

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

PET somatostatinových receptorů nad rámec neuroendokrinních nádorů
gastrointestinálního traktu – přehled literatury

Use of cellular exosomes as a new carrier in breast cancer gene therapy

Myofibroblastic tumor of the esophagus – a case report of long-term follow-up
and literature review

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



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

Editorial

V tomto čísle časopisu Klinická onkologie bych čtenáře velmi rád upozornil na přehledový článek prim. MUDr. Davida Zogaly, Ph.D. *PET somatostatinových receptorů nad rámec neuroendokrinních nádorů gastrointestinálního traktu – přehled literatury.*

První vyšetření ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT v ČR bylo provedeno v červnu 2019, vyšetřování bylo nejprve jen v rámci klinického hodnocení, poté od začátku roku 2020 i rutinní. Dodnes jsou schopny vyšetření provádět jen tři PET centra v ČR – v Masarykově onkologickém ústavu v Brně, ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze a ve Fakultní nemocnici v Plzni. Nutnou podmínkou je mít tzv. galiový generátor a radiofarmaceutický úsek pro přípravu (investice v řádu mil. Kč s nutnou pravidelnou obměnou generátoru). Náročná ekonomika provozu bohužel brání rychlému rozšíření v dalších PET centrech v ČR.

Nutno říci, že již v roce 2019 jsme v ČR zaostávali za všemi sousedními státy (Německo, Rakousko, Polsko i Slovensko), kde toto vyšetření bylo již dostupné. Dosud platí indikační omezení na gastro-entero-pankreatické neuroendokrinní nádory (GEP NEN), alespoň těmto pacientům jsme tedy schopni poskytnout vyšetření ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT místo scintigrafie s ^{111}In (Octreo-

scan) či $^{99\text{mTc}}$ (Tektrotyd). PET/CT vyšetření nabízí lepší fyzikální rozlišení s vysokou afinitou k somatostatinovým receptorům 2 a 5, je velmi dobře tolerováno, je rychlé, bez nutnosti specifických příprav (např. lačnění či vyprazdňování) a dokonce i s relativně nižší radiační zátěží. Pro tyto pacienty (resp. jejich diagnostiku) je to velký krok dopředu.

Nemůžeme nevidět, že ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT vyšetření se v řadě zemí provádí i v indikacích širších (všechny jsou zmíněny v přehledovém článku MUDr. Zogaly), a toto indikační omezení nás velmi trápí. Velmi je mi líto, že ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT vyšetření neumíme zpřístupnit relativně početné skupině pacientů s plicními karcinoidy a jsme schopni jim nabídnout vyšetření PET/CT s ^{18}F -fluorodeoxyglukózou (FDG) – s vědomím variabilní FDG-avidity a scintigrafická vyšetření (s ^{111}In či $^{99\text{mTc}}$) s relativně špatným rozlišením a nízkou senzitivitou. Další jednotkou, u které nemocní mohou snad nejvíce profitovat z dostupnosti pokročilejšího PET zobrazování, jsou feochromocytomy a paragangliomy; pro tyto pacienty je situace v současné době vlastně nejhorší. V ČR je omezena rutinní dostupnost ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT a kvůli chybějící národní registraci i dostupnost dalšího přínosného radiofarmaka – ^{18}F -DOPA. Přesto, že

^{18}F -DOPA má registraci ve velké části zemí EU, komfortní implementaci a snadnější dostupnost (zejména úhrada) v tuzemském klinickém provozu se zatím nepodařilo prosadit. Mimo hlavní zájem onkologů je v zahraničí celkem rozšířená (a klinicky smysluplná) indikace i pro zobrazování meningeomů. Můžeme potvrdit častou a silnou pozitivitu meningeomů v rámci náhodných vedlejších nálezů u pacientů vyšetřených pro GEP NEN.

Nyní u GEP NEN je již možné provádět vyšetření ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT jako první nezbytnou součást před eventuálním zvážením cílené terapie a snad to v budoucnu bude možné i u všech dalších zmíněných indikací.

Snad se tedy společným úsilím jak odborných společností, tak i regulačních orgánů (Státní úřad pro jadernou bezpečnost, Státní ústav pro kontrolu léčiv), Ministerstva zdravotnictví ČR, ale i patientských organizací podaří rozšířit indikační spektrum pro ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT vyšetření.

Možná právě tento přehledový článek bude odrazovým můstkem k dalším jednáním.

doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.

*Oddělení nukleární medicíny,
Masarykův onkologický ústav Brno*

Obsah | Contents

Editorial	259
PŘEHLEDY REVIEWS	
Základní informace pro rozpoznávání psychických poruch vyvolaných maligním onemocněním Basic information for identifying psychological disorders caused by malignant disease Adam Z., Klimeš J., Boleloucký Z., Adamová Z.	264
Curcumin's antineoplastic, radiosensitizing and radioprotective properties Antineoplastické, radiosenzibilizující a radioprotektivní vlastnosti kurkuminu Cihan YB.	273
Cytoredukce a hypertermická intraperitoneální chemoterapie v léčbě peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu v České republice v roce 2018 Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer in the Czech Republic in 2018 Němec L., Novák J., Mužík J., Krejčí D., Tomášek J., Šefr R., Bartoška P., Antoš F., Dytrych P., Hoskovec D., Levý M., Šimša J., Klos D., Neoral Č.	278
Trombóza asociovaná s malignitou – liečba a prevencia priamymi inhibítormi faktora Xa Cancer-associated thrombosis – treatment and prevention with direct oral factor Xa inhibitors Grilusová K., Bolek T., Škorňová I., Staško J., Samoš M., Mokáň M.	283
PET somatostatinových receptorů nad rámec neuroendokrinních nádorů gastrointestinálního traktu – přehled literatury Somatostatin receptor PET beyond the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract – the review of literature Zogala D.	291
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Use of cellular exosomes as a new carrier in breast cancer gene therapy Využití buněčných exozomů jako nového nosiče v genové terapii karcinomu prsu Maleki N., MirHakimi S., Babashah S.*, Sayadi A.*, Parnian G., HadiZadeh M.	300
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Anizokorie jako nežádoucí účinek léčby paklitaxelem Anisocoria as a side effect of paclitaxel treatment Halámková J., Adámková Krákorová D., Demlová R.	306
A rare case of gastroesophageal adenocarcinoma in a 24-year-old male with achalasia complicated by postoperative aortoesophageal fistula due to stent placement and early local recurrence Vzácný případ gastroezofageálního karcinomu v 24letého muže s achalázií komplikovanou pooperační aortoezofageální píštělí v důsledku zavedení stentu a časně lokální rekurence Ioannidis O., Malliora A., Mantzoros I., Loutzidou L., Pramateftakis M.G., Kotidis E., Ouzounidis N., Foutsitzis V., Angelopoulos S., Tsalis K.	309

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.



- Myofibroblastic tumor of the esophagus – a case report of long-term follow-up and literature review** **313**
Myofibroblastický nádor jícnu – kazuistika, dlouhodobý follow-up a přehled literatury
Vaculová J., Dolina J., Jabandžiev P., Štěrba M., Tůma J., Doušek R., Plánka L., Šenkyřík J., Štěrba J., Bajčiová V., Eid M., Pavlovský Z., Kala Z., Kunovský L.
- SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION**
- The double-edged sword of antimalarials in cancer and COVID-19-infected patients** **319**
Antimalarika jako dvousečná zbraň u pacientů s rakovinou a infekcí COVID-19
Mendoza L.
- AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS**
- Molekulární testování u karcinomu endometria – společné doporučení České onkologické společnosti, onkogynekologické sekce České gynekologické a porodnické společnosti, Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky a Společnosti českých patologů České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně** **321**
Molecular testing in endometrial carcinoma – joint recommendation of Czech Oncological Society, Oncogynecological Section of the Czech Gynecological and Obstetrical Society, Society of Radiation Oncology, Biology and Physics, and the Society of Czech Pathologists
Dundr P., Cíbula D., Doležel M., Fabián P., Finek J., Jirásek T., Matěj R., Petruželka L., Rob L., Ryška A., Švajdler M., Weinberger V., Zikán M.

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf[®]
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

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

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



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



Zkrácená informace o přípravku Lonsurf[®]

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum), Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE***: V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální 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/m² /dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1, až 5. den a 8, až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **** V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušování dávkování, opětovně zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. **** 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 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita**: antiemetika. Léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). **** Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf[®]; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater**: přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie**: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky**: laktosa. **INTERAKCE***: Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA* TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: **Velmi časté**: Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. **Časté**: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zrudnutí, plnicí infekce, 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, plnicí infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepe ******, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestazie, hyperestezie, hypestezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrať, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zrudnutí, plnicí infekce, 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, buklální polyv, krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zácpa z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová slabost, svalové křeče, bolest křečtin, renální selhání, nefrotoxicita, cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, diskomfort ******, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužení intervalu 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**: hlášený případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **BALENÍ***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 12/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzu-hrazeny-ch-ze-zdrav-pojisteni> Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adresu Servier s.r.o., Na Florenci 2118/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz ****** pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ****** všimněte si prosím změny v informaci o léčivém přípravku Lonsurf****

Základní informace pro rozpoznávání psychických poruch vyvolaných maligním onemocněním

Basic information for identifying psychological disorders caused by malignant disease

Adam Z.¹, Klimeš J.², Boleloucký Z.³, Adamová Z.⁴

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Soukromá psychologická ambulance – PhDr. Mgr. Jeroným Klimeš, Praha

³ Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice a.s.

Souhrn

Východiska: Výsledky onkologické diagnostiky a léčby se v průběhu let výrazně zlepšily. Prodloužila se délka života nemocných. Je třeba myslet na to, že se jedná o křehkou skupinu, jejíž fyzický, psychický a sociální status může být ovlivněn samotnou diagnózou i následnou léčbou. Na tento fakt Americká onkologická společnost (NCCN) reagovala vytvořením edice guidelines nazvané Cancer Survivorship, která se věnuje následkům onkologické diagnózy a léčby. **Cíl:** Inspirováni tímto doporučením NCCN jsme sestavili článek s cílem pomoci lékařům rozpoznávat poruchy, jako je úzkost, deprese a patologická únava, a včas nemocné odesílat do odborné psychologické či psychiatrické péče.

Klíčová slova

maligní onemocnění – úzkost – deprese – posttraumatická stresová porucha – patologická únava – psychogenní horečka

Summary

Background: Improvements in cancer diagnosis and treatment explain a substantial increase in the number of patients chronically affected by or recovering from cancer. This is a fragile population, physically, psychologically and socially affected by the consequences of the disease and the associated treatment. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) reacted to this fact, creating the NCCN guidelines for survivorship. They provide screening, evaluation and treatment recommendations for the consequences of cancer and cancer treatment. **Purpose:** Inspired by this NCCN recommendation, we drew up this article pointing out the psychological issues like anxiety, depression and fatigue in order to help the physicians refer their patients timely to psychological or psychiatric care.

Key words

malignant disease – anxiety – depression – posttraumatic stress disorder – fatigue – psychogenic fever

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

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

doi: 10.48095/ccko2021264

Úvod

Diagnóza maligního onemocnění je spojená se závažným stresem a může indukovat více či méně závažné psychické problémy a poruchy. Tyto poruchy mohou přetrvávat i po ukončení léčby. Lékaři, kteří pečují o onkologické pacienty, o jejich tělesné zdraví, mají tedy nelehký úkol: nejen léčit a kontrolovat maligní či jinou závažnou chorobu, ale také sledovat jejich psychický stav a v případě závažnějšího problému v oblasti psychiky, který již nemohou sami úspěšně ovlivnit, odeslat tyto nemocné k odborníkům na duševní nemoci. Ze zkušenosti si dovoluujeme tvrdit, že lékaři s odborností hematatoonkologa či onkologa tyto otázky často opomíjejí. Můžeme jen spekulovat proč. Může to být strach z emocí pacienta, strach z vlastních emocí či strach, že nebudou vědět, co říci, jak dané trápení ošetřit a jak o něm komunikovat, či prostě neznalost nebo neschopnost současně vnímat nejen somatickou stránku nemoci, ale i její psychické projevy u pacienta. V nejhorším případě to může být egocentrismus lékaře. Za ilustrující bychom zde uvedli hovor o daném problému s uznávaným odborníkem v oboru hematatoonkologie, který nám řekl, že léčbu svých pacientů vždy bral jako řešení patofyziologických faktů, jako řešení úlohy z mechaniky či matematiky, bez analýzy jejich duševního stavu a bez hledání souvislostí mezi oběma stránkami nemoci. Jiní mladí kolegové nám to vysvětlovali tím, že popisem jejich práce je řešit patologické nálezy pacienta a ne sledovat psychické aspekty nemoci. Lékař má však titul *medicinae universae* doktor a cílem následujícího textu je zdůraznit, co znamená v titulu výraz *universae*.

V následujícím textu proto popíšeme charakteristiku nejčastějších duševních poruch a některé ilustrujeme i příklady. Stanovení diagnózy maligní nemoci může být provázeno úzkostí, protože jde o akutní stres. Později může nastoupit reaktivní deprese se všemi jejími projevy. Ale i po ukončení onkologické léčby může mít pacient problémy, nejčastěji typu PTSD.

V dnešní onkologické literatuře se odráží euforie z nových léčebných postupů. V každé oblasti je exploze nových léčebných postupů a to vede k drama-

tickému zlepšování léčebných výsledků. Časnější diagnostika a zlepšená léčba dosáhly toho, že dvě třetiny pacientů s invazivní rakovinou dnes žijí déle než 5 let [1,2]. V oblasti krevních maligních chorob se to velmi názorně odráží v analýze zveřejněné v roce 2017, která dokladuje pomalu se zvedající incidenci druhé nejčastější krevní maligní nemoci, mnohočetného myelomu, a prudce se zvedající prevalence díky delšímu přežívání [3]. Proto se v populaci zvyšuje počet osob, které žijí dlouho po stanovení diagnózy maligní nemoci a označují se anglickým termínem *long-term cancer survivors*. Tento vývoj vede odbornou veřejnost v posledních letech ke zvyšujícímu se zájmu o mentální zdraví lidí, kteří prošli léčbou maligní nemoci, což dokumentuje zvyšující se počet publikací evidovaných v literární databázi Medline PUBMED, jež se zobrazí při zadání hesla *cancer survivorship* nebo na průnik hesel *cancer and depression*. To vedlo ke vzniku doporučení pro časnou diagnostiku psychických poruch Americkou onkologickou společností (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) neboli NCCN guidelines [1].

Prožití útrap spojených s léčbou maligní nemoci přináší do života nové problémy. U některých pacientů, kteří prodělali onkologickou léčbu, úspěšně ji ukončili a chodí jen na kontroly cílené na častou detekci recidivy původní či jiné malignity, jsou popisovány pocity úzkosti, deprese, vznik nových potřeb, které nejsou naplňovány, anebo PTSD. Tyto problémy se tedy vyskytují nejen u pacientů s nevléčitelnou nádorovou chorobou na paliativní léčbě, u nichž lze tyto stavy očekávat. Psychické problémy interferují s návratem nemocných k jejich původnímu stylu života a jsou stresem, který oslabuje jejich odolnost a potencuje návrat nemoci, jak dokládají populační studie i experimentální práce citované v přehledovém článku zveřejněném ve Vnitřním lékařství [4].

Mnoho osob po ukončení léčby rakoviny udává, že se cítí osamocení, ačkoliv v době léčby jim byla poskytována intenzivní podpora. Život nemocných po ukončené léčbě (*cancer survivors*) často provází obavy, úzkosti, hypervigilantní stavy, obzvláště před termíny kontrol-

ních vyšetření. Strach z návratu nemoci může mít charakter PTSD, neklidu a vyhýbání se všemu, co připomíná léčbu maligní nemoci.

V roce 2009 NCCN začala vydávat edici nazvanou *Cancer Survivorship*. V jednotlivých letech pak vycházela doporučení pro různé oblasti problémů, které navazují na ukončenou protinádorovou léčbu [1].

V roce 2016 NCCN vydala doporučení (*The NCCN Distress Guideline*). Autoři tohoto doporučení uvádějí, že úzkost a deprese postihuje až 29 % osob po ukončené onkologické léčbě (*cancer survivors*), z nichž 1–19 % splňuje diagnostická kritéria PTSD. V doporučení NCCN je popsán stres související s nádorovou chorobou jako široká paleta negativních emocí počínajících pocitem zranitelnosti, smutkem, obavami z recidivy až po těžkou depresi, úzkost, panické poruchy a existenciální krizi. Mnoho osob po ukončené léčbě má psychické problémy, které ale nejsou tak výrazné, aby vedly ke klinické diagnóze anxiety, deprese nebo PTSD, ale přesto mohou mít negativní dopad na kvalitu života.

Osoby po ukončené protinádorové léčbě s nekontrolovaným emočním stresem hůře dodržují doporučená kontrolní vyšetření, protože se bojí, co toto vyšetření odhalí [1]. Mimoto méně často dodržují zdravý životní styl a méně často provozují zdraví podporující aktivity, jako je cvičení a méně často jsou nekuřáky. Někdy tito lidé po léčbě rakoviny začnou přemýšlet o dobrovolném odchodu ze světa. Incidence dokončených sebevražd mezi osobami spadajícími do kategorie *cancer survivors* je v USA přibližně 2x vyšší než v průměrné populaci [1,2].

Tato fakta vedla Americkou onkologickou společností k formulování doporučení pro klinické onkology umožňující časný záchyt (*screening*) těchto psychických poruch, které se objevují po ukončené protinádorové léčbě [1].

Zmíněné doporučení popisuje v rozsahu přiměřeném a pochopitelném pro onkology příznaky anxiety, deprese a PTSD a definuje vhodné kontrolní screeningové otázky. Pokud z odpovědí na tyto otázky získá ošetřující lékař podezření na problém, musí se pak rozhodnout, zda s jeho řešením pomůže sám, nebo již řešení přesahuje jeho schop-

nosti a musí pacienta poslat ke specializované psychologické či psychiatrické léčbě. Autoři doporučení NCCN uvádějí, že onkologičtí pacienti obvykle nesplňují všechna kritéria PTSD, ale v mnohém jejich potíže tuto poruchu připomínají. Proto se v roce 2016 v doporučení NCCN objevuje termín posttraumatic stress disorders – related symptoms, volně přeloženo symptomy příbuzné s posttraumatickou stresovou poruchou. Lékaři, kteří kontrolují nemocné po protinádorové léčbě, se mají vždy dotazovat na psychické potíže, a pokud splní kritéria daná tímto doporučením, pacienta odeslat k odpovídajícímu specialistovi. Standardní diagnostická kritéria pro afektivní poruchy, úzkostnou poruchu a PTSD jsou totiž příliš hrubá, proto cílem doporučení NCCN je zjemnit síto, aby specialista rozpoznal, že daný člověk strádá právě v této oblasti [1,2].

Doporučený screening psychických poruch v onkologické nebo hematoonkologické ambulanci

Uvedené doporučení charakterizuje celkem tři typy poruch občas provázejících onkologické onemocnění:

- úzkostnou poruchu;
- depresivní poruchu;
- posttraumatickou stresovou poruchu.

Citované doporučení tyto poruchy charakterizuje a navrhuje základní typy screeningových otázek.

Otázky na přítomnost úzkostné poruchy: *Máte strach ze své nemoci či z něčeho dalšího? Máte problém ovládat tento strach? Brání vám tyto obavy ve vykonávání běžných činností či v usínání?*

Otázka na přítomnost depresivní poruchy:

Máte menší radost z činností, které vás dříve bavily, a menší zájem o ně? Máte poruchy spánku, budíte se předčasně? Máte problémy zvládat aktivity, které jste dříve zvládali?

Otázky na PTSD:

Vrací se vám myšlenky na to, čím jste prošel? Brání vám to ve zvládnutí běžných denních aktivit?

Pokud jsou odpovědi na některé z těchto otázek pozitivní, psychické obtíže jsou dlouhodobé, nejen v době kontrolního vyšetření, měl by lékař zvážit odeslání nemocného k psychologovi či psychiatrovi. V následujícím textu chceme tyto poruchy stručně popsat ze společného pohledu hematoonkologa, psychologa a psychiatra. Podrobněji jsou tyto zkušenosti rozvedeny v literatuře [5–11].

Charakteristika nejčastějších psychických poruch u pacientů s maligními chorobami

Protože specialisté na maligní choroby sledují v odborné literatuře hlavně práce s cílem, jak tuto chorobu léčit, považujeme za přínosné předložit i stručnou charakteristiku těchto poruch, protože od doby, kdy na lékařské fakultě dělali zkoušku z psychologie a psychiatrie, uplynula již dlouhá doba a v rámci specializovaných atestací se s tímto tématem již nesečkájí.

Strach a úzkost

Termíny strach či fobie vyjadřujeme obavou z něčeho konkrétního, na co reaguje tělo stresem – přípravou na obranu útokem, útekem apod. Slovy úzkost či anxiety vyjadřujeme pocit vnitřní sevřenosti, který je sice podobný strachu, ale naše mysl není schopna odpovědět na otázku „Čeho se vlastně bojíte? Co vás zúzkostňuje?“. Navíc projevy úzkosti se v mnohém podobají příznakům fyziologického stresu – jako by se organismus připravoval na boj, ale bez přítomnosti vnějšího stresoru [13,14]. U pacienta tato emoce nastoupí často brzy po sdělení diagnózy maligní choroby a léčebného plánu nebo provází období nejistoty před stanovením přesné diagnózy.

Úzkost je z lékařského (psychiatrického) pohledu složitá kombinace emocí zahrnující strach, zlé předtuchy a obavy. Často je doprovázena fyzickými příznaky, jako je bušení srdce, pocit nevolnosti, bolest na hrudi, zkrácené dýchání, chvění rukou. Úzkost je nepříjemný emoční stav, jehož příčinu není možné definovat. Oproti tomu strach je odpovědí na konkrétní nebezpečí. Úzkost může být akutní, trvat krátce, nebo dlouhodobá. Intenzita úzkosti je různá, od

lehkého neklidu až po stav paniky. Úzkost má následující složky:

- Kognitivní zahrnuje očekávání neurčitěho nebezpečí.
- Somatická složka – tělo se připravuje na únik z nebezpečí: zvýší se krevní tlak, puls, začne se vylučovat pot. Někdy se dostaví nevolnost. Krev se vlivá do hlavních svalových skupin a funkce imunity a trávicího systému jsou potlačeny. Navenek se úzkost projevuje bledostí pokožky, pocením, chvěním a rozšířením zornic, suchem v ústech.
- Emocionální složka se týká pocitu strachu nebo paniky.

Přiměřená úzkost je běžná emoce stejně jako strach, vztek, smutek nebo štěstí a je důležitá pro přežití, ale dlouhodobější úzkostný stav má na člověka destruktivní vliv.

V rozhovorech o psychice obecně je složité domluvit se na slovníku, zejména u prožitků, které lékař třeba nikdy nezažil, nebo které naopak pacient důvěrně zná, říká jim „divné pocity“, ale netuší, že je to úzkost, o které bylo napsáno mnoho knih. Důležité je počítat s tím, že spousta lidí si nedokáže spojit slovo úzkost s odpovídajícím vlastním prožitkem. Tedy když se jich lékař zeptá, zda netrpí úzkostmi, v podstatě nevědí, o čem lékař hovoří. Pokud se chce lékař zeptat, zda nemocný necítí úzkost, je lepší předložit mu výčet příznaků úzkosti a zeptat se: „Kolik z těchto příznaků občas zažíváte? Jak je to intenzivní?“

Pokud s tímto pracujete častěji, pak se vyplatí mít vytištěné příznaky úzkosti na papíře a pouze seznam pacientovi předložit:

1. neklid, pocit napjatosti, napruženosti;
2. lehce unavitelný;
3. problém soustředit se nebo mysl je prázdná;
4. podrážděnost;
5. svalové napětí
 - bolesti na hrudi (dávají si ruku na hrud),
 - pocity dušení,
 - sevřený žaludek (tlak v epigastriu),
 - knedlík v krku;
6. problém usnout, neklidný, neuspokojivý spánek;
7. palpitace (bušení srdce);
8. pocení, návaly horka;
9. sucho v ústech (xerostomie, potřeba neustále popíjet);

10. závratě a pocit neskutečnosti (depersonalizace nebo derealizace), pocit, že svět je záclonou, že tělo není moje;
11. zesílené vnímání každého detailu, neschopnost zasnít se (hypervigilance);
12. doprovodné divoké fantazie a temné předtuchy: že zešílím, že se něco stane blízkým;
13. příznaky společné s aurou u migrény: světloplachost (světlo bodá do očí), třes, brnění prstů.

Existují také screeningové metody úzkosti a deprese, se kterými může pacient pracovat i sám [12–14].

Problém tohoto kvalitativního výčtu je, že nemůže určit míru závažnosti příznaků. Slouží jen k tomu, aby lékař a pacient mluvili stejným jazykem, aby se shodli na tom, jak vypadají příznaky úzkosti. Proto míru závažnosti musí lékař odhadnout z následujícího rozhovoru.

Poruchy spánku jsou jiné u úzkosti a jiné u deprese. Úzkost je spojená se špatným usínáním. Při depresi poruchy spánku spočívají v předčasném probouzení a neschopnosti dospát [12–14].

Lékař by si měl vždy říci, nakolik jsou popisované problémy somatické a nakolik se na nich podílí úzkost. Příkladem byla paní, která si v ambulanci stěžovala na silné bolesti v páteři (měla několik kompresivních fraktur) a začala po ambulanci pobíhat s tím, že bolesti jsou tak hrozné, že se nedají vydržet. Bolesti v páteři u mnohočetného myelomu se při pohybu zhoršují, pacienti s těžkými bolestmi tudíž tiše sedí či leží, ale nepobíhají. Bylo zřejmé, že paní trpí úzkostí z toho, že má maligní chorobu a doma bydlí sama a neobslouží se. Vyřešilo to přijetí k hospitalizaci na LDN. Nyní již paní chodí opět do práce. Toto byl příklad nenaplněné nové potřeby, která vyvolala úzkost a projevila se atypickým chováním pacienta s kompresivními frakturami páteře.

Hypervigilance

Opakovaně jsme se setkali s pacienty, kteří tvrdili, že právě díky maligní chorobě viděli trávu zcela jinak zelenou než dříve, viděli podrobnosti, kterých si dříve nevšimli. Popisovali, že díky své nemoci vidí svět lépe. Jenže je třeba si uvědomit, že jejich „lepší vnímání okolí“ je

často projevem, který se nazývá hypervigilance a který může být projevem úzkosti, což není nic pozitivního. Pro klinického somatického lékaře to není známý pojem, a proto jej krátce zmíníme.

Hypervigilance je stav zvýšené sensorické citlivosti detekující vše kolem. Zvýšená bdělost je to, čemu se v lidové mluvě říká ostražitost, tj. zesílená citlivost na stimuly, neustálé sledování situace kolem sebe. Ta je adekvátní v případě akutního nebezpečí typu přechod nebezpečnou soutěskou. Ale po opuštění lesa by měla přirozená hypervigilance sama vymizet. Patologický, dlouhotrvající stav hypervigilance bez vnějšího nebezpečí může být vyvolán PTSD či úzkostnou poruchou.

U pacientů se smrtelnou chorobou se objevuje v prvních třech fázích dle Küblerové-Rossovové. Zde se sice nejedná o vnějšího nepřítele, ale pocit ohrožení generuje právě hrozba smrti. Na rozdíl od strachu v soutěsce může u pacientů tento stav trvat celé týdny a oni ho často popisují jako změněný pohled na svět nebo na své hodnoty: „Najednou jsem nechápal, proč ti lidé pořád někam spěchají. Najednou jsem si zesíleně uvědomoval všechny detaily – každý list stromu či stéblo trávy. Každý okamžik mi byl vzácný.“

Dlouhodobý stav hypervigilance je považován za škodlivý, protože může dovést člověka k vyčerpání, ostatně jako každý dlouhodobý stres. Provází ho často úzkosti, obsesivní chování či problémy v sociálních interakcích. Ale pacienti hypervigilanci paradoxně často popisují jako příjemnou a obohacující; jako jakési duchovní prozření. Jinými slovy, jedná se o eustres (příjemně prožívaný stres).

Strach je emoce vznikající jako reakce na hrozící nebezpečí. Doprovázejí ho neurovegetativní projevy, zpravidla zblednutí, chvění, zrychlené dýchání, bušení srdce, zvýšení krevního tlaku, někdy husí kůže. Jde o normální reakci na skutečné nebezpečí nebo ohrožení, která má jedince připravit na útěk, únik nebo obranu. Strach motivuje k vyvarování se nebezpečí nebo k útěku před ním. Pocit strachu se člověku často dostaví poté, co je mu sdělena velmi negativní zpráva, třeba že má nádorové

onemocnění. Je to čistý strach, protože je zde jasný objekt strachu (bojím se nemoci/smrti/umírání). Tento strach ale může přerůst v úzkostnou poruchu. Pokud úzkostná porucha trvá delší dobu, vyžaduje již léčbu [6–12].

Deprese

Deprese není typická v prvních fázích po oznámení závažné choroby – první tři fáze totiž charakterizuje spíše šok, stres, úzkost. Teprve po vyčerpání svých možností, sil a často i po ztrátě nadějí nastupuje čtvrtá fáze – deprese. Termín deprese lze přeložit jako snížení duševních sil člověka pod jeho obvyklou normu, neschopnost radovat se a plánovat aktivity přinášející radost [5,6]. A míra poklesu této duševní energie je individuální, od mírné deprese, slučitelné s normálním pracovním nasazením, až po závažnou depresi vyžadující hospitalizaci.

Podezření na depresi můžeme získat, pokud nám pacient odpoví negativně na tyto otázky: „Prožil jste v průběhu minulého týdne něco pěkného, z čeho byste měl radost? Těšíte se na něco?“ Pokud na obě otázky odpoví pacient negativně, musíme mít podezření na depresi.

Depresi lze charakterizovat následujícími body:

- trvale smutná či anxiózní nálada;
- pesimismus, pocity beznaděje, negativní vize vlastní perspektivy;
- pocit viny, pocit bezcennosti a nemožnosti (popř. úkorné bludy – svou nemocí otravuji svět);
- ztráta zájmu o aktivity, které mi dříve přinášely radost, ztráta zájmu o sex;
- snížená energie, pocit chronické patologické únavy, pocit zpomalení;
- poruchy koncentrace a paměti, problémy s rozhodováním se;
- insomnie, nemocní se probouzejí brzy ráno, alespoň o 2 hodiny dříve před nástupem deprese. Poruchy spánku jsou známkou narušeného 24hodinového chronobiologického cyklu. Někdy naopak zvýšená spavost (15 % pacientů);
- poruchy příjmu jídla, nechut k jídlu a úbytek hmotnosti, nebo naopak zvýšená chuť k jídlu, přejídání se a přírůstek hmotnosti (lehčí formy deprese);
- myšlenka na smrt či na ukončení života sebevraždou (realizována ale

bývá paradoxně až na konci depresivní periody);

- neklid nebo podrážděnost, snížení tolerance stresu (astenické stavy);
- ústup z profesionálních pozic, ztráta ambicí, předčasný důchod.

Vhodné otázky jsou na poruchy spánku, lidé s depresí se budí několik hodin před obvyklou dobou vstávání. Mají pocit, že ráno vstanou a jsou unaveni, aniž by věděli z čeho. I do uvaření ranní kávy se musejí nutit, ač jim to dříve dělalo radost. Navíc jim ani nechutná, stejně jako nemají požitek z jídla a pití (anhedonie). A jak energie člověka začne slábnout, začne se i ledabytle oblékat a v práci se to projeví menší výkonností, ztrátou ambicí.

Dělení na lehkou, střední a těžkou depresi se odhaduje především podle toho, jak člověk je, nebo naopak není schopen fungovat v běžném životě. Uvědomme si, že mírné chronické formy se projevují rétorikou „život mě nebaví, jen přežívám“. Podle výzkumů se jedná o 14 % lidí, tedy lékař v ambulanci uvidí za den 2–3 takové pacienty, kteří nejsou schopni prožívat radost.

Souvislost nenaplnění nově vzniklých potřeb nemocného s depresí

Každá nemoc s sebou přináší jistá omezení, a tím vznikají i nové potřeby. Lékaři při plánování léčby na tento typ problémů většinou nemyslí. Ilustrujeme to příkladem:

Na ambulanci přišla paní, ročník 1954, s mnohočetným myelomem, nově diagnostikovaným před měsícem. Měla četné patologické fraktury páteře a stěžovala si, že bolesti jsou větší a větší, že opioidy nepomáhají, ani antidepresivum, které jí minule pan doktor předepsal. Paní dělala dojem úzkostné, vyděšené osoby. Bylo více času na to analyzovat situaci, na což kolegové předtím neměli prostor. Paní měla opravdu četná osteolytická ložiska a kompresivní fraktury obratlů. Ale na pocitu hrozných bolestí se podílela úzkost z toho, že bydlí sama doma, protože ovdověla. Vana je jí na nic – kdyby si do ní sedla, již z ní nevstane, sprchový kout nemá. Když jí něco spadne na zem, sama si to

nepodá, protože jí to neumožní četné kompresivní fraktury páteře. Potraviny jí občas přinese dcera. Byla tedy patrná úzkost z toho, že sama život nezvládne, že v bytě a okolí není nikdo, kdo by jí podal čaj a pomohl, když se něco zhorší. Nemocný člověk podstatně hůře zvládá samotu než člověk zdravý. A tato úzkost dále snižuje práh bolesti a zintenzivňuje její vnímání.

Vznik maligní nemoci je spojen se vznikem nových potřeb člověka. Neuspokojení těchto potřeb způsobuje psychický stres a může přispět k rozvoji úzkostné poruchy a deprese [5–15]. V přehledovém článku nazvaném *Unmet care needs in people living with cancer* je shrnuto 23 klinických studií sledujících toto téma. V článku je uvedeno, že citované studie popisovaly nenaplněné potřeby v oblasti informací (30–55 %), psychických potřeb (18–42 %), fyzické podpory (17–48 %) a funkční podpory (17–37 %) [16]. Tento článek velmi edukativně přibližuje skutečnost, že nemoci vedou k novým potřebám nejen čistě léčebným a že pro optimální žití je zapotřebí nejen předepsat tabletu od bolesti a antidepresivum, ale snažit se pojmenovat a řešit i další nové potřeby, které dotyčná osoba před nemocí neměla.

Skutečnosti, že pacient může dostat opravdu velmi komplikovanou, náročnou a nákladnou léčbu, které vedla k odstranění nemoci, a přesto ho nevrátila do života, protože nebyly naplněny jeho nově vzniklé potřeby, ilustrujeme ještě jedním příběhem nemocného. Domníváme se, že uvedení tohoto případu je důležité právě v době, kdy se zvyšuje počet lidí žijících „single“, kteří se mohou dostat do podobných problémů. Příklad ilustruje důležitost sociální anamnézy a z ní plynoucí případnou žádost o časovou pomoc sociálních služeb.

Muž ve věku 55 let podstoupil velmi komplikovanou vysokodávkovanou chemoterapii s alogenní transplantací krvetvorných buněk pro agresivní formu prolymfocytární leukemie. Komplikace jej upoutaly na lůžko nemocnice téměř na rok. Tím, že byl upoután na lůžko, nebyl schopen řešit své ekonomické závazky. Složenky přicházely do poštovní schránky jeho bytu a nemocný na ně z důvodu upoutání na

lůžko nemohl reagovat. Tak spadl do kategorie dlužníků a přišel i o svůj byt. Po propuštění byl proto poslán k dceři na Moravu. Cestou spadl a zlomil si krček femuru, což znamenalo další hospitalizaci. U své dcery nemůže bydlet trvale, protože dcera často jezdí na dlouhé služební cesty, takže musel být umístěn do domova s ošetrovatelskou péčí. Když nemocný vstupoval do léčby, byl orientovaný, spolupracující a pracující člověk. Nyní, po všech těchto útrapách, má tak velkou poruchu paměti, že potřebuje trvalou péči a na kontroly k nám musí jezdit s pečovatelkou. Stav hodnotíme jako předčasnou demenci. Přesnou příčinu změny psychického stavu ze samostatného pracujícího člověka na dementního muže neschopného se o sebe postarat nemáme stanovenou. Z hlediska jeho krevní nemoci je v kompletní remisi bez reakce štetu proti hostiteli. Jisté se na demenci mohou podílet všechny léčby a léky, které měl, ale bezpochyby také změna sociální situace. A tak lze jen spekulovat, zda se na této změně mohly podílet problémy typu nenaplněné potřeby, které vznikaly v průběhu jeho nemoci. Můžeme diskutovat o tom, co mu tato léčba přinesla.

Domníváme se, že lékař, pokud má svému pacientovi pomáhat, by měl jak léčit nemoc, tak vnímat, zda má pacient splněny základní požadavky; a pokud ne, má se pokusit nastartovat řešení problémů spojených s nemocí pacienta. Může tím předejít depresím vzniklým z nenaplnění základních potřeb nemocného.

Posttraumatická stresová porucha

Již Sigmund Freud jako první popsal fenomén zvaný posttraumatická stresová porucha (posttraumatic stress disorder – PTSD). Je to termín pro různé patologické projevy lidské psychiky, které nastupují po překonání velmi závažné, život ohrožující stresové životní etapy. Touto traumatickou životní etapou může být pobyt vojáka v Afganistánu (syndrom válečných veteránů), ale také onemocnění maligní chorobou. V české odborné literatuře se tomuto tématu věnují Látalová, Praško a Kamarádová [17]. PTSD je spojená s úzkostí, depresí a po-

ruchami spánku, ale i s dalšími psychickými problémy [14,15]. U onkologických pacientů se objevuje po ukončení léčby a dosažení remise, kdy okolí od nich očekává, že musejí být v klidu, když „už je přeci po všem“. Pokud jsou v průběhu léčby, kdy je stále přítomen stresor z nemoci a léčby, též přítomny psychické problémy, pak se klasifikují buď jako reakce na akutní stres, nebo v průběhu léčby jako poruchy přizpůsobení.

Lékaři v praxi vidí všechny kombinace. Pacienty s bouřlivou reakcí po oznámení diagnózy, ale s následným poměrně klidným průběhem, nebo naopak ty, kteří by mohli být pro ostatní pacienty vzorem v tom, jak příkladně snášet léčbu smrtelné nemoci, ale kteří se nečekaně zhroutí, jakmile přijde oznámení: „Blahopřejeme, léčba úspěšně končí, nyní jste v rekonvalescenci.“ Ti pak říkají: „Celou dobu jsem se upínal k tomu, že to skončí. Když to skončilo, cítil jsem se stejně špatně. Žádný slastný pocit se nedostavil, nezačalo žádné šťastné období. Ta hrůza snad nikdy neskončí!“

Tento typ psychických problémů jsme viděli opravdu jen u několika pacientů, kteří úspěšně prošli celou iniciační léčbou mnohočetného myelomu a dostali se do kompletní remise, tedy do stavu, kdy nebyly přítomny žádné známky aktivity mnohočetného myelomu, nebyla třeba žádná další léčba a pacienti byli normálně pohybliví. Tito pacienti by se mohli právem radovat z toho, že léčba byla úspěšně ukončena, a příp. se těšit na lázeňskou léčbu, která je indikována po ukončení té protinádorové. Místo toho nastoupil útlum duševních sil trvající několik měsíců. Jejich organismus se vybičoval k překonání zátěže, kterou představovala iniciační léčba mnohočetného myelomu, a po úspěšném překonání této překážky padl do útlumového stavu [14,15]. Dříve tento typ poruchy psychiatři nazývali deprese z „odbřemnění“, termínem starších německých psychiatrů pak „Entlastungsdepression“. Dnes se tyto pojmy nepoužívají a psychická porucha, které je pozorována po ukončení psychicky velmi náročné životní etapy, se dnes nazývá posttraumatická stresová porucha.

Pro diagnostiku posttraumatické stresové poruchy se používá systém kritérií,

kteří by pacienti trpící touto poruchou měli splnit alespoň v pěti bodech.

- Jedinec byl vystaven traumatické události (léčba onkologické nemoci).
- Traumatická událost je znovu prožívána ve formě úzkostných vzpomínek, flashbacků, myšlenek, snů, pocitů, halucinací nebo iluzí. Po vystavení pacienta podnětům připomínajícím trauma se objevují značné psychické potíže.
- Osoba se vyhýbá podnětům, myšlenkám, místům nebo činnostem připomínajícím událost. Obtížně si vybavuje některé momenty z období traumatu a někdy pocituje odcizení od okolní společnosti.
- U pacienta pozorujeme zvýšenou dráždivost, která před traumatem nebyla přítomna. Jde např. o neklidný spánek či potíže s usínáním, zvýšená úleková reaktivita (při náhlém hluku, záblesku světla nebo dotyku). Dostávají se potíže s koncentrací, skrytá agrese s občasnými návaly hněvu.
- Veškeré symptomy trvají déle než 1 měsíc.
- Duševní porucha se promítá do pracovního, sociálního i rodinného života pacienta. Klesá zájem o koníčky a oblíbené činnosti a mohou se objevit poruchy sebehodnocení a emoční strnulost [14].

Posttraumatický stresový syndrom může být spojen i s jinými psychickými poruchami, jako jsou deprese, panická porucha, fobie a generalizovaná úzkostná porucha.

V textu doporučení NCCN pro cancer survivorship distress z roku 2016 se uvádí, že typická posttraumatická porucha není pro onkologické pacienty charakteristická; místo toho používají termín posttraumatic stress disorders – related symptoms (viz výše). Jednoduše řečeno – člověk má problémy a psychiatrická věda pro ně vynalézá různé termíny.

Noční pocení – projev maligní nemoci, infekce, či deprese?

Maligní nemoci (některé častěji, jiné méně často) mohou způsobit systémovou zánětlivou reakci jako první příznak vzniku nemoci nebo její recidivy (neinfekční příčina zánětu). Někdy jsou spo-

jeny s patologickou únavou. Tato systémová zánětlivá reakce se u lymfomů nazývá B symptomy a při kontrolách se na ně pacientů vždy ptáme. Systémová zánětlivá reakce se projeví subfebriliemi (ptáme se, zda se pacient nemusí oblékat více než ostatní (při pouze mírně zvýšené teplotě se pacient většinou neměří)). Pátráme, zda se neobjevuje noční pocení jako další příznak této systémové zánětlivé reakce. A právě proto zde uvedeme poznámku o tom, že něco podobného mohou způsobit i psychické problémy.

Noční pocení, buď bez teplot či se zvýšenými teplotami, je signálem zánětlivé reakce organismu, kterou může spustit nejen infekce (např. tuberkulóza, osteomyelitida), ale také různá nádorová onemocnění (mnohočetný myelom, lymfomy, Hodgkinova choroba, tumor ledviny atd.). Jen zcela výjimečně je příčina nočního pocení psychická, úzkostná porucha a depresivní stavy [18–20]. Je zde totiž souvislost mezi depresí, úzkostí se zvýšenou tvorbou některých prozánětlivých cytokinů, a tedy i se zánětlivou odpovědí organismu.

Psychogenní horečka – také možný projev deprese

Noční poty mohou být spojeny s psychogenní horečkou, kterou vyvolá akutní či chronický stres. Mechanismus této horečky je zcela odlišný od horečky indukované infekcí. Hlavní roli při vzestupu teploty má sympatický nervový systém. Medicínská literatura tento jev nazývá hypertermie vyvolaná stresem nebo také psychogenní horečka. Ke zvýšení teploty v tomto případě nedochází zvýšeným tonem svalů (třesavka), ale zvýšeným metabolismem v hnědé tukové tkáni. Mírný vzestup teploty byl prokázán u jinak zdravých studentů před zkouškou či jinou akutní zátěží, ale ne vyšší než o 1 °C. Cirkadiální teplotní abnormality byly prokázány u pacientů s těžkou depresí a poruchami spánku. Také u lidí s neurotickými poruchami provázanými úzkostí byly pozorovány vyšší vzestupy teploty indukované stresem. Psychogenní horečky jsou dále pozorovány u pacientů s traumatickou událostí v raném věku nebo u pacientů s depresivní či bipolární poruchou. Psychogenní

teplota může a nemusí být provázena dalšími problémy typu poruchy spánku, patologická únava, bolesti hlavy, nevolnost či bolesti břicha [21–23].

Prokázat, že se jedná o psychogenní horečku, je však velmi náročné, vyžaduje to postupovat dle guidelines pro diagnostiku horečky nejasného původu (fever of unknown origin – FUO). Horečka nejasného původu je definována jako teplota nad 38 °C nebo jen subfebrilie nad 37 °C a laboratorní známky zánětu trvající déle než 3 týdny. Časový interval 3 týdnů odfiltruje nemoci, které samovolně odezní. Příčinou FUO mohou být jak některé infekce (endokarditida, osteomyelitida ap.), tak autoimunitní či autoinflatorní nemoci nebo maligní nemoci, které vyvolávají systémovou zánětlivou reakci. V rámci kompletnosti vyšetření je vhodné přidržovat se stávajících vodítek pro diagnostiku FUO a pouze při vyloučení naprosto všech příčin lze horečku klasifikovat jako psychogenní.

Může deprese ohrozit život nemocného?

Ano, může, ale naštěstí je to velmi vzácné. Hlavní rizikem, kterým deprese ohrožuje pacienta, je nebezpečí sebevraždy poté, co depresivní fáze začíná odeznívat, tedy paradoxně ve chvíli, kdy už se začíná pacientovi dařit dobře.

Ovšem není deprese jako deprese. Deprese mohou mít rozdílnou „hloubku“. Těm nejhlubším se dříve říkalo involuční melancholie, dnešním termínem hluboká deprese s psychotickými rysy.

Pouze jeden z našich pacientů měl tak těžkou depresi, že chtěl být pořád jen v posteli, i když bylo léčbou dosaženo remise nemoci. Shodou okolností šlo o staršího kamaráda jednoho z autorů. Tento muž, dříve střelmistr v uranových dolech, který měl pro strach uděláno, ochorel mnohočetným myelomem ve věku 62 let. Zvládl dobře iniciační léčbu zakončenou první vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací v roce 2009. Pak byl 5 let v remisi a žil aktivním životem. Věnoval se svým koníčkům – sbírání nerostů, houbaření, rybaření. V roce 2014 nemoc recidivovala. Ambulantní léčba tohoto prvního relapsu byla zakončena dru-

hou vysokodávkovanou chemoterapií s transplantací autologní krvetvorné tkáně. V průběhu transplantační léčby měl pacient děsivé sny, takzvané noční můry. Uvedeme jednu z nich: Zdálo se mu, že jej omotávají a škrtí oživlé infuzní hadičky. Možná to byly první známky závažného depresivního stavu, který nastoupil po jeho propuštění domů. Pacient byl sice po léčbě slabý a musel mít na čas podpůrnou enterální výživu, ale doma se odmítl pohybovat, chtěl pouze ležet. Opakovaně navštívil i klinickou psycholožku. Vysvětlil jí, že když nemůže vstát a jít opravit plot a střechu, tak neví, proč by opouštěl lůžko. Vyslechl slova o nutnosti kondiční rehabilitace, ale neřídil se jimi a domácí lůžko neopouštěl. Nemoc byla dalšího 2,5 roku po léčbě v remisi, až v roce 2017 znovu recidivovala. V důsledku odmítání pohybové aktivity svaly tak atrofovaly, že po roce svalová atrofie znemožňovala pohyb. V roce 2017 pacient zemřel doma na infekci při relapsu myelomu. Pacient měl sice psychiatrickou medikaci, ale kde nebyla vůle ani řádný léčebný režim, nepomohla ani léčba antidepressivy. Domníváme se, že to je nejtěžší forma deprese, jakou jsme u našeho pacienta viděli.

Proč byl schopen absolvovat první vysokodávkovanou chemoterapii bez větších komplikací a těžká deprese vznikla až po druhé?

Není snadné nalézt odpověď na otázku, proč pacienti vcelku zdárně přečkají iniciační léčbu, iniciační chemoterapii, ale psychicky se zhroutí až při relapsu, před léčbou 2. linie pro relaps. Jistou analogii můžeme vidět u obětí komunistického týrání v 50. letech. Často se stávalo, že u člověka, kterého několik let týrali, jeho statečnost a psychiku nezlomili – nezradil, neudal. Ale i ti nejstatečnější pak šli snadno zlomit, když je nechali 5 let v klidu a když se pak uprostřed nejhlubší noci ozvalo bušení na dveře a dva příslušníci tajné policie říkají: „Tak pojďte, pane Nováku, vždyť už to znáte.“ Právě probdělé noci a nekonečné čekání, až se ve dveřích ozve bušení na dveře, byly důvodem, proč při této druhé „rundě“ oběti kladly už jen minimální odpor a udaly své přátele, pode-

psali spolupráci apod. U iniciační léčby člověk neví, do čeho jde, vše je nové, takže ani neví, čeho se má bát. Jakmile zabuší na dveře 2. linie léčby, tak už ví, co bude – horečky, afty, pásový opar, zvracení, padání vlasů, absolutní slabost. „Ne, já už nechci! Kolikrát ještě?“ Zejména lidé se sklony k depresím (dystymie) mají problém vzpamatovat se z ran osudu, ať už je to chemoterapie či partnerský rozchod. Rekonvalescence trvá několik let.

Proč pacienti prožívají druhou vysokodávkovanou chemoterapii hůře než tu první, vysvětluje psycholog následně: Pokud žijeme v nějaké situaci, která nám není zcela příjemná, tak se na ni nějak adaptujeme – jako nemocný na 1. linii léčby, která je zakončena vysokodávkovanou chemoterapií. Pokud z této ne zcela příjemné situace odejdeme do situace podstatně příjemnější – propuštění do fungující rodiny po ukončení léčby, tak se najednou v naší mysli prožítá negativa začnou jevit jako negativnější než v době jejich prožívání a začneme mít odpor nebo strach z návratu do stejné situace. To samé probíhá i mezi partnery v případě ne zcela harmonického vztahu. Partner odjede na delší dovolenou či do lázní, vrátí se a najednou vnímá a hodnotí vše jinak než před odjezdem [24–26].

Chronická patologická únava

Prožitek normální, fyziologické únavy je obranný mechanismus, ochranný fenomén, který pomáhá udržet fyziologickou rovnováhu, tzn. zejména nás dostane večer do postele. Tento druh únavy po odpočinku mizí. U onkologických pacientů a u dalších chronických nemocí existuje chronická patologická únava, která se v angličtině označuje slovem fatigue. Tímto termínem se označuje pocit extrémní vyčerpanosti a neobvyklé únavy, která provází závažné nemoci. Anglické slovo tiredness se používá pro únavu přiměřenou vynaložené námaze, čili pro únavu fyziologickou. Čeština nemá slova, která by rozlišovala fatigue a tiredness, a proto používáme termín patologická únava [14].

Existuje diagnóza astenie, jež se projevuje svalovou slabostí, nikoliv patologickou únavou. Astenie je tedy trochu jiný druh psychosomatické obranné

reakce na prožívané potíže, kdy dotyčný je schopen podvědomě ovlivnit svůj svalový tonus. Úkolem lékaře je vyloučit somatickou příčinu, např. hormonální dysfunkci. Je třeba konstatovat, že na pozadí chemoterapie či rekonvalescence z ní je to dost obtížné.

V anglické literatuře se setkáme s popisným termínem chemobrain. Tento termín se používá pro psychologickými testy potvrzené zhoršení kognitivních funkcí v průběhu medikamentózní léčby maligních chorob [5]. Vliv chemoterapie na kognitivní funkci jsme nezkoumali, ale při naší ambulantní praxi jsme měli někdy pocit, že kognitivní funkce se u některého nemocného horšily rychleji, než by odpovídalo času.

Patologická únava se vyskytuje u pacientů s maligními chorobami někdy již před stanovením diagnózy, ale někdy až po jejím stanovení a zahájení léčby. Pokud citelný nárůst unavitelnosti nastal před chorobou, jedná se spíše o biologickou záležitost, ale pokud propad nálady způsobilo až oznámení diagnózy, jedná se spíše o psychickou záležitost. V remisi nárůst neobvyklé unavitelnosti může signalizovat recidivu nemoci. Patologická únava je definována jako subjektivní stav nadměrného, trvalého vyčerpání a snížené kapacity k fyzické a duševní práci. Zásadním bodem je zjištění, že odpočinek nevede k odstranění této patologické únavy, a proto se předpokládá, že je způsobena jinými mechanismy než únava po námaze (popř. cirkadiánní), kterou odpočinek bezpečně odstraňuje. Fatigue je subjektivní pocit únavy v následujících rovinách:

- fyzická rovina: pocit snížení energie k tělesné (fyzické) aktivitě,
- kognitivní rovina: snížená koncentrace a zhoršená paměť,
- afektivní rovina: snížená motivace [14].

Únava, snadná unavitelnost a snížená kapacita udržet výkon se objevuje u nemocných s nádory bez předchozí námahy. Tento stav je nemocnými vnímán velmi nepříjemně jako nedostatek energie, apatie, snížení psychické aktivity nebo naopak jako pocit vnitřního neklidu (člověk není „ve své kůži“) a vede k závažnému narušení kvality života.

Výrazná únava a vyčerpání, nedostatek energie jsou běžnými symptomy v průběhu onkologické léčby. Ve většině případů patologická únava vymizí po ukončení léčby, ale ne u každého léčeného.

Patofyziologická podstata patologické únavy při maligní nemoci se vysvětluje zvýšenou hladinou prozánětlivých cytokinů a systémové zánětlivé reakce, kterou způsobují maligní nemoci. Proto často progrese této patologické únavy ohlašuje progresi nemoci [5].

Uvádí se ale, že 35 % osob, které ukončí léčbu vedoucí k vyléčení a které opravdu žijí bez přítomnosti nádoru, má stále pocit únavy. Někteří pacienti, kteří ukončí úspěšně léčbu a jsou opravdu vyléčení, jsou nějaký čas bez patologické únavy, ale ta se jim po čase vrátí, i když nemoc sama nerecidivuje [5]. Patofyziologická příčina této patologické únavy je spatřována ve změnách neurotransmiterů, jež nastartovalo maligní onemocnění.

Nicméně často můžeme být na rozpacích, jak charakterizovat stesky pacienta. Jde o patologickou únavu, nebo o depresi? Příznaky jsou podobné, ale v případě patologické únavy se nepopisuje porucha 24hodinového chronobiologického rytmu s předčasným buzením, jak je tomu u deprese, a vyjma únavy nejsou vyjádřené další příznaky deprese, jak je uvádí předchozí text. Pro lékaře je důležité vědět, že návrat patologické únavy nebo její zhoršení však může signalizovat i recidivu nemoci nebo její progresi.

Léčebný vliv cvičení na psychické problémy při maligním onemocnění

U některých nemocných s mnohočetným myelomem, kteří se dostali do kompletní remise, jsme pozorovali, že fyzické aktivitě (jždě na kole, dlouhým, mnohakilometrovým procházkám) věnovali více času než před onemocněním. Jako by si chtěli touto fyzickou aktivitou pojsitit trvání remise. Nedávno nám pacient, který je v remisi, při kontrole popisoval svůj 80 km dlouhý výlet na kole Moravským krasem, a to mu bylo již 69 let.

Domníváme se, že tito lidé si podvědomě uvědomují, že fyzická aktivita

mírní depresivitu, odstraňuje patologickou únavu související s prodělanou nemocí a léčbou a přináší jim radost, příp. pocit, že mají své zdraví pod kontrolou. A proto se jejich každodenní „stimulační drogou“ staly desítky kilometrů na kole či dlouhé procházky.

Upozorňujeme naše nemocné, že fyzické cvičení má léčebný efekt na depresi a úzkostnou poruchu. Lidem se snažíme vysvětlovat, že termínem cvičení se myslí takové aktivity, při nichž se výrazně zvyšuje tepová a dechová frekvence, takže procházka není špatná, ale není to cvičení. V odborné literatuře se diskutuje o tom, zda má větší vliv vytrvalostní (aerobní), či silové (anaerobní) cvičení. Dle poslední metaanalýzy publikovaných studií má silové cvičení o něco větší efekt na léčbu deprese než vytrvalostní cvičení, i když přínosné jsou obě formy fyzické zátěže [27–30]. Aby zlepšení depresivního stavu bylo znatelné, doporučuje se věnovat se cvičení 45–60 min. 2–3× týdně. Tělesné cvičení se také doporučuje lidem po ukončené onkologické léčbě jako prostředek k lepší fyzické zdatnosti a ke snížení míry depresivity, kterou s sebou přináší setkání s onkologickou chorobou a její léčbou [18–21]. Fyzická aktivita může zmírnit hloubku deprese. Všechna tato publikovaná data se pokusili shrnout autoři Cochranovy metaanalýzy, která vyšla v roce 2019. Uvádějí, že zatím není jasně prokázáno, zda má cvičení pozitivní vliv na délku přežití onkologicky nemocných. Jednoznačně a statisticky signifikantně prokázali, že pravidelné cvičení mírní patologickou únavu a také tlumí či potlačuje depresi [31].

Závěr

Vznik závažné maligní nemoci otevře dveře mnoha problémům – sociálním, ekonomickým a psychickým. To, že je postihla maligní nemoc, zůstává v mysli mnoha nemocných do konce života a ovlivňuje je. Pouze část lidí umí po ukončení léčby žít, aniž by byli předchozí zkušeností poznamenáni. Připodobnili bychom to k dotyku smrti, která nemocnému zašeptala: „Jednou si pro tebe přijdu, zda dříve, či později, to ti teď ještě nepovím.“ A tuto událost nemocný nemůže zapomenout a vrací se k ní ve

svých myšlenkách. Jednou nám naše pacientka po úspěšné léčbě mnohočetného myelomu svěřila: „Od doby, kdy jste mi řekli, že mám myelom, jsem se vlastně nikdy nedokázala radovat jako předtím. Vždy mi do té radosti vlezl myelom a strach, jak dlouho tu ještě budu?“

Závažná nemoc je chronickou záležitostí, která vyvolává různé intenzivní psychické problémy. A lékař pečující o tyto onkologicky nemocné by je měl léčit komplexně, nezaměřovat se jen na počet patologických krvinek v jejich kostní dřeni, ale měl by umět vnímat i jeho psychické problémy a rozpoznat, kdy stačí svými silami pomoci s jejich řešením a kdy již je třeba požádat o spolupráci dalšího lékaře – odborníky na nemoci lidské duše. To předpokládá jednak základní povědomí o možných psychických komplikacích, jednak navázanou spolupráci s psychologem a psychiatry. Komplexní léčebný postup, který zmírní či odstraní třeba depresi nebo pomůže naplnit nové, nemocí indukované potřeby, ve svém důsledku zlepšuje i výsledky somatické léčby.

Literatura

- Denlinger CS, Ligibel JA, Are M et al. NCCN Guidelines insights: survivorship, version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14(6): 715–724. doi: 10.6004/jnccn.2016.0073.
- 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.
- Malušková M. Epidemiologie mnohočetného myelomu v ČR. *Klin Onkol* 2017; 30 (Suppl 2): 2535–2542. doi: 10.14735/amko20172535.
- Adam Z, Král Z, Klimeš J et al. Chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost infekčních, autoimunitních, ale i maligních nemocí. *Vnitřní Léč* 2020; (1): 34–36. doi: 10.36290/vnl.2020.006.
- Adam Z, Klimeš J, Pour L et al. Maligní onemocnění, psychika a stres. Praha: Grada Publishing 2019: 208.
- Hynčík D, Průša I. Depresivní a bolestivé stavy u onkologicky nemocných a jejich léčba. *Cas Lek Cesk* 2002; 141(3): 85–88.
- Hynčík D, Průša I. Deprese a bolest u onkologicky nemocných. *Medical Tribune* 2006; 2(31): 14–45.
- Reich M. Depression and cancer: recent data on clinical issues, research challenges and treatment approaches. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(4): 353–359. doi: 10.1097/CCO.0b013e3282fc734b.
- Češková E. Deprese u kardiálních, neurologických a onkologických onemocnění. *Cas Lek Cesk* 2005; 144(4): 252–257.
- Boleloucký Z, Tondlová H, Stehlík J et al. Některé poznámky k psychosociálním aspektům onkologicky nemocných. *Cas Lek Cesk* 1984; 123(28): 865–867.
- Slováčková B, Slováček K. Psychiatrické komplikace protinádorové léčby. In: *Budoucnost péče o duševně nemocné v souvislostech*. Tribun EU 2017; 341.
- Svěrák T, Skřivanová K, Anderková L et al. Screening of psychological distress 4,5 years after diagnosis in breast cancer patients compared to healthy population. *Klin Onkol* 2016; 29(3): 210–215. doi: 10.14735/amko2016210.
- Mitchell AJ, Meader N, Symonds P. Diagnostic validity of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in cancer and palliative settings: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2010; 126(3): 335–348. doi: 10.1016/j.jad.2010.01.067.
- Kissane DW, Maj M, Sartorius N. *Depression and cancer*. Oxford: Wiley Blackwell 2011: 300.
- Honzák R. Deprese u onkologicky nemocných. *Psychiatr. praxi* 2012; 13(1): 35–37.
- Moghaddam N, Coxon H, Nabarro S et al. Unmet care needs in people living with advanced cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2016; 24(8): 3609–3622. doi: 10.1007/s00520-016-3221-3.
- Látalová K, Prásko J, Kamarádová D et al. Posttraumatická stresová porucha. *Prakt Léč* 2014; 94(4): 172–176.
- Avery DH, Shah SH, Eder DN et al. Nocturnal sweating and temperature in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100(4): 295–301. doi: 10.1111/j.1600-0447.1999.tb10864.x.
- Rietsema WJ. Post-traumatic stress disorder as a cause of night sweats. *Am Fam Physician* 2003; 68(5): 806.
- Mold JW, Holtzclaw BJ, McCarthy L. Night sweats: a systematic review of the literature. *J Am Board Fam Med* 2012; 25(6): 878–893. doi: 10.3122/jabfm.2012.06.120033.
- Oka T. Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population. *Temperature (Austin)* 2015; 2(3): 368–378. doi: 10.1080/23328940.2015.1056907.
- Takakazu Oka. Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population. *Temperature (Austin)* 2015; 2(3): 368–378. doi: 10.1080/23328940.2015.1056907.
- Berend O. Psychogenic fever, functional fever, or psychogenic hyperthermia? *Temperature (Austin)* 2015; 2(3): 324–325. doi: 10.1080/23328940.2015.1071701.
- Klimeš J. *Nemoc a naše psychika*. Informační příručka pro pacienty. [online]. Dostupné z: https://www.linkos.cz/files/brozury/Klimeš_příručka_mail.pdf.
- Klimeš J. Co je dobré vědět o maligním lymfomu. Informační brožura pro pacienty. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/patient-a-rodina/pomoc-v-nemoci/kde-hledat-informace/publikace-pro-pacienty-a-jejich-blizke/co-je-dobre-vedet-o-malignim-lymfomu/>.
- Klimeš J. *Partneři a rozchody*. Praha: Portál 2013.
- Nebiker L, Lichtenstein E, Minghetti A et al. Moderating effects of exercise duration and intensity in neuromuscular vs. endurance exercise interventions for the treatment of depression: a meta-analytical review. *Front Psychiatry* 2018; 9: 305. doi: 10.3389/fpsy.2018.00305. eCollection 2018.
- Kanamori S, Takamiya T, Inoue S et al. Frequency and pattern of exercise and depression after two years in older Japanese adults: the JAGES longitudinal study. *Sci Rep* 2018; 8(1): 11224. doi: 10.1038/s41598-018-29053-x.
- Rebar RA, Stanton R, Geard D et al. A meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. *Health Psychology Review* 2015; 9(3): 366–378. doi: 10.1080/17437199.2015.1022901.
- Werneck AO, Oyeyemi AL, Silva DR. Physical activity and depression: is 150 min/week of moderate to vigorous physical activity a necessary threshold for decreasing risk of depression in adults? Different views from the same data. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018; 53(3): 323–324. doi: 10.1007/s00127-018-1490-5.
- Knips L, Bergenthal N, Streckmann F et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 31(1): CD009075. doi: 10.1002/14651858.CD009075.pub3.

Curcumin's antineoplastic, radiosensitizing and radioprotective properties

Antineoplastické, radiosenzibilizující a radioprotektivní vlastnosti kurkuminu

Cihan YB.

Department of Radiation Oncology, Kayseri City Education and Research Hospital, Kayseri, Turkey

Summary

Background: Curcumin is an ingredient in the turmeric plant that gives yellow color to dishes and is used as a spice. It has been used locally/topically and systemically in the treatment of diseases in Far Eastern societies, especially in Indian and Chinese traditional medicine. Curcumin is a natural substance that does not show toxic properties in overdose. In addition to its anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-neoplastic, anti-viral, anti-microbial, anti-angiogenic properties, platelet aggregation, apoptosis, and wound healing have been demonstrated in different studies. In recent years, it has been used as a radiosensitizing agent and a radioprotector in radiation therapy. Although curcumin has low bioavailability, it seems to be the ideal molecule due to its low molecular weight, high activity in inhibiting the growth of tumor cells and protecting normal tissues from the side effects of radiation. **Purpose:** Curcumin in combination with radiotherapy was discussed in the light of the literature.

Key words

curcumin – radiotherapy – radiosensitizing agent – radioprotector

Souhrn

Východiska: Kurkumin je látka z kořene kurkumy, která dává pokrmům žlutou barvu a používá se jako koření. V kulturách Dálného východu, zejména v indické a čínské tradiční medicíně, se používá lokálně/místně i systémově při léčbě nemocí. Kurkumin je přírodní látka, která při předávkování nemá toxické účinky. V různých studiích byly prokázány jeho protizánětlivé, antioxidační, antineoplastický, antivirové, antimikrobiální a antiangiogenní účinky a také vliv na migraci buněk, buněčný cyklus, srážení krevních destiček, apoptózu a hojení ran. V posledních letech se kurkumin používá při radioterapii jako radiosenzibilizátor a radioprotektivum. Ačkoli má nízkou biologickou dostupnost, díky své nízké molekulové hmotnosti a vysoké aktivitě inhibovat růst nádorových buněk a chránit zdravé tkáně před nežádoucími účinky radiace se jeví jako ideální molekula. **Cíl:** V článku je diskutováno použití kurkuminu v kombinaci s radioterapií z pohledu literatury.

Klíčová slova

kurkumin – radioterapie – radiosenzibilizátor – radioprotektivum

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

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

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

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



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

Submitted/Obdrženo: 28. 4. 2021
Accepted/Přijato: 3. 5. 2021

doi: 10.48095/ccko2021273

Introduction

According to the statements of the World Health Organization, 13% of all deaths are due to cancer. It is estimated that this ratio will be 45% in 2030 [1]. It is one of the most studied topics on the prevention and treatment of cancer, due to the high prevalence and incidence of cancer among the causes of death. In recent years, the use of plant extracts in cancer treatment has been increasing day by day. One of these plant extracts is curcumin [2-4].

Curcumin is extracted from the roots of the turmeric plant. It is often used as a food color or spice. It grows in many Asian countries, especially in India and China [4]. Oral bioavailability of curcumin is quite low [5]. The antioxidant, anticancer, anti-inflammatory and antiseptic properties of curcumin are known [5-10]. In recent years, many studies have been carried out on the use of extracts of curcumin plant as a radiosensitizing agent and a radioprotector combined with radiotherapy and promising results have been shown.

In this review, the data regarding the use of curcumin, one of the complementary treatment methods, in combination with radiotherapy were discussed in the light of the literature.

Curcumin (*Curcuma longa*)

Curcumin is herbaceous perennial plant belonging to the ginger family, additionally known as turmeric and Indian saffron. Since the use of turmeric has been found to be effective as a therapeutic agent for various diseases, it has become more popular. Its homeland is South Asia. Although its main producer is India, it is also grown in Bangladesh, China, Indonesia, the Caribbean islands and several countries in South America. It is used as a coloring, preservative and aromatic herb in the food industry. It is also consumed as tea in various regions of Japan [2,3,6,9].

Curcumin is present at 3-5% in turmeric root and is the main ingredient responsible for biological activity. Curcumin, a natural yellow pigment in turmeric, is extracted from the plant's tubers. Four types of curcuminoids are obtained from turmeric roots. These

are curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin and cyclocurcumin. However, curcumin has the most effective properties compared to the other three types [11]. While curcumin cannot be dissolved in water and ether, it is soluble in ethanol, chloroform, dichloromethane and acetone [6,9].

Usage, bioavailability, dosage and metabolism

A total of 40-85% of orally administered curcumin passes into the gastrointestinal system unchanged and is metabolized in the liver. Most of the curcumin is excreted in stool and a small part in urine [12]. In a study conducted, it was reported that one hour after oral administration of curcumin (1g/kg), curcumin was found in the intestine at a high rate, in smaller amounts in the spleen, liver and kidney, and the lowest in the brain tissue [13]. In a study conducted in rats, it was shown that curcumin given orally was absorbed at a rate of 60% and the remaining part was excreted with stool and urine [14]. In the study conducted, it was reported that an individual of approximately 60 kg could safely take 60-100 mg of curcumin per day [15]. In study conducted by the Department of Prevention of the American National Cancer Institute, no side effects were reported in various experimental animals at doses up to 3.5 g/kg for more than three months [10]. Curcumin has been reported to have no toxic effect even when taken in high doses [3,6,9].

Curcumin, which has a very limited solubility in water ($P < 0.005$), has a very low bioavailability due to its hydrophobic structure [16]. Many studies on increasing the bioavailability have been done. Curcumin and piperine were used as adjuvants in a study conducted in rats. They reported that piperine decreased curcumin elimination half-life and increased curcumin level in plasma 2-4 times [17].

Use of curcumin in medicine

Many effects of curcumin in its use in medicine have been studied. It is known to have antimicrobial, anti-oxidant, anti-inflammatory, antiaging, wound healing, immunomodulating, anticarcinogenic,

antimetastatic, neuroprotective, and angiogenesis inhibiting effects [5-7,9-15]. Its antiviral, antimalarial, antifungal, and anti-protozoal (*Leishmania major*) effects have also been reported [18]. Different studies have shown that curcumin reduces the level of cholesterol in the blood, prevents HIV replication, suppresses the symptoms of diseases such as type 2 diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and Alzheimer's disease, accelerates wound healing, increases bile secretion and prevents liver damage [19]. When the chemical structure of curcumin is analyzed, hydroxyl groups connected to phenyl rings in its structure are responsible for the antioxidant activity of curcumin, while ketone groups and double bonds in its structure are responsible for anti-inflammatory, anticancer and antimutagenic activities. It is thought that curcumin shows its antioxidant activity by affecting enzymes, such as superoxide dismutase, chloramphenicol acetyltransferase and glutathione peroxidase. This gives curcumin the property of being a very powerful and effective natural antioxidant [20]. In addition, curcumin decreases oxidative stress by inactivating the nuclear factor- κ B (NK- κ B) pathway [21]. Indeed, when curcumin is administered to mice, it has been observed that phagocytic activities of Kupffer cells decrease [22]. Reyes et al reported that curcumin inhibits the increase of cytokines, such as TNF- α , IL-6 and IL-1 [21].

Antineoplastic, radiosensitizing and radioprotective properties of curcumin

Curcumin is a molecule that has been researched much in recent years for its anticancer effects, and there are many articles revealing its antineoplastic mechanism. It has been determined by in vivo and in vitro studies that it shows its inhibitory effect in all three steps of carcinogenesis. These steps are as follows; tumor development, angiogenesis, and tumor growth. It performs its anticancer activity by causing apoptosis in cancerous cells without damaging healthy cells. It also acts by stopping the division of curcumin in some types of cancer cells and increasing cancer cells

the death rate [5,7,23]. Curcumin suppresses the proliferation of mitogen-stimulated blood mononuclear cells and inhibits neutrophil activation [24]. In another study, it was reported that curcumin decreases angiogenesis via nuclear factor kappa B (NF- κ B), which is a transcription factor [25]. In addition, curcumin has been reported to have an anti-carcinogenic effect by affecting processes such as inflammation, cell proliferation, some oncogenes, tumor implantation and biotransformation of carcinogens, and inhibition of the transcription factor NF- κ B and COX2 enzyme [13,25]. It has been stated that curcumin is an alternative anti-cancer agent that inhibits proliferation by triggering the G1 cell cycle phase regulated by Cdk-2 and that functions as target-specific [26].

Since curcumin has anti-neoplastic activity, low molecular weight and no toxicity, the number of studies on this subject has increased in recent years and has caused it to be tested on different cancer models. Many preclinical *in vivo* and *in vitro* studies evaluated as dose dependent have been conducted and it has a protective effect against tumors. It has been shown especially in cancers of the skin, breast, mouth, esophagus, stomach, intestine, colon, lung and liver [27]. Especially obtaining different responses as a result of studies with different cell lines for each cancer type is essential in terms of understanding the pathways curcumin follows when it shows these effects. Abuelba et al reported in their study on breast cancer cell cultures that curcumin suppressed tumor cell growth and increased apoptosis [28]. In the Lopez study, it was reported that curcumin (at a dose of 20 μ g/mL) in K-562 human chronic myelocytic leukemia cells stopped tumor growth by 50% [29]. Zunino et al studied four different doses (5, 10, 25, 50 mg/kg) of oral and parenteral curcumin in lymphoblastic leukemia. They found the dose of curcumin 25 mg/kg effective in leukemia [30]. In the study conducted by Prasad et al on breast cancer cell lines, it was stated that curcumin has increased antiproliferative and apoptotic activity depending on dose and

time. While this activity decreases the expression level of NF- κ B, β -catenin, cyclin D1 and Bcl-2; It has been reported to increase p53, p21 and BAX expression levels [31]. Menon et al, on the other hand, observed that oral administration of 200 nmol/kg of curcumin to or in mice developing melanoma reduced lung metastasis by 80% and increased survival by almost 144% [32].

Clinical studies have started because of the positive results of curcumin during the experimental phase. The first phase I study was conducted by Cheng et al in 2001 in a group of 25 patients with different types of cancer. It was determined that curcumin given to patients at a dose of 8 mg/day for 3 months did not have a toxic effect [33]. In a phase II study conducted by Dhillon et al, daily oral 8 mg curcumin was given to patients with locally advanced pancreatic cancer. It has been reported that curcumin-related toxicity is not observed, it is well tolerated and has strong biological effects [34].

Recent studies indicate that curcumin is effective and safe when used in combination with radiotherapy, as well as its use as an alternative treatment option. It shows this effect by having a double effect on both cancer and normal cells. It increases the genes responsible for apoptosis in cancer cells, making these cells sensitive to radiation. In normal cells, it acts by decreasing oxidative stress and inhibiting the transcription of genes involved in inflammatory response. In addition, curcumin has an effect on cellular antioxidants (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione transferase) in irradiated systems. It helps its radioprotective activity in increasing glutathione and sulfhydryl groups and decreasing lipid peroxidation. In addition, curcumin prevents side effects due to radiation by inhibiting protein kinase-c, mitogen activating kinases and nitric oxide. Due to these properties, it is a good free radical scavenger and hydrogen donor. In addition, curcumin does not delay cell division and does not alter the division process of the proliferating cell. The growth inhibition is dose-dependent and is reversible with the removal of curcumin,

curcumin does not have a toxic effect on the cell [36-41].

Studies examining the radioprotective effects of curcumin extract at different doses have been conducted. Thresiamma et al reported that curcumin (200 μ mol/kg) administered orally in rats greatly reduced lipid peroxidation products and collagen hydroxyproline increased by irradiation in serum and liver tissue in lung fibrosis caused by whole body irradiation [42]. Inano and Onoda found that the rate of breast tumor formation in rats fed with a normal diet and exposed to X-rays was 70.3%, whereas in rats where curcumin was added to their diet at 1% and was exposed to X-rays, this rate decreased to 18.5% [43]. In their study in prostate cancer cell series, Chendil et al observed that curcumin at concentrations of 2 and 4 μ M significantly increased apoptosis and clonogenic inhibition due to radiation when combined with radiation [44]. In the study evaluated by Hejazi et al, it was stated during the treatment in patients with prostate cancer who received radiotherapy that the antioxidant capacity was higher in the group receiving curcumin [36]. In a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted by Wolf et al, they looked at the effect of curcumin applied during radiotherapy on radiation dermatitis in 686 breast cancer patients. As a result, they reported that curcumin did not reduce radiation dermatitis severity [39]. In the review written by Farhood et al, inflammation caused by radiotherapy was seen to be dermatitis, mucositis, fibrosis, pneumonia and bone marrow toxicity in the acute period. They stated that in the chronic period, it may lead to the development of a second cancer. It has been stated that curcumin prevents acute toxicity during radiotherapy due to its anti-inflammatory effect. Again, in this review, it was emphasized that NF- κ B can also reduce angiogenesis, tumor growth and metastasis through modulation of the downstream signaling cascade [5]. In another review, the efficacy and safety of curcumin in eliminating resistance was evaluated, since gynecological tumors were resistant to chemotherapy and radiotherapy. It has been empha-

sized that curcumin increases chemosensitization and radiosensitization when it is used with cisplatin, paclitaxel and irradiation in gynecological cancers [40]. In another article examining the effect of curcumin in glioblastoma multiforme, it was stated that a synergistic response was observed when used in combination with both chemotherapy and radiotherapy. However, it has been reported that clinical studies on this subject are insufficient [23]. In the analysis of the studies, it was emphasized that curcumin has both a radiosensitizing and a radioprotective effect. It has been shown to increase radiosensitivity especially in pediatric, lymphoma, sarcoma, prostate, gynecological, pancreatic, liver, colorectal, breast, lung, head/neck and glioma tumors. Although there are few clinical studies performed, it has been reported that there is a radioprotective effect in dermatitis, pneumonia, cataractogenesis, neurocognition, myelosuppression, secondary malignancies and mucositis/enteritis [35].

Conclusion

Curcumin is used as a coloring agent in diets, food and textiles as well as many different pharmacological activities and biological benefits have attracted considerable attention in recent years. Publications on the radioprotector and anticarcinogenic properties of curcumin have begun, and the results seem to be positive. However, enough evidence has yet been obtained for the clinical use of such an effective molecule. The reason for this is that curcumin is rapidly metabolized, its bioavailability is low, the response is different in each type of cancer, the response changes according to the stage of the cancer, and the genetic makeup of the patients is different. Further studies are needed to reveal the molecular effects of curcumin on different organs and metabolic pathways to better understand the effects of curcumin on the human body.

References

- World Health Organization. Cancer. [online]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
- Kocaadam B, Sanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (*curcuma longa*), and its effects on

- health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57(13): 2889–2895. doi: 10.1080/10408398.2015.1077195.
- Hatcher H, Planalp R, Cho J et al. Curcumin from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Moll Life* 2008; 65(11): 1631–1652. doi: 10.1007/s00018-008-7452-4.
- Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N et al. Curcumin: The Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 2007; 595: 1–75. doi: 10.1007/978-0-387-46401-5_1.
- Farhood B, Mortezaee K, Goradel NH et al. Curcumin as an anti-inflammatory agent: Implications to radiotherapy and chemotherapy. *J Cell Physiol* 2019; 234(5): 5728–5740. doi: 10.1002/jcp.27442.
- Saghateljan T, Tananyan A, Janoyan N et al. Efficacy and safety of curcumin in combination with paclitaxel in patients with advanced, metastatic breast cancer: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2020; 70: 153218. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153218.
- Momtazi-Borojeni AA, Mosafer J, Nikfar B et al. Curcumin in advancing treatment for gynecological cancers with developed drug- and radiotherapy-associated resistance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2019; 176: 107–129. doi: 10.1007/112_2018_11.
- Delavarian Z, Pakfetrat A, Ghazi A et al. Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers. *Spec Care Dentist* 2019; 39(2): 166–172. doi: 10.1111/scd.12358.
- Pandey A, Gupta R K, Srivastava R. Curcumin – the yellow magic. *Asian Journal of Applied Sciences* 2011; 4(4): 343–354. doi: 10.3923/ajaps.2011.343.354.
- Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer* 2005; 41(13): 1955–1968. doi: 10.1016/j.ejca.2005.05.009.
- Rivera-Espinoza Y, Muriel P. Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage. *Liver international* 2009; 29(10): 1457–1466. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02086.x.
- Akrum M, Uddin S, Ahmed A et al. Curcuma longa and curcumin: a review article. *Rom J Biol Plant Biol* 2010; 55(2): 65–70.
- Chan MM. Inhibition of tumor necrosis factor by curcumin, phytochemical. *Biochemical Pharmacology* 1995; 49(11): 1551–1556. doi: 10.1016/0006-2952(95)00171-u.
- Pan MH, Huang TM, Lin JK. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(4): 486–494.
- Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*curcuma longa*). *J Altern Complement Med* 2003; 9(1): 161–168. doi: 10.1089/107555303321223035.
- Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules* 2014; 19(12): 20091–20112. doi: 10.3390/molecules191220091.
- Shoba G, Joy D, Joseph T et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta medica* 1998; 64(4): 353–356. doi: 10.1055/s-2006-957450.
- Thakam A, Saewan N. Antioxidant activities of curcumin-metal complex. *Thai Journal of Agricultural Science* 2011; 44(5): 188–193.
- Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003; 23(1A): 363–398.
- Srivastava R, Pandey A, Gupta R. Curcumin – the yellow magic. *Asian J Applied Sci* 2011; 4(4): 343–354.
- Reyes-Gordillo K, Segovia J, Shibayama M et al. Curcumin protects against acute liver damage in the rat by inhibiting NF- κ B, proinflammatory cytokines production and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770(6): 989–996. doi: 10.1016/j.bbagen.2007.02.004.
- Lukita-Atmadja W, Ito Y, Baker GL et al. Effect of curcuminoids as anti-inflammatory agents on the hepatic

- microvascular response to endotoxin. *Shock* 2002; 17(5): 399–403. doi: 10.1097/00024382-200205000-00010.
- Shahcheraghi SH, Zangui M, Lotfi M et al. Therapeutic potential of curcumin in the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Pharm Des* 2019; 25(3): 333–342. doi: 10.2174/1381612825666190313123704.
- Kawamori T, Lubet R, Steele VE et al. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Research* 1999; 59(3): 597–601.
- Panahi Y, Darvishi B, Ghanei M et al. Molecular mechanisms of curcumin suppressing effects on tumorigenesis, angiogenesis and metastasis, focusing on nf-kappaB pathway. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 28: 21–29. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.12.004.
- Lim TG, Lee SY, Huang Z et al. Curcumin suppresses proliferation of colon cancer cells by targeting CDK2. *Cancer Prev Res* 2014; 7(4): 466–474. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0387.
- Piper JT, Singhal SS, Salameh MS et al. Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30(4): 445–456. doi: 10.1016/s1357-2725(98)00015-6.
- Abuelba H, Cotrutz CE, Stoica BA et al. In vitro evaluation of curcumin effect on breast adenocarcinoma 2D and 3D cell cultures. *Rom J Morphol Embryol* 2015; 56(1): 71–76.
- Lopez LM. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52 (Suppl 1): 103–127. doi: 10.1002/mnfr.200700238.
- Zunino SJ, Storms DH, Newman JW et al. Oral or parenteral administration of curcumin does not prevent the growth of high risk acute lymphoblastic leukemia cells engrafted into a NOD/SCID mouse model. *Int J Oncol* 2013; 42(2): 741–748. doi: 10.3892/ijo.2012.1734.
- Prasad C P, Rath G, Mathur S et al. Potent growth suppressive activity of curcumin in human breast cancer cells: modulation of Wnt/ β -catenin signaling. *Chem Biol Interact* 2009; 181(2): 263–271. doi: 10.1016/j.cbi.2009.06.012.
- Menon LG, Kuttan R, Kuttan G. Inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F10 melanoma cells by polyphenolic compounds. *Cancer Lett* 1995; 95(1–2): 221–225. doi: 10.1016/0304-3835(95)03887-3.
- Cheng AL, Hsu CH, Lin JK et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001; 21(4B): 2895–2900.
- Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(14): 4491–4499. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0024.
- Verma V. Relationship and interactions of curcumin with radiation therapy. *World J Clin Oncol* 2016; 7(3): 275–283. doi: 10.5306/wjco.v7.i3.275.
- Hejazi J, Rastmanesh R, Taleban FA et al. Effect of curcumin supplementation during radiotherapy on oxidative status of patients with prostate cancer: a double blinded, randomized, placebo-controlled study. *Nutr Cancer* 2016; 68(1): 77–85. doi: 10.1080/01635581.2016.1115527.
- Amini P, Saffar H, Nourani MR et al. Curcumin mitigates radiation-induced lung pneumonitis and fibrosis in rats. *Int J Mol Cell Med Fall* 2018; 7(4): 212–219. doi: 10.22088/IJMCMBUMS.7.4.212.
- Minafra L, Porcino N, Bravatà V et al. Radiosensitizing effect of curcumin-loaded lipid nanoparticles in breast cancer cells. *Sci Rep* 2019; 9(1): 11134. doi: 10.1038/s41598-019-47553-2.PMID:31366901.

39. Ryan Wolf J, Heckler CE, Guido JJ et al. Oral curcumin for radiation dermatitis: a URCC NCORP study of 686 breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2018; 26(5): 1543–1552. doi: 10.1007/s00520-017-3957-4.
40. Momtazi-Borojeni AA, Ghasemi F, Hesari A et al. Anti-cancer and radio-sensitizing effects of curcumin in nasopharyngeal carcinoma. *Curr Pharm Des* 2018; 24(19): 2121–2128. doi: 10.2174/1381612824666180522105202.
41. Wang WH, Shen CY, Chien YC et al. Validation of enhancing effects of curcumin on radiotherapy with F98/FGT glioblastoma-bearing rat model. *Int J Mol Sci* 2020; 21(12): 4385. doi: 10.3390/ijms21124385.
42. Thresiamma KC, George J, Kuttan R. Protective effect of kurkumin, ellagic acid and bixin on radiation induced toxicity. *Indian J Exp Biol* 1996; 34(9): 845–847.
43. Inano H, Onoda M. Radioprotective action of kurkumin extracted from *curcuma longa* LINN: inhibitory effect on formation of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, tumorigenesis, but not mortality, induced by gamma-ray irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 53(3): 735–743. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02794-3.
44. Chendil D, Ranga RS, Meigooni D et al. Curcumin confers radiosensitizing effect in prostate cancer cell line PC-3. *Oncogene* 2004; 23(8): 1599–1607. doi: 10.1038/sj.onc.1207284.

Cytoredukce a hypertermická intraperitoneální chemoterapie v léčbě peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu v České republice v roce 2018

Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer in the Czech Republic in 2018

Němec L.¹, Novák J.², Mužík J.^{3,4}, Krejčí D.^{3,4}, Tomášek J.⁵, Šefr R.¹, Bartoška P.⁶, Antoš F.⁶, Dytrych P.⁷, Hoskovec D.⁷, Levý M.⁸, Šimša J.⁸, Klos D.⁹, Neoral Č.⁹

¹ Klinika operační onkologie LF MU a MOÚ Brno

² Úsek národního onkologického registru, MOÚ Brno

³ Institut biostatistiky a analýz, LF MU Brno

⁴ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

⁵ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

⁶ Chirurgická klinika 1. LF UK, IPVZ a Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁷ I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁸ Chirurgická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

⁹ I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Výsledky mnoha klinických studií dokládají, že cytoredukce kombinovaná s intraperitoneální chemoterapií může vybraným pacientům s peritoneálními metastázami kolorektálního karcinomu významně prodloužit přežití. V ČR se cytoredukční léčbou v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií zabývá pět specializovaných onkochirurgických center. Všechna tato pracoviště dodala přesné informace o počtu provedených cytoredukčních výkonů v roce 2018. Odhad prevalence peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu vychází z dat Národního onkologického registru ČR. **Cíl:** Zjistit počet cytoredukčních výkonů provedených u pacientů s peritoneálními metastázami kolorektálního karcinomu v ČR v roce 2018 a podle statistických údajů odhadnout počet nemocných, kteří by z dané operace mohli profitovat. Oba údaje, reálný i hypotetický, porovnat. **Výsledky:** V ČR bylo v roce 2018 provedeno 25 cytoredukčních procedur (cytoreductive surgery – CRS) v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) v indikaci peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu. Vzátaženo k odhadu prevalence jednotlivých stadií kolorektálního karcinomu v ČR by CRS + HIPEC mohla být v naší zemi přínosem nejméně pro 150 pacientů ročně. **Závěr:** Cytoredukci s intraperitoneální hypertermickou chemoterapií pro peritoneální metastázy kolorektálního karcinomu podstoupilo v ČR v roce 2018 výrazně méně pacientů, než kolik odpovídá odhadovanému počtu potenciálně kurabilních. Navýšení počtu nemocných, kterým je možno s terapeutickým záměrem poskytnout výše popsanou léčebnou metodu, je závislé na zlepšení spolupráce specializovaných cytoredukčních center s kooperujícími chirurgy a klinickými onkology a na prohlubování jejich informovanosti o dané problematice.

Klíčová slova

cytoredukční chirurgie – intraperitoneální chemoterapie – peritoneální metastázy – kolorektální karcinom

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), (NNB, 00064211), (VFN, 00064165), (TN, 00064190), (FNOI, 00098892).

Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – Development of Research Organization (MOÚ, 00209805), (NNB, 00064211), (VFN, 00064165), (TN, 00064190), (FNOI, 00098892).

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. Libor Němec

Klinika operační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
602 00 Brno
e-mail: lnemec@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 12. 2020

Přijato/Accepted: 25. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021278

Summary

Background: For highly selected patients with peritoneal metastases (PM) from colorectal cancer (CRC), an aggressive surgical approach with intraperitoneal chemotherapy may be beneficial. This management may prolong overall survival, which is well documented by the results of a number of clinical trials. In the Czech Republic, five specialized centers of surgical oncology are able to perform cytoreductive surgery (CRS) in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). All of these centers provided accurate information on the number of CRS procedures in 2018 in the PM CRC indication. The estimation of the prevalence of peritoneal metastases from CRC is based on data from the Czech National Cancer Registry. **Purpose:** To determine the number of cytoreductive procedures performed in patients with peritoneal metastases from CRC in the Czech Republic in 2018, and to compare it with the number of patients who could hypothetically benefit from this procedure according to statistical data. **Results:** Twenty-five CRS/HIPEC procedures were performed on patients with peritoneal metastases from CRC in 2018 in the Czech Republic. However, based on the prevalence of peritoneal metastases from CRC in the Czech Republic, cytoreduction with intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) could probably bring benefit to a minimum of 150 patients a year in the Czech Republic. **Conclusion:** In the Czech Republic in 2018, the cytoreduction and HIPEC procedures for peritoneal metastases from CRC were performed in significantly fewer cases than would correspond to the estimated number of potentially curable patients. To increase the awareness of this issue and improve the number of potentially curative cytoreductive procedures, there will be necessary better awareness and closer cooperation among specialized centers, general surgeons, and clinical oncologists.

Key words

cytoreductive surgery – intraperitoneal chemotherapy – peritoneal metastases – colorectal cancer

Úvod

Kolorektální karcinom (colorectal carcinoma – CRC) je nejčastější malignitou trávicího traktu [1]. Pokud nebere v úvahu kožní nemelanomové zhoubné nádory, je CRC druhým nejčastěji se vyskytujícím zhoubným nádorem v ČR a celosvětově zaujímá ve výskytu třetí místo. Podle údajů Národního onkologického registru (NOR) byla incidence CRC (dg. C18–C20) v roce 2016 v ČR 72/100 000 obyvatel a mortalita 35/100 000 obyvatel. V ČR je asi 20 % pacientů s CRC diagnostikováno ve stadiu IV tohoto onemocnění; u dalších 20–30 % dojde k manifestaci vzdálených metastáz později [2]. Klinické stadium IV kolorektálního karcinomu je spojeno s vysokou mortalitou, 5leté přežití se u něj uvádí okolo 10 %, medián přežití 14,4 měsíce [3]. Prognóza nemocných ve IV. stadiu CRC se významně zhoršuje, pokud jsou u nich přítomny peritoneální metastázy (PM), tehdy klesá medián přežití u neléčených na 5–6,7 měsíce [4], v případě karcinomu z prstenčitých buněk je tato doba ještě kratší [5].

Incidence synchronního výskytu PM se u CRC udává okolo 5–10 % [6,7], u dalších 4–19 % se PM objeví metachronně [8–10], u 4–8 % pacientů ve IV. stadiu PM CRC je peritoneum dokonce prvním a jediným místem výskytu metastáz [11]. Pitevní nálezy pacientů, jejichž příčinou úmrtí byl CRC, uvádějí ale nejméně 40% výskyt PM [10], což značí,

že uváděná incidence PM CRC v populaci je zřejmě podhodnocena – peritoneální diseminace totiž nezřídka probíhá asymptomaticky a její diagnostika je svízelná. CT má pro detekci PM nízkou senzitivitu a radiologický nálezn tak obvykle zcela nekoreluje s nálezem peroperačním; bývá podhodnocen [12]. Za zlatý standard v diagnostice PM CRC se proto považuje diagnostická laparoskopie/laparotomie s verifikací rozsahu peritoneálního postižení a s biopsií peritonea [13,14].

V minulosti byla karcinomatóza peritonea u CRC vnímána jako inkurabilní stav s infaustní prognózou, pacienti byli zpravidla léčeni pouze paliativní systémovou chemoterapií, taktéž chirurgická léčba byla vedena jen s paliativním záměrem, bez ambicí zásadně prodloužit přežití (zakládání derivačních stomií, periodické punkce ascitu). Tento koncept seznal zásadních změn v posledních 15 letech, během nichž se prokázalo, že agresivní chirurgický přístup zahrnující radikální cytoredukcii (cytoreductive surgery – CRS) v kombinaci s intraperitoneální chemoterapií může prodloužit [15].

Metodika

V ČR nabízí cytoredukční léčbu v kombinaci s intraperitoneální chemoterapií pět specializovaných center. Nejdelší zkušenosti má Chirurgická klinika Nemocnice

Na Bulovce v Praze, kde se tyto operace vykonávají od roku 1999 [16,17], dalšími pracovišti jsou I. chirurgická klinika VFN v Praze, Chirurgická klinika Thomayerovy nemocnice v Praze, I. chirurgická klinika FN v Olomouci a Klinika operační onkologie Masarykova onkologického ústavu v Brně (výčet podle časové posloupnosti zavedení metody). Výše uvedená pracoviště dodala přesné informace o počtu cytoredukčních výkonů v indikaci PM CRC v roce 2018. U všech operovaných pacientů byla provedena peroperační kvantifikace rozsahu peritoneálního postižení stanovením hodnoty „peritoneal cancer index“ (PCI), z níž se odvíjí strategie chirurgické léčby. PCI rozděluje dutinu břišní do 13 abdominopelvicích regionů vč. čtyř oblastí tenkého střeva. Každý region může nabývat hodnot 0–3, maximální dosažitelná hodnota PCI je tedy 39 [13]. Ve všech případech byla též finálně zhodnocena radikalita provedeného cytoredukčního výkonu pomocí skóre „completeness of cytoreduction after surgery“ (CC score), což je klasifikace hodnotící velikost makroskopicky zjevných reziduálních nádorových ložisek ponechaných v dutině břišní po dokončené cytoredukcii, kdy jako CC0 se označuje kompletní odstranění všech nádorových ložisek, jako CC1 ponechání depozit do maximální velikosti 2,5 mm, jako CC2 ponechání nádorových hmot od 2,5 mm do 2,5 cm a jako CC3 ponechání ložisek velikosti > 2,5 cm. Cílem ra-

dikální chirurgické léčby je dosažení CC skóre 0/1, které vykazuje nejlepší terapeutické výsledky [13].

Všichni pacienti podstoupili společně s cytoredukcí i hypertermickou intraperitoneální chemoterapii (HIPEC), jejímž cílem je likvidace reziduálních mikroskopických nádorových depozit. Při HIPEC se po dokončené cytoredukcii aplikuje do dutiny břišní lavážovací roztok zahřátý na teplotu okolo 42 °C obsahující chemoterapeutikum o vyšší koncentraci než při podávání intravenózním. Hypertermie má potencovat vyšší cytotoxický účinek a hlubší průnik chemoterapeutika do nádorem infiltrovaných tkání [14].

Odhad celkové prevalence CRC (dg. C18–C20) v ČR pro rok 2019 podle dat NOR ČR zahrnuje jednak počty pacientů s nově diagnostikovanými nádory, jednak počty žijících pacientů, kteří byli diagnostikováni a léčeni v letech minulých (kalkulace pomocí populačních modelů přežití). Výsledný odhad je korigován s ohledem na progresi onemocnění. Pacienti, kteří byli dříve diagnostikováni ve stadiu I, II nebo III, ale kteří v daném roce pravděpodobně relabují nebo progredují do diseminace, jsou již zahrnuti v predikované prevalenci stadia IV. Použitý model nesleduje pravděpodobnost relapsů do jiného než IV. stadia. Uvedené odhady jsou upraveny podle pravděpodobnostních modelů přežití a modelů pro relaps/progresi základního onemocnění. Všechny odhady jsou doplněny 90% intervalem spolehlivosti.

Výsledky

V roce 2018 se z důvodu diagnózy peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu uskutečnilo v ČR na 5 chirurgických pracovištích celkem 25 cytoredukčních operací v kombinaci s HIPEC. V jednom případě byla origem diseminace karcinomu rekta (dg. C20), v případech ostatních šlo o adenokarcinom tračnicku (dg. C18). Operováno bylo 16 žen a 9 mužů, jejich průměrný věk byl 59 let.

Průměrná hodnota PCI byla 12,4. U metastatického postižení peritonea s PCI > 15 se ani v jediném případě nepodařilo provést kompletní cytoredukcii (CC skóre 0). Intraperitoneálně byla podána ve 12 případech oxaliplatin, v 8 případech mitomycin, ve 3 případech mitomycin v kombinaci s cisplatinou, ve 2 případech karboplatina. Shrnutí těchto údajů znázorňuje tab. 1.

Tab. 1. Cytoredukční chirurgie + HIPEC u pacientů s peritoneálními metastázami kolorektálního karcinomu v ČR v roce 2018.

Počet operovaných	25	
	muži: 9	ženy: 16
Průměrný věk	59 let	
	nejmladší: 41 let	nejstarší: 77 let
PCI	průměr 12,4 (rozmezí 1–27)	
CC skóre	CC0: 17 pacientů	
	CC1: 4 pacienti	
	CC2: 4 pacienti	
HIPEC	mitomycin	12 pacientů
	oxaliplatin	8 pacientů
	mitomycin + cisplatin	3 pacienti
	karboplatina	2 pacienti

CC – skóre kompletnosti cytoredukce, HIPEC – hypertermická intraperitoneální chemoterapie, PCI – peritoneal cancer index

Tab. 2. Odhad prevalence kolorektálního karcinomu v ČR pro rok 2019 podle dat Národního onkologického registru.

Kolorektální karcinom (dg. C18–C20)	Predikované hodnoty pro rok 2019	
	prevalence	(90% interval spolehlivosti)
stadium I	22 796	(22 548–23 044)
stadium II	19 067	(18 840–19 294)
stadium III	15 556	(15 351–15 761)
stadium IV	5 982	(5 855–6 109)
klinické stadium není známo	3 555	(3 457–3 653)
CELKEM	66 956	(66 530–67 382)

Odhad prevalence CRC (dg. C18–C20) pro rok 2019 podle dat v ČR je uveden v tab. 2.

Přepokládáme-li střízlivě, že ve IV. klinickém stadiu CRC se vyskytují peritoneální metastázy u 10–20 % pacientů (přičemž reálné číslo bude pravděpodobně vyšší), dostáváme se při výše uvedené prevalenci k počtu 600–1 200 pacientů s PM CRC v ČR ročně. Uvažujeme-li poté, že čtvrtina z těchto nemocných může profitovat z cytoredukčního vý-

konu, docházíme k počtu 150–300 pacientů za rok.

Porovnáním odhadu počtu nemocných potenciálně kurabilních s počtem reálně odoperovaných pak docházíme k závěru, že adekvátní terapii v ČR podstupuje nanejvýš pětina pacientů s PM CRC.

Diskuze

Medián přežití se u pacientů s PM CRC léčených klasickou paliativní systérovou chemoterapií na bázi 5-fluorouracilu v modulaci s leukovorinem udával v rozmezí 7,5–12 měsíců [10,18], při použití modernější systémové chemoterapie

(oxaliplatinu v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem nebo irinotekan v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem) s biologickou léčbou může medián přežití převýšit dobu 16 měsíců a 5leté přežití dosáhnout 5 % [19]. Paliativní systémová chemoterapie má ale na rozdíl od léčby ostatních orgánových metastáz CRC v případě PM menší efektivitu, což se připisuje především existenci tzv. plazma-peritoneální bariéry a dále specificky nízkému krevnímu zásobování pobřížnice omezujícím průnik intravenózně podaného chemoterapeutika do nádorové peritoneální infiltrace [20].

Vedle systémové chemoterapie se v posledních 15 letech v léčbě PM CRC významně prosazuje CRS s intraperitoneální chemoterapií, ať už se jedná o časnou pooperační intraperitoneální chemoterapii (early postoperative intraperitoneal chemotherapy – EPIC), nebo HIPEC. Prodloužení mediánu přežití po cytoredukční léčbě je dobře zdokumentováno řadou multicentrických retrospektivních studií, které uváděly u selektované skupiny pacientů po kurativní cytoredukci s HIPEC 5leté přežití 30–40 % s mediánem přežití > 42 měsíců [11], s maximem až 63 měsíců [21–25]. CRS a HIPEC, vycházející z původního terapeutického konceptu Paula Sugarbakera z Washingtonu v USA, se tak staly součástí terapeutických protokolů léčby PM CRC v mnoha zemích světa [26]. Metaanalýza 19 studií z období let 1995–2009 (2 492 pacientů), kdy 1 084 pacientů podstoupilo kompletní cytoredukci s HIPEC a 1 408 pacientů paliativní chirurgický výkon a/nebo paliativní systémovou chemoterapii, ukazuje, že medián přežití ve skupině CRS/HIPEC byl 33 měsíců (20–63) a 5leté přežití 40 % (17–51 %), zatímco ve skupině paliativní chirurgie a/nebo systémové chemoterapie byl medián přežití 12,5 měsíce (5–24) a 5leté přežití 13 % (13–22 %) [27]. V současnosti se terapeutickým efektem cytoredukce a intraperitoneální chemoterapie v léčbě PM CRC zabývá řada prospektivních klinických studií (CAIRO-6, ICARuS, PRODIGE-7, COMBATAC), další studie (PROMENADE, COLOPEC, PROPHYLOCHIP, HIPECT4) zkoumají možnost redukce vý-

voje metachronních PM CRC profylaktickou HIPEC procedurou u rizikových pacientů (pacienti s perforovanými tumory, s T4 tumory, pacientky se synchronními metastázami CRC do ovarií). U pečlivě vybraných pacientů není cytoredukce s HIPEC zásadně kontraindikována ani v případě přítomnosti resekalibilních jaterních metastáz [28,29].

Nezávislý léčebný efekt cytoredukce a HIPEC v případě PM CRC není dosud jasně rozpoznán, už proto, že tyto výkony téměř vždy probíhají souběžně. Podle studie PRODIGE-7 má zásadní vliv na prodloužení mediánu přežití právě cytoredukční chirurgický výkon, účinek HIPEC s intraperitoneálně podanou oxaliplatinou na prodloužení přežití prokázán nebyl, resp. projevuje se pouze v podskupině nemocných se středním rozsahem metastatického peritoneálního postižení (PCI 11–15) [30]. Úspěšnost chirurgické léčby PM CRC je podmíněna pečlivým výběrem kandidátů cytoredukce. Pouze okolo 25 % pacientů s manifestací PM CRC má vzhledem k rozsahu peritoneálního postižení šanci z této léčby profitovat [31]. Základními faktory při výběru vhodného kandidáta CRS/HIPEC jsou rozsah postižení peritonea, kdy za únosnou hodnotu u PM CRC se v současnosti považuje $PCI \leq 15$. Při vyšších hodnotách PCI se cytoredukce neukazuje jako efektivní ve smyslu prodloužení doby přežití, $PCI > 15$ se proto u PM CRC obvykle považuje za relativní kontraindikaci cytoredukce [32]. Důležitými faktory proveditelnosti výkonu je též míra postižení tenké kličky a histopatologická klasifikace primárního nádoru. Shoda panuje v názoru, že CRS a HIPEC by se u PM CRC měly provádět pouze tehdy, pokud je uskutečnitelné kompletní nebo téměř kompletní odstranění všech tkání postižených metastatickou infiltrací [26]. Zatímco u ostatních peritoneálních nádorů se považuje za uspokojivý výsledek cytoredukce ponechání reziduálních depozit maximální velikosti 2,5 mm, jelikož se počítá s účinkem cytotoxicity chemoterapeutika pronikajícího do hloubky až 3 mm, u PM CRC se doporučuje odstranit všechna ložiska > 1 mm [33]. Cytoredukční výkon provádíme nejčastěji z laparotomie, při menším rozsahu peri-

toneálních metastáz je možno uskutečnit jej i laparoskopicky, resp. laparoskopicky asistovaně [34].

Schéma intraperitoneální chemoterapie není u PM CRC unifikováno, běžně se používá mitomycin C (příp. v kombinaci s cisplatinou) v hypertermické lávži dutiny břišní trvající 60–90 minut. Intraperitoneální aplikace oxaliplatinu je v současnosti vesměs opouštěna, studie PRODIGE-7 efektivitu jejího intraperitoneálního podání u PM CRC zpochybnila [30].

Metaanalýza 32 retrospektivních studií publikovaných v letech 2010–2015 uvádí morbiditu po CRS/HIPEC v léčbě PM CRC v rozsahu 17–52,4 % (průměrně 32,6 %) a mortalitu 0–8,1 % (průměrně 2,9 %) [35].

Závěr

Cytoredukční chirurgie představuje u vybraných pacientů s peritoneálními metastázami kolorektálního karcinomu vhodnou léčebnou metodu vedoucí k prokazatelnému prodloužení mediánu přežití. Společnost The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) ji u malého a středního metastatického postižení peritonea doporučuje jako terapeutický standard, obsažena je i v doporučených postupech National Comprehensive Cancer Network (NCCN). V mnoha státech světa se cytoredukce a HIPEC staly v léčbě PM CRC standardem zdravotní péče. V naší zemi by pravděpodobně bylo možno tímto způsobem chirurgicky léčit asi 150–300 pacientů ročně, v roce 2018 jich ale tuto proceduru reálně podstoupilo pouze 25. Znamená to tedy, že pouze necelých 20 % potenciálně kurabilních pacientů s PM CRC má v současnosti v ČR šanci dosáhnout na optimální léčbu.

Příčinou nízkého počtu cytoredukčních operací u PM CRC v ČR bezpochyby není nedostatečné množství tuzemských onkochirurgických center zabývajících se příslušnou problematikou: skutečným důvodem je nízký počet pacientů s PM CRC do příslušných center odesílaných, ať už se jedná o nemocné s peroperačně zjištěným synchronním peritoneálním postižením, nebo o pacienty v dispenzární ambulantní péči, u nichž dojde k progresi nádorového

onemocnění. Neuspokojivý počet indikací padá na vrub pozdní diagnostiky, nedostatečného seznámení odborné veřejnosti s vlastní cyto redukční léčbou či nedůvěry v tuto metodu, popřípadě je důsledkem výlučného preferování jiných terapeutických modalit (systémová protinádorová léčba), byť by měly nižší efektivitu. Navýšení počtu nemocných, kterým je v ČR možno cyto redukční operaci s aplikací intraperitoneální chemoterapie s terapeutickým záměrem nabídnout, tak pravděpodobně nelze očekávat dříve, dokud nebude zmíněný terapeutický postup mentálně adoptován zainteresovanými digestivními chirurgy i kooperujícími klinickými onkology.

Literatura

- Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L et al. Chirurgická onkologie. Praha: Grada Publishing 2014.
- Simkens GA, Rovers KP, Nienhuijs SW et al. Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 259–266. doi: 10.2147/CMAR.S119569.
- Elias D, Honoré C, Dumont F et al. Results of systematic second-look surgery plus hipec in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254(2): 289–293. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822638f6.
- Rosen SA, Buell JF, Yohida A et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer. *Arch Surg* 2000; 135(5): 503–505. doi:10.1001/ARCHSURG.135.5.530.
- Simkens GA, Razenberg LG, Lemmens VE et al. H. Histological subtype and systemic metastases strongly influence treatment and survival in patients with synchronous colorectal peritoneal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(6): 794–800. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.014.
- Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer* 2011; 128(11): 2717–2725. doi: 10.1002/ijc.25596.
- Segelman J, Granath F, Holm T et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99(5): 699–705. doi: 10.1002/bjs.8679.
- Kerscher AG, Chua TC, Gasser M et al. Impact of peritoneal carcinomatosis in the disease history of colorectal cancer management: a longitudinal experience of 2406 patients over two decades. *Br J Cancer* 2013; 108(7): 1432–1439. doi: 10.1038/bjc.2013.82.
- Segelman J, Akre O, Gustafsson UO et al. A. Individualized prediction of risk of metachronous peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16(5): 359–367. doi: 10.1111/codi.12552.
- Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006; 243(2): 212–222. doi: 10.1097/01.sla.0000197702.46394.16.
- Kok NF, de Hingh IH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases of colorectal origin. *BJS* 2017; 104(4): 313–315. doi: 10.1002/bjs.10422.
- Koh JL, Yan TD, Glenn D et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(2): 327–333. doi: 10.1245/s10434-008-0234-2.
- Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 359–374. doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23.
- Bartoška P, Antoš F, Němec L et al. Maligní nádory peritonea – úvod do problematiky. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 324–328. doi: 10.14735/amko2019324.
- Němec L, Tomášek J, Šefr R. Léčba a profylaxe peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 338–344. doi: 10.14735/amko2019338.
- Antoš F. Peritoneální nádory. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 321.
- Antoš F, Dytrych P, Vítek P. et al. Maligní ascites – možnost ovlivnění tvorby pomocí hypertermické peroperační chemoterapie (HIPEC). *Rozhl Chir* 2010; 89(4): 237–241.
- Razenberg LG, van Gestel YR, Creemers GJ et al. Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(4):466–471. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.018.
- Bhatt A. Management of peritoneal metastases- cytoreductive surgery, HIPEC and beyond. Singapore: Springer 2018.
- Franco J, Shi Q, Meyers JP et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1709–1719. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30500-9.
- Elias D, Lefevre JH, Chevalier J et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 681–685. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160.
- Elias D, Gilly F, Boutitie F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 63–68. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285.
- Esquivel J, Lowy AM, Markman M et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) multi-institution evaluation of the peritoneal surface disease severity score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(13): 4195–4201. doi: 10.1245/s10434-014-3798-z.
- Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3284–3292. doi: 10.1200/JCO.2004.10.012
- Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(13): 4224–4230. doi: 10.1245/s10434-013-3145-9.
- Esquivel J, Piso P, Verwaal V et al. American Society of Peritoneal Surface Malignancies opinion statement on defining expectations from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2014; 110(7): 777–778. doi: 10.1002/jso.23722.
- Chua TC, Esquivel J, Pelz JO et al. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107(6): 566–573. doi: 10.1002/jso.23189.
- El-Nakeep S, Rashad N, Oweira H et al. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal metastases coupled with curative treatment of colorectal liver metastases: an updated systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(3): 249–258. doi: 10.1080/17474124.2017.1284586.
- Kwakman R, Schrama AM, van Olmen JP et al. Clinicopathological parameters in patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer metastases: a meta-analysis. *Ann Surg* 2016; 263(6): 1102–1111. doi: 10.1097/SLA.0000000000001593.
- Quenet F, Elias D, Roca L et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA3503.
- März L, Piso P: Treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Gastroenterology Report* 2015; 3(4): 298–302. doi: 10.1093/gastro/gov044.
- Elias D, Mariani A, Cloutier AS et al. Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(11): 1467–1473. doi: 10.1016/j.ejso.2014.06.006.
- Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: Progress toward a new standard of care. *Cancer Treat Rev* 2016; 48: 42–49. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.06.007.
- Ha SH, Park SY, Park JS et al. Short-term outcomes after laparoscopic cytoreductive surgery in patients with limited peritoneal metastases from colorectal cancer. *Surgery* 2019; 165(4): 775–781. doi: 10.1016/j.surg.2018.09.017.
- Baratti D, Kusamura S et al. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010–2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 209–222. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.017.

Trombóza asociovaná s malignitou – liečba a prevencia priamymi inhibítormi faktora Xa

Cancer-associated thrombosis – treatment and prevention with direct oral factor Xa inhibitors

Grilusová K.¹, Bolek T.¹, Škorňová I.², Staško J.², Samoš M.¹, Mokáň M.¹

¹I. interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

²Klinika hematológie a transfúziológie, Národné centrum trombózy a hemostázy SR, JFK UK Martin, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Žilový (venózný) tromboembolizmus (VTE) je častou príčinou morbiditu a mortality u pacientov so zhubným nádorom. Manažment VTE je často spojený s komplikáciami, vrátane rizika opakovaného VTE a krvácania. Podávanie heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) po dobu najmenej 3–6 mesiacov je súčasným štandardom liečby VTE asociovaného s onkologickými ochoreniami (cancer-associated VTE – CA-VTE). Priame orálne inhibítory faktora Xa (FXa) apixaban, edoxaban a rivaroxaban rozšírili možnosti dlhodobej antitrombotickej liečby VTE. U ľudí s onkologickými ochoreniami sa tieto lieky javia ako atraktívne alternatívy na liečenie VTE, s potenciálom prekonať niektoré obmedzenia LMWH. **Ciel:** Len nedávno boli publikované prvé klinické štúdie o použití orálnych FXa v liečbe CA-VTE, s veľmi sľubnými výsledkami. Článok sumarizuje súčasne dostupné dáta o možnosti využitia orálnych FXa v liečbe CA-VTE.

Kľúčové slová

venózna tromboembolická choroba asociovaná s malignitou – pľúcna embólia – hlboká žilová trombóza – priame inhibítory faktora Xa

Summary

Background: Venous thromboembolism (VTE) is a frequent cause of morbidity and mortality in patients with cancer. Moreover, management of VTE is frequently connected with complications, namely risk of recurrent VTE and bleeding. Low molecular weight heparins (LMWH) therapy administrated for 3–6 months is currently considered a standard for the treatment of cancer-associated VTE (CA-VTE). Direct oral factor Xa inhibitors (FXa) apixaban, edoxaban and rivaroxaban have emerged as a new possibility for long-term antithrombotic therapy for VTE. These agents expose several advantages in individuals with cancer, and might overcome several disadvantages connected with LMWH therapy. **Purpose:** First clinical studies with oral FXa for the treatment of CA-VTE with very promising results were recently published. The article summarizes current data regarding the use of oral FXa in the treatment of CA-VTE.

Key words

cancer-associated venous thromboembolic disease – pulmonary embolism – deep vein thrombosis – direct oral factor Xa inhibitors

Práca bola podporená projektom Agentúry pre podporu výskumu a vývoja SR (APVV) 16-0020 a projektom Vedeckej grantovej agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu SR (VEGA) 1/0090/20.

This work was supported by the project of the Agency for Research and Development Support of the Slovak Republic and by the project of Scientific Grant Agency of the Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic (VEGA) 1/0090/20.

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

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

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

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



doc. MUDr. Matej Samoš, PhD.

I. interná klinika JLF UK a UN Martin
Kollárova 2

036 59 Martin

e-mail: matej.samos@gmail.com

Obdržané/Submitted: 18. 10. 2020

Prijaté/Accepted: 1. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021283

Úvod

Žilový (venózný) tromboembolizmus (VTE) asociovaný s onkologickým ochorením (cancer-associated venous thromboembolism – CA-VTE) je rozšírené ochorenie, ktoré predstavuje 20–30 % všetkých trombotických príhod. Až 20 % pacientov **so zhubným nádorom** má v priebehu choroby najmenej jednu venóznou tromboembolickú príhodu a riziko vývoja VTE je 4–7× vyššie v porovnaní s pacientmi **bez onkologického ochorenia** [1,2].

Priame orálne inhibítory faktora Xa (FXa) apixaban, edoxaban a rivaroxaban rozšírili možnosti antikoagulačnej liečby u pacientov s VTE. Tieto lieky vykazujú výhodný farmakologický profil (tab. 1), orálnu cestu podania, málo klinicky relevantných liekových a potravinových interakcií; naopak nevyžadujú rutinne laboratórne monitorovanie. Tieto vlastnosti môžu byť výhodne využité práve u pacientov s CA-VTE. Nedávno boli publikované výsledky prvých klinických štúdií skúmajúcich použitie orálnych FXa v liečbe CA-VTE s veľmi povzbudivými výsledkami, pričom v súčasnosti vidíme reálnu snahu o použitie orálnych FXa pri liečbe CA-VTE v klinickej praxi [3,4]. Tento článok sumarizuje

súčasné dôkazy o prevencii a liečbe CA-VTE pomocou orálnych FXa.

Edoxaban v prevencii a liečbe CA-VTE

Edoxaban (tab. 1) je **orálny reverzibilný, priamy FXa** (obr. 1) s rýchlou absorpciou a predikovateľným, od dávky závislým, antikoagulačným účinkom. Edoxaban má biologickú dostupnosť 65 % a jeho absorpcia nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy. **Maximálne plazmatické koncentrácie sú dosiahnuté za 1–3 hodiny od jeho perorálneho podania, plazmatický polčas edoxabanu je 7–10 hodín.** Približne 50 % z podanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Zvyšné množstvo sa metabolizuje v pečeni hydrolyzou a enzymatickými procesmi sprostredkovanými cytochrómom P 450 (CYP) 3A4. Edoxaban je substrátom glykoproteínu P, potentné induktory a inhibítory tohto transportného proteínu môžu ovplyvniť farmakokinetiku edoxabanu [5].

Za prelomovú štúdiu využitia orálnych FXa v liečbe CA-VTE možno pokladať randomizovanú klinickú štúdiu HOKUSAI VTE CANCER, ktorá zaradila dospelých pacientov s aktívnym onkologickým ochorením (celkovo bolo ana-

lyzovaných 1 046 pacientov) a akútne symptomatickou alebo náhodne zistenou proximálnou hlbokou venóznou trombózou (HVT) a/alebo pľúcnou embóliou (PE). Zaradení pacienti boli randomizovaní na liečbu edoxabanom 60 mg 1× denne (alebo 30 mg, spĺňajúce kritériá na zníženie dávky) po premostení z liečby LMWH (v trvaní najmenej 5 dní), alebo na liečbu dalteparínom v dávke 200 IU/kg počas 1. mesiaca, po ktorej nasledovala znížená dávka 150 IU/kg. Minimálne požadované trvanie liečby bolo 6 mesiacov, po ktorých sa odporučilo pokračovanie až do 12 mesiacov s odporúčením ošetrojúceho lekára [3,4,6]. **Primárnym výsledkom štúdie bol výskyt rekurencie VTE a krvácania.**

Výsledky štúdie preukázali, že edoxaban bol non-inferiórny ku liečbe dalteparínom (miera výskytu primárneho výsledku 12,8 vs. 13,5 %; HR 0,97). Miera opakovanej venózne tromboembólie bola pri edoxabane numericky nižšia ako pri dalteparíne (7,9 vs. 11,3 %; $p = 0,09$), ale miera veľkého krvácania bola významne vyššia (6,9 vs. 4,0 %; $p = 0,04$), pričom rozdiel bol spôsobený prevažne nadmerným krvácaním z hornej časti gastrointestinálneho traktu pri liečbe edoxaba-

Tab. 1. Základné farmakologické vlastnosti priamych orálnych inhibítorov faktora Xa.

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
cieľový faktor	Xa	Xa	Xa
indikácie	NV-FiP profylaxia HVT a PE liečba HVT a PE	NV-FiP profylaxia HVT a PE liečba HVT a PE	NV-FiP liečba HVT a PE
lieková forma	priamo pôsobiaci	priamo pôsobiaci	priamo pôsobiaci
hepatálny metabolizmus	áno (CYP3A4, CYP2J2)	áno (CYP3A4/5, CYP21A2, CYP5C8, CYP2C9/19, CYP2J2)	áno (karboxylesteráza 1, CYP3A4/5)
renálny clearance	60–65 %	25–30 %	45–50 %
väzba na proteíny	95%	87%	20%
polčas	9–13 hodín	8–15 hodín	8–10 hodín
nástup účinku	2–4 hodiny	1–3 hodiny	1–2 hodiny
test na laboratórne monitorovanie	anti-Xa aktivita	anti-Xa aktivita	anti-Xa aktivita

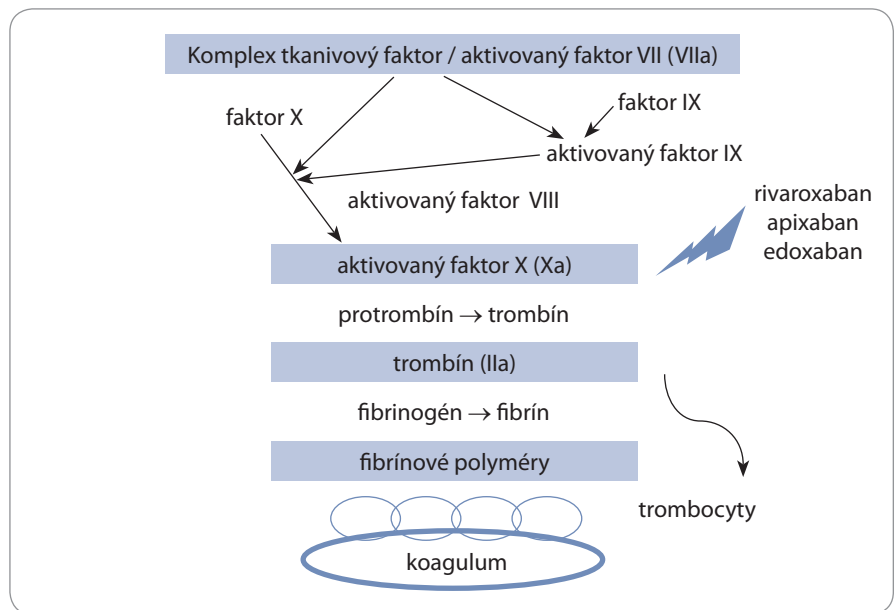
CYP – cytochróm P450; HVT – hlboká venózna trombóza; NV-FiP – nevalvulová fibrilácia predsieni; PE – pľúcna embólia; Xa – aktívovaný faktor X

nom. V období klinického sledovania zomrelo celkovo 39,5 % pacientov liečených edoxabanom a 36,6 % pacientov liečených dalteparínom, pričom vo väčšine prípadov išlo o úmrtia asociované s progresiou malígneho ochorenia. V štúdiu zomrelo 6 pacientov v oboch sledovaných skupinách pacientov v súvislosti s rekurenciou VTE alebo v dôsledku významného krvácania [3,4,6].

Výsledky štúdie HOKUSAI VTE CANCER teda potvrdili non-inferioritu edoxabanu oproti subkutánnemu podaniu dalteparínu v liečbe CA-VTE v rámci výskytu kompozitného primárneho výsledku; v skupine pacientov liečenej edoxabanom bol pozorovaný nižší výskyt rekurencie VTE a vyšší výskyt krvácania. Za výhodné zistenie možno považovať lepšiu toleranciu a lepšiu adhérenciu k dlhodobej liečbe edoxabanom. Výsledky štúdie otvorili cestu pre ďalší klinický výskum a poukázali na možnosti využitia orálnych FXaI v liečbe CA-VTE. Doteraz však nebola publikovaná štúdia priamo zameraná na využitie edoxabanu v prevencii CA-VTE.

Rivaroxaban v prevencii a liečbe CA-VTE

Rivaroxaban (tab. 1) je priamy, selektívny FXaI (obr. 1). Rivaroxaban je dobre rozpustný vo vode, rýchlo sa absorbuje, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa po jeho perorálnom podaní dosiahli za 2–4 hodiny. Vstrebávanie rivaroxabanu je urýchlené pri jeho súčasnom podávaní s potravou. Rivaroxaban má vysokú väzbu na plazmatické proteíny, vylučuje budto nezmenený obličkami (36 %) alebo po jeho enzymatickej metabolizácii a degenerácii hepatobiliárnym traktom. Rivaroxaban je substrátom glykoproteínu P, metabolizuje sa prostredníctvom CYP 3A4/5, CYP 2J2, ako aj metabolickými cestami independentnými od CYP. Plazmatický polčas rivaroxabanu je 5–9 hodín u mladších jedincov a 11–13 hodín u starších pacientov. Celková expozícia rivaroxabanu je zvýšená u starších jedincov, najskôr v dôsledku zníženej renálnej eliminácie. Rivaroxaban má málo liekových interakcií. Absorpcia a farmakokinetický profil riva-



Koagulačná kaskáda.

roxabanu sa nezdaajú byť ovplyvnené žalúdočným pH [7].

Rivaroxaban je efektívny pri primárnej a sekundárnej tromboprophylaxii s najväčším množstvom dôkazov a štúdií, väčšina v rámci programu CALISTO [8]. Cieľom randomizovanej, multicentrickej, pilotnej štúdie, Select-D bolo potvrdiť či perorálny FXaI rivaroxaban ponúka alternatívnu liečbu VTE u pacientov s rakovinou. Celkovo bolo do štúdie zaradených 406 pacientov s aktívnym onkologickým ochorením, ktorí mali symptomatickú pľúcnu embóliu (PE), náhodnú PE alebo symptomatickú trombózu hlbokých žíl dolnej končatiny (DVT) [9]. Autori porovnávali liečebnú stratégiu dalteparínu (200 IU/kg denne počas prvého mesiaca, potom 150 IU/kg denne počas 2–6 mesiacov) alebo rivaroxabanu (15 mg 2x denne počas 3 týždňov, potom 20 mg 1x denne počas 6 mesiacov). Primárnym sledovaným výsledkom bol výskyt recidívy VTE po 6 mesiacoch, sekundárny výsledok bol rozšírený o výskyt závažného krvácania a klinicky relevantného nezávažného krvácania (clinically relevant non-major bleeding – CRNMB).

Recidíva VTE sa v ramene s dalteparínom vs. v ramene s rivaroxabanom vyskytla v 11,0 vs. 4,0 % (HR 0,43; 95% CI 0,19–0,99). Kumulatívna miera závažného krvácania za

6 mesiacov bola 4 % pre dalteparín a 6 % pre rivaroxaban (HR 1,83; 95% CI 0,68–4,96). Zodpovedajúce miery CRNMB boli 4 a 13 %. Rivaroxaban bol spájaný s relatívne nízkou recidívou VTE, ale s vyššou CRNMB v porovnaní s dalteparínom [10].

Štúdia CASSINI bola uskutočnená s cieľom zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť tromboprophylaxie rivaroxabanom u pacientov s onkologickými ochoreniami. Do multicentrickej, dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie autori náhodne zaradili pacientov so solídny nádorom alebo lymfómom; v období 180 dní štúdia porovnávala účinok rivaroxabanu v dávke 10 mg a placeba. Primárnym výsledkom účinnosti bolo objektívne potvrdenie proximálnej hlbokéj žilovej trombózy v dolnej končatine, PE, symptomatickej DVT a úmrtia pre VTE. Z 1 080 zaradených pacientov malo 49 (4,5%) trombózu pri skríningu. Z ostatných 841 pacientov, ktorí podstúpili randomizáciu, sa primárny cieľový výsledok vyskytol u 6,0 % v skupine s rivaroxabanom a u 8,8 % v skupine s placebom (HR 0,66; 95% CI 0,40–1,09; p = 0,10). Závažné krvácanie ako primárny výsledok bezpečnosti sa vyskytlo u 2,0 % pacientov v skupine s rivaroxabanom a u 1,0 % v skupine s placebom (HR 1,96; 95% CI 0,59–6,49). V skupine s rivaroxaba-

nom sa vyskytla jedna smrteľná príhoda krvácania [11].

Program CALLISTO zahŕňa ďalšie štúdie s rivaroxabanom (CONKO-011, CASTA-DIVA, CASTA-DIVA IIR, PRIORITA a COSIMO). Z hľadiska problematiky CA-VTE je zaujímavá najmä štúdia CASTA-DIVA zameraná na porovnanie bezpečnosti a účinnosti rivaroxabanu a dalteparínu u pacientov s vysokým rizikom recidívy VTE a s high-grade lymfómom alebo myelómom, liečeným imunomodulačnými liekmi (talidomid alebo lenalidomid). Výsledky z nedávno dokončenej fázy III tejto otvorenej randomizovanej štúdie budú zverejnené v blízkej budúcnosti [12].

Mantha et al vyhodnotil prvú perspektívnu, kohortovú štúdiu hodnotiacu rivaroxaban v terapii VTE u pacientov s malignitou. **Kumulatívny výskyt opakujúceho sa VTE a veľkého krvácania boli v tejto štúdii 4,4 % (95% CI 1,40–7,40) a 2,2 % (95% CI 0–4,20) za obdobie 6 mesiacov [13]. Ďalšie informácie o účinnosti a bezpečnosti priamych orálnych antikoagulancií (vrátane rivaroxabanu) v liečbe CA-VTE má priniesť randomizovaná štúdia CANVAS, ktorej výsledky by mali byť zverejnené už čoskoro [14].**

Sumárne možno teda konštatovať, že u rivaroxabanu doteraz realizované štúdie konkluzívne potvrdzujú nižšiu mieru recidívy VTE a súčasne vyšší výskyt krvácaných komplikácií pri liečbe CA-VTE rivaroxabanom (v porovnaní s dalteparínom), čo poukazuje na skutočnosť, že liečba rivaroxabanom (v dávke 15 mg 2× denne počas prvých 21 dní antikoagulácie, následne 20 mg denne počas 3–6 mesiacov) môže byť výhodnou alternatívou k liečbe LMWH u pacientov s CA-VTE a s normálnou funkciou obličiek, a u ktorých nie je vysoké riziko gastrointestinálneho alebo urogenitálneho krvácania.

Apixaban v prevencii a liečbe CA-VTE

Apixaban (tab. 1) je potentný, perorálny, vysoko selektívny, priamy a reverzibilný inhibítor FXa (obr. 1). Apixaban je aktívny metabolit, ktorý vykazuje pH-independentnú rozpustnosť vo vode, lineárnu farmakokinetiku a biologickú dostupnosť > 50 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie sú po perorálnom podaní apixabanu dosiahnuté za 2–4 hodiny, priemerný polčas eliminácie apixabanu je 8–15 hodín. Účinnosť liečby apixabanom sa nezdá byť ovplyvnená vekom a pohlavím pacienta. Súčasný príjem potravy viedol k zmene maximálnych plazmatických koncentrácií apixabanu o 14 %, čo sa nepovažuje za klinicky relevantné. Apixaban sa vstrebáva najmä v distálnej tretine tenkého čreva, má malý distribučný objem, metabolizuje sa enzýmami CYP 3A4 a v menšej miere aj CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. Apixaban je tiež substrátom glykoproteínu P a má 87% väzbu na plazmatické bielkoviny. Po perorálnom podaní je väčšina vstrebávaného apixabanu vylúčená biliárnou alebo intestinálnou exkréciou stolicou. Renálnou exkréciou je eliminovaných zhruba 27 % zo vstrebávaného apixabanu [15].

V klinickej rozsiahlej štúdii AMPLIFY bola retrospektívne hodnotená účinnosť a bezpečnosť apixabanu v neselektovanej skupine pacientov s VTE v bežnej klinickej praxi. V tejto štúdii bola incidencia významného krvácania nižšia v ramene s apixabanom oproti ramenu s warfarínom [16]. Ďalšie dáta podporujúce priaznivý bezpečnostný profil apixabanu priniesla štúdia AVERT, ktorá porovnávala liečbu apixabanom oproti placebo v prevencii VTE u pacientov s metastatickým onkologickým ochorením (celkovo bolo randomizovaných 563 pacientov) podstupujúcich liečbu chemoterapiou. Apixaban viedol v štúdii k významnej redukcii výskytu VTE – 4,2 % v skupine pacientov liečenej apixabanom oproti 10,2 % v skupine s placebom (HR 0,41; 95% CI 0,26–0,65; p < 0,001), pričom výskyt významného krvácania v skupine liečenej apixabanom bol len 2,1 % [17].

Medzinárodná, prospektívna, randomizovaná štúdia Caravaggio [18] bola realizovaná s cieľom posúdiť, či je liečba perorálne podávaným apixabanom non-inferiorna v porovnaní s konvenčnou liečbou subkutánnym LMWH dalteparínom pri akútnej proximálnej DVT a/alebo PE u pacientov s malignitou počas obdobia 6 mesiacov kli-

nického sledovania. Apixaban sa podáva v dávke 10 mg 2× denne počas prvých 7 dní a potom 5 mg 2× denne; dalteparín sa podáva v dávke 200 IU/kg počas 1. mesiaca a potom 150 IU/kg 1× denne. Primárnym sledovaným výsledkom štúdie je objektívne potvrdená opakujúca sa VTE, primárnym bezpečnostným výsledkom je výskyt veľkého krvácania (definované podľa usmernení Medzinárodnej spoločnosti pre trombozu a hemostázu). Výsledky tejto multicentrickej štúdie boli zverejnené len nedávno. Kumulatívne riziko VTE bolo 7,9 % v skupine na dalteparínu vs. 5,6 % v skupine na apixabanu (HR 0,63; 95% CI 0,37–1,07; p < 0,001 pre non-inferioritu). Nepatrný vyšší výskyt krvácania bol pozorovaný v skupine pacientov liečenej dalteparínom (4,0 %) oproti skupine pacientov liečenej apixabanom (3,8 %) (HR 0,82; 95% CI 0,40–1,69; p = 0,60). Autori tejto štúdie konštatujú, že perorálny apixaban je non-inferiorný v porovnaní so subkutánnym LMWH dalteparínom pri liečbe CA-VTE [19].

Na základe výsledkov štúdie Caravaggio možno teda konštatovať, že liečba apixabanom je u pacientov s CA-VTE účinná a porovnateľne bezpečná ako liečba LMWH dalteparínom. Apixaban je teda druhým orálnym FXaI, ktorý má dôkaz o účinnosti a akceptovateľnej bezpečnosti v liečbe CA-VTE z randomizovanej klinickej štúdie.

Post-marketingové klinické skúsenosti a odporúčania odborných spoločností

Ako už bolo spomenuté, v súčasnosti je k dispozícii niekoľko klinických randomizovaných štúdií potvrdzujúcich účinnosť a akceptovateľnú bezpečnosť orálnych FXaI v liečbe CA-VTE; otázkou zostáva, či výsledky týchto štúdií korešpondujú aj s reálnou klinickou praxou a aké sú teda súčasne dostupné klinické skúsenosti s použitím orálnych FXaI v liečbe VTE u onkologických pacientov.

V jednej z prvých dostupných post-marketingových analýz pre edoxaban Ikeda et al [20] porovnávali účinnosť edoxabanu v liečbe VTE v závislosti od prítomnosti onkologického ochorenia. Autori tejto práce retrospektívne analyzovali výsledky liečby u 125 pacien-

Tab. 2 Stanovenie anti-Xa aktivity edoxabanu [4,49].

Chromogénna anti-Xa analýza koncentrácií edoxabanu

princíp metódy	Kinetická, chromogénna metóda založená na meraní miery inhibície aktivovaného koagulačného faktora Xa (nachádzajúceho sa v reakcii v extenzívnom množstve) antikoagulanciom s anti-Xa aktivitou pri prítomnosti endogénneho antitrombínu. Následne je možné pomocou kalibračnej krivky získanej použitím komerčne dostupného liekovo-špecifického kalibrátora kvantitatívne stanoviť anti-Xa aktivitu edoxabanu, ktorá je vyjadrená v ng/ml.
analyzátor	Na stanovenie možno využiť ľubovoľný komerčne dostupný koagulometer.
komerčne dostupné reagencie	BIOPHEN® Heparin (LRT) Assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francúzsko); HemosIL® Liquid Anti-Xa assay (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA)
komerčne dostupné kalibrátory	BIOPHEN® Edoxaban Calibrator (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francúzsko); Technoview® Edoxaban Calibrator (Diapharma Group, Inc., West Chester, Ohio, USA); TECHNOVIEW® Edoxaban Calibrator (Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Viedeň, Rakúsko)
očakávané (referenčné) hodnoty (ng/ml)	19,8–62,7*

*Očakávané koncentrácie edoxabanu na základe subanalýzy koncentrácií edoxabanu v nezávislej populácii pacientov s fibriláciou predsiení zahrnutých do štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 pacientov liečených edoxabanom 60 mg denne; koncentrácie edoxabanu dosiahnuté v štúdiu Hokusai VTE Cancer neboli publikované.

tov s VTE (z toho 61 pacientov malo CA-VTE), pričom v štúdiu nebol pozorovaný rozdiel v účinnosti liečby ani vo frekvencii recidívy VTE medzi onkologickými pacientmi a pacientmi bez onkologického ochorenia. Shimizu et al [21] zas v ďalšej z publikovaných prác retrospektívne porovnávali účinnosť a bezpečnosť liečby priamymi orálnymi FXaI (edoxabanom, rivaroxabanom alebo apixabanom) u pacientok s onkogynekologickým ochorením. Zo 107 prípadov CA-VTE analyzovaných v tejto štúdiu bolo 54 pacientok liečených FXaI, ostatné boli liečené VKA. Autori práce pozorovali non-inferioritu liečby FXaI pre sledovaný primárny výsledok štúdie zahrňujúci výskyt rekurencie VTE a závažného krvácania (HR 0,31; 95% CI 0,03–3,12; $p = 0,363$).

V ďalšej z dostupných prác autori prezentovali prípad pacientky s pokročilým karcinómom žalúdka a CA-VTE a s hraničnou indikáciou k redukcii dávky edoxabanu (telesná hmotnosť pacientky bola 63 kg a jej clearance kreatinínu bol 46 ml/min.) Pacientka bola zo začiatku liečená redukovanou dávkou edoxabanu (30 mg denne) bez výraznejšieho efektu; k rezolúcii pľúcneho embolu došlo až po zvýšení dávky edoxabanu na 60 mg denne [22]. Uvedený prípad poukazuje na doteraz nie celkom zodpovedanú problematiku optimalizácie dáv-

kovania FXaI u pacientov s CA-VTE, ktorí majú nepochybne vyššie riziko krvácajúcich komplikácií pri antitrombotickej liečbe, čo môže viesť k tendencii použiť redukované dávkovanie orálnych FXaI, s určitým rizikom poddávkovania liečby. Ďalšou otázkou je, či možno pri individualizácii a bezpečnom riadení liečby CA-VTE edoxabanom využiť laboratorne monitorovanie (stanovenie anti-Xa aktivity). Touto otázkou sme sa zaoberali v našej predchádzajúcej práci, v ktorej sme prezentovali naše klinické skúsenosti s liečbou CA-VTE edoxabanom a s použitím stanovenia špecificky kalibrovaného anti-Xa aktivity edoxabanu (tab. 2) pri riadení tejto liečby [23]. Edoxaban v dávke 60 mg denne sme použili v liečbe 3 pacientov s CA-VTE, pričom ani jeden z pacientov nemal na uvedenej liečbe recidívu VTE. Jedna pacientka však mala krvácania pri liečbe (zdrojom krvácania bola pravdepodobne malígna infiltrácia duodena základným onkologickým ochorením – karcinóm obličky), ktoré recidivovalo napriek úprave dávkovania edoxabanu (redukcia na 30 mg denne s kontrolou a overením vyhovujúcej anti-Xa aktivity po redukcii dávky) a viedlo k úmrtiu pacientky. Pri druhej epizóde závažného krvácania bola realizovaná kontrola anti-Xa aktivity edoxabanu, ktorá nebola nadmerne vysoká

(17,6 ng/ml). Toto pozorovanie poukazuje na skutočnosť, že etiológia krvácajúcich komplikácií u pacientov s CA-VTE je komplexná a že za výskyt krvácania pri antikoagulačnej liečbe CA-VTE môže byť zodpovedných viacero faktorov (v našom prípade infiltrácia duodena základným onkologickým ochorením), nielen liečbou navodená antikoagulácia. Nakoľko v súčasnosti neexistuje žiadna ďalšia štúdia overujúca použitie stanovenia anti-Xa aktivity pri riadení antikoagulačnej liečby FXaI u pacientov s CA-VTE, na definitívne stanovenie úlohy laboratorneho monitorovania pri riadení liečby bude potrebný ďalší výskum. Celkovo sa však liečba edoxabanom zdá byť u pacientov s CA-VTE účinná, a je potrebné uviesť, že sa zdá byť rovnako účinná aj v prípade pacientov so subakútnou CA-VTE [24] a v porovnaní s liečbou LMWH a VKA sa ukazuje jej výhodný pomer cena/benefit [25,26].

Ako už bolo spomenuté, **výsledky** randomizovanej štúdie overujúcej účinnosť a bezpečnosť rivaroxabanu v liečbe CA-VTE **sa očakávajú** [12,14], existuje však pomerne rozsiahla klinická skúsenosť s použitím rivaroxabanu v liečbe CA-VTE vychádzajúca z menších klinických štúdií a z klinickej praxe. Pignato et al publikovali ich retrospektívnu analýzu liečby 400 pacientov s prevažne solídnymi ná-

dormi (61% z nich malo generalizované onkologické ochorenie) a CA-VTE rivaroxabanom (75,5 % pacientov bolo pred-liečených LMWH enoxaparínom), pričom preukázali rekurenciu VTE u 3,25 % prípadov a závažné krvácanie u 5,5 % prípadov počas priemernej doby sledovania 159,9 dní [27]. **Veľmi podobné výsledky priniesla aj ďalšia z publikovaných prác u pacientok s gynekologickou malignitou a CA-VTE [28] a retrospektívna analýza pacientov s neselektovaným aktívnym onkologickým ochorením [29].** Na druhej strane však Choe et al [30] publikovali tri klinické prípady pacientov s gastrointestinálnym onkologickým ochorením a CA-VTE, u ktorých liečba rivaroxabanom nevedla ku klinickému zlepšeniu a u ktorých pri tejto liečbe došlo k progresii VTE s nutnosťou prechodu na liečbu LMWH. Na liečbe LMWH bolo u všetkých pacientov dosiahnuté klinické zlepšenie. Autori práce v závere upozornili na skutočnosť, že **rivaroxaban nemusí byť dostatočne účinný v liečbe CA-VTE v niektorých skupinách onkologických pacientov. Ďalšie retrospektívne analýzy [31–33] zas pozorovali vyšší výskyt krvácajúcich komplikácií u pacientov s gastrointestinálnymi malignitami a CA-VTE liečených rivaroxabanom (v porovnaní s pacientmi liečenými LMWH).** Tieto pozorovania však neboli potvrdené v ďalších prácach analyzujúcich alebo zahrňujúcich najmä pacientov s gastrointestinálnymi malignitami [34–38], v ktorých bola preukázaná dobrá účinnosť a bezpečnosť liečby CA-VTE rivaroxabanom a v ktorých autori zhodne konštatovali, že rivaroxaban môže ponúknuť bezpečnú a efektívnu alternatívu liečby CA-VTE pomocou LMWH. V ďalších publikovaných (prevažne retrospektívnych) prácach bola tiež potvrdená dostatočná účinnosť a dobrý bezpečnostný profil rivaroxabanu v liečbe CA-VTE u pacientov so solídnymi tumormi [39], pacientov s karcinómom pľúc [40] a pacientok s onkogynekologickým ochorením [41,42]. Navyše sa zdá, že dobrá účinnosť a akceptovaný bezpečnostný profil, v porovnaní s LMWH, zostáva zachovaný aj pri dlhodobom podávaní rivaroxabanu pacientom s CA-VTE [42,43]. Sumárne teda

doteraz publikované klinické skúsenosti prevažne svedčia pre dobrú účinnosť a akceptovateľnú bezpečnosť podania rivaroxabanu v liečbe CA-VTE, aj keď je zrejme potrebné zohľadniť správy o možnom vyššom riziku krvácajúcich komplikácií u jedincov s gastrointestinálnymi malignitami. Je tiež potrebné uviesť, že sa jedná prevažne o informácie z retrospektívnych analýz alebo malých prospektívnych štúdií a že je zatiaľ relatívne málo údajov z väčších prospektívnych štúdií alebo z randomizovaných klinických štúdií, tieto však možno očakávať v dohľadnej dobe.

Ako jednou z prvých správ o post-marketingovom použití apixabanu v liečbe CA-VTE sa zdá byť prípad jeho úspešného použitia na liečbu rozsiahlej proximálnej hlbokaj venóznej trombózy a pľúcnej embólie s nízkym klinickým rizikom u pacienta s dovtedy neznámym adenokarcinómom prostaty [44]. V ďalšej **kazuistickej práci** autori opísali úspešné použitie apixabanu na liečbu hlbokaj venóznej trombózy a trombózy uška ľavej predsiene nereagujúcej na účinnú antikoagulačnú liečbu warfarínom u pacienta s adenokarcinómom prostaty [45]. V ďalšej, už spomínanej, pilotnej prospektívnej štúdií bola u pacientov s CA-VTE účinnosť a bezpečnosť apixabanu porovnateľná s liečbou LMWH aj pri dlhodobom podávaní [43]. Wysokinski et al [46] porovnávali účinnosť a bezpečnosť rivaroxabanu, apixabanu a LMWH u 750 pacientov s akútnou CA-VTE a zistili, že výskyt rekurencie VTE a závažného krvácania bol podobný vo všetkých sledovaných skupinách. Uvedené pozorovanie potvrdila aj retrospektívna analýza 107 prípadov CA-VTE u pacientok s onkogynekologickými ochoreniami [41]. Z uvedených prác vyplýva, že sa apixaban, aj po zohľadnení post-marketingových skúseností, zdá byť rovnako účinným, bezpečným, menej bolestivým a pre pacienta jednoduchším liekom v porovnaní s LMWH v liečbe CA-VTE.

Poslednou otázkou ostáva, aké je postavenie použitia **priamych (direktných) orálnych antikoagulancií (DOAK)** v liečbe CA-VTE vo svetle odporúčaní odborných spoločností. Ako prvá na pribúdajúce nové poznatky o mož-

nom benefite týchto liekov zareagovala Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH), ktorá vo svojom odporúčaní [47] uvádza, že v prevencii a liečbe CA-VTE je potrebná individualizácia liečby, ktorá sa má vykonať v rámci diskusie s pacientom. V liečbe akútnej CA-VTE odporúča **použitie DOAK** dôkazom vychádzajúcim z randomizovaných klinických štúdií (v čase vydania odporúčania edoxaban a rivaroxaban) v prípade, že sa jedná o pacientov s nízkym rizikom krvácania a nie sú u nich prítomné možné liek-liekové interakcie s prebiehajúcou systémovou onkologickou liečbou. LMWH ostáva u týchto pacientov akceptovateľnou alternatívou k liečbe DOAK. U pacientov s akútnou CA-VTE a vysokým rizikom krvácania, zahrňujúc pacientov s gastrointestinálnymi a urogenitálnymi malignitami, odporúča ISTH stále použitie LMWH ako 1. voľby liečby, pričom DOAK zostávajú akceptovateľnou alternatívou v prípade, že u konkrétneho pacienta nie sú liek-liekové interakcie s prebiehajúcou systémovou onkologickou liečbou. Následne bolo len nedávno vydané odporúčanie Americkej spoločnosti pre klinickú onkológiu (American Society of Clinical Oncology – ASCO) [48]. Podľa tohto dokumentu nie je odporúčané rutinné podávanie farmakologickej profylaxie VTE všetkým pacientom s onkologickými ochoreniami, u všetkých sa však má v pravidelnom intervale prehodnocovať ich riziko VTE. U pacientov s vysokým rizikom VTE je podľa dokumentu indikovaná farmakologická profylaxia, pričom do úvahy prichádza použitie apixabanu, rivaroxabanu alebo LMWH. V iniciálnej liečbe CA-VTE ASCO odporúča použitie LMWH, UFH, fondaparínu alebo rivaroxabanu. V dlhodobej liečbe je odporúčané použitie LMWH, edoxabanu a rivaroxabanu, pričom táto liečba má trvať 6 mesiacov. Odporúčania zároveň zdôrazňujú potrebu opatrnosti pri použití DOAK u pacientov s gastrointestinálnymi a urogenitálnymi malignitami a u pacientov s vysokým rizikom slizničného krvácania, u ktorých bolo v štúdiách zachytené vyššie riziko závažného krvácania.

Záver

Posledné štúdie ukázali, že priame perorálne inhibítory Xa znižujú riziko VTE v populácii onkologických pacientov bez významného zvýšenia závažného krvácania. Aktuálne výsledky by mali povzbudiť lekárov, aby zvážili použitie primárnej trombotrofylaxie u pacientov s nádorovým ochorením liečebných ambulantne pri strednom až vysokom riziku VTE, ktorí nemajú zjavné rizikové faktory krvácania. Súčasné dôkazy naznačujú, že tieto lieky sú vhodnou, účinnou a bezpečnou možnosťou liečby akútneho VTE u mnohých pacientov s rakovinou. LMWH však môže byť naďalej liečbou voľby v závislosti od prítomnosti rizikových faktorov krvácania, typu rakoviny, liekových interakcií a preferencií pacienta.

Literatúra

- Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J et al. A clinical prediction model for cancer associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018; 5(7): e289–e298. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30063-2.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31(17): 2189–2204. doi: 10.1200/JCO.2013.49.1118.
- Muldera FI, van Esa N, Kraaijpoela N et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thromb Res* 2020; 185: 13–19. doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.007.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 615–624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
- Corsini A, Ferri N, Proietti M et al. Edoxaban and the issue of drug-drug interactions: from pharmacology to clinical practice. *Drugs* 2020; 80(11): 1065–1083. doi: 10.1007/s40265-020-01328-6.
- Hirsh J, Ginsberg JS. Edoxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 673–674. doi: 10.1056/NEJMe1800041.
- Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z et al. Rivaroxaban – metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. *Curr Drug Metab* 2017; 18(7): 636–642. doi: 10.2174/1389200218666170518165443.
- Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376(13): 1211–1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.
- Bauersachs R, Khorana AA, Lee AYY et al. Cancer-associated venous thromboembolism: Treatment and prevention with rivaroxaban. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4(4): 532–549. doi: 10.1002/rth2.12327.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an oral Factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36(20): 2017–2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
- Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(8): 720–728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.
- Cancer associated thrombosis, a pilot treatment study using rivaroxaban (CASTA-DIVA). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02746185>.
- Mantha S, Laube E, Miao Y et al. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43(2): 166–171. doi: 10.1007/s11239-016-1429-1.
- Direct oral anticoagulants (DOACs) versus lmwh +/- warfarin for VTE in cancer (CANVAS). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02744092>.
- Kubisz P, Stanciakova L, Dobrotova M et al. Apixaban – metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. *Curr Drug Metab* 2017; 18(7): 609–621. doi: 10.2174/1389200218666170424151551.
- Weycker D, Li X, Wygant GD et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin as outpatient treatment of venous thromboembolism in U.S. clinical practice. *Thromb Haemost* 2018; 118(11): 1951–1961. doi: 10.1055/s-0038-1673689.
- Levine MN, Gu C, Lieberman HA et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 2012; 10(5): 807–814. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04693.x.
- Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R et al. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: the caravaggio study. *Thromb Haemost* 2018; 118(9): 1668–1678. doi: 10.1055/s-0038-1668523.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(17): 1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
- Ikedo S, Koga S, Yamagata Y et al. Comparison of the effects of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, on venous thromboembolism between patients with and without cancer. *J Cardiol* 2018; 72(2): 120–127. doi: 10.1016/j.jcc.2018.03.006.
- Shimizu A, Sawada K, Shiomi M et al. Direct oral anticoagulants are effective and safe for the treatment of venous thromboembolism associated with gynecological cancers. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 147(2): 252–257. doi: 10.1002/ijgo.12944.
- Takama T, Fukue M, Kanaya K et al. Treatment of pulmonary thromboembolism with edoxaban in a cancer patient with borderline fulfillment of the dose reduction criteria. *SAGE Open Med Case Rep* 2019; 7: 2050313X19878047. doi: 10.1177/2050313X19878047.
- Samoš M, Bolek T, Škorňová I et al. Anti-Xa activity-guided edoxaban therapy for cancer-associated venous thromboembolism? *Am J Ther* 2020; [in press]. doi: 10.1097/MJT.0000000000001202.
- Toshima H, Hisamatsu A, Kobayashi K et al. Single-drug approach with edoxaban is effective for resolving non-acute cancer-associated venous thrombosis: a single-arm retrospective analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12(7): 1711. doi: 10.3390/cancers12071711.
- Connell NT, Connors JM. Cost-effectiveness of edoxaban versus dalteparin for the treatment of cancer-associated thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48(3): 382–386. doi: 10.1007/s11239-019-01903-z.
- Lopes DG, Tamayo A, Schipp B et al. Cost-effectiveness of edoxaban vs low-molecular-weight heparin and warfarin for cancer-associated thrombosis in Brazil. *Thromb Res* 2020; 196: 4–10. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.014.
- Pignataro BS, Nishinari K, Cavalcante RN et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in 400 patients with active cancer: a single-center experience. *Clin Appl Thromb He-*
- most* 2017; 23(7): 883–887. doi: 10.1177/1076029616677800.
- Renni MJP, Araujo MLC Jr, Trugilho I et al. Rivaroxaban used in the treatment patients with gynecologic cancer and venous thromboembolism: the experience of Instituto Nacional de Câncer-Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27(5): 1042–1045. doi: 10.1097/IGC.0000000000000972.
- Nicklaus MD, Ludwig SL, Kettle JK. Recurrence of malignancy-associated venous thromboembolism among patients treated with rivaroxaban compared to enoxaparin. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24(3): 185–189. doi: 10.1177/1078155217690922.
- Choe HK, De Sancho MT, Kim SS et al. Low molecular weight heparin versus rivaroxaban in the treatment of venous thromboembolism in gastrointestinal malignancies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018; 29(2): 227–230. doi: 10.1097/MBC.0000000000000704.
- Lee JH, Oh YM, Lee SD et al. Rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism in gastrointestinal and pancreaticobiliary cancer. *J Korean Med Sci* 2019; 34(21): e160. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e160.
- Recio-Boiles A, Veeravelli S, Vondrak J et al. Evaluation of the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants and low molecular weight heparin in gastrointestinal cancer-associated venous thromboembolism. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11(10): 866–876. doi: 10.4251/wjgo.v11.i10.866.
- Kim JH, Seo S, Kim KP et al. Rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism in advanced upper gastrointestinal tract and hepatopancreatobiliary cancer. *In Vivo* 2020; 34(2): 829–837. doi: 10.21873/invivo.11845.
- Simmons B, Wysokinski W, Saadiq RA et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared to enoxaparin in treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Haematol* 2018; doi: 10.1111/ejh.13074.
- Yhim HY, Choi WI, Kim SH et al. Long-term rivaroxaban for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer in a prospective multicenter trial. *Korean J Intern Med* 2019; 34(5): 1125–1135. doi: 10.3904/kjim.2018.097.
- Søgaard M, Nielsen PB, Skjøth F et al. Risk of recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism treated with rivaroxaban: A nationwide cohort study. *Cancer Med* 2019; 8(3): 1044–1053. doi: 10.1002/cam4.1997.
- Soff GA, Mones J, Wilkins C et al. Rivaroxaban treatment of cancer-associated venous thromboembolism: Memorial Sloan Kettering Cancer Center institutional experience. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(3): 349–356. doi: 10.1002/rth2.12215.
- Faqah A, Sheikh H, Bakar MA et al. Comparative analysis of enoxaparin versus rivaroxaban in the treatment of cancer associated venous thromboembolism: experience from a tertiary care cancer center. *Thromb J* 2020; 18: 8. doi: 10.1186/s12959-020-00221-2.
- Oh SB, Seol YM, Kim HJ et al. Retrospective evaluation of the efficacy and safety of rivaroxaban in patients with cancer-associated venous thromboembolism: a single-center study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(30): e16514. doi: 10.1097/MD.00000000000016514.
- Lee JH, Hyun DG, Choi CM et al. A retrospective study on efficacy and safety of rivaroxaban and dalteparin for long-term treatment of venous thromboembolism in patients with lung cancer. *Respiration* 2019; 98(3): 203–211. doi: 10.1159/000499895.
- Shimizu A, Sawada K, Shiomi M et al. Direct oral anticoagulants are effective and safe for the treatment of venous thromboembolism associated with gynecological cancers. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 147(2): 252–257. doi: 10.1002/ijgo.12944.
- Lee JH, Lee JH, Jo KW et al. Comparison of rivaroxaban and dalteparin for the long-term treatment of venous

thromboembolism in patients with gynecologic cancers. *J Gynecol Oncol* 2020; 31(1): e10. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e10.

43. Stepien K, Nowak K, Zalewski J et al. Extended treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparins in cancer patients following venous thromboembolism. A pilot study. *Vascul Pharmacol* 2019; 120: 106567. doi: 10.1016/j.vph.2019.106567.

44. García-Fernández-Bravo I, Demelo-Rodríguez P, Ordieres-Ortega L et al. Cancer associated phlegmasia cerulea dolens successfully treated with apixaban. *Blood Res* 2018; 53(1): 90–92. doi: 10.5045/br.2018.53.1.90.

45. Koga M, Sugimoto A, Furo M et al. Apixaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism and left atrial appendage thrombus refractory to optimal anticoagulation with warfarin: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2018; 2(4): yty135. doi: 10.1093/ehjcr/yty135.

46. Wysokinski WE, Houghton DE, Casanegra AI et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2019; 94(11): 1185–1192. doi: 10.1002/ajh.25604.

47. Khorana AA, Noble S, Lee AYY et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated ve-

nous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16(9): 1891–1894. doi: 10.1111/jth.14219.

48. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38(5): 496–520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.

49. Chao TF, Chen SA, Ruff CT et al. Clinical outcomes, edoxaban concentration, and anti-factor Xa activity of Asian patients with atrial fibrillation compared with non-Asians in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2019; 40(19): 1518–1527. doi: 10.1093/eurheartj/ehy807.

PET somatostatinových receptorů nad rámec neuroendokrinních nádorů gastrointestinálního traktu – přehled literatury

Somatostatin receptor PET beyond the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract – the review of literature

Zogala D.

Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: PET somatostatinových receptorů (SSR) je zavedenou funkční zobrazovací modalitou v diagnostice neuroendokrinních nádorů (NET) gastroenteropankreatického origa (GEP). Má však velké potenciální uplatnění i u dalších klinických jednotek. **Cíl:** Přehled literatury analyzující efektivitu SSR PET u diagnóz nad rámec GEP-NET. **Závěr:** SSR PET zpřesňuje diagnostiku zejména plicních NET, feochromocytomu a paragangliomu, u kterých může mít významný dopad na léčbu a klinický postup. Umožňuje přesné stanovení rozsahu meningeomů, přispívá u nich k preciznější definici cílových objemů radioterapie, citlivě detekuje reziduum či rekurenci. Přínosnou modalitou může být u syndromů mnohočetné endokrinní neoplazie a při lokalizaci zdroje ektopického Cushingova syndromu. Může být použita u medulárního karcinomu štítné žlázy. Nezastupitelnou roli má při indikaci a monitoraci efektu peptid-receptor radionuklidové terapie v rámci teranostického konceptu.

Klíčová slova

PET – PET/CT – PET/MR – somatostatin

Summary

Background: PET of the somatostatin receptors (SSR) is a well-established functional imaging modality in the diagnosis of the neuroendocrine tumours (NET) of the gastro-entero-pancreatic origin (GEP). However, it can have a major impact also in other clinical entities. **Purpose:** To present a literature review focusing on the effectivity of SSR PET in the diagnosis beyond GEP NET. **Conclusion:** SSR PET provides an accurate diagnosis of pulmonary NET, pheochromocytoma and paraganglioma, it may have an important impact on their treatment and clinical management. It allows a detailed estimation of the extent of meningioma, contributes to precise target volumes for radiotherapy delineation and is sensitive in its residuum or recurrence detection. It can be a valuable method in the syndromes of multiple endocrine neoplasia and in the localization of the source of the ectopic Cushing syndrome. It can be used in the medullary thyroid cancer. An important role of SSR PET lies in the planning and monitoring of the peptide-receptor radionuclide therapy embraced in the theranostic concept.

Key words

PET – PET/CT – PET/MR – somatostatin

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. David Zogala, Ph.D.
Ústav nukleární medicíny
U Nemocnice 5
128 08 Praha 2
e-mail: david.zogala@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 1. 2021
Přijato/Accepted: 20. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021291

Úvod

PET kombinovaná s CT, popř. s MR je v současnosti nejpokročilejší modalitou umožňující funkční zobrazování. Neuroendokrinní nádory (NET) jsou relativně vzácnou klinickou jednotkou, která však představuje závažný zdravotní problém. Terapeutické možnosti se postupně rozšiřují a mění tento typ nádorů na chronické onemocnění, u něhož lze zajistit nemocným relativně dlouhé přežití s dobrou kvalitou života. Zobrazování hraje u těchto strategií významnou roli, zejména při stanovení rozsahu nemoci (a tedy zvážení racionality chirurgického řešení) a při *in vivo* charakterizaci biologických vlastností nádorových ložisek, což umožňuje např. predikci účinku systémové léčby.

Mezi základní koncepty, které se při funkčním zobrazování NET uplatňují, patří vizualizace somatostatinových receptorů (SSR) a cesty syntézy katecholaminů. SSR PET je již ve světě po řadu let standardem zobrazování dobře diferencovaných NET, u kterých je zvýšená exprese SSR typickým jevem. Z radiofarmak (RF) se používají analoga somatostatinu značená ^{68}Ga přes chelát DOTA, tedy DOTA-(Tyr³)-oktreotid (TOC), DOTA-(Tyr³)-oktreotát (TATE) a DOTA-1-NAl³-oktreotid (NOC). Tato RF se primárně vážou na SSR třídy 2, liší se silou vazby a další afinitou. NOC vykazuje afinitu také k SSR třídy 5 a méně i k SSR třídy 3. TOC se váže také na SSR třídy 5, TATE pouze na SSR třídy 2, ale s vyšší intenzitou [1]. Obecně lze říci, že tato RF jsou svými charakteristikami z klinického pohledu zastupitelná a dostupná data nepřinášejí důvod, proč některé z nich preferovat. U všech těchto tří hlavních možností již bylo nashromážděno dostatečné množství literárních důkazů potvrzujících jejich superioritu oproti metodám založeným na konvenční scintigrafii [1,2]. PET patří mezi metody nákladné, ale v mezích porovnatelných, popř. i s lepším poměrem náklady/prospěch oproti klasické scintigrafii [3,4].

^{68}Ga je generátorový produkt, vyžaduje tedy na oddělení přítomnost tzv. $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru, ze kterého se pro potřeby značení získává ^{68}Ga elucí s kyselinou chlorovodíkovou. Důvodem je

krátký poločas rozpadu ^{68}Ga (68 min), značně komplikující logistiku přípravy a aplikace RF. Poločas mateřského ^{68}Ge je 271 dní, umožňuje tedy používat generátor s postupně klesající výtěžností cca po dobu 1 roku.

Z důvodu chybějící registrace nebylo možno v minulosti SSR PET v ČR provádět mimo režim klinické studie. Od začátku roku 2020 je ale již v ČR běžným způsobem dostupné vyšetření pomocí ^{68}Ga -DOTA-TOC (obchodní název kitu SomaKit TOC, Advanced Accelerator Applications, Saint-Genis-Pouilly, Francie). Kit pro přípravu RF je registrován a RF má stanovenou úhradu, čímž došlo k vyrovnání určitého deficitu, který měla ČR oproti řadě zahraničních zemí. Nákup generátoru a zařízení pro jeho bezpečné uložení však představují pro zdravotnické zařízení náročnou investici v řádu mil. Kč, která pro návratnost vyžaduje provést relativně velké množství vyšetření.

Vlastní vyšetření SSR PET oproti konvenčním zobrazovacím metodám přináší možnost zpřesněného hodnocení rozsahu nemoci a sledování jejího vývoje. Je však nutno mít na paměti, že se jedná o vizualizaci jednoho specifického znaku nádorových buněk z celé řady možných. Hyperakumulace nemusí znamenat nádor a chybějící akumulace neznamena nepřítomnost nádoru. Při správné indikaci a holistické interpretaci však přesnost vyšetření PET SSR pro dobře diferencované NET přesahuje možnosti konvenčních radiologických i scintigrafických metod. Ideální aplikace SSR PET je v rámci tzv. teranostického konceptu, tedy jako zobrazovacího biomarkeru komplementárního k léčbě pomocí stejné neaktivní molekuly ligandu SSR po značení terapeutickým radionuklidem (^{177}Lu , ^{90}Y , popř. ^{225}Ac). Tento význam bude snad po tuzemské registraci a stanovení úhrady příslušného preparátu (Lutathera, Advanced Accelerator Applications, Saint-Genis-Pouilly, Francie) narůstat i v ČR.

Vyšetření pomocí TOC má v ČR omezení indikační, která vychází ze Souhrnu údajů o přípravku (Summary of Product Characteristics – SPC) a omezení dané Opatřením obecné povahy Státního ústavu pro kontrolu léčiv, kte-

rým je stanovena úhrada. Je možné ho použít u dospělých pacientů s potvrzenými nebo suspektními dobře diferencovanými gastroentero-pankreatickými neuroendokrinními nádory (GEP-NET) k lokalizaci primárních nádorů a jejich metastáz. Existuje však již celkem značný objem literatury a zkušeností, které ukazují, že SSR PET lze s úspěchem užít i u jiných klinických jednotek. Zvýšená exprese SSR je prokazována i u NET s origem mimo gastrointestinální trakt nebo např. u meningeomů. Pozoruhodná je situace v USA, kde je obvykle nastavení zdravotní péče z ekonomických důvodů více restriktivní. Zde (vedle Kanady a Švýcarska) americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv schválil přípravek NETSPOT (Advanced Accelerator Applications, Saint-Genis-Pouilly, Francie) – kit pro přípravu TATE. V jeho ekvivalentu SPC je indikace pro zobrazování NET u dospělých, bez bližšího vymezení origa či typu diagnózy [5]. To je zřejmě důvod, proč se SSR PET objevuje i v amerických doporučeních National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pro diagnostiku NET mimo origo GEP [6].

Cílem tohoto článku je přehled literatury o možnostech SSR PET v zobrazování klinických jednotek mimo GEP-NET.

Plicní NET

NET plic a bronchů vycházejí z buněk difuzního neuroendokrinního systému. Biologické chování a prognóza závisí, stejně jako u GEP-NET, na histologickém profilu a stupni diferenciace – od relativně indolentního průběhu typického karcinoidu přes atypický karcinoid k více agresivním malobuněčným a velkobuněčným nádorům. Zobrazovací fenotyp však může být u všech jednotek obdobný a povahu nádoru konvenční modalitami přiblížit nemusí. Stejně tak může podhodnotit rozsah nádoru, což je pro volbu optimální léčby klíčová informace.

Neinvasivní preterapeutická charakterizace primárního nádoru je přínosná a má konsekvence v léčebném managementu. Různorodost histologického profilu plicních NET vede i k heterogenním nálezům na funkčním zobrazení. V několika studiích byl u plicních NET analyzován vztah akumulace SSR PET

oproti FDG, která je zavedeným standardem zobrazení běžných plicních malignit. Práce vesměs dokladují silnou akumulaci RF a velmi dobrou přesnost SSR PET přesahující 90 % u dobře diferencovaných nádorů (typický karcinoid), která nebývá doprovázena hypermetabolizmem na FDG PET [7–10]. Naopak s rostoucí dediferenciací nádoru dosahuje lepších diagnostických výsledků metabolické zobrazení pomocí FDG PET. Při neznámé vstupní histologii a s podezřením na neuroendokrinní původ nádorového ložiska se tedy jako vhodná strategie jeví použití obě RF sekvenčně v kombinaci, preferenčně vzhledem k vysoké specifitě pro vyloučení typického karcinoidu začít SSR PET [9,11].

Možnosti SSR PET při iniciačním stagingu plicních NET hodnotila recentní práce autorů Purandare et al [12]. V souboru 119 pacientů s převahou typického karcinoidu (82 %) vykázala PET s NOC pro detekci primárního ložiska senzitivitu 92 %. Vzdálené metastázy byly detekovány u 11,4 % pacientů, nejčastěji v játrech a skeletu. SSR PET byla při jejich lokalizaci přesnější než samotná CT část vyšetření, která identifikovala pouze 42 % nádorových ložisek. Léčebný plán byl na základě SSR PET změněn ve 12 % případů, což dokládá potenciální klinický význam metody. U devíti pacientů nebyla prokázána akumulace NOC v primárním nádoru. Pozoruhodná byla histologická analýza tří z nich, u nichž byla zjištěna onkocytární varianta karcinoidu s převahou eozinofilních buněk bohatých na mitochondrie a zvýšenou expresí GLUT-1 transportérů, tedy profilem zřejmě vysvětlujícím hypermetabolismus zjišťovaný na FDG PET.

Vyšetření pomocí SSR PET u plicních NET je také vhodnou alternativou pro zhodnocení možnosti podání peptid-receptor radionuklidové terapie (PRRT). Při selekci kandidátů této léčby je opět výhodné použít kombinaci s FDG PET [10]. PRRT je v současné době z pohledu indikačních a úhradových mechanismů v ČR rezervována pro progredující GEP-NET, kde byla přesvědčivě doložena její vysoká účinnost [13]. Stejně jako v diagnostice však platí, že nosný princip, tedy zvýšená exprese SSR, je pro dobře diferencované plicní NET shodný s GEP-

-NET a dostupná literární data ukazují jeho slibný potenciál i pro NET plicního origa. V práci australských autorů Lim et al byla v souboru 48 pacientů s plicními NET po čtyřech cyklech léčby s ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE prokázána odpověď u 33 % nemocných a medián celkového přežití byl 49 měsíců, což jsou hodnoty odpovídající zkušenostem publikovaným u GEP-NET [14].

I přes přínosy funkčního zobrazení zůstává nenahraditelné kvalitní provedení morfologické zobrazovací metody (kontrastního CT), které je dnes však již prakticky standardní součástí hybridního PET vyšetření. Nejlepších výsledků je dosaženo právě při jejich kombinaci. Ve studii autorů Prasad et al bylo u 27 pacientů s plicními NET detekováno na PET/CT s TOC a TATE celkem 186 metastatických lézí. Z nich bylo 28,5 % zachyceno pouze CT částí vyšetření a 17,2 % pouze na PET [15].

Z relevantních zahraničních doporučených postupů je SSR PET v managementu plicních NET doporučována v guidelines Evropské společnosti nukleární medicíny (EANM) z roku 2017 pro charakterizaci nekonkluzivních plicních ložisek a charakterizaci, staging a detekci recidivy NET bronchů a thymu [16]. Americká NCCN guidelines doporučují zvážit u plicních NET funkční vyšetření exprese SSR, preferenčně pomocí PET [6].

SSR PET se tedy v managementu plicních NET jeví jako účinný nástroj pro charakterizaci nádorových ložisek a zjištění přesného rozsahu nemoci, s významným dopadem na změnu terapeutického rozhodování, umožňující volit cílenou, personalizovanou léčbu. Její efektivita je vyšší než u konvenčních alternativ. Limitací jsou možné zdroje falešné positivity i negativity a nezanedbatelná je finanční náročnost tohoto vyšetření. Ta je však srovnatelná se scintigrafickými alternativami, se kterými též sdílí některá indikační omezení daná SPC jednotlivých přípravků.

Feochromocytomy a paragangliomy

Feochromocytomy a paragangliomy (pheochromocytomas and paragangliomas – PPGL) jsou heterogenní skupinou

nádorů buněk neurální lišty s širokým spektrem vlastností. Feochromocytom (FEO) vychází z chromafinních buněk dřeně nadledvin. Paragangliom (PG) pak z obdobných buněk mimo tkáň nadledviny. Obvykle se jedná o indolentní nádory s převažujícím benigním chováním. Jejich biologickou povahu a agresivitu velmi často podmiňuje somatická nebo zárodečná mutace v cca 20 v současnosti známých genech, které se dělí do tří hlavních clusterů (cluster pseudohypoxie, kinázové signální cesty a Wnt signální cesty). Konkrétní (jak zárodečné, tak i somatické) mutace lze identifikovat až u 60–80 % nádorů. Největší klinický význam mají mutace v genech pro podjednotky sukcinátdehydrogenázy (*SDHx*), které obvykle podmiňují agresivnější chování a vyšší metastatický potenciál (zejména *SDHB*). Z pohledu diagnostiky je podstatné, že mívají odlišný zobrazovací fenotyp. Další významné mutace jsou v genech *VHL* (syndrom von Hippel Lindau), *RET* (syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 2A a 2B) a *NF1* (syndrom Recklinghausenovy neurofibromatózy) aj. [17].

Charakteristickým projevem PPGL je zvýšená sekrece katecholaminů, která může být doprovázena klinickými symptomy, a to někdy až život ohrožujícími. I pro nádory laboratorně němé je pro terapeutický management velmi důležitá precizní lokalizace nádorů a staging.

PPGL mohou být mnohočetné, u 10–20 % nemocných vykazují metastatický potenciál a metastázy jsou také nalézány již při stanovení diagnózy u 10–15 % pacientů [18]. Funkční zobrazování může hrát u PPGL významnou roli. Obvykle se provádí v celotělovém rozsahu, umožňuje tedy detekci nádorových ložisek ve více lokalizacích. K dispozici jsou různá RF, která reflektují odlišné děje, jejich akumulace může pomoci s charakterizací ložisek i při neznámém výsledku molekulárně genetického vyšetření. Funkční zobrazování nezřídka detekuje více ložisek než konvenční zobrazování pomocí CT a MR, popř. lokalizuje jinak okultní primární nádor.

K zobrazování PPGL pomocí scintigrafie je tradičně používán falešný neurotransmitter ¹²³I-metajodobenzylguanidin (MIBG), který využívá transportního

systemu katecholaminů a akumuluje se v sekrečních vezikulech. Primárně se dnes využívá k indikaci, popř. k predikci efektu léčby ^{131}I -MIBG. Na PET lze použít ^{18}F -DOPA, což je značený prekurzor dopaminu, který se zapojuje do jeho syntetické dráhy. Užít lze i FDG, nicméně vzhledem ke zmiňované heterogenní biologické povaze PPGL je hypermetabolismus vyjádřen méně často, v závislosti na genetickém profilu nádorových buněk, spíše u nádorů s mutací *SDHB* genu [18].

PPGL mohou ve zvýšené míře exprimovat SSR, proto jsou vhodným cílem i pro SSR PET. V souborech netříděných dle genetického profilu PPGL vykazuje SSR PET vyšší přesnost než scintigrafie s MIBG a řadou autorů je doporučována jako preferovaná zobrazovací modalita první volby [19–23]. Lepších výsledků dosahuje i ve srovnání s ^{18}F -DOPA, popř. konvenčním zobrazováním, s výjimkou FEO, kdy se jako vhodnější RF jeví právě ^{18}F -DOPA [24–26]. Ve studii autorů Janssen et al byla porovnávána přesnost SSR PET s TATE oproti dalším RF a konvenčnímu zobrazení při lokalizaci ložisek sporadických metastatických PPGL. Při hodnocení na úrovni jednotlivých lézí vykazala SSR PET detekabilitu 97,6 % oproti 49,2 % u FDG, 74,8 % u ^{18}F -DOPA a 77,7 % u konvenčních zobrazení (CT, MR) [25].

Superioritu SSR PET oproti ostatním metodám u netříděných populací pacientů s PPGL dokládá i metaanalýza autorů Han et al. Při zhodnocení devíti jednotlivých prací a celkem 215 pacientů vykazala SSR PET detekabilitu 93 %, ^{18}F -DOPA 80 %, FDG 74 % a MIBG pouze 38 % [27].

U specifických skupin nemocných dosáhla SSR PET velmi dobré úspěšnosti u pacientů s metastatickými PPGL s *SDHB* mutací, kdy vykazala detekabilitu 98,6 % lézí, tedy nejvyšší přesnost z hodnocených metod [28]. Obdobně byla nejpřesnější metodou ve studii autorů Kong et al, kde její nálezy vedly ke změně terapeutického postupu u 40 % nemocných [29]. Ve studii autorů Simsek et al detekovala SSR PET nádorová ložiska u všech pěti pacientů s PG karotických tělísek [30]. Vysoké přesnosti překonávající ostatní metody dosahuje SSR

PET pro lokalizaci PPGL i v pediatrických populacích [31,32].

Výsledky, které poměrně konzistentně dokládají přínos SSR PET při lokalizaci PPGL, vedly k jejímu začlenění do souhrnného doporučení odborných společností z USA a Evropy. SSR PET je jako modality první volby doporučena pro staging PG v oblasti hlavy a krku, dále pro sympatické, vícečetné a metastatické sympatické PG, popř. PG s prokázanou mutací *SDHx*. Pro sporadické FEO a hereditární FEO (s výjimkou *SDHx* mutace) je jako RF první volby doporučena ^{18}F -DOPA (ta však v ČR není aktuálně registrována a rutinně je tedy prakticky nedostupná). V amerických NCCN guidelines je SSR PET preferovanou doporučovanou modalitou při podezření na multifokální nebo metastatické PPGL [6]. Opomenout nelze ani význam SSR PET pro indikaci a monitoraci efektu PRRT, která pro generalizované PPGL představuje efektivní léčebnou alternativu [33–35].

Medulární karcinom štítné žlázy

Medulární karcinom štítné žlázy (medullary thyroid cancer – MTC) představuje relativně vzácnou malignitu a mezi nádory štítné žlázy je zastoupený minoritně. Zodpovědný je však za 13,4 % úmrtí na nádor štítné žlázy a má vysokou míru rekurence (až 50 %) [36]. Problematiká je situace s léčebnými možnostmi zejména u rekurentního oligometastatického postižení. Pro účelnou indikaci lokální invazivní léčby, popř. nákladné systémové cílené terapie je opět zásadní spolehlivá informace o rozsahu onemocnění. Patří mezi NET, i u něj tedy lze prokazovat zvýšenou expresi SSR, a tedy by mohlo být smysluplné provádět vyšetření pomocí PET SSR.

Možnosti SSR PET v diagnostice MTC analyzovalo několik studií s relativně kontroverzními výsledky, data jsou směs z populací vyšetřovaných v rámci primárního stagingu i detekce zdroje biochemického relapsu. Při srovnání diagnostické přesnosti s FDG, scintografií s kyselinou dimerkaptantarovou značenou $^{99\text{m}}\text{Tc}$, s MIBG, popř. scintografií SSR vykazovala SSR PET přesnost vyšší [37–39] nebo srovnatelnou [40]. Přinesla detekci většího počtu lézí u 37 % a změnila léčebný postup u 34 % nemocných

s MTC při porovnání s konvenčním zobrazením [41]. Metaanalýza autorů Treglia et al z roku 2017 však pro SSR PET v lokalizaci MTC ukázala na úrovni pacienta celkovou detekabilitu jen 63,5 %, a byla pro tuto indikaci zhodnocena jako suboptimální volba [42]. V přímém srovnání na shodném vzorku nemocných vykazala oproti SSR PET a FDG nejvyšší přesnost pro detekci lézí rekurentního MTC PET s ^{18}F -DOPA [43]. Stejný závěr přinesla i metaanalýza autorů Lee et al [44].

Pro lokalizační diagnostiku MTC, zejména v situaci biochemického relapsu s arbitrárním prahem koncentrace kalcitoninu 150 pg/ml, je tedy preferovanou zobrazovací modalitou PET s ^{18}F -DOPA, která vykazuje detekabilitu cca 60–70 % [45] a je v této indikaci součástí doporučení EANM [46]. V rámci předoperačního stagingu se rutinně PET nedoporučuje. Dle doporučení Evropské společnosti klinické onkologie by se měla ^{18}F -DOPA PET provést pouze u vysokých hladin kalcitoninu (> 500 pg/ml) ke zpřesnění detekce vzdálených metastáz [47]. SSR PET se pro nedostatečnou citlivost v managementu MTC standardně nedoporučuje, vyjma situací, kdy je zvažováno podání PRRT u generalizované nemoci [46,47].

Syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie

Syndromy mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN) jsou geneticky podmíněné stavy spojené s výskytem NET, popř. benigní hyperplazie žláz několika orgánových lokalit. MEN 1 zahrnuje adenom hypofýzy, GEP-NET (nejčastěji pankreatický) a primární hyperparatyreózu (PHPT), obvykle na podkladě hyperplazie příštítných tělísek. PHPT se vyskytuje i v rámci syndromu MEN 2A, spolu s MTC a FEO. MEN 2B pak zahrnuje MTC, FEO, neurofibromatózu a marfanoidní habitus. MEN 1 může být také doprovázen výskytem NET bronchů, nadledvin či thymu [48,49].

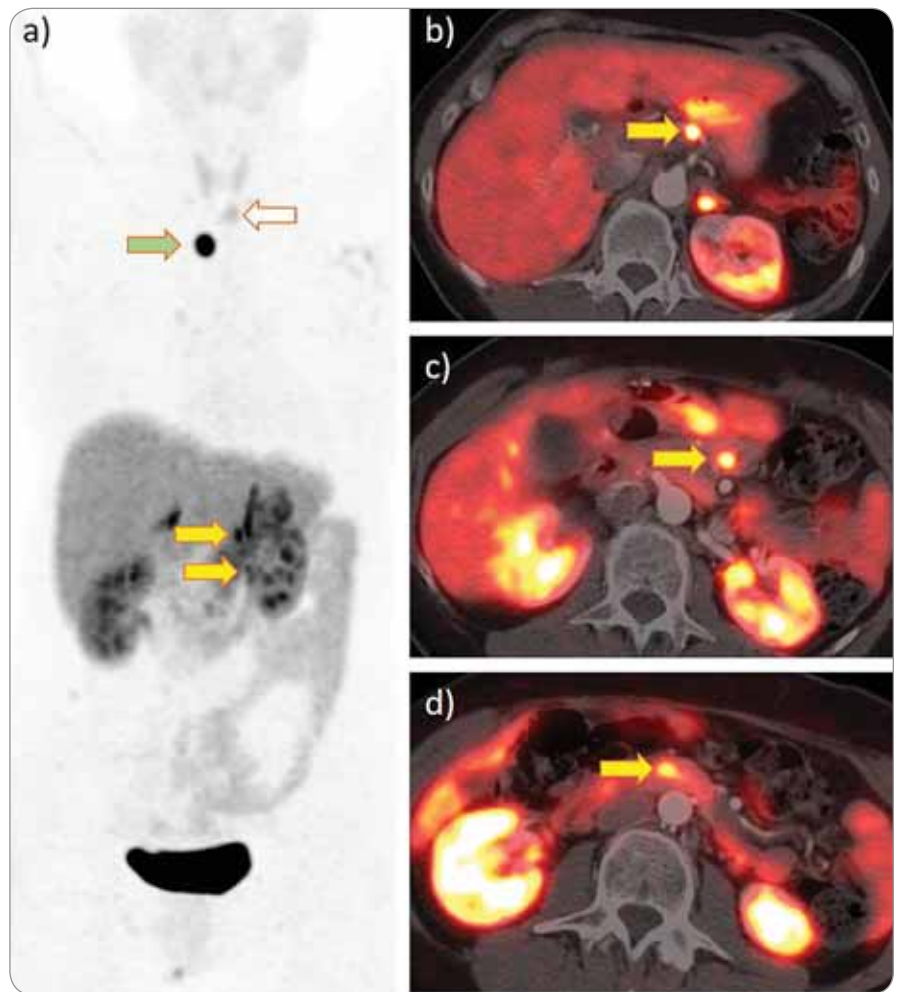
Mnohočetný výskyt nádorů s různým biologickým profilem, které spojuje společný původ a byla u nich popsána tendence ke zvýšené expresi SSR, vede k otázce, jakou roli může při managementu MEN hrát SSR PET. Objem dostupné literatury na toto téma je však

s ohledem na nízkou prevalenci MEN relativně malý, založený na nepříliš početných souborech nemocných, nezdědka smíšených, se zastoupením různých typů MEN.

Starší práce hodnotící přínos SSR PET převážně u MEN 1 ukazují její velmi dobrou přesnost (senzitivitu přesahující 90 %) [50,51] a dopad na změnu klinického postupu až ve 47,6 % případů [50]. NOC byla užitečnou metodou při srovnání s kontrastním CT u 34 pacientů s MEN 1. Byla citlivější pro detekci metastáz NET (senzitivita 85 %) a gastrinomů (senzitivita 90 %). Horších výsledků dosáhla v detekci inzulinomu a jako zcela nevhodná se jeví pro lokalizaci zdroje PHPT (senzitivita pouze 24,6 % oproti 82,6 % u kontrastního CT). Preferována by měla být společná interpretace obou metod, tedy SSR PET a kontrastního CT [52]. V malém kazuistickém souboru tří pacientů s MEN 2A detekovala SSR PET správně všechny léze [53].

Vzhledem ke genetickému podkladu MEN je u pacientů nutné setrvalé sledování nemocných ve snaze včas odhalit nová ložiska choroby s možností cíleného chirurgického řešení. Při prospektivním srovnání efektivity SSR PET v rámci pravidelného screeningu 33 pacientů s MEN 1 s komplexním vyšetřovacím programem zahrnujícím MR hypofýzy a břicha, CT hrudníku, endoskopii horní části trávicího traktu, endosonografii nadbříšku a stanovení řady laboratorních parametrů provázejících syndromy z hypersekrece vykazala SSR PET výrazně nižší účinnost než zmíněný sdružený vyšetřovací program. SSR PET zachytila pouze 55 ze 145 celkem detekovaných NET s celkovou senzitivitou jen 37 %. Detekovala více metastatických lézí u devíti pacientů, vliv na změnu terapeutického postupu však měla pouze u jednoho pacienta. Autoři SSR PET pro rutinní screening u nemocných s MEN doporučují pouze pro detekci výskytu NET mimo obvyklé orgány (fyziologická akumulace RF může maskovat nádory v oblasti hypofýzy, pankreatu a nadledvin) a v případě metastatického onemocnění [49].

Celkově je tedy užití SSR PET u MEN třeba zvažovat individuálně. I když nádorové jednotky vyskytující se v rámci MEN



Obr. 1. PET/CT s ^{68}Ga -DOTA-TOC u pacientky se syndromem MEN 1, vyšetřované v rámci kontroly průběhu.

a) Maximum intensity projection: dvě ložiska hyperakumulující ložiska při žaludku (žluté šipky), později ověřeny endoskopicky a endosonograficky jako NET. Další ložiska v době psaní textu neverifikována – v mediastinu suspektní paragangliom či metastáza (zelená šipka) a pod levým lalokem štítné žlázy suspektní adenom či hyperplazie příštítného tělíčka (bílá šipka); b); c) fúze PET/CT: v detailu výše zmíněná hyperakumulující ložiska bez CT korelátu při žaludku (šipky); d) méně výrazné ložisko v oblasti přechodu hlavy a těla pankreatu (cytologicky NET).

^{68}Ga -DOTA-TOC – DOTA-(Tyr3)-oktrotid značený ^{68}Ga , MEN 1 – syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 1, NET – neuroendokrinní tumor

vykazují určité společné vlastnosti, existuje mezi nimi jistá heterogenita a míru exprese SSR je nutno vnímat pouze jako jednu z několika možných charakteristik. Na základě dostupných dat SSR PET zřejmě není přesnější než komplexní konvenční vyšetřovací program, vykazuje totiž horší výsledky zejména při lokalizaci nádorů v místech fyziologické akumulace RF a u malých rozměrů nádorových lézí [49]. Příklad přínosného ná-

lezu u pacienta s MEN 1 je na obr. 1; ilustruje schopnost metody zachytit řadu ložiskových změn různých lokalit v rámci jednoho vyšetření.

Detekce zdroje ektopického Cushingova syndromu

Cushingův syndrom (CS) je charakterizován klinickými důsledky patologicky zvýšené sekrece a koncentrace kortizolu. Pokud je vyloučen exogenní zdroj,

pak se CS dělí na ACTH-dependentní a ACTH-independentní. ACTH-dependentní CS způsobený nadprodukcí ACTH představuje většinu případů endogenního CS (cca 80 %). Může být centrální při ACTH secernujícím adenomu hypofýzy (Cushingova choroba, 80 % případů), popř. se může jednat o ektopickou nadprodukcí ACTH (či vzácně CRH) v nádoru mimo hypofýzu (15 %). U zhruba 5 % případů není zdroj sekrece ACTH nalezen. Zbývajících 20 % případů endogenního CS tvoří ACTH-independentní formy při adenomech či karcinomech nadledvin a dalších vzácnějších klinických jednotkách [54].

Diagnóza CS a jeho závislost na ACTH je stanovena na základě laboratorních testů. Provádí se měření koncentrace nočního kortizolu v séru, jeho 24hodinové vylučování močí a/nebo noční koncentrace ve slinách. Dále se stanovuje koncentrace kortizolu po nízké dávce dexametazonu (dexametazonový supresní test s nízkou dávkou dexametazonu a koncentrace ACTH. K diferenciální diagnostice ACTH-dependentních forem se používá dexametazonový supresní test s vysokou dávkou dexametazonu, kortikoliberinový (CRH) test a nejpřesnější je provedení bilaterální katetrizace petrózních splavů s odběry krve na stanovení koncentrací ACTH [54,55].

Zobrazovací diagnostika pak má roli v identifikaci zdroje hormonální nadprodukce a zhodnocení možností chirurgického řešení. Základem diagnostického procesu u ACTH-dependentního CS je technicky kvalitně provedená MR mozku k vyloučení adenomu hypofýzy a celotělové CT k průkazu ložisek možné ektopické (paraneoplastické) nadprodukce ACTH. Detailně musí být zkušeným radiologem zhodnocena především oblast hrudníku, protože většina (20–40 %) ektopických CS je způsobena NET vycházejícími z bronchů. Horší prognózu oproti dobře diferencovaným NET má malobuněčný plicní karcinom. Mezi další možná origa patří thymus, MTC, pankreas, PPGL a vzácně prakticky jakýkoliv orgán. Méně často se může jednat i o NET s hypersekrecí CRH [55].

SSR PET vykazuje pozitivitu u řady zmíněných jednotek, jak bylo popsáno v sekcích výše. Může při lokalizaci zdroje

nadprodukce ACTH sloužit jako komplementární zobrazovací metoda, přispět k určení origa v případě nekonkluzivních nálezů konvenčního zobrazování, popř. pomoci s charakterizací ložiskových změn. Senzitivita konvenčního zobrazení se pohybuje mezi 52–66 % [56]. K dispozici je relativně malé množství literatury analyzující efektivitu SSR PET v lokalizaci zdroje ektopického CS, převážně se jedná o kazuistická sdělení a práce s malými patientskými kolektivy. Retrospektivní studie autorů Wannachalee et al provedená na souboru 28 pacientů s ektopickým CS (17 primární diagnóza, 11 kontrolní vyšetření) hodnotila výsledky TATE. Metoda identifikovala primární nádor u 65 % pacientů v rámci primární diagnostiky a vedla ke změně léčebného postupu u 64 % pacientů při kontrolním vyšetření [56].

Agregace a systematické zhodnocení dat je tedy problematické. Přehledová práce autorů Varlamov et al z roku 2019 hodnotila celkem 33 publikací o SSR PET u ektopického CS. Celková senzitivita byla u histologicky ověřených případů 76,1 % [57].

Recentní relevantní práce autorů Bellissant et al [58] analyzovala přínos TOC u 13 nemocných vyšetřených v rámci lokalizace neznámého zdroje ektopického CS. SSR PET nalezla primární nádor se senzitivitou 50 % a dopadem na změnu léčebného postupu ve 23 % případů. Konvenční zobrazování vykázalo horší výsledek, u 9 ze 13 případů nádor nedetekovalo. Falešnou negativitu části vyšetření s TOC autoři vysvětlují také možnou down regulací SSR třídy 2 vlivem protrahované hyperkortizolemie [59]. Lepších výsledků v této studii SSR PET dosáhla u vyšetření perzistujícího či rekurentního CS, kdy u sedmi pacientů na úrovni lézí vykázala senzitivitu 90 % a dopad na léčebný postup měla u 57 % případů [58].

Na základě omezeného množství literární evidence lze shrnout, že SSR PET může být při lokalizaci zdroje ektopického CS užitečnou komplementární metodou schopnou identifikovat ACTH produkující NET ve významném množství případů, vč. situací selhání konvenčního zobrazování. Přínos může mít při sledování onemocnění a zejména detekci rekurence.

Meningeom

Meningeom (MNG) je většinou benigní nádor (až 95 % případů) vycházející z buněk arachnoidey, který prorůstá duru mater. Klinicky závažný může být vedle vzácnější maligní diferenciace také při výraznějším růstu a kompresi přilehlých mozkových struktur. Dle doporučení NCCN je u asymptomatických meningeomů do 3 cm doporučována observace, u symptomatických je na místě neurochirurgická resekce nebo radioterapie (radiochirurgie, stereotaktická RT, event. frakcionovaná radioterapie). Výběr léčebné modalit (chirurgie, RT či jejich kombinace) závisí na uložení nádoru, věku, komorbiditách a preferenci pacienta [60]. Standardem pro konturaci cílového objemu a rizikových struktur v okolí je při plánování RT MRI. PET může svojí přidanou informací zlepšit jak definici cílového objemu, tak rozlišení postterapeutických změn v mozkové tkáni od rezidua či relapsu.

MNG patří mezi nádory s vysokou expresí SSR, pro jejich diagnostiku tedy lze užít SSR PET [61]. Ve studii autorů Rachinger et al byla při histopatologické korelaci exprese SSR třídy 2 prokázána u 106 ze 115 vzorků odebraných pacientům s primomanifestací či rekurencí MNG. Míra akumulace TATE v lézích pozitivně korelovala s mírou exprese SSR 2 a nebyla závislá na grade nádoru. SSR PET vykázala pro detekci MNG vyšší senzitivitu než MR (90 vs. 79 %), se srovnatelnou specificitou [62]. Vyšší přesnost SSR PET oproti MR doložila i práce autorů Afshar-Oromieh et al na skupině 134 pacientů s celkem 190 MNG detekovaných pomocí TATE, ze kterých jich MR 19 neprokázala. Pro MR a CT je problematická detekce MNG menších rozměrů lokalizovaných v oblasti falxu, lebeční baze či v terénu artefaktů a kalcifikací [63]. SSR PET vykázala pro diagnózu transoseálních MNG vyšší senzitivitu (98,5 vs. 53,7 %) a srovnatelnou specificitu (86,7 vs. 93,3 %) jako MR na souboru 82 pacientů s MNG [64].

V plánování RT může SSR PET dodat klinicky významnou přidanou hodnotu – pokud byla použita k definici cílových objemů protonové terapie, vedla k lepšímu ohraničení rekurencí, zmenšení

objemů u velkých MNG s propagací do měkkých tkání a zvětšení objemů v případech infiltrace kostních struktur [65,66]. Větší význam může mít u plánování fotonové RT, kdy u MNG lebeční baze vede plánování podle SSR PET k redukci dávky na mozkový kmen, popř. chiasma [67]. SSR PET měnila plánovaný objem u 73 % případů ve studii autorů Milker-Zabel et al [68]. SSR PET/MR byla subjektivně preferovanou modalitou při plánování RT MNG u radioterapeutů ve studii autorů Acker et al [69].

Vyšší fyzikální rozlišení a obrazová kvalita PET v kontextu přesného zobrazování pro potřeby plánování RT jsou důvodem pro její jasnou preferenci oproti alternativám konvenční scintigrafie [70]. Limitací pro SSR PET je lokalizace MNG v blízkosti sella turcica – hypofýza patří mezi orgány s fyziologicky výrazně zvýšenou akumulací RF. I jiné patologické procesy v CNS mohou vykazovat zvýšenou expresi SSR (např. estezineuroblastom, gliomy, fibrózní dysplazie, Pagetova choroba aj.), bývají však nižší intenzity a mívají odlišnou morfologii [71].

MNG, zejména grade II a III, mají tendenci recidivovat i při technicky dobře provedené primární léčbě, v závislosti na histologickém profilu až ve 30 % případů (u rizikových MNG až ve 70 %) [72]. SSR PET je také možno použít k detekci recidivy či postterapeutického rezidua MNG [66]. V práci autorů Ueberschaer et al provedené na kolektivu 37 pacientů s 52 MNG grade I dle WHO, po chirurgické resekci, detekovala SSR PET reziduální tkáň MNG u 15 z 37 nemocných. MR byla u poloviny těchto případů negativní [73].

Nedostatečná jsou v současné době data, která by podporovala užití SSR PET k neinvazivnímu gradingu MNG. V této indikaci je k dispozici více zkušeností s FDG, výsledky jsou však heterogenní. FDG je také pro zobrazování ložiskových lézí CNS suboptimální RF vzhledem k vysoké fyziologické aktivitě mozkové tkáně, která vytváří intenzivní aktivitu pozadí a zhoršuje tak kontrast a detekovatelnost ložisek [74]. Alternativou by mohlo být použití ¹¹C-methioninu [71].

Léčebnou možností pro určité typy MNG by se v budoucnu mohla stát

také PRRT. V metaanalýze autorů Mirian et al byla seskupena data 111 pacientů s refrakterním MNG, kteří byli pomocí PRRT léčeni. Kontroly nemoci bylo dosaženo v 63 % případů. Přežití bez progresu v 6 měsících od léčby bylo velmi úspěšné u MNG grade I – 94 %. Celkové přežití v 1 roce po léčbě bylo u MNG grade I 88 %, grade II 71 % a grade III 52 %. Léčba nepůsobila závažné komplikace, nejčastější byla mírná přechodná hematotoxicita [75]. Jak již bylo zmíněno výše, SSR PET představuje pro PRRT zásadní zobrazovací modalitu.

SSR PET je vzhledem k dostatečnému objemu literatury a klinických zkušeností považována v diagnostice MNG za přínosnou metodu, doporučovanou pro charakterizaci lézí jako MNG, zpřesnění delineaace cílových objemů RT, detekci rekurence a odlišení pooperačních změn v souhrnném doporučení pracovní skupiny Response Assessment in Neuro-Oncology a Evropské asociace neuroonkologie [71]. Výhodné je využití PET/MR, nicméně vzhledem k tomu, že struktury lebky nejsou při zobrazování ve fixaci zatíženy spontánními pohybovými artefakty, lze pomocí dnešního softwaru dosáhnout přesné fúze PET a MR i v off-line režimu.

Závěr

SSR PET je dobře etablovanou funkční zobrazovací modalitou v diagnostice GEP-NET. Má však velké potenciální uplatnění i u dalších klinických jednotek. Zpřesňuje diagnostiku zejména NET plicního origa, meningeomů, feochromocytomu a paragangliomu, může mít významný dopad na léčbu a klinický postup. Přínosnou metodou může být u syndromů MEN a pro lokalizaci zdroje ektopického Cushingova syndromu. Rutinnímu uplatnění SSR PET u zmíněných jednotek v klinické praxi v ČR však v současnosti brání nastavení indikačního omezení SPC dostupných radiofarmak a úhradových mechanismů.

Poděkování

Za kritickou revizi textu děkují prof. MUDr. Michalu Krškovi, CSc., (ektopický Cushingův syndrom), prof. MUDr. Tomáši Zelinkovi, CSc., (feochromocytomy a paragangliomy) a MUDr. Tereze Kohlové (meningeom).

Literatura

1. Pauwels E, Cleeren F, Bormans G et al. Somatostatin receptor PET ligands - the next generation for clinical practice. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 8(5): 311–331.
2. Sharma P, Singh H, Bal C et al. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with (68)Gallium-labeled somatostatin analogues: an overview and single institutional experience from India. *Indian J Nucl Med* 2014; 29(1): 2–12. doi: 10.4103/0972-3919.125760.
3. Schreier NF, Brenner W, Nougami M et al. Cost comparison of ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(1): 72–82. doi: 10.1007/s00259-011-1935-5.
4. Segard T, Morandau LM, Geelhoed EA et al. ⁶⁸Ga-somatostatin analogue PET-CT: analysis of costs and benefits in a public hospital setting. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018; 62(1): 57–63.
5. NETSPOT Prescribing Information. [online]. Available from: <https://s3-adacap-product.s3.eu-west-1.amazonaws.com/wp-content/uploads/2020/10/28081705/nda208547-pi-20201020-clean.pdf>.
6. NCCN Guidelines Version 2.2020 Neuroendocrine and Adrenal Tumors. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448>.
7. Kayani I, Conry BG, Groves AM et al. A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50(12): 1927–1932. doi: 10.2967/jnumed.109.066639.
8. Lococo F, Rapicetta C, Mengoli MC et al. Diagnostic performances of ⁶⁸Ga-DOTATOC versus ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pulmonary carcinoid tumours and interrelationship with histological features. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28(6): 957–960. doi: 10.1093/icvts/ivz009.
9. Venkitaraman B, Karunanithi S, Kumar A et al. Role of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in initial evaluation of patients with suspected bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(5): 856–864. doi: 10.1007/s00259-013-2659-5.
10. Zidan L, Iravani A, Kong G et al. Theranostic implications of molecular imaging phenotype of well-differentiated pulmonary carcinoid based on ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48(1): 204–216. doi: 10.1007/s00259-020-04915-7.
11. Treglia G, Giovannella L, Lococo F. Evolving role of PET/CT with different tracers in the evaluation of pulmonary neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(5): 853–855. doi: 10.1007/s00259-014-2695-9.
12. Purandare NC, Puranik A, Agrawal A et al. Does ⁶⁸Ga-DOTA-NOC-PET/CT impact staging and therapeutic decision making in pulmonary carcinoid tumors? *Nucl Med Commun* 2020; 41(10): 1040–1046. doi: 10.1097/MNM.0000000000001248.
13. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017; 376(2): 125–135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
14. Lim LE, Chan DL, Thomas D et al. Australian experience of peptide receptor radionuclide therapy in lung neuroendocrine tumours. *Oncotarget* 2020; 11(27): 2636–2646. doi: 10.18632/oncotarget.27659.
15. Prasad V, Steffen IG, Pavel M et al. Somatostatin receptor PET/CT in restaging of typical and atypical lung carcinoids. *EJNMMI Res* 2015; 5(1): 53–64. doi: 10.1186/s13550-015-0130-2.
16. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(9): 1588–1601. doi: 10.1007/s00259-017-3728-y.

17. Taieb D, Jha A, Treglia G et al. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocr Relat Cancer* 2019; 26(11): R627–R652. doi: 10.1530/ERC-19-0165.
18. Taieb D, Hicks RJ, Hindie E et al. European association of nuclear medicine practice guideline/society of nuclear medicine and molecular imaging procedure standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(10): 2112–2137. doi: 10.1007/s00259-019-04398-1.
19. Naswa N, Sharma P, Nazar AH et al. Prospective evaluation of 68Ga-DOTA-NOC PET-CT in pheochromocytoma and paraganglioma: preliminary results from a single centre study. *Eur Radiol* 2012; 22(3): 710–719. doi: 10.1007/s00330-011-2289-x.
20. Maurice JB, Troke R, Win Z et al. A comparison of the performance of 68Ga-DOTATATE PET/CT and 123I-MIBG SPECT in the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(8): 1266–1270. doi: 10.1007/s00259-012-2119-7.
21. Sharma P, Dhull VS, Arora S et al. Diagnostic accuracy of (68)Ga-DOTANOC PET/CT imaging in pheochromocytoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(3): 494–504. doi: 10.1007/s00259-013-2598-1.
22. Shahrokh P, Emami-Ardekani A, Harsini S et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT compared with 131I-MIBG SPECT/CT in the evaluation of neural crest tumors. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2020; 8(1): 8–17. doi: 10.22038/ao-jnmb.2019.41343.1280.
23. Singh D, Shukla J, Walia R et al. Role of [68Ga]DOTANOC PET/computed tomography and [131I]MIBG scintigraphy in the management of patients with pheochromocytoma and paraganglioma: a prospective study. *Nucl Med Commun* 2020; 41(10): 1047–1059. doi: 10.1097/MNM.0000000000001251.
24. Archier A, Varoquaux A, Garrigue P et al. Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(7): 1248–1257. doi: 10.1007/s00259-015-3268-2.
25. Janssen I, Chen CC, Millo CM et al. PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(10): 1784–1791. doi: 10.1007/s00259-016-3357-x.
26. Kroiss AS, Uprimny C, Shulkin BL et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT in the localization of head and neck paraganglioma compared with 18F-DOPA PET/CT and 123I-MIBG SPECT/CT. *Nucl Med Biol* 2019; 71: 47–53. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2019.04.003.
27. Han S, Suh CH, Woo S et al. Performance of 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor-targeting peptide PET in detection of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med* 2019; 60(3): 369–376. doi: 10.2967/jnumed.118.211706.
28. Janssen I, Blanchet EM, Adams K et al. Superiority of [68Ga]-DOTATATE PET/CT to other functional imaging modalities in the localization of SDHB-associated metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2015; 21(17): 3888–3895. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2751.
29. Kong G, Schenberg T, Yates CJ et al. The Role of 68Ga-DOTA-octreotate PET/CT in follow-up of SDH-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(11): 5091–5099. doi: 10.1210/clinem.2019-00018.
30. Simsek DH, Sanli Y, Kuyumcu S et al. 68Ga-DOTATATE PET-CT imaging in carotid body paragangliomas. *Ann Nucl Med* 2018; 32(4): 297–301.
31. Jha A, Ling A, Millo C et al. Superiority of 68Ga-DOTATATE over 18F-FDG and anatomic imaging in the detection of succinate dehydrogenase mutation (SDHx)-related pheochromocytoma and paraganglioma in the pediatric population. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(5): 787–797. doi: 10.1007/s00259-017-3896-9.
32. Jaiswal SK, Sarathi V, Malhotra G et al. The utility of 68Ga-DOTATATE PET/CT in localizing primary/metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents - a single-center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 34(1): 109–119. doi: 10.1515/jpem-2020-0354.
33. Jaiswal SK, Sarathi V, Memon SS et al. 177Lu-DOTATATE therapy in metastatic/inoperable pheochromocytoma-paraganglioma. *Endocr Connect* 2020; 9(9): 864–873. doi: 10.1530/EC-20-0292.
34. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS et al. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy for functional metastatic paraganglioma and pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(9): 3278–3287. doi: 10.1210/clinem.2017-00816.
35. Fassnacht M, Assie G, Baudin E et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(11): 1476–1490. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099.
36. Skoura E. Depicting medullary thyroid cancer recurrence: the past and the future of nuclear medicine imaging. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11(4): e8156. doi: 10.5812/ijem.8156.
37. Ozkan ZG, Kuyumcu S, Uzum AK et al. Comparison of 68Ga-DOTATATE PET-CT, 18F-FDG PET-CT and 99mTc-(V)DMSA scintigraphy in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 2015; 36(3): 242–250. doi: 10.1097/MNM.0000000000000240.
38. Yamaga LY, Cunha ML, Campos Neto GC et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in recurrent medullary thyroid carcinoma: a lesion-by-lesion comparison with 111In-octreotide SPECT/CT and conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(10): 1695–1701. doi: 10.1007/s00259-017-3701-9.
39. Sahin E, Elboga U. The role of tumour biomarkers in choosing the appropriate positron emission tomography imaging in follow-up of medullary thyroid cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2020; 64(6): 756–761. doi: 10.1111/1754-9485.13081.
40. Souteiro P, Gouveia P, Ferreira G et al. 68Ga-DOTANOC and 18F-FDG PET/CT in metastatic medullary thyroid carcinoma: novel correlations with tumoral biomarkers. *Endocrine* 2019; 64(2): 322–329. doi: 10.1007/s12020-019-01846-8.
41. Tuncel M, Kilickap S, Suslu N. Clinical impact of 68Ga-DOTATATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 2020; 34(9): 663–674. doi: 10.1007/s12149-020-01494-3.
42. Treglia G, Tamburello A, Giovannella L. Detection rate of somatostatin receptor PET in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. *Hormones (Athens)* 2017; 16(4): 362–372. doi: 10.14310/horm.2002.1756.
43. Treglia G, Castaldi P, Villani MF et al. Comparison of different positron emission tomography tracers in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: our experience and a review of the literature. *Recent Results Cancer Res* 2013; 194: 385–393. doi: 10.1007/978-3-642-27994-2_21.
44. Lee SW, Shim SR, Jeong SY et al. Comparison of 5 different PET radiopharmaceuticals for the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma: a network meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2020; 45(5): 341–348. doi: 10.1097/RLU.0000000000002940.
45. Taieb D, Castinetti F. PET imaging in medullary thyroid carcinoma: time for reappraisal? *Thyroid* 2020; 31(2): 151–155. doi: 10.1089/thy.2020.0674.
46. Giovannella L, Treglia G, Iakovou I et al. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47(1): 61–77. doi: 10.1007/s00259-019-04458-6.
47. Filetti S, Durante C, Hartl D et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1856–1883. doi: 10.1093/annonc/mds230.
48. July M, Santhanam P, Giovannella L et al. Role of positron emission tomography imaging in multiple endocrine neoplasia syndromes. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018; 38(1): 4–9. doi: 10.1111/cpf.12391.
49. Albers MB, Librizzi D, Lopez CL et al. Limited value of Ga-68-DOTATOC-PET-CT in routine screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 2017; 41(6): 1521–1527. doi: 10.1007/s00268-017-3907-9.
50. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med* 2012; 26(9): 738–743. doi: 10.1007/s12149-012-0634-z.
51. Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S et al. Accuracy of 68Ga DOTANOC PET/CT imaging in patients with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Clin Nucl Med* 2015; 40(7): 351–356. doi: 10.1097/RLU.0000000000000775.
52. Patil VA, Goroshi MR, Shah H et al. Comparison of 68Ga-DOTA-Nal3-Octreotide/tyr3-octreotate positron emission tomography/computed tomography and contrast-enhanced computed tomography in localization of tumors in multiple endocrine neoplasia 1 syndrome. *World J Nucl Med* 2020; 19(2): 99–105. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_24_19.
53. Tuzcu SA, Pekkolay Z. Multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome (MEN2A) and usefulness of 68Ga-DOTATATE PET/CT in this syndrome. *Ann Ital Chir* 2019; 90: 497–503.
54. Debono M, Newell-Price JD. Cushing's syndrome: where and how to find it. *Front Horm Res* 2016; 46: 15–27. doi: 10.1159/000443861.
55. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol* 2020; 182(4): 29–58. doi: 10.1530/EJE-19-0877.
56. Wannachalee T, Turcu AF, Bancos I et al. The clinical impact of [68Ga]-DOTATATE PET/CT for the diagnosis and management of ectopic adrenocorticotropic hormone-secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91(2): 288–294. doi: 10.1111/cen.14008.
57. Varlamov E, Hinojosa-Amaya JM, Stack M et al. Diagnostic utility of Gallium-68-somatostatin receptor PET/CT in ectopic ACTH-secreting tumors: a systematic literature review and single-center clinical experience. *Pituitary* 2019; 22(5): 445–455. doi: 10.1007/s11102-019-00972-w.
58. Belissant Benesty O, Nataf V, Ohnona J et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT in detecting neuroendocrine tumours responsible for initial or recurrent paraneoplastic Cushing's syndrome. *Endocrine* 2020; 67(3): 708–717. doi: 10.1007/s12020-019-02098-2.
59. de Bruin C, Feelders RA, Waaijers AM et al. Differential regulation of human dopamine D2 and somatostatin receptor subtype expression by glucocorticoids in vitro. *J Mol Endocrinol* 2009; 42(1): 47–56. doi: 10.1677/JME-08-0110.
60. NCCN Guidelines Version 3.2020 Central Nervous System Cancers [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns_blocks.pdf.
61. Bashir A, Vestergaard MB, Binderup T et al. Pharmacokinetic analysis of [68Ga]Ga-DOTA-TOC PET in meningiomas for assessment of in vivo somatostatin receptor subtype 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47(11): 2577–2588. doi: 10.1007/s00259-020-04759-1.
62. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA et al. Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discrim-

- inates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med* 2015; 56(3): 347–353. doi: 10.2967/jnumed.114.149120.
63. Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of 68Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(9): 1409–1415. doi: 10.1007/s00259-012-2155-3.
64. Kunz WG, Jungblut LM, Kazmierczak PM et al. Improved detection of transosseous meningiomas using 68Ga-DOTATATE PET/CT compared with contrast-enhanced MRI. *J Nucl Med* 2017; 58(10): 1580–1587. doi: 10.2967/jnumed.117.191932.
65. Combs SE, Welzel T, Habermehl D et al. Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and 68Ga-DOTATOC-PET. *Acta Oncol* 2013; 52(3): 514–520. doi: 10.3109/0284186X.2013.762996.
66. Zollner B, Ganswindt U, Maihofer C et al. Recurrence pattern analysis after [68Ga]-DOTATATE-PET/CT-planned radiotherapy of high-grade meningiomas. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 110. doi: 10.1186/s13014-018-1056-4.
67. Stade F, Dittmar JO, Jakel O et al. Influence of 68Ga-DOTATOC on sparing of normal tissue for radiation therapy of skull base meningioma: differential impact of photon and proton radiotherapy. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 58. doi: 10.1186/s13014-018-1008-z.
68. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Henze M et al. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 222–227. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.006.
69. Acker G, Kluge A, Lukas M et al. Impact of 68Ga-DOTATOC PET/MRI on robotic radiosurgery treatment planning in meningioma patients: first experiences in a single institution. *Neurosurg Focus* 2019; 46(6): E9. doi: 10.3171/2019.3.FOCUS1925.
70. Ivanidze J, Roytman M, Lin E et al. Gallium-68 DOTATATE PET in the evaluation of intracranial meningiomas. *J Neuroimaging* 2019; 29(5): 650–656. doi: 10.1111/jon.12632.
71. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M et al. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol* 2017; 19(12): 1576–1587. doi: 10.1093/neuonc/nox112.
72. Pelak MJ, d'Amico A. The prognostic value of pretreatment gallium-68 DOTATATE Positron emission tomography/computed tomography in irradiated non-benign meningioma. *Indian J Nucl Med* 2019; 34(4): 278–283. doi: 10.4103/ijnm.IJNM_98_19.
73. Ueberschaer M, Vettermann FJ, Forbrig R et al. Simpson grade revisited – intraoperative estimation of the extent of resection in meningiomas versus postoperative somatostatin receptor positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2020; 88(1): 140–146. doi: 10.1093/neuros/nyaa333.
74. Slot KM, Verbaan D, Buis DR et al. Prediction of meningioma WHO grade using PET findings: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimaging* 2020; 31(1): 6–19. doi: 10.1111/jon.12795.
75. Mirian C, Duun-Henriksen AK, Maier AD et al. Somatostatin receptor-targeted radiopeptide therapy in treatment-refractory meningioma: an individual patient data meta-analysis. *J Nucl Med* 2021; 62(4): 507–513. doi: 10.2967/jnumed.120.249607.

Use of cellular exosomes as a new carrier in breast cancer gene therapy

Využití buněčných exozomů jako nového nosiče v genové terapii karcinomu prsu

Maleki N.^{1,2}, MirHakimi S.³, Babashah S.^{4*}, Sayadi A.^{2*}, Parnian G.⁵, HadiZadeh M.¹

¹ Cancer Research Center – Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Gynecology and Reproductive Biology Department, Kowsar Poly-clinic, Tehran, Iran

³ Department of Biotechnology, Faculty of Faculty of New Sciences and New Technologies, Islamic Azad University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

⁵ Appletree Medical Group, 275 Dundas W (Grange), Toronto, Ontario, Canada

*corresponding authors

Summary

Background: Breast cancer is recognized as a major clinical challenge in gynecological diseases worldwide. Exosomes are small vesicles derived from multicellular bodies that are secreted by many cells into the extracellular environment and thus participate in intercellular communication through the transfer of genetic information such as encoded and non-encoded RNAs to target cells. Tumor-derived exosomes are thought to be a rich source of microRNAs (miRs) that can regulate the function of other cancer cells in the tumor microenvironment. However, the exact mechanisms by which tumor cell-derived exosomes affect their neighboring cells, as well as the biological function of exosomal miRs in receptor cells, are not well understood. **Materials and methods:** In this study, after the overexpression of *MiR-205* in breast cancer cells (MDA-MB-231 class), cell-derived exosomes were successfully isolated and characterized by electron microscopy and dynamic light scattering. **Results:** The determination of *MiR-205* expression levels in exosomes secreted from engineered cells confirmed the high expression of this miR in exosomes. It was also found that the treatment of tumor exosomes carrying this miR had an apoptotic induction effect and also had a significant effect on reducing the expression of *Bcl-2* gene transcript in a time-dependent manner in breast cancer cells ($P < 0.001$). **Conclusion:** Overall, this study suggests that exosomal transfer of tumor suppressor miRs to cancer cells could be a suitable platform for nucleic acid transfer to these cells and be highly effective in cancer treatment.

Key words

breast cancer – exosomes – apoptosis – microRNA – gene therapy

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.



Atefeh Sayadi, M.Sc.

Gynecology and Reproductive

Biology Department

Kowsar Poly-clinic

P.O. box: 1658143443

Tehran, Iran

e-mail: movi_85@yahoo.com

and

Sadegh Babashah, PhD

Department of Molecular Genetics

Faculty of Biological Sciences

Tarbiat Modares University

P.O. Box: 14115-154

Tehran, Iran

e-mail: babashah@modares.ir

Submitted/Obdrženo: 18. 1. 2021

Accepted/Přijato: 13. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021300

Souhrn

Východiska: Karcinom prsu je celosvětově považován za hlavní klinický problém u gynekologických onemocnění. Exozomy jsou malé váčky, které vznikají v mnohobuněčných organizmech. Jsou vylučovány různými buňkami do extracelulárního prostředí, a tak se účastní mezibuněčné komunikace tím, že přenáší genetické informace prostřednictvím kódujících a nekódujících RNA do cílových buněk. Exozomy odvozené od nádoru jsou považované za bohatý zdroj mikroRNA (miR) a mohou regulovat funkci nádorových buněk v mikroprostředí nádoru. Přesné mechanismy, kterými exozomy pocházející z nádorových buněk ovlivňují sousední buňky ani biologická funkce exozomálních miR v receptorových buňkách však nejsou dobře známy. **Materiál a metody:** V této studii byly po nadměrné expresi *MiR-205* v buňkách karcinomu prsu (třída MDA-MB-231) úspěšně izolovány buněčné exozomy a charakterizovány pomocí elektronové mikroskopie a dynamického rozptylu světla. **Výsledky:** Stanovení hladin exprese *MiR-205* v exozomech vylučovaných z upravených buněk potvrdilo vysokou expresi této miR. Bylo také zjištěno, že úprava nádorových exozomů nesoucích tuto miR měla indukční účinek na apoptózu a významný účinek na snížení exprese genového transkriptu *Bcl-2* v buňkách karcinomu prsu v závislosti na čase ($p < 0,001$). **Závěr:** Celkově tato studie naznačuje, že exozomální přenos nádorových supresorových miR do nádorových buněk může být vhodnou platformou pro přenos nukleových kyselin do těchto buněk a může být vysoce účinný při léčbě nádorů.

Klíčová slova

karcinom prsu – exozomy – apoptóza – mikroRNA – genová terapie

Introduction

Exosomes are nano-sized cup-shaped vesicles of the size 40–100 nm, which are released from many cell types into the intercellular space. Pathogens can exploit exosomes to spread their infectivity. The RNA and protein contents of exosomes released from cells into the bloodstream and body fluids are very different in health and disease and can be measured as a diagnostic marker. Exosomes derived from cancer cells have been shown to be rich in tumor marker microRNAs (miRs). More recently, mRNAs and miRs have been identified in the exosome that can be absorbed by neighboring (near or distant) cells and subsequently regulate receptor cells [1]. Therefore, the examination of these miRs in cells can be a criterion for the diagnosis of many diseases.

MiRs have recently been found to be closely linked to various diseases, including cancer. Because of the potential of miRs to target large numbers of mRNAs, these non-coding-RNAs (ncRNAs) are involved in all biological phenomena, including cell cycle regulation, cell growth, apoptosis, cell differentiation, and the stress response [2]. There is growing evidence that miRs play an important role in cancer biology, and recent studies have confirmed the oncogenic and tumor inhibitory role of miRs in cancer cells, and also shown that miRs can be expressed by oncogenes themselves and regulate tumor inhibitory genes. It is possible that the expression of miRs in both *in vivo* and *in vitro*

through the synthesis of pre-miR molecules or antisense oligonucleotides can be regulated, which is a promising prospect for cancer treatment. Evidence suggests that miRs are stable in body fluids, including saliva, urine, milk, and blood [3]. In addition, extracellular miRs for packaging inside exosomes or microvesicles can be loaded into high-density lipoprotein (HDL), or form an AGO2-bonded extracellular protein. The key role of miRs has been identified as regulators of various cellular processes such as evolutionary timing, cell proliferation, cell differentiation, organ development and apoptosis. Abnormal expression of miRs has been reported in many cancers, and there is strong evidence that miRs play a key role as oncogenes or tumor suppressors in the development of many human malignancies [4].

MiR-205 is highly under-expressed in breast tumor cells compared to the normal breast cells. Even *in vivo* analysis reports down regulatory pattern of *MiR-205* in breast cancer cell lines including MCF-7 and MDA-MB-231. Additionally, overexpression of *MiR-205* inhibits cell proliferation and independent growth as well as cell invasion [5]. Moreover, previous studies have proved that *MiR-205* suppresses metastasis. *In vivo* studies have proved the down-regulated condition of miR-205 in drug-resistant derivatives. ErbB3 and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) are direct targets for *MiR-205* and this miR applies its suppressive effect via direct interaction with the *MiR-205* bind-

ing site in the 3'-untranslated region (3-UTR) of ErbB3 and VEGF-A. Hence, these findings propose *MiR-205* as a tumor suppressor in the breast cancer [6]. *MiR-205* enhances the chemo-sensitivity of breast cancer cells to chemotherapy by suppressing VEGF-A and fibroblast growth factor-2 [7], resulting in decreased phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt signaling pathway activity and increased apoptosis upon chemotherapy. As a result, *MiR-205* may be used as a predictive biomarker and a potential therapeutic target in breast cancer treatment [8].

Apoptosis, programmed cell death, happens when cells are not needed. Apoptosis is caused by a family of proteases called caspases. Caspases are made in the form of inactive precursors called procaspase, which are activated by proteolytic digestion in response to symptoms that induce apoptosis [9]. Members of the Bcl-2 family play a key role in regulating changes in mitochondrial membrane permeability. Some proteins in this family, such as Bcl-2, Bcl-XL, and Mcl-1, are inhibitors of apoptosis or anti-apoptosis and maintain cell survival by binding to mitochondrial ducts. In contrast, the binding of pro-apoptotic proteins of the Bcl-2 family such as Bax, Bid, Bak, Bcl-XS to the outer membrane of the mitochondria increases the permeability of this organ and causes the onset of apoptosis [10]. The balance between pre-apoptotic and anti-apoptotic activity of members of the Bcl-2 family is highly determinant of whether a cell



Fig. 1. A) Contrast-phase microscopy image of the morphology of breast tumor cells of MDA-MB-231 cell line after transfusion collected after successive passages of the supernatant medium for exosome extraction. B) Examination of isolated exosomes by electron microscopy.

goes for or survives the apoptosis. Cells induce apoptosis to their adjacent cells via intercellular communication, which happens with the assist of exosomes in microenvironment [11].

Materials and methods

Cell culture

Cell line MDA-MB-231 (cell line derived from invasive breast cancer) was prepared from Pasteur Institute of Iran. These cells were grown in DMEM medium containing 10% of fetal calf serum, 2 mM L-glutamine, 100 U/mL penicillin and 100 μg/mL streptomycin, in a humid incubator with 5% CO₂ and 37 °C.

Exosome isolation and purification

Exosomes were prepared from the supernatant of the MDA-MB-231 cell line at passage 3 by differential centrifugation and according to the manufacturer's instructions. In short, the culture media was removed when the cells were developed through up to almost 85% of the plate. Firstly, the supernatants were centrifuged at 3,000×g for 10 min for lessening the amount of residual cells. Then, Exoquick (System Biosciences) solution was added

to the supernatant with a ratio of 5/1. Isolation steps followed as of the manufacturer's instruction, and the last point was to suspend the exosome pellets in 50 μL phosphate buffer solution (PBS) and stored at –20 °C until use.

Exosome Identification

The morphology and size of the purified exosomes were measured by scanning electron microscopy (Digital FESEM, KYKY-EM3200, China). Hence, an aliquot of the abovementioned exosomes was fixed in 2.5% glutaraldehyde on a microscope slide, washed by PBS, and then the ascending amount of ethanol was used for reaching its critical point of dehydration. The slide was then dried on a glass substrate and coated with gold.

Scanning electron microscopy (SEM)

For microscopic observation, a small volume of the purified exosome was fixed with 2.5% glutaraldehyde and washed with PBS. The sample was then dewatered with ethanol on a dry glass surface. The size and morphology of the exosomes were evaluated by electron microscopy (Digital SEM, KYKY-EM3200, China).

Dynamic light scattering (DLS)

40 μL of extracted exosome were dissolved in 300 μL PBS. The solution was then sonicated. Exosomes were measured by Zetasizer Nano ZS software (Malvern Instruments, UK).

Total RNA isolation and qRT-PCR

Since exosomes are a rich and protected source of miRs, it is presumed that exosomal transfer of miRs from tumor cells to their adjacent cells may be a factor in modulating target genes' expression and regulating tumor progression. We, therefore, sought to provide a molecular justification for the effect of tumor exosomes on its microenvironment.

Total RNA was isolated with quite similar to manufacturer's instructions, briefly as follows: Trizol (Invitrogen/Life Technologies) was initially admitted and then the sample was treated with RNase-free DNase (Fermentase, Lithuania). Complementary DNA (cDNA) was synthesized by reverse transcription of 2 μg total RNA using random hexamers. Then, poly-(A)-tailed RNAs were reverse-transcribed. Quantitative real-time PCR was

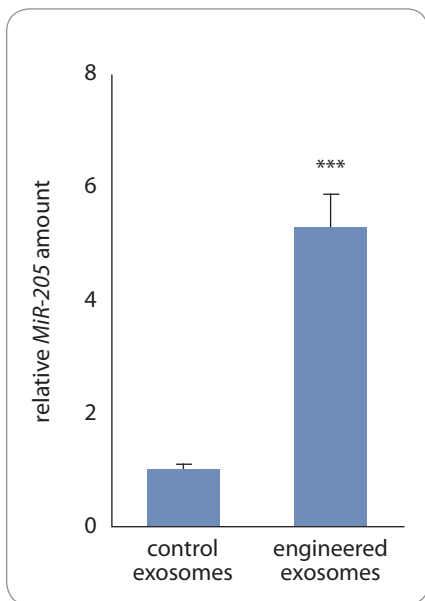


Fig. 3. Evaluation of *MiR-205* expression levels in both engineered and control exosomal groups indicates the presence of significant amounts of *MiR-205* in engineered exosomes (exosomes derived from cells transfected with the *MiR-205* precursor sequence).

For a complete figure, see an online version of this article.

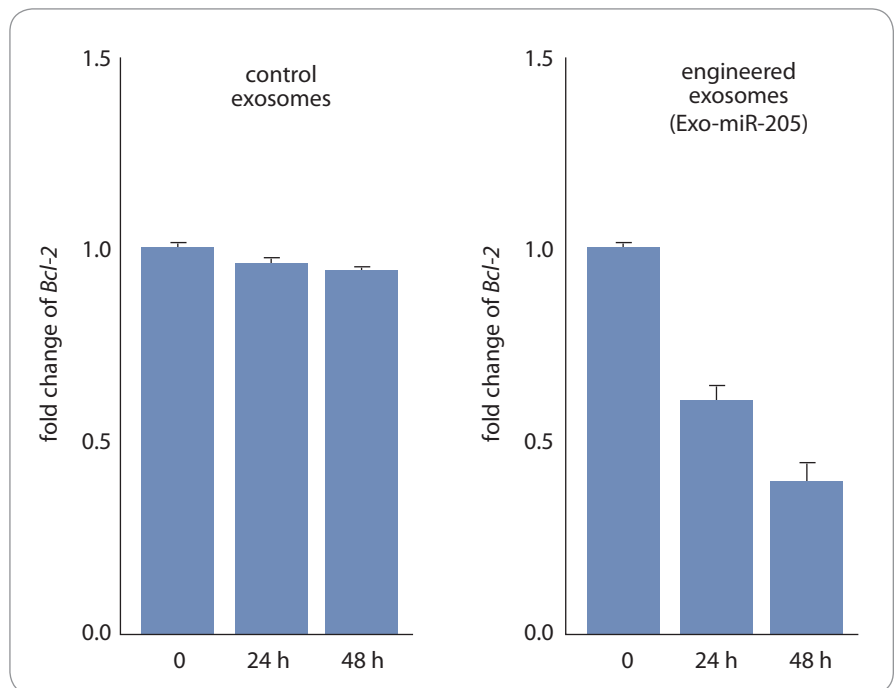


Fig. 4. Evaluation of *MiR-205* expression levels in both engineered and control exosomal groups indicates the presence of significant amounts of *MiR-205* in engineered exosomes (exosomes derived from cells transfected with the *MiR-205* precursor sequence). As expected, only the treated engineered exosomes containing *MiR-205* (right figure) resulted in a significant reduction in the expression of *Bcl-2* anti-apoptotic gene transcript in a time-dependent manner. The results are normalized to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase reference gene expression.

performed by ABI Step One Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) using SYBRGreen[®] Mastermix[™] II (TAKARA, Japan). Real-time PCR was used to measure the effect of *MiR-205*-containing exosomes of engineered breast cancer cells on the induction of apoptosis in breast cancer cells. The expression level of each gene and miR were subsequently assessed by using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method, in which $\Delta\Delta Ct = (Ct_{miR} - Ct_{U6snRNA})_{target} - (Ct_{miR} - Ct_{U6snRNA})_{control}$. The expression level of *MiR-205* was normalized to U6 small nuclear RNA (U6snRNA). To calculate the relative fold change values, the Ct value data were normalized to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH). The primer sequence was as follows: 5'-CGG GAT TTC AGT GGA GTG AAG TTC-3' (*miR-205*); 5'-CTCGCTTCGGCAGCACATATACT-3' (U6snRNA, sense) and 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTC-3' (U6snRNA, antisense); 5'-ACCCACTCCTCCACCTTTGA-3' (GAPDH, sense) and 5'-CTGTTGCTGTAGCCAAATTCGT-3' (GAPDH, antisense).

Overexpression of miR

The tube containing the lyophilized miR precursor sequence was briefly centrifuged to collect all material at the end of the tube. The precursor sequence was dissolved in 330 μ L of nuclease-free water according to the manufacturer's protocol, increasing this amount of water to form a 10 μ M solution. The tube was placed at room temperature for a few minutes, and then the contents of the tube were mixed with a gentle pipette. The resulting suspension was stored at -20° C.

Data analysis

The data were presented as mean standard deviation (SD) from two or three independent experiments and the t-test was used for statistical analysis of data changes. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

The size and morphology of the exosomes were assessed by Scanning

Electron Microscopy. The results showed that the isolated exosomes have a spherical appearance with a size range of 100 nm, which is shown in Fig. 1.

Using Dynamic Light Scattering (DLS) technique, particles' motion was measured and the size of the exosomes was measured by a Zetasizer. The following diagram (Fig. 2) is based on two parameters: size and percentage of vesicles. This diagram shows that the maximum vesicle population is about 60 nm. Another short peak is observed within 120–100 nm. As we know, vesicles below 200 nm are evidence of the presence of exosomes.

Exosome size measurements by DLS showed a bell-shaped size distribution with a peak of about 60 nm. What is important at this stage is the determination of *MiR-205* levels in engineered exosomes (exosomes derived from transfected breast cancer cells) with the precursor sequence (*MiR-205* compared with the exosomal control group (exosomes derived from uninfected breast

cancer cells)). As it can be seen in Fig. 3, engineered exosomes showed a much higher expression of *MiR-205* compared to control exosomes ($P < 0.001$).

To investigate the effects of exosomal transmission of *MiR-205* to breast cancer cells, these cells were compared with engineered exosomes (exosomes derived from cancer cells transfected with the *MiR-205* precursor sequence) compared with the control group's exosomes derived from untransfected breast cancer cells. The real-time PCR results as shown in the following figure showed that exosomes derived from untransfected breast cancer cells (exosomal control group) had no significant effect on the expression of *Bcl-2* anti-apoptotic gene transcript. In contrast, engineered exosomes containing *MiR-205* resulted in a significant reduction in the expression of *Bcl-2* anti-apoptotic gene transcript in a time-dependent manner. The idea is demonstrated in Fig. 4.

To investigate the effects of exosomal transfer of *MiR-205* on the induction of apoptosis in breast cancer cells, these cells were treated with the *MiR-205* derived exosomes. Flow cytometry results, as shown in Fig. 5, presented that engineered exosomes containing *MiR-205* were able to induce apoptosis in breast cancer cells compared to the control group.

Discussion

A report of the presence of mRNA in the exosomes refers to the study by Posner et al. The group showed that human and mouse mast cell lines contain about 1,300 different mRNAs, many of which are not present in the cytoplasm of exosome-secreting primary cells. Translation of these mRNAs *in vitro* showed that they could be converted into functional proteins. This group was also able to prove the presence of miRs in the studied exosomes [12]. In 2017, Kalli et al examined microparticles in mesenchymal stem cell secretions and confirmed the presence of RNA in these secretions. They suggested that RNAs in the environment of mesenchymal stem cells are located in phospholipid vesicles and that these RNAs are often small RNAs, especially miRs [13]. In 2004, Varadharajan

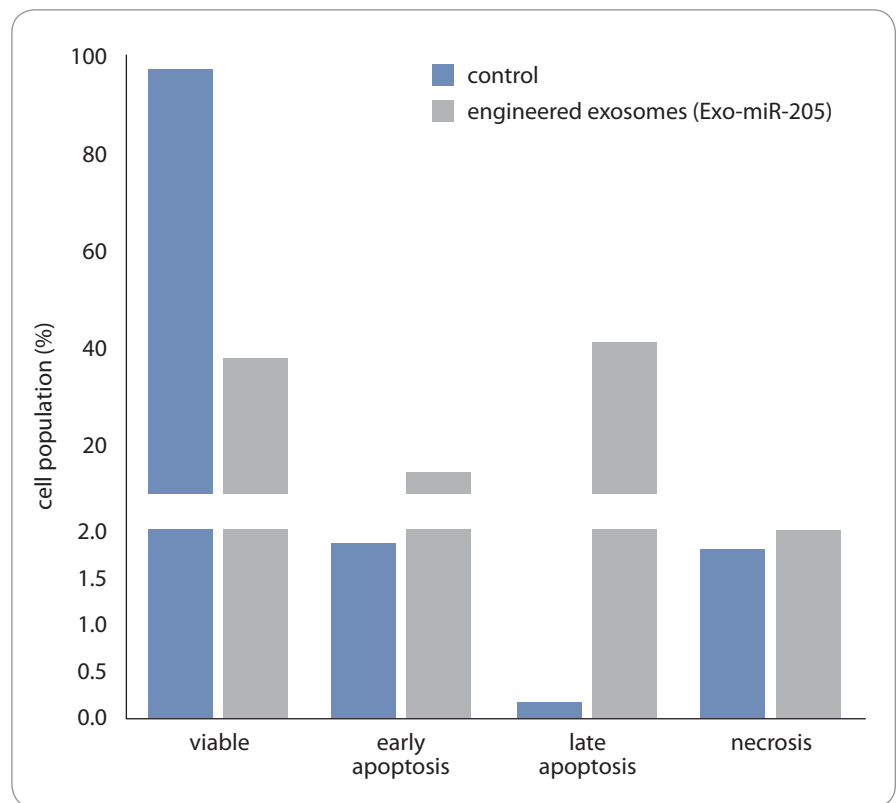


Fig 5. Analysis of annexin V positive / PI positive breast cancer cells treated with engineered exosomes containing *MiR-205* in a selected assay. Dead cells are considered necrotic (annexin V negative / PI positive) or apoptotic (annexin V positive / PI negative and annexin V positive / PI positive). The x-axis represents fluorescein isothiocyanate-labelled annexin V and the y-axis represents PI.

For a complete figure, see an online version of this article.

PI – propidium iodide

et al examined bone marrow mesenchymal stem cells and tissue-specific stem cells and demonstrated that the secretion of miRs has a selective pattern, indicating a dynamic regulation of the presence of miRs in microvesicles. Based on their observations, the group stated that stem cells exert at least part of their trophic activity through the exchange of microvesicles between cells [14]. In 2017, Tamimi et al concluded that the cellular separation of cultured breast cancer cells from the substrate, when rapid, results in the release of exosomes and has significant effects on the cellular process, which clinically leads to the metastasis of cancer [15]. In line with previous findings, this paper found that exosomes' secretion could have a direct effect on its cancer.

Due to the attractive properties of exosomes as carriers of drugs and genes, many studies have been conducted in

this regard and very satisfactory results have been obtained. In 2018, Varadharajan et al reported that overexpression of miR-10b initiates invasion and metastasis in breast cancer and that overexpression in early breast cancer is associated with clinical progression of the disease [14]. It has been reported that MiR-31 was highly expressed in mouse lung cancer cells [15]. A further study on the relationship between expression mRNAs and the progression of lung cancer have discovered a large number of miRs that are closely related to lung cancer. Some of them contained miR overexpression in lung cancer, and the rest had less miR than normal lung tissue or cells. However, downregulation and silencing methods are commonly used for overexpression in lung cancers, especially RNA intervention technology [16].

Apoptosis could have been induced to the cells via their adjacent cells, in which

many molecular pathways are involved. Exosome transfer in the microenvironment intercellular communication is to name but a few, which has been found in this study. In line with our study, other previous papers also support the idea. The pathway of cell death activation varies depending on how the death message is transmitted to the cell [17,18]. If the messages are internal, the first activated organ will be the mitochondria, and if the message is expressed through cell surface receptors, the message will be transmitted from the adapter to the caspase cascade through adaptive molecules. The rate of receptor-induced cell death is more severe than the mitochondrial pathway. Apoptosis receptors are cell surface receptors that transmit messages through specific ligands and activate the caspase cascade [19,20].

Conclusion

As presented in the Results section, *MiR-205* was overexpressed in tumor cells. Interestingly, exosomes derived from the engineered cells, which contained significant amounts of *MiR-205*, reduced the expression of the anti-apoptotic *Bcl-2* gene and induced apoptosis in breast cancer cells. Importantly, not only does *MiR-205* induce apoptosis by targeting *Bcl-2* gene transcripts, but also exosomal nanocarriers were able to deliver this miR to the cell, and so in this study, a platform is proposed that is able to effectively deliver nucleic acid to the cell.

Since the use of exosomes secreted by cells in gene delivery has recently been proposed as a new approach in gene therapy, the targeted placement of *MiR-205* in exosomes of breast cancer cells following the induction of overexpression of this miR in cells and the effect of exosomal treatment on the key gene involved in apoptosis, *Bcl-2*, was an innovative and targeted approach to this study.

Alterations in the natural expression of miRs are a common feature of cancers, including breast cancers. Because miRs can act as oncogenes or tumor

suppressors, understanding the biology of miRs and modulating their expression and activity could create new opportunities for future cancer treatment. Also, since the anti-apoptotic gene *Bcl-2* acts as a tumor promoter in breast cancer, it can be an attractive target for the treatment of this malignancy.

Overall, the findings of the present study showed that exosomes containing *MiR-205* can significantly reduce the expression of *Bcl-2* anti-apoptotic gene transcript and induce apoptosis in breast cancer cells. However, the tumor exosomes of the control group were not able to produce this feature. The results also show that not only tumor cell-derived exosomes with *MiR-205* overexpression can cause cell apoptosis in breast cancer cells, but also this platform delivers nucleic acid to the cell in terms of performance efficiency with minimal necrosis for the cell, and this is very noteworthy in gene therapy.

Acknowledgements

The practical stage of this research was done at the Gynecology and Reproductive Biology Department, Kowsar Poly-clinic, Tehran, Iran. Thus, their spiritual support is highly appreciated.

Author's contributions

Narges Maleki and Sadeqh Babashah contributed equally to this work as corresponding authors. The corresponding authors of this article justify that ALL the mentioned individuals in this article are members of this research team and had had substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article, revising it, and final approval of the version to be published.

Availability of data and materials

The data used in this study are available from the corresponding author on request.

Consent for publication

All the authors confirm that the manuscript represents their honest work.

References

- Zhang J, Li S, Li L et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015 Feb;13(1):17–24. doi: 10.1016/j.gpb.2015.02.001.
- Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(8): 569–579. doi: 10.1038/nri855.
- Yeo RW, Lai RC, Zhang B et al. Mesenchymal stem cell: an efficient mass producer of exosomes for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; 65(3): 336–341. doi: 10.1016/j.addr.2012.07.001.
- Lai RC, Tan SS, Teh BJ et al. Proteolytic potential of the MSC exosome proteome: implications for an exosome-mediated delivery of therapeutic proteasome. *Int J Proteomics* 2012; 2012: 971907. doi: 10.1155/2012/971907.
- Francken AB, Schouten PC, Bleiker E et al. Breast cancer in women at high risk: the role of rapid genetic testing for BRCA1 and -2 mutations and the consequences for treatment strategies. *Breast* 2013; 22(5): 561–568. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.045.
- Wu H, Zhu S, Mo YY. Suppression of cell growth and invasion by MiR-205 in breast cancer. *Cell Res* 2009; 19(4): 439–448. doi: 10.1038/cr.2009.18.
- Hu Y, Qiu Y, Yagüe E et al. miRNA-205 targets VEGFA and FGF2 and regulates resistance to chemotherapeutics in breast cancer. *Cell Death Dis* 2016; 7(6): e2291. doi: 10.1038/cddis.2016.194.
- Liu J, Mao Q, Liu Y et al. Analysis of MiR-205 and miR-155 expression in the blood of breast cancer patients. *Chin J Cancer Res* 2013; 25(1): 46–54. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2012.11.04.
- Boya P, Roumier T, Andreau K et al. Mitochondrion-targeted apoptosis regulators of viral origin. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304(3): 575–581. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00630-2.
- O'Brien V. Viruses and apoptosis. *J Gen Virol* 1998; 79 (Pt 8): 1833–1345. doi: 10.1099/0022-1317-79-8-1833.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378(6559): 789–792. doi: 10.1038/378789a0.
- Posner MC, Wolmark N. Non-invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21(3): 155–164. doi: 10.1007/BF01974998.
- Kalli S, Semine A, Cohen S et al. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, eighth edition: what the radiologist needs to know. *Radiographics* 2018; 38(7): 1921–1933. doi: 10.1148/rg.2018180056.
- Varadharajan E, Priya S, Prakash G et al. Mucinous carcinoma of the breast with neuroendocrine differentiation. *Iran J Pathol* 2015; 10(3): 231–236. doi: 10.1046/j.1440-1827.2000.01095.x.
- Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY et al. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006; 166(14): 1483–1489. doi: 10.1001/archinte.166.14.1483.
- Toikkanen S, Kujari H. Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: a clinicopathologic analysis of 61 cases with long-term follow-up. *Hum Pathol* 1989; 20(8): 758–764. doi: 10.1016/0046-8177(89)90069-5.
- Shi J, Liang ZY, Meng ZL et al. [Tubulobulbar carcinoma of breast: a clinicopathologic study of 8 cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2012; 41(10): 681–685. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.10.008.
- Joglekar-Javadekar M, Van Laere S, Bourne M et al. Characterization and targeting of platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) in inflammatory breast cancer (IBC). *Neoplasia* 2017; 19(7): 564–573. doi: 10.1016/j.neo.2017.03.002.
- Xin H, Li Y, Buller B et al. Exosome-mediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth. *Stem Cells* 2012; 30(7): 1556–1564. doi: 10.1002/stem.1129.
- van den Boorn JG, Dassler J, Coch C et al. Exosomes as nucleic acid nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; 65(3): 331–335. doi: 10.1016/j.addr.2012.06.011.

For complete enclosures, see an online version of this article at <https://www.linkos.cz/english-summary/klinicka-onkologie-journal/>.

Anizokorie jako nežádoucí účinek léčby paklitaxelem

Anisocoria as a side effect of paclitaxel treatment

Halámková J.¹, Adámková Krákorová D.¹, Demlová R.^{2,3}

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

² Farmakologický ústav, LF MU Brno

³ Oddělení klinického hodnocení, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Paklitaxel patří k nejrozšířenějším cytostatikům užívaným v onkologii, je součástí terapeutických protokolů větší části malignit. Jedním z jeho nejčastějších nežádoucích účinků je periferní neuropatie. Tato symptomatologie často vede ke snížení dávkové intenzity chemoterapeutických léků či předčasnému ukončení léčby. **Případ:** V naší kazuistice popisujeme vzácný případ anizokorie způsobené paklitaxelem u mladé ženy s karcinomem prsu. **Závěr:** Oční nežádoucí účinky související s taxany jsou vzácné, s odhadovanou frekvencí kolem 1 %; kromě poměrně časté obstrukce nazolakrimálního vývodu je kazuisticky popisován cystoidní makulární edém či ischemická retinopatie. Ve většině případů očních nežádoucích účinků terapie paklitaxelem však není třeba redukovat či ukončovat onkologickou terapii. Nutná je však spolupráce onkologa se zkušeným a poučeným oftalmologem.

Klíčová slova

anizokorie – paklitaxel – chemoterapií indukovaná polyneuropatie – CIPN

Summary

Background: Paclitaxel is one of the most common cytostatics used in oncology; it is part of the therapeutic protocols of many malignancies. One of its most common side effects is peripheral neuropathy. This symptomatology often leads to a reduction in the dose intensity of chemotherapeutic drugs or to early discontinuation of the treatment. **Case:** In our case report, we describe a rare case of paclitaxel-induced anisocoria in a young woman with breast cancer. **Conclusion:** Ocular side effects related to taxanes are rare, with an estimated frequency of about 1%. In addition to relatively frequent obstruction of the nasolacrimal duct, the cystoid macular edema or ischemic retinopathy have been reported. However, in most cases paclitaxel-induced ocular side effects, there is no need to reduce or discontinue therapy. However, the collaboration of an oncologist with an experienced and trained ophthalmologist is essential.

Key words

anisocoria – paclitaxel – chemotherapy-induced polyneuropathy – CIPN

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOU, 00209805), RI CZECRIN LM2018128.

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – Development of Research Organization (MOU, 00209805), RI CZECRIN LM2018128.

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. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: jana.halamkova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 2. 2021

Přijato/Accepted: 15. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko2021306

Úvod

Paklitaxel patří k nejrozšířenějším cytostatikům užívaným v onkologii, je součástí terapeutických protokolů velké části malignit. Jeho antineoplastický efekt je způsoben vazbou na β -tubulinovou podjednotku mikrotubulu, což podporuje shlukování mikrotubulů z tubulinových dimerů a stabilizuje mikrotubuly tím, že brání depolymerizaci a vede k zástavě mitózy [1]. Jedním z jeho nejčastějších nežádoucích účinků je periferní neuropatie. Periferní neuropatie indukovaná chemoterapií (chemotherapy-induced peripheral neuropathy – CIPN) je závažný a běžně pozorovaný nežádoucí účinek u pacientů léčených chemoterapeutiky. Protože paklitaxel nepřekračuje hematoencefalickou bariéru, ovlivňuje specificky periferní systém a vede k převážně senzorycké axonální neuropatii. Ve valné většině jsou jejími projevy periferní parestzie či dysestezie, vzácně se projevuje jinou klinickou symptomatologií. Pacienti s CIPN mají sníženou kvalitu života a zhoršení fyzických schopností. Projevy CIPN často vedou ke snížení dávkové intenzity chemoterapeutických léků či předčasnému ukončení léčby. CIPN postihuje 48–90 % pacientů léčených paklitaxelem [2–4]. Toto široké rozmezí je pravděpodobně odrazem nejen rozdílů ve studovaných populacích a faktorů souvisejících s vlastními léčivými (např. intenzita dávky), ale také genetické predispozice. Periferní neuropatie způsobená taxany je vyvolána narušením mikrotubulů, což zhoršuje axonální

transport a vede k wallerianské degeneraci, změněné aktivitě iontových kanálů a hyperexcitabilitě periferních neuronů. Taxanem indukované mitochondriální poškození přispívá ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku (ROS – reaktivní kyslíkové radikály), což vede k poškození enzymů, proteinů a lipidů a k dysregulaci homeostázy vápníku v neuronech, to vyvolává apoptotické změny a demyelinaci periferních nervů. Aktivace mikroglie a astrocytů taxany vede k aktivaci imunitních buněk a k uvolňování a zvyšování prozánětlivých cytokinů. To má za následek senzibilizaci nociceptorů a opětovnou hyperexcitabilitu periferních neuronů, což vede k rozvoji neurozánětu [5]. I přes toto poznání zůstávají mechanismy, které jsou základem CIPN, do značné míry nejasné a léčba tohoto stavu je pouze symptomatická.

Kazuistika

U mladé ženy, ročník narození 1986, která se dosud s ničím neléčila, byl v listopadu roku 2019 diagnostikován invazivní duktální karcinom levého prsu grade 3, s negativitou hormonálních receptorů i HER2, Ki 67 67 %, pT1c pN1a (1/7) M0 L1 V0 Pn0. Pacientka absolvovala parciální mastektomii levého prsu s disekcí axily mimo Masarykův onkologický ústav, následně byla odeslána k zahájení adjuvantní chemoterapie, absolvovala 4 cykly chemoterapie anticyklinelem v kombinaci s cyklofosfamidem v dávkově-denzním režimu a následně chemoterapii paklitaxelem

v dávce 80 mg/m² 1× týdně. Po sedmé aplikaci si začala všimát nesouměrné velikosti zornic, následně vyšetření prokázalo anizokorii, a to rozšíření levé zornice, dle oftalmologa až o 1 mm (obr. 1). Pacientka zcela negovala jakékoliv oční obtíže, ani při oftalmologickém vyšetření nebyl zjištěn žádný zásadní patologický nálezn, stejně jako při neurologickém vyšetření a magnetické rezonanci mozku. Vzhledem k jinak asymptomatickému průběhu jsme po dohodě s pacientkou nadále pokračovali v zavedené chemoterapii paklitaxelem. Anizokorie se sice více neprohlubovala, ale nedocházelo ani k její úpravě. Chemoterapii paklitaxelem pacientka dokončila v předpokládaném termínu bez redukce dávky. Následně pokračovala v adjuvantní radioterapii na oblast levého prsu a svodnou lymfatickou oblast (III.–IV. etáž) v dávce 25 × 2,0 Gy/50 Gy s boostem lůžka tumoru 8 × 2,0 Gy/16 Gy s minimálními nežádoucími účinky v podobě kožní toxicity. Anizokorie i po více než půl roce od ukončení terapie trvá, pro pacientku však nemá zásadní dopad na vizus, reakce zornic je zcela adekvátní, nadále však zůstává v péči očního lékaře. Zajímavostí jistě je, že se u ní po celou dobu léčby ani následně neprojevila tak častá periferní polyneuropatie končetin.

Diskuze

Očním příznakům je v rámci nežádoucích účinků léčby cytostatiky věnována malá pozornost. Většinou je tato symptomatologie zvládnutelná pouze lokální terapií a často není třeba redukovat či ukončovat onkologickou terapii. Při léčbě paklitaxelem byly popsány poruchy zračkového nervu, makulární edém, fotopsie či zakalení sklivce [6]. V roce 2020 byla publikována dosud jediná velká analýza očních nežádoucích účinků vzniklých po aplikaci taxanů. Celkem se jednalo o soubor 1 918 pacientů léčených taxany, z toho pouze 22 nemocných, tedy 1,1 %, mělo oční nežádoucí účinky. Nejčastěji se jednalo o dysfunkci meibomských žláz u 5 nemocných (23 %), následovanou makulárním edémem u 4 pacientů (18 %) a kanalikulární obstrukcí u 4 nemocných (18 %), diplopie byla pozorována ve 2 případech (9 %), anizokorie pak u 1 nemocného, další



Obr. 1. Anizokorie – pozorovatelné rozšíření levé zornice.

z popsaných očních nežádoucích účinků nebyly klinicky významné. Oční vedlejší účinky byly vyřešeny nebo kontrolovány bez přerušení léčby u 80 % pacientů. Většina závažných příznaků se po ukončení terapie upravila. Kromě poměrně časté obstrukce nazolakrimálního vývodu se však literatura o očních vedlejších účincích omezuje především na kazuistiku, z nichž je nejčastěji popisován cystoidní makulární edém, byla však popsána i ischemická retinopatie [7–10].

Závěr

Oční nežádoucí účinky související s taxany jsou vzácné, s odhadovanou frekvencí 1 %. Většina očních příhod může být dobře kontrolována lokální terapií bez přerušení léčby taxany. Ani tak závažné symptoma-

tologie, kterou je anizokorie, se po vyloučení oční či intracerebrální patologie není třeba obávat a je možno plánovanou systémovou terapií paklitaxelem dokončit bez úprav dávky v celém rozsahu. Nutná je však spolupráce onkologa se zkušeným a poučeným oftalmologem.

Literatura

1. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell* 2014; 25(18): 2677–2681. doi: 10.1091/mbc.E14-04-0916.
2. Reyes-Gibby CC, Morrow PK, Buzdar A et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J Pain* 2009; 10(11): 1146–1150. doi: 10.1016/j.jpain.2009.04.006.
3. Seretny M, Currie GL, Sena ES et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014; 155(12): 2461–2470. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020.
4. Martinez JW, Sanchez-Naranjo JC, Londono-De Los Rios PA et al. Prevalence of peripheral neuropathy associated with chemotherapy in four oncology centers of Colombia. *Rev Neurol* 2019; 69(3): 94–98. doi: 10.33588/rn.6903.2019035.
5. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019; 20(6): 1451. doi: 10.3390/ijms20061451.
6. SPC Taxol. [online]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0076204&tab=texts>.
7. Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of taxanes: the Mayo Clinic experience. *Eur J Ophthalmol* 2020. [In press]. doi: 10.1177/1120672120969045.
8. Tanaka Y, Bando H, Hara H et al. Cystoid macular edema induced by nab-paclitaxel. *Breast Cancer* 2015; 22(3): 324–326. doi: 10.1007/s12282-012-0373-y.
9. Smith SV, Benz MS, Brown DM. Cystoid macular edema secondary to albumin-bound paclitaxel therapy. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 1605–1606. doi: 10.1001/archophth.126.11.1605.
10. Das A, Ranjan R, Shah PK et al. Paclitaxel- and/or cyclophosphamide-induced severe ischemic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2020; 48(8): 1113–1115. doi: 10.1111/ceo.13854.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 1. 6. 2021 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

A rare case of gastroesophageal adenocarcinoma in a 24-year-old male with achalasia complicated by postoperative aorto-esophageal fistula due to stent placement and early local recurrence

Vzácný případ gastroezofageálního karcinomu v 24letého muže s achalázií komplikovanou pooperační aortoezofageální píštělí v důsledku zavedení stentu a časně lokální rekurence

Ioannidis O., Malliora A., Mantzoros I., Loutzidou L., Pramateftakis M.G., Kotidis E., Ouzounidis N., Foutsitzis V., Angelopoulos S., Tsalis K.

Fourth Department of General Surgery, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital of Thessaloniki "Georgios Papanikolaou", Thessaloniki, Greece

Summary

Background: Esophageal cancer is the 8th most common and 6th most deadly malignancy worldwide. It is an aggressive type of cancer with poor prognosis, despite advances in therapeutic methods including those in thoracoabdominal surgery, chemotherapy and radiotherapy. It rarely manifests in young patients, but occurs frequently in older people. It has been related with achalasia regarding mainly the squamous cell carcinoma rather than the adenocarcinoma. Infiltrating esophageal tumors and radiotherapy can lead to the development of aorto-esophageal fistula, a pathological communication between the aorta and the esophagus. **Case:** We present the case of a 24-year-old male patient with a known history of achalasia for almost 15 years with a history of heavy smoking and drinking that presented with advanced lower esophageal adenocarcinoma. The patient was submitted, as per to his will, directly to Ivor Lewis esophagogastrectomy. One month later, dysphagia was manifested due to stenosis of the anastomosis, without any signs of local recurrence, and an esophageal metallic stent was placed. In the 3rd postoperative month, upper gastrointestinal bleeding presented due to an aorto-esophageal fistula, caused by anastomotic dehiscence due to local recurrence and pressure from the stent, which was treated surgically. The patient, refusing chemotherapy at all stages, developed peritoneal carcinomatosis and died 6 months after surgery. **Conclusion:** Esophageal cancer is an aggressive type of cancer with a poor prognosis that is typically diagnosed in advanced stages. Despite the development of new therapeutic approaches, the high recurrence rate and the poor prognosis remain.

Key words

esophageal cancer – achalasia – aorto-esophageal fistula

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.



Orestis Ioannidis, MD, MSc, PhD
Fourth Department of General Surgery
School of Medicine
Aristotle University of Thessaloniki
Alexandrou Mihailidi 13
54640 Thessaloniki
Greece
e-mail: iorestis@auth.gr

Submitted/Obdrženo: 3. 8. 2020
Accepted/Přijato: 5. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021309

Souhrn

Východiska: Rakovina jícnu je osmou nejčastější malignitou na světě a šestou nečastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění. Jedná se o agresivní typ rakoviny se špatnou prognózou, a to i přes pokroky v metodách léčby, kam patří torakoabdominální chirurgie, chemoterapie a radioterapie. U mladých lidí se vyskytuje vzácně, ale u starších lidí častěji. Bývá spojena s achalázií, pokud jde hlavně o dlaždicobuněčný karcinom spíše než o adenokarcinom. Infiltrující nádory jícnu a radioterapie mohou vést k rozvoji aortoezofageální píštěle, což je patologické spojení mezi aortou a jícnem. **Případ:** Prezentujeme případ 24letého muže s achalázií v anamnéze po dobu téměř 15 let, silného kuřáka s denní konzumací alkoholu, který přišel s pokročilým adenokarcinomem dolní části jícnu. V souladu s přáním pacienta byla přímo provedena ezofagogastrektomie podle Ivora Lewise. O měsíc později došlo k manifestaci dysfagie v důsledku stenózy anastomózy bez jakýchkoli známek lokální rekurence a byl zaveden ezofageální kovový stent. Třetí měsíc po operaci se projevilo krvácení v horní části gastrointestinálního traktu v důsledku aortoezofageální píštěle vyvolané dehiscencí anastomózy vlivem lokální rekurence a tlaku stentu, což bylo řešeno chirurgicky. U pacienta, který ve všech stadiích odmítl chemoterapii, došlo k rozvoji peritoneální karcinomatózy a pacient zemřel 6 měsíců po operaci. **Závěr:** Rakovina jícnu je agresivní typ nádorového onemocnění se špatnou prognózou a obvykle je diagnostikována v pokročilém stadiu. I přes vývoj nových léčebných postupů přetrvává vysoké procento rekurence a špatná prognóza.

Klíčová slova

ezofageálním karcinom – achalázie – aortoezofageální píštěl

Introduction

Esophageal cancer is the 8th most common and 6th most deadly malignancy worldwide [1]. Over the last 30 years, there has been a dramatic increase in esophageal and gastroesophageal adenocarcinomas compared to squamous cell carcinoma in Western countries [2]. It is an aggressive type of cancer with a poor prognosis that is typically diagnosed in



Fig. 1. An upper gastrointestinal barium X-ray showed a stenosis in the lower third of the esophagus and in the area of the gastroesophageal junction.



Fig. 2. Chest and abdominal CT revealed narrowing of the lumen of the lower esophagus, with esophageal wall thickening, as well as partial thickening of the gastric fundus.

advanced stages [3]. The 5-year survival rate ranges from 3 to 62% depending on the disease stage [4]. It rarely manifests in young patients, as it occurs frequently in older people [3]. We present a rare case of a 24-year-old male patient with gastroesophageal junction adenocarcinoma which developed due to esophageal achalasia. As a postoperative complication, he presented with anastomotic stenosis treated with a metallic stent placement, which lead, along with local recurrence, to aortoesophageal fistula development.

Case report

A 24-year-old male, from a rural area, presented to the hospital with inability to swallow solid food, nausea, vomiting and weight loss of 5 kg in the last 15 days. He had a known history of esophageal achalasia from the age of 10, high tobacco consumption of 30–40 cigarettes/day for 8 years and daily alcohol consumption (whiskey, brandy) for 5 years. Chronic dysphagia, regurgitations and vomiting, due to achalasia, affected his diet, which was deficient, as well as his weight.

An upper gastrointestinal (GI) barium X-ray showed a stenosis in the lower third of the esophagus and in the area of the gastroesophageal junction (Fig. 1). Chest and abdominal computer CT revealed narrowing of the lumen of the lower esophagus with esophageal wall thickening as well as partial thickening of the gastric fundus. No swollen mediastinal or subdiaphragmatic lymph

nodes were observed, nor metastatic foci in the chest or abdominal organs (Fig. 2). An upper GI endoscopy revealed a mass in the lower esophagus and the biopsies were positive for esophageal adenocarcinoma.

The preoperative examination showed no pathological findings from the cardiac, renal and pulmonary function, and the blood test was normal. Despite the multidisciplinary team proposal for neoadjuvant chemotherapy the patient's decision was to be submitted directly to surgery. The patient was submitted to Ivor Lewis esophagogastrectomy, with median laparotomy and right thoracotomy, esophagectomy of the lower third of the esophagus and gastrectomy of gastric fundus and body, esophagogastric anastomosis with a circular stapler and pyloroplasty and two-field lymphadenectomy in the lower mediastinum and the abdomen along the celiac artery axis. Frozen biopsy established that an R0 resection has been achieved.

Macroscopically, a solid mass was found in the cardioesophageal junction, consisted with a Siewert type II adenocarcinoma. The pathology report revealed a gastroesophageal junction adenocarcinoma of low differentiation, which infiltrated the entire wall of the esophagus and part of the gastric fundus, as well as an infiltration of lymph nodes, and staged as T3N1M0.

Postoperatively, the patient remained one day at the Intensive Care Unit. Anastomosis was tested one week

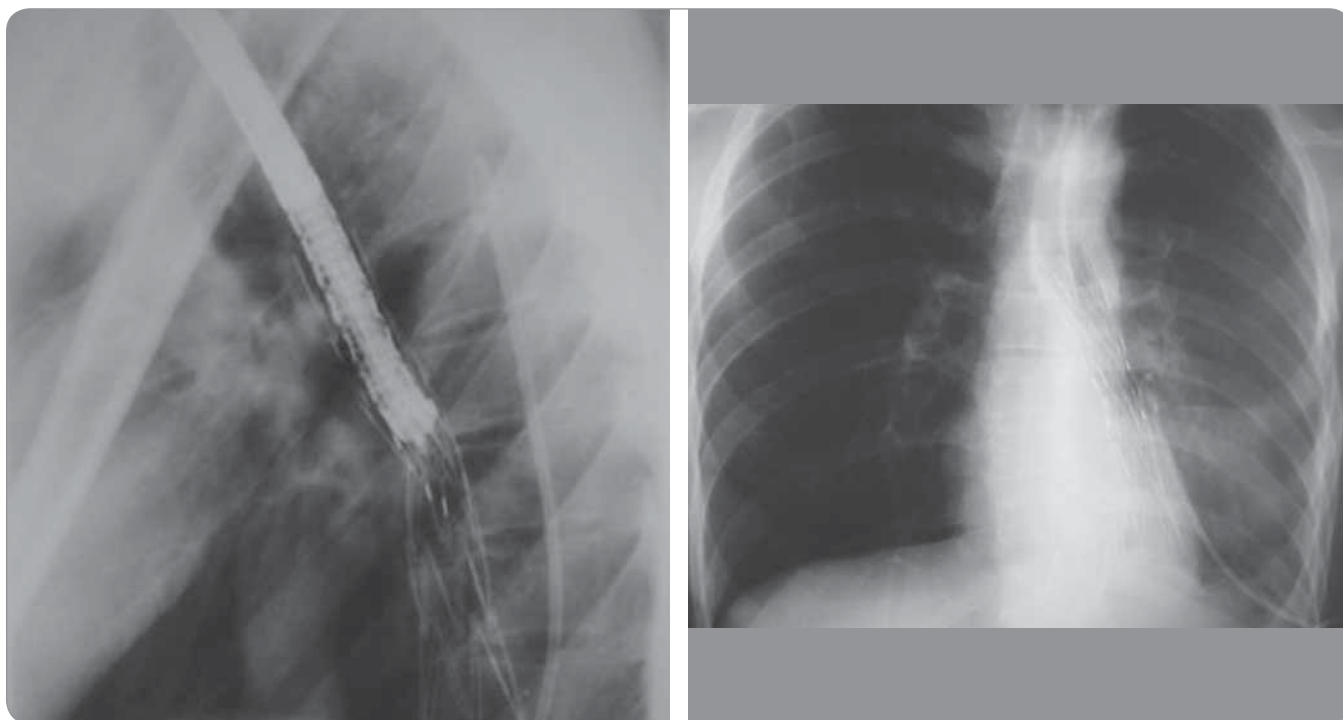


Fig. 3. Esophageal metallic stent successfully placed for the management of the esophagogastric stenosis.

after surgery with a series of upper GI X-rays revealing no anastomotic dehiscence neither stenosis and feeding was gradually started. The postoperative course was uneventful and the patient was discharged on the 25th day. Despite the need for chemotherapy the patient refused further treatment.

One month later, the patient had increasing dysphagia and an esophagoscopy revealed stenosis of the anastomosis but biopsies were negative for local recurrence. Thus, an esophageal metallic stent was placed, which was well tolerated, and the symptoms subsided (Fig. 3).

In the 3rd postoperative month, 2 months after the stent placement he was urgently admitted to the hospital with upper gastrointestinal bleeding and melena, but his vital signs were unaffected and his blood test revealed only a mild anemia. An emergency upper GI endoscopy revealed that the stent was in place but also the presence of clots and some active bleeding that could not be treated endoscopically. The thoracoabdominal CT angiography indicated a suspicion of aorto-esophageal fistula but no signs of local recurrence. So with the possible diagnosis of aorto-esophageal fistula due to the esophageal stent,

the patient was submitted to surgery. At the operation, an aorto-esophageal fistula was detected along with an anastomotic rupture by local tumor recurrence. The stent was removed, complementary esophagogastrectomy was performed with a new esophagogastric anastomosis, while the aorta was sutured as the fistula was small in diameter.

Five months after the first operation, the patient presented with generalized peritoneal carcinomatosis and ascites and died 1 month later.

Discussion

Esophageal cancer is the 8th most common and 6th most deadly malignancy worldwide [1]. In Western countries over the last 30 years, there has been a dramatic increase in esophageal and gastroesophageal adenocarcinomas compared to squamous cell carcinoma [2]. It rarely manifests in young patients but it occurs frequently in patients older than 65 years [3,5], so our 24-year-old patient is an exception. Its main symptoms are dysphagia and weight loss [6].

Obesity, gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus, smoking, chronic alcohol consumption, male sex, white race, preciously treated ach-

alasia with anti-reflux therapy and genetic predisposition are related to an increase risk of gastroesophageal adenocarcinoma [2,7]. Particularly, obesity has been reported to lead to the manifestation of gastroesophageal cancer at a younger age [8]. Achalasia, a rare disorder (1/100,000 per year in Western countries) [9] of unknown etiology, is also a predisposing factor mainly for squamous cell carcinoma of esophagus, but it has been reported to lead to adenocarcinoma as well [10]. More specifically, it is characterized by aperistalsis in the distal esophagus that prevents the passage of solid and liquid foods to the stomach. Consequently, chronic inflammation, dysplasia and probably esophageal or gastroesophageal cancer occur due to food stasis. Long-standing achalasia increases esophageal and gastroesophageal cancer risk 14–40× compared to the population that does not suffer from this disorder [11]. Specifically, achalasia predisposes more to the development of esophageal squamous cell carcinoma with the prevalence being 26 per 1,000 patients, rather than to esophageal adenocarcinoma with the prevalence being only 4 per 1,000 patients. The incidence of esophageal ad-

enocarcinoma in patients with achalasia has been found to be 21.3 cases per 100,000 patient-years at risk [7]. Our patient had more than one predisposing factors and his reluctance to receive treatment and change his lifestyle have led to adenocarcinoma development in such a young age.

Conventional endoscopy with biopsy sampling is the basic diagnostic method, while high-resolution spiral CT, endoscopy ultrasound (EUS) including EUS guided fine needle aspiration and PET or PET-CT are used to assess the extent of the malignancy. Although EUS accuracy in assessing T3 has been estimated to proximately 90 and 75% for evaluating lymph node involvement, it misclassifies disease extent in 15% of the cases. PET has added diagnostic value to the diagnosis of distant metastases non-visible by conventional methods. Despite advances in diagnostic methods, gastroesophageal cancer is still being diagnosed at an advanced stage. Eighty percent of patients have stage T3/T4 at the time of diagnosis, such as our patient, while 80% among them have infiltrated lymph nodes and 50% distant metastases [6].

The treatment of choice for gastroesophageal adenocarcinoma early stages is surgical [2], while surgery following neoadjuvant chemoradiotherapy is thought to be the most effective treatment in locally advanced stages [12]. Chemotherapy is also used for advanced cancer [4]. Nowadays, intensive research is being conducted in order to find new treatments for aggressive tumors. The focus is on molecular biology of cancer and more specifically on macromolecules such as the receptor tyrosine kinases, epidermal growth factor receptor, human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) and the vascular endothelial growth factor [13]. Despite advances in therapeutic methods including those in thoracoabdominal surgery, chemotherapy, radiotherapy, and more recently the anti-HER2 agent trastuzumab, the prognosis remains poor [14]. The five-year survival rate ranges from 3 to 62% depending on the disease stage [4]. Gastroesophageal cancer has high rates of recurrence after primary treatment

and death occurs soon after, as it happened in our case that the patient died only 1 month after being presented with generalized peritoneal carcinomatosis.

Aortoesophageal fistula rarely occurs as a result of aortic aneurysm, foreign bodies, infiltrating tumors, and radiotherapy, but it can be fatal, as it causes severe upper gastrointestinal bleeding. It has been reported to manifest as a complication of esophageal cancer associated with infiltrating tumor, radiotherapy, chemotherapy and esophageal stent placement [15,16]. In our patient, the local recurrence of the esophageal cancer and the esophageal metallic stent-associated trauma contributed to the development of the aortoesophageal fistula. This type of fistula is typically presented with the Chiari triad, mid-thoracic chest pain and sentinel arterial hemorrhage followed by exsanguination. It can be diagnosed with CT angiogram, MRI or emergent upper endoscopy. Plethora of therapeutic methods have been proposed, such as extra-anatomic bypass, in situ repair and thoracic endovascular aortic repair [15,17]. In our case repair was feasible only by suturing the aorta as the deficit of the thoracic aorta was small.

Conclusion

Taking the increased incidence of gastroesophageal cancer into consideration, and also its causative relation with achalasia, the possibility of esophageal adenocarcinoma development should not be overlooked even in young patients, especially in those with a long history of untreated achalasia and a lot of predisposing factors. The poor prognosis of esophageal cancer has improved over the years with the addition of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy, but local recurrence following surgery alone can cause a lot of complications such as stenosis or aortoesophageal fistula, which can also be caused by the therapeutic management of stenosis with stent placement; therefore, general surgeons should be alert for the possibility of such life-threatening complications.

References

1. Dawsey SP, Tonui S, Parker RK et al. Esophageal cancer in young people: a case series of 109 cases and re-

view of the literature. *PLoS One* 2010; 5(11): e14080. doi: 10.1371/journal.pone.0014080.

2. Suzuki A, Xiao L, Hayashi Y et al. Prognostic significance of baseline positron emission tomography and importance of clinical complete response in patients with esophageal or gastroesophageal junction cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Cancer* 2011; 117(21): 4823–4833. doi: 10.1002/cncr.26122.

3. Yoon HY, Kim CB. Gastroesophageal junction adenocarcinoma of young patients who underwent curative surgery: a comparative analysis with older group. *Surg Today* 2011; 41(2): 203–209. doi: 10.1007/s00595-009-4228-x.

4. Ajani JA. Optimizing docetaxel chemotherapy in patients with cancer of the gastric and gastroesophageal junction: evolution of the docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen. *Cancer* 2008; 113(5): 945–955. doi: 10.1002/cncr.23661.

5. Jatoi A, Foster NR, Egner JR et al. Older versus younger patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach: a pooled analysis of eight consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCCTG) trials. *Int J Oncol* 2010; 36(3): 601–606. doi: 10.3892/ijo_00000535.

6. Lerut T, Coosemans W, Decker G et al. Diagnosis and therapy in advanced cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22(4): 437–441. doi: 10.1097/01.mog.0000231822.48890.3d.

7. Torres-Aguilera M, Remes Troche JM. Achalasia and esophageal cancer: risks and links. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 309–316. doi: 10.2147/CEG.S141642.

8. Macdonald JS. Gastroesophageal cancer: understanding the disease process and advancing therapy. *Gastrointest Cancer Res* 2007; 1 (2 Suppl): S1–S3.

9. Chak A, Falk G, Grady WM et al. Assessment of familiality, obesity, and other risk factors for early age of cancer diagnosis in adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(8): 1913–1921. doi: 10.1038/ajg.2009.241.

10. Leeuwenburgh I, Gerrits MM, Capello A et al. Expression of p53 as predictor for the development of esophageal cancer in achalasia patients. *Dis Esophagus* 2010; 23(6): 506–511. doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.01040.x.

11. Park JC, Lee YC, Kim SK et al. Achalasia combined with esophageal cancer treated by concurrent chemoradiation therapy. *Gut Liver* 2009; 3(4): 329–333. doi: 10.5009/gnl.2009.3.4.329.

12. Duan XF, Tang P, Yu ZT. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal cancer: an in-depth study of randomized controlled trials and literature review. *Cancer Biol Med* 2014; 11(3): 191–201. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.03.005.

13. Klautke G, Fietkau R. Significance of radiation therapy for adenocarcinomas of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cancer with special reference to the MAGIC trial. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(4): 163–169. doi: 10.1007/s00066-007-7702-7.

14. Belkhiri A, El-Rifai W. Advances in targeted therapies and new promising targets in esophageal cancer. *Oncotarget* 2015; 6(3): 1348–1358. doi: 10.18632/oncotarget.2752.

15. Liakakos T. Challenges in the treatment of gastroesophageal junction cancer. *World J Surg* 2011; 35(6): 1409–1410. doi: 10.1007/s00268-011-0977-y.

16. Guerrero I, Cuenca JA, Cardenas YR et al. Hemorrhagic shock secondary to aortoesophageal fistula as a complication of esophageal cancer. *Cureus* 2020; 12(2): e7146. doi: 10.7759/cureus.7146.

17. Sasaki A, Egashira H, Tokoro S et al. Thoracic endovascular aortic repair of esophageal cancer-associated aortoesophageal fistula: a case report and literature review. *Case Rep Oncol Med* 2018; 2018: 9851397. doi: 10.1155/2018/9851397.

Myofibroblastic tumor of the esophagus – a case report of long-term follow-up and literature review

Myofibroblastický nádor jícnu – kazuistika, dlouhodobý follow-up a přehled literatury

Vaculová J.¹, Dolina J.¹, Jabandžiev P.^{2,3}, Štěřba M.², Tůma J.⁴, Doušek R.⁴, Plánka L.⁴, Šenkyřík J.⁵, Štěřba J.⁶, Bajčiová V.⁶, Eid M.⁷, Pavlovský Z.⁸, Kala Z.⁹, Kunovský L.^{1,9}

¹ Department of Gastroenterology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

² Department of Pediatrics, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³ Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴ Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Traumatology, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁵ Department of Pediatric Radiology, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁶ Department of Pediatric Oncology, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁷ Department of Hematology, Oncology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁸ Department of Pathology, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁹ Department of Surgery, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Summary

Background: Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rare mesenchymal neoplasm with intermediate malignant potential. Although most often seen in the lungs, it can occur at multiple anatomical locations, including the gastrointestinal tract. An esophageal lesion is extremely rare, however. IMTs present most commonly in children and young adults. The main therapeutic approach is surgical resection. **Case report:** We report on the follow-up of a case in a 13-year-old boy with IMT in the esophagus. He underwent surgical resection in 2013 and is free of disease to date. **Conclusion:** Surgical resection is the most preferred therapy. If the resection is complete, the risk of recurrence is low. Nevertheless, every patient should be carefully followed up after the resection.

Key words

inflammatory pseudotumor – esophageal carcinoma – myofibroblastic tumor – plasma cell granuloma – endoscopy – surgery

Souhrn

Východiska: Zánětlivý myofibroblastický nádor jícnu je vzácná mezenchymální neoplazie středně maligního potenciálu. Přestože se nejčastěji vyskytuje v plicích, může se objevit v mnoha jiných anatomických lokalizacích vč. gastrointestinálního traktu, avšak postižení jícnu je velmi vzácné. Myofibroblastický nádor jícnu se nejčastěji manifestuje u dětí a mladých dospělých. Základním terapeutickým postupem je chirurgická resekce. **Kazuistika:** V této kazuistice prezentujeme případ 13letého chlapce s myofibroblastickým nádorem jícnu, který podstoupil chirurgickou resekci v roce 2013 a od té doby je v trvalé remisi. **Závěr:** Chirurgická léčba je nejvíce upřednostňovanou metodou léčby. V případě kompletní resekce je riziko recidivy nízké. Nicméně každého pacienta po resekci je třeba pečlivě dispenzarizovat.

Klíčová slova

zánětlivý pseudotumor – karcinom jícnu – myofibroblastický tumor – granulom z plazmatických buněk – endoskopie – chirurgie

Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – grant No. NU20-03-00126, and Ministry of Health of the Czech Republic conceptual development of research organization (FNBr, 65269705, SUp 3/21).

Podpořeno MZ ČR – grant č. NU20-03-00126 a MZ ČR konceptuální rozvoj výzkumné organizace (FNBr, 65269705, SUp 3/21).

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.



Lumír Kunovský, MD, PhD
Department of Gastroenterology
and Internal Medicine, University
Hospital Brno
Jihlavská 20, 62500 Brno
Czech Republic
e-mail: kunovsky.lumir@fnbrno.cz

Submitted/Obdrženo: 3. 3. 2021

Accepted/Přijato: 25. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko2021313

Introduction

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rare neoplasm that can occur in various anatomical locations but appears most commonly in the lungs and mesentery or omentum [1,2]. Although these lesions have been found in nearly every anatomical location, there are only a few documented cases of esophageal localization [3]. Microscopically, IMT consists of inflammatory cells and spindle-shaped cells that are either fibroblasts or myofibroblasts [4]. IMT is equally distributed across genders [1,2] and can occur at any age; however, it presents most commonly in children and young adults [5]. Although IMTs are generally benign, they are classified as interme-

diate tumors because of the rare possibility of recurrence [6,7].

Distinguishing features of IMT (15–30% of cases) include the presence of inflammatory syndrome consisting of fever, weight loss, nausea, anemia, thrombocytosis, polyclonal hyperglobulinemia, and elevated erythrocyte sedimentation rate that has been attributed to cytokine stimulation [8]. Various pathogenetic backgrounds have been proposed as initiating factors, such as reactive infections and autoimmune or neoplastic processes, but the etiology of most cases remains unknown [9]. The most commonly reported curative therapy of IMT is surgical resection [4,10].

A case report of this patient was published in 2015 [11], and we now present data from a long-term follow-up.

Case report

We report the case of IMT in a 13-year-old boy, who presented with a 2-month history of dysphagia. There were no other symptoms or weight loss. There was no evidence of any consumption of chemicals or foreign bodies. In the patient's personal anamnesis, there was only a case of pneumonia, which he had suffered from when he was 18 months old. No comorbidities were found. His father had suffered from a melanoma of the right upper limb, which remains in remission after surgical resection. The results of a physical examination of

the patient were unremarkable; laboratory data showed no abnormalities except mild anemia and marginal leukopenia. A barium meal examination of the upper digestive tract revealed a fili-form stenosis above level Th4/5, 14 mm in length, with prestenotic dilatation (Fig. 1A). A CT scan detected a lesion of size 25 × 20 × 15 mm in the posterior mediastinum, coming from the wall of the esophagus (Fig. 1B). In the endoscopic ultrasound, an intramural lesion of the esophageal wall was identified. It involved approximately two-thirds the circumference of the esophageal lumen. There were no signs of infiltration in the surroundings of the esophagus. The patient also underwent gastroscopy, which revealed esophageal stenosis 20 cm from the incisors that was impassable for the endoscope. A biopsy did not show any malignant changes. Therefore, a thoracotomy was carried out, taking a second biopsy from the esophagus. The histological analysis of this perioperative biopsy confirmed IMT. In 2013, the patient was prepared for a radical surgical resection of the thoracic part of the esophagus, which was replaced by a part of the stomach. An intrathoracic esophagogastric anastomosis was performed. A perioperative view of the tumor can be seen in Fig. 2. During the operation a nutritional jejunostomy was inserted. Postoperatively, the patient developed a catheter sepsis and

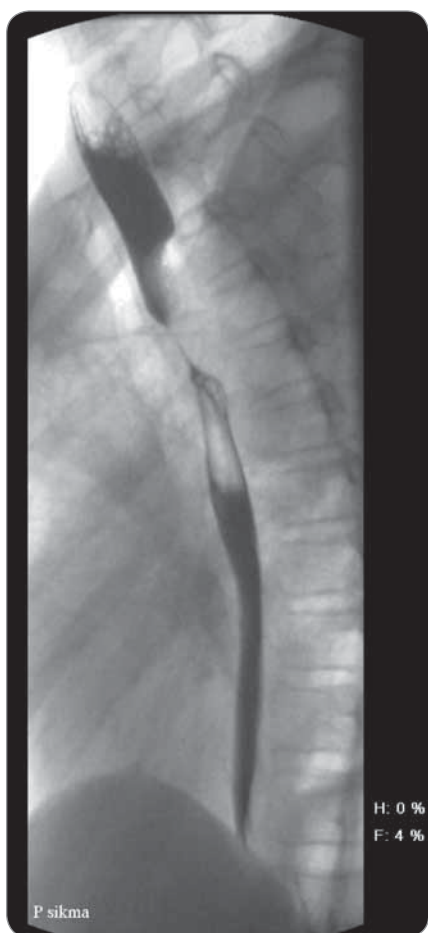


Fig. 1A. Oblique projection skiagram, passage through the esophagus, orally administrated barium contrast agent.

Image shows a sharply contoured tight stenosis of the esophagus at the interface of the oral and middle thirds of the esophagus, dorsal impression, prolonged passage.

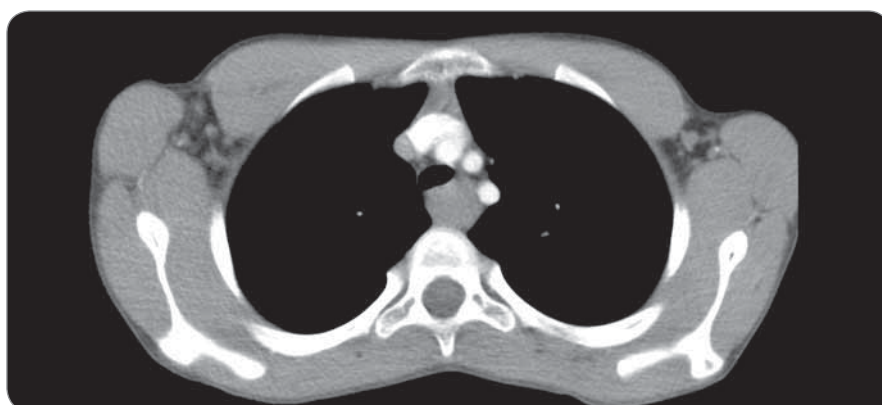


Fig. 1A. Axial CT scan at the level of the left brachiocephalic vein after intravenous application of iodine contrast agent.

Hypodense expansion of the posterior mediastinum, slightly compressing the trachea, displacing the esophagus ventrolaterally to the left, visible after the administration of a contrast agent isodense with the chest muscles. It is not possible to differentiate the boundary of the expansion from the esophageal wall (intramural lesions).

was treated with antibiotics. Afterwards, he tolerated a regular diet and the nutritional jejunostomy was removed. A final histology confirmed the diagnosis of IMT (Fig. 3A–C). In the postoperative course, the stenosis formed in the anastomosis and the patient repeatedly underwent several series of esophageal dilations with good results. As part of an oncology consultation, the patient has been followed up annually with upper GI endoscopy. After a follow-up period of 8 years, he is symptom-free and there has been no endoscopic evidence of recurrence (Fig. 4 includes endoscopic images from 2020).

Discussion

IMT is a very rare neoplasm and mostly occurs in the soft tissue of children and young adults, with the lungs as the most commonly affected site, though it has been recognized in many anatomical localizations, such as in the peritoneum, colon, liver, bladder, breast, and nasal cavity [12]. Histologically, IMT includes myofibroblastic and fibroblastic spindle cells with variable inflammatory infiltration by lymphocytes, plasma cells, eosinophils, and histiocytes [13,14].

Differential diagnoses of IMTs include other submucosal lesions, such as leiomyoma and gastrointestinal stromal tumors and other benign non-neoplastic tumorous lesions, including inflammatory fibroid polyps, fibrovascular polyps, and inflammatory polyps, as these lesions are composed of fibroblastic cells and inflammatory cells, the same as IMT. The differentiation of these lesions from IMT is therefore rather difficult [15–17].

IMT exhibits variable biological behavior ranging from frequently benign lesions to more aggressive variants. It remains a topic of discussion whether IMT should be considered a tumor or inflammation, and also whether it is normally benign or malignant. Local recurrence is possible, although it rarely metastasizes [12].

Approximately 50% of IMTs are positive for anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression as confirmed by immunohistochemistry. ALK-negative IMTs may be more aggressive, with higher fre-

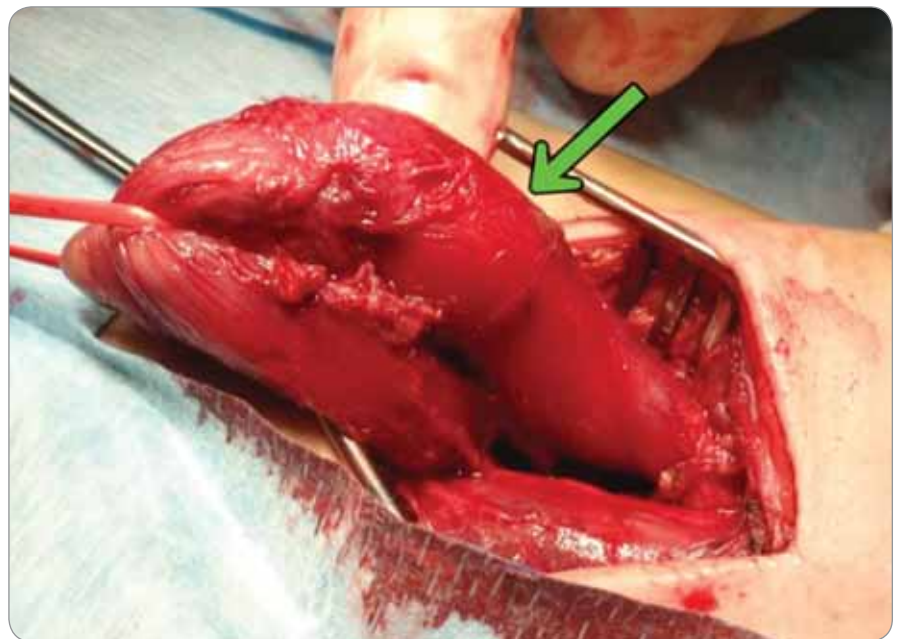


Fig. 2. Peroperative view. The esophageal tumor is indicated by an arrow.

quency of metastasis compared to ALK-positive IMTs [18]. For patients with ALK-positive IMT with unresectable tumors or with advanced stage IMT, ALK inhibition can be an effective therapy [19].

The exact etiology of IMT is still unknown; however, commonly reported etiologies include the Epstein–Barr virus, human herpes virus 8 infection, trauma, reflux, and overexpression of interleukin 6 [2,13].

IMT is very rare in the esophagus and to date there are few such cases reported in the English-language literature. Although it is seen mostly in children and young adults, the disease can occur at any age. The most frequent symptoms of esophageal IMTs are dysphagia, substernal pain, and inflammatory features related to cytokine release, such as fever, weight loss, and elevated acute phase reactants [20].

The basic treatment strategy is radical surgery, which also helps to confirm the diagnosis by histopathological examination and immunohistochemistry. In the case of esophageal location, this mostly means esophagectomy, and gastric transposition is the preferred type of esophageal replacement. After resection, if radicality was not achieved, a higher rate of recurrence is expected. Enucleation or endoscopic excision are

also reported [11,21]. Goldin et al [22] and Santa Cruz et al [23] have described surgical resection as their first choice of treatment. Although surgery is the most common therapy for IMT, there remains a risk of complications. Seco et al have reported the case of a 19-year-old woman with esophageal IMT who underwent a partial esophagectomy and upon whom a reoperation was later performed due to dehiscence of the anastomosis. Eleven days later, she died of sepsis [21].

In case of inoperable tumor, radiotherapy or chemotherapy should be considered. Patients with ALK-positive unresectable IMTs have an effective treatment option in targeted molecular therapy [11,24]. Crizotinib is a small-molecule tyrosine-kinase inhibitor of ALK, ROS1 and another proto-oncogene receptor tyrosine kinase, MET. Lovly et al reported a patient with ALK-negative IMT in the mediastinum who was treated with the ALK inhibitor crizotinib. This was a 6-year-old boy with a 1-year history of coughing and fatigue having an IMT in the mediastinum that was unresectable due to its intimate association with the pulmonary vein, aorta, and esophagus. After the treatment with crizotinib, there was a decrease in the size of his tumor mass. Since molecular tumor

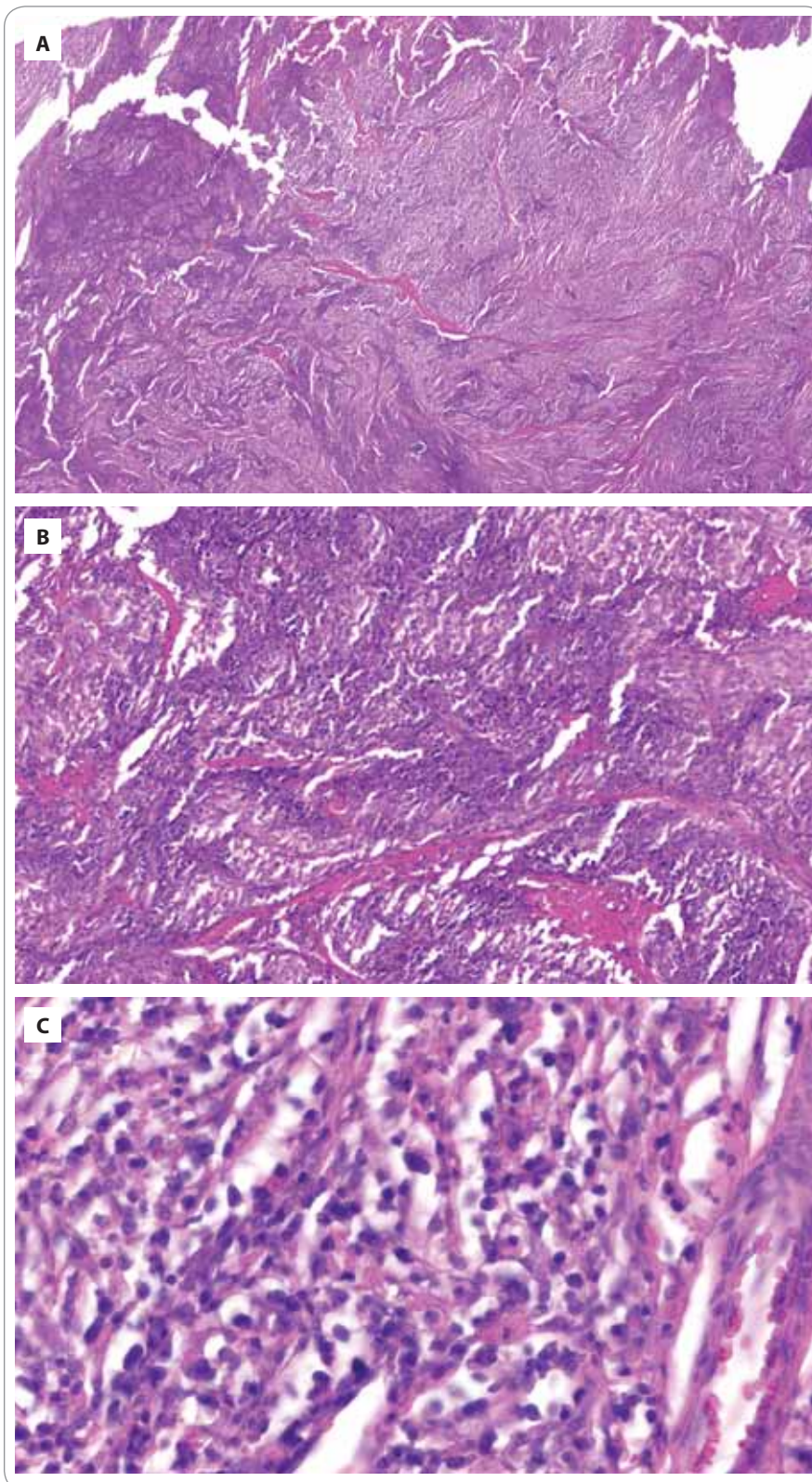


Fig. 3. Histopathology.

Hematoxylin and eosin stain of the esophageal tumor showing features consistent with inflammatory myofibroblastic tumor. Spindle cells with a fascicular pattern and nuclear atypia are seen in the background of mixed inflammation with variable myxoid stroma. A) Hematoxylin and eosin, 10 \times ; B) hematoxylin and eosin, 50 \times ; C) hematoxylin and eosin, 200 \times .

profiling revealed a ROS1 fusion in this case, there was a dramatic response to the treatment with the ROS1 inhibitor. Therefore, crizotinib is also used for the treatment of ALK-negative IMT with ROS1 fusion [18,25].

In 2021, Zhang et al reported a retrospective analysis of 23 child patients with pulmonary IMT, all of whom had undergone surgical treatment with a 5-year overall survival rate of 100%. Two patients developed local recurrence and reoperations were performed (both of them exhibited ALK-negative tumors). All patients survived until the end of the study. According to the authors of this study, consideration could be given to the concept of reducing the risk of surgical morbidity in large, difficult, multifocal ALK-positive tumors by the treatment with an ALK inhibitor prior to definitive surgical resection [26].

In 2020, Song et al presented another retrospective study of 17 patients (aged 16–56 years). The most commonly identified locations were the bronchi and the lungs, but there were also occurrences in the gastrointestinal and urogenital tracts. Sixteen of these patients underwent tumor resection, and one patient died due to tumor progression. During the follow-up period, two patients relapsed and both of them underwent surgery again. At the end of the study, they were still alive. One patient was lost from the follow-up, 13 of them were ultimately reported as cured [27].

In 2020, Casanova et al reported a prospective study of 60 patients with IMT (all of them were < 25 years old). Patients were prospectively registered for The European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group database from September 2005 to December 2016 in 9 different countries. They were staged according to the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study grouping system, depending on the amount and extent of residual tumor after initial surgery (group I – complete R0 resection, group II – R1 resection with microscopic residual disease or regional lymph nodal spread, group III – R2 resection with macroscopic residual disease or biopsy alone, group IV – metastases at onset). In group I, 31 patients underwent complete R0 resection (4 of them devel-

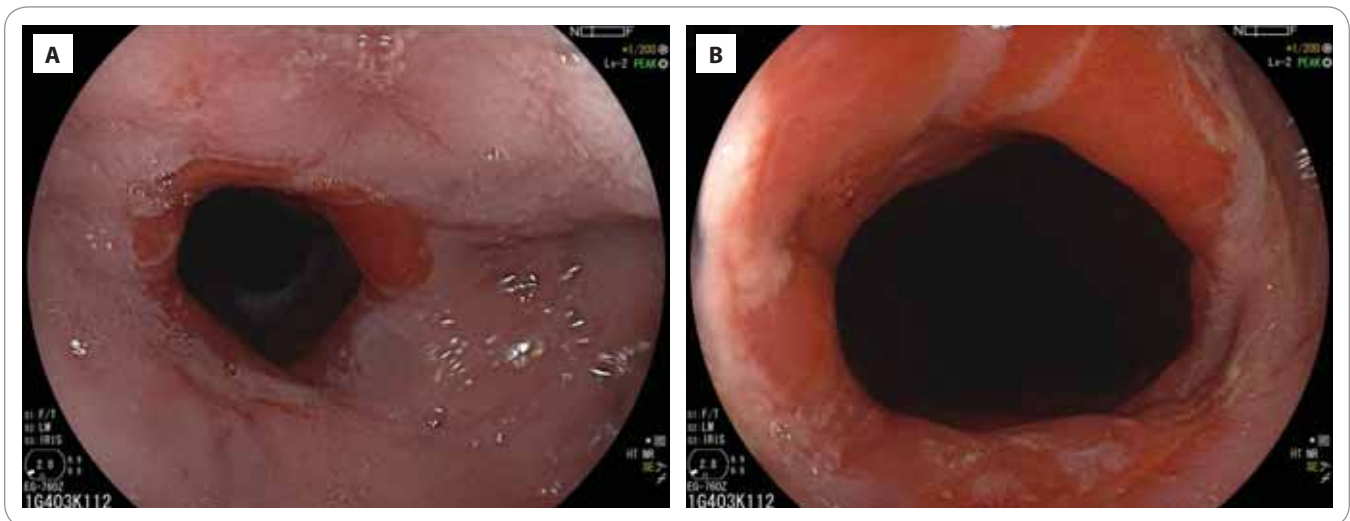


Fig. 4. Endoscopy.
Endoscopic view of esophago-gastric anastomoses. No sign of disease recurrence.

oped a local relapse). In group II, 9 patients underwent resection (2 of them had nodal involvement), two patients with tumors relapsed. In Group III, 19 patients had macroscopic residual disease after R2 surgery. Out of them, 19 received various systemic treatment and one patient did not receive any therapy. One of the treated patients with ALK-negative lung IMT died of this disease 15 months after its diagnosis. In group IV, there was only one patient who was given chemotherapy with remission of the lesions. At the end of the study, all patients were alive, except the one patient from group III, who died. The study demonstrated a good overall prognosis for IMT, even for initially unresectable disease [28].

IMT rarely metastasizes, and it has a very low risk of recurrence. Lu et al reported the exceptional case of a 14-year-old boy with high-volume pelvic abdominal IMT and early tumor recurrence. It was the first reported case of IMT in the pelvic extraperitoneal perivesical space and the largest reported IMT (30 cm) among pediatric patients until that date. Although the tumor was completely resected, there was a recurrence just 20 days after the surgery. The patient refused further treatment and died 6 months later [29].

Conclusion

The occurrence of IMT in the esophagus is extremely rare, and only a few cases

have been reported in the literature. Surgical resection is the most preferred type of therapy. If a tumor is completely resected, the risk of recurrence is very low. Nevertheless, every patient should be carefully followed up after the resection. In case of inoperable advanced disease, targeted molecular therapy could be effective. However, chemotherapy is still a valid option for the advanced stage.

References

1. Kovach SJ, Fischer AC, Katzman PJ et al. Inflammatory myofibroblastic tumors. *J Surg Oncol* 2006; 94(5): 385–391. doi: 10.1002/jso.20516.
2. Attili SV, Chandra CR, Hemant DK et al. Retroperitoneal inflammatory myofibroblastic tumor. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 66. doi:10.1186/1477-7819-3-66.
3. Chen Y, Tang Y, Li H et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(2): 607–610. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.091.
4. Kurihara K, Mizuseki K, Ichikawa M et al. Esophageal inflammatory pseudotumor mimicking malignancy. *Intern Med* 2001; 40(1): 18–22. doi:10.2169/internalmedicine.40.18.
5. Privette A, Fisk P, Leavitt B et al. Inflammatory myofibroblastic tumor presenting with esophageal obstruction and an inflammatory syndrome. *The annals of thoracic surgery* 2008; 86(4): 1364–1367. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.056.
6. Jayarajah U, Bulathsingala RP, Sumana Handagala DM et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the oesophagus presenting with hematemesis and melaena: a case report and review of literature. *Clin Case Rep* 2017; 6(1): 82–85. doi: 10.1002/ccr3.1296.
7. Savvidou OD, Sakellariou VI, Papakonstantinou O et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the thigh: presentation of a rare case and review of the literature. *Case Rep Orthop* 2015; 2015: 814241. doi:10.1155/2015/814241.
8. Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(4): 509–520. doi: 10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7.
9. Palaskar S, Koshti S, Maralingannavar M et al. Inflammatory myofibroblastic tumor. *Contem Clin Dent* 2011; 2(4): 274–277. doi: 10.4103/0976-237X.91787.
10. Marchi S, Costa F, Mumolo MG et al. Post-traumatic inflammatory pseudotumor of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(3): 397–399. doi:10.1067/mge.2001.116324.
11. Dousek R, Tuma J, Planka L et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the esophagus in childhood: a case report and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(2): e121–124. doi: 10.1097/MPH.0000000000000275.
12. Bjelovic M, Micev M, Spica B et al. Primary inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach in an adult woman: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 35. doi: 10.1186/1477-7819-11-35.
13. Inamdar AA, Pulinthanathu R. Malignant transformation of inflammatory myofibroblastic tumor of urinary bladder: A rare case scenario. *Bladder (San Franc)* 2019; 6(2): e39. doi: 10.14440/bladder.2019.805.
14. Pettinato G, Manivel JC, De Rosa N et al. Inflammatory myofibroblastic tumor (plasma cell granuloma). *Clinicopathologic study of 20 cases with immunohistochemical and ultrastructural observations. Am J Clin Pathol* 1990; 94(5): 538–546. doi: 10.1093/ajcp/94.5.538.
15. Lewin K, Appelman H. *Tumor of the esophagus and stomach, third series.* Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology 1996: 145–161.
16. Kim YI, Kim WH. Inflammatory fibroid polyp of gastrointestinal tract. *Am J Clin Pathol* 1988; 89(6): 721–727. doi: 10.1093/ajcp/89.6.721.
17. Watanabe H, Jass JR, Sabin LH. *Tumor-like lesions, in Histological Typing of Oesophageal and Gastric Tumours.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag 1990: 16–17.
18. Lovly CM, Gupta A, Lipson D et al. Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions. *Cancer Discov* 2014; 4(8): 889–895. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0377.
19. Mossé YP, Voss SD, Lim MS et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3215–3221.
20. Khakural P, Sapkota R, Shrestha UK et al. Successful surgical management of a rare esophageal inflammatory

myofibroblastic tumour: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10: 112. doi: 10.1186/s13019-015-0327-5.

21. Seco JL, Claver M, Bengoechea M et al. Plasma cell granuloma of the distal oesophagus. *Br J Surg* 1990; 77(9): 996–997. doi: 10.1002/bjs.1800770912.
22. Goldin SB, Osborne D, Paidas C et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the midesophagus. *Fetal Pediatr Pathol* 2007; 26(5–6): 243–254. doi: 10.1080/15513810801893421.
23. SantaCruz KS, McKinley ET, Powell RD Jr et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the gastroesophageal junction in childhood. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21(1): 49–56. doi: 10.1080/pdp.21.1.49.56.
24. Li J, Liu F, Wang Z et al. Inflammatory pseudotumor of the esophagus—GI image. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(1): 195–198. doi: 10.1007/s11605-009-0893-8.
25. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1963–1971. doi: 10.1056/NEJMoa1406766.
26. Zhang N, Zeng Q, Chen C et al. Clinical characteristics and prognosis of pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: an over 10-year retrospective analysis. *Pediatr Investig* 2020; 4(3): 192–197. doi: 10.1002/ped4.12218.
27. Song W, Zhu Y. Clinical characteristics and outcomes of 17 cases of inflammatory myofibroblastic tumor at a University Hospital in China. *Oncol Lett* 2021; 21(1): 51. doi: 10.3892/ol.2020.12312.

28. Casanova M, Brennan B, Alaggio R et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: The experience of the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Eur J Cancer* 2020; 127: 123–129. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.021.

29. Lu CH, Huang HY, Chen HK et al. Huge pelvic-abdominal malignant inflammatory myofibroblastic tumor with rapid recurrence in a 14-year-old boy. *World J Gastroenterol* 2010; 16(21): 2698–2701. doi: 10.3748/wjg.v16.i21.2698.

The double-edged sword of antimalarials in cancer and COVID-19-infected patients

Antimalarika jako dvousečná zbraň u pacientů s rakovinou a infekcí COVID-19

Mendoza L.

Hematology/Oncology Unit, IQVIA Inc., Prague, Czech Republic

The SARS-CoV-2 virus causes COVID-19, and it has reached pandemic levels since March 2020 exerting an unprecedented global impact on public health and health care delivery. The pandemic has impacted patients' access to cancer treatments, and in some cases, cancer treatment has been postponed, changed to an ambulatory treatment, or stopped. Several publications have indicated that patients with cancer appear to be at an increased risk of mortality and severe illness due to SARS-CoV-2 infection [1].

The antimalarial quinine analogue drugs, chloroquine (CQ) and the less toxic hydroxychloroquine (HCQ), which belong to the aminoquinoline class, were developed primarily to treat malaria. However, they are also indicated to treat patients with chronic discoid and systemic lupus erythematosus, and for acute and chronic rheumatoid arthritis in adults [2]. Due to their antiviral properties, the antimalarials have been used to treat patients with COVID-19. To date, there has been no conclusive data about the real benefit and safety of these drugs in COVID-19 patients [3]. Because highly efficient treatment alternatives are lacking, antimalarials are still used to control the viral infection in different parts of the world.

Autophagy is a catabolic mechanism of regulated intracellular turnover in which cells degrade cellular proteins, organelles, and cytoplasm that are engulfed, digested, and recycled to sustain cellular metabolism. It is associated with

cell death and acts as tumour suppressor during cancer initiation. Autophagy also has a dual mechanism that enhances tumour cell survival by promoting metastasis through enhancing tumour cell survival. Several autophagy inhibitors, such as Lys05 family, ROC-305, GNS561, and those targeting lysosomes are being investigated and they are at different stages of clinical development [4]. Lysosomes are the intracellular organelles that play a critical role in the catabolic pathways that are driven by mTORC1 [5]. Antimalarial drugs, CQ, and HCQ, inhibit lysosomal function; however, the mechanism of how to inhibit autophagy–lysosome function remains unclear [6]. Currently, CQ and HCQ are clinically available antimalarial drugs and several trials on autophagy inhibition have been conducted, but the clinical value of targeting autophagy therapy remains controversial. A recently published meta-analysis study that included seven clinical trials encompassing 239 cancer patients who were treated with either CQ or HCQ in combination with other anticancer treatments showed that autophagy–lysosome inhibitor-based therapy had a statistically significantly higher response rate, progression-free survival, and overall survival compared with the therapy without autophagy–lysosome inhibitors [7].

The COVID-19 pandemic is leading to new knowledge for physicians. We have recently become aware of the negative impact of antimalarials with or

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.



Luis Mendoza, MD, PhD
Hematology/Oncology Unit
IQVIA Inc.
Pernerova 691/42
186 00 Prague
Czech Republic
e-mail: luis.mendoza@iqvia.com

Submitted/Obdrženo: 23. 10. 2020

Accepted/Přijato: 6. 5. 2021

doi: 10.48095/ccko2021319

without macrolides in the treatment of cancer patients who are infected with COVID-19. At the American Society of Clinical Oncology (ASCO) virtual congress in 2020, a study was presented that included 1018 COVID-19-positive patients who were under active treatment or had previous hematologic or invasive solid malignancies reported at several academic and community sites. The multivariable regression analysis found several factors that were associated with an increased 30-day mortality rate, in-

cluding HCQ and azithromycin treatment [8]. However, in a retrospective review of a study that was conducted in Spain, the authors reported that combined HCQ and azithromycin treatment showed a better outcome after a multivariate analysis, with only three deaths among 18 patients who received this treatment. It should be noted that this COVID-19 cancer patient analysis from Spain was small (N = 45) [9].

Summarizing, we can say that autophagy–lysosome inhibition remains an attractive strategy to augment standard therapy and improve long-term outcomes for a broad range of malignancies. Despite previous studies having shown controversial results, the unique meta-analysis study indicated the benefit of these antimalarials. Many studies with CQ and HCQ are registered at clinicaltrials.gov, and they are further investigating the benefit of these drugs as autophagy–lysosome inhibitors in cancer. During the COVID-19 pandemic, a large number of cancer patients have been treated with CQ/HCQ-based ther-

apy. The progress of anti-COVID-19 vaccination is dishearteningly slow, so the treatment of non-vaccinated people is still a burning issue. In above-mentioned recent data that were presented at the ASCO virtual congress, there was worrisome information about the use of HCQ-based therapy in all types of cancer patients, which was an independent factor that was associated with an increased 30-day mortality rate. This outcome and future data generated from studies with antimalarials as an anti-COVID-19 treatment or as an autophagy–lysosome inhibitor should be closely followed up to determine whether the negative consequences are reproduced in the autophagy–lysosome research or whether it is only related to COVID-19-positive cancer patients or both.

References

1. Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: a systematic review and pooled analysis of 52 studies. *European Journal of Cancer* 2020; 139: 43–50. doi: 10.1016/j.ejca.2020.08.011.
2. Plaquenil (hydroxychloroquine sulphate tablets, USP). [online]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s-047lbl.pdf.
3. Mendoza L. Chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 patients: what every clinician should know. [online]. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3713810.
4. Piffoux M, Eriau E, Cassier PA. Autophagy as a therapeutic target in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2021; 124(2): 333–344. doi: 10.1038/s41416-020-01039-5.
5. Towers CG, Thorburn A. Targeting the lysosome for cancer therapy. *Cancer Discov* 2017; 7(11): 1218–1220. doi:10.1158/2159-8290.
6. Rebecca VW, Nicastrì MC, McLaughlin N et al. A unified approach to targeting the lysosome's degradative and growth signaling roles. *Cancer Discov* 2017; 7(11): 1266–1283. doi:10.1158/2159-8290.
7. Xu R, Ji Z, Xu C et al. The clinical value of using chloroquine or hydroxychloroquine as autophagy inhibitors in the treatment of cancers: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(46): e12912. doi: 10.1097/MD.00000000000012912.
8. Warner JL, Rubinstein S, Grivas P et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer: data from the COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19). [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA110.
9. Rogado J, Obispo B, Pangua C et al. Covid-19 transmission, outcome and associated risk factors in cancer patients at the first month of the pandemic in a Spanish hospital in Madrid. [online]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-020-02381-z>.

Molekulární testování u karcinomu endometria – společné doporučení České onkologické společnosti, onkogynekologické sekce České gynekologické a porodnické společnosti, Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky a Společnosti českých patologů České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

Molecular testing in endometrial carcinoma – joint recommendation of Czech Oncological Society, Oncogynecological Section of the Czech Gynecological and Obstetrical Society, Society of Radiation Oncology, Biology and Physics, and the Society of Czech Pathologists

Dundr P.¹, Cibula D.², Doležel M.³, Fabián P.⁴, Fínek J.⁵, Jirásek T.⁶, Matěj R.^{1,7,8}, Petruželka L.⁹, Rob L.¹⁰, Ryška A.¹¹, Švajdler M.^{12,13}, Weinberger V.¹⁴, Zikán M.¹⁵

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

² Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno

⁵ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

⁶ Oddělení patologie, centrum PATOS, Krajská nemocnice Liberec

⁷ Ústav patologie, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

⁸ Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. LF UK a FTN Praha

⁹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

¹⁰ Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

¹¹ Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

¹² Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

¹³ Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

¹⁴ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

¹⁵ Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

Souhrn

Východiska: Molekulární klasifikace karcinomu endometria se stává důležitou součástí diagnostického procesu s přímými léčebnými dopady. Recentní mezinárodní doporučené postupy vč. společného doporučení Evropské společnosti gynekologické onkologie, Evropské společnosti pro radioterapii a onkologii a Evropské společnosti pro patologii proto zahrnují molekulární klasifikaci do standardních diagnostických algoritmů, stejně tak je molekulární testování doporučováno i podle nejnovější (5. edice) klasifikace nádorů ženského genitálu Světové zdravotnické organizace z roku 2020. Vzhledem k potřebě implementace těchto doporučení do diagnostické praxe v ČR proběhlo jednání zástupců čtyř odborných společností České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (České onkologické společnosti, onkogynekologické sekce České gynekologické a porodnické společnosti, Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky a Společnosti českých patologů). **Cíl:** Doporučení pro molekulární testování karcinomu endometria v rutinní diagnostické praxi v ČR.

Klíčová slova

karcinom endometria – molekulární testování – POLE – mismatch repair systém – p53

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

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

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

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



prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.

Ústav patologie

1. LF UK a VFN v Praze

Studničkova 2

128 00 Praha 2

e-mail: pavel.dundr@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 6. 2021

Přijato/Accepted: 16. 6. 2021

doi: 10.48095/ccko2021321

Summary

Background: Molecular classification of endometrial carcinoma is becoming an important part of the diagnostic process with direct therapeutic implications. Recent international guidelines, including the joint recommendation of the European Society of Gynaecological Oncology, the European Society for Radiotherapy and Oncology and the European Society of Pathology include the molecular classification into standard diagnostic algorithms. Molecular testing of endometrial carcinomas is also recommended in the latest (5th) edition of the World Health Organization classification of female genital tumors. Due to the need to implement these recommendations in practice, representatives of four professional societies of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně (the Czech Oncological Society, the Oncogynecological Section of the Czech Gynecological and Obstetrical Society, the Society of Radiation Oncology, Biology and Physics, and the Society of Czech Pathologists) organized a meeting focused on this topic. **Purpose:** Recommendation for molecular testing of endometrial carcinoma in routine diagnostic practice in the Czech Republic.

Key words

endometrial carcinoma – molecular testing – *POLE* – mismatch repair system – p53

Úvod

Klasifikace karcinomů endometria je tradičně založena na hodnocení definovaných morfoloických znaků, často v kombinaci s imunohistochemickým profilem, přesto je však diagnostická shoda zejména u high grade karcinomů poměrně nízká [1,2]. V poslední 5. edici klasifikace nádorů ženského genitálu podle Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO) je uvedeno 10 histologických typů karcinomu endometria zahrnujících i nové typy, jako je „mesonephric-like“ karcinom a mucinózní karcinom gastrického typu [3]. Zásadní dopad však v posledních letech přináší zejména molekulární klasifikace karcinomů endometria, která se stává důležitou součástí diagnostického procesu [3,4]. To se odrazilo i v tom, že v nové WHO klasifikaci karcinomů endometria je uvedena i molekulární subklasifikace endometroidního karcinomu do čtyř samostatně vylčených subtypů [3]. Tato molekulární klasifikace je podle WHO možná a doporučovaná nejen u endometroidního karcinomu, ale i u ostatních histologických typů karcinomu endometria. Bližší indikační kritéria pro molekulární testování jsou řešena na úrovni mezinárodních guidelines, recentně jde např. o společné doporučení Evropské společnosti gynekologické onkologie (European Society of Gynaecological Oncology – ESGO), Evropské společnosti pro radioterapii a onkologii (European Society for Radiotherapy and Oncology – ESTRO) a Evropské společnosti pro patologii (European Society of Pathology – ESP) z roku 2020 [4]. Podle tohoto do-

poručení je optimální testování všech karcinomů endometria, nicméně testování karcinomů ze skupiny nízkého („low“) a středního („intermediate“) rizika (podle stratifikace do rizikových skupin dle ESGO kritérií) má v současnosti menší význam pro indikaci adjuvantní léčby. Molekulární testování je v obecné úrovni vnímáno jako zásadně důležité a přínosné, nutné je však zohlednit regionální zdroje a jeho dostupnost, v některých oblastech světa tak může být jeho implementace do praxe problematická. Na podkladě recentních doporučení na mezinárodní úrovni a potřeby implementace těchto doporučení do diagnostické praxe v ČR proběhlo jednání zástupců čtyř odborných společností České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP), a sice České onkologické společnosti, onkogynekologické sekce České gynekologické a porodnické společnosti, Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky a Společnosti českých patologů, jehož výsledkem je toto doporučení pro molekulární testování karcinomu endometria v rutinní diagnostice v ČR.

Doporučený postup pro molekulární testování karcinomu endometria v ČR

Kompletním molekulárním testováním či molekulárním testováním se pro účely tohoto doporučení rozumí vyšetření mutačního stavu genu *POLE*, hodnocení defektů mismatch repair systému a p53. Algoritmus stratifikace do jednotlivých molekulárních subtypů je uveden ve schématu 1.

Kdy a koho testovat

Optimální by bylo testování všech karcinomů endometria. V současné době však molekulární testování nemá stejný klinický význam pro všechny rizikové skupiny. Vzhledem k nutnosti zhodnocení všech potřebných klinicko-patologických parametrů důležitých pro indikaci molekulárního testování se doporučuje testování až po vyšetření definitivního resektátu, nikoliv hned v rámci diagnostického biopsického odběru (materiál z diagnostického odběru, který je často lépe fixovaný a objemnější, však může být po zhodnocení indikace v návaznosti na definitivní vyšetření resektátu pro vlastní molekulární testování použit). Každý případ je však posuzován individuálně a v případě klinické relevance je možné příslušná vyšetření provést i z diagnostické biopsie. Vyšetření je prováděno vždy na žádost klinika z komplexního onkologického centra či onkogynekologického centra.

Klasifikace lymfangioinvasze (dle doporučení ESGO – ESTRO – ESP a WHO)

Hodnocení lymfangioinvasze (lymphovascular space invasion – LVSI) se provádí v okolí nádoru (tedy mimo vlastní karcinom) s dělením do následujících stupňů:

- nepřítomná;
- fokální: 1–4 cévních prostor;
- podstatná: ≥ 5 cévních prostor.

Rizikové skupiny (dle ESGO kritérií):

- 1) Skupina nízkého rizika (low risk – LR)
Stadium IA, endometroidní karcinom, G1–2, LVSI negativní nebo fokální

- 2) Skupina středního rizika (intermediate risk – IR)
 Stádium IB, endometroidní karcinom, G1–2, LVSI negativní nebo fokální
 Stádium IA, endometroidní karcinom, G3, LVSI negativní nebo fokální
 Stádium IA, non-endometroidní karcinom, bez invaze do myometria
- 3) Skupina vysokého/středního rizika (high – intermediate risk – HIR)
 Stádium I, endometroidní karcinom, bez ohledu na grade a hloubku invaze, s podstatnou LVSI
 Stádium IB, endometroidní karcinom, G3, bez ohledu na LVSI
 Stádium II
- 4) Skupina vysokého rizika (high risk – HR)
 Stádium III–IVA bez reziduálního nádoru
 Non-endometroidní histologický typ (stádium I–IVA) s invazí do myometria a bez reziduálního nádoru

Současná mezinárodní doporučení vznikala jako konsenzuální dokument mnoha odborníků zastupujících několik odborností. Jednou z nejdiskutovanějších otázek během jejich přípravy byly indikace pro adjuvantní léčbu po operaci. Odrážejí tak poznatky z dostupných prospektivních studií, současně však i rozdílnou klinickou praxi. V doporučení typu adjuvantního zajištění nejsou zcela striktní, ale nechávají volbu na multidisciplinárním týmu. Význam molekulárního testování u jednotlivých rizikových skupin se tak na pracovištích může lišit v závislosti na tom, jaká je jejich klinická praxe. Molekulární testování je obecně kliniky velmi vítané i proto, že přináší další argument pro jejich rozhodnutí.

Níže je uvedena zjednodušená rozvaha o možném významu molekulárního testování dle rizikové skupiny:

1) Nízké riziko

U této skupiny není doporučeno adjuvantní zajištění. Aberantní typ exprese p53 / mutace *TP53* však posouvá pacientku do středního rizika. V případě aberantního typu exprese p53 je však nutné provést kompletní molekulární testování k vyloučení případů, u kterých je aberantní exprese p53 (mutace *TP53*) sekundárním projevem ultramutovaného

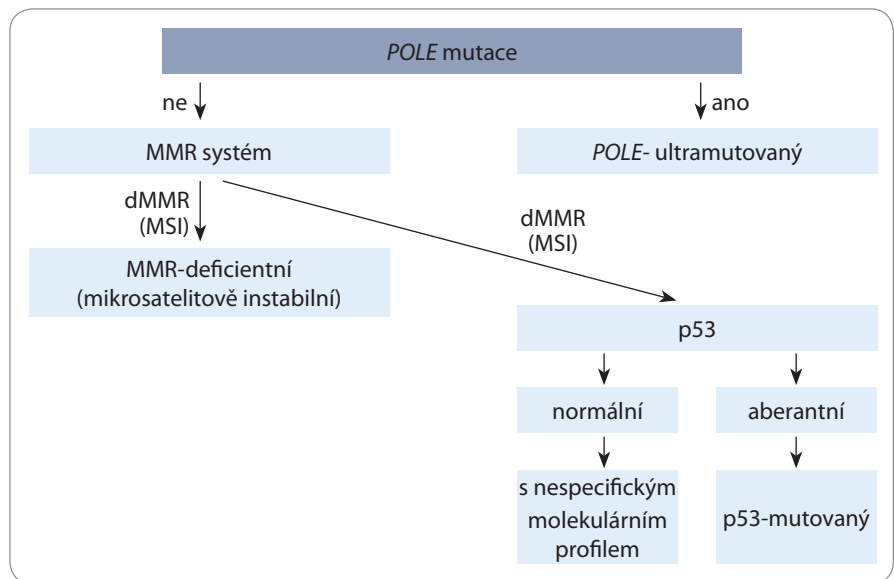


Schéma 1. Algoritmus molekulárního testování [25].

MMR – mismatch repair, dMMR – MMR-deficientní, pMMR – MMR-proficientní, MSI – mikrosatelitově instabilní, MSS – mikrosatelitově stabilní

ného stavu při *POLE* mutaci, a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od *POLE* mutace, a tudíž jde o nádory s výbornou prognózou.

2) Střední riziko

U této skupiny je ponecháno na volbě multidisciplinárního týmu, zda zajistit pacientku brachyterapií s cílem snížit riziko lokálních recidiv, nebo zda ponechat bez zajištění. Při znalosti molekulárního profilu nádoru se nádory ze skupiny p53-mutovaných posouvají do vysokého rizika, zatímco *POLE*-ultramutované do rizika nízkého. Testování stavu p53, které posouvá pacientku do vysokého rizika, by mělo být provedeno u všech případů. V případě aberantního typu exprese p53 je však nutné provést kompletní molekulární testování k vyloučení případů, u kterých je aberantní exprese p53 (mutace *TP53*) sekundárním projevem ultramutovaného stavu při *POLE* mutaci či v rámci mikrosatelitové instability, a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od *POLE* mutace (mikrosatelitové instability).

3) Střední – vyšší riziko

Stejně jako v předchozí skupině se při znalosti molekulárního subtypu nádoru ze skupiny p53-mutovaných posouvají do vysokého rizika, zatímco *POLE*-ultra-

mutované do rizika nízkého. Testování stavu p53, které posouvá pacientku do vysokého rizika, by mělo být provedeno u všech případů. V případě aberantního typu exprese p53 je však nutné provést kompletní molekulární testování k vyloučení případů, u kterých je aberantní exprese p53 (mutace *TP53*) sekundárním projevem ultramutovaného stavu při *POLE* mutaci či v rámci mikrosatelitové instability, a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od přítomnosti *POLE* mutace (mikrosatelitové instability).

4) Vysoké riziko

U této skupiny je indikována adjuvantní radioterapie. Aberantní typ exprese p53 / mutace *TP53* nemění zařazení do skupiny, na některých pracovištích je však používáno jako argument pro podání sekvenční chemoterapie po ukončení zevní či kombinované radioterapie. Přítomnost *POLE* mutace je však velmi významná, protože posouvá pacientku do nízkého rizika bez adjuvantního zajištění. U těchto pacientek je tedy molekulární testování doporučeno vždy.

Na základě uvedené rozvahy je možné dojít k doporučení molekulárního testování, které zohledňuje strategii pracoviště s ohledem na jeho preference v podání či nepodání adjuvantní léčby u jednotlivých rizikových skupin:

Tab. 1. Seznam „hot-spotových“ patogenních mutací (variant) v exonukleázové doméně genu *POLE*.

Záměna proteinu	Substituce nukleotidu
P286R	c.857C>G
V411L	c.1231G>T/C
S297F	c.890C>T
S459F	c.1376C>T
A456P	c.1366G>C
F367S	c.1100T>C
L424I	c.1270C>A
M295R	c.884T>G
P436R	c.1307C>G
M444K	c.1331T>A
D368Y	c.1102G>T

- a) Testování p53 u všech rizikových skupin. V případě aberantního typu exprese p53 / mutace *TP53* však musí být provedeno kompletní molekulární testování k vyloučení mutací *TP53* sekundárním projevem ultramutovaného stavu při *POLE* mutaci či v rámci mikrosatelitové instability, a jedná se tedy o nádory, jejichž prognóza se odvíjí od *POLE* mutace (mikrosatelitové instability).
- b) Kompletní molekulární testování se stanovením molekulárního subtypu u všech případů ze skupiny vysokého rizika, středního – vyššího rizika a středního rizika, u kterých může vést k deeskalaci adjuvantní léčby; u všech případů s abnormálním typem exprese p53 testovaných dle indikace podle bodu a).

V jakých laboratorních testovat

Konsenzuální názor pro jednání s plátcí je, že by testování měly mít možnost provádět všechny laboratoře patologie, které jsou součástí instituce se statutem komplexního onkologického centra či onkogynekologického centra nebo mají na tato centra přímou návaznost (jako je tomu např. u laboratoří zařazených do sítě referenčních laboratoří pro prediktivní diagnostiku) a mají zavedené, validované a akreditované příslušné la-

boratorní metody umožňující plnou klasifikaci nádorů podle uvedeného algoritmu. Vyšetření pouze části markerů není s ohledem na nastavený algoritmus molekulární klasifikace karcinomů endometria přijatelné.

Testování jednotlivých parametrů *POLE* mutace

Vyšetření mutačního stavu *POLE* může být provedeno jakoukoliv molekulární metodou umožňující stanovení mutací v exonukleázové doméně (exon 9–14). Preferováno je jednoznačně vyšetření metodou sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS), které kromě mutačního stavu *POLE* umožní i vyšetření dalších genů a stanovení komplexního molekulárního profilu nádoru. V případě využití jiné molekulární metody je nutné vzít v potaz případné limitace dané zejména nízkou senzitivitou Sangerova sekvenování (NGS má ve srovnání se Sangerovým sekvenováním asi o 1/3 vyšší senzitivitu) a při použití komerčních PCR kitů potřebu pokrytí všech relevantních „hot-spotů“ genu *POLE* v exonu 9–14.

Zdůvodnění

Preference metody NGS vychází ze skutečnosti, že touto metodou lze současně s mutačním stavem *POLE* vyšetřit i další geny významné s ohledem na molekulární klasifikaci, tedy *TP53* a *CTNNB1*. Imunohistochemické vyšetření exprese p53 lze podle nastavených algoritmů testování použít, má však oproti vyšetření mutačního stavu genu *TP53* metodou NGS nižší senzitivitu (část případů s wild-type exprese p53 má mutaci genu *TP53*, která se však neprojevuje abnormální expresí proteinu). Vyhodnocení mutačního stavu genu *CTNNB1* potenciálně umožňuje další stratifikaci nádorů ze skupiny nespecifického molekulárního subtypu (non-specific molecular profile – NSMP) do prognosticky příznivé (v případě wild-type *CTNNB1*) a intermediální (v případě mutace *CTNNB1* a *ARID1A*) kategorie [5]. Aktuálně se však jedná o subklasifikaci s nízkým stupněm evidence, která doposud není všeobecně akceptována. Komplexní molekulární vyšetření nádoru metodou NGS má také diagnostický význam u morfolo-

gicky sporných nádorů, z nichž část je možno přesně zařadit právě jen s použitím molekulárního vyšetření. Dále se jedná o vyšetření s potenciálně prediktivním významem u pokročilých nádorů, tedy s možností detekce případných terapeuticky ovlivnitelných molekulárních aberací. V této indikaci je však nutno postupovat podle stávajících algoritmů komplexního molekulárního vyšetření za prediktivním účelem, tak, jak je domluveno na úrovni odborných společností (ČOS a SČP) a plátců.

Vyhodnocení *POLE* mutace

Jako *POLE*-ultramutované nádory by měly být hodnoceny pouze nádory, které mají některou z definovaných „hot-spotových“ patogenních mutací (variant) v exonukleázové doméně genu *POLE* v exonu 9–14 uvedených v tab. 1 či u nepopsaných variant klasifikovaných jako patogenní podle tzv. *POLE*-skóre [6]. Uvedený seznam těchto variant představuje aktuální situaci a může se s rozvojem vědeckých poznatků dále měnit.

Defekt proteinů „mismatch repair“ systému (*MMR* deficiency)

V souladu s doporučením Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society for Medical Oncology – ESMO) je preferováno testování pomocí imunohistochemické detekce (imunohistochemie – IHC) exprese MMR proteinů [7]. Optimálně by měla být testována exprese všech čtyř proteinů (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), v praxi lze použít i testování pouze dvou tzv. vedlejších proteinů (PMS2 a MSH6) v případě potřeby doplněných o expresi dvou tzv. hlavních proteinů (MLH1 a MSH2). Pro případ nejednoznačné exprese na IHC úrovni musí laboratoř IHC vyšetření doplnit či upřesnit některou molekulární metodou, zejména polymerázovou řetězovou reakcí (polymerase chain reaction – PCR) s fragmentační analýzou, nebo metodou NGS s nastavením příslušného algoritmu umožňujícího detekci mikrosatelitové instability. V případě IHC testování exprese MMR proteinů musí mít laboratoř také zavedenou metodu umožňující stanovení metylačního stavu promotoru MLH1 k rozlišení mezi deficiencí MMR (dMMR) vyskytující se

Tab. 2. Hodnocení exprese „mismatch repair“ proteinů.

Typ exprese MMR proteinů	Metylace promotoru MLH1	Interpretace
zachovalá exprese všech proteinů	neanalyzována	Expresa vyšetřených MMR proteinů v nádorové tkáni je zachovaná. Pravděpodobnost nestability mikrosatelitů je tedy nízká.
ztráta exprese MLH1 a PMS2	přítomna	Ztráta exprese proteinů MLH1 a PMS2 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (dMMR). Vzhledem k prokázané přítomnosti hypermetylace promotoru MLH1 se nejspíše jedná o dMMR u sporadického nádoru a pravděpodobnost souvislosti s Lynchovým syndromem je nízká.
	neprokázána	Ztráta exprese proteinů MLH1 a PMS2 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (MMR deficienci; dMMR). Hypermetylace promotoru MLH1 nebyla prokázána a nález je suspektní z nádoru asociovaného s Lynchovým syndromem. Doporučujeme další vyšetření pacienta ve spolupráci s klinickým genetikem.
ztráta exprese MSH2 a MSH6	neanalyzována	Ztráta exprese proteinů MSH2 a MSH6 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (MMR deficienci; dMMR) a nález je suspektní z nádoru asociovaného s Lynchovým syndromem. Doporučujeme další vyšetření pacienta ve spolupráci s klinickým genetikem.
izolovaná ztráta PMS2 nebo MSH6	neanalyzována	Izolovaná ztráta exprese proteinu PMS2 nebo MSH6 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (MMR deficienci; dMMR) a nález je suspektní z nádoru asociovaného s Lynchovým syndromem. Doporučujeme další vyšetření pacienta ve spolupráci s klinickým genetikem.

dMMR – deficiencie MMR, MMR – mismatch repair, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 – proteiny mismatch repair systému

u sporadických nádorů a dMMR s možnou souvislostí s Lynchovým syndromem, kdy je nutné vyšetření klinickým genetikem.

Hodnocení stavu MMR

V případě IHC vyšetření se hodnotí jakákoliv jaderná exprese proteinu, která může být vzácně přítomna v < 10 % nádorových buněk (zejména u PMS2 a MSH6) [8]. Sporné nebo neprůkazné výsledky je nutné verifikovat jinou metodou. Nutné je vždy vyhodnocení vnitřní kontroly v nenádorové tkáni (bez této vnitřní kontroly nelze výsledek hodnotit). V případě ztráty exprese některého z MMR proteinů je případ vyhodnocen jak MMR deficientní (dMMR). V případě zachování exprese všech vyšetřovaných proteinů je případ vyhodnocen jako MMR proficientní (pMMR). Každé pracoviště musí mít nastavený algoritmus, jak postupovat u dMMR případů s ohledem na možnou souvislost s Lynchovým syndromem a s formulací doporučení v závěru vyšetření. Doporučení panelu na interpretaci výsledku exprese MMR vycházející ze studií a doporučení zaměřených na problematiku scree-

ningu Lynchova syndromu je uvedeno v tab. 2 [9,10].

V případě využití metody PCR s fragmentační analýzou se postupuje podle příslušného algoritmu dle použitého spektra a počtu analyzovaných mikrosatelitů. Jako mikrosatelitově instabilní se hodnotí případy v kategorii MSI-H. Kategorie MSI-L je sporná a v souladu s revidovanými Bethesda kritérii a ESMO guidelines je na tyto případy nahlíženo jako na mikrosatelitově stabilní [7,11].

Vyšetření p53

Vyšetření se provádí primárně IHC metodou. Zásadní je správné nastavení protokolu tak, aby splňoval kritéria vysoké senzitivity a specifity. V rámci hodnocení je vždy nutné vyhodnocení interní a externí kontroly. V případě absence interní kontroly nelze vyšetření u případů s úplnou ztrátou exprese proteinu vyhodnotit jako validní. IHC vyšetření je v případě NGS testování doplněno i o stanovení mutačního stavu genu *TP53*. Výsledky vyšetření se uvádějí v kategoriích wild-type / normální typ exprese a abnormální / aberantní

/ mutovaný typ exprese. Způsob hodnocení s ohledem na kritéria zařazení do jednotlivých kategorií je uveden v tab. 3.

Klasifikace molekulárních kategorií nádorů

Vzhledem k poněkud odlišné terminologii používané v rámci klasifikace podle TCGA (The Cancer Genome Atlas) a skupin nejvíce se věnujících této problematice (PORTEC a ProMisE) (tab. 4) je doporučeno sjednocené reportování tak, aby pokrývalo všechny alternativy a zachovalo srozumitelnost mezi jednotlivými pracovišti do čtyř molekulárních subtypů následovně:

- 1) *POLE*-ultramutovaný;
- 2) mismatch repair (MMR) deficientní (mikrosatelitově instabilní);
- 3) s nespécifickým molekulárním profilem;
- 4) p53 mutovaný.

Úhrada testování

Úhrada testování je s výraznými omezeními do určité míry možná i v rámci v současné době nastavených úhradových mechanismů, tyto mechanismy

Tab. 3. Hodnocení exprese p53.

Výsledek imunohistochemie	Charakter exprese	Interpretace	Mutační stav
wild-type	jakákoliv pozitivita > 0 a < silně intenzivní pozitivita v 75 % (80 %), může být pozitivita až 100 % buněk, ale ne silná	wild-type (normální)	bez mutace
overexpres	silně intenzivní jaderná pozitivita > 75 % (80 %)	abnormální/aberrantní/ mutovaný typ	missense mutace
absence	zcela negativní, může být slabé zbarvení jader v souvislosti s pozadím (!)	abnormální/aberrantní/ mutovaný typ	loss of function mutace
cytoplazmatická pozitivita	variabilní pozitivita cytoplazmy	abnormální/aberrantní/ mutovaný typ	loss of function mutace s poruchou domény jaderné lokalizace
wild-type	jakákoliv pozitivita > 0 a < silně intenzivní pozitivita v 75 % (80 %), může být pozitivita až 100 % buněk, ale ne silná	wild-type (normální)	trunkační mutace

Tab. 4. Klasifikace molekulárních subtypů.

TCGA	WHO	ProMisE	PORTEC	Konsenzus panelu
<i>POLE</i> -ultramutovaný	<i>POLE</i> -ultramutovaný	<i>POLE</i> (DNA polymeráza epsilon)	<i>POLE</i> -ultramutovaný	<i>POLE</i> -ultramutovaný
mikrosatelitově instabilní hypermutovaný	MMR-deficientní	MMR-deficientní	MMR-deficientní	MMR-deficientní
copy-number low	nespecifický moleku- lární profil	p53 wild type	nespecifický molekulární profil	nespecifický molekulární profil
copy-number high	p53-mutovaný	p53-abnormální	p53-mutovaný	p53-mutovaný

MMR – mismatch repair, PORTEC – studie rizikových faktorů karcinomu endometria, ProMisE – Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer, TCGA – The Cancer Genome Atlas, WHO – Světová zdravotnická organizace

jsou však nevyhovující. Konsenzus panelu je, že bude iniciováno jednání mezi odbornými společnostmi a plátcí s cílem nového nastavení úhradových mechanismů a vytvoření specifického kódu či kódů tak, aby umožnily molekulární testování karcinomu endometria v kontextu stávající diagnostiky a následné léčebné péče.

Diskuze

Historicky byly definovány dva základní patogenetické typy karcinomu endometria zahrnující typ I (low grade estrogen-dependentní nádory, endometroidní a mucinózní typ, převážně s dobrou prognózou) a typ II (high grade estrogen-independentní nádory, non-endo-

metroidní typy, převážně se špatnou prognózou) [12]. Tyto dvě skupiny nádorů však vykazovaly značný překryv na úrovni morfoloické, klinické i molekulární a s ohledem na prognostický či další dopad neměly praktický význam. Současné znalosti týkající se molekulární klasifikace karcinomu endometria vycházejí z výsledků studie TCGA, která definovala čtyři molekulární subtypy zahrnující *POLE*-ultramutovaný (dobrá prognóza), mikrosatelitově instabilní hypermutovaný (intermediální prognóza), „copy-number low“ (intermediální prognóza) a „copy-number high“ (špatná prognóza) [13]. Výsledky této studie prokázaly, že molekulární klasifikace je prognosticky významná

a může mít přímé terapeutické dopady. Metodicky byl však jejich přístup poměrně komplikovaný a pro praktické využití nevhodný. Z tohoto důvodu se do praxe prosadil zjednodušený přístup kombinující využití imunohistochemických analýz a molekulárních metod [14–24].

Molekulární klasifikace karcinomu endometria představuje zásadní posun v diagnostice těchto nádorů s přímými dopady na léčbu pacientek [3,4,25]. Nutné je však zdůraznit, že molekulární klasifikace karcinomu endometria je doplněním, a nikoliv náhradou stávajících diagnostických postupů, a nenahrazuje tedy histopatologické vyšetření, které je nutné pro stanovení stadia onemoc-

nění a vyhodnocení dalších důležitých parametrů, jako je histologický typ nádoru, grading a zhodnocení LVSI. Molekulární klasifikace poskytuje nezávislou prognostickou informaci nad rámec stratifikace do prognostických skupin vycházející pouze z hodnocení tradičních klinicko-patologických parametrů, což se odráží i v definici těchto prognostických skupin v recentním doporučení ESGO – ESTRO – ESP [4]. Obecně platí, že *POLE*-ultramutované nádory mají výbornou prognózu (kategorie „favourable“) a p53 mutované nádory mají nejhorší prognózu (kategorie „unfavourable“). Mezi vysoce rizikovými nádory definovanými na podkladě tradičních klinicko-patologických parametrů a molekulárně klasifikovanými nádory p53 mutovaného typu je asi 89% překryv [16]. Molekulární klasifikace je však z kategorie vysoce rizikových nádorů schopna vyčlenit nádory s výbornou prognózou (*POLE*-ultramutované) a nádory s intermediální prognózou (mismatch repair deficientní). Bez molekulární klasifikace by asi 50 % nádorů z kategorie *POLE*-ultramutovaných a MMR deficientních bylo klasifikováno v kategorii vysoce rizikových.

Molekulární klasifikaci lze použít u všech histologických typů endometriálního karcinomu, vč. karcinosarkomu. U jiných než endometroidních karcinomů má však určitá specifika a nedořešené aspekty, kterých bychom si měli být vědomi. Pro nediferencovaný/dediferencovaný karcinom obecně platí, že i přesto, že asi 50 % případů vykazuje dMMR, se jedná o nádor se špatnou prognózou [26,27]. Nicméně minorita těchto nádorů, které vykazují *POLE* mutace, se zdá mít prognózu podstatně lepší, data jsou však poměrně limitovaná [28]. Dalším sporným bodem je molekulární klasifikace světlóbného karcinomu endometria (endometrial clear cell carcinoma – ECCC), zejména s ohledem na fakt, že samotná existence výskytu *POLE* mutací a dMMR je u těchto nádorů, pokud jsou diagnostikovány dle striktních kritérií, sporná. V největší studii analyzující 37 případů ECCC nebyl nalezen žádný případ s *POLE* mutací či dMMR [29]. Podle literárních údajů se sice dMMR vyskytuje u 0–68,8 % případů

ECCC, případy vykazující dMMR jsou však nejspíše chybně diagnostikované jiné histologické typy karcinomu endometria [30–32]. Naopak abnormality p53 se u ECCC prokazatelně vyskytují (asi u 50–60 % případů) a nejspíše se jedná o prognosticky nepříznivý faktor [33].

Určitou limitací stávající molekulární klasifikace je poměrně široká skupina nádorů v kategorii nespecifického molekulárního profilu, které jsou řazeny do skupiny nádorů s intermediální prognózou. V této oblasti však probíhá intenzivní výzkum zaměřený na možnou stratifikaci těchto nádorů, který má poměrně nadějně výsledky. Jako slibné se v tomto kontextu jeví hodnocení imunohistochemické exprese L1-CAM a mutačního stavu *CTNNB1*. Nádory kategorie NSMP vykazující L1-CAM expresi a/nebo mutaci *CTNNB1* se zdají mít horší prognózu a podle dosavadních výsledků by zůstávaly v kategorii intermediálního rizika, ostatní nádory z kategorie NSMP mají prognózu výbornou a řadily by se do kategorie „favourable“ [19,20,34–39].

S ohledem na molekulární klasifikaci karcinomu endometria je vhodné zdůraznit, že na rozdíl od např. karcinomu ovaria, u kterého je úzká vazba mezi histologickým typem nádoru a molekulárním profilem, u karcinomu endometria histologický typ s molekulárním subtypem významněji nekoreluje [40]. Bylo prokázáno, že zejména *POLE*-ultramutované a MMR deficientní nádory vykazují významnou morfologickou variabilitu a jejich morfologické rysy nejsou specifické pro žádnou molekulární kategorii [41,42]. Např. *POLE*-ultramutované nádory jsou často high grade, vykazují významnou LVSI, a i když jsou převážně endometroidního typu, mohou být i smíšené či mají nejednoznačné rysy s překryvnou endometroidní a serózní diferenciací [42]. Většina low grade endometroidních karcinomů (G1, G2) spadá do kategorie NSMP, minorita z nich však může patřit do jakékoliv jiné molekulární kategorie, tedy vč. *POLE*-ultramutované, MMR deficientní a p53-mutované. Prognostický význam low grade endometroidních karcinomů spadajících do kategorie p53-mutovaných není v současné době jednoznačný. Podle jedné recentní

studie se však mutace *TP53* vyskytuje asi u 10 % low grade endometroidních karcinomů a jedná se o nádory s více agresivním potenciálem [43]. V této studii však nebyla provedena kompletní molekulární klasifikace nádorů, která je pro správné stanovení molekulárního subtypu nezbytná. Absence znalostí o mutačním stavu genu *POLE* a stavu exprese MMR proteinů neumožňuje rozlišit mezi „driver“ mutací *TP53* a nádory ze skupiny „double“ či „multiple classifiers“, u kterých může být *TP53* mutace sekundární při *POLE*-ultramutačním stavu či MMR deficienci [6,44]. Tyto nádory jsou pak klasifikovány jako *POLE*-ultramutované či MMR deficientní, a nikoliv tedy jako p53-mutované [44]. Případy, u kterých je přítomna současně mutace *POLE* a dMMR, jsou klasifikovány jako *POLE*-ultramutované [6].

Závěr

Molekulární klasifikace karcinomu endometria představuje zásadní posun v problematice těchto nádorů s přímými terapeutickými dopady. Molekulární testování se stává standardní součástí diagnostiky a v podmínkách ČR by mělo být aktuálně prováděno podle výše uvedeného algoritmu. Indikační kritéria v aktuální době nastavená na podkladě jednání odborných společností v ČR představují kompromis mezi optimem, kterým by bylo testování všech karcinomů endometria, a reálnými možnostmi se zohledněním ekonomických aspektů a přímého dopadu na volbu léčby. Tato kritéria však mohou být v budoucnu podle potřeby upravena. V brzké budoucnosti lze také očekávat rozšíření diagnostického algoritmu molekulárního testování o další parametry, které by umožnily další stratifikaci nádorů, zejména ze skupiny NSMP. S ohledem na testování MMR deficiencie se panel shodl na potřebě zdůraznění faktu, že dMMR sama o sobě představuje u pokročilých nádorů prediktor terapie checkpoint inhibitory [45]. Dále je testování mikrosatelitové instability důležité s ohledem na roli ve screeningu Lynchova syndromu [46–48]. Problematika screeningu Lynchova syndromu v ČR však není řešena tímto doporučením.

Literatura

1. Thomas S, Hussein I, Bandyopadhyay S et al. Interobserver variability in the diagnosis of uterine high-grade endometrioid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(8): 836–843. doi: 10.5858/arpa.2015-0220-OA.
2. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(6): 874–881. doi: 10.1097/PAS.0b013e31827f576a.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press 2020: 631.
4. Concin N, Matias-Guy X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1): 12–39.
5. De Leo A, de Biase D, Lenzi J et al. ARID1A and CTNNB1/beta-catenin molecular status affects the clinicopathologic features and prognosis of endometrial carcinoma: implications for an improved surrogate molecular classification. *Cancers (Basel)* 2021; 13(5): 950. doi: 10.3390/cancers13050950.
6. Leon-Castillo A, Britton H, McConechy MK et al. Interpretation of somatic *POLE* mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020; 250(3): 323–335. doi: 10.1002/path.5372.
7. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJ et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1232–1243. doi: 10.1093/annonc/mdz116.
8. Doghri R, Houcine Y, Boujelbene N et al. Mismatch repair deficiency in endometrial cancer: immunohistochemistry staining and clinical implications. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019; 27(9): 678–682. doi: 10.1097/PAL.0000000000000641.
9. Chen W, Frankel WL. A practical guide to biomarkers for the evaluation of colorectal cancer. *Mod Pathol* 2019; 32 (Suppl 1): 1–15. doi: 10.1038/s41379-018-0136-1.
10. Stelloo E, Jansen AM, Osse EM et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol* 2017; 28(1): 96–102. doi: 10.1093/annonc/mdw542.
11. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(4): 261–268. doi: 10.1093/jnci/djh034.
12. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15(1): 10–17. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7.
13. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497(7447): 67–73. doi: 10.1038/nature12113.
14. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113(2): 299–310. doi: 10.1038/bjc.2015.190.
15. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol* 2016; 143(1): 46–53. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.090.
16. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017; 123(5): 802–813. doi: 10.1002/cncr.30496.
17. Wortman BG, Bosse T, Nout RA et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol* 2018; 151(1): 69–75. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.020.
18. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018; 119(9): 1067–1074. doi: 10.1038/s41416-018-0310-8.
19. Stelloo E, Nout RA, Osse EM et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 2016; 22(16): 4215–4224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878.
20. Stelloo E, Bosse T, Nout RA et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015; 28(6): 836–844. doi: 10.1038/modpathol.2015.43.
21. Plotkin A, Kuzeljevic B, De Villa V et al. Interlaboratory concordance of ProMisE molecular classification of endometrial carcinoma based on endometrial biopsy specimens. *Int J Gynecol Pathol* 2019; 39(6): 537–545. doi: 10.1097/PGP.0000000000000654.
22. Parra-Herran C, Lerner-Ellis J, Xu B et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups. *Mod Pathol* 2017; 30(12): 1748–1759. doi: 10.1038/modpathol.2017.81.
23. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018; 29(5): 1180–1188. doi: 10.1093/annonc/mdy058.
24. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol* 2018; 42(5): 561–568. doi: 10.1097/PAS.0000000000001020.
25. Soslow RA, Tornos C, Park KJ et al. Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019; 38 (Suppl 1): 564–574. doi: 10.1097/PGP.0000000000000518.
26. Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT et al. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(10): 1316–1321. doi: 10.1097/01.pas.0000171003.72352.9a.
27. Silva, EG, Deavers MT, Malpica A. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review. *Pathology* 2007; 39(1): 134–138. doi: 10.1080/00313020601159494.
28. Espinosa I, Lee C-H, D'Angelo E et al. Undifferentiated and dedifferentiated endometrial carcinomas with *POLE* exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(8): 1121–1128. doi: 10.1097/PAS.0000000000000873.
29. Baniak N, Fadare O, Köbel M et al. Targeted molecular and immunohistochemical analyses of endometrial clear cell carcinoma show that *POLE* mutations and DNA mismatch repair protein deficiencies are uncommon. *Am J Surg Pathol* 2019; 43(4): 531–537. doi: 10.1097/PAS.0000000000001209.
30. An HJ, Logani S, Isacson C et al. Molecular characterization of uterine clear cell carcinoma. *Mod Pathol* 2004; 17(5): 530–537. doi: 10.1038/modpathol.3800057.
31. DeLair DF, Burke KA, Selenica P et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol* 2017; 243(2): 230–241. doi: 10.1002/path.4947.
32. Bae HS, Kim H, Kwon SY et al. Should endometrial clear cell carcinoma be classified as type II endometrial carcinoma? *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34(1): 74–84. doi: 10.1097/PGP.0000000000000111.
33. Fadare O, Gwin K, Desouki MM et al. The clinicopathologic significance of p53 and BAF-250a (ARID1A) expression in clear cell carcinoma of the endometrium. *Mod Pathol* 2013; 26(8): 1101–1110. doi: 10.1038/modpathol.2013.35.
34. Kommoss FK, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer* 2018; 119(4): 480–486. doi: 10.1038/s41416-018-0187-6.
35. Kommoss F, Karnezis AN, Kommoss F et al. L1CAM: amending the „low-risk“ category in endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(2): 255–262. doi: 10.1038/s41416-018-0187-6.
36. Bosse T, Nout RA, Stelloo E et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer* 2014; 50(15): 2602–2610. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.014.
37. Kim G, Kurmit KC, Djordjevic B et al. Nuclear β -catenin localization and mutation of the CTNNB1 gene: a context-dependent association. *Mod Pathol* 2018; 31(10): 1553–1559. doi: 10.1038/s41379-018-0080-0.
38. Klat J, Mladenka A, Dvorackova J et al. L1CAM as a negative prognostic factor in endometrioid endometrial adenocarcinoma FIGO stage IA–IB. *Anticancer Res* 2019; 39(1): 421–424. doi: 10.21873/anticancer.13128.
39. Smogeli E, Davidson B, Cvancarova M et al. L1CAM as a prognostic marker in stage I endometrial cancer: a validation study. *BMC Cancer* 2016; 16: 596. doi: 10.1186/s12885-016-2631-4.
40. Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM et al. Interobserver agreement in endometrial carcinoma histotype diagnosis varies depending on The Cancer Genome Atlas (TCGA)-based molecular subgroup. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(2): 245–252. doi: 10.1097/PAS.0000000000000764.
41. Bakhsh S, Kinloch M, Hoang LN et al. Histopathological features of endometrial carcinomas associated with *POLE* mutations: implications for decisions about adjuvant therapy. *Histopathology* 2016; 68(6): 916–924. doi: 10.1111/his.12878.
42. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic *POLE* exonuclease domain mutations. *Mod Pathol* 2015; 28(4): 505–514. doi: 10.1038/modpathol.2014.
43. Yano M, Ito K, Yabuno A et al. Impact of *TP53* immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma. *Mod Pathol* 2019; 32(7): 1023–1031. doi: 10.1038/s41379-019-0220-1.
44. Leon-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R et al. Clinicopathological and molecular characterisation of „multiple-classifier“ endometrial carcinomas. *J Pathol* 2020; 250(3): 312–322. doi: 10.1002/path.5373.
45. Petrelli F, Ghidini M, Ghidini A et al. Outcomes following immune checkpoint inhibitor treatment of patients with microsatellite instability-high cancers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020; 6(7): 1068–1071. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.1046.
46. Snowsill TM, Ryan NK, Crosbie EJ et al. Cost-effectiveness analysis of reflex testing for Lynch syndrome in women with endometrial cancer in the UK setting. *PLoS One* 2019; 14(8): e0221419. doi: 10.1371/journal.pone.0221419.
47. Ryan N, Wal J, Crosbie EJ et al. Lynch syndrome screening in gynaecological cancers: results of an international survey with recommendations for uniform reporting terminology for mismatch repair immunohistochemistry results. *Histopathology* 2019; 75(6): 813–824. doi: 10.1111/his.13925.
48. Zeimet AG, Mori H, Petru E et al. AGO Austria recommendation on screening and diagnosis of Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296(1): 123–127. doi: 10.1007/s00404-017-4392-y.

Care Comm s.r.o.

KOMUNIKACE ZDRAVOTNICKÝCH TÉMAT JE NAŠE SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST



publikační
činnost: odborné
knihy a časopisy
pro lékaře
a specialisty



webové
portály se
zdravotnickou
tematikou



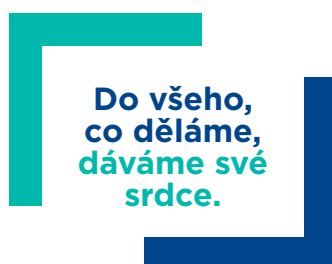
kompletní servis
při natáčení
videorozhovorů
a on-line
kongresového
zpravodajství



originální
kongresové
zpravodajství

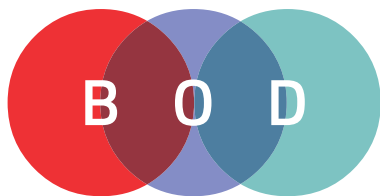


pořádání
tiskových
konferencí
nebo kulatých
stolů



Care Comm
we care...

V případě zájmu
se na nás neváhejte obrátit:
www.carecomm.cz
info@carecomm.cz



45. Brněnské onkologické dny / 35. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky 2021

Hotel Passage, Brno / 13.–15. října 2021

PŘIPRAVUJEME BOHATÝ ODBORNÝ PROGRAM

HLAVNÍ TÉMATA:

- Karcinom plic
- Endokrinní a neuroendokrinní nádory
- Intenzivní péče v onkologii
- Nádory hlavy a krku
- Imunoonkologie
- Karcinom prsu
- Onkochirurgie
- Data a informatika v onkologii
- Onkogynekologie
- Novinky v paliativní farmakoterapii
- Urogenitální nádory
- Digestivní endoskopie
- Geriatrická onkologie



NOVINKA:

Páteční program proběhne v anglickém jazyce za účasti odborníků ze zahraničí:

- 2021 Breaking News in Oncology
- The Latest Advances in the Treatment of Gastrointestinal Malignancies
- Meet the Experts (Young Oncologists Program)
- COVID-19 and Oncology Treatment: Day 583 of Global Pandemic
- Sarcopenia

DOPROVODNÉ AKTIVITY:

Glio Meeting – konference ● Laboratorní diagnostika v onkologii – konference ● Onkologická problematika v ordinaci praktického lékaře – vzdělávací seminář ● PharmAround/CzECRIN – workshop

Registrujte se do 31. 8. 2021

www.onkologickedny.cz



INFINIT
SEN

ZASTAVTE SE

SAUNOVÝ SVĚT • MASÁŽE • ZÁŽITKOVÉ BALÍČKY • WELLNESS POBYTY

www.sen.infinit.cz



Navštívit nás můžete i na našich dalších pobočkách:



MAXIMUS
BRNO



STEP
PRAHA



HOLEŠOVICE
PRAHA



NA ZÁMKU
PRAHA

www.infinit.cz

TTERAPIE

AKTUÁLNÍ ODBORNÉ I PROFESNÍ INFORMACE PRO LÉKAŘE

PODROBNÉ ON-LINE ZPRAVODAJSTVÍ Z DOMÁCÍCH
I ZAHRANIČNÍCH MEDICÍNSKÝCH KONGRESŮ

WWW.TERAPIE.DIGITAL



REDAKČNÍ
ZPRACOVÁNÍ
ROZHOVORŮ A ZPRÁV
V MÍSTĚ KONÁNÍ
KONGRESU



VIDEOZÁZNAMY
Z PŘEDNÁŠEK
A WORKSHOPŮ



PUBLIKOVÁNÍ
SOUHRNNÝCH ZPRÁV
V ODBORNÝCH
ČASOPISECH

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

Doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

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

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
Doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Finek, 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
prof. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno
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 nebo www.klinickaonkologie.cz.

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

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

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary, Mgr. Lucie Pokorná

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

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, tel. +420 725 778 001.

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

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

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

Toto číslo vychází 15. 8. 2021

Dejte Vaším pacientům VÍCE ČASU dýchat pro druhé

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

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lahvička s práškem obsahuje pembrolizumabum 50 mg, po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu pembrolizumabum 25 mg. Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu u stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni 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) ≥ 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 ≥ 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 přípravků 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 přerušением podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupni 0 až 1. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s HL, postupujících alogenní transplantací kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, hypertyreóza, snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, syndrom palmoplantární 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 léčby¹⁻⁵



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



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



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



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



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



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



neresekovatelný maligní mezoteliom pleury
– jako součást kombinované léčby v první linii^{5,16}



metastazující dMMR/MSI-H CRC
– jako součást kombinované léčby po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu⁵



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 platinu v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **Malígní mezoteliom pleury (MPM):** v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. **Renální karcinom (RCC):** monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; 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. **Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC):** v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Skvamózní karcinom jícnu (OSCC):** monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího OSCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny. **Dávkování*:** **Monoterapie:** buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom). **Kombinace s ipilimumabem:** **Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 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 (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platinu každé 3 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud jí pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitní podmiňovanými 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 podmiňovaných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2, s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibuje nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmiňovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky*:** **Velmi časté:** únava, vyrážka, pruritus, průjem a nauzea, zvýšený AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykemie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie, neutropenie; u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií dále i infekce horních cest dýchacích, hypotyreóza, hypertyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrat, hypertenze, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, bolest břicha, zácpa, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, horečka, otok, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin; u kombinace s kabozantinibem dále i infekce horních cest dýchacích, kašel, dysgeusie, závrat, hypertenze, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestazie, proteinurie, hypofosfatémie, hypermagnezémie, hypernatremie a snížení tělesné hmotnosti. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmiňovaným, 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 koncentráty v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 24 ml koncentráty ve 24ml injekční lahvičce s uzávěrem a červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-003. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** červen 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 adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii, klasický Hodgkinův lymfom a skvamózní karcinom hlavy a krku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, proužek, 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. Paz-Ares L, et al. Lancet Oncol 2021 Feb;22(2):198-211. 9. Motzer JR, et al. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. 10. Motzer R, 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. 16. Baas P, et al. The Lancet 2021;397:375-387. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8).

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk; dMMR/MSI-H CRC – kolorektální karcinom s deficitní opravou chybného párování bázi (dMMR, mismatch repair deficient) nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability-high); ESCC – spinocelulární karcinom jícnu; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; SCCHN – skvamózní karcinom hlavy a krku