. Available from: <http://www.lgcstandards-atcc.org>.
- Kutilin DS, Sagakyants AB, Zinkovich MS et al. Effects of various radiotherapy doses on survival of prostate tumor cells line PC-3. [online]. Available from: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28740>.
- Kit OI, Vodolazhsky DI, Kutilin DS et al. Changes in the number of copies of genetic loci in gastric cancer. *Mol Biol (Mosk)* 2015; 49(4): 658–666. doi: 10.7868/S0026898415040096.
- Kutilin DS. Regulation of gene expression of cancer/testis antigens in colorectal cancer patients. *Mol Biol (Mosk)* 2020; 54(4): 580–595. doi: 10.31857/S0026898420040096.
- Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. [online]. Available from: <https://rdcu.be/b6uOX>. doi: 10.1186/gb-2002-3-7-research0034.
- Kutilin DS, Mogushkova KA. Effect of anthracycline antitumor antibiotics upon transcription activity of cancer-testis antigens in model experiments with HeLa cells. *Medical Immunology (Russia)* 2019; 21(3): 539–546. [online]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-539-546>.
- Balcells I, Cirera S, Busk PK. Specific and sensitive quantitative RT-PCR of miRNAs with DNA primers. *BMC Biotechnol* 2011; 11(1): 70. doi: 10.1186/1472-6750-11-70.
- Krishnan A, Zhang R, Yao V et al. Genome-wide prediction and functional characterization of the genetic basis of autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience* 2016; 19(11): 1454–1462. doi: 10.1038/nn.4353.
- Genome-scale integrated analysis. [online]. Available from: <http://giant.princeton.edu/>.
- Greene CS, Krishnan A, Wong AK et al. Understanding multicellular function and disease with human tissue-specific networks. *Nature Genet* 2015; 47(6): 569–576. doi: 10.1038/ng.3259w.
- Ding J, Li X, Hu H. TarPmiR: a new approach for microRNA target site prediction. *Bioinformatics* 2016; 32(18): 2768–2775. doi: 10.1093/bioinformatics/btw318.
- Backes C, Khaleeq QT, Meese E et al. miEAA: microRNA enrichment analysis and annotation. *Nucleic Acids Res* 2016; 44(W1): W110–W116. doi: 10.1093/nar/gkw345.
- Warde-Farley D, Donaldson SL, Comes O et al. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic Acids Res* 2010; 38(2): W214–W220. doi: 10.1093/nar/gkq537.
- Wu G, Feng X, Stein L. A human functional protein interaction network and its application to cancer data analysis. *Genome Biol* 2010; 11(5): R53. doi: 10.1186/gb-2010-11-5-R53.
- Sandler HM, Mirhadi AJ. Radical radiotherapy for prostate cancer is the only way to go. *Oncology (Williston Park)* 2009; 23(10): 840–843.
- Geldof AA, Plaizier M, Duivenvoorden I et al. Cell cycle perturbations and radiosensitization effects in a human prostate cancer cell line. *J. Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129(3): 175–182. doi: 10.1007/s00432-002-0412-8.
- Lomax M, Folkes L, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin Oncol* 2013; 25(10): 578–585. doi: 10.1016/j.clon.2013.06.007.
- Yao M, Rogers L, Suchowerska N et al. Sensitization of prostate cancer to radiation therapy: Molecules and pathways to target. *Radiother Oncol* 2018; 128(2): 283–300. doi: 10.1016/j.radonc.2018.05.021.
- Mailand N, Bekker-Jensen S, Fastrup H et al. RNF8 ubiquitylates histones at DNA double-strand breaks and promotes assembly of repair proteins. *Cell* 2007; 131(5): 887–900. doi: 10.1016/j.cell.2007.09.040.
- Scully R, Xie A. Double strand break repair functions of histone H2AX. *Mutat Res* 2013; 750(1–2): 5–14. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2013.07.007.
- Bekker-Jensen S, Lukas C, Kitagawa R et al. Spatial organization of the mammalian genome surveillance machinery in response to DNA strand breaks. *J. Cell Biol* 2006; 173(2): 195–206. doi: 10.1083/jcb.200510130.
- Wang CX, Jimenez-Sainz J, Jensen RB et al. The post-synaptic function of Brca2. *Scientific Reports* 2019; 9(1): 4554. doi: 10.1038/s41598-019-41054-y.
- Holloman WK. Unraveling the mechanism of BRCA2 in homologous recombination. *Nat Struct Mol Biol* 2011; 18(7): 748–754. doi: 10.1038/nsmb.2096.
- Mijic S, Zellweger R, Chappidi N et al. Replication fork reversal triggers fork degradation in BRCA2-defective cells. *Nat Commun* 2017; 8(1): 859. doi: 10.1038/s41467-017-01164-5.
- Sartori AA, Lukas C, Coates J et al. Human CtIP promotes DNA end resection. *Nature* 2007; 450(7169): 509–514. doi: 10.1038/nature06337.
- Watson J. *Molecular biology of the gene*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press 2008: 265–278.
- Ntranos A, Casaccia P. Bromodomains: translating the words of lysine acetylation into myelin injury and repair. *Neurosci Lett* 2016; 625: 4–10. doi: 10.1016/j.neulet.2015.10.015.
- Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 395–419. doi: 10.1146/annurev.immunol.16.1.395.
- Morgan DL. *The cell cycle: principles of control*. London: New Science Press 2007: 30–31.
- Mitrea DM, Yoon MK, Ou L et al. Disorder-function relationships for the cell cycle regulatory proteins p21 and p27. *Biol Chem* 2012; 393(4): 259–274. doi: 10.1515/hsz-2011-0254.
- Inaba T, Matsushima H, Valentine M et al. Genomic organization, chromosomal localization, and independent expression of human cyclin D genes. *Genomics* 1992; 13(3): 565–574. doi: 10.1016/0888-7543(92)90126-d.
- McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH et al. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response. *Oncotarget* 2012; 3(9): 954–987. doi: 10.18632/oncotarget.652.
- Dimitriadi TA, Burtsev DV, Dzhenkova EA et al. Differential expression of microRNAs and their target genes in cervical intraepithelial neoplasias of varying severity. *Advances in Molecular Oncology* 2020; 7(2): 30–44. doi: 10.17650/2313-805X-2020-7-2-47-61.
- Palanichamy JK, Rao DS. miRNA dysregulation in cancer: towards a mechanistic understanding. *Front Genet* 2014; 5: 54. doi: 10.3389/fgene.2014.00054.
- Dimitriadi TA, Burtsev DV, Dzhenkova EA et al. MicroRNA as markers of pre-cancer diseases progression in cervical cancer. [online]. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29529>. doi: 10.17513/spno.29529

# Epiteloidní hemangioendoteliom v PET/CT obraze

## Epithelioid hemangioendothelioma on PET/CT scan

Koukalová R.<sup>1,2</sup>, Šedo J.<sup>3</sup>, Adámková Krákorová D.<sup>3</sup>, Šimková Z.<sup>1</sup>, Fabian P.<sup>4</sup>, Szturz P.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

<sup>2</sup> LF MU Brno

<sup>3</sup> Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU Brno

<sup>4</sup> Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno

<sup>5</sup> Department of Oncology, Lausanne University Hospital (CHUV), Lausanne, Switzerland

### Souhrn

**Východiska:** Maligní plicní nádory patří v současnosti dle četnosti k nejčastějším zhoubným onemocněním. Mezenchymální nádory plic jsou však velmi vzácné. Dle literárních dat představují necelých 0,5 % všech maligních plicních nádorů. Jednou ze vzácných variant je plicní epiteloidní hemangioendoteliom. **Případ:** Prezentujeme případ 45letého muže s několikaměsíční anamnézou narůstající dušnosti, s bolestí břicha a zad. Zobrazovacími metodami bylo zjištěno postižení skeletu páteře. PET/CT s <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukózou (FDG) prokázalo rozsáhlý FDG-avidní maligní proces postihující hrudník, dutinu břišní i skelet. Rozsah a charakter infiltrace v PET/CT obraze nebyly typické pro žádnou z častějších onkologických diagnóz. Svým plošným šířením zejména v pravém hemithoraxu a na povrchu jater onemocnění nejvíce připomínalo maligní mezoteliom. PET/CT vyšetření nedetekovalo jasné primární tumorózní ložisko, umožnilo však lokalizovat místo vhodné k bioptické verifikaci procesu. Biopsií infiltrovaného 7. žebra vpravo pod CT kontrolou byl zjištěn epiteloidní hemangioendoteliom. I přes časné zahájení systémové léčby pacient umírá na respirační insuficienci se syndromem horní duté žíly a progredujícím fluido-thoraxem 15 dní po stanovení diagnózy. **Závěr:** Vzhledem k extrémně raritnímu výskytu epiteloidního hemangioendoteliomu a jeho heterogenním projevům není možné určit správnou diagnózu pouze na základě klinických projevů, laboratorních vyšetření či nálezů v zobrazovacích metodách. Rozhodující význam pro určení diagnózy má histopatologické vyšetření. Ze stejného důvodu nebyla dosud vypracována doporučení pro systémovou léčbu mnohočetného postižení.

### Klíčová slova

epiteloidní hemangioendoteliom – PET/CT – léčba

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – Development of Research Organization (Masaryk Memorial Cancer Institute, 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 zaslané 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: 14. 3. 2021

Přijato/Accepted: 14. 5. 2021

doi: 10.48095/ccko2021235

## Summary

**Background:** At present, lung cancer ranks among the most frequent malignant diseases. However, according to literature data, mesenchymal lung tumors are very rare, representing less than 0.5% of all malignant lung tumours. Epithelioid hemangioendothelioma of the lungs belongs to this group of uncommon entities. **Case report:** We present a case of a 45-year-old male with a history of increasing dyspnoea and abdominal and back pains, developing over the past several months. Vertebral lesions were found on imaging studies. PET/CT following <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose administration (FDG) showed a large FDG-positive malignant infiltration affecting the thorax, abdominal cavity, and bones. The extension and other characteristics of the mass on PET/CT did not correspond to any of the common oncologic diseases. With its spread in a plaque-like form predominantly in the right hemithorax and on the surface of the liver, the disease closely resembled malignant mesothelioma. The primary tumour origin could not be clearly identified on PET/CT scans but they allowed us to choose a suitable site to obtain tissue for pathologic examination. Based on a CT-guided bone biopsy of the 7<sup>th</sup> right rib, the diagnosis was concluded as epithelioid hemangioendothelioma. Despite an early initiation of systemic treatment, the patient succumbed to the disease only 15 days after the diagnosis, due to superior vena cava syndrome and progressive pleural effusion leading to respiratory insufficiency. **Conclusions:** Given the extremely low prevalence of epithelioid hemangioendothelioma and its heterogeneous manifestation, it is impossible to base the diagnosis solely on disease symptoms, laboratory findings, and imaging modalities. In this respect, pathologic examination has a crucial role. For the same reason, there is a lack of recommendations for the standard-of-care systemic therapy of metastatic disease.

## Key words

epithelioid hemangioendothelioma – PET/CT– treatment

## Úvod

Epiteloidní hemangioendoteliom (EHE) je vzácná malignita cévního původu. Vyskytovat se může v různých lokalizacích, jakou jsou játra, plíce, mediastinum, srdce, gastrointestinální trakt, peritoneum, kosti vč. kostní dřeň, měkké tkáně hlavy, krku, končetin, břicha, anogenitální oblast, lymfatické uzliny, prsní žlázy, mozek, mozkové pleny a kůže [1–3]. Nejčastěji jsou však postižena játra, plíce, kůže nebo kosti [4].

50–76 % pacientů je asymptomatických [1,3]. Odhadovaná prevalence EHE je méně než 1 pacient na milion obyvatel [5]. Plicní epiteloidní hemangioendoteliom (PEHE) je považován za nízcce až středně maligní sarkom plic. Jeho biologická povaha ho řadí mezi hemangiomy a angiosarkomy. Poprvé byl popsán v roce 1975 Dailem a Liebowem pod názvem intravaskulární bronchoalveolární tumor, protože byl považován za agresivní formu bronchoalveolárního karcinomu prorůstajícího do přilehlých krevních cév. Následně však byl dalšími metodami potvrzen endoteliální původ nádorových buněk. Současný název byl poprvé použit Weisem et al v roce 1986 [1]. Dosud bylo v dostupné literatuře popsáno přibližně 248 případů PEHE [3]. Největší soubor obsahoval data 93 pacientů [6]. PEHE se vyskytuje až 4× častěji u žen než u mužů – podle různých autorů jsou ženy postiženy v 62–80 % případů [3]. Pleurální forma PEHE se zdá být naopak častější u mužů [7].

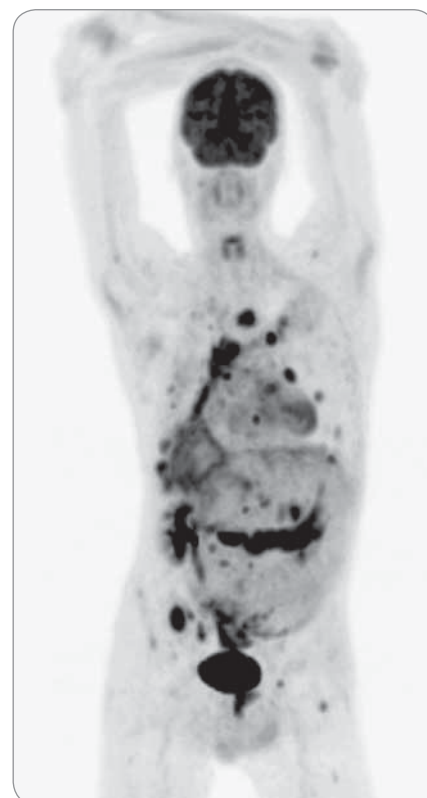
Věkový průměr pacientů s PEHE je 37 let a přes 40 % nemocných je mladších 40 let. Výskyt nemoci má dva vrcholy – ve 3. a 5. dekádě života. Přibližně polovina případů je asymptomatických a onemocnění se zjistí náhodně na skia gramu hrudníku. Druhá polovina nemocných má nespecifické příznaky jako dušnost, suchý kašel, pleurální bolest, hmotnostní úbytek a celkovou slabost. Vzácně se může nemoc projevovat alveolárním krvácením a rychle progresující plicní hypertenzí. Pleurální postižení může mít podobu suché pleuritidy nebo pleurálního výpotku. Vzdálené metastázy se objevují asi u 25 % případů [1].

## Popis případu

Z anamnézy muže narozeného v roce 1973 je významná informace o prodělaném pneumotoraxu v roce 2010. Ve stejném roce byla také provedena resekce pravé plíce s dekortikací pleury pro pachypleuritis calcarea. Histologický nálezn odpovídal fibrózní pleuritidě s ložiskově vystupňovanou reaktivní, místy až atypickou, proliferací mezotelu. Malignita však potvrzena nebyla. Po 20 letech aktivního kouření pacient v této době cigarety odložil. V dalším období se postupně objevily chronické komplikace charakteru fibrotizace hrudníku vpravo s kalcifikacemi paravertebrálně a také skolióza páteře. Zdravotní stav se dále komplikoval v roce 2015 úrazovou frakturou žeber.

Chronické bolesti zad, které sám přičítal skolióze při retrakci pravého he-

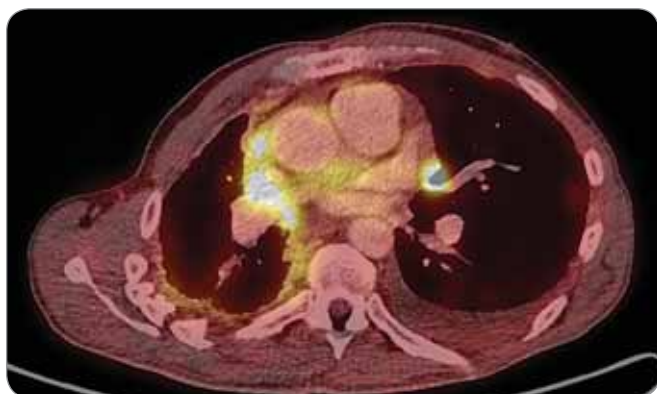
mitoraxu, se výrazněji zhoršily v červnu 2018. Došlo také k progresi bolestí břicha a k výraznému úbytku na váze (25 kg za 4–5 měsíců). Výsledky gastrosko-



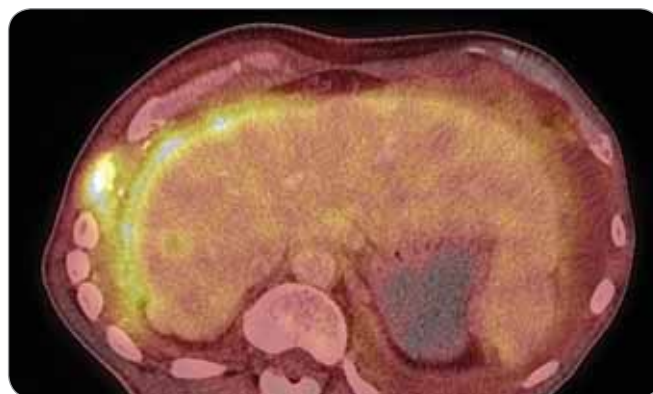
**Obr. 1. Maligní infiltrace pleury – rozsáhlá FDG-avidní tumorózní infiltrace v mediastinu, početná vysoce metabolicky aktivní ložiska v dalších lokalizacích, zejména na pleure, v plicích, v dutině břišní a ve skeletu.**

FDG – fludeoxyglukóza

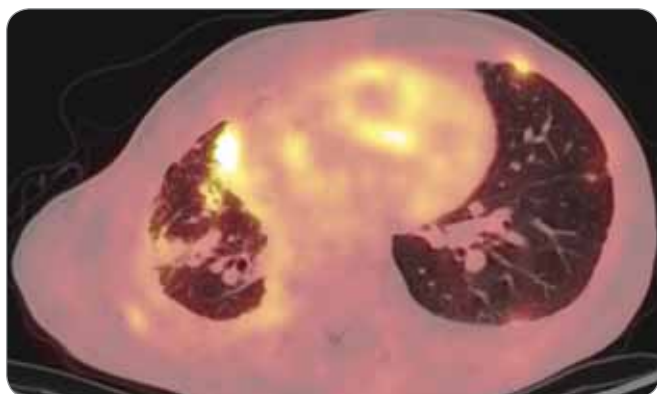




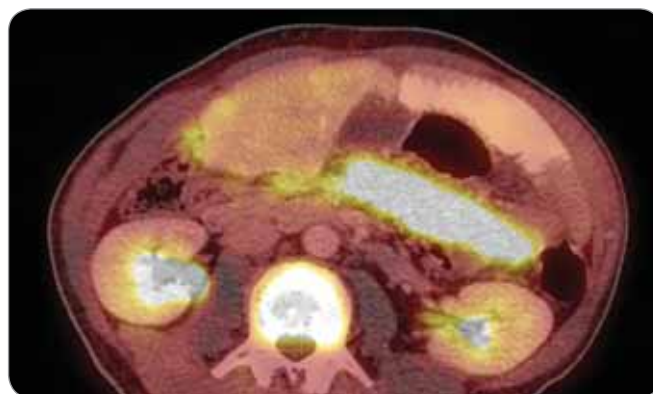
Obr. 2. Maligní infiltrace pleury s maximem v blízkosti ascendentní aorty.



Obr. 3. FDG-avidní infiltrace v hrudní stěně a pod ní kolem jater – zde podmiňuje destrukci 7. žebra.  
FDG – fludeoxyglukóza



Obr. 4. Maligní infiltrace plicního parenchymu a pleury bilaterálně, více vpravo, jednotlivá ložiska a infiltráty vykazují smíšenou FDG-aviditu.  
FDG – fludeoxyglukóza



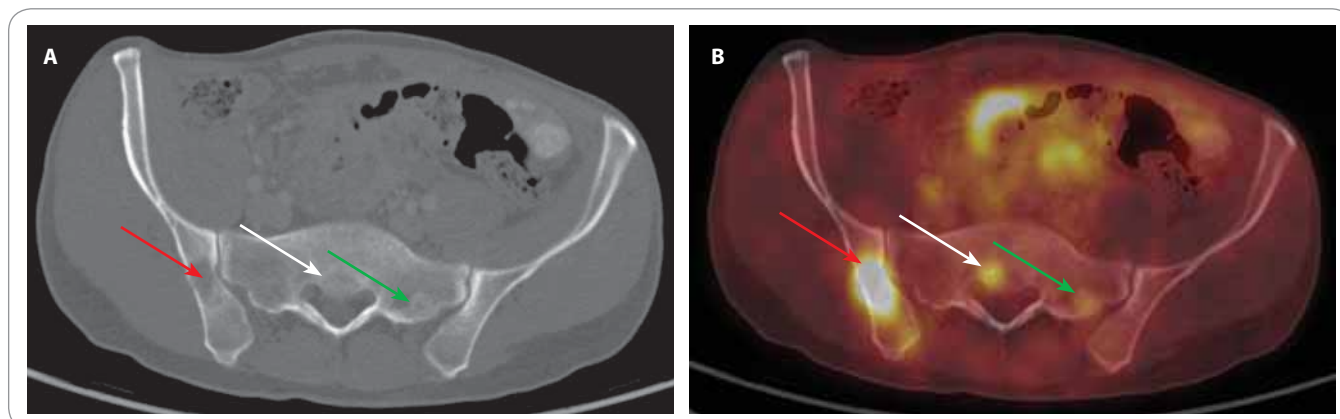
Obr. 5. Nápadná, vysoce FDG-avidní pruhovitá tumorózní infiltrace na mezenteriu.  
FDG – fludeoxyglukóza

pie, kolonoskopie a UZ vyšetření břicha neobjasnily příčinu uvedených příznaků. Pro zhoršující se bolesti zad byla koncem ledna 2019 provedena MR páteře, kde byla zjištěna ložiska charakteru metastáz v hrudní oblasti. Vzhledem k zjištěné maligní infiltraci skeletu přišel pacient začátkem února 2019 k došetření a léčbě do Masarykova onkologického ústavu. Úvodem byla v ambulanci léčby bolesti nastavena adekvátní léčba chronické smíšené bolesti hrudní páteře, hrudníku a břicha. O několik dní později bylo provedeno PET/CT vyšetření, které upřesnilo rozsah postižení netypickým procesem, který vykazoval jednoznačně známky malignity. V PET/CT obraze (obr. 1) dominovala rozsáhlá FDG-avidní solidní tumorózní masa v mediastinu, která v podobě pruhovitého infiltrátu od úrovně trachey postupovala podél vzestupné aorty parakardiálně vpravo

(obr. 2) a dále se kaudálněji šířila po povrchu jater (obr. 3). Další části maligní infiltrace byly v okrajích pravého plicního křídla a v hrudní stěně vpravo, místy byly patrné i zřetelné pruhovité kalcifikace. Metastatické postižení plic mělo charakter spíše pruhovitých denzních infiltrátů a drobných subcentimetrových ložisek subpleurálně. Méně nápadné metastatické postižení bylo i na pleure a v parenchymu plic subpleurálně vlevo (obr. 4). Vyjma výše popsané objemné infiltrace byla v mediastinu i jednotlivá separovaná metastatická ložiska – např. patologická uzlina ventrálně od levé pulmonální artérie. V oblasti dutiny břišní (kromě infiltrace na povrchu jater) byl nejvýraznější objemný pruhovitý mezenterální infiltrát, který vykazoval vysoký uptake FDG (obr. 5). Dále byly patrné metastázy v játrech a nevýrazně zvětšené patologické uzliny v retrope-

ritoneu. Zejména v PET obraze byla vysoce suspektní infiltrace na povrchu klíčků střežních. Většinou vysoce FDG-avidní metastázy ve skeletu měly v CT obraze smíšený charakter – některé metastázy byly jednoznačně osteolytického charakteru, jiné léze byly převážně osteoplastické. Část skeletálních metastáz neměla v CT obraze jednoznačný korelát a byla zřetelná pouze metabolicky (obr. 6).

Metabolická aktivita patologických ložisek a infiltrátů ve všech lokalizacích se značně lišila. Maximální standardizovaná hodnota vychytávání (standardizovaná uptake value –  $SUV_{max}$ ) se pohybovala od relativně nízkých hodnot (např.  $SUV_{max}$  3,2 jaterní metastázy) až po nápadně vysoké hodnoty (např.  $SUV_{max}$  12,3 osteolytického ložiska v pravé lopatě kyčelní) při metabolické aktivitě jaterního parenchymu  $SUV_{max}$  2,5.



**Obr. 6. (A) FDG-avidní metastázy ve skeletu mají v CT obraze smíšený charakter – některé metastázy jsou jednoznačně osteolytického charakteru (červená šipka), jiné léze jsou označeny osteoplastické (zelená šipka). (B) Metabolická aktivita kostních metastáz se značně liší. Část skeletálních metastáz nemá v CT obraze jednoznačný korelát a je zřetelná pouze metabolicky (bílá šipka).**

FDG – fludeoxyglukóza

Rozsah a charakter maligní infiltrace byl velmi netypický, nejvíce se blížil vzhledu mezoteliomu. Z PET/CT nálezu se nedalo jednoznačně určit primární tumorózní ložisko. PET/CT však umožnilo výběr lokality vhodné k bioptické verifikaci.

Přibližně od poloviny února 2019 pacient udával progresi dušnosti a zvýšenou únavnost. Došlo k rychlému rozvoji respirační insuficience, kdy levá plíce zjevně nedostatečně nahrazovala dysfunkci pravé plíce. Pro zhoršení zdravotního stavu byl pacient hospitalizován.

Laboratorní vyšetření neodhalila zásadnější odchylky od normy. Nekonkluzivní byly také výsledky nádorových markerů – negativní výsledky prostatického specifického antigenu,  $\beta$ -podjednotky lidského choriového gonadotropinu,  $\beta$ 2-mikroglobulin,  $\alpha$ -fetoproteinu, CA 19-9, karcinoembryonálního antigenu a CA 72-4. Pro postižení skeletu byly nálezy konzultovány na spondylooncologické komisi. Byla upravena léčba bolesti a zavedena oxygenoterapie. Pod CT kontrolou byla začátkem března 2019 provedena biopsie 7. žebra vpravo, den poté byl pacient ve stabilizovaném stavu propuštěn do domácí péče. Patologem byl popsán epiteloidní hemangioendoteliom, který byl potvrzen i v rámci druhého expertního čtení, vč. molekulárně genetického průkazu patognomické fúze genů *WWTR1-CAMTA1*. Vzhledem k anamnéze a charakteru ak-

tuálního postižení lze předpokládat, že se patrně jednalo o pleurální formu PEHE.

V den uzavření histologického nálezu (12. den po biopsii) byl pacient v březnu 2019 opět akutně přijat na lůžkové oddělení pro progredující dušnost. Na CT vyšetření plic a mediastina provedeném během hospitalizace (23 dnů od PET/CT) byla diagnostikována další progresse maligní infiltrace pleury, bránice a mediastina. Maximum postižení bylo v mediastinu vpravo v místě vstupu horní duté žíly (HDŽ) do pravé síně. Lumen bylo výrazně zúženo s hrozícím rozvojem syndromu HDŽ. Zvýraznil se také výpotek v levé pohrudniční dutině. Byl zaveden hrudní drén, nasazeny betablokátory pro sinusovou tachykardii, kortikosteroidy a po kolektivní rozvaze bylo při výkonostním stavu 2 (podle Eastern Cooperative Oncology Group) zahájeno z vitální indikace podání paliativní systémové chemoterapie (26 dnů od PET/CT) v režimu paklitaxel/karboplatina. Třetí den po podání chemoterapie došlo k výraznému zlepšení klidové dušnosti s trvajícím lehkou hyposaturací (saturace  $O_2 > 90\%$  v klidu). Dobře spolupracující pacient bez známek infekce byl propuštěn do domácího ošetřování na oxygenoterapii, se zavedeným hrudním drénem a vyhovující analgetickou léčbou. Lze předpokládat, že zásadní podíl na přechodném zlepšení stavu měla především upravená podpůrná léčba, spíše než samotná che-

moterapie. V následujících 10 dnech od propuštění však došlo k rychlému zhoršování celkového stavu, progredovala slabost a respirační insuficience. S ohledem na omezené možnosti léčby a celkový stav byla u pacienta dále zvolena pouze symptomatická terapie nádorového onemocnění, která byla v domácím prostředí upravována. U pacienta se postupně objevila také zmatenost a neklid. Pacient zemřel koncem března 2019 v péči domácího hospice –15. den po prvním podání paliativní systémové chemoterapie (41 dnů od PET/CT).

## Diskuze

Nelze zpětně určit, kdy došlo u pacienta k rozvoji onemocnění. Není jasné, zda komplikace v roce 2010 byly již způsobeny tímto raritním nádorem (při falešně negativitě histologického vyšetření) či došlo k rozvoji maligního onemocnění až v průběhu následujících let. Malignita (i přes výrazné symptomy) zůstala dlouho nerozpoznána. V době potvrzení diagnózy bylo již stadium nemoci značně pokročilé.

Etiologie vzniku EHE je dosud neznámá [3]. Na molekulární úrovni mohou mít vliv různé angiogenní stimulatory, které působí jako promotory proliferace endotelových buněk [8]. Jedna z nových hypotéz patogeneze se týká příčinné souvislosti mezi chronickou infekcí způsobenou Bartonellou a rozvojem tohoto vzácného vaskulárního tumoru [9]. Ně-

kteří práce hovoří o možném vlivu hormonální antikoncepce a vinylchloridu na vznik PEHE [1].

V současnosti neexistuje žádný sérový marker pro diagnostiku PEHE.

Prognóza EHE a jeho průběh je velmi variabilní. Přežití pacientů kolísá od 6 měsíců po 28 let, průměrně 4,6 roku [5,10,11]. Pokud je EHE lokalizováno v měkkých tkáních, je mortalita pouze 13 %. Pokud jsou primárně postižena játra, dosahuje mortalita 35 %. Nejhorší prognózu mají pacienti s postižením plic – mortalita v tomto případě dosahuje 65 % [12]. Někteří autoři rozlišují v rámci postižení plic formu pleurální a dominantní postižení plicního parenchymu. Horší prognózu má postižení pleury [13].

K nepříznivým prognostickým faktorům EHE patří např. plicní léze, multiorgánové postižení, progresse onemocnění, postižení  $\geq 3$  kostí, ascites, mužské pohlaví a věk  $\geq 55$  let [3,5].

U asymptomatických pacientů s PEHE je udáván medián přežití 180 měsíců, u těchto pacientů jsou v literatuře popsány i případy spontánních regresí.

Medián přežití pacientů s PEHE zhoršuje např. přítomnost alveolární hemoragie, hemoptýza, pleurální výpotek, ztráta hmotnosti a anemie [14]. Horší prognózu mají také pacienti s hilovými metastázami a postižením jater [15]. K nepříznivým prognostickým faktorům patří také přítomnost klinických obtíží, endobronchiální a intravaskulární šíření tumoru, mediastinální nebo periferní lymfadenopatie, současné postižení jater a/nebo jiných orgánů. Známkou agresivního chování nemoci jsou také opacitní typu mléčného skla v parenchymu plic a/nebo intersticiální ztlustění patrná na CT plic s vysokým rozlišením [1].

V zobrazovacích metodách může v závislosti na lokalizaci a rozsahu postižení EHE připomínat řadu jiných onemocnění. V případě výskytu mnohočetných nodulárních lézí v plicích může dojít k záměně např. s hematogenními metastázami, arteriovenózními malformacemi, granulomatozními plicními procesy (mimo jiné sarkoidózou, Wegenerovou granulomatózou, pneumokoniózou), s non-Hodgkinským lymfomem, amyloidózou a několika dalšími vzácnými onemocněními

plic – např. s mnohočetnými kalcifikujícími fibrózními tumory [11]. Pokud v obraze dominuje postižení pleury, připomíná EHE maligní mezoteliom. V diferenciální diagnóze je nutné vyloučit také bronchogenní karcinom a difuzní pleurální karcinomatózu [13]. Vzhledem k raritnímu výskytu EHE není mnoho prací zaměřených na diagnostiku a sledování EHE pomocí PET/CT. Autoři zabývající se diagnostikou EHE v různých lokalizacích se shodují v tom, že PET/CT je významnou metodou pro staging i sledování vývoje onemocnění [16]. V případě výskytu EHE v hrudníku může být FDG-avidita lézí variabilní a může souviset s biologickou povahou onemocnění [17]. Se stoupající hodnotou  $SUV_{max}$  lze očekávat větší maligní potenciál onemocnění. Mohou však existovat i výjimky. Nizami et al popisuje případ 13leté dívky s agresivní formou PEHE v podobě plicních nodulů, které vykazovaly jen mírně zvýšený uptake FDG [18].

Vzhledem k raritnímu výskytu EHE dosud neexistují doporučené standardní léčebné postupy.

V případě malého rozsahu PEHE (solitární uzel, několik izolovaných lézí) je možno zvažovat chirurgické řešení [1]. Při lokalizovaném jaterním EHE se řešením jeví transplantace jater. Pokud se EHE projevuje jako solitární kostní léze, je možným řešením resekce kosti „en bloc“. U multifokálního postižení kostí končetiny je nutná i amputace. V terapii kostního postižení se uplatňuje též radiofrekvenční ablace [3]. Nejsou data o zásadní účinnosti radioterapie v léčbě EHE [1,3]. Svoji roli však má v léčbě paliativní, vč. analgetické.

Současné postupy v léčbě metastatického EHE zahrnují různé režimy s konvenčními cytostatiky a antiangiogenními léky, a to jak v monoterapii, tak i v kombinaci. Celkové přežití u těchto pacientů dosahuje podle jedné metaanalýzy 83 % v prvním, 56 % v druhém a 41 % ve třetím roce od stanovení diagnózy [19]. S ohledem na vzácný výskyt onemocnění se léčebná doporučení nezakládají na prospektivních studiích, ale spíše na popisech jednotlivých případů a malých souborů pacientů. Mezi nejčastěji používaná chemoterapeutika se řadí karboplatina, paklitaxel, ad-

riamycin, etoposid, ifosfamid, dakarbazin, cyklofosfamid a vinkristin. Vzhledem k původu onemocnění v endoteliálních buňkách se z cílené léčby upírá pozornost zejména k již zmíněným antiangiogenním lékům, jako jsou např. talidomid, bevacizumab nebo apatinib, ale i méně specificky působící multikinázové inhibitory pazopanib a sorafenib [20].

## Závěr

Epiteloidní hemangioendoteliom je velmi vzácné onemocnění s obtížně predikovatelným biologickým chováním i velmi variabilním průběhem. Může být náhodně zjištěn u asymptomatických pacientů s následnou dlouhodobou stabilizací. Jindy se jedná o velmi agresivní, rychle progredující postižení se špatnou prognózou. Vzhledem k jeho raritnímu výskytu a pestrým projevům bývá téměř nemožné určit správnou diagnózu na základě klinického nálezu, laboratorních vyšetření či nálezu v zobrazovacích metodách. Ty umožní zjistit přesný rozsah onemocnění a sledování léčebné odpovědi. Umožní také určit místo vhodné k biopsické verifikaci. PET/CT má oproti jiným zobrazovacím metodám výhodu, že přesněji dokáže určit v terénu často rozsáhlého procesu oblast s vysokým maligním potenciálem. Konečné stanovení diagnózy má však vždy v rukou zkušený patolog. Vzhledem k extrémně raritnímu výskytu onemocnění neexistuje dosud „evidence-based“ doporučení pro systémovou léčbu mnohočetného postižení.

## Literatura

1. Skříčková J, Kolek V et al. Základy moderní pneumonologie. Praha: Maxdorf 2012.
2. Mehta SR, Das A, Barnard N et al. Metastatic pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep* 2012; 7: 17–20. doi: 10.1016/j.rmcr.2012.09.003.
3. Sardaro A, Bardoscia L, Petruzzelli MF et al. Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor. *Oncol Rev* 2014; 8(2): 259. doi: 10.4081/oncol.2014.259.
4. Lau K, Massad M, Pollak C et al. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement: insights from an internet registry in the study of a rare cancer. *Chest* 2011; 140(5): 1312–1318. doi: 10.1378/chest.11-0039.
5. Lau K, Massad M, Weinberg G et al. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement. *Chest* 2011; 140(5): 1312–1318. doi: 10.1378/chest.11-0039.
6. Amin RM, Hiroshima K, Kokubo T et al. Risk factors and independent predictors of survival in patients with pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. *Review of*

- the literature and a case report. *Respirology* 2006; 11(6): 818–825. doi: 10.1111/j.1400-1843.2006.00923.x.
7. Lee YJ, Chung MJ, Jeong KC. Pleural epithelioid hemangioendothelioma. *Yonsei Med J* 2008; 49(6): 1036–1040. doi: 10.3349/ymj.2008.49.6.1036.
8. Radzikowska E, Szczepulska-Wójcik E, Roszkowski K et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma – interferon 2-alpha treatment – case report. *Pneumol Allergol Pol* 2008; 76(4): 281–285.
9. Mascarelli PE, Iredell JR, Breitschwerdt EB et al. Bartonella species bacteremia in two patients with epithelioid hemangioendothelioma. *J Clin Microbiol* 2011; 49(11): 4006–40012. doi: 10.1128/JCM.05527-11.
10. Teo SK, Chiang SC, Tan KK. Intravascular bronchioloalveolar tumor: a 20 year survival. *Med J Aust* 1985; 142(3): 220–222.
11. Miettinen M, Collan Y, Vilkko P et al. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Cancer* 1987; 60(10): 2471–2475. doi: 10.1002/1097-0142(19871115)60:10<2471::aid-cncr2820601021>3.0.co;2-8.
12. Gomez-Arellano LI, Ferrari-Caballo T, Dominguez-Malagon HR. Multicentric epithelioid hemangioendothelioma of bone. Report of a case with radiologic-pathologic correlation. *Annals Diagn Pathol* 2012; 16(1): 43–47. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2011.08.001.
13. Crotty EJ, McAdams HP, Erasmus JJ et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the pleura: clinical and radiologic features. *Am J Roentgenol* 2000; 175(6): 1545–1549. doi: 10.2214/ajr.175.6.1751545.
14. Bagan P, Hassan M, Barthes FL et al. Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(6): 2010–2013. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.06.068.
15. Schattenberg T, Kam R, Pfannschmidt J et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: report of three cases. *Surg Today* 2008; 38(9): 844–849. doi: 10.1007/s00595-007-3712-4.
16. Albano D, Bosio G, Tironi A et al. 18F-FDG PET/CT in pleural epithelioid hemangioendothelioma. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2017; 5(1): 70–74. doi: 10.22038/aojnmb.2016.7971.
17. Woo JH, Kim TJ, Lee KS et al. Epithelioid hemangioendothelioma in the thorax: clinicopathologic, CT, PET, and prognostic features. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(30): e4348. doi: 10.1097/MD.00000000000004348.
18. Nizami I, Mohammed S, Abouzied ME. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma PET CT findings and review of literature. *Ann Saudi Med* 2014; 34(5): 447–449. doi: 10.5144/0256-4947.2014.447.
19. Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006; 107(9): 2108–2121. doi: 10.1002/cncr.22225.
20. Lamar JM, Motilal Nehru V, Weinberg G. Epithelioid hemangioendothelioma as a model of YAP/TAZ-driven cancer: insights from a rare fusion sarcoma. *Cancers* 2018; 10(7): 229. doi: 10.3390/cancers10070229.

## Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 27. 4. 2021 ve FN Motol v Praze naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).



# Využití PET/CT s markerem hypoxie ( $^{18}\text{F}$ -FMISO) v plánování radioterapie

## The use of PET/CT with a hypoxia marker ( $^{18}\text{F}$ -MISO) in radiotherapy treatment planning

Novotný T.<sup>1</sup>, Řehák Z.<sup>2</sup>, Budínský M.<sup>3</sup>, Dvořáček P.<sup>4</sup>, Vašina J.<sup>2</sup>, Šlampa P.<sup>1</sup>, Slávik M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

<sup>2</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

<sup>3</sup> Ústavní lékárna, MOÚ Brno

<sup>4</sup> Oddělení radiologické fyziky, MOÚ Brno

Fluorem ( $^{18}\text{F}$ ) značený mizonidazol – 2-nitro-3-(1- $^{18}\text{F}$ fluor-2-hydroxypropan-3-yl)imidazol – známý spíše pod zkratkou  $^{18}\text{F}$ -FMISO, je v současnosti nejrozšířenějším radiofarmakem pro PET z širší skupiny markerů nádorové hypoxie, kam patří také  $^{18}\text{F}$ -FAZA,  $^{18}\text{F}$ -EF5 a  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM [1].

Jeho využití doporučujeme až následně po běžném vyšetření PET/CT s  $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglukózou ( $^{18}\text{F}$ -FDG) [2].

Radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -FMISO je dostupné jako registrovaný léčivý přípravek od výrobce Radiomedic, s.r.o., Husinec, Řež, ČR. Vzhledem k tomu, že se jedná o radiofarmakum značené  $^{18}\text{F}$ , jeho zpracování je pro pracoviště, která běžně používají  $^{18}\text{F}$ , naprosto rutinní záležitostí. Na základě požadavku je radiofarmakum u dodavatele objednáno, po jeho dodání na pracoviště je pracovníky radiofarmaceutického úseku ústavní lékárny instrumentálně zpracováno do konečné lékové formy s využitím automatického dávkovacího zařízení  $\mu\text{DDS-A}$  (Tema Sinergie, Faenza, Itálie). Následně je předáno k aplikaci na oddělení nukleární medicíny.

V ČR je možné použití  $^{18}\text{F}$ -MISO v rámci specifického léčebného programu [3]. Před vyšetřením není třeba speciální příprava ani monitorování glykémie, doporučuje se pouze dostatečná perorální hydratace pacienta před i po aplikaci radiofarmaka. Doporučená aplikovaná aktivita  $^{18}\text{F}$ -FMISO pro dospělé je 300–550 MBq (400 MBq pro pacienta s hmot-

ností 70 kg). Radiofarmakum se aplikuje přímou intravenózní injekcí a PET zobrazení se provádí v delším odstupu, tj. za 2–3 hodiny po aplikaci.

$^{18}\text{F}$ -FMISO lze obecně využít pro stanovení hypoxie u celé řady tumorů, avšak nejčastější použití nachází u nádorů centrální nervové soustavy, zhoubných nádorů hlavy a krku (obr. 1), nemalobuněčného karcinomu plic a karcinomu děložního čípku.

Pacient ve věku 53 let s pokročilým tumorem orofaryngu, origo v oblasti levé tonzily, parafaryngeální šíření a pokročilou lymfadenopatií, T4 N1 M0, nízké diferencovaný, nekeratinizující dlaždicobuněčný karcinom v probatorní excizi – asociovaný s lidským papilomavirem.

Vzhledem k rozsahu se jedná o inoperabilní nález. Byla indikována konzervativní léčba – radioterapie v konkomitanci s chemoterapií.

V rámci stágu bylo provedeno  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT vyšetření a následně druhé PET/CT s markerem hypoxie  $^{18}\text{F}$ -FMISO. Obě vyšetření byla využita pro fúzi obrazových dat v plánovacím systému Aria. Oblast hypoxie se zobrazila jak v místě uzlinové metastázy, tak v místě primárního tumoru a tvořila přibližně šestinu objemu nádoru ( $^{18}\text{F}$ -FMISO 14,8 cm<sup>3</sup> ×  $^{18}\text{F}$ -FDG 103 cm<sup>3</sup>).

Byly zakresleny cílové objemy dle rizikovitosti. Do oblasti hypoxie jsme eska-

Práce byla podpořena 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.



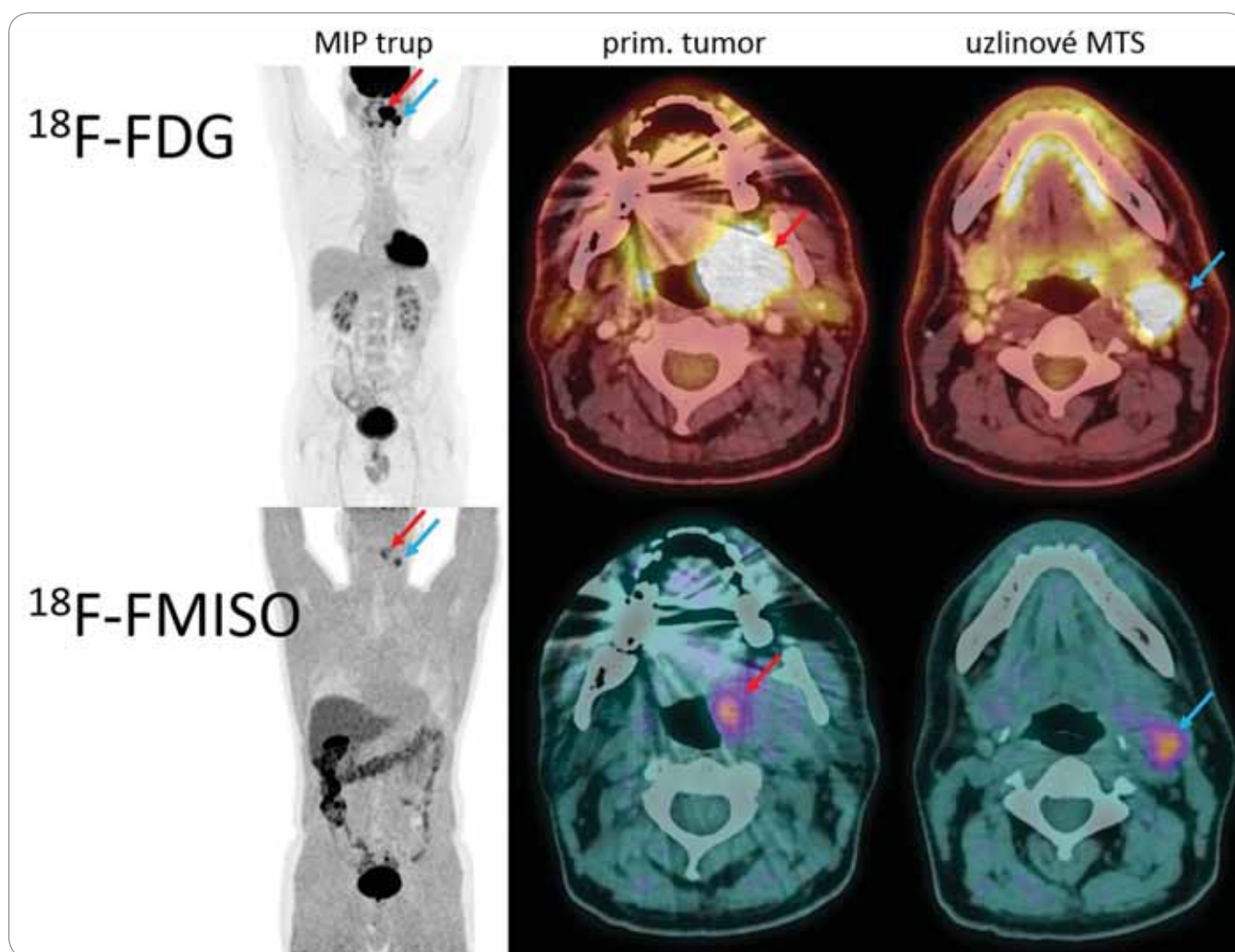
**MUDr. Tomáš Novotný**  
Klinika radiační onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: novotny@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2021

Přijato/Accepted: 9. 3. 2021

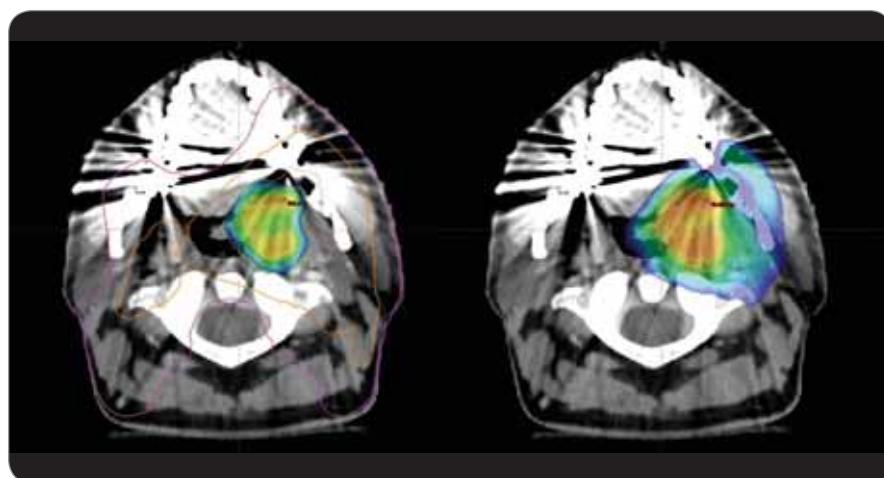
doi: 10.48095/ccko2021241

lovali dávku na 77,0 Gy (35×2,2 Gy) dle podkladů studie Escalox [4]. Do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pozitivní oblasti byla aplikována standardní dávka 70,0 Gy (35×2,0 Gy). Další objemy zahrnovaly elektivní uzlinové oblasti. V blízkosti nebyly žádné důležité rizikové orgány, kromě mandibuly, která byla vyjmuta z této dáv-



Obr. 1. Porovnání diagnostických snímků s  $^{18}\text{F}$ -FMISO a  $^{18}\text{F}$ -FDG.

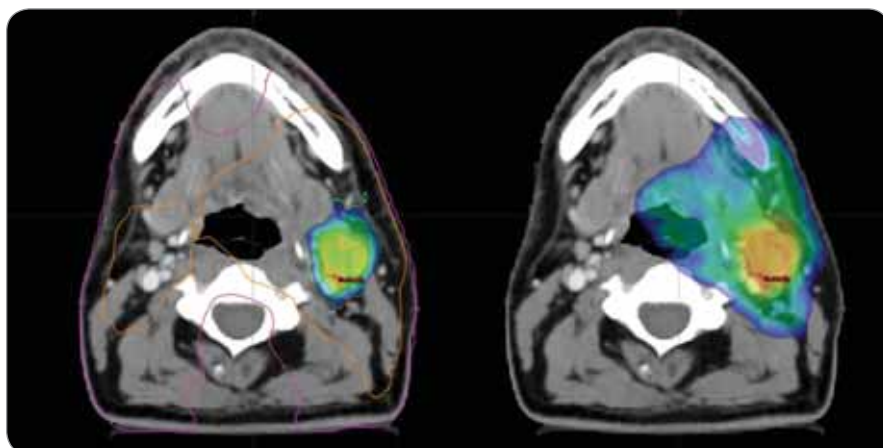
$^{18}\text{F}$ -FDG –  $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglukóza,  $^{18}\text{F}$ -FMISO – 2-nitro-3-(1- $^{18}\text{F}$ fluor-2-hydroxypropan-3-yl) imidazol



Obr. 2. Dávkové rozložení v místě primárního tumoru; vlevo dávka 77,0 Gy dle  $^{18}\text{F}$ -FMISO s izodózami 77 % (oranžová) a 50 % (fialová); vpravo dávka 70,0 Gy pokrývající oblast tumoru dle  $^{18}\text{F}$ -FDG; CT a MR s bezpečnostním lemem plánovacího objemu.  $^{18}\text{F}$ -FDG –  $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglukóza,  $^{18}\text{F}$ -FMISO – 2-nitro-3-(1- $^{18}\text{F}$ fluor-2-hydroxypropan-3-yl) imidazol

kové eskalace pro riziko vzniku osteoradionekrózy. V porovnání s klasickou normofrakcionací by dávková eskalace měla zvýšit 2letou lokální a regionální kontrolu o 15 % a kompenzovat radiorezistenci hypoxických oblastí nádoru (obr. 2, 3) [4].

Byly vypracovány dva plány; jeden s dávkovou eskalací, druhý bez ní. V plánu s dávkovou eskalací nedošlo k významnému zvýšení radiační zátěže sledovaných rizikových orgánů. Radioterapie probíhala fotonovým svazkem lineárního urychlovače o energii 6 MV technikou dynamického kyvu (volumetric modulated arc therapy – VMAT), režimem simultánního boostu. V konkomitanci byla podána cisplatin v monoterapii 40 mg/m<sup>2</sup> týdně, celkem byly aplikovány čtyři cykly. Další



**Obr. 3. Dávkové rozložení v místě uzlinové metastázy; vlevo dávka 77,0 Gy dle  $^{18}\text{F}$ -FMISO s izodózami 77 % (oranžová) a 50 % (fialová); vpravo dávka 70,0 Gy pokrývající oblast metastázy dle  $^{18}\text{F}$ -FDG; CT a MR s bezpečnostním lemem plánovacího objemu.  $^{18}\text{F}$ -FDG –  $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglukóza,  $^{18}\text{F}$ -FMISO – 2-nitro-3-(1- $^{18}\text{F}$ -2-hydroxypropan-3-yl)imidazol**

nebyly podány pro hematologickou toxicitu.

Tolerance terapie byla dobrá, pacient dokončil léčbu v plánované dávce s při-

měřenou toxicitou, která nevybočovala ze standardní úrovně toxicity (dle Radiation Therapy Oncology Group, slizniční G3, kožní G2, jícen G2, bez trizmu či lym-

fedému v akutní toxicitě). Do budoucna je nutné další sledování, monitorace pozdní toxicity a efektu terapie.

Díky radionuklidovému vyšetření s markerem hypoxie  $^{18}\text{F}$ -FMISO se nám otvírají možnosti cílené eskalace dávky VMAT technikou fotonového záření do rezistentních podobemů bez významného zvýšení toxicity.

#### Literatura

1. Hodolič M, Fettich J, Kairemo K. Hypoxia PET tracers in EBRT dose planning in head and neck cancer. *Curr Radiopharm* 2015; 8(1): 32–37. doi: 10.2174/1874471008666150316222400.
2. Watanabe S, Inoue T, Okamoto S et al. Combination of FDG-PET and FMISO-PET as a treatment strategy for patients undergoing early-stage NSCLC stereotactic radiotherapy. [online]. Available from: <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-019-0578-6>.
3. Specifické léčebné programy. [online]. Dostupné z: <https://www.radiomedic.cz/produkty/specificke-lecebne-programy/>
4. Pigorsch SU, Wilkens JJ, Kampfer S et al. Do selective radiation dose escalation and tumour hypoxia status impact the loco-regional tumour control after radio-chemotherapy of head & neck tumours? The ESCALOX protocol. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 45. doi: 10.1186/s13014-017-0776-1.

# Lipozomální irinotekan – nová možnost systémové léčby karcinomu pankreatu

Büchler T.

Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

## Úvod

Karcinom pankreatu je závažným medicínským i společenským problémem dnešní doby. Incidence karcinomu pankreatu byla v ČR v roce 2018 21,5/100 000 obyvatel, úmrtnost byla 19,2/100 000 obyvatel [1]. Téměř stejné hodnoty incidence a mortality ukazují na extrémně nepříznivou prognózu tohoto nádorového onemocnění. Výskyt karcinomu pankreatu má navíc výrazně stoupající tendenci – od roku 1980 došlo ke zdvojnásobení výskytu i úmrtnosti [2]. Tento nárůst nebyl vysvětlen. Mezi rizikové faktory patří chronická pankreatitida, diabetes mellitus (tady může jít o rizikový faktor ale i o následek časněho nádoru), rodinná anamnéza a kouření [3]. Nádory pankreatu

se vyskytují ve zvýšené míře u nosičů některých onkogenních mutací (BRCA1/2, Lynchův syndrom, familiární adenomatózní polypóza). Histologicky se většinou se jedná o duktální adenokarcinom. Přibližně 60–70 % nádorů vychází z hlavy slinivky břišní, 20–25 % z těla a asi 10–20 % z oblasti kaudy pankreatu [4].

Časný karcinom pankreatu je většinou asymptomatický. V pokročilejších stadiích lze pozorovat bolesti břicha nebo zad, hubnutí a ikterus (hlavně u nádorů v oblasti hlavy pankreatu). Dále se vyskytují únava, deprese, nevolnost, zvracení a průjemy. Přítomné mohou být i paraneoplastické příznaky jako tromboflebitida [5].

Léčba počátečních stadií karcinomu pankreatu je chirurgická, přičemž je ale

nemoc nechvalně známá nízkým procentem resekovatelných nádorů kvůli invazivnímu růstu do okolních orgánů a cévních struktur a časně generalizaci. Standardními režimy systémové léčby jsou FOLFIRINOX, tj. oxaliplatin, irinotekan, 5-fluorouracil (5-FU) a leukovorin (LV) a kombinace gemcitabinu s nab-paklitaxelem. U pacientů v horším celkovém stavu nebo s orgánovou dysfunkcí je možno použít monoterapii gemcitabinem nebo některým fluoropyrimidinem, avšak bez nadějí na zásadnější prodloužení přežití (tab. 1).

Doporučená sekvence léčby u pacientů v dobrém klinickém stavu je znázorněna na schématu 1 [6,7]. Kombinace lipozomálního irinotekanu, 5-FU a LV je první možností systémové léčby 2. linie pro toto onemocnění, pro kterou jsou k dispozici důkazy o účinnosti z randomizované studie.

Dalšími možnostmi léčby pro vybrané skupiny pacientů je olaparib u pacientů s germinální mutací BRCA1/2, entrectinib nebo larotrectinib u pacientů s fúzními aberacemi NTRK a inhibitory kontrolních bodů u pacientů s deficiencí oprav chybně spárovaných bazí (tzv. mismatch repair deficiency) [6,7].

## Lipozomální irinotekan

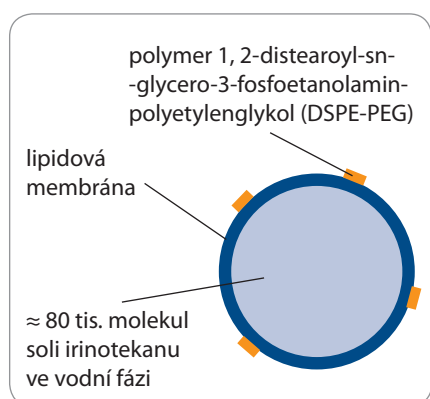
Irinotekan je inhibitor topoizomerázy I používaný především k léčbě nádorů trávicího traktu. Pegylovaný lipozomální irinotekan (nal-IRI, Onivyde®) je lipozomální léková forma irinotekanu s prodlouženým účinkem k intravenóznímu podávání (schéma 1). V preklinických studiích se zjistilo, že při použití nal-IRI je při stejných dávkách dosaženo vyšší expozice nádoru než u konvenčního irinotekanu. Děje se tak díky vyšší účinné

**Tab. 1. Současné schéma doporučené léčby metastatického karcinomu pankreatu [6,7] (upraveno podle registrací a úhrad léků v ČR).**

Populace	1. linie	2. linie
pacienti v dobrém celkovém stavu (PS 0–1) a bez závažných komorbidit	nab-paclitaxel+gemcitabin  FOLFIRINOX	nal-IRI+5-FU/LV FOLFIRINOX FOLFOX infuzní režim 5-FU/LV kapecitabin  nab-paclitaxel+gemcitabin gemcitabin
ostatní pacienti schopní systémové léčby	gemcitabin	nal-IRI+5-FU/LV infuzní režim 5-FU/LV kapecitabin
	kapecitabin	gemcitabin
	infuzní režim 5-FU/LF	gemcitabin

5-FU – 5-fluorouracil, FOLFIRINOX – kombinovaná chemoterapie (oxaliplatin, irinotekan, leukovorin, 5-FU), FOLFOX – kombinovaná chemoterapie (oxaliplatin, leukovorin, 5-FU), LV – leukovorin, nal-IRI – lipozomální irinotekan, PS – performance score





**Schéma 1. Pegylovaná lipozomální částice obsahující irinotekan.**

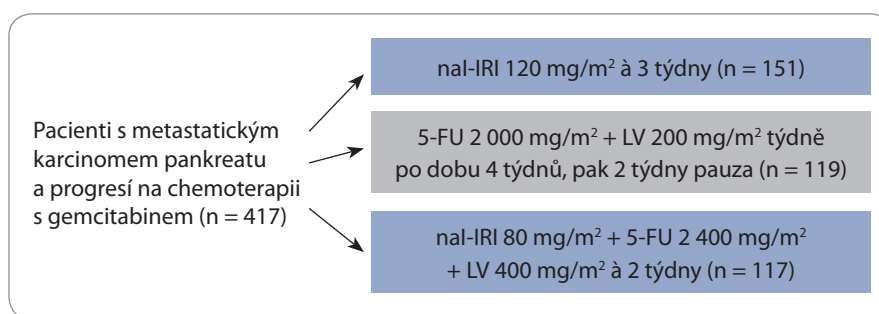
koncentraci v nádoru a delšímu působení nal-IRI; výsledkem je pak vyšší míra inhibice nádorového růstu ve srovnání s konvenčním irinotekaniem [8,9].

### Farmakologické vlastnosti

Irinotekan uvolňovaný z pegylované lipozomální formy (schéma 1) je prolečivem, které se nespecifickými karboxylesterázami převádí na 100–1000× aktivnější metabolit SN-38. Irinotekan i SN-38 se reverzibilně váží na komplex topoizomeráza I-DNA. Dochází k inhibici v opětovné ligaci jednořetězcových zlomů, které topoizomeráza I indukuje, aby zmírnila torzní napětí během procesů replikace, transkripce a opravy DNA. Lipozomální forma nal-IRI prodlužuje dostupnost irinotekanu, brání jeho předčasné proměně na aktivní, ale krátkodobý, SN-38 a zlepšuje distribuci léku. Je to nejspíše díky tzv. fenoménu zvýšené permeability a retence, který nespecificky vyvolává vyšší koncentraci lipozomálních částic v nádoru, a to bez ohledu na jejich obsah. S tím souvisí i snížená systémová toxicita nal-IRI oproti konvenčnímu irinotekanu.

Poločas nal-IRI je oproti konvenčnímu irinotekanu přibližně 3× delší. Irinotekan uvolňovaný z nal-IRI je metabolizován několika enzymatickými systémy, jako jsou karboxylesteráza a uridindifosfát-glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1). UGT1A1 také zodpovídá za konverzi SN-38 na neaktivní metabolit.

U starších pacientů nebo na základě pohlaví není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (glo-



**Schéma 2. Studie NAPOLI-1.**

5-FU – 5-fluorouracil, LV – leukovorin, nal-IRI – lipozomální irinotekan

merulární filtrace (GFR) 30–89 ml/min)) není nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou renální insuficiencí (GFR < 30 ml/min) chybí data a nal-IRI se u těchto pacientů nedoporučuje podávat. U pacientů s poruchou jater a zvýšeným bilirubinem se poločas nal-IRI prodlužuje; u pacientů s bilirubinem > 34 μmol/l nebo ALT či AST odpovídající > 2,5násobku normy nejsou k dispozici relevantní údaje a lék by se v těchto případech neměl podávat [8,9].

Nal-IRI je samozřejmě zkoušen především u malignit, u nichž indikován klasický irinotekan. Registrační studií u karcinomu pankreatu byla NAPOLI-1, viz dále [10]. U karcinomu pankreatu probíhá studie NAPOLI-3, a to i v několika českých centrech, kde nal-IRI nahrazuje klasický irinotekan v režimu FOLFIRINOX. Kromě karcinomu pankreatu probíhají studie u kolorektálního karcinomu, např. randomizovaná studie fáze II PEPOL pro pacienty ve 2. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu [11]. Studie NAPOLI-2 je zase mířená na pacienty s cholangiokarcinomem a progresí na jiné léčbě. Další studie, většinou časných fází, se zabývají využitím nal-IRI v léčbě gliomů, skvamózních karcinomů hlavy a krku, adenokarcinomu jícnu a gastroezofageální junkce, karcinomu plic a samozřejmě zejména karcinomu pankreatu v různých kombinacích a indikacích [12].

### Studie NAPOLI-1

NAPOLI-1 byla globální, otevřená randomizovaná studie fáze III [10,13]. Pacienti byli zpočátku randomizováni do dvou větví – nal-IRI v monoterapii 120 mg/m<sup>2</sup> (ekvivalent 100 mg/m<sup>2</sup> klasického irinotekanu) každé 3 týdny

nebo k léčbě 5-FU 2 000 mg/m<sup>2</sup> s LV 200 mg/m<sup>2</sup> každý týden po dobu prvních 4 týdnů 6týdenního cyklu. Později byl protokol studie změněn a bylo přidáno třetí studijní rameno nal-IRI 80 mg/m<sup>2</sup> (ekvivalent 70 mg/m<sup>2</sup> klasického irinotekanu) každé 2 týdny v kombinaci s 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> a LV 400 mg/m<sup>2</sup> každé 2 týdny (schéma 2). Právě výsledky dosažené v tomto třetím, kombinačním rameni změnilly algoritmus léčby karcinomu pankreatu.

Primárním cílovým parametrem studie NAPOLI-1 bylo celkové přežití (overall survival – OS) hodnocené v celé populaci nemocných zařazených do studie (tzv. intent-to-treat populace). Sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez progresu (progression-free survival – PFS), celkové procento léčebných odpovědí (overall response rate – ORR) a odpověď CA19-9 (tj. ≥ 50% pokles sérové hladiny CA19-9 oproti výchozí hodnotě alespoň 1× během léčby).

Do studie bylo zařazeno 417 nemocných. Medián OS v rameni nal-IRI+5-FU/LV dosáhl 6,1 měsíce (95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 4,8–8,9) vs. 4,2 měsíce (3,3–5,3) v rameni FU/LV (poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,67; 95% CI 0,49–0,92; p = 0,012). Mediány celkového přežití v ramenech s monoterapií nal-IRI a s 5-FU/LV se významně nelišily (4,9 vs. 4,2 měsíce; HR 0,99; 95% CI 0,77–1,28; p = 0,94). Souhrn aktualizovaných výsledků studie NAPOLI-1 je uveden v tab. 2 [13]. Lepšího přežití dosahovali (nikoli překvapivě) pacienti s lepším výkonnostním stavem, mladšího věku, bez předchozí expozice irinotekanu, s nepřítomností jaterních metastáz, nižší vstupní hladinou CA19-9 a nižším poměrem neutrofilů a lymfocytů [14].

**Tab. 2. Aktualizované výsledky studie NAPOLI-1. Uvedeny jsou jen výsledky pro experimentální rameno nal-IRI+FU/LV a kontrolní rameno 5-FU/LV.**

Parametr	nal-IRI+5-FU/LV (n = 117)	5-FU/LV (n = 119)	Poměr rizik
OS, medián (95% CI), měsíce	6,2 (4,8–8,4)	4,2 (3,3–5,3)	0,75 p = 0,039
6měsíční OS (95% CI), %	53 (44–62)	38 (29–47)	–
PFS, medián (95% CI), měsíce	3,1 (2,7–4,2)	1,5 (1,4–1,8)	0,57 p = 0,0001
ORR, (95% CI), %	17 (10–24)	1 (0–2)	p < 0,0001
Kontrola onemocnění (CR + PR + SD) (95% CI), %	52 (43–61)	24 (17–33)	–
50% snížení CA19-9, n/N (%)	27/95 (28)	8/82 (10)	–

CI – interval spolehlivosti, CR – kompletní odpověď, 5-FU – 5-fluorouracil, LV – leucovorin, n – počet pacientů se snížením CA19-9 o min. 50%, N – celkový počet hodnocených pacientů, nal-IRI – lipozomální irinotekan, ORR – procento léčebných odpovědí, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu, PR – částečná odpověď, SD – stabilizace nemoci

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo 4 v rameni nal-IRI+5-FU/LV byla neutropenie (27 %), průjem (13 %), zvracení (11 %) a únava (14 %) [10].

### Studie z reálné praxe

Byla publikována řada observačních studií z reálné praxe, kde nemocní s metastatickým karcinomem pankreatu a progresí po 1–2 liniích jiné terapie byli léčeni nal-IRI kombinací s 5-FU/LV [15–19]. Výsledky těchto studií podporují závěry studie NAPOLI-1. Celkové přežití ve většině z nich dosahovalo 4–6 měsíců, nejdelší bylo u pacientů v korejské studii – až 9,4 měsíce [17]. Důležitými poznatky z těchto studií je, že dávková redukce kvůli toxicitě se neprojevuje negativně na léčebných výsledcích a že předchozí léčba irinotekanem byla podobně jako v randomizované studii NAPOLI-1 i zde negativní prediktivním faktorem [15].

### Doporučení pro praxi

Nal-IRI je součástí standardní chemoterapie 2. linie u pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu, u kterých došlo k progresi po léčbě založené na gemcitabinu.

Doporučená dávka nal-IRI podávaná v kombinaci s 5-FU/LV je 80 mg/m<sup>2</sup> (což odpovídá 70 mg/m<sup>2</sup> klasického irino-

tekanu). Nal-IRI se podává intravenózně v min. 90minutové infuzi každé 2 týdny. Po podání nal-IRI následuje LV (400 mg/m<sup>2</sup>) intravenózně po dobu 30 minut a 5-FU (2 400 mg/m<sup>2</sup>) intravenózně na 46 hodin.

Premedikace by měla zahrnovat kortikosteroidy (např. dexametazon) a serotoninové antiemetikum 30 minut před infuzí nal-IRI. Lipozomální irinotekan není indikován jako monoterapie ani není zaměnitelný s konvenčním irinotekanem [9,10].

### Závěr

U pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu je režim nal-IRI+5-FU/LV novým standardem léčby další linie po progresi na režimu s gemcitabinem. Uvedená kombinace prokazatelně prodlužuje OS a PFS a indukuje léčebné odpovědi u vyššího procenta nemocných než infuzní režim s 5-FU a má přijatelný bezpečnostní profil. V ČR je nal-IRI v této indikaci nově plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

### Literatura

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>. 2005.
- Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.

- Mizrahi JD, Surana R, Valle JW et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020; 395(10242): 2008–2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- Novotný I. Prekancerózní stavy a rizikové faktory karcinomu pankreatu a žlučových cest. *Klin Onkol* 2013; 26 Suppl: S29–S33. doi: 10.14735/amko2013s29.
- Richter I. Karcinom pankreatu. In: Buchler T (ed.). *Speciální onkologie*. 2. vyd. Praha: Maxdorf 2000: 62–66.
- Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(4): 439–457. doi: 10.6004/jnccn.2021.0017.
- De Dosso S, Siebenhüner AR, Winder T et al. Treatment landscape of metastatic pancreatic cancer. *Cancer Treat Rev* 2021; 96: 102180. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102180.
- Lamb YN, Scott LJ. Lipozomální irinotekan: a review in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Drugs* 2017; 77(7): 785–792. doi: 10.1007/s40265-017-0741-1.
- Frampton JE. Lipozomální irinotekan: a review in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Drugs* 2020; 80(10): 1007–1018. doi: 10.1007/s40265-020-01336-6.
- Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G et al. Nanolipozomální irinotekan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10018): 545–557. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1.
- Chibaudel B, Maïndraut-Goebl F, Bachet J-B et al. PEP-COL: a GERCOR randomized phase II study of nanolipozomální irinotekan PEP02 (MM-398) or irinotekan with leucovorin/5-fluorouracil as second-line therapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Med* 2016; 5(4): 676–683. doi: 10.1002/cam4.635.
- <http://www.clinicaltrials.gov>.
- Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT et al. NAPOLI-1 phase 3 study of lipozomální irinotekan in metastatic pancreatic cancer: final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer* 2019; 108: 78–87. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.007.
- Macarulla Mercadé T, Chen L-T, Li C-P et al. Lipozomální irinotekan + 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer: subgroup analyses of patient, tumor, and previous treatment characteristics in the pivotal NAPOLI-1 trial. *Pancreas* 2020; 49(1): 62–75. doi: 10.1097/MPA.0000000000001455.
- Barzi A, Miksad R, Surinach A et al. Real-world dosing patterns and outcomes of patients with metastatic pancreatic cancer treated with a lipozomální irinotekan regimen in the united states. *Pancreas* 2020; 49(2): 193–200. doi: 10.1097/MPA.0000000000001479.
- Glassman DC, Palmaira RL, Covington CM et al. Nanolipozomální irinotekan with fluorouracil for the treatment of advanced pancreatic cancer, a single institution experience. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 693. doi: 10.1186/s12885-018-4605-1.
- Yoo C, Im H-S, Kim K-P et al. Real-world efficacy and safety of lipozomální irinotekan plus fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a study by the Korean Cancer Study Group. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835919871126. doi: 10.1177/1758835919871126.
- Kieler M, Unseld M, Bianconi D et al. A real-world analysis of second-line treatment options in pancreatic cancer: lipozomální irinotekan plus 5-fluorouracil and folinic acid. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835919853196. doi: 10.1177/1758835919853196.
- Su Y-Y, Chiang N-J, Tsai H-J et al. The impact of lipozomální irinotekan on the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma: real-world experience in a taiwanese cohort. *Sci Rep* 2020; 10(1): 7420. doi: 10.1038/s41598-020-64421-6.





## Aktuality z odborného tisku

### Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial – 6 years' follow-up.

Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al.

*J Clin Oncol* 2021; 39(13): 1448–1457. doi: 10.1200/JCO.20.01204.



Studie APHINITY po 45 měsících mediánu sledování ukázala, že pertuzumab přidaný k adjuvantnímu trastuzumabu a chemoterapii významně zlepšil přežití bez invazivního onemocnění (invasive disease-free survival – IDFS) (poměr rizik 0,81; 95% CI 0,66–1,00;  $p = 0,045$ ) u pacientek s časným HER2-pozitivním karcinomem prsu, konkrétně pro pacientky s pozitivními lymfatickými uzlinami nebo negativními hormonálními receptory (HR). Celkem bylo zařazeno 4 805 pacientek s karcinomem prsu a pozitivními lymfatickými uzlinami nebo vysoce rizikové nemocné s negativními lymfatickými uzlinami a s HER2-pozitivitou v poměru 1 : 1, a to buď k jednoróčnímu podávání pertuzumabu nebo placebo přidaného ke standardní adjuvantní chemoterapii a trastuzumabu v délce léčby 1 rok. Tato prozatímní analýza celkového přežití (overall survival – OS) porovnávající pertuzumab vs. placebo nedosáhla úrovně  $p = 0,0012$ , požadované pro statistickou významnost (poměr rizik 0,85;  $p = 0,17$ ). Šestileté OS bylo 95 vs. 94 % se 125 úmrtími (5,2 %) vs. 147 úmrtí (6,1%). Z kohorty s pozitivními lymfatickými uzlinami nadále plyne lepší IDFS v rameni s pertuzumabem (poměr rizik 0,72; 95% CI 0,59–0,87), 6leté IDFS je 88 a 83 %. Benefit nebyl pozorován v kohortě s negativními lymfatickými uzlinami. V analýze podmnožiny byl prokázán přínos z hlediska IDFS u pertuzumabu; poměr rizik pro HR-pozitivní onemocnění byl 0,73 (95% CI 0,59–0,92) a poměr rizik pro HR-negativní onemocnění byl 0,83 (95% CI 0,63–1,10). Primární srdeční příhody zůstávají v obou léčených skupinách  $< 1$  %. Tato analýza potvrzuje přínos přidání pertuzumabu ke standardní adjuvantní terapii u pacientek s časným HER2-pozitivním karcinomem prsu s pozitivními lymfatickými uzlinami. K úplnému vyhodnocení přínosu OS je však zapotřebí delší sledování.

### Development and validation of nomograms to predict local, regional, and distant recurrence in patients with thin (T1) melanomas.

El Sharouni MA, Ahmed T, Varey AH et al.

*J Clin Oncol* 2021; 39(11): 1243–1252. doi: 10.1200/JCO.20.02446.



Přestože prognóza pacientů s časnými primárními kožními melanomy ( $T1 \leq 1,0$  mm) je obecně velmi dobrá, u některých však dochází k recidivě. V této analýze se autoři snažili vyvinout a ověřit model predikující recidivu u pacientů s tenkými melanomy. Byla analyzována populační kohorta 25 930 nizozemských nemocných (vývojová sada) a kohorta 2 968 nemocných (validační sada) z australského Centra léčby melanomu (medián sledování 6,7 resp. 12,0 let). Místní, regionální či vzdálená recidiva byla nalezena u 209 (0,8 %), 503 (1,9 %) a 203 (0,8 %) nizozemských pacientů a u 23 (0,8 %), 61 (2,1 %) a 75 (2,5 %) australských pacientů. Na základě těchto kohort pacientů byla zpracována statistická data, která byla využita ke tvorbě nomogramu pro určení rizika rekurence tenkého melanomu. Prezentované nomogramy mohou přesně identifikovat podskupinu s vysokým rizikem. Online kalkulačka je k dispozici na [www.melanomarisk.org.au](http://www.melanomarisk.org.au).

### Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer.

Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F et al.

*J Clin Oncol* 2021; 39(11): 1253–1263. doi: 10.1200/JCO.20.03025.



Genetické přesmyky protoonkogenu 1 pro receptorovou tyrozinkinázu (ROS1) jsou významnými onkogenními faktory u nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). V této studii jsou uvedeny výsledky aktualizované integrované analýzy tří klinických studií fáze I nebo II (ALKA-372-001, STARTRK-1 a STARTRK-2) vlivu užití inhibitoru tyrozinkinázy ROS1, entrectinibu, u pacientů s NSCLC s fúzí ROS1. Hodnocená populace zahrnovala dospělé s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s ROS1-pozitivitou a s metastázami do CNS nebo bez nich, kteří dostávali entrectinib v perorální dávce  $\geq 600$  mg 1× denně. Celkově bylo hodnoceno 161 pacientů s následným sledováním trvajícím  $\geq 6$  měsíců. Medián léčby byl 10,7 měsíce. Celková odpověď (overall response rate – ORR) byla 67,1 % ( $n = 108$ ; 95% CI 59,3–74,3) a odpovědi byly trvalé



(12měsíční míra délky trvání odpovědi (DoR) 63 %, medián DoR 15,7 měsíce). Míra 12měsíčního přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) byla 55 % (medián PFS 15,7 měsíce) a 12měsíční OS bylo 81 %. U 24 pacientů s měřitelnými výchozími metastázami do CNS byla intrakraniální odpověď (ORR) 79,2 % (n = 19; 95% CI 57,9–92,9), medián intrakraniálního PFS byl 12,0 měsíců (95% CI 6,2–19,3) a medián intrakraniální DoR byl 12,9 měsíce (12měsíční míra DoR 55 %). Entrectinib tak nadále vykazuje vysoký klinický přínos pro pacienty s ROS1-pozitivním NSCLC, vč. pacientů s metastázami do CNS.

### Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual *ERBB2* blockade in patients with *ERBB2*-positive breast cancer: a secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, phase 3 trial.

van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED et al.

*Jama Oncol* 2021. [in press]. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1371.



Primární analýza studie TRAIN-2 ukázala vysokou míru kompletní patologické odpovědi po neoadjuvantní chemoterapii s antracykliny nebo bez nich společně s podáním duální blokady HER2. Cílem této analýzy bylo vyhodnotit 3leté přežití bez příhod (event-free survival – EFS) a celkové přežití (overall survival – OS) při chemoterapeutickém režimu bez antracyklinů a režimu obsahujícím antracykliny společně s duální blokádou HER2 u pacientek s karcinomem prsu ve stadiu II a III. Pacientky byly náhodně rozděleny v poměru 1 : 1 k léčbě režimem FEC – 3 cykly fluorouracilu (500 mg/m<sup>2</sup>), epirubicinu (90 mg/m<sup>2</sup>) a cyklofosfamidu (500 mg/m<sup>2</sup>), následované 6 cykly paklitaxelu a karboplatiny nebo 9 cykly paklitaxelu (80 mg/m<sup>2</sup> v dny 1 a 8) a karboplatiny. Obě skupiny dostaly každé 3 týdny trastuzumab (6 mg/kg; úvodní dávka 8 mg/kg) a pertuzumab (420 mg intravenózně; úvodní dávka 840 mg). Celkem bylo randomizováno 438 žen, z toho 219 ve skupině s antracyklinem, medián věku 49 let; ve skupině bez antracyklinu pak byl medián věku 48 let. Celkem bylo zaznamenáno 23 příhod EFS (10,5 %) ve skupině s antracykliny a 21 příhod EFS (9,6 %) ve skupině bez antracyklinů (poměr rizik 0,90; 95% CI 0,50–1,63; pro zvýhodnění nonantracyklinů). Tříleté odhady EFS byly 92,7 % (95% CI 89,3–96,2 %) ve skupině s antracykliny a 93,6 % (95% CI 90,4–96,9 %) ve skupině bez antracyklinů a 3leté odhady OS byly 97,7 % (95% CI 95,7–99,7 %) ve skupině s antracykliny a 98,2 % (95% CI 96,4–100 %) ve skupině bez antracyklinu. Pokles ejekční frakce levé komory o  $\geq 10\%$  od výchozí hodnoty na  $< 50\%$  byl častější u pacientek, které dostávaly antracyklin, než u těch, které ho nedostaly (17 z 220 (7,7 %) vs. 7 z 218 (3,2 %); p = 0,04). U dvou nemocných léčených antracykliny se vyvinula akutní leukemie. Tato následná analýza studie TRAIN-2 ukazuje podobné 3leté odhady EFS a OS s antracykliny nebo bez antracyklinů u pacientek s HER2-pozitivním karcinomem prsu stadia II a III. Užívání antracyklinů však bylo spojeno se zvýšeným rizikem febrilní neutropenie, kardiotoxických účinků a sekundárních maligních novotvarů.

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

# Životné jubileum doc. MUDr. Juraja Kaušitza, CSc.

Na jar tohto roku sa významného životného jubilea – 75 rokov – dožil doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., významná osobnosť slovenskej onkológie a nukleárnej medicíny.

Juraj Kaušitz sa narodil 19. apríla 1946 v Bratislave. Po maturite na Strednej všeobecno-vzdelávacej škole v Senci bol v roku 1963 prijatý na Lekársku fakultu UK v Bratislave. Štúdium všeobecného lekárstva ukončil v roku 1969. Svoju profesionálnu dráhu začínal ako asistent na Katedre fyziky a nukleárnej medicíny LF UK v Bratislave. Postupne sa zamerával viac na nukleárnu medicínu; v roku 1973 nastúpil na Subkatedru nukleárnej medicíny ILF (dnes SZU), spočiatku ako asistent, neskôr aj ako jej prednosta, pričom medzitým sa subkatedra transformovala na Katedru nukleárnej medicíny SZU. Po získaní špecializácie z internej medicíny (1974) a nadstavbovej špecializácie z nukleárnej medicíny (1978) obhájil Juraj Kaušitz v roku 1981 kandidátsku dizertačnú prácu (CSc.) na Fakulte všeobecného lekárstva UK v Prahe. V roku 1990 sa stal docentom nukleárnej medicíny na JLF UK v Martine.

Doménou klinickej praxe doc. Kaušitza bola spočiatku problematika liečby karcinómu štítnej žľazy rádiojódom. Avšak jeho hlavným medicínskym zameraním sa stalo vyšetovanie nádorových markerov rádioimunoanalýzou, ktorú v roku 1973 ako prvý na Slovensku zaviedol do klinickej praxe. Doc. Kaušitz založil oddelenie imunodiagnostiky, z ktorého sa postupne stalo najväčšie pracovisko svojho druhu na Slovensku a v súčasnosti je to akreditované laboratórium európskeho formátu.

V roku 1994 sa stal doc. Kaušitz riaditeľom Nemocnice sv. Alžbety, ktorá sa v roku 1996 pretransformovala na Onkologický ústav sv. Alžbety, s r. o. Stal sa

tak zakladateľom, doterajším riaditeľom a spolukonateľom tohto dnes moderného špecializovaného neštátneho zdravotníckeho zariadenia, ktoré už 25 rokov slúži pacientom s rôznymi onkologickými ochoreniami z celého Slovenska.

Doc. Kaušitz sa v rámci svojej kariéry intenzívne venoval aj pedagogickej a vedecko-výskumnej činnosti, prednášal na LF UK v Bratislave aj na SZU, a to najmä problematiku nádorových markerov. Vychoval viacerých doktorandov, bol riešiteľom výskumných úloh a vedeckých projektov. Významná je jeho publikačná činnosť ocenená okrem iného aj Kostlivého cenou SLS (1991), Jesseniovou cenou SLS (2021), viacerými cenami za najlepšiu publikáciu odborných spoločností SLS i Prémiami Literárneho fondu. Bol zostavovateľom a spoluzostavovateľom významných vedeckých monografií s onkologickou problematikou, napr. Onkológia (2003), Nádorové markery (2014), Všeobecná onkológia (2017) a Špeciálna onkológia (2020).

Doc. Kaušitz je aj dlhoročným členom, resp. v súčasnosti čestným členom, redakčnej rady časopisu Klinická onkologie.

V rokoch 2006–2015 pôsobil doc. Kaušitz vo funkcii predsedu pracovnej skupiny Kategorizačnej komisie pre lieky MZ SR pre antineoplastiká a imunomodulátory, vo funkcii podpredsedu Komisie pre zoznam zdravotných výkonov MZ SR pôsobí doteraz.

Dlhé roky bol členom Vedeckej rady UK, Vedeckej rady LF UK a Vedeckej rady SZU v Bratislave. Bol aj členom (podpredsedom) výboru Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS (1999–2006) a členom výboru tejto odbornej spoločnosti SLS (2010–2014) a do roku 2007 aj výboru Slovenskej spoločnosti nukleárnej medicíny a radiačnej hygieny SLS. Za



svoje zásluhy o rozvoj medicíny, najmä onkológie, mu Slovenská lekárska spoločnosť na návrh Slovenskej onkologickej spoločnosti udelila Bronzovú medailu (1996), Striebornú medailu (2001) a Zlatú medailu SLS (2006). V roku 2006 mu dekan LF UK udelil striebornú medailu LF UK v Bratislave a v roku 2019 Pamätnú medailu k 100. výročiu založenia LF UK. Pri príležitosti súčasného jubilea udelila doc. Kaušitzovi SLS na návrh Slovenskej onkologickej spoločnosti Medailu založenia Spoločnosti lekársko-slovenskej v Pešti.

Vážený pán docent, milý Juraj, pri príležitosti Tvojho životného jubilea Ti v mene všetkých Tvojich spolupracovníkov z nášho onkologického ústavu aj celej obce slovenských onkológov prajem do ďalších rokov veľa zdravia, pracovného elánu, výdrže v zanietenosti pre dobro každého pacienta, ktorú obdivujeme, ale aj radosti a spokojnosti v osobnom živote v kruhu rodiny.

Ad multos annos

*Dalibor Ondruš*

nemetastatický CRPC

**PŘEŽÍVAT**

**ŽÍT**

**ÚHRADA  
OD 1.6.2021**

**NUBEQA<sup>®</sup>** — nový inhibitor AR, který  
prodlužuje MFS i OS bez zhoršení kvality života<sup>1-3</sup>

Muži léčení kombinací  
NUBEQA + ADT  
oproti samotné  
placebo + ADT měli/byli:

**medián  
MFS  
40 MĚSÍCŮ<sup>1</sup>**

**31 %  
NIŽŠÍ RIZIKO  
úmrtí<sup>2</sup>**

**ČETNOST NÚ NÍZKÁ  
VE SROVNÁNÍ  
s placebo + ADT<sup>2</sup>**

**BEZ ZVÝŠENÍ PŘEDČASNÝCH  
UKONČENÍ LÉČBY  
v důsledku NÚ<sup>2</sup>**

#### Zkrácené informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC.

**Název přípravku:** NUBEQA 300 mg potahované tablety. **Dostupné lékové formy:** potahované tablety

**Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje darolutamidum 300 mg. **Indikace:** Přípravek NUBEQA je indikován k léčbě dospělých mužů s nemetastazujícím kastrocačně rezistentním karcinomem prostaty (non metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC), u kterých je vysoké riziko rozvoje metastatického onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 600 mg darolutamidu (dvě 300mg tablety) užívaných dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 1 200 mg. U pacientů, kteří nebyli chirurgicky kastrováni, je třeba během léčby pokračovat ve farmakologické kastroci pomocí analoga hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). Pokud pacient vynechá dávku, má ji užít co nejdříve před následující plánovanou dávkou, jakmile si vzpomene. Pacient nemá užít dvě dávky současně, aby nahradil vynechanou dávku. Pokud se u pacienta vyvine toxicita  $\geq 3$ . stupně nebo netolerovatelná nežádoucí reakce, je třeba přípravek vysadit nebo snížit dávkování na 300 mg dvakrát denně, dokud se příznaky nezmírní. V léčbě je pak možné pokračovat v dávce 600 mg dvakrát denně. Snížení dávky na méně než 300 mg dvakrát denně se nedoporučuje. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kteří nepodstupují dialýzu, je doporučená zahajovací dávka 300 mg dvakrát denně. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh B a C) je doporučená zahajovací dávka 300 mg dvakrát denně. Přípravek NUBEQA je určen k perorálnímu podání. Tablety se mají užívat vcelku s jídlem.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění a opatření:** Pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater je třeba pečlivě sledovat z hlediska nežádoucích účinků. U pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním (KVS) onemocněním v průběhu posledních 6 měsíců, nebyla bezpečnost darolutamidu stanovena. Jestliže lékař předepíše přípravek NUBEQA, je třeba pacienty s klinicky významným KVS onemocněním léčit podle stanovených postupů. Použití silných induktorů CYP3A4 a P-gp během léčby darolutamidem může snížit plazmatickou koncentraci darolutamidu, proto se jejich podání nedoporučuje, pokud existuje jiná alternativa. Pacienty je třeba sledovat z hlediska nežádoucích účinků substrátů BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, protože souběžné podávání s darolutamidem může zvýšit plazmatickou koncentraci těchto substrátů. Souběžnému podávání rosuvastatinu je třeba se vyhnout, pokud je k dispozici léčebná alternativa.

Androgenní deprivativní léčba může prodloužit QT interval a proto lékaři mají před zahájením léčby přípravkem NUBEQA vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně možnosti vzniku torsade de pointes. Přípravek NUBEQA obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Tento léčivý přípravek není indikován u žen ve fertilním věku. Nesmí se používat u žen, které jsou těhotné, které mohou otěhotnět nebo které kojí. Pokud je pacient sexuálně aktivní s ženou ve fertilním věku musí během léčby přípravkem NUBEQA a po dobu 1 týdne po jejím skončení používat vysoce účinnou antikoncepční metodu (míra selhání < 1 % za rok) a u těhotných žen kondom. NUBEQA může u mužů s reprodukčním potenciálem narušit plodnost. **Interakce:** Použití silných induktorů CYP3A4 a P-gp během léčby darolutamidem může snížit plazmatickou koncentraci darolutamidu. Jeho souběžné podávání s kombinovanými P-gp a silnými CYP3A4 zvyšuje expozici darolutamidem. Pacienty je třeba sledovat z hlediska nežádoucích účinků substrátů BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, protože souběžné podávání s darolutamidem může zvýšit plazmatickou koncentraci těchto substrátů. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: únava/astenické stavy, snížený počet neutrofilů, zvýšený bilirubin, zvýšená AST. Časté: Ischemická choroba srdce, srdeční selhání, vyrážka, bolest v končetině, muskuloskeletální bolest, zlomeniny. Ostatní klinicky významné nežádoucí účinky byly hlášeny s nižší četností. **Podmínky uchování:** nevyžadují se žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/20/1432/001-002. **Datum revize textu:** 08. 10. 2020.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na [www.bayer.cz](http://www.bayer.cz) nebo obdžít na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika. MA-M\_DAR-CZ-0001-1 12/2020

NÚ = nežádoucí účinky; ADT = androgen-deprivativní terapie; AR = androgenní receptor; MFS = přežití bez metastáz; nmCRPC = nemetastatický kastrocačně rezistentní karcinom prostaty; OS = celková přežití.

**Literatura:** 1. Souhrn údajů o přípravku Nubeqa (darolutamid) – poslední revize textu 8. 10. 2020. 2. Fizazi K, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1040-1049. 3. Ito Y, Sadar MD. Enzalutamide and blocking androgen receptor in advanced prostate cancer: lessons learnt from the history of drug development of antiandrogens. *Res Rep Urol.* 2018;10:23-32.

PP-NUB-CZ-0005-2-02/2021





## Jubileum prvej dámy radiačnej onkológie na Slovensku – MUDr. Eva Siracká, DrSc.

V nedávnych dňoch oslávila významné životné jubileum – 95 rokov – čestná prezidentka Ligy proti rakovine Slovenskej republiky MUDr. Eva Siracká, DrSc.

Eva Siracká, za slobodna Veselá, sa narodila 1. mája 1926 v Uherskom Hradišti na Morave, avšak krátko po narodení sa s rodičmi (otec bol sudca, neskôr predseda senátu Najvyššieho súdu) presťahovala do Bratislavy. Po maturite na Dievčenskom gymnázii v Bratislave v roku 1945 začala študovať na Lekárskej fakulte UK v Bratislave, kde v roku 1951 promovala.

Už ako medicčka prišla do kontaktu s onkológiou, keď počas povinnej praxe stážovala u „Alžbetíniek“ na Onkologickom ústave v Bratislave. Po prvých skúsenostiach s onkológiou na chirurgickom oddelení sa oboznámila aj s problematikou onkologickej gynekológie. Hoci po promócii chcela nastúpiť na bratislavskú onkológiu, Povereníctvo zdravotníctva ju prideleno na Oravu. Pol druhu roka strávila v nemocnici v Trstenej. Podľa jej slov „bola to lekárska univerzita života. Chodili sme so sanitkou za zranenými pri krčmových bitkách, za ženami, čo rodili doma na slame, ošetrovali sme ťažké úrazy, ktoré sa stávali pri stavbe Oravskej priehrady“.

V roku 1953 sa ako mladá lekárka vrátila na Onkologický ústav do Bratislavy, kde začala pracovať na rádiologickom oddelení, ako vôbec prvá žena na Slovensku, ktorá sa venovala rádioterapii. V roku 1956 získala špecializáciu z rádiológie I. stupňa a v roku 1958 špecializáciu z rádiológie II. stupňa a následne aj špecializáciu z onkológie. V roku 1964 získala MUDr. Siracká vedeckú hodnosť kandidáta lekárskeho vied (CSc.). V rokoch 1961–1991 pracovala na Ústave experimentálnej onkológie Slovenskej akadémie vied (SAV), kde sa na rádiobiologickom oddelení zameriavala na klinický výskum, predovšetkým na problémy rezistencie a citlivosti nádorov na žiarenie. Počas svojej práce navštívila

viaceré zahraničné pracoviská; pracovala napr. aj na Rádiologickej klinike Onkologického ústavu Nemeckej akadémie vied v Berlíne. V roku 1964 získala polročné štipendium na študijný pobyt na Rádiobiologickom oddelení Karolinska Institutet v Stockholme, s ktorým naďalej spolupracovala na výskumnom projekte. V roku 1977 získala MUDr. Siracká po obhajobe práce „Rádiobiologické faktory modifikujúce účinok žiarenia na nádorovú populáciu buniek“ hodnosť doktora lekárskeho a biologických vied (DrSc.).

Mala významný podiel na založení Československej spoločnosti pre rádiológiu, rádiobiológiu a fyziku. Bola členkou výborov viacerých odborných národných a medzinárodných spoločností v odbore rádiológie a onkológie, je dlhoročnou členkou redakčnej rady medzinárodného časopisu *Neoplasma*.

Meno MUDr. Sirackej sa spája predovšetkým s činnosťou Ligy proti rakovine (LPR), ktorú založila v roku 1990 v Československu ako vôbec v prvom štáte bývalého socialistického bloku. LPR bola v tom istom roku prijatá za člena Európskej asociácie líg proti rakovine (ECL) i za člena Medzinárodnej únie proti rakovine (UICC) so sídlom v Ženeve. MUDr. Siracká sa pravidelne zúčastňovala na Valnom zhromaždení ECL i kongresov UICC, kde sa určuje spoločná stratégia, do ktorej je zapojená nielen celá Európa, ale i celý svet. Koncom decembra 2020 ukončila po 30 rokoch pôsobenie vo funkcii prezidentky LPR. Titul čestnej prezidentky jej právom prináleží aj do budúcnosti. Neziskovú organizáciu mnohí poznajú aj vďaka úspešnej zbierke „Deň narcisov“. Z vyzbieraných finančných prostriedkov LPR podporuje rozvoj výskumu, diagnostiky a liečby nádorov či vybavenie nemocníc a hospicov. MUDr. Siracká bola zvolená za členku Výkonnej rady ECL. Spolupracuje na mnohých projektoch programu kontroly rakoviny vyhláseného Európskou komisiou. Výsled-



kami LPR pod vedením doktorky Sirackej sa Slovensko zaradilo do medzinárodného programu „Európa proti rakovine“.

MUDr. Siracká je laureátom mnohých domácich a zahraničných, resp. medzinárodných, počt a vyznamenaní. V roku 1983 jej bola udelená Národná cena SSR za súbor objavných prác týkajúcich sa fenoménu heterogenity bunkovej populácie ľudských nádorov. V roku 1986 jej SAV udelila Čestnú zlatú plaketu Jána Jessénia za zásluhy v lekárskeho vied. Slovenská lekárska spoločnosť (SLS) jej udelila Čestné uznanie (1983), Zlatú medailu SLS „Propter merita“ (1991), Čestné členstvo Slovenskej onkologickej spoločnosti (1996), Čestné členstvo SLS (2001), Čestnú plaketu T. R. Nederlanda (2006) a Strieborný odznak „Ľudský život“ (2009). V júni 2016 bola v sídle SLS slávnostne uvedená do Dvorany slávy slovenskej medicíny a zároveň jej bola udelená Medaila založenia Spoločnosti lekársko-slovenskej. Pri príležitosti súčasného jubilea jej bolo udelené Čestné členstvo Slovenskej spoločnosti radiačnej onkológie. Na návrh Slovenskej onkologickej spoločnosti jej SLS udelila Strieborný odznak „Strom života“.

MUDr. Siracká patrí medzi prvých laureátov Krištáľového krídla (kategória medicína a veda) za rok 1997. Je aj dr-



žiteľkou štátnych vyznamenaní – Rad L. Štúra III. triedy (2000) a Pribinov kríž I. triedy (2006) za významné zásluhy o rozvoj Slovenskej republiky v oblasti zdravotníctva. V roku 2005 bola zaradená Svetovou medicínskou asociáciou (WHO) medzi 65 popredných lekárov sveta a stala sa tak členkou klubu elitných doktorov z 58 krajín sveta. V tom istom roku bola menovaná do Vedeckej rady programu EU Eurocan Plus+, kde sa zúčastňovala na výskume kvality života onkologických pacientov. V roku 2006 získala ocenenie Žena 21. storočia za celoživotný prínos pre zastupovanie slovenských žien vo svete a v tom istom roku jej minister zahraničných vecí Českej republiky spolu s rektorom UK v Prahe a primátorom Prahy udelili titul Významná žena sveta s českými koreňmi. V roku 2008 získala poctu Honour of Ekotopfilm za humánne aktivity. V roku 2010 bola MUDr. Siracká vyhlá-

sená za Slovenku roka. Občianske združenie Ferdinanda Martinenga a Paneurópska únia jej v tom istom roku udelili Veľké krištáľové srdce za činy v duchu ľudskosti. V roku 2011, počas 64. Valného zhromaždenia WHO v Ženeve, dostala ako prvá Európanka individuálnu cenu „Sasakawa Health Prize“ za inovatívny prístup a progres v onkológii. V roku 2014 sa stala laureátom Ceny európskeho občana, ktorú jej udelil Európsky parlament v Bruseli. „Porota ocenila jej odhodlanie, angažovanie sa a občiansky postoj v boji proti rakovine. Vo svojej dlhodobej práci dokázala zvýšiť spoločenské povedomie o rakovine a pomôcť mnohým pacientom a ich rodinám v boji s touto zákernou chorobou. Jej práca má význam a je prínosom pre celú spoločnosť“.

S manželom MUDr. Jánom Sirackým, DrSc. (1925–2017), ktorý bol gynekológom, uznávaným onkológom a vedcom

(držiteľ mnohých ocenení vrátane Ceny britskej kráľovnej Alžbety II „Queen’s Award“ za výskum v oblasti platino-vých protinádorových derivátov), mali spoločné záujmy, nielen pracovné, ale aj v súkromnom živote. Ako sama spomína: „Viedli sme natoľko plný život v oblasti medicíny, že sme si povedali – doma už žiadna onkológia. Radšej beľtria, poézia, hudba, tenis, turistika, záhradkárčenie. A venovali sme sa synovi Vladimírovi a jeho rodine“.

Vážená pani doktorka, pri príležitosti Vášho významného životného jubilea Vám v mene celej obce slovenských onkológov želim ešte pevné zdravie, neutíchajúci elán v práci pre dobro každého pacienta, ale aj veľa radosti a pohody v osobnom živote.

Ad multos annos

*prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.*

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti  
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

## REDAKČNÍ RADA

### Výkonná redakční rada (Brno)

#### vedoucí redaktor

Doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

#### výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

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

### Širší redakční rada

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

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

doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville  
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha  
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha  
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové  
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno  
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň  
MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava  
Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno  
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno  
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice  
prof. MUDr. Stanislav Špánek, CSc., Bratislava

### Čestní členové redakční rady

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

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 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](http://www.linkos.cz) nebo [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

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

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

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary, 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](mailto: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](mailto:klinickaonkologie@mou.cz)

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

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

Toto číslo vychází 15. 6. 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  $\geq 1\%$ .<sup>1,2</sup>

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

## 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 pemtrexedem 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 nejméně 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)  $\geq 10$ ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) indikován v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 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 párováníází (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 nepřijatelné 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, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až jednoho roku. **Dávkování přípravku** v kombinaci s pembrolizumabem viz SmPC pro souběžně použitá 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 přerušením 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  $\leq 1$  a dávka kortikosteroidů byla redukována na  $\leq 10$  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 erytrodysestázie, 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 před použitím 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 pembrolizumabu. **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: Vázán 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):864–874.





**pokročilý maligní melanom** – v monoterapii včetně adjuvantní léčby nebo jako součást kombinované léčby<sup>1-5</sup>



**pokročilý/metastazující NSCLC** – v monoterapii po předchozí chemoterapii nebo jako součást kombinované léčby v první linii<sup>5-8</sup>



**pokročilý renální karcinom** – v monoterapii po předchozí léčbě nebo jako součást kombinované léčby v první linii<sup>5,9,10</sup>



**recidivující/rezistentní Hodgkinův lymfom** – po přechodí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)<sup>5,11</sup>



**rekurentní/metastazující SCCHN** – progredující při nebo po léčbě platinovými deriváty<sup>5,12</sup>



**pokročilý/metastazující uroteliální karcinom** – po selhání léčby platinovými deriváty<sup>5,13,14</sup>



**neresekovatelný pokročilý/rekurentní/metastazující ESCC** – po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny<sup>5,15</sup>



### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**Název přípravku:** OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace\*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo 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; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. **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 fluoropyrimidinu 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 každé (60 min) 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 kabozantinibem:** RCC: 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. **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 (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 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 každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **Učinnost:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG  $\geq 2$ , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolismujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilitním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** únava, vyrážka, pruritus, průjem a nauzea, zvýšený AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykémie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hypokalcémie, hypomagnezémie, hyponatremie, neutropenie; 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; u kombinace s kabozantinibem dále i infekce horních cest dýchacích, kašel, dysgeúzie, závrať, hypertenze, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, proteinurie, hypofosfatémie, hypermagnezémie, hypernatremie a snížení tělesné hmotnosti. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 24 ml koncentrátu ve 24 ml injekční lahvičce s uzávěrem a červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEEG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-003. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015 **Datum poslední revize textu:** duben 2021.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, kombinaci s ipilimumabem a v adjuvantní, pokročilý renální karcinom v monoterapii a 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, 2021. 6. Brahmer J, et al. N Engl J Med 2015 Jul 9;373(2):123-35. 7. Borghaei H, et al. N Engl J Med 2015;373(17):1627-39. 8. Reck M, et al. ASCO 20 Virtual Scientific Program. <https://meetinglibrary.asco.org/record/184688/abstract>. Abstract 9501. 9. Motzer JR, et al. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. 10. Motzer RJ, et al. N Engl J Med 2018; 378:1277-1290. 11. Armand P, et al. Journal of Clinical Oncology 2018;36:1428-1439. 12. Ferris RL, et al. Oral Oncology 2018 (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