THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Pozdní endokrinologické komplikace onkologické léčby

Incidence, mortality and survival of bladder neoplasms in the Czech Republic in the period 1977–2017: a time trend analysis

Doporučení pro preventivní a léčebnou péči o kůži pacientů podstupujících radioterapii

Společnost Pierre Fabre Medicament s.r.o. se stala partnerem České onkologické společnosti ČLS JEP.

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

ročník 34 | 2021 | číslo 6

Roche

PHESGO® *je první subkutánní léčba dvěma přípravky v jedné dávce u HER2 pozitivního karcinomu prsu* [1,2]

- **Snadná aplikace během ~ 5 minut*** [1,2]
- **Výrazně zkrácená doba podání a následného sledování pacienta** [1–3]
- **Rychlé a pohodlné podání pro pacienty** [1,4]

* ~ 5 minut odpovídá času podání pro udržovací dávku. Nasycovací dávka je ~ 8 minut.

PHESGO®
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

Zkrácená informace o přípravku • **Phesgo 1200 mg/ 600 mg** injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/001. **Phesgo 600 mg/600 mg** injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/002. **Účinná látka:** pertuzumabum a trastuzumabum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Indikace:** Časný karcinom prsu: Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s chemoterapií: k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence; k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence. Metastazující karcinom prsu: Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podávaného přípravku a číslo šarže. Pacienti léčení v současnosti intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem mohou být převedeni na přípravek PHESGO (a naopak). Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně pertuzumabu a trastuzumabu, byl hlášen pokles ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Pacienti po předchozí léčbě antracykliny nebo po předchozí radioterapii hrudníku mohou mít zvýšené riziko poklesu LVEF. Přípravek Phesgo nebyl studován u pacientů s hodnotou LVEF <55 % (časný karcinom prsu) nebo <50% (metastazující karcinom prsu) před léčbou, s anamnézou městnavého srdečního selhání; s poruchami, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, jako jsou nekompenzovaná hypertenze, nedávný infarkt myokardu, těžká srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající >360 mg/m^2 doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu; dále nebyl studován u pacientů s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na <50 % během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem. LVEF má být kontrolována před zahájením léčby přípravkem Phesgo a v pravidelných intervalech během léčby. Při poklesu LVEF má být postupováno dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. Podání přípravku Phesgo bylo spojeno s reakcemi souvisejícími s injekcí definovanými jako jakákoliv systémová reakce s příznaky, mezi které patří horečka, třesavka, zimnice a bolest hlavy. Při léčbě pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly zjištěny i těžké hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a fatálních příhod. Je třeba mít k okamžité dispozici přípravky k léčbě takových reakcí a vybavení pro akutní péči. Pacienti léčení přípravkem Phesgo v kombinaci s taxanem mají zvýšené riziko febrilní neutropenie. Přípravek Phesgo může vyvolat těžký průjem. Při užívání trastuzumabu po uvedení na trh byly hlášeny těžké plicní příhody, dále byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V předchozích studiích s intravenózním podáním obou účinných látek nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími (> 30 %) nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly alopecie, průjem, nauzea, anémie, astenie a bolest kloubů; dále nejčastějšími závažnými nežádoucími příhodami (≥ 1 %) byly febrilní neutropenie, srdeční selhání, pyrexie, neutropenie, neutropenická sepse, pokles počtu neutrofilů a pneumonie. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Phesgo se podává pouze subkutánní injekcí. Místo vpichu je třeba volit střídavě pouze na levém a na pravém stehnu. Doporučená nasycovací dávka je 1 200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovaná po dobu 8 min s následným sledováním po dobu 30 min následovaná udržovací dávkou (každé 3 týdny) 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovanou po dobu 5 minut a s následným sledováním po dobu 15 minut. Při podávání pacientům léčeným taxanem má být přípravek Phesgo podán před taxanem. Při podávání pacientům léčeným režimy s antracykliny má být přípravek Phesgo podán až po dokončení celého režimu s antracyklinem. Metastazující karcinom prsu: Přípravek Phesgo má být podáván v kombinaci s docetaxelem. Léčba přípravkem Phesgo může pokračovat do progrese nemoci nebo do nepřijatelné toxicity i po ukončení léčby docetaxelem. Časný karcinom prsu: Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s chemoterapií; při adjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván po dobu celkem jednoho roku (až 18 cyklů nebo do rekurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termín operace. Součástí léčby má být standardní chemoterapie obsahující antracykliny a/nebo taxany. Léčba přípravkem Phesgo má být zahájena v den 1 prvního cyklu s taxanem a v podávání se má pokračovat i v případě ukončení chemoterapie. Při převedení z intravenózní aplikace pertuzumabu a trastuzumabu na přípravek Phesgo je třeba postupovat dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** Phesgo 1 200 mg/600 mg - jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 1 200 mg a trastuzumabum 600 mg v 15 ml roztoku. Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok- jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 600 mg a trastuzumabum 600 mg v 10 ml roztoku. **Podmínky uchovávání:** Přípravek je nutné uchovávat v chladničce (2 °C - 8 °C), chránit před mrazem a světlem. Léčivý přípravek natažený z injekční lahvičky do injekční stříkačky je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 28 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C v temnu a po dobu 24 hodin při okolní teplotě (maximálně 30 °C) v rozptýleném denním světle. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Phesgo použit okamžitě, protože neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, pokud příprava injekční stříkačky a natažení přípravku do injekční stříkačky neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Datum poslední revize textu:** 23. 9. 2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Další informace naleznete na www.sukl.cz. **Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Phesgo a 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Phesgo se nedoporučuje během těhotenství, pokud možný přínos pro matku nepřevýší možné riziko pro plod. Pacientky, které otěhotní, je třeba poučit o možnosti poškození plodu. V případě léčby těhotné pacientky přípravkem Phesgo nebo otěhotnění pacientky během léčby přípravkem Phesgo nebo do 7 měsíců od poslední dávky přípravku Phesgo je žádoucí, aby pacientku pečlivě sledoval multidisciplinární tým. Jestliže byl přípravek Phesgo užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 7 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku Phesgo během těhotenství a dále v prvním roce života kojence. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku Phesgo a poskytovat náležité informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům. **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Phesgo nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) http://www.ema.europa.eu/.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Phesgo, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) http://www.ema.europa.eu/.

Reference: 1. SPC Phesgo, 23. 9. 2021. **2.** SPC Perjeta,20.04.2021. **3.** SPC Herceptin, 20.8.2021. **4.** Tan AR et al. The Lancet Oncology, 2021. 22(1): p. 85-97.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 383 111, www.roche.cz

M-CZ-00001813

Editorial

Vážené kolegyně a kolegové,
byl jsem redakcí požádán, abych se v úvodníku k číslu 6 pokusil stručně okomentovat vývoj léčby karcinomu močového měchýře v naší zemi. Bude to pohled urologa, který se zabýval především rekonstrukční urologii a onkourologií, v počátcích své kariéry v polovině 80. let zažil socialistické zdravotnictví v praxi a v posledních 15 letech má tu čest být členem multioborového týmu pro léčbu urogenitálních malignit Masarykova onkologického ústavu.

V době svých začátků práce na urologické klinice v Brně jsem byl často konfrontován s tragickými konci pacientů s lokálně pokročilými a většinou i metastatickými karcinomy močového měchýře. Radikální cystektomie (RC) do svaloviny invadujících karcinomů (muscle-invasive bladder cancer – MIBC) byla indikována v mnoha případech opožděně, kdy již byla šance na vyléčení mizivá, a to buď urology záměrně, protože považovali RC za natolik mutilující, že její indikaci maximálně oddalovali, nebo pacienti s klinickými příznaky proplouvali socialistickým zdravotnickým systémem tak dlouho, že se k řádné urologické léčbě zavčas nedostali. Takzvaným „úzkým profilem" (zbožím dováženým za valuty ze západních zemí) byly kvalitní stomické pomůcky. V ČSSR vyráběné urostomické jímače byly z materiálu, který se používal k výrobě plynových masek, špatně těsnily a život s nimi musel být vskutku těžký. Zažil jsem pacienta po RC, který spáchal sebevraždu, když se mu nepodařilo obstarat urostomické jímače. Z tohoto důvodu se častěji po RC volily typy střevních derivací, které stomické pomůcky nevyžadovaly (klasická ureterosigmoideostomie, heterotopické rezervoáry), v některých případech nevhodně (např. u pacientů s renální insuficiencí). Kontakt se zdravotnicky vyspělými zeměmi byl omezený, stejně jako přístup ke kvalitní odborné literatuře a časopisům. Problémem byla i jazyková vybavenost komunistickou stranou dosazovaných vedoucích pracovníků v období „normalizace". Z těchto a dalších důvodů (např. omezený přístup k chemoterapii), pacienti s karcinomy močového měchýře často nebyli léčeni na úrovni tehdejších moderních medicínských poznatků. Existovalo jen několik tuzemských špičkových pracovišť dosahujících evropské úrovně. Sametová revoluce v roce 1989 přinesla významné proměny i ve zdravotní péči, jejichž výsledkem bylo zlepšení epidemiologických parametrů (viz studie autorů Pehalová et al „Incidence, mortalita a přežití novotvarů močového měchýře v České republice 1977–2017: analýza časových trendů" prezentovaná v tomto čísle).

V terapii svalovinu neinvadujících karcinomů (non-muscle-invasive bladder cancer – NMIBC) se postupně stala standardem intravezikální chemoterapie (v posledním desetiletí případně i hypertermická) a v případech tumorů středního a vysokého rizika a karcinomů *in situ* intravezikální imunoterapie BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vakcínou.

V terapii MIBC se standardní součástí cystektomie stala rozsáhlá pánevní lymfadenektomie a nejčastěji prováděnými typy střevních derivací ureteroileální konduit a ortotopická ileální neovezika. Velký pokrok udělala v tomto období i anesteziologická péče, takže podstatně ubylo kontraindikací k RC. Terapie šetřící močový měchýř (trimodální léčba) se indikuje poměrně zřídka. Neoadjuvantní chemoterapie před RC se v ČR prosazovala překvapivě pomaleji, než jsme očekávali. V posledním době je kladen velký důraz na snížení perioperační morbidity a mortality RC. Byla zavedena standardizace hodnocení pooperačních komplikací (Clavien-Dindo) a byl vytvořen systém ERAS (Enhanced Recovery after Surgery). Je tendence soustřeďovat RC do specializovaných onkourologických center provádějících alespoň 20 operací ročně. Nová doba přinesla i minimálně invazivní chirurgické metody – nejprve klasickou laparoskopii a později roboticky asistovanou laparoskopii – i v aplikaci na RC, včetně střevní močové derivace. Cílem je další snížení morbidity a mortality a urychlení rekonvalescence při zachování, případně zlepšení, onkologických a funkčních výsledků dosahovaných standardní otevřenou operací. Výsledky klinických studií srovnávající obě metody dosud přednosti robotických RC nepotvrdily, lze je ale v blízké budoucnosti očekávat. Dosud však platí, že kvalita a kompetence centra provádějícího RC stojí především na frekvenci prováděných výkonů, nikoliv na samotné metodě RC, jak ostatně uvádějí i Guidelines Evropské urologické společnosti pro rok 2021.

V poslední dekádě jsme se stali svědky významného pokroku v oblasti systémové léčby karcinomů močového měchýře. Translační centra zajišťují bezprostřední aplikaci nových poznatků na poli molekulárního genetického výzkumu do klinické praxe. Je kladen důraz na integraci klinické, patologické a molekulární klasifikace. Cílem je tzv. personalizovaná onkologická léčba.

Léčba MIBC a rizikových NMIBC by měla být svěřena multioborovým týmům specializovaných center, dosahujících optimálních výsledků léčby nejen díky rozsáhlým zkušenostem a technickému vybavení, ale i díky translaci nejnovějších výzkumných poznatků.

doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Obsah | Contents

Editorial 423

PŘEHLEDY | REVIEWS

Waldenströmova makroglobulinemie 428
Waldenström macroglobulinemia
Baďurová K., Gregorová J., Vlachová M., Krejčí M., Ševčíková S.

Erdheimova-Chesterova choroba 434
Erdheim-Chester disease
Brychtová M., Vlachová M., Gregorová J., Krejčí M., Adam Z., Ševčíková S.

Pozdní endokrinologické komplikace onkologické léčby 440
Endocrine late effects of cancer treatment
Kosák M.

Pokročilá stadia klasického Hodgkinova lymfomu – možnosti první linie léčby 450
Advanced stages of classical Hodgkin lymphoma – first-line treatment options
Móciková H.

Klinická aplikace principů časového faktoru v radioterapii při kompenzaci přerušení ozařovací série 455
Clinical application of time factor principles in radiotherapy in compensation of radiation series interruptions
Pechačová Z., Lohynská R.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Polymorphisms rs4673 and rs28714259 in predicting anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer 463
Polymorfismy rs4673 a rs28714259 v predikci antracyklinem zprostředkované kardiotoxicity u pacientek s karcinomem prsu
Gvaldin D. Y., Timoshkina N. N., Vladimirova L. Y., Svetitskaya Y. V., Vaschenko L.S.

Incidence, mortality and survival of bladder neoplasms in the Czech Republic in the period 1977–2017: a time trend analysis 467
Incidence, mortalita a přežití novotvarů močového měchýře v České republice v letech 1977–2017: analýza časových trendů
Pehalová L., Krejčí D., Büchler T., Janošek J., Dušek L.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Primary breast lymphoma – a case report 477
Primární lymfom prsu – kazuistika
Rajabto W., Angkasa Y. K., Harahap A.S., Ham M. F., Brahma B.

OPDIVO® (nivolumab)

Imunoterapie, která dává šanci více pacientům

- maligní melanom
- uroteliální karcinom
- nemalobuněčný karcinom plic
- karcinom jícnu nebo gastroezofageální junkce
- renální karcinom
- maligní mezoteliom pleury
- klasický Hodgkinův lymfom
- kolorektální karcinom
- skvamózní karcinom hlavy a krku
- adenokarcinom žaludku

Detailní informace k jednotlivým indikacím naleznete ve zkrácené informaci o přípravku níže nebo na www.sukl.cz

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Kvalitativní a kvantitativní složení: Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Maligní 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 (ESCC): monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce (EC nebo GEJC): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJC po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce (GEJ) nebo jícnu: v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím karcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5. **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), u adjuvantní léčby EC nebo GEJC 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. 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. ***MPM:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg 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 platiny každé 3 týdny. Kombinace s chemoterapií: ***Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progrese 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 imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2, s aktivními mozkovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a 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:*** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, periferní neuropatie, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, otok, lymfopenie, hyperglykemie, anemie, hyponatremie, hypoalbuminemie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperkalemie, hypokalcemie, leukopenie, hypomagnesemie, neutropenie, trombocytopenie, hypokalemie, hypoglykemie, hyperkalcemie; *u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií* dále i hypotyreóza, hypertyreóza, závrať, hypertenze, kolitida, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšený celkový bilirubin a zvýšené transaminázy; *u kombinace s kabozantinibem* dále i dysgeusie, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, svalové spasmy, proteinurie, hypofosfatemie, hypermagnezemie, hypernatremie a snížená tělesná hmotnost. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 24 ml koncentrátu ve 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:** říjen 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 i (od 1. 12. 2021) v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, klasický Hodgkinův lymfom a skvamózní karcinom hlavy a krku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku

Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2021.

Bristol Myers Squibb™

1506-CZ-2100099

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Doporučení pro preventivní a léčebnou péči o kůži pacientů podstupujících radioterapii **481**
Recommendation for preventive and therapeutic skin care of patients undergoing radiotherapy
Cvek J., Vokurka S., Hajnová Fukasová E., Krupová L., Šimonová P., Žemličková M., Jedličková H., Jirsová K., Šlampa P., Doležel M., Hynková L.

RŮZNÉ | VARIOUS

Anotace knihy **488**
J. Trna

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE **489**
J. Halámková

LÉKOVÝ PROFIL | DRUG PROFILE

Účinnost a bezpečnost entrektinibu při léčbě nádorů s genovou fúzí *NTRK* **492**
Rozsypalová A., Büchler T.

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®

trifluridin/tipiracil

Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

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

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

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

SERVIER

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako 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 fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junkce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění.** **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m^2/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m^2 dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m^2 dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m^2 dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena.** V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušení dávkování, opětovné 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 × 10^9/l, počet trombocytů < 75 × 10^9/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita:* antiemetika, léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin:* Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu).** Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf**; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie:* doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Pomocné látky:* laktosa. **INTERAKCE*:** 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, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střevní infekce, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepse**, infekce horních cest dýchacích, konjuktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestezie, 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, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, análný zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukální polyp, krvácení dásní, glositida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, biliární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, xeróza, diskomfort**, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Post-marketingové zkušenosti:* hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 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-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

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

18LNC105CZ

Waldenströmova makroglobulinemie

Waldenström macroglobulinemia

Baďurová K.[1], Gregorová J.[1], Vlachová M.[1], Krejčí M.[2], Ševčíková S.[1]

[1] Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno
[2] Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Waldenströmova makroglobulinemie (WM) je hematoonkologické onemocnění patřící mezi monoklonální gamapatie – onemocnění, která jsou charakterizovaná přítomností monoklonálního imunoglobulinu v séru a/nebo v moči. Medián věku při diagnóze je 71 let. WM není agresivní onemocnění a pacienti s touto diagnózou přežívají několik let. Infiltrace kostní dřeně lymfoplazmocytárními buňkami způsobuje různé obtíže vyplývající z anemického syndromu, zejména únavu. Dále se objevuje hepatomegalie, splenomegalie a lymfadenopatie. Může se vyskytovat hyperviskózní syndrom způsobený nadměrnou produkcí monoklonálního imunoglobulinu třídy M. U pacientů s WM je téměř vždy detekovatelná mutace v genu *MYD88* a u přibližně třetiny pacientů mutace v genu pro CXCR4. Detekce mutace *MYD88* je podstatná pro volbu vhodné terapeutické strategie, protože inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy ibrutinib má největší účinek u pacientů s mutovaným *MYD88* a wt *CXCR4*. Léčba je zahájena až při výskytu prvních příznaků. ***Cíl:*** Cílem práce je shrnout současné znalosti o tomto onemocnění, jeho diagnostiku, molekulární podstatu a léčbu.

Klíčová slova

Waldenströmova makroglobulinemie – incidence – mutace – mikroRNA – prognóza

Summary

Background: Waldenström macroglobulinemia (WM) is a hematological malignancy; it is a monoclonal gammopathy, a disease characterized by presence of a monoclonal immunoglobulin in serum and/or urine. The median age at diagnosis is 71 years. WM is not an aggressive disease and patients with this diagnosis can live for several years. Infiltration of the bone marrow with lymphoplasmacytoid cells causes anemia, leading to various problems, mainly fatigue. Hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathy can also occur. Hyperviscosity syndrome can appear and is caused by excessive production of immunoglobulin M. A mutation in *MYD88* gene is detected in almost every WM patient, and in almost one third of them, a mutation in *CXCR4* gene is detected. The detection of MYD88 mutation is important for a correct therapeutic strategy, since a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib, is most effective in patients with mutated *MYD88* and wt *CXCR4*. The therapy is started when first symptoms occur. ***Purpose:*** The aim of this study is to summarize current knowledge about this disease, its diagnostics, molecular basis and treatment.

Key words

Waldenström macroglobulinemia – incidence – mutation – mikroRNA – prognosis

Tato práce byla podpořena grantem AZV 17-29343A.

This work was supported by grant AZV 17-29343A.

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

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

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

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

doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
Babákova myelomová skupina
Ústav patologické fyziologie LF MU
Kamenice 5
625 00 Brno
e-mail: sevcik@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 5. 2021
Přijato/Accepted: 29. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko2021428

Úvod

Waldenströmova makroglobulinemie (WM) patří do vzácné podskupiny indolentních B buněčných lymfomů. Řadí se mezi monoklonální gamapatie, což je skupina onemocnění, při kterých je monoklonální imunoglobulin nebo jeho fragment produkován klonálními B lymfocyty. Vyznačuje se přítomností monoklonálních imunoglobulinů třídy M (IgM) v séru a alespoň 10 % monoklonálních lymfoplazmocytárních buněk v kostní dřeni [1,2]. U 4,3 % případů byl potvrzen výskyt lymfoplazmocytárního lymfomu nebo WM v rodině pacienta, zároveň je rodinný výskyt spojen s horší prognózou, na rozdíl od případů, kde se tato onemocnění v rodině nevyskytují [3].

Historie WM

Své jméno dostala WM podle prof. Waldenströma. Jan Gösta Waldenström (17. 4. 1906 – 1. 12. 1996) byl profesorem teoretické medicíny na univerzitě v Uppsale, profesorem praktické medicíny na univerzitě v Lundu a vedoucím lékařem ve Všeobecné nemocnici v Malmö. Během své dlouhé kariéry objasnil základy několika onemocnění, např. porfyrie, hemosiderózy, makroglobulinemie a monoklonální gamapatie. Poté, co získal lékařský titul na univerzitě v Uppsale, studoval organickou chemii v laboratoři Hanse Fishera v Technische Hochschule v Mnichově. Toto studium vedlo k monografii s názvem „Studien Über Porphyrie". Po návratu na univerzitu v Uppsale studoval nemoci spojené se zvýšenou sedimentací erytrocytů [4]. V průběhu let se podílel na popsání dalších chorob – chronické aktivní hepatitidy, pulmonární hemosiderózy, Waldenströmovy benigní hypergamaglobulinemické purpury a dalších [4,5].

Jeho nejvýznačnějším přínosem je však bezesporu popis makroglobulinemie. Roku 1944 popsal dva pacienty s oronazálním krvácením, lymfadenopatií, normochromní anemií, zvýšenou sedimentací erytrocytů, trombocytopenií, hypoalbuminemií, nízkou hladinou fibrinogenu v séru a zvýšeným počtem lymfoidních buněk v kostní dřeni [6]. Také u nich pozoroval prodlouženou dobu krvácení po biopsii lymfatické uzliny a krvácení sítnice. Tento stav uváděl do kontrastu s mnohočetným myelomem, protože RTG vyšetření kostí bylo v normálu a nevyskytovala se ani bolest kostí. Hlavním poznatkem byl výskyt hyperglobulinemie, kdy pozoroval velké množství homogenního globulinu s vysokou molekulární hmotností. Dle jeho hypotézy nepřítomnost postižení kostí odlišuje makroglobulinemii od mnohočetného myelomu.

Další studie potvrdily Waldenströmovy poznatky o morfologii a bylo potvrzeno, že nádorové buňky u makroglobulinemie patří do vývojové řady plazmatických buněk, avšak ranějších stadií než u mnohočetného myelomu. Roku 1961 představil profesor Waldenström koncept monoklonálních a polyklonálních gamapatií. Pacienty patřící do těchto skupin dělil na ty s mnohočetným myelomem a s „esenciální hypergamaglobulinemií" nebo s benigní monoklonální gamapatií – dnes známo jako monoklonální gamapatie nejasného významu (monoclonal gamapathy of undetermined significance – MGUS) [4].

Klinické příznaky Waldenströmovy makroglobulinemie

K nejčastějším obtížím u WM patří únava spojená s normocytární anemií [7]. Mezi poměrně časté projevy patří také hepatomegalie (20 % pacientů), splenomegalie (15 % pacientů) nebo i lymfadenopatie (15 % pacientů) [8]. Monoklonální IgM může způsobit hyperviskózní syndrom, periferní neuropatii nebo i hemolytickou anemii [9–11]. Ne každý pacient s diagnózou WM vyžaduje léčbu, pacienti jsou pouze sledováni, dokud se neprojeví symptomy. S léčbou se začíná při počátečních příznacích a u mladších jedinců je možná i transplantace kostní dřeně [12,13].

Diagnostika a epidemiologie

Ve většině případů je pacientům nejdříve diagnostikován IgM MGUS [14]. Samotná diagnóza IgM MGUS je nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku WM s pravděpodobností progrese 1–2 % případů za rok [15]. WM tvoří 1–2 % hematoonkologických onemocnění a ročně postihuje 3,8/1 000 000 osob (USA) [1]. Incidence v ČR zatím není známa [16]. WM je onemocnění starších lidí, průměrný věk při diagnóze je 71 let. S vyšším věkem se zkracuje možná délka přežití pacienta [17,18]. Tito pacienti mají vyšší riziko vývoje dalšího maligního onemocnění oproti zdravým jedincům. Mezi časté malignity u pacientů s WM patří difuzní velkobuněčný B lymfom, myelodysplastický syndrom a mozkové nádory [12].

Pro diagnostiku WM je nutná detekce monoklonálního IgM v séru a přítomnost abnormální populace lymfoplazmocytárních buněk, která je zodpovědná za produkci onoho monoklonálního IgM. Pro diagnózu WM musí množství těchto lymfoplazmocytárních buněk překročit hranici 10 % [19]. U většiny pacientů s podezřením na WM je prováděno množství testů zahrnujících krevní diferenciál, stanovení funkce jater a ledvin, CT vyšetření, kvantitativní stanovení imunoglobulinů a detekci imunoglobulinu v moči. V současné době se provádí také detekce mutace *MYD88* L265P, která je detekovatelná u > 90 % pacientů s WM [18–20].

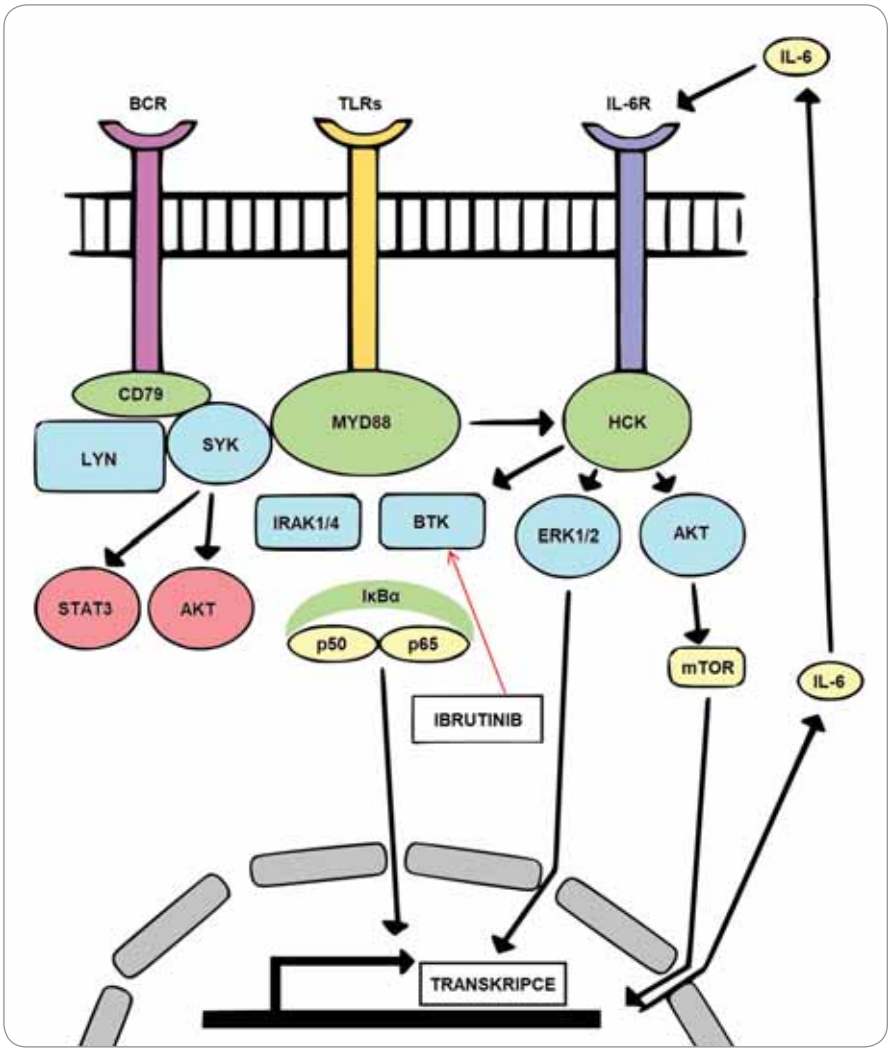
Molekulární podstata Waldenströmovy makroglobulinemie

Mutace v genu *MYD88*

MYD88 (primární odpověď myeloidní diferenciace 88) je adaptorový protein, který interaguje s toll-like a interleukinovými (IL-1) receptory a po receptorové aktivaci dimerizuje. Dimerizace MYD88 poskytuje lešení pro přijímání dalších proteinů do myddozomového komplexu, který spouští signalizaci vedoucí k aktivaci jaderného faktoru-κB (nuclear factor-κB – NF-κB) [21]. Mezi součásti myddozomového komplexu spouštějící aktivaci NF-κB patří také kináza spojená s receptorem interleukinu 1 nebo 4 (interleukin 1 / interleukin-4 associated kinase – IRAK1/IRAK4) a Brutonova tyrozinkináza (BTK) [22]. Příjem a aktivace molekul IRAK a BTK může být blokována potlačením funkce nebo inhibicí *MYD88*, což vede k apoptóze *MYD88* mutovaných WM buněk. Mutovaný *MYD88* může také zapříčinit zvýšení transkripce tyrozinové proteinkinázy HCK (kináza rodiny SRC – nereceptorové tyrozinkinázy) a může

aktivovat HCK přes IL-6. Aktivovaná HCK spouští signalizaci podporující přežití *MYD88* mutovaných WM buněk přes BTK, fosfatidylinositol-3-kinázu / proteinkinázu B (0PI3K/AKT) a mitogenem aktivovanou proteinkinázu / extracelulárním signálem regulovanou kinázu (MAPK/ERK1/2) [23]. Tyrozinová proteinkináza SYK, součást dráhy B-buněčného receptoru (B-cell receptor – BCR), je přítomna ve své aktivní formě v myddozomu, jehož aktivace je spouštěna mutovaným *MYD88*. Takto aktivovaná SYK spouští převodník signálu a aktivátor transkripce 3 (STAT3) a AKT signalizaci podporující přežití, což značí možné využití inhibitorů SYK v léčbě WM [24]. Mutovaný *MYD88* tedy může řídit několik kaskád podporujících přežití WM buňky, které vedou k aktivaci NF-κB, AKT, ERK a STAT3 [25] (obr. 1).

U 93–97 % pacientů s WM je detekována mutace *MYD88* L265P jak ve vybraných B buňkách, tak i v plazmatických buňkách, které tvoří maligní klony při WM [26,27]. Také byly odhaleny non-L265P *MYD88* mutace, avšak jejich exprese se vyskytuje u 1–2 % pacientů s WM. Mutace v *MYD88* byla detekována u pacientů s IgM MGUS, nikoli však u pacientů s IgA nebo IgG MGUS, což poukazuje na časnou onkogenní roli *MYD88* v patogenezi WM. Pacienti s IgM MGUS, u kterých je nalezena mutace *MYD88*, mají vyšší riziko progrese WM [23,26,27].



Obr. 1. Signální dráha podporující přežití buňky zprostředkovaná mutovaným *MYD88*.

Mutace v genu *CXCR4*

C-X-C chemokinový receptor typu 4 (CXCR4) je G-proteinový párový receptor, který spolu se svým ligandem CXCL12/SDF-1 (faktor 1 odvozený ze stromálních buněk, chemokin 12) hraje důležitou roli v lymfopoéze [28]. Dráha SDF1/CXCR4 vyvolává aktivaci několika drah vč. RAS, AKT a NF-κB a interaguje s dráhou BCR [28–30]. Somatické mutace zahrnující C-terminální doménu *CXCR4* jsou přítomny přibližně u 30–40 % pacientů s WM, z toho mutace *CXCR4* C1013G je nejčastější a objevuje se u 7 % pacientů. Téměř vždy se vyskytují současně s mutacemi *MYD88*, avšak někteří pacienti s wt *MYD88* mají také mutaci v *CXCR4* [28,31]. Mutace v *CXCR4* jsou přítomny převážně u WM, ačkoli objevily se i případy lymfomu z marginální zóny a difuzního velkobuněčného B lymfomu s mutací v tomto genu.

U WM bylo popsáno > 40 „nonsense" mutací a mutací posouvajících čtecí rámec C-terminální domény *CXCR4* [28,32]. Mutace v C-terminální doméně *CXCR4* vedou ke ztrátě regulačních serinů a podporují nepřetržitou aktivaci drah AKT a ERK řízenou CXCL12, což se v *in vivo* pokusech na myších projevuje progresí a diseminací WM [23,33,34]. Navzdory autonomní signalizaci podporující přežití buňky spojené s mutací *CXCR4* inhibice MYD88 způsobuje apoptózu WM buněk s wt *CXCR4* i s mutovaným *CXCR4*, což odpovídá hypotéze, že mutace *MYD88* má primární roli v signalizaci podporující přežití WM buněk [23]. Na rozdíl od mutace v *MYD88* je mutace v *CXCR4* subklonální povahy, i u jednoho pacienta je možné nalézt různé mutace v *CXCR4* v jednotlivých klonálních buňkách WM. Tyto poznatky spolu s nízkým výskytem mutace *CXCR4* u IgM MGUS naznačují, že k mutaci *CXCR4* dochází až po mutaci *MYD88* [35].

Exprese mikroRNA spojená s Waldenströmovou makroglobulinemií

MikroRNA (miRNA) jsou krátké (19–22 nukleotidů) endogenní nekódující molekuly RNA, které fungují jako negativní regulátory eukaryotické genové exprese [36]. K této regulaci dochází posttranskripčně prostřednictvím navázání miRNA na 3' nepřepisované oblasti cílových transkriptů [37]. MiRNA má zásadní roli v kontrole důležitých bio-

logických procesů, jako jsou proliferace, apoptóza, buněčná signalizace a metabolizmus [38,39]. Exprese specifických miRNA je spolu s vnějšími podněty z buněčného mikroprostředí a dalšími vnitřními podněty klíčová při diferenciaci hematopoetických buněk [39,40].

U WM byla zatím popsána dysregulace sedmi miRNA, kterými lze WM odlišit od zdravých jedinců. Těmito miRNA jsou miR-363, miR-206, miR-494, miR-155, miR-184 a miR-542-3p, jejichž exprese je zvýšená, a miR-9, jejíž exprese je naopak snížená. Expresi miRNA u WM může také ovlivnit léčba, jelikož byli pozorováni pacienti, u kterých se snížením infiltrace kostní dřeně došlo také k změně profilu exprese miRNA, který se podobal spíše zdravým buňkám [39,41].

MiRNA může být transportována z buněk pomocí exozomů. Exozomy jsou vezikuly o velikosti 50–140 nm, které jsou sekretovány buňkami různých typů vč. buněk nádorových. Zajišťují mezibuněčnou komunikaci prostřednictvím transportu lipidů, proteinů a nukleových kyselin do recipientních buněk [42]. MiRNA není náhodně rozdělována do exozomů, prekurzory miRNA se přemění na zralé miRNA uvnitř exozomů produkovaných nádorovými buňkami [43]. Exozomy se mohou šířit lidským organizmem pomocí tělních tekutin a mohou být izolovány z periferní krve [44]. Některé exozomální miRNA jsou slibnými markery pro zjištění diagnózy i prognózy, na čemž má podíl i fakt, že miRNA je chráněna před nukleázami membránou exozomu [45,46]. Pacienti s WM jsou odlišitelní od zdravých podle hladiny exprese miRNA v jejich exozomech. Pacienti s asymptomatickou WM vykazují hladinu miRNA v exozomech srovnatelnou s hladinou u neléčených pacientů se symptomatickou WM. Hladiny exprese miR-192-5p, miR-320b a miR-21-p se zvyšují s progresí WM, a naopak hladina miR-let-7d se snižuje. Z toho lze usoudit, že změny v obsahu miRNA v exozomech nastávají dříve, než onemocnění progreduje do symptomatické WM [46,47].

Léčebné postupy u Waldenströmovy makroglobulinemie

Primárním cílem terapie pacientů s WM je redukce symptomů souvisejících s infiltrací kostní dřeně a se zvýšenou hladinou monoklonálního IgM imunoglobulinu. V současné době se využívají různé terapeutické látky, jako inhibitory proteazomů, inhibitory BTK a kombinace rituximabu s alkylačními činidly nebo s purinovými analogy. Pro volbu terapie je také důležité, zda je pacient nositelem mutace v *MYD88*, příp. i v *CXCR4* [48,49]. V roce 2019 bylo v ČR možné použít k léčbě WM rituximab, bortezomib, bendamustin a ibrutinib pouze po schválení revizním lékařem příslušné zdravotní pojišťovny. Pro léčbu WM se dále používají klasická cytostatika, kortikoidy a fludarabin [20].

Alkylační činidla

Počátky chemoterapie lze vystopovat k hořčičnému plynu používanému jako chemická zbraň během první světové války, kdy byla u vojáků pozorována aplazie kostní dřeně a zmenšení lymfatických uzlin spolu s pancytopenií několik dní po vystavení tomuto plynu. Tato pozorování vedla k prvním experimentům na myších s hořčičným plynem jako látkou, která by mohla být účinná proti maligním onemocněním [50,51]. Cytotoxický účinek těchto látek je dán především alkylací bází DNA, která může narušit nepostradatelné procesy, jako replikaci DNA nebo transkripci DNA. I když je v současné době klinické využití alkylačních činidel mnohem menší než využití nových cílených terapií, pořád mají své místo v léčbě specifických malignit [51]. Alkylační činidla jsou spojena se zvýšeným rizikem vzniku sekundárních malignit myeloidní řady [52].

Nukleosidová analoga

Při inkorporaci purinových nukleosidových analog do DNA rychle se dělících nádorových buněk je zastavena jejich reprodukce. Nejpoužívanějšími látkami v léčbě WM patřícími do této skupiny jsou fludarabin a kladribin. Při užívání těchto látek dochází k redukci počtu leukocytů (zejména neutrofilů a T lymfocytů) a k redukci hladiny IgA a IgG, což má za následek vyšší náchylnost k infekcím (infekce herpes zoster) [53]. Nukleosidová analoga a alkylační činidla jsou používána v kombinaci s anti-CD20 monoklonální protilátkou rituximabem. Vzhledem k poškození kmenových buněk a dalším toxickým účinkům jsou nukleosidová analoga při léčbě WM používána málo [54].

Monoklonální protilátky

Terapie založená na monoklonálních protilátkách je jednou z nejúspěšnějších léčebných strategií pro hematologické malignity i pro solidní tumory. Kromě léčby maligních onemocnění jsou monoklonální protilátky využívány i při transplantaci orgánů, léčbě autoimunitních onemocnění i některých infekcí [55,56]. Monoklonální protilátky imitují protilátky přirozeně produkované lidským organizmem. Po vazbě monoklonální protilátky na cílovou buňku dojde k reakci s imunitním systémem a následné destrukci nádorové buňky. Všechny monoklonální protilátky jsou typu IgG [57].

Rituximab

Jednou z nejvyužívanějších chimérických anti-CD20 monoklonálních protilátek v léčbě WM je rituximab [54]. CD20 je transmembránový fosfoprotein, který je bohatě exprimován na povrchu většiny maligních B lymfocytů, avšak ne na většině ostatních buněk lidského organizmu, proto je vhodným terapeutickým cílem u B-buněčných malignit a autoimunitních poruch. Také je exprimován nezralými prekurzory B lymfocytů a plazmatických buněk. CD20 je zásadní pro diferenciaci a proliferaci B lymfocytů [58,59]. Kromě cytotoxicity závislé na protilátkách a aktivace komplementové kaskády může navázání rituximabu na CD20 vést k influxu vápníku a apoptóze. Podávání rituximabu způsobuje úbytek normálních i maligních CD20-pozitivních B lymfocytů v krvi, kostní dřeni a lymfatických uzlinách. Rituximab neoslabuje humorální imunitu; i když způsobuje B-lymfopenii a snížení množství plazmatického IgM, incidence infekcí není zvýšená [58,60].

Inhibitory proteazomů

Proteazomy jsou objemné proteinové komplexy nacházející se uvnitř téměř všech buněk a jejich hlavní funkcí je enzymaticky rozkládat nepotřebné a po-

škozené proteiny na peptidy a aminokyseliny. Inhibitory proteazomu zapříčiňují hromadění poškozených a nepotřebných proteinů v buňce, což narušuje funkce buňky a může vést až k její smrti. Jelikož nádorové buňky akumulují proteiny rychleji než buňky zdravé, jsou více ovlivněny působením inhibitorů proteazomu [61]. Proteazom je nepostradatelný pro aktivaci NF-κB, jelikož katalyzuje vznik podjednotek NF-κB p50 z neaktivních prekurzorů p105 a také destrukci inhibitoru κB. NF-κB má antiapoptické vlastnosti, tudíž inhibitory proteazomu mohou učinit buňku citlivější k další léčbě [62].

Bortezomib

Bortezomib je reverzibilní inhibitor 26S proteazomu, který se nachází ve všech eukaryotických buňkách. Bortezomib je modifikovaný dipeptidyl kyseliny borité navržený tak, aby se přesně vázal na aktivní část proteazomu. Proteazom má tři typy katalytické aktivity – chymotrypsinovou, trypsinovou a kaspázovou. Skupina kyseliny borité vytváří komplex se skupinou threoninhydroxylovou v místě s chymotrypsinovou aktivitou a funguje jako reverzibilní inhibitor této aktivity proteazomu, což způsobuje inhibici proteolýzy [62].

Inhibitory BTK

BTK je důležitá pro funkci BCR, který je podstatný pro proliferaci a přežití B lymfocytů [63]. Inhibice aktivované BTK u WM buněk může zamezit nadměrné proliferaci [63,64]. Nepostradatelná role BTK v BCR signalizaci činí z BTK ideální cíl pro potlačení BCR signalizace. Inhibitory BTK, ať už kovalentně, nebo nekovalentně se vázající, se vážou na doménu BTK a blokují její katalytickou aktivitu. Množství kovalentních BTK inhibitorů, jako je ibrutinib, bylo vyvinuto cíleně pro terapii B-buněčných malignit. Tyto kovalentní inhibitory byly velmi úspěšné při léčbě WM, avšak není výjimkou vznik rezistence na tato léčiva. Používání nekovalentních inhibitorů BTK by mohlo zamezit vzniku rezistence [65].

Ibrutinib

Ibrutinib je selektivní a ireverzibilní inhibitor BTK, který blokuje signalizaci přes BCR v lidských B lymfocytech tím, že se kovalentně váže na nekatalytický cysteinový zbytek (Cys481) v BTK [66]. U pacientů s WM může dojít k částečné rezistenci na ibrutinib, kdy klonální subpopulace nese mutaci v *BTK* C481S, která snižuje afinitu ibrutinibu k vazebnému místu [67]. Velikost odpovědi na léčbu ibrutinibem je spjata s genetickým profilem pacientů s WM. Pacienti s WM s mutací v *MYD88* L265P jako jedinou genetickou abnormalitou mívají větší a stabilnější odpověď na ibrutinib, a to snížení monoklonálního IgM alespoň o 50 % u 80 % pacientů. Avšak pacienti s mutacemi v *MYD88* L265P i *CXCR4* mají slabší celkovou odpověď i kratší dobu bez progrese. Pacienti bez mutace v *MYD88* nebo *CXCR4* nedosáhli léčbou ibrutinibem ani částečné odpovědi [68].

Závěr

WM je vzácné onemocnění starších lidí. Jedná se o nízce agresivní chorobu, u které není nutná okamžitá terapie, dokud nedojde k projevu symptomů omezujících běžný život. V současné době existuje široké spektrum různých terapií, zejména monoklonální protilátky (rituximab), jejich kombinace s dalšími terapeutickými látkami nebo inhibitor BTK ibrutinibu pro léčbu pacientů s WM, které významně zlepšily přežívání i kvalitu života.

Literatura

1. Wang H, Chen Y, Li F et al. Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study. Cancer 2012; 118(15): 3793–3800. doi: 10.1002/cncr.26627.
2. Glavey SV, Leung N. Monoclonal gammopathy: the good, the bad and the ugly. Blood Rev 2016; 30(3): 223–231. doi: 10.1016/j.blre.2015.12.001.
3. Steingrímsson V, Lund SH, Turesson I et al. Population-based study on the impact of the familial form of Waldenström macroglobulinemia on overall survival. Blood 2015; 125(13): 2174–2175. doi: 10.1182/blood-2015-01-622068.
4. Kyle RA, Anderson KC. A tribute to Jan Gosta Waldenström. Blood 1997; 89(12): 4245–4247.
5. Kyle RA, Gleich GJ, Bayrid ED et al. Benign hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström. Medicine (Baltimore) 1971; 50(2): 113–123.
6. Waldenström J. Incipient myelomatosis or eessentiala hyperglobulinemia with fibrinogenopenia – a new syndrome? J Int Med 1944; 117: 3–4.
7. Björkholm M, Johansson E, Papamichael D et al. Patterns of clinical presentation, treatment, and outcome in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: a two-institution study. Semin Oncol 2003; 30(2): 226–230. doi: 10.1053/sonc.2003.50054.
8. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Waldenström's macroglobulinemia. Best Pract Res Clin Haematol 2005; 18(4): 747–765. doi: 10.1016/j.beha.2005.01.028.
9. Baehring JM, Hochberg EP, Raje N et al. Neurological manifestations of Waldenström macroglobulinemia. Nat Clin Pract Neurol 2008; 4(10): 547–556. doi: 10.1038/ncpneuro0917.
10. Berentsen S. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9(1): 110–112. doi: 10.3816/CLM.2009.n.030.
11. Stone M. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9(1): 97–99. doi: 10.3816/CLM.2009.n.026.
12. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2019; 94(2): 266–276. doi: 10.1002/ajh.25292.
13. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. Změny v prognóze a v léčbě Waldenströmovy makroglobulinemie : přehled literatury a vlastní zkušenosti. Vnitr Lek 2016; 62(1): 25–39.
14. Paiva B, Corchete LA, Vidriales MB et al. The cellular origin and malignant transformation of Waldenström macroglobulinemia. Blood 2015; 125(15): 2370–2380. doi: 10.1182/blood-2014-09-602565.
15. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2003; 102(10): 3759–3764. doi: 10.1182/blood-2003-03-0801.
16. Adam Z, Šmardová J, Ščudla V. Waldenströmova makroglobulinemie: klinické projevy a diferenciální diagnostika a prognóza nemoci. Vnitr Lek 2007; 53(12): 1325–1337.
17. Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Br J Haematol 2015; 169(1): 81–89. doi: 10.1111/bjh.13264.
18. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2021; 96(2): 258–269. doi: 10.1002/ajh.26082.
19. Gertz MA. How is Waldenström's macroglobulinemia diagnosed? IWMF Torch 2008.
20. Kaščák M, Hájek R, Minařík J et al. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinemie. Transfuze Hematol Dnes 2019; 25 (Suppl. 1): 7–22.
21. Lin S-C, Lo Y-C, Wu H. Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signalling. Nature 2010; 465(7300): 885–890. doi: 10.1038/nature09121.
22. Yang G, Zhou Y, Liu X et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia. Blood 2013; 122(7): 1222–1232. doi: 10.1182/blood-2012-12-475111.
23. Treon SP, Xu L, Guerrera ML et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. J Clin Oncol 2020; 38(11): 1198–1208. doi: 10.1200/JCO.19.02314.
24. Munshi M, Liu X, Chen JG et al. SYK is activated by mutated MYD88 and drives pro-survival signaling in MYD88 driven B-cell lymphomas. Blood Cancer J 2020; 10(1): 12. doi: 10.1038/s41408-020-0277-6.
25. Manček-Keber M, Lainšček D, Benčina M et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of constitutively active MyD88(L265P) engages MyD88(wt) and activates signaling. Blood 2018; 131(15): 1720–1729. doi: 10.1182/blood-2017-09-805499.
26. Poulain S, Roumier C, Decambron A et al. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2013; 121(22): 4504–4511. doi: 10.1182/blood-2012-06-436329.
27. Jiménez C, Sebastián E, Chillón MC et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia 2013; 27(8): 1722–1728. doi: 10.1038/leu.2013.62.

28. Poulain S, Roumier C, Venet-Caillault A et al. Genomic landscape of CXCR4 mutations in Waldenström macroglobulinemia. Clin Cancer Res 2016; 22(6): 1480–1488. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0646.
29. Nie Y, Waite J, Brewer F et al. The role of CXCR4 in maintaining peripheral B cell compartments and humoral immunity. J Exp Med 2004; 200(9): 1145–1156. doi: 10.1084/jem.20041185.
30. Chatterjee S, Behnam Azad B, Nimmagadda S. The intricate role of CXCR4 in cancer. Adv Cancer Res 2014; 124: 31–82. doi: 10.1016/B978-0-12-411638-2.00002-1.
31. Hunter ZR, Xu L, Yang G et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. Blood 2014; 123(11): 1637–1646. doi: 10.1182/blood-2013-09-525808.
32. Treon SP, Cao Y, Xu L et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2014; 123(18): 2791–2796. doi: 10.1182/blood-2014-01-550905.
33. Roccaro AM, Sacco A, Jimenez C et al. C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma. Blood 2014; 123(26): 4120–4131. doi: 10.1182/blood-2014-03-564583.
34. Cao Y, Hunter ZR, Liu X et al. The WHIM-like CXCR4(S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia. Leukemia 2015; 29(1): 169–176. doi: 10.1038/leu.2014.187.
35. Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol 2016; 172(5): 735–744. doi: 10.1111/bjh.13897.
36. Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact. J Clin Oncol 2009; 27(34): 5848–5856. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0317.
37. Meister G, Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. Nature 2004; 431(7006): 343–349. doi: 10.1038/nature02873.
38. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004; 116(2): 281–297. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
39. Hodge LS, Elsawa SF, Grote DM et al. MicroRNA expression in tumor cells from Waldenstrom's macroglobulinemia reflects both their normal and malignant cell counterparts. Blood Cancer J 2011; 1(6): e24. doi: 10.1038/bcj.2011.25.
40. Chen CZ, Li L, Lodish HF et al. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. Science 2004; 303(5654): 83–86. doi: 10.1126/science.1091903.
41. Roccaro AM, Sacco A, Chen C et al. MicroRNA expression in the biology, prognosis, and therapy of Waldenström macroglobulinemia. Blood 2009; 113(18): 4391–4402. doi: 10.1182/blood-2008-09-178228.
42. Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. Nat Rev Immunol 2002; 2(8): 569–579. doi: 10.1038/nri855.
43. Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. Cancer Cell 2014; 26(5): 707–721. doi: 10.1016/j.ccell.2014.09.005.
44. Zhang J, Li S, Li L et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. Genomics Proteomics Bioinformatics 2015; 13(1): 17–24. doi: 10.1016/j.gpb.2015.02.001.
45. Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. Gynecol Oncol 2008; 110(1): 13–21. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033.
46. Bouyssou JM, Liu CJ, Bustoros M et al. Profiling of circulating exosomal miRNAs in patients with Waldenström Macroglobulinemia. PLoS One 2018; 13(10): 1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0204589.
47. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. Blood 2013; 121(13): 2522–2528. doi: 10.1182/blood-2012-09-457101.
48. Grimont CN, Castillo Almeida NE, Gertz MA. Current and emerging treatments for Waldenström macroglobulinemia. Acta Haematol 2020; 144(2): 146–157.
doi: 10.1159/000509286.
49. Abeykoon JP, Yanamandra U, Kapoor P. New developments in the management of Waldenström macroglobulinemia. Cancer Manag Res 2017; 9: 73–83. doi: 10.2147/CMAR.S94059.
50. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. Cancer Res 2008; 68(21): 8643–8653. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
51. Puyo S, Montaudon D, Pourquier P. From old alkylating agents to new minor groove binders. Crit Rev Oncol Hematol 2014; 89(1): 43–61. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.006.
52. Martin P, Chen Z, Cheson BD et al. Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2017; 178(2): 250–256. doi: 10.1111/bjh.14667.
53. International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation. Waldenstrom's macroglobulinemia a guide to treatment options: chemotherapy – alkylating agents and nucleoside analogs. [online]. Dostupné z URL: https://iwmf.com/media-library/download-iwmf-publications.
54. Olszewski AJ, Treon SP, Castillo JJ. Evolution of management and outcomes in Waldenström macroglobulinemia: a population-based analysis. Oncologist 2016; 21(11): 1377–1386. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0126.
55. Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. Monoclonal antibodies in cancer therapy. Cancer Immun 2012; 12: 14.
56. Singh S, Kumar NK, Dwiwedi P et al. Monoclonal antibodies: a review. Curr Clin Pharmacol 2018; 13(2): 85–99. doi: 10.2174/1574884712666170809124728.
57. International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation. Waldenstrom's macroglobulinemia a guide to treatment options: monoclonal antibodies. [online]. Dostupné z URL: https://iwmf.com/media-library/download-iwmf-publications.
58. Stern M, Herrmann R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 54(1): 11–29. doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.10.011.
59. Rougé L, Chiang N, Steffek M et al. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. Science 2020; 367(6483): 1224–1230. doi: 10.1126/science.aaz9356.
60. Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P et al. Effects of rituximab therapy on B cell differentiation and depletion. Clin Rheumatol 2020; 39(5): 1415–1421. doi: 10.1007/s10067-020-04996-7.
61. International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation. Waldenstrom's macroglobulinemia a guide to treatment options: proteasome inhibitors. [online]. Dostupné z URL: https://iwmf.com/media-library/download-iwmf-publications.
62. Paramore A, Frantz S. Bortezomib. Nat Rev Drug Discov 2003; 2(8): 611–612. doi: 10.1038/nrd1159.
63. Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. Blood 2011; 117(23): 6287–6296. doi: 10.1182/blood-2011-01-328484.
64. Wang ML, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2013; 369(6): 507–516. doi: 10.1056/NEJMoa1306220.
65. Gu D, Tang H, Wu J et al. Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies. J Hematol Oncol 2021; 14(1): 40. doi: 10.1186/s13045-021-01049-7.
66. Zanwar S, Abeykoon JP, Kapoor P. Novel treatment strategies in the management of Waldenström macroglobulinemia. Curr Hematol Malig Rep 2020; 15(1): 31–43. doi: 10.1007/s11899-020-00559-4.
67. Despina F, Meletios Athanasios D, Efstathios K. Emerging drugs for the treatment of Waldenström macroglobulinemia. Expert Opin Emerg Drugs 2020; 25(4): 433–444. doi: 10.1080/14728214.2020.1822816.
68. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18(2): 241–250. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30632-5.

Erdheimova-Chesterova choroba

Erdheim-Chester disease

Brychtová M.[1], Vlachová M.[1], Gregorová J.[1], Krejčí M.[2], Adam Z.[2], Ševčíková S.[1]

[1] Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno
[2] Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Erdheimova-Chesterova choroba je raritní zánětlivé myeloidní klonální onemocnění, které je řazeno do skupiny chorob zvaných histiocytózy. Toto onemocnění je charakterizováno nadměrnou produkcí a akumulací především pěnivých histiocytů a Toutonových buněk v různých tkáních a orgánech. Pěnivé histiocyty a Toutonovy buňky produkují prozánětlivé cytokiny a chemokiny a obsahují somatické mutace v genech aktivujících zejména signální dráhu MAPK/ERK, avšak i v genech aktivujících signální dráhu PI3K/AKT. Nejčastěji se vyskytující mutací je somatická mutace v genu *BRAF*^{V600E}. Dále se hojně vyskytují somatické mutace v genech *MAP2K1*, *KRAS, NRAS, ARAF* či *PIK3CA*. Erdheimova-Chesterova choroba je multisystémové onemocnění, při kterém může být postižen jakýkoliv orgán, zejména dlouhé kosti dolních končetin, ale i kardiovaskulární systém, retroperitoneum, endokrinní systém, centrální nervový systém, plíce, kůže či očnice. Diagnostika je obtížná vzhledem k rozmanitým projevům tohoto onemocnění. Tato choroba se objevuje především u dospělých osob a vyskytuje se častěji u mužů než u žen. K léčbě je využívána cílená léčba inhibitory kináz, léčba interferonem α, léčba látkami blokujícími produkci cytokinů či léčba kladribinem. ***Cíl:*** Cílem práce je shrnout současné znalosti o tomto raritním onemocnění, jeho diagnostiku i léčbu.

Klíčová slova

Erdheimova-Chesterova choroba – histiocytóza – incidence – přežití – prognóza

Summary

Erdheim-Chester disease is a rare inflammatory myeloid clonal disease which is classified into histiocytoses. It is characterized by excessive production and accumulation of foamy histiocytes and Touton giant cells in various tissues and organs. Foamy histiocytes and Touton giant cells produce proinflammatory cytokines and chemokines and contain somatic mutations in genes activating the MAPK/ERK signaling pathway, but also in genes activating the PI3K/AKT signaling pathway. *BRAF*^{V600E} is the most common somatic mutation. Furthermore, somatic mutations in the *MAP2K1*, *KRAS, NRAS, ARAF* or *PIK3CA* genes are abundant. Erdheim-Chester disease is a multisystemic disease in which any organ can be affected, especially the long bones of the lower extremities, but also the cardiovascular system, retroperitoneum, endocrine system, central nervous system, lungs, skin or orbit. The diagnosis is difficult because of the various manifestations of this disease. The disease occurs mainly in adults and is more common in men than in women. Targeted treatment by kinase inhibitors, interferon α, cytokine blockers or cladribine is used for the treatment.

Key words

Erdheim-Chester Disease – histiocytosis – incidence – survival – prognosis

Tato práce byla podpořena grantem NV18-03-00203.

This work was supported by grant NV18-03-00203.

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

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

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

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

doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
Babákova myelomová skupina,
Ústav patologické fyziologie,
LF MU Brno
Kamenice 5
625 00 Brno
e-mail: sevcik@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 5. 2021
Přijato/Accepted: 29. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko2021434

Úvod

První dva případy Erdheimovy-Chesterovy choroby popsali rakouský patolog Jakob Erdheim a americký patolog William Chester v roce 1930. Tyto dva případy charakterizovali jako vzácnou formu histiocytózy a onemocnění dali název lipoidní granulomatóza [1]. Termín Erdheimova-Chesterova choroba byl použit až roku 1972, kdy Henry Lewis Jaffe popsal další případ onemocnění a pojmenoval ho právě po Erdheimovi a Chesterovi [2].

Erdheimova-Chesterova choroba je velmi vzácné multisystémové hematologické onemocnění, které patří mezi histiocytózy. Histiocytózy jsou raritní choroby charakterizované akumulací buněk odvozených z makrofágů nebo z dendritických buněk v různých tkáních a orgánech. Již mnoho let vedle sebe existují dvě morfologické klasifikace pro histiocytózy, a to dle WHO a dle Histiocyte Society [3].

Samotnou chorobu charakterizuje zánětlivé prostředí, klonální proliferace a akumulace pěnivých histiocytů s jedním malým jádrem [4,5]. Pěnivý vzhled histiocytů je dán přítomností tukových inkluzí v cytoplazmě [3,6]. Kromě pěnivých histiocytů mohou být u pacientů přítomny histiocyty s eozinofilní cytoplazmou [4]. Také jsou často pozorovány Toutonovy buňky, což jsou vícejaderné histiocyty s centrálním prstencem jader, které vznikají splynutím jednojaderných histiocytů [4,6].

Erdheimova-Chesterova choroba v kontextu histiocytóz

Dle WHO klasifikace, která je založena převážně na morfologii buněk, ale čím dál více bere v potaz i genetické parametry, se Erdheimova-Chesterova choroba řadí mezi histiocytární a dendritické neoplazie. Dříve byla zařazována do skupiny juvenilního xantogranulomu, z níž je však od roku 2016 vyčleněna (kvůli spojení s mutacemi v *BRAF*), a nyní v klasifikační hierarchii stojí na stejné úrovni jako následující jednotky [3,4]:

- histiocytární sarkom;
- histiocytóza z Langerhansových buněk;
- sarkom z Langerhansových buněk;
- tumor z nedeterminovaných dendritických buněk;
- sarkom z interdigitujících dendritických buněk;
- sarkom z folikulárních dendritických buněk;
- fibroblastický retikulární tumor;
- již zmíněný diseminovaný juvenilní xantogranulom.

Méně známa je klasifikace podle Histiocyte Society. V této klasifikaci jsou histiocytózy rozděleny na základě morfologického, klinického a molekulárního významu do pěti skupin nazvaných podle chorob, které obsahují. Erdheimova-Chesterova choroba je zařazena do skupiny L (Langerhans) společně s histiocytózou z Langerhansových buněk, jelikož u 20 % pacientů Erdheimovy-Chesterovy choroby se zároveň objevuje i histiocytóza z Langerhansových buněk. Obě nemoci jsou také spojeny podobnými klinickými projevy (např. diabetes insipidus) a obsahují mutace ve stejných genech [3,4].

Ostatními skupinami histiocytóz, které jsou rozlišovány v rámci této klasifikace, jsou C, M, R a H. Skupina C (z angl. cutaneous and mucocutaneous, tj. kožní a mukokutánní) obsahuje histiocytózy lokalizované na kůži či sliznici, příkladem je juvenilní xantogranulom. Skupina M (z angl. malignant histiocytoses, tj. maligní histiocytózy) zahrnuje např. histiocytární sarkom či sarkom z Langerhansových buněk. Charakteristické je postižení lymfatických uzlin, kůže, centrálního nervového systému a trávicí soustavy. Do skupiny R spadají různé formy Rosai-Dorfmanovy choroby. Toto onemocnění se projevuje zejména postižením krčních uzlin, méně často jsou postiženy také kosti či kůže. Skupina H získala své označení dle hemofagocytující lymfohistiocytózy, která postihuje kostní dřeň, slezinu, játra a lymfatické uzliny [3,4].

Epidemiologie Erdheimovy-Chesterovy choroby

Erdheimova-Chesterova choroba patří mezi velmi raritní onemocnění. Přesný výskyt onemocnění není znám, je pouze odvozen z počtu případů uvedených v literatuře [7]. V roce 2010 bylo v literatuře evidováno celosvětově < 400 případů této choroby [8]. K roku 2019 bylo celosvětově popsáno již > 1 500 případů, avšak i tento počet pacientů poukazuje na vzácnost onemocnění. Díky vzrůstajícímu povědomí a lepší diagnostice tohoto onemocnění se počet případů během posledních 15 let rapidně zvýšil [9].

Toto onemocnění postihuje zejména dospělé osoby, avšak byly hlášeny také ojedinělé pediatrické případy (pacienti mladší než 15 let). Průměrný věk pacientů při stanovení diagnózy je 46–56 let. Tato choroba se vyskytuje častěji u mužů než u žen, a to v poměru 3 : 1 [4,10,11].

Ve studii se 165 pacienty byla celková úmrtnost 24,8 % s mediánem přežití 162 měsíců. Dále bylo zjištěno, že 83 % pacientů přežívá > 5 let [11].

Klinické projevy Erdheimovy-Chesterovy choroby

Klinické projevy tohoto onemocnění jsou velice různorodé. Projevy, nálezy a průběh onemocnění závisí na konkrétním umístění a rozsahu postižení [12–14]. Vyskytují se asymptomatické až život ohrožující formy onemocnění, zvláště při zasažení srdce či centrálního nervového systému [5].

Postižení kostí

Postižení kostí se vyskytuje u 80–95 % případů [10,11]. Typickým kostním projevem je oboustranné zesílení kostí neboli osteoskleróza v metafýzách a diafýzách převážně dlouhých kostí [15]. Toto onemocnění postihuje nejčastěji dlouhé kosti dolních končetin, zejména bývají postiženy stehenní a holenní kosti. Dále hojně zasahuje pažní a vřetenní kost. Polovina případů se projevuje bolestí kostí [10].

Kardiovaskulární postižení

Kardiovaskulární systém je postižen přibližně u 62 % pacientů [10]. Mezi nejčastěji pozorované kardiovaskulární projevy patří zesílení stěny aorty, tzv. „coated aorta" [9,16]. Další srdeční projevy zahrnují postižení pravé předsíně a perikardu, které může vést k postižení myokardu či onemocnění srdečních chlopní. Postižení kardiovaskulárního systému je většinou bez příznaků a je spojeno s horší prognózou a zvýšenou

úmrtností způsobenou srdečním selháním a infarktem myokardu [4,17].

Postižení retroperitonea

Erdheimova-Chesterova choroba zasahuje retroperitoneum asi u 58 % případů [11]. U pacientů dochází k infiltraci tuku v perirenální oblasti, což způsobuje zesílení měkkých tkání v okolí ledvin [6,7]. Vznikají tak symetricky obalené ledviny popisované jako tzv. vlasaté ledviny (hairy kidney) [10]. Infiltráty se mohou také šířit na močovody, kde způsobují jejich neprůchodnost [9]. Zasažení retroperitonea obvykle bývá bez příznaků [16].

Endokrinní postižení

Zhruba u poloviny pacientů se vyskytuje postižení endokrinního systému [18]. Infiltrace hypotalamo-hypofyzární osy vede ke zvýšení, či snížení produkce hypofyzárních hormonů. Nedostatek antidiuretického hormonu způsobuje diabetes insipidus. Diabetes insipidus je hlavním známým endokrinním příznakem Erdheimovy-Chesterovy choroby a někdy bývá prvním projevem již několik let před zjištěním tohoto onemocnění. Diabetes insipidus se vyznačuje nadměrným vylučováním moči neboli polyurií a vyskytuje se u 28 % pacientů. Dále se u pacientů může nacházet postižení hormonálních funkcí varlat, štítné žlázy či nadledvin [11,19,20].

Postižení centrálního nervového systému

K postižení centrálního nervového systému dochází přibližně u 37 % pacientů [11]. Nejvíce se vyskytují infiltráty mozku a mozečku. Dále často dochází k zesílení mozkových plen. Postižení centrálního nervového systému způsobuje např. kognitivní poruchy, bolesti hlavy či demenci a je považováno za hlavní negativní prognostický faktor [8,10].

Jiná postižení

Kožní léze se objevují u 33 % případů Erdheimovy-Chesterovy choroby. Nejčastěji se léze vyskytují na očních víčkách a v okolí očí, dále se mohou nacházet na končetinách. K postižení plic dochází u 35 % pacientů [10,11]. Obvykle postižení plic bývá bez příznaků, ojediněle dochází k dušnosti [12]. U 22 % pacientů se vyskytují infiltráty jedné či obou očnic, které mohou vést až ke slepotě [11,16].

Diagnóza Erdheimovy-Chesterovy choroby

Diagnóza je založena na histopatologických nálezech, zobrazovacích metodách a molekulární analýze [21,22]. Pro stanovení diagnózy se provádí biopsie s následným histopatologickým a imunohistochemickým vyšetřením [6,10]. Histopatologické nálezy zahrnují infiltráty obsahující pěnivé histiocyty a Toutonovy buňky [3]. Při imunohistochemickém barvení histiocyty exprimují markery CD68 a CD163. Tyto markery jsou specifické pro buňky odvozené z makrofágů. Naopak histiocyty neexprimují CD1a a langerin neboli CD207, což jsou typické znaky pro Langerhansovy buňky. Pouze ve 20 % histiocyty exprimují S-100 proteiny [4,10]. S-100 proteiny jsou markery zánětlivých onemocnění a mohou se nacházet např. v makrofázích [23].

Zobrazovací metody jsou pro diagnostiku tohoto onemocnění klíčové. Kostní nálezy jsou obvykle hůře detekovatelné rentgenem, proto se pro identifikaci kostních lézí využívá zejména scintigrafie [10,24]. Pro odhalení postižení vnitřních orgánů (např. ledvin, plic) je nejužitečnější CT [14,25]. MR je však citlivější pro zobrazování lézí kardiovaskulárního a centrálního nervového systému [21,25]. Nejužitečnější metodou pro Erdheimovu-Chesterovu chorobu je však PET/CT s využitím ^{18}F-fludeoxyglukózy. Díky této metodě se dá zjistit nejen postižení kostí, ale i postižení dalších orgánů. Často se využívá ke sledování vývoje onemocnění a odpovědi na léčbu [24,25]. Pro tuto zobrazovací metodu je zásadní provést vyšetření celého těla (od lebky až po prsty dolních končetin). Obvykle se totiž provádí vyšetření pouze do poloviny stehen, to však není dostačující, jelikož nemusí zachytit nejčastěji postižené holenní kosti [7].

K identifikaci genetických mutací se využívá imunohistochemické barvení, polymerázová řetězová reakce či sekvenování nové generace. Pro vyšetření genetických mutací může být použit jak nativní preparát, tak i fixovaný materiál. Jelikož více než polovina případů Erdheimovy-Chesterovy choroby má mutaci v genu *BRAF*^{V600E}, je k dispozici imunohistochemické barvení pomocí *BRAF*^{V600E} monoklonální protilátky označované jako VE1 [6,7].

Patogeneze Erdheimovy-Chesterovy choroby

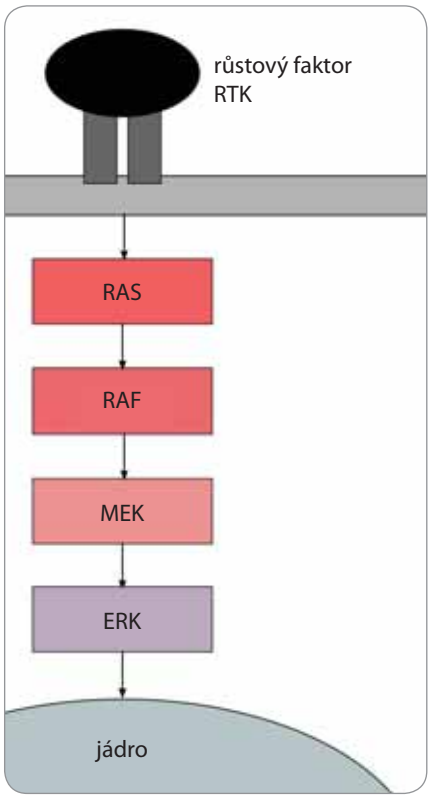
Patogeneze orgánového postižení u Erdheimovy-Chesterovy choroby většinou pochází ze zánětu, který je vyvolaný histiocyty obsahujícími různé mutace [14].

Molekulární podstata Erdheimovy-Chesterovy choroby

U pacientů se vyskytují různé somatické mutace v genech aktivující signální dráhu MAPK/ERK [13]. Tato dráha indukuje buněčné procesy zahrnující zejména proliferaci a diferenciaci, avšak za určitých podmínek se může podílet např. i na apoptóze [26]. MAPK/ERK signální dráha obsahuje GTPázu RAS a tři proteinkinázy RAF, MEK, ERK, a proto je někdy také označována jako RAS/RAF/MEK/ERK signální dráha (obr. 1) [5,27].

Nejčastěji se vyskytující mutací u pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou je mutace v genu *BRAF*, konkrétně mutace *BRAF*^{V600E}, která je přítomna přibližně u 57–75 % případů [28]. Při mutaci *BRAF*^{V600E} dochází k nahrazení valinu kyselinou glutamovou v kodonu 600 [29]. Jelikož BRAF je klíčová proteinkináza v MAPK/ERK signální dráze, tato aminokyselinová substituce činí MAPK/ERK signální dráhu konstitutivně aktivní, a tím dochází k nekontrolovatelnému růstu buněk právě prostřednictvím této signální dráhy [14,30]. Většina pacientů bez mutace *BRAF*^{V600E} obsahuje jiné aktivační mutace v MAPK/ERK signální dráze. U pacientů se vyskytují mutace v genu *MAP2K1*, který kóduje proteinkinázu MEK1, dále se často objevují mutace v genech *KRAS, NRAS* či *ARAF* [31].

Avšak MAPK/ERK signální dráha není jediná signální dráha zahrnutá v patogenezi tohoto onemocnění. U pacientů se nachází i somatické mutace v genech aktivující signální dráhu PI3K/AKT [32]. PI3K/AKT signální dráha je regulátorem důležitých funkcí buněk, např. tato



Obr. 1. Signální dráha MAPK/ERK. Navázáním růstového faktoru na RTK dochází k fosforylaci aminokyselin receptoru a aktivaci proteinu RAS. RAS dále aktivuje RAF, který fosforyluje MEK1 a MEK2. Ty fosforylují ERK1 a ERK2.

dráha řídí buněčný růst, přežívání buněk či proliferaci [33]. Regulační mechanizmy a biologické funkce této signální dráhy jsou důležité u mnoha lidských onemocnění, vč. neurodegenerativních onemocnění a nádorů. Ve srovnání s ostatními signálními dráhami jsou komponenty signální dráhy PI3K/AKT komplikovanější [34]. U 11 % pacientů Erdheimovy-Chesterovy choroby byly objeveny mutace v genu *PIK3CA*, které činí právě PI3K/AKT signální dráhu konstitutivně aktivní [32].

Zánětlivé projevy

Jen několik málo studií popisuje zánětlivé projevy vyskytující se u pacientů s touto chorobou [12]. Bylo zjištěno, že patologické histiocyty produkují komplexní síť prozánětlivých cytokinů a chemokinů. Autokrinní a parakrinní účinky těchto prozánětlivých cytokinů a chemokinů se podílí na aktivaci zánětlivých buněk zejména pomocných T lymfocytů typu 1, na aktivaci dalších histiocytů a na akumulaci těchto buněk v lézích [35,36]. U pacientů se nachází zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů a chemokinů, především zvýšené hladiny interferonu α, interleukinu 1, interleukinu 6, interleukinu 8, interleukinu 12, faktoru nádorové nekrózy α či monocytárního chemotaktického proteinu 1 [37,38].

Erdheimovu-Chesterovu chorobu tedy provázejí lokální a systémové záněty způsobené zvýšenou produkcí těchto cytokinů a chemokinů. Tyto lokální a systémové záněty jsou považovány za hlavní faktory ovlivňující poškození orgánů [9,36]. Systémové záněty, které se vyskytují až u 80 % pacientů, se projevují především zvýšenou hodnotou C-reaktivního proteinu [12].

Léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby

Vzhledem ke vzácnosti tohoto onemocnění jsou k dispozici omezené údaje o účinnosti dostupné léčby [39,40]. Obecně se u pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou doporučuje zahájení léčby oproti pouhému pozorování, s výjimkou pacientů s asymptomatickým průběhem [14]. Klinická odpověď na léčbu je velmi různorodá, což podtrhuje složitost této nemoci [41]. Léčba by měla být stanovena v závislosti na řadě proměnných, např. v závislosti na rozšíření onemocnění, míře postižení orgánů a přítomnosti mutací. Díky zdokonalené léčbě a zvýšenému povědomí o tomto onemocnění dochází k dramatickému zlepšení prognózy této choroby [12,16].

Kinázové inhibitory

BRAF inhibitory

Jelikož více než polovina pacientů s touto nemocí má mutaci v genu *BRAF*^{V600E}, nejvíce užívanou léčbou se staly inhibitory proteinkinázy BRAF, vemurafenib a dabrafenib [12].

Lékem první volby pro pacienty s mutací v genu *BRAF*^{V600E} je vemurafenib [16,42]. Vemurafenib se selektivně váže na ATP vazebné místo mutované proteinkinázy BRAF a inhibuje její aktivitu. Biochemická afinita vemurafenibu k mutovanému proteinu BRAF se promítá do inhibice fosforylace proteinkinázy MEK a do inhibice buněčné proliferace výhradně v buněčných liniích obsahujících mutovanou proteinkinázu BRAF [43]. Přestože je vemurafenib vysoce účinný při léčbě Erdheimovy-Chesterovy choroby, má značné nežádoucí účinky. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří únava, kožní vyrážky, bolest kloubů, srdeční abnormality či gastrointestinální nežádoucí účinky. Podstatná část pacientů kvůli toxicitě musí léčbu ukončit [14,44].

Dalším inhibitorem proteinkinázy BRAF je dabrafenib, jenž bývá používán u pacientů, kteří netolerují léčbu vemurafenibem [44,45]. Dabrafenib se rovněž váže na ATP vazebné místo mutovaného proteinu BRAF [46]. Při léčbě dabrafenibem se vyskytují mírné nežádoucí účinky jako bolest hlavy, kašel a nevolnost [47].

MEK inhibitory

Kobimetinib a trametinib jsou selektivní inhibitory proteinkináz MEK1 a MEK2 [48,49]. Tyto MEK inhibitory jsou používány především u pacientů s jinou mutací v MAPK/ERK signální dráze než v genu *BRAF*^{V600E}. Také jsou používány, pokud léčba vemurafenibem není tolerována. Při léčbě se rovněž vyskytují nežádoucí účinky, např. anemie, nauzea a akné [12,14,30].

Kombinace BRAF a MEK inhibitorů

K léčbě se také používá kombinace BRAF a MEK inhibitorů. Kombinace těchto inhibitorů může být využívána pro pacienty, u kterých monoterapie BRAF inhibitorem není účinná. Tato kombinovaná terapie úspěšně léčí postižení centrálního nervového systému. Rovněž je dobře tolerována při dlouhodobém užívání [42].

mTOR inhibitory

Další možností léčby jsou mTOR inhibitory (sirolimus, everolimus), jelikož 11 % pacientů má mutaci v genu *PIK3CA*. Mutace v genu *PIK3CA* vede k aktivaci PI3K/AKT signální dráhy, která působí na proteinkinázu mTOR [7,32]. mTOR inhibitory mají antiproliferační a imunosupresivní účinky [50]. Léčba těmito inhibitory bývá většinou dobře snášena [7,51].

Interferon α

Interferon α je cytokin, který patří do skupiny interferonů typu I. Interfe-

ron α zprostředkovává antiproliferační, proapoptotické a imunomodulační účinky, které podporují regresi nádoru. Přímo zasahuje do buněčného cyklu, a tím zastavuje proliferaci buněk. Rovněž zvyšuje produkci cytokinů, zvyšuje aktivitu makrofágů a NK buněk a také zvyšuje produkci MHC I a MHC II antigenů, které aktivují cytotoxické a pomocné lymfocyty [52,53].

Interferon α je jeden z nejlépe prostudovaných léků využívaných při léčbě této choroby [41]. Historicky byl používán jako lék první volby, nyní je doporučován pro pacienty, kteří nemají přístup k léčbě kinázovými inhibitory [7,12]. Hlavním problémem při léčbě interferonem α je výskyt nežádoucích účinků, které se objevují především po dlouhodobé léčbě. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří takzvaný chřipkový syndrom, který zahrnuje únavu, teplotu či bolest kloubů. Dále se často vyskytuje deprese či cytopenie, která je způsobena supresivním účinkem na kostní dřeň. Výskyt nežádoucích účinků často vyžaduje přerušení léčby [30,54,55].

Anakinra

Antagonista receptoru pro interleukin 1 je přirozeným negativním regulátorem interleukinu 1, který působí kompetitivní vazbou na jeho membránový receptor [56]. Anakinra je rekombinantní antagonista receptoru pro interleukin 1 [7]. Blokuje tedy receptor pro interleukin 1, a interleukin 1 tak nemůže vyvolat produkci dalších prozánětlivých cytokinů [57]. Na rozdíl od interferonu α tedy anakinra nepůsobí cytotoxicky, avšak působí prostřednictvím inhibice účinku interleukinu 1. Potlačením účinku interleukinu 1 dochází ke zmírnění projevů onemocnění, které jsou způsobené právě zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů. Léčba anakinrou bývá většinou dobře snášena [16]. Není však doporučována pro pacienty, kteří mají postižený centrální nervový systém a kardiovaskulární systém [58].

Kladribin

Kladribin (2-chloro-2-deoxyadenozin) je purinový analog neboli purinový antimetabolit, který inhibuje opravy a syntézu DNA. Je vysoce selektivním léčivem a má cílený cytotoxický účinek na lymfocyty, monocyty či histiocyty. Tyto buňky mají nejintenzivnější přeměnu kladribinu na jeho účinnou formu, jelikož dochází k rychlé fosforylaci, a naopak pomalé defosforylaci. Kladribin má při léčbě Erdheimovy-Chesterovy choroby střední klinickou účinnost a lze jej považovat za možnost léčby u pacientů bez mutace v genu *BRAF*^{V600E}. Obecně bývá léčba kladribinem dobře tolerována [39–41].

Závěr

Erdheimova-Chesterova choroba je velmi raritní onemocnění patřící do L skupiny histiocytóz. Jedná se o zánětlivé hematologické onemocnění charakterizované klonální proliferací zejména pěnivých histiocytů a Toutonových buněk. Toto onemocnění se objevuje zejména u dospělých osob a postihuje především dlouhé kosti dolních končetin. U pacientů s tímto onemocněním se objevují somatické mutace v genech, které nadměrně aktivují signální dráhu MAPK/ERK a signální dráhu PI3K/AKT. Za posledních několik let došlo ke zlepšení diagnostiky tohoto onemocnění a také byly objeveny nové terapeutické přístupy.

Literatura

1. Chester W. Über Lipoidgranulomatose. Virchows Arch Pathol Anat 1930; 279: 561–602.
2. Jaffe HL. Metabolic, degenerative and inflammatory disease of bones and joints. Philadelphia: Lea and Febiger 1972.
3. Emile JF, Abla O, Fraitag S et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood 2016; 127(22): 2672–2681. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of the tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
5. Weissman R, Diamond EL, Haroche J et al. The contribution of microRNAs to the inflammatory and neoplastic characteristics of Erdheim-Chester disease. Cancers (Basel) 2020; 12(11): 3240. doi: 10.3390/cancers12113240.
6. Král Z, Krejčí M, Ježová M et al. Příznaky a projevy Erdheimovy-Chesterovy choroby. Transfuze Hematol Dnes 2020; 26(3): 167–176.
7. Goyal G, Heaney M, Collin M et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood 2020; 135(22): 1929–1945. doi: 10.1182/blood.2019003507.
8. Arnaud L, Hervier B, Néel A et al. CNS involvement and treatment with interferon-α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. Blood 2011; 117(10): 2778–2782. doi: 10.1182/blood-2010-06-294108.
9. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. Blood 2020; 135(16): 1311–1318. doi: 10.1182/blood.2019002766.
10. Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. Blood Adv 2017; 1(6): 357–366. doi: 10.1182/bloodadvances.2016001784.
11. Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: results from a 165-patient cohort. Am J Hematol 2018; 93(5): E114–E117. doi: 10.1002/ajh.25055.
12. Pegoraro F, Papo M, Maniscalco V et al. Erdheim-Chester disease: a rapidly evolving disease model. Leukemia 2020; 34(11): 2840–2857. doi: 10.1038/s41375-020-0944-4.
13. Bhatia A, Hatzoglou V, Ulaner G et al. Neurologic and oncologic features of Erdheim-Chester disease: a 30-patient series. Neuro Oncol 2020; 22(7): 979–992. doi: 10.1093/neuonc/noaa008.
14. Starkebaum G, Hendrie P. Erdheim-Chester disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2020; 34(4): 101510. doi: 10.1016/j.berh.2020.101510.
15. He T, Cui L, Niu N et al. Bone mineral density and bone microarchitecture in a cohort of patients with Erdheim-Chester Disease. Orphanet J Rare Dis 2020; 15(1): 236. doi: 10.1186/s13023-020-01518-1.
16. Adam Z, Petrášová H, Řehák Z et al. Hodnocení pětileté léčby Erdheimovy-Chesterovy nemoci anakinrou – kazuistika a přehled literatury. Vnitr Lek 2016; 62(10): 820–832.
17. Ghotra AS, Thompson K, Lopez-Mattei J et al. Cardiovascular manifestations of Erdheim-Chester disease. Echocardiography 2019; 36(2): 229–236. doi: 10.1111/echo.14231.
18. Hurtado M, Cortes T, Goyal G et al. OR32-1 Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease: the Mayo clinic experience. J Endocr Soc 2019; 3 (Suppl 1): OR32-1. doi: 10.1210/js.2019-OR32-1.
19. Courtillot C, Laugier Robiolle S, Cohen-Aubart F et al. Endocrine manifestations in a monocentric cohort of 64 patients with Erdheim-Chester disease. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(1): 305–313. doi: 10.1210/jc.2015-3357.
20. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes insipidus: an update. Endocrinol Metab Clin North Am 2020; 49(3): 517–531. doi: 10.1016/j.ecl.2020.05.012.
21. Martineau P, Pelletier-Galarneau M, Zeng W. The imaging findings of Erdheim-Chester disease: a multimodality approach to diagnosis and staging. World J Nucl Med 2017; 16(1): 71–74. doi: 10.4103/1450-1147.181149.
22. Todisco A, Cavaliere C, Vaglio A et al. Erdheim-Chester disease: a challenging diagnosis for an effective therapy. Clin Neurol Neurosurg 2020; 194: 105841. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105841.
23. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC et al. S100 proteins as an important regulator of macrophage inflammation. Front Immunol 2018; 8: 1908. doi: 10.3389/fimmu.2017.01908.
24. Young JR, Johnson GB, Murphy RC et al. 18F-FDG PET/CT in Erdheim-Chester disease: imaging findings and potential BRAF mutation biomarker. J Nucl Med 2018; 59(5): 774–779. doi: 10.2967/jnumed.117.200741.
25. Antunes C, Graça B, Donato P. Thoracic, abdominal and musculoskeletal involvement in Erdheim-Chester disease: CT, MR and PET imaging findings. Insights Imaging 2014; 5(4): 473–482. doi: 10.1007/s13244-014-0331-7.
26. Keshet Y, Seger R. The MAP kinase signaling cascades: a system of hundreds of components regulates a diverse array of physiological functions. Methods Mol Biol 2010; 661: 3–38. doi: 10.1007/978-1-60761-795-2_1.
27. Dhillon AS, Hagan S, Rath O et al. MAP kinase signalling pathways in cancer. Oncogene 2007; 26(22): 3279–3290. doi: 10.1038/sj.onc.1210421.
28. Gray JCR, Kim J, Digianvittorio M et al. BRAF-mutated Erdheim-Chester disease: profound response to

vemurafenib visualized with serial multimodality imaging. J Natl Compr Canc Netw 2020; 18(6): 650–655. doi: 10.6004/jnccn.2020.7549.
29. Gow CH, Hsieh MS, Lin YT et al. Validation of immunohistochemistry for the detection of BRAF V600E-mutated lung adenocarcinomas. Cancers (Basel) 2019; 11(6): 866. doi: 10.3390/cancers11060866.
30. Papo M, Cohen-Aubart F, Trefond L et al. Systemic histiocytosis (Langerhans cell histiocytosis, Erdheim-Chester disease, Destombes-Rosai-Dorfman disease): from oncogenic mutations to inflammatory disorders. Curr Oncol Rep 2019; 21(7): 62. doi: 10.1007/s11912-019-0810-6.
31. Diamond EL, Durham BH, Haroche J et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. Cancer Discov 2016; 6(2): 154–165. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0913.
32. Emile JF, Diamond EL, Hélias-Rodzewicz Z et al. Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim-Chester disease. Blood 2014; 124(19): 3016–3019. doi: 10.1182/blood-2014-04-570937.
33. El-Habr EA, Levidou G, Trigka EA et al. Complex interactions between the components of the PI3K/AKT/mTOR pathway, and with components of MAPK, JAK/STAT and Notch-1 pathways, indicate their involvement in meningioma development. Virchows Arch 2014; 465(4): 473–485. doi: 10.1007/s00428-014-1641-3.
34. Xu F, Na L, Li Y et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. Cell Biosci 2020; 10(1): 54. doi: 10.1186/s13578-020-00416-0.
35. Stoppacciaro A, Ferrarini M, Salmaggi C et al. Immunohistochemical evidence of a cytokine and chemokine network in three patients with Erdheim-Chester disease: implications for pathogenesis. Arthritis Rheum 2006; 54(12): 4018–4022. doi: 10.1002/art.22280.
36. Cavalli G, Biavasco R, Borgiani B et al. Oncogene-induced senescence as a new mechanism of disease: the paradigm of Eerdheim-Chester disease. Front Immunol 2014; 5: 281. doi: 10.3389/fimmu.2014.00281.
37. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. Blood 2011; 117(10): 2783–2790. doi: 10.1182/blood-2010-10-313510.
38. Dagna L, Girlanda S, Langheim S et al. Erdheim-Chester disease: report on a case and new insights on its immunopathogenesis. Rheumatology (Oxford) 2010; 49(6): 1203–1206. doi: 10.1093/rheumatology/kep461.
39. Goyal G, Shah MV, Call TG et al. Clinical and radiologic responses to cladribine for the treatment of Erdheim-Chester disease. JAMA Oncol 2017; 3(9): 1253–1256. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0041.
40. Adam Z, Řehák Z, Koukalová R et al. PET-CT dokumentovaná kompletní 4letá remise Erdheimovy-Chesterovy nemoci po léčbě kladribinem. Vnitr Lek 2014; 60(5–6): 499–511.
41. Haroun F, Millado K, Tabbara I. Erdheim-Chester disease: comprehensive review of molecular profiling and therapeutic advances. Anticancer Res 2017; 37(6): 2777–2783. doi: 10.21873/anticanres.11629.
42. Mazor RD, Weissman R, Luckman J et al. Dual BRAF/MEK blockade restores CNS responses in BRAF-mutant Erdheim-Chester disease patients following BRAF inhibitor monotherapy. Neurooncol Adv 2020; 2(1): vdaa024. doi: 10.1093/noajnl/vdaa024.
43. Garbe C, Eigentler TK. Vemurafenib. Recent Results Cancer Res 2018; 211: 77–89. doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_6.
44. Ruan GJ, Hazim A, Abeykoon JP et al. Low-dose vemurafenib monotherapy in BRAFV600E -mutated Erdheim-Chester disease. Leuk Lymphoma 2020; 61(11): 2733–2737. doi: 10.1080/10428194.2020.1783447.
45. Verschelden G, Van Laethem J, Velkeniers B et al. Significant response to dabrafenib in a patient with Erdheim-Chester disease with BRAFV600E mutation. Pol Arch Intern Med 2018; 128(6): 386–388. doi: 10.20452/pamw.4284.
46. Bowyer S, Lee R, Fusi A et al. Dabrafenib and its use in the treatment of metastatic melanoma. Melanoma Manag 2015; 2(3): 199–208. doi: 10.2217/mmt.15.21.
47. Rissmann R, Hessel MH, Cohen AF. Vemurafenib/dabrafenib and trametinib. Br J Clin Pharmacol 2015; 80(4): 765–767. doi: 10.1111/bcp.12651.
48. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. Nature 2019; 567(7749): 521–524. doi: 10.1038/s41586-019-1012-y.
49. Nordmann TM, Juengling FD, Recher M et al. Trametinib after disease reactivation under dabrafenib in Erdheim-Chester disease with both BRAF and KRAS mutations. Blood 2017; 129(7): 879–882. doi: 10.1182/blood-2016-09-740217.
50. Gianfreda D, Nicastro M, Galetti M et al. Sirolimus plus prednisone for Erdheim-Chester disease: an open-label trial. Blood 2015; 126(10): 1163–1171. doi: 10.1182/blood-2015-01-620377.
51. van Bommel EFH, van der Zijden MA, Smak Gregoor PJH et al. Sirolimus monotherapy for Erdheim-Chester disease. Acta Oncol 2019; 58(6): 901–905. doi: 10.1080/0284186X.2019.1589648.
52. Vidal P. Interferon α in cancer immunoediting: from elimination to escape. Scand J Immunol 2020; 91(5): e12863. doi: 10.1111/sji.12863.
53. Vantuchová Y. Nežádoucí účinky léčby interferonem alfa. Dermatol Praxi 2010; 4(3): 142–143.
54. Iaremenko O, Petelytska L, Dyadyk O et al. Clinical presentation, imaging and response to interferon-alpha therapy in Erdheim-Chester disease: case-based review. Rheumatol Int 2020; 40(9): 1529–1536. doi: 10.1007/s00296-020-04627-z.
55. Kissová J. Interferon-alfa v léčbě myeloproliferativních onemocnění. Vnitr Lek 2019; 65(11): 699–703.
56. Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. Blood 2010; 116(20): 4070–4076. doi: 10.1182/blood-2010-04-279240.
57. Adam Z, Szturz P, Bučková P et al. Blokáda receptoru pro interleukin-1 preparátem anakinra vedla u pacienta s Erdheimovou-Chesterovou nemocí k vymizení patologické únavy, k poklesu markerů zánětu a ústupu fibrózy v retroperitoneu – popis případu a přehled literárních údajů. Vnitr Lek 2012; 58(4): 313–318.
58. Cohen-Aubart F, Maksud P, Saadoun D et al. Variability in the efficacy of the IL1 receptor antagonist anakinra for treating Erdheim-Chester disease. Blood 2016; 127(11): 1509–1512. doi: 10.1182/blood-2015-09-672667.

Pozdní endokrinologické komplikace onkologické léčby

Endocrine late effects of cancer treatment

Kosák M.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Souhrn

Východiska: Endokrinologické poruchy jsou jednou z častých pozdních komplikací onkologické léčby v dětství i dospělosti. Výskyt je častější u pacientů, kteří podstoupili onkologickou léčbu v dětství. U těch je odhadovaná prevalence mezi 20–50 %. Se zlepšující se léčbou přibývá jedinců s anamnézou podstoupené onkologické léčby, a tedy jedinců, kteří jsou potenciálně ohroženi rozvojem endokrinologických poruch. U dospělých je ve srovnání s dětmi prevalence poruch nižší, nicméně i zde jsou endokrinologické komplikace relativně časté, avšak diagnostice je v dospělosti věnována menší pozornost. Endokrinologické poruchy jsou možnou komplikací prakticky všech léčebných modalit používaných v onkologii (radioterapie, chemoterapie, imunoterapie). Z hlediska typu poruch jde zejména o hypofunkční a – vzácněji – hyperfunkční stavy a sekundární nádory, a to zejména radioterapií indukované nádory štítné žlázy. Nevýhodou endokrinologických poruch jsou často nespecifické a pomalu se rozvíjející symptomy. K včasnému odhalení je tak třeba kromě klinického vyšetření se zhodnocením přítomnosti možných klinických projevů také provádět pravidelné laboratorní vyšetření. Míra rizika rozvoje endokrinologických poruch se liší a závisí na řadě faktorů, mj. na věku, v jakém jedinec léčbu podstoupil, typu léčby, dávce radiace, typu chemoterapie atd. Na základě těchto údajů je třeba zhodnotit míru rizika vzniku endokrinologických poruch a ideálně ve spolupráci s endokrinologem věnujícím se této problematice stanovit individualizovaný plán sledování pacienta, který umožní časnou detekci poruch. Výhodou endokrinologických následků je, že pokud jsou řádně a včas diagnostikovány, jsou relativně snadno léčitelné a umožnují často plnou restituci stavu. ***Cíl:*** Cílem článku je podat stručný přehled o širokém spektru možných endokrinologických komplikacích onkologické léčby, jejich diagnostice a léčbě se záměrem zvýšit povědomí o této problematice mezi lékaři pečujícími o pacienty s onkologickými onemocněními.

Klíčová slova

endokrinologické pozdní komplikace – hypopituitarizmus – hypogonadizmus – sekundární nádor

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. Mikuláš Kosák, Ph.D.
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
U vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
e-mail: mikulas.kosak@uvn.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 4. 2021
Přijato/Accepted: 16. 6. 2021

doi: 10.48095/ccko2021440

Summary

Background: Endocrine disorders are one of the common late complications of cancer treatment in childhood and adulthood. The incidence is more common in individuals who underwent oncology treatment in childhood in whom the estimated prevalence of these disorders is 20–50%. With improving treatment, there is an increasing number of people with a history of cancer treatment and thus persons who are potentially at risk of developing endocrine disorders. In adults, the prevalence of disorders is lower compared to those who had treatment in their childhood; however, endocrinological complications are relatively common even here, although the diagnosis is given less attention in adults compared to children. Endocrine disorders are possible complications of practically all treatment modalities used in oncology (radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy). In terms of the type of disorders, these mainly include hypofunction or – more rarely – hyperfunction of the endocrine glands and secondary endocrine neoplasms, especially radiotherapy-induced thyroid tumors. The disadvantages of endocrine disorders are often non-specific and slowly developing symptoms. In addition to a clinical examination with an assessment of the presence of possible clinical manifestations, regular laboratory tests should also be performed to allow for early detection. The level of risk of developing endocrine disorders varies and depends on a number of factors, including the age at which the individual underwent treatment as well as the type of treatment: radiation dose, type of chemotherapy, etc. Based on these data, individualized monitoring plan for the individual needs should be made, allowing an early detection of these disorders. The advantage of endocrinological consequences is the fact that if properly and timely diagnosed, they are relatively easy to treat and the treatment often allows for full restitution of the condition. ***Purpose:*** The purpose of this article is to present a brief overview about broad spectrum of various possible endocrine complications of cancer treatment, how to diagnose and treat them, aiming to increase awareness about this topic among the health care professionals who treat these patients.

Key words

endocrine late effects – hypopituitarism – hypogonadism – secondary neoplasm

Úvod

Se zvyšující se účinností onkologické léčby u řady onkologických onemocnění stoupá počet pacientů, kteří přežívají déle než 5 let od stanovení diagnózy. Toto (spolu s rozšiřujícím se spektrem farmakoterapie vč. léčby biologické) vede k nárůstu počtu pacientů, u kterých dochází k rozvoji pozdních následků onkologické léčby. K těm kromě celé řady dalších patří i následky endokrinologické. Četnost výskytu endokrinologických následků dosahuje až 50 % u skupiny pacientů s anamnézou onkologického onemocnění v dětství [1]. Pro pediatrické pacienty existuje více údajů a pro některé komplikace i doporučení pro sledování a léčbu. Jsou také dostupná data z registrů pacientů, kteří byli v dětství léčeni pro nádorová onemocnění, např. The North American Childhood Cancer Survivor Study [2]. Pro dospělé jedince je dostupných dat méně a prakticky až na některé výjimky, jako jsou např. doporučení pro sledování pacientů s anamnézou Hodgkinova lymfomu [3], resp. doporučení české Kooperativní lymfomové skupiny [4], chybějí závazná doporučení odborných společností, která by zahrnovala systematické doporučení sledování možných pozdních endokrinologických následků léčby. Přestože je dospělých pacientů s onkologickým onemocněním výrazně více, u části pacientů vzhledem k naději dožití pozdní následky onkologické léčby nevzniknou. Na druhou stranu ale se zvyšující se střední délkou života stoupá počet jedinců, kteří podstoupili v minulosti onkologickou léčbu, a mají tedy riziko rozvoje pozdních následků.

Kromě pozdních následků existuje celá řada časných endokrinologických komplikací, mezi které patří např. komplikace spojené s léčbou checkpoint inhibitory. Mezi časté následky patří endokrinologické poruchy, které vznikají obvykle v průběhu prvních 12 týdnů léčby, ale mohou vzniknout i s delším časovým odstupem [5]. Proto je na tyto poruchy v průběhu léčby třeba myslet a pacienty monitorovat klinicky i laboratorně. Mezi endokrinologické poruchy, které checkpoint inhibitory mohou vyvolávat, patří poruchy funkce hypofýzy, štítné žlázy a vzácněji i jiných žláz vnitřních sekrecí, např. až fulminantně probíhající autoimunitní diabetes mellitus.

Epidemiologie

Incidence zhoubných nádorových onemocnění postupně narůstá a odhaduje se, že v roce 2025 bude zhoubné nádorové onemocnění diagnostikováno u cca 20 mil. pacientů [6]. Naproti tomu mortalita na nádorová onemocnění klesá a ruku v ruce s tím stoupá počet lidí s anamnézou vyléčeného nádorového onemocnění. Pozdními efekty jsou ohroženi zejména jedinci s nádorovým onemocněním v dětském věku. Tato skupina představuje < 1 % nádorových onemocnění, ale se zlepšující se účinností onkologické léčby dětských nádorů stoupá počet dospělých, kteří byli v dětství úspěšně léčeni pro nádorové onemocnění. Odhaduje se, že v Evropě v současnosti žije těchto jedinců asi 300–500 000 [7].

Etiopatogeneze endokrinologických poruch

K poruše endokrinních orgánů v důsledku léčby nádorových onemocnění může dojít celou řadou mechanizmů. Kromě přímého poškození při chirurgické léčbě jde např. o neúmyslné odstranění žlázy s vnitřní sekrecí či poškození jejich cévního zásobení.

Samostatnou kapitolu představuje hormonální léčba nádorů, např. léčba karcinomu prsu inhibitory aromatázy či androgen deprivační léčby karcinomu prostaty. Tyto modality vedou k rozvoji komplikací daných samotných mechanizmem této léčby. Do této skupiny patří i možný vliv exogenních steroidů používaných v onkologii v celé řadě indikací, které mohou kromě celé řady metabolických komplikací vést k útlumu osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (hypothalamic pituitary adrenal axis – HPA) s dlouhodobým funkčním (terciárním) hypokortikalizmem.

Radioterapie způsobuje poruchy funkce endokrinních žláz několika me-

chanizmy. Kromě přímého poškození buněk vede radioterapie k poruše cévního zásobení prostřednictvím vaskulární degenerace, trombózy, indukcí chronického zánětu a fibrotizací. V dlouhodobém horizontu dochází k atrofizaci žlázy s rozvojem deficitu až v odstupu desítek let po expozici. Dalším možným nežádoucím účinkem radioterapie na endokrinní žlázy je možné zvýšení rizika sekundárních nádorů. To jak vlivem chromozomálních poškození, tak možnými změnami v oxidačním stresu a poruchou reparačních mechanizmů DNA. K tomuto poškození dochází v orgánech, které jsou cílem radioterapie, ale i jako vedlejší poškození v blízkých strukturách, které jsou v radiačním poli. Riziko vzniku sekundárních, radioterapií indukovaných nádorů je determinováno několika faktory. Jde o faktory dané léčebnou modalitou, konkrétně se jedná o celkovou dávku, ozařovací plán (dávkování) a event. vliv další léčby (chemoterapie) a pacientské faktory, konkrétně věk a genetickou predispozici [8]. Obecně lze říci, že větší riziko pro vznik sekundárních, radioterapií indukovaných nádorů mají děti, což je jednak dáno větší citlivostí endokrinních žláz na možné inzulty v době vývoje a jednak delší předpokládanou dobou dožití [9]. Tato skutečnost se odráží i v doporučení pro sledování, kdy např. u dětí s anamnézou radioterapie krku je doporučeno celoživotní sledování pro možný rozvoj sekundární neoplazie. Z hlediska vztahu dávky a rizika rozvoje hypofunkce či rizika vzniku sekundárních nádorů štítné žlázy lze zjednodušeně říci, že nižší dávky jsou spojené s rizikem vzniku sekundárních nádorů a vysoké dávky s rizikem hypofunkce (a nižším rizikem sekundární malignity).

Chemoterapie může vést k akutním či pozdním poruchám funkce endokrinních žláz. Pokud je mechanizmem působení poškození DNA nádorových buněk, může stejným mechanizmem dojít i k poškození žláz s vnitřní sekrecí. Kromě toho se mohou na toxicitě některých forem chemoterapie pro endokrinní žlázy podílet i vzestup volných radikálů a snížení oxidační kapacity s následným negativním efektem na endokrinní orgány [10].

Přesný mechanizmus, jakým checkpoint inhibitory vyvolávají poruchy funkce žláz s vnitřní sekrecí, není přesně znám, nicméně na základě *in vitro* studií se předpokládá, že se na jejich vzniku podílejí dva mechanizmy: buněčná imunotoxicita závislá na protilátkách a efekt komplementu [5].

Pozdní následky onkologické léčby jsou dále diskutovány dle jednotlivých postižených orgánů.

Hypotalamo-hypofyzární jednotka

Poruchy hypotalamo-hypofyzárních funkcí jsou možnými komplikacemi léčby nádorů CNS, a to zejména po radioterapii hlavy. Poškozena může být jakákoliv část adenohypofýzy a může tak dojít k deficitu jednoho či všech hormonů. Kromě hypopituitarizmu může být následkem onkologické léčby také hyperprolaktinemie či předčasná puberta. Poruchy navozené chemoterapií byly popsány jako kazuistiky a jednalo se o poruchy sekrece růstového hormonu (growth hormone – GH) či tyreotropního hormonu (thyroid-stimulating hormone – TSH). Není obecně přijímáno za prokázané, že by některá chemoterapie vedla k poruše hypofyzárních funkcí.

Relativně často je porucha funkce hypofýzy pozorována u jedinců léčených imunologickou léčbou, konkrétně checkpoint inhibitory. Zejména protilátka proti CTLA-4 ipilimumab je spojena s relativně vysokým výskytem hypofyzitid manifestujících se charakteristicky rozvojem centrálního hypokortikalizmu. Incidence hypofyzitid při léčbě ipilimumabem je uváděna 9–13 %, přičemž na rozdíl od ostatních typů hypofyzitid je vyšší výskyt pozorován u mužů [5]. Pro checkpoint inhibitory indukovanou hypofyzitidu je charakteristický izolovaný deficit adrenokortikotropního hormonu (adrenocorticotropic hormone – ACTH) se sekundárním hypokortikalizmem. Poruchy ostatních os (tyrotropní a gonadotropní) někdy vznikají spolu s deficitem ACTH, ale podstatně méně často, a na rozdíl od hypokortikalizmu, který je dle dosavadních pozorování ireverzibilní, může u poruch ostatních os dojít v dalším sledování k úpravě. K rozvoji poruchy dochází v různém časovém odstupu od zahájení léčby (týdny až měsíce). Protože symptomy hypokortikalizmu jsou značně nespecifické, je třeba pacienty v průběhu léčby pravidelně laboratorně monitorovat stanovením ranní hladiny sérového kortizolu s cílem časné detekce této poruchy. Na možnost hypokortikalizmu je také třeba pomýšlet vždy, když pacient léčený checkpoint inhibitory rozvine příznaky této poruchy (slabost, únava, artralgie, nauzea, zvracení) či při zjištění hyponatremie. Léčba spočívá v léčbě kortikoidy v běžných substitučních dávkách. Vyšší dávky methylprednisolonu jsou indikovány pouze výjimečně při expanzivně se chovající hypofyzitidě s útlakem struktur zrakové dráhy s odpovídajícími klinickými příznaky (výpadky v zorném poli, cefalea). V těchto indikacích je také třeba provést zobrazovací vyšetření (MRI) k ozřejmění rozsahu postižení. V ostatních případech, kdy došlo pouze k poruše funkce hypofýzy, není zobrazovací vyšetření nezbytné. Vzhledem k tomu, že jde o ireverzibilní poruchu, která je řešitelná substituční léčbou, není rozvoj hypokortikalizmu při léčbě checkpoint inhibitory indikací k ukončení léčby a po odeznění symptomů, které je po zahájení kortikoterapie obvykle promptní, lze v onkologické léčbě dále pokračovat.

Nejčastější modalitou vedoucí k rozvoji pozdních následků na funkci hypotalamo-hypofyzární jednotky je radioterapie. Kromě radiace pro intrakraniální tumory může jít o iradiaci okolních struktur, kdy je selární oblast v radiačním poli. Jde např. o spinální nádory či nádory hlavy a krku (např. nádory nazofaryngu či epifaryngu). Radioterapie hlavy nízkými dávkami v dětství, např. u akutní lymfoblastické leukemie či celotělové ozáření v rámci přípravy na transplantaci kostní dřeně, může vést k poruše hypofýzy, a to zejména deficitu růstového hormonu. K poruše může dojít jak na úrovni hypotalamu, tak hypofýzy, přičemž hypotalamus je radiosenzitivnější [11–13].

Přesný patogenetický mechanizmus vzniku dysfunkce hypotalamu není znám, nicméně předpokládá se možné vaskulární poškození či přímé poškození buněk hypotalamických jader vedoucí k postupnému rozvoji poruchy.

Deficit alespoň jednoho z hypofyzárních hormonů vzniká v průběhu 25 let od proběhlé radioterapie u > 50 % pacientů. K poklesu sekrece hypofyzárních tropních hormonů dochází postupně, a nejde tedy o náhle vzniklý deficit [14]. Dávky < 30 Gy mohou vést k rozvoji deficitu růstového hormonu; vyšší dávky, zejména > 40 Gy, mohou vést k rozvoji deficitu i ostatních hypofyzárních hormonů. Riziko rozvoje hypofyzárních poruch po radioterapii je determinováno několika faktory. Uplatňuje se věk při ozáření [15] a způsob ozáření (frakcionace, dávka). Deficit GH je nejčastější poruchou hypofýzy vzniklé po radioterapii. V dětském věku je prevalence deficitu uváděna v rozmezí 50–100 %. Po radioterapii v dospělosti je výskyt deficitu GH nižší (pravděpodobně je to podmíněno větší citlivostí GH secernujících buněk v dětském věku) a je uváděn cca ve 30 % po radioterapii mozkových nádorů [14,16], nicméně při radioterapii vysokými dávkami, jako např. při léčbě karcinomů nazofaryngu, je výskyt vyšší a dosahuje až 63,5 % po 5 letech od radioterapie [17]. Porucha sekrece gonadotropinů vedoucí k sekundárnímu hypogonadizmu je asociována s dávkami > 30 Gy, přičemž prevalence je cca 35 %. Sekrece ostatních hypofyzárních hormonů je postižena méně často. Deficit ACTH vedoucí k hypokortikalizmu s potenciálně fatálními důsledky při jeho nerozpoznání se může rozvinout až několik dekád po ozáření a dle některých prací postihne až 30 % pacientů. Klinický významný deficit je však méně častý s prevalencí do 10%. Porucha sekrece ACTH obvykle nevzniká izolovaně a riziko stoupá s přítomností deficitů ostatních os (typicky vzniká u jedinců s již přítomným centrálním hypogonadizmem a deficitem růstového hormonu). Deficit TSH vedoucí k sekundární hypotyreóze je z hlediska četnosti nejméně častá porucha a její výskyt po radioterapii je odhadován na cca 10 %. Výskyt je častější při vyšších dávkách (> 30 Gy) [18] a podobně jako deficit ACTH je jako izolovaný deficit vzácný; obvykle se vyskytuje u pacientů s poruchou dalších os. V případě, že v radiačním poli byla i štítná žláza, může vznikat kombinovaná porucha (primární i sekundární hypotyreóza). V dětském věku může radioterapie vést k předčasné pubertě, a to i po relativně nižších dávkách (> 18 Gy), přičemž jedinci, kteří byli léčeni vyššími dávkami (> 30 Gy), mají následně vyšší riziko rozvoje hypogonadotropního hypogonadizmu [19]. Další možnou poruchou je hyperprolaktinemie, která bývá obvykle mírná a někdy pouze přechodná. Důsledkem hyperprolaktinemie ovšem může být funkční centrální hypogonadizmus a v takových případech je třeba někdy hyperprolaktinemii léčebně ovlivňovat.

Z hlediska organizace péče, resp. endokrinologické dispenzarizace je třeba si uvědomit, že k rozvoji poruchy hypofýzy po radioterapii dochází na rozdíl od pooperačních poruch, které se rozvíjejí ihned či poměrně krátce po výkonu, s různě dlouhou latencí, někdy až mnoho let po ozáření. Většina deficitů vznikne v průběhu prvních 5 let po radioterapii s mediánem pro vznik deficitu GH 3,3 roku, pro deficit gonadotropinů 3,9 roku, ACTH 4,6 roku a TSH 5,9 roku [20]. Nicméně pozdější rozvoj deficitu či progrese oligosymptomatické parciální poruchy v úplný deficit nelze vyloučit.

Symptomy deficitu hypofyzárních hormonů jsou do značné míry nespecifické. Kromě poruchy sexuálních funkcí, které do určité míry specifické jsou, jde o symptomy, které mohou být snadno přisouzeny jiným obtížím, a endokrinologická příčina tak může být často řadu let nerozpoznána. Je tedy třeba po těchto symptomech u pacientů s anamnézou radioterapie zasahující oblast hypofýzy aktivně pátrat a příp. provést příslušná vyšetření. Optimálním postupem je odeslání pacientů s rizikem vzniku hypopituitarizmu do endokrinologického centra věnujícího se diagnostice hypofyzárních poruch, kde je na základě vstupního vyšetření a posouzení míry rizika rozvoje deficitu stanoven plán dalšího sledování. U pacientů s vyšším rizikem (dávka > 30 Gy) obvykle volíme roční interval kontrol. Při nižších dávkách pak pacienty kontrolujeme v delších intervalech. Z hlediska terapeutického se postupy v principu neliší od substituce hypopituitarizmu z jiných příčin. Z hlediska prognózy je samozřejmě nejdůležitější včas odhalit možný deficit ACTH či TSH, jejichž nerozpoznání může mít závažně až letální následky. Diagnostika je v případě podezření na centrální hypokortikalizmus někdy možná stanovením hladiny sérového kortizolu, nicméně ani zdánlivě normální hodnota nemusí deficit plně vylučovat, a proto je k vyloučení často nutné provést dynamický test. V diagnostice centrální hypotyreózy se řídíme hladinou volného tyroxinu (free T4), neboť stanovení samotné hladiny TSH je pro diagnostiku této poruchy nevhodné (může být snížená, normální, či dokonce lehce zvýšená). V diagnostice poruch gonadotropní osy pátráme u mužů po symptomech deficitu testosteronu (erektilní porucha, pokles libida, snížená svalová síla, dysforie) a u žen po příznacích deficitu estrogenů (sekundární amenorrhea, pokles libida). Laboratorní diagnostika spočívá ve stanovení hladiny gonadotropinů spolu s hladinou testosteronu v ranních hodinách u mužů, resp. hladiny estradiolu u žen. Zda má pacient deficit růstového hormonu, lze v dospělosti odhadovat na základě příznaků, které jsou ovšem rovněž velmi nespecifické. Nicméně zda má pacient těžký symptomatický deficit GH, a tedy zda bude profitovat z případné substituční léčby, lze zjistit pomocí dotazníků zaměřených na symptomy deficitu růstového hormonu (např. dotazník Adult Growth Hormone Deficiency Assessment – AGHDA). K laboratornímu potvrzení deficitu růstového hormonu je třeba provést dynamické stimulační testy, neboť bazální hodnotu GH ani inzulinu podobný růstový faktor 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF-1) nelze pro stanovení diagnózy spolehlivě použít. V případě, že jeden test potvrdí přítomnost deficitu, je vhodné provést druhý, konfirmační test. Tato ne zcela jednoduchá vyšetření má samozřejmě smysl provádět pouze v situaci, kdy zvažujeme, že by pacient byl potenciálně kandidátem pro léčbu růstovým hormonem. Bezpečnost léčby růstovým hormonem u pacientů s anamnézou malignity je stále předmětem debat, ale dle dostupných dat z registrů není samotná anamnéza onkologického onemocnění kontraindikací k podávání GH. V případě, že pacient nemá aktivní nádorové onemocnění, nezvyšuje léčba GH riziko recidivy nádorového onemocnění [21–23]. Samozřejmě

k léčbě přistupujeme s odstupem od skončení léčby a pouze pokud proti ní nemá ošetřující onkolog námitky.

Štítná žláza

Vlivem onkologické terapie může dojít k poruchám funkce štítné žlázy. Nejčastěji se jedná o hypofunkci, které někdy předchází hyperfunkční fáze. Kromě časně vzniklých poruch vyvolaných léčbou checkpoint inhibitory či inhibitory tyrozinkinázy se v rámci pozdních následků jedná zejména o poruchy vzniklé jako následek radioterapie. Riziko stoupá se zvyšující se dávkou radiace a objemem štítné žlázy, která je danou dávkou zasažena. S nižší dávkou riziko klesá, ale i tak nelze vliv zcela vyloučit. Kromě přímého poškození se zvažuje možná indukce autoimunity [24]. V případě, že radiační pole zasahuje oblast hypofýzy i štítné žlázy, může někdy dojít ke vzniku kombinované poruchy (centrální i periferní porucha). To může činit problémy v diagnostice hypotyreózy, kdy je třeba hodnotit zejména hladiny volných hormonů, a nikoliv TSH. Hladinou volného tyroxinu se pak také řídíme při monitoraci léčby levotyroxinem.

Chemoterapie obvykle k poruchám funkce štítné žlázy nevede. Výjimkou jsou vzácné případy vzniklé po léčbě alkylačními látkami či po kombinační léčbě vinkristinem v kombinaci s cisplatinou. Stejně jako u ostatních endokrinních žláz i v případě štítné žlázy platí, že při použití radioterapie v dětství je riziko vzniku poruch funkce štítné žlázy větší než v dospělosti. Hypotyreóza je také častou komplikací po transplantaci kostní dřeně, přičemž nejsilnějším prediktivním faktorem je anamnéza celotělového ozáření. Riziko vzniku autoimunitního onemocnění štítné žlázy také stoupá v případě, pokud měl toto onemocnění donor [25]. V dospělosti je riziko poruchy funkce štítné žlázy zvýšené u jedinců po radioterapii hlavy a krku ať již z indikace nádoru nazofaryngu, či jiných karcinomů v oblasti hlavy či krku či lymfomu. Z hlediska dynamiky dochází k rozvoji poruchy v průběhu měsíce i několika desítek let po léčbě. První kontrola funkce štítné žlázy po radioterapii by měla následovat cca po 6 měsících a dále v pravidelných ročních intervalech či při rozvoji symptomů hypotyreózy.

Poruchy funkce štítné žlázy patří mezi nejčastější nežádoucí účinky imunoterapie checkpoint inhibitory. Patogenetickým mechanizmem, který vede k poruše štítné žlázy, je nejčastěji destrukční tyreoiditida, která se typicky manifestuje hyperfunkční fází s následným návratem do eutyreózy či rozvojem hypotyreózy. Z hlediska incidence je nejčastěji pozorována při léčbě anti-PD-1 a výskyt je ještě vyšší, pokud je použit v kombinaci s anti-CTLA-4 [5]. Porucha funkce štítné žlázy obvykle vzniká v průběhu prvních týdnů až měsíců léčby. Fáze tyreotoxikózy, pokud je přítomna, obvykle trvá několik týdnů a je na rozdíl od jiných příčin hypertyreózy obvykle oligo-asymptomatická. Vzhledem k patogenetickému mechanizmu poruchy (destrukční tyreoiditida) není tento stav indikací k léčbě tyreostatiky a obvykle postačí léčba betablokátory k ovlivnění možných kardiovaskulárních projevů zvýšených hladin hormonů štítné žlázy. Naopak pokud má pacient výrazné symptomy tyreotoxikózy, je třeba pomýšlet i na další možné příčiny vč. Gravesovy-Basedowovy choroby. Hypotyreóza při léčbě checkpoint inhibitory vzniká rovnou či po přechozí hyperfunkční fázi. Léčba spočívá v substituční léčbě levotyroxinem. Poruchy funkce štítné žlázy, zejména pokud jsou včasně detekovány pravidelným laboratorním screeningem, jsou obvykle dobře terapeuticky zvládnutelné a až na výjimky nejsou důvodem k přerušení onkologické léčby. Hypotyreóza je také poměrně častou komplikací léčby inhibitory tyrozinkinázy, a to cca ve 40 % [26,27], s poměrem 27 % pro klinicky významnou hypotyreózu definovanou jako TSH > 10 mIU/l a 13 % pro subklinickou hypotyreózu s TSH v rozmezí 5–10 mIU/l. Rozvoj hypotyreózy je asociován s lepší terapeutickou odpovědí na léčbu inhibitory tyrozinkinázy [27].

Sekundární nádory štítné žlázy

Po radioterapii proběhlé zejména v dětství a adolescenci stoupá riziko vzniku nezhoubných uzlů, ale i zhoubných nádorů štítné žlázy. Jedná se o pozdní následky radiace, které se objevují s latencí min. 5–10 let od léčby, ale mohou vzniknout až několik desítek let po radioterapii; max. po 20–35 letech [28]. Riziko je největší ve věkové skupině do 4 let a se stoupajícím věkem, v kterém byl pacient ozařován, riziko vzniku nádoru klesá. Dalším rizikovým faktorem pro vznik sekundárních nádorů štítné žlázy je pohlaví, s vyšší incidencí u žen. Riziko je také závislé na dávce, přičemž lze zjednodušeně říci, že se zvyšující se dávkou, s kterou stoupá riziko rozvoje hypotyreózy, klesá riziko vzniku sekundárních malignit štítné žlázy, ale zcela se nenormalizuje ani při vysokých dávkách. Stejně tak nelze určit „bezpečnou dávku", která by riziko nezvyšovala. Maximální riziko sekundární malignity štítné žlázy je spojeno s dávkami mezi 10–30 Gy.

Histologicky nejčastějšími maligními nádory štítné žlázy indukovanými radioterapií jsou papilární karcinomy. Terapeutické postupy se v zásadě neliší od sporadických nádorů, i když při anamnéze radioterapie zasahující štítnou žlázu častěji již iniciálně volíme totální tyroidektomii i v situacích, kdy bychom jinak jako iniciální léčebný postup volili hemityroidektomii [29].

Celoživotní sledování je indikované u pacientů, kteří podstoupili radioterapii zasahující štítnou žlázu, a to zejména u jedinců s vysokým rizikem, tj. těch, kteří podstoupili léčbu v dětském věku. Přesnou věkovou hranici lze těžko určit, ale např. jedinci léčení radioterapií pro nehodgkinský lymfom zasahující oblast krku ve věku ≤ 25 let měli zvýšené riziko vzniku sekundárního karcinomu štítné žlázy ve srovnání s jedinci, kteří radioterapii nepodstoupili, či ji podstoupili ve vyšším věku [30]. Neexistuje shoda na schématu (intervalu sledování) ani modalitě. Je zřejmé, že sonografie vykazuje výrazně vyšší citlivost v záchytu uzlů ve srovnání s palpačním vyšetřením, nicméně na druhou stranu se tak zvyšuje záchyt benigních uzlů, které se také u jedinců s anamnézou radioterapie vyskytují s vyšší frekvencí, což kromě indukce dalších vyšetření (opakované sonografické kontroly, tenkojehlová biopsie) může vést k vyvolání obav pacienta z možné další malignity. Zejména u pacientů s vysokým rizikem (radioterapie krku v časném dětském věku) je dopo-

ručováno častější vyšetření zobrazovací metodou, tj. screeningovou sonografií, v intervalu 2 let. Naproti tomu u jedinců s nižším rizikem může být sonografie každých 5 let dostatečná. I zde je tedy třeba individuálně zhodnotit pacientova rizika a stanovit plán dalšího sledování.

Je také těžké zcela odlišit i jiné možné vlivy, neboť vyšší výskyt nádorů štítné žlázy byl pozorován např. u jedinců s lymfomem léčených rituximabem [31]. Vyšší výskyt nádorů štítné žlázy je také popisován u jedinců s anamnézou karcinomu prostaty, plic, hepatocelulárního karcinomu či karcinomu žaludku. Riziko stoupá také po transplantaci kostní dřeně, a to přibližně 3× ve srovnání s ostatní populací, přičemž toto riziko je dále zvýšeno při použití radiace v rámci hematoonkologické léčby.

Příštítná tělíska

Specifickou komplikaci onkologické léčby představuje radioterapií indukovaná hyperparatyreóza. Přesný patogenetický mechanizmus není v tomto případě jasný, ale zvýšený výskyt primární hyperparatyreózy byl pozorován i ve skupinách po radioterapii pro benigní onemocnění (TBC cervikální lymfadenitida, kožní hemangiomy či akné vulgaris). K rozvoji poruchy dochází s dlouhým časovým odstupem, často s odstupem po vzniku poruchy štítné žlázy a pravděpodobně je zde závislost na dávce, kdy při vyšších dávkách dochází k rozvoji této komplikace časněji [32]. Po radioterapii krku vysokými dávkami byla rovněž pozorována hypoparatyreóza, a to zejména v prvních 5 letech po léčbě, např. u pacientů po léčbě karcinomu laryngu či hypofaryngu. Hypoparatyreóza jinak vzniká spíše jako časná komplikace po operační léčbě karcinomu štítné žlázy. Diagnostický a léčebný postup u primární hyperparatyreózy se v principu neliší od sporadické formy. Např. německými guidelines je doporučeno celoživotní sledování s kontrolou kalcemie v ročních intervalech. Sledování hladin parathormonu, které může odhalit počáteční, resp. mírnější formy, není obecně doporučováno.

Nadledviny

Primární poruchy funkce nadledvin (adrenokortikální insuficience) jako pozdní komplikace onkologické léčby jsou vzácné. Častější je sekundární adrenorkortikální insuficience, která vzniká po operacích z důvodu tumoru v selární oblasti či po radioterapii zasahující selární oblast, tedy tumoru nazofaryngu či např. paranazálních dutin. Deficit ACTH se obvykle vyskytuje v kombinaci s deficity ostatních hypofyzárních hormonů a méně častěji izolovaně. Tato problematika je řešena v části věnované hypotalamo-hypofyzárním poruchám. Specifickou problematikou je funkční terciární hypokortikalizmus způsobený léčbou exogenními steroidy, které mohou vést k útlumu HPA osy. Vzhledem k frekvenci používání kortikosteroidů v onkologii v širokém spektru indikací je třeba na možnost vzniku této poruchy myslet. Citlivost HPA osy na exogenní steroidy vykazuje poměrně značnou interindividuální variabilitu a u některých pacientů k útlumu této osy nedojde ani při dlouhodobém užívání vyšších dávek kortikosteroidů, zatímco jiní pacienti reagují velmi citlivě. Obecně se uvádí, že k útlumu HPA osy může dojít již při dávkách odpovídajících 7,5 mg prednisonu/den po dobu delší než 3 týdny. Významnější riziko je ale až při dávkách odpovídajících 10–20 mg prednisonu za den. Riziko stoupá, pokud jsou kortikoidy podávány ve večerních hodinách. Klinicky nás na možnost, že by pacient mohl mít iatrogenní útlum endogenní produkce kortizolu vlivem exogenních steroidů, upozorní i příznaky Cushingova syndromu svědčící o vystavení organizmu suprafyziologickým dávkám exogenních kortikosteroidů. Zásadní je v této souvislosti připomenout nebezpečí náhlého vysazení, resp. riziko rozvoje hypokortikální krize, pokud je podávání steroidů přerušeno náhle či jejich dávka není adekvátně pomalu redukována. Proto je třeba u všech pacientů s možným útlumem sekrece kortizolu na tuto možnost myslet a v zátěžových situacích pacienty krýt adekvátně zvýšenými dávkami kortikoidů. Při snaze o ukončení dlouhodobé kortikoterapie je třeba dávky velmi pomalu redukovat a před případným úplným vysazením je často třeba provést stimulační test k zhodnocení adrenokortikální rezervy.

Poruchy gonád u mužů

Poruchy gonád mohou být způsobeny jak samotným nádorem, tak i jeho léčbou. Porucha může vznikat jak na úrovni hypotalamu-hypofýzy (sekundární hypogonadizmus), tak přímo ve varlatech (primární hypogonadizmus). Primární mužský hypogonadizmus může vzniknout po operačním výkonu, a to buď kompletní při oboustranné orchiektomii, či parciální, který může vzniknout jako následek jednostranné orchiektomie. Pozdní následky vznikají jako komplikace radiační léčby či vlivem toxického působení některé chemoterapie, přičemž kombinace obou těchto modalit riziko rozvoje poruchy zvyšuje. Poškozené mohou být jednak Leydigovy buňky zodpovědné za produkci testosteronu, jednak buňky zárodečné, jejichž poškození vede k snížení fertility či infertilitě. Klinické projevy deficitu testosteronu se mohou manifestovat chyběním spontánního nástupu puberty v případě, že porucha vznikla v dětství. V dospělosti se tato porucha projeví příznaky deficitu testosteronu, mezi které patří erektilní dysfunkce, snížené libido, psychické poruchy, změny tělesné konstituce či snížená svalová síla. Některé chemoterapie, jako např. cyklofosfamid, vysoké dávky prokarbazinu, chlorambucil či cisplatina, sice k těžkému deficitu testosteronu nevedou, ale parciální poruchu vyvolat mohou. V tab. 1 jsou uvedeny chemoterapie s uvedením míry jejich gonadotoxicity. Chemoterapie deficit testosteronu obvykle nezpůsobuje a větší negativní efekt má na zárodečné buňky. Nicméně negativní vliv chemoterapie může být potencován radioterapií zasahující gonády, přičemž kombinace těchto modalit riziko poklesu sekrece testosteronu zvyšuje. Radiosenzitivita gonád je v dětství, před nástupem puberty vyšší a dávka > 24 Gy může způsobit hypogonadizmus. Po pubertě se tato hranice posouvá na dávku > 30 Gy, přičemž i nižší dávky mohou vyvolat parciální deficit. Unilaterální orchiektomie pro testikulární nádor jako příčina deficitu testosteronu je poměrně vzácná, nicméně v delším časovém odstupu je výskyt této poruchy výrazně vyšší u těch pacientů, kteří byli léčeni zároveň chemoterapií a radioterapií (6 vs. 37 %) [33].

Je také třeba připomenout, že erektilní dysfunkce je nespecifickým symptomem, který může (a často bývá) podmíněn vaskulární či neurologickou příčinou, přičemž některé typy chemoterapie mohou neuropatii způsobit. Dále se na vzniku těchto poruch mohou podílet operační zákroky v pánevní oblasti či radioterapie. Nezanedbatelnou úlohu hrají i psychické obtíže, které mohou k těmto komplikacím vést. Z hlediska preventivních opatření je třeba na možnost poškození fertility myslet a v indikovaných případech před zahájením léčby s pacientem diskutovat možnost kryoprezervace spermií.

Poruchy gonád u žen

Poruchy funkce ovarií mohou nastat časně po operaci pro nádorové onemocnění, ale častěji poruchy nastávají v delším časovém odstupu jako komplikace po chemoterapii či radiaci. Poškození může být kompletní a vést k amenorrhee, která v případě, že léčba proběhla v dětském věku před menarché, může být primární. Poškození ale může být částečné se zachovalou produkcí estrogenů a zachovaným menstruačním cyklem, avšak se zvýšením rizika rozvoje předčasného ovariálního selhání. Tento pozdní následek terapie je někdy opomíjen, neboť nastává s velkým časovým odstupem. S tím je často spojená i snížená fertilita, resp. zkrácení fertilního období. Z dat v registrech vyplývá, že chemoterapie obecně vede k předčasnému ovariálnímu selhání ve věku 40 let v 9,1 %, přičemž rizikové faktory zahrnují expozici vyšším dávkám prokarbazinu, transplantaci kostní dřeně a radioterapii [35]. Z dalších rizikových léků je známý negativní, na dávce závislý vliv lomustinu a cyklofosfamidu. Dalším faktorem majícím vliv na pravděpodobnost otěhotnění je také možný negativní efekt radioterapie na uterus, resp. na jeho cévní zásobení, svalovou elasticitu a endometrium. Radioterapie zasahující uterus tak významně zvyšuje riziko potratu, předčasného porodu a nízké porodní hmotnosti novorozence.

Léčba alkylačními látkami vede k snížené fertilitě a zvyšuje riziko předčasného ovariálního selhání a při kombinaci s radioterapií zasahující gonády

Tab. 1. Vliv chemoterapie na mužské gonády [34].

	Léčivo	Gonadotoxické dávky (v případě, že jsou k dispozici)
Vysoké riziko	mechlorethamin	
	cyklofosfamid	> 200 mg/kg v prepubertálním období, > 100 mg/kg v dospělosti, nejvyšší riziko pro trvalou azoospermii 6 000–7 500 mg/m^2
	chlorambucil	> 400 mg vysoké riziko pro trvalou azoospermii u dospělých mužů
	karmustin, lomustin	
	busulfan, melfalan	
	prokarbazin	
Střední riziko	cisplatina	V dávce nad 400 mg/m^2 způsobuje permanentní infertilitu u 50 % dospělých mužů.
	cytosin arabinosid	
	doxorubicin	
	daunorubicin	
	metotrexát	
Nízké riziko	vinkristin	
	vinblastin	
	prednison	
	S-merkaptopurin	

Tab. 2. Vliv chemoterapie na ženské gonády [34].

	Třída	Látka
Vysoké riziko	alkylační látky	mechlorethamin
		cyklofosfamid
		melfalan
		busulfan
	neklasické alkylační látky	prokarbazin
		dakarbazin
Střední riziko	těžké kovy	cisplatina
	antimetabolity	cytosin arabinosid
	antracykliny	doxorubicin
	alkylační látky	karmustin, lomustin
	vinca alkaloidy	vinblastin
Nízké riziko	antimetabolity	metotrexát
		5-fluorouracil
		6-merkaptopurin
	vinca alkaloidy	vinkristin
	alkylační látky	mitomycin

dosahuje kumulativní incidence předčasného ovariálního selhání 30 % [36], nicméně nejsou dostupná spolehlivá data k určení gonadotoxické dávky jednotlivých typů chemoterapie [37]. V tab. 2 jsou uvedeny některé typy chemoterapie s rozdělením podle míry rizika poškození funkce gonád u žen.

Možnosti prevence poruchy gonád u žen jsou ve srovnání s muži rozdílné. Již před mnoha lety byla rozvíjena myšlenka o možnosti prevence gonadotoxického poškození ovarií jejich farmakologickou supresí. První experimentální práce s použitím analogů gonadoliberinu byly poprvé publikovány v polovině 80. let minulého století [38], nicméně dostupné výsledky nejsou jednoznačné a podobně jako používání hormonální antikoncepce ze stejné indikace tyto postupy nedosáhly obecného přijetí a v doporučeních odborných společností jsou uváděny jako dosud experimentální metody.

Kostní komplikace

Onkologická léčba, ať již v dětství, adolescenci či dospělosti, může být příčinou snížené kostní denzity. Pro předpoklad, že důsledkem tohoto poklesu je zvýšený výskyt osteoporotických (nízkozátěžových) zlomenin, je nicméně málo důkazů. Na vznik kostních komplikací u jedinců s anamnézou nádorového onemocnění má vliv řada faktorů. Kromě typu a lokalizace původního nádoru se jedná také o typ léčby a event. o přítomnost hormonálních deficitů. Kromě toho se na poklesu kostní denzity podílejí i nutriční vlivy (kachexie, anorexie) a snížený tělesný pohyb. Na snížení kvality kostí se dále podílejí i další rizikové faktory, jako je kouření, abusus alkoholu, diabetes mellitus či deficit vitaminu D. Jedinci, kteří podstoupili léčbu nádorového onemocnění v dětství, mohou mít sníženou vrcholovou kostní hmotu (tzv. peak bone mass), důsledkem čehož jim hrozí zvýšené riziko fraktur v dospělosti.

Jednotlivé léčebné modality a jejich vliv na skelet

Léčba suprafyziologickými dávkami kortikoidů, které jsou součástí řady léčebných režimů, je známým rizikovým faktorem pro vznik osteoporózy. Negativní vliv na kost se může projevit již po krátkodobém užívání, přičemž míra tohoto vlivu samozřejmě závisí na kumulativní dávce a délce podávání kortikoidů. Tyto vlivy jsou min. částečně reverzibilní. Z hlediska délky podávání se negativní vliv může projevit již po 30 dnech [39]. Z hlediska dávky lze uvést kumulativní dávku 9 000 mg prednisolonu, resp. její ekvivalent, přičemž vliv má i typ podávaného kortikoidu s dexametazonem jako nejvíce rizikovým glukokortikoidem z hlediska negativních vlivů na skelet. Poruchy skeletu byly popsány po léčbě vysokými dávkami metotrexátu u dětí. Patogenetickým mechanizmem je pravděpodobně snížení proliferace osteoblastů a zvýšení počtu osteoklastů. Metotrexát je také potenciálně nefrotoxický, což se může spolu s navozením hypomagnesemie podílet na poruše skeletu.

Z *in vitro* studií a studií na zvířecích modelech existují důkazy o negativním vlivu celé řady typů chemoterapie na skelet. Negativní efekt byl pozorován u doxorubicinu, etoposidu, vinkristinu, asparaginázy, cyklosporinu, takrolimu a cyklofosfamidu. Jak velký je negativní efekt v klinické praxi, lze obtížně zhodnotit, protože lze obtížně odlišit vliv obvykle konkomitantně probíhajících dalších léčebných postupů (radioterapie, glukokortikoidy).

Radioterapie vede ke zvýšenému riziku fraktur těch částí skeletu, které byly v radiačním poli, pokud dávka převýší 40 Gy. Mechanizmus, kterým radioterapie vede k poškození kosti, je pravděpodobně poškození lokální cirkulace s negativním vlivem na kostní obrat a remodelaci. Zvýšené riziko fraktur žeber je tak pozorováno u jedinců po radioterapii pro karcinom plic či prsu. Incidence zlomenin žeber u jedinců po radioterapii plic má poměrně široký rozptyl výskytu, a sice 2–21 % [40,41]. Další možnou osteologickou komplikací po radioterapii jsou tzv. pelvic insufficiency fractures, u kterých je radioterapie zasahující skelet pánve známým rizikovým faktorem, a to jak u gynekologických nádorů [42], tak karcinomů prostaty [43].

Kostní komplikace – terapeutická opatření

Jednoznačná data potvrzující efektivitu fyzické aktivity (cvičení) na kostní denzitu u jedinců s anamnézou onkologického onemocnění chybějí. Existují práce zkoumající efekt vysokofrekvenční mechanické stimulace ve skupině jedinců ve věku 7–17 let s anamnézou onkologického onemocnění, které naznačují, že jde o efektivní metodu [44] vedoucí k vzestupu BMD. Metaanalýza studií zkoumajících efekt cvičebních programů ve skupinách ohrožených poklesem BMD vlivem onkologické léčby (ženy s karcinomem prsu léčené inhibitory aromatázy či muži s karcinomem prostaty léčení androgen deprivační léčbou) jednoznačný pozitivní efekt na BMD v obvykle měřených lokalizacích nepotvrdila [45]. Nutriční intervence zahrnuje zejména suplementaci vitaminem D a dostatečný příjem vápníku. Pacienti s onkologickou anamnézou v dětství i dospělosti mají často sníženou hladinu vitaminu D, ale není jasné, zda se v tomto významně liší od obecné populace. Stejně tak chybějí data o pozitivním vlivu suplementace hypovitaminózy D na BMD, resp. snížení rizika zlomenin [46,47]. Doporučení k suplementaci vitaminem D u jedinců léčených léčbou potenciálně toxickou pro kost také chybí ve většině doporučení pro sledování dlouhodobých následků onkologické léčby, s výjimkou doporučení Children Oncology Group [48]. Obecně lze ale doporučit při prokázané nízké hladině vitaminu D, resp. u všech rizikových pacientů, suplementaci vitaminem D v dávce 400–800 IU/den spolu s dostatečným příjmem kalcia, který činí 700–1 000 mg denně, a to ideálně přirozenou cestou v potravě. Zkušenosti s použitím antiresorpční léčby vycházejí z jejího používání u populace postmenopauzálních žen a mužů > 50 let. Důkazů o jejím pozitivním vlivu u mladších jedinců je méně. Jednoznačný benefit antiresorpční léčby (bisfosfonáty, denosumab) byl prokázán u žen léčených inhibitory aromatázy a u mužů s karcinomem prostaty na hormonální léčbě. Bisfosfonáty jsou také účinnou léčbou u jedinců léčených glukokortikoidy, i když nejsou dostupná data potvrzující tento efekt na skupině pacientů s anamnézou onkologického onemocnění. Na pacientech s anamnézou transplantace kostní dřeně bylo provedeno několik studií, které po-

tvrzují pozitivní efekt bisfosfonátů na kostní denzitu (bone mass denzity – BMD), i když data, která by potvrdila předpokládaný příznivý efekt na snížení incidence zlomenin, zatím chybějí. Z hlediska rizik spojených s touto léčbou je nutné připomenout osteonekrózu čelisti. Jde o vzácnou komplikaci antiresorpční léčby, nicméně její riziko je větší u pacientů s anamnézou radioterapie zasahující oblast hlavy a krku, a tedy zasahují skelet čelistí. U těchto pacientů je proto třeba zdůraznit potřebu preventivních opatření spočívajících v provedení sanace chrupu před zahájením léčby, dodržování dobré ústní hygieny s pravidelnými stomatologickými kontrolami v průběhu léčby [49] a v krytí větších stomatologických zákroků antibiotiky. Osteoanabolická léčba, kterou představuje zejména teriparatid, je efektivní v léčbě postmenopauzální i kortikoidy indukované osteoporózy. Kvůli riziku vzniku osteosarkomu, který byl pozorován ve studiích na animálních modelech, je léčba limitována maximálně na 2 roky a kontraindikována u jedinců s anamnézou radioterapie zasahující skelet a obecně po 5 letech od skončení léčby nádorového onemocnění. Dalším významným rizikovým faktorem pro pokles BMD je deficit estrogenů spojený s předčasným ovariálním selháním. Jak bylo prokázáno, substituce estrogeny vede ke zlepšení kostní denzity a redukci rizika zlomenin. Vždy je třeba respektovat kontraindikace použití hormonální substituční terapie (hormone replacement therapy – HRT) u hormon responzivních nádorů, resp. další obecné kontraindikace pro léčbu HRT. V některých případech, kdy je HRT kontraindikovaná, lze zvážit léčbu selektivními modulátory estrogenních receptorů, např. raloxifenem. Ten vede k zvýšení BMD a redukuje riziko vertebrálních fraktur, nicméně použití selektivních modulátorů estrogenních receptorů v klinické praxi je omezeno jejich (ne)dostupností na našem trhu.

Negativní vliv na kostní denzitu má i těžký deficit GH. Léčba GH vede ke zlepšení BMD v měřených oblastech (L páteř, proximální femur) a pravděpodobně vede k redukci rizika zlomenin obratlů. U dětských pacientů pak substituce růstovým hormonem pravděpodobně pomáhá v průběhu dospívání k dosažení lepší vrcholové kostní hmoty. Podobně jako u ostatních způsobů léčby i zde chybějí práce, které by u subpopulace jedinců s anamnézou nádorového onemocnění prokázaly pozitivní efekt substituce růstovým hormonem na skelet.

Závěr

Se stoupajícím počtem pacientů, kteří podstoupili onkologickou léčbu, se zvyšuje počet pacientů s dlouhodobými následky onkologické léčby, a tedy i následky endokrinologickými a metabolickými. S technologickým rozvojem v oblasti radioterapie lze očekávat pokles komplikací navozených touto léčebnou modalitou. Na druhou stranu s rozvojem imunologické léčby je možné očekávat nové komplikace dané imunopatologickými efekty. Pro sjednocení sledování bude třeba na základě dat ze studií vypracovat doporučení pro dispenzarizaci pacientů po onkologické léčbě se stratifikací rizik dle typu nádoru, charakteru léčby, věku a dalších faktorů. Konečným cílem těchto snah by měla být minimalizace výskytu těchto komplikací jejich nejčasnějším záchytem, s co nejlepší rehabilitací pacientů po onkologické léčbě v rámci snahy o změnu vnímání života po prodělaném nádorovém onemocnění – od přežití rakoviny k plnohodnotnému životu po rakovině, s dosažením maximální možné kvality života a maximální redukce následné morbidity a mortality.

Literatura

1. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. Eur J Endocrinol 2013; 168(3): 465–472. doi: 10.1530/EJE-12-1043.
2. Robison LL, Mertens AC, Boice JD et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. Med Pediatr Oncol 2002; 38(4): 229–239. doi: 10.1002/mpo.1316.
3. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ et al. Hodgkin lymphoma version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017; 15(5): 608–638. doi: 10.6004/jnccn.2017.0064.
4. Belada D, Trněný M, Campr V et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. Hradec Králové: HK CREDIT s.r.o. 2018.
5. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. Endocr Rev 2019; 40(1): 17–65. doi: 10.1210/er.2018-00006.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5): E359–E386.
7. Winther JF, Kenborg L, Byrne J et al. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. Acta Oncol 2015; 54(5): 655–668. doi: 10.1002/ijc.29210.
8. Kamran SC, Berrington de Gonzalez A, Ng A et al. Therapeutic radiation and the potential risk of second malignancies. Cancer 2016; 122(12): 1809–1821. doi: 10.1002/cncr.29841.
9. Kutanzi KR, Lumen A, Koturbash I et al. Pediatric exposures to ionizing radiation: carcinogenic considerations. Int J Environ Res Public Health 2016; 13(11): 1057. doi: 10.3390/ijerph13111057.
10. Kaya E, Keskin L, Aydogdu I et al. Oxidant/antioxidant parameters and their relationship with chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. J Int Med Res 2005; 33(6): 687–692. doi: 10.1177/147323000503300611.
11. Shalet SM. Irradiation-induced growth failure. Clin Endocrinol Metab 1986; 15(3): 591–606. doi: 10.1016/s0300-595x(86)80011-1.
12. Shalet SM. Radiation and pituitary dysfunction. N Engl J Med 1993; 328(2): 131–133. doi: 10.1056/NEJM199301143280211.
13. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG. Radiation and hypothalamic-pituitary function. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1990; 4(1): 147–175. doi: 10.1016/s0950-351x(05)80321-0.
14. Agha A, Sherlock M, Brennan S et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(12): 6355–6360. doi: 10.1210/jc.2005-1525.
15. Clement SC, Schouten-van Meeteren AY, Boot AM et al. Prevalence and risk factors of early endocrine disorders in childhood brain tumor survivors: a nationwide, multicenter study. J Clin Oncol 2016; 34(36): 4362–4370. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5025.
16. Madaschi S, Fiorino C, Losa M et al. Time course of hypothalamic-pituitary deficiency in adults receiving cranial radiotherapy for primary extrasellar brain tumors. Radiother Oncol 2011; 99(1): 23–28. doi: 10.1016/j.radonc.2011.02.015.
17. Lam KSL, Tse VKC, Wang C et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary fiction – a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. Q J Med 1991; 78(286): 165–176.
18. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(12): 4472–4479. doi: 10.1210/jcem.84.12.6097.
19. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. Endocr Relat Cancer 2010; 17(3): R141–R159. doi: 10.1677/ERC-10-0002.
20. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM et al. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours. Clin Endocrinol (Oxf) 2016; 84(3): 372–379. doi: 10.1111/cen.12969.
21. Ogilvy-Stuart AL, Ryder WD, Gattamaneni HR et al. Growth hormone and tumour recurrence. BMJ 1992; 304(6842): 1601–1605. doi: 10.1136/bmj.304.6842.1601.
22. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(12): 4444–4449. doi: 10.1210/jcem.85.12.7044.
23. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(7): 3136–3141. doi: 10.1210/jcem.87.7.8606.
24. Kikawa Y, Takeuchi M, Sudo M et al. Development of primary hypothyroidism with antithyroglobulin, antiperoxidase, and blocking-type thyrotropin receptor

antibodies after radiation therapy for neuroblastoma. J Pediatr 1996; 129(6): 909–912. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70037-9.
25. Sklar C, Boulad F, Small T et al. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. Front Biosci 2001; 6: G17–G22. doi: 10.2741/a714.
26. Kreze A Jr, Stáhalová V, Zadrazilová A et al. Treatment with sunitinib and hypothyroidism – a case report and overview of literature. Klin Onkol 2009; 22(4): 176–178.
27. Lechner MG, Vyas CM, Hamnvik OR et al. Hypothyroidism during tyrosine kinase inhibitor therapy is associated with longer survival in patients with advanced nonthyroidal cancers. Thyroid 2018; 28(4): 445–453. doi: 10.1089/thy.2017.0587.
28. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. Arch Endocrinol Metab 2017; 61(2): 180–187. doi: 10.1590/2359-3997000000257.
29. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2016; 26(1): 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
30. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC et al. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2006; 107(1): 108–115. doi: 10.1002/cncr.21971.
31. Tao L, Clarke CA, Rosenberg AS et al. Subsequent primary malignancies after diffuse large B-cell lymphoma in the modern treatment era. Br J Haematol 2017; 178(1): 72–80. doi: 10.1111/bjh.14638.
32. McMullen T, Bodie G, Gill A et al. Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(4): 1164–1168. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1487.
33. Huddart RA, Norman A, Moynihan C et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. Br J Cancer 2005; 93(2): 200–207. doi: 10.1038/sj.bjc.6602677.
34. Gebauer J, Higham C, Langer T et al. Long-term endocrine and metabolic consequences of cancer treatment: a systematic review. Endocr Rev 2019; 40(3): 711–767. doi: 10.1210/er.2018-00092.
35. Levine JM, Whitton JA, Ginsberg JP et al. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer 2018; 124(5): 1044–1052. doi: 10.1002/cncr.31121.
36. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 2006; 98(13): 890–896. doi: 10.1093/jnci/djj243.
37. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. J Clin Oncol 2016; 34(28): 3440–3450. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3288.
38. Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AB et al. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. Cancer Res 1985; 45(8): 3651–3656.
39. Orgel E, Mueske NM, Wren TA et al. Early injury to cortical and cancellous bone from induction chemotherapy for adolescents and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. Bone 2016; 85: 131–137. doi: 10.1016/j.bone.2016.01.027.
40. Bongers EM, Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ et al. Incidence and risk factors for chest wall toxicity after risk-adapted stereotactic radiotherapy for early-stage lung cancer. J Thorac Oncol 2011; 6(12): 2052–2057. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182307e74.
41. Voroney JP, Hope A, Dahele MR et al. Chest wall pain and rib fracture after stereotactic radiotherapy for peripheral non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2009; 4(8): 1035–1037. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ae2962.
42. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. JAMA 2005; 294(20): 2587–2593. doi: 10.1001/jama.294.20.2587.
43. Housman D, Savage C, Zelefsky M et al. Pelvic fracture after radiation therapy for localized prostate cancer: a population based study. Int J Rad Onc Biol Phys 2010; 78(3): S64.
44. Mogil RJ, Kaste SC, Ferry RJ Jr et al. Effect of low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation on BMD among young childhood cancer survivors: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2016; 2(7): 908–914. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6557.
45. Dalla Via J, Daly RM, Fraser SF. The effect of exercise on bone mineral density in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2018; 29(2): 287–303. doi: 10.1007/s00198-017-4237-3.
46. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation and loss of bone mineral density in women undergoing breast cancer therapy. Crit Rev Oncol Hematol 2013; 88(3): 613–624. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.002.
47. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. Oncologist 2012; 17(9): 1171–1179. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0051.
48. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. J Clin Oncol 2004; 22(24): 4979–4990. doi: 10.1200/JCO.2004.11.032.
49. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncol Pract 2006; 2(1): 7–14. doi: 10.1200/JOP.2006.2.1.7.

Pokročilá stadia klasického Hodgkinova lymfomu – možnosti první linie léčby

Advanced stages of classical Hodgkin lymphoma – first-line treatment options

Móciková H.

Hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Východiska: První linií terapie lze vyléčit 80 % pacientů v pokročilém stadiu klasického Hodgkinova lymfomu. Obvyklé možnosti léčby zahrnují chemoterapii ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin), nebo eskalovaný BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison). Podle výsledku interim pozitronové emisní tomografie lze upravit intenzitu léčby, a tím ovlivnit léčebné výsledky a toxicitu léčby. ***Cíl:*** Přehledový článek přináší aktuální možnosti konvenční chemoterapie a použití kombinace chemoterapie s brentuximab vedotinem a inhibitory PD-1 v první linii léčby.

Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – chemoterapie – brentuximab vedotin – nivolumab – pembrolizumab

Summary

Background: Advanced stages of classical Hodgkin lymphoma can be cured by the first-line treatment in 80% of patients. Conventional treatment options include ABVD chemotherapy (doxorubicin bleomycin, vinblastine, dacarbazine) or escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) are commonly used in advanced stages. The result of interim positron emission tomography allows adjustment of the treatment intensity during chemotherapy and this approach can affect the treatment results and toxicity. ***Purpose:*** This review summarizes current options of conventional chemotherapy and implementation of brentuximab vedotin and PD-1 inhibitors in combination with chemotherapy into the first-line treatment.

Key words

Hodgkin lymphoma – chemotherapy – brentuximab vedotin – nivolumab – pembrolizumab

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. Heidi Móciková, Ph.D.
Hematologická klinika
FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50
100 34 Praha 10

Obdrženo/Submitted: 16. 5. 2021
Přijato/Accepted: 11. 11. 2021

doi: 10.48095/ccko2021450

Úvod

Hodgkinův lymfom (HL) představuje pouze 0,5 % všech malignit. Incidence v ČR je 280 případů ročně. Medián věku v době diagnózy je 43 let. Podle údajů z českého registru HL žije 93 % z aktuálně sledovaných 2 200 pacientů. Klasifikace Světové zdravotnické organizace uvádí dva typy HL: 95 % tvoří klasický HL a 5 % nodulárně lymfocytární predominantní Hodgkinův lymfom (NLPHL). Klasický HL je B-buněčný lymfom, který je charakterizován přítomností nádorových Hodgkinových a Reedové-Sternbergových (HRS) buněk, které exprimují znaky CD30 a CD15 (exprese CD20 a CD45 není přítomná). V postižené lymfatické uzlině se HRS buňky vyskytují jen v 0,5–1 %. Jsou obklopeny „zánětlivým pozadím", které tvoří různé mononukleární buňky, nejčetnější jsou T lymfocyty [1]. Podle histologického nálezu a imunohistochemie se klasický HL dělí do čtyř podtypů: nodulární skleróza, smíšená buněčnost, HL s lymfocytární deplecí a HL bohatý na lymfocyty. Rozsah postižení lymfomem v době diagnózy určují klinická stadia (I–IV). Pro stratifikaci léčby se používají rizikové faktory. Pro stadia I a II je to masivní mediastinální tumor (poměr mediastina k hrudníku nad 1/3), extranodální postižení, vysoká sedimentace (> 50 mm/h bez B symptomů a > 30mm/h při výskytu B symptomů) a počet postižených uzlinových lokalizací > 3. U pokročilého HL (stadia III a IV) je definováno 7 rizikových faktorů (věk ≥ 45 let, mužské pohlaví, klinické stadium IV, leukocytóza ≥ 15×10^9/l, lymfocytopenie < $0{,}6\times10^9$/l nebo relativní počet lymfocytů < 8 %, hypoalbuminemie < 40 g/l, hemoglobin < 105 g/l), které ovlivňují prognózu pacientů [2]. Stejně jako pacienti s pokročilým stadiem se léčí pacienti ve stadiu IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením, dále i pacienti s velkou nádorovou masou nad 10 cm.

Chemoterapie ABVD je finančně nenáročná, aplikuje se ambulantně. Je ale zatížena vyšším výskytem relapsů ve srovnání s chemoterapií eskalovaným režimem BEACOPP. Tato intenzivní léčba je spojená s vyšší akutní a pozdní toxicitou a lze ji podle doporučení Německé studijní skupiny pro Hodgkinův lymfom (German Hodgkin Study Group – GHSG) podávat pouze pacientům do 60 let, vždy je ale nutné zhodnotit biologický stav vč. komorbidit pacienta. Dlouhodobě přežívá vysoký podíl mladých pacientů. Do popředí se dostávají pozdní následky léčby, které zvyšují morbiditu a mortalitu vyléčených pacientů. Jsou to zejména kardiovaskulární onemocnění a sekundární nádory. Cílem moderní léčby je zachovat výborné výsledky léčby a maximálně omezit výskyt dlouhodobých toxicit. Pozitronová emisní tomografie kombinovaná s počítačovou tomografií (PET/CT) umožňuje upravit intenzitu léčby v jejím průběhu, a tak ovlivnit její účinnost a toxicitu. Přidání brentuximab vedotinu nebo inhibitorů PD-1 (programmed cell death 1) v kombinaci s chemoterapií potenciálně umožňuje zvýšení účinnosti chemoterapie s tolerovatelnou toxicitou.

Léčba upravená dle PET po dvou cyklech chemoterapie u pokročilých stadií HL

PET provedená po dvou cyklech ABVD nebo eskalovaného režimu BEACOPP dokumentuje citlivost tumoru a rychlost odpovědi na léčbu. Odlišuje pacienty s lepší prognózou, u kterých je možno podat méně intenzivní léčbu nebo snížit počet cyklů chemoterapie, od vysoce rizikových pacientů, u nichž je nutné aplikovat intenzivnější léčbu.

Úprava léčby po dvou cyklech ABVD

Studie RATHL s 1 107 pacienty léčbu zahajovala dvěma cykly ABVD. U pacientů PET-2 pozitivních (Deauville skóre 4–5) dále léčbu intenzifikovala na čtyři cykly eskalovaného BEACOPP nebo šest cyklů BEACOPP14. V případě PET-2 negativity (Deauville skóre 1–3) pacienti pokračovali buď čtyřmi cykly ABVD, nebo čtyřmi cykly AVD. Vynechání bleomycinu v režimu AVD u PET-2 negativních snížilo plicní toxicitu. Tříleté přežití bez progrese/relapsu (progression-free survival – PFS) u PET-2 negativních pacientů bylo ve skupině ABVD 85,7 % (95% CI 82,1–88,6 %) a ve skupině AVD 84,4 % (95% CI 80,7–87,5 %). Relabovalo 15 % pacientů (původní předpoklad byl 5 %). Tříleté celkové přežití (overall survival – OS) bylo srovnatelné mezi skupinou ABVD 97,2 % (95% CI 95,1–98,4%) a skupinou AVD 97,6 % (95% CI 95,6–98,7 %) [3]. U 172 pacientů s PET-2 pozitivním nálezem i přes intenzifikaci léčby na BEACOPP bylo 3leté PFS pouze 67,5 % a 3leté OS 87,8 %.

Studie SWOG S0816 (NCT00822120) randomizovala celkem 358 pacientů s pokročilým stadiem po dvou cyklech ABVD podle výsledků PET-2: u PET-2 negativních (Deauville skóre ≤ 3) pacienti pokračovali dalšími čtyřmi cykly ABVD (82 % pacientů) a PET-2 pozitivní (Deauville skóre >3) pacienti pokračovali šesti cykly eskalovaného režimu BEACOPP (18 % pacientů). Tato studie také zaznamenala vyšší podíl progresí po první linii léčby oproti očekávaným výsledkům. V mediánu sledování 5,9 let až 25 % PET-2 negativních pacientů progredovalo: 5leté PFS bylo 74 % a 5leté OS 94 % [4].

Úprava léčby po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP

Do studie HD18 studijní skupiny GHSG bylo zařazeno celkem 1 945 pacientů v pokročilém stadiu HL. Z Hematologické kliniky FN Královské Vinohrady v Praze bylo do této studie zařazeno 34 pacientů. Při hodnocení odpovědi po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP se GHSG řídila Luganskou klasifikací z roku 2014, která ve snaze nepodléčit pacienty doporučovala ve studiích s deeskalací léčby interpretovat Deauville skóre 3 jako nedostatečnou odpověď a pacienti byli léčeni obdobně jako s Deauville skóre 4–5. Po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP bylo vyhodnoceno 434 s PET-2 pozitivním nálezem (Deauville skóre 3–5); z nich 217 pacientů pokračovalo ve standardní léčbě eskalovaným BEACOPP (do celkového počtu osm, resp. šest cyklů) a u 217 pacientů byl k eskalovanému BEACOPP (do celkového počtu osm, resp. šest cyklů) přidán rituximab [5,6]. Přidání rituximabu nezlepšilo 5leté PFS 87,7 % (95% CI 83,1–92,4) oproti ramenu bez rituximabu 89,9 % (95% CI 85,7–94,1), p = 0,46 [7]. V této studii bylo 5leté PFS u PET-2 pozitivních pacientů výrazně lepší oproti očekávaným výsledkům. PET vyšetření po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP neumí odlišit s dostatečnou citli-

vostí vysoce rizikové pacienty v kontextu této vysoce účinné léčby. Pětileté OS bylo v ramenu s eskalovaným BEACOPP 96,4 % (95% CI 93,8–99,0) a v ramenu s přidaným rituximabem 93,9 % (95% CI 90,6–97,3; log-rank p = 0,25) [6]. Pacienti s PET-2 negativním nálezem (Deauville skóre 1–2) byli randomizováni buď do osmi nebo šesti cyklů eskalovaného BEACOPP (504 pacientů), nebo do experimentálního ramene se čtyřmi cykly eskalovaného BEACOPP. Pětileté PFS bylo ve standardním ramenu 91,2 % (95% CI 88,4–93,9) oproti experimentálnímu ramenu 93,0 % (95% CI 90,6–95,4); rozdíl nebyl signifikantní (1,9 %) [7]. V experimentálním ramenu se vyskytlo méně závažných infekcí a ostatních orgánových toxicit. Tříleté OS bylo ve standardním ramenu 97,5 % (95% CI 95,2–99,7) a v experimentálním ramenu 98,8 % (95% CI 97,2–100,0; p = 0,53) [6]. Významný pokles toxicity v 5letém OS byl více patrný u čtyř cyklů ve srovnání s osmi cykly (98,1 vs. 95,3 %; p = 0,0038) a méně vyjádřený oproti šesti cyklům. Úmrtí po osmi cyklech eskalovaného BEACOPP na akutní toxicitu nebo na sekundární leukemii / myelodysplastický syndrom byla odpovědná za rozdíl v OS. PET-2 negativita umožnila snížení počtu cyklů z osmi, resp. šesti cyklů na čtyři cykly eskalovaného BEACOPP bez ztráty kontroly nad lymfomem a s nižší toxicitou [7].

Studie AHL 2011 (NCT01358747) u pokročilých stadií HL srovnávala standardní léčbu šesti cykly eskalovaného BEACOPP s experimentálním ramenem, ve kterém byla léčba upravena po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP dle PET-2: pacienti s PET-2 pozitivitou pokračovali čtyřmi cykly eskalovaného BEACOPP a PET-2 negativní byli dále léčeni čtyřmi cykly ABVD [8]. Pokud po čtyřech cyklech chemoterapie byli pacienti PET-4 pozitivní, byli dále léčeni záchrannou léčbou. Do analýzy bylo zahrnuto 769 pacientů. Medián sledování byl 5,6 roku. V této studii strategie deeskalace léčby po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP na čtyři cykly ABVD nebyly horší výsledky oproti standardním šesti cyklům eskalovaného BEACOPP: 5leté PFS bylo ve standardním ramenu 86,2 % (95% CI 81,6–89,8) a ve skupině s úpravou léčby dle interim PET 85,7 % (95% CI 81,4–89,1), HR (hazard ratio) 1,084 (95% CI 0,737–1,596; p = 0,65). PET-4 pozitivita identifikuje pacienty s výrazně horší prognózou. Pětileté OS bylo 97,7 % v obou ramenech; p = 0,53. Úprava léčby dle PET snižuje riziko infertility a zvyšuje šanci na spontánní otěhotnění.

Brentuximab vedotin v kombinaci s chemoterapií

Brentuximab vedotin (BV) je konjugát chimérické monoklonální protilátky IgG1 anti-CD30 a cytotoxické látky – mikrotubulárního inhibitoru monomethylauristatinu E (MMAE). BV se prostřednictvím protilátky anti-CD30 naváže na nádorovou buňku, která exprimuje antigen CD30 a pomocí endocytózy proniká do buňky, kde se vychytává ve vezikulech lysozomu. MMAE se dále uvolňuje do cytoplazmy a blokuje polymerizaci tubulinu, tím zastavuje G2/M fázi buněčného cyklu a vede k apoptóze nádorové buňky. Svým účinkem je MMAE podobný vinblastinu. MMAE se difuzí dostává ven z buňky a je pohlcen dalšími buňkami, které mají fagocytární aktivitu. Tímto mechanizmem navozuje apoptózu dalších (nenádorových) buněk v mikroprostředí nádoru.

Brentuximab vedotin v kombinaci s ABVD nebo AVD

Studie fáze I testovala kombinaci ABVD s BV (0,6, 0,9, a 1,2 mg/kg) podanou ve dvoutýdenních intervalech. Vzhledem k plicní toxicitě byl později vynechán bleomycin a 26 pacientů bylo léčeno dávkou BV 1,2 mg/kg v kombinaci s AVD [9]. Pětileté PFS bylo v ramenu BV+AVD 92 % a v ramenu BV+ABVD 79 % [10].

Otevřená multicentrická randomizovaná studie fáze III ECHELON-1 pro pokročilá stadia HL srovnávala šest cyklů chemoterapie ABVD s experimentálním ramenem se šesti cykly BV+AVD (brentuximab vedotin 1,2 mg/kg) [11,12]. Do studie bylo zařazeno celkem 1 334 pacientů, z toho v ramenu BV+AVD bylo 664 nemocných. V ČR se studie zúčastnilo 23 nemocných, 12 z nich bylo randomizováno do ramene BV+AVD. PET vyšetření bylo provedeno po 2. cyklu chemoterapie a po ukončení terapie. Sledování pacientů probíhalo čtvrtletně po dobu 36 měsíců a dále v 6měsíčních intervalech do ukončení studie nebo úmrtí. Primárním cílem bylo modifikované přežití bez progrese (modified progression-free survival – mPFS) podle nezávislého hodnocení. Bylo definované jako doba do progrese, úmrtí z jakékoliv příčiny nebo nedosažení kompletní remise po první linii léčby s další protinádorovou léčbou. Studie ECHELON-1 nebyla zaslepená. Nevýhodou hlavního cíle mPFS s rizikem „bias" byla možnost přidání další léčby v případě nedosažení kompletní remise (např. radioterapie) [13]. Sekundární cíle zahrnovaly OS, podíl PET-negativních pacientů po dvou cyklech chemoterapie a bezpečnost. V dlouhodobém sledování bylo plánované vyhodnocení mediánu 5letého PFS podle investigátora a podíl sekundárních malignit.

V mediánu sledování 24,9 měsíce progredovalo, zemřelo nebo zahájilo novou léčbu v ramenu BV+AVD 117 nemocných (18 %) a v ramenu ABVD 146 pacientů (22 %). Z hlediska 2letého mPFS podle nezávislého hodnocení (hlavního cíle studie) dosáhlo lepšího výsledku rameno BV+AVD (82,1 %) oproti ramenu ABVD (77,2 %) (HR 0,77; p = 0,04). Post-hoc analýza u starších pacientů ≥ 60 let ukázala, že 2leté mPFS byl v obou ramenech srovnatelné (70,3 vs. 71,4 %; HR 1,0; p = 0,993), proto u starších pacientů nad 60 let zůstává standardem léčby ABVD. V 2letém sledování bylo v ramenu BV+AVD méně úmrtí (28 případů) oproti ABVD (39 případů). Rozdíl v 2letém OS nebyl signifikantní (HR 0,73; p = 0,20). Při dlouhodobém sledování je 5leté PFS nadále signifikantně lepší po kombinaci BV+AVD (82,2 %) ve srovnání s ABVD (75,3 %), HR 0,68; p = 0,002 [14]. Kombinace BV+AVD o 33 % snížila nutnost další léčby (chemoterapie i vysokodávkované chemoterapie a autologní transplantace kmenových buněk krvetvorby). Léčba BV+AVD byla přínosná u pacientů ve stadiu III (HR 0,59; p = 0,017) i ve stadiu IV (HR 0,73; p = 0,035), vč. pacientů s mezinárodním prognostickým skóre IPS 4–7 (HR 0,588; p = 0,012) a ≥ 1 extranodálním postižením (HR 0,70; p = 0,018) [15]. U PET-2 negativních pacientů bylo přežití bez relapsu významně lepší v ramenu BV+AVD (84,9 vs. 78,9 %;

HR 0,66; p = 0,004). U PET-2 pozitivních pacientů byl pozorován nesignifikantní trend lepšího PFS v ramenu BV+AVD ve srovnání s ABVD (60,6 vs. 45,9 %; HR 0,7; p = 0,229) [14,16]. U PET-2 pozitivních pacientů nejsou výsledky PFS uspokojivé ve srovnání s chemoterapií eskalovaným BEACOPP (studie HD18 prokázala 5leté PFS u PET-2 pozitivních pacientů 89,7%) [6]. Plicní toxicita stupně ≥ 3 byla celkově nízká. Vyšší byla v rameni s ABVD než v rameni s BV+AVD (3 vs. 1 %). Režim BV+AVD je toxičtější než ABVD, s častějším výskytem neutropenie (58 vs. 45 %), hospitalizací (37 vs. 28 %) a periferní neuropatií (67 vs. 43 %). Výskyt neutropenie byl vyšší zejména u pacientů ve věku ≥ 60 let. Použití růstového faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (granulocyte-colony stimulating factor – G CSF) v primární profylaxi snížilo výskyt neutropenie stupně ≥ 3 (29 vs. 70 %) a febrilní neutropenie (11 vs. 21 %) [17]. V rameni BV+AVD bylo 7 z 9 úmrtí spojeno s neutropenií a dvě s infarktem myokardu. V ramenu ABVD bylo 11 z 13 úmrtí v důsledku plicní toxicity, jedno s kardiorespiračním selháním a u jednoho pacienta nebyla příčina úmrtí zjištěna. Polyneuropatie se upravila v horizontu 5 let u 84 % pacientů ramene BV+AVD a u 85 % ramene ABVD [14]. Přetrvávající polyneuropatie byla stupně 1–2. V průběhu 5letého sledování se vyskytlo 48 sekundárních nádorů, z toho 19 (2,86 %) v rameni BV+AVD (9 hematologických malignit a 10 solidních tumorů) a 29 (4,32 %) v rameni ABVD (15 hematologických a 14 solidních nádorů) [14]. V roce 2018 Americký úřad pro potraviny a léčiva na základě výsledků studie ECHELON-1 schválil brentuximab vedotin v kombinaci s AVD a v roce 2019 je schválila Evropská léková agentura pro první linii léčby u pokročilých stadií HL.

Brentuximab vedotin v režimech BRECAPP a BRECADD

Studijní skupina GHSG ve studii fáze II testovala brentuximab vedotin se dvěma modifikovanými režimy eskalovaného BEACOPP v první linii u pokročilého klasického HL ve věku 18–60 let: šest cyklů BRECAPP (brentuximab vedotin, etoposid, doxorubicin cyklofosfamid, prokarbazin a prednison) srovnávala s šesti cykly BRECADD (brentuximab vedotin, etoposid, doxorubicin cyklofosfamid, dakarbazin a dexametazon) [18]. Podíl kompletních remisí a 18měsíční PFS byl srovnatelný (94 a 95 % po BRECAPP a 88 a 89 % po BRECADD). Vzhledem k výhodnějšímu profilu toxicity byl pro probíhající studii GHSG HD21 fáze III (NCT02661503) zvolen BRECADD, který je srovnáván se standardní léčbou, tj. šesti cykly eskalovaného BEACOPP. Cílem studie je dále snížit toxicitu: pacienti PET-2 negativní jsou léčeni buď čtyřmi cykly BRECADD, nebo eskalovaného BEACOPP. Pacienti PET-2 pozitivní pokračují do celkového počtu šesti cyklů chemoterapie.

Nivolumab v kombinaci s chemoterapií

Nivolumab je monoklonální protilátka IgG4, která se váže na receptor PD-1 a brání interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. Výsledkem této interakce je zrušení zablokované T-buněčné aktivace a proliferace v lymfatické tkáni. Cytotoxické T lymfocyty s obnovenou citlivostí ničí nádorové buňky v lymfatické tkáni.

Použití nivolumabu u pokročilých stadií HL umožňuje vynechat bleomycin, a tím omezit výskyt sekundárních toxicit. Studie fáze II CheckMate 205 v kohortě D na skupině 51 pacientů v pokročilém stadiu HL testovala účinnost čtyř dávek nivolumabu (N), po kterých následovalo 12 dávek N+AVD [19]. Celková odpověď byla 84 % (95% CI 71–93), z toho 67 % (95% CI 52–79) dosáhlo kompletní remise, 9měsíční mPFS bylo 92 % a OS 98 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3–4 byla neutropenie (49 %) a febrilní neutropenie (10 %). Tato studie byla bezpečná a prokázala účinnost, ale z hlediska účinnosti rozhodně nebyla lepší ve srovnání s aktuálně používanými standardy. V roce 2024 se očekávají výsledky randomizované studie fáze III (NCT03907488), která přímo srovnává šest cyklů nivolumab +AVD se šesti cykly brentuximab vedotin +AVD s předpokládaným náborem 987 pacientů.

Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií

Pembrolizumab je humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka anti PD-1, která se váže na receptor PD-1 na T lymfocytu, a tím znemožňuje jeho vazbu s PD-L1/PD-L2. T lymfocyt zůstává aktivní a může zničit nádorovou buňku. Účinnost pembrolizumabu v monoterapii byla potvrzena ve studii fáze II KEYNOTE-087 u relabovaného/refrakterního klasického HL: celková odpověď byla 69 % (95% CI 62,3–75,2) a podíl kompletních remisí byl 22,4 % (95% CI 16,9–28,6) [20].

V multicentrické jednoramenné studii fáze II bylo testováno sekvenční podání pembrolizumabu a AVD u pacientů s klasickým HL v intermediárním (12 pacientů) nebo pokročilém stadiu (18 pacientů) (NCT03226249) [21]. Pacienti byli léčeni třemi cykly pembrolizumabu, po kterých následovalo 4–6 cyklů AVD v závislosti na stadiu a velikosti nádorové masy. Po monoterapii pembrolizumabem dosáhlo 11 pacientů (37 %) kompletní metabolické remise a u dalších 7 z 28 (25 %) pacientů došlo k 90% redukci metabolického objemu nádoru. Všichni pacienti dosáhli kompletní metabolické remise po dvou cyklech AVD a udrželi si odpověď i na konci léčby, radioterapie nebyla indikována. V mediánu sledování 22,5 měsíce se nevyskytla progrese nebo úmrtí. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly mírné: zarudnutí kůže stupně 1 (šest pacientů) a reakce na infuzi stupně 2 (čtyři pacienti). Tato studie potvrdila účinnost a bezpečnost podání pembrolizumabu v monoterapii s následnou chemoterapií AVD.

Závěr

Strategie léčby pokročilého HL je stále předmětem diskuzí, zda zahájit léčbu intenzivním eskalovaným BEACOPP, nebo méně intenzivní chemoterapií ABVD. Standardem léčby v ČR je použití 4–6 cyklů eskalovaného režimu BEACOPP u pacientů do 60 let. Využití PET po dvou cyklech chemoterapie umožňuje lépe přizpůsobit léčbu jednotlivým pacientům. Nutné je delší sledování výsledků studií – zejména k vyhodnocení léčebné strategie, s ohledem na časnou toxicitu, fertilitu, sekundární nádory a celkové přežití. Kombinace BV+AVD je účinnější než ABVD, ale toxicita je vyšší. Pokud pacienti po dvou cyklech léčby

BV+AVD zůstanou PET pozitivní, není konsenzus na dalším postupu. Vhodné je další léčbu individualizovat podle rozsahu PET pozitivního nálezu a míry rizika relapsu. Zařazení inhibitorů PD-1 do první linie léčby je nadále předmětem studií a zkušenosti jejich kombinace s chemoterapií jsou zatím omezené.

Literatura

1. Mulder TA, Wahlin BE, Österborg A et al. Targeting the immune microenvironment in lymphomas of B-cell origin: from biology to clinical application. Cancers (Basel) 2019; 11(7): 915. doi: 10.3390/cancers11070915.

2. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 1998; 339(21): 1506–1514. doi: 10.1056/NEJM199811193392104.

3. Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016; 374(25): 2419–2429. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.

4. Stephens DM, Li H, Schöder H et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. Blood 2019; 134(15): 1238–1246. doi: 10.1182/blood.2019000719.

5. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP escalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. Lancet Oncol 2017; 18(4): 454–463. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30103-1.

6. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2017; 390(10114): 2790–2802. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7.

7. Kreissl S, Goergen H, Buehnen I et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 2021; 8(6): e398–e409. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00101-0.

8. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2019; 20(2): 202–215. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30784-8.

9. Younes A, Connors JM, Park SI et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. Lancet Oncol 2013; 14(13): 1348–1356. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70501-1.

10. Connors JM, Ansell SM, Fanale M et al. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. Blood 2017; 130(11): 1375–1377. doi: 10.1182/blood-2017-05-784678.

11. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2018; 378(4): 331–344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984.

12. Suri A, Mould DR, Song G et al. Population pharmacokinetic modeling and exposure-response assessment for the antibody-drug conjugate brentuximab vedotin in Hodgkin's lymphoma in the phase III ECHELON-1 study. Clin Pharmacol Ther 2019; 106(6): 1268–1279. doi: 10.1002/cpt.1530.

13. Borchmann P, Fosså A, Długosz-Danecka M et al. The phase 3 study ECHELON-1 evaluating brentuximab vedotin in patients with newly diagnosed Hodgkin lymphoma leaves important questions unanswered. Hemasphere 2018; 2(3): e52. doi: 10.1097/HS9.0000000000000052.

14. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for patients with previously untreated stage III/IV Classical Hodgkin Lymphoma: 5year update of the ECHELON-1 study. Lancet Haematol 2021; 8(6): e410–e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2.

15. Hutchings M, Radford J, Ansell SM et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: a prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. Hematol Oncol 2021; 39(2): 185–195. doi: 10.1002/hon.2838.

16. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Alekseev S et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. Blood 2020; 135(10): 735–742. doi: 10.1182/blood.2019003127.

17. Straus DJ, Collins G, Walewski J et al. Primary prophylaxis with G-CSF may improve outcomes in patients with newly diagnosed stage III/IV Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin plus chemotherapy. Leuk Lymphoma 2020; 61(12): 2931–2938. doi: 10.1080/10428194.2020.1791846.

18. Eichenauer DA, Plütschow A, Kreissl S et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet Oncol 2017; 18(12): 1680–1687. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30696-4.

19. Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. J Clin Oncol 2019; 37(23): 1997–2007. doi: 10.1200/JCO.19.00315.

20. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2017; 35(19): 2125–2132. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.

21. Allen PB, Savas H, Evens AM et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. Blood 2021; 137(10): 1318–1326. doi: 10.1182/blood.2020007400.

Klinická aplikace principů časového faktoru v radioterapii při kompenzaci přerušení ozařovací série

Clinical application of time factor principles in radiotherapy in compensation of radiation series interruptions

Pechačová Z.[1], Lohynská R.[1,2]

[1] Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN Bulovka, Praha
[2] Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Souhrn

Východiska: Časový faktor hraje v radioterapii klíčovou roli. Celková doba trvání radioterapie patří mezi významné prediktivní faktory efektu radioterapie a je spojena s lepší lokální kontrolou i vlivem na přežití pacientů. Důležitou roli má též délka období od stanovení diagnózy k radikální radioterapii či od operace k zahájení radioterapie nebo využití alternativních frakcionačních schémat zkracujících celkovou dobu léčby. Zásadním a dobře proveditelným způsobem aplikace časového faktoru v radioterapii zůstává zejména zamezení prodloužení ozařovací série. ***Cíl:*** K přerušení radioterapie většinou dochází z technických důvodů, kvůli faktorům na straně pacienta nebo z personálních důvodů pracoviště. Standardní postupy pro kompenzaci pauzy v léčbě jsou součástí léčebných standardů radioterapeutických pracovišť. Rozvaha o závažnosti možných dopadů přerušení radioterapie a o nutnosti kompenzovat pauzu v léčbě probíhá na podkladě typu a rozsahu onemocnění, léčebného záměru a celkového stavu pacienta. Pacienti jsou zařazeni do tří kategorií dle uvedených parametrů a z nich plynoucího rizika snížení efektu radioterapie z důvodu přerušení léčby. Kompenzaci pauzy v radioterapii provádíme pomocí výpočtu ekvivalentní dávky k normofrakcionaci (EQD_2), přičemž je preferován způsob kompenzace umožňující dodržení plánované celkové doby radioterapie bez prodloužení. Vždy je nutné zvažovat přínos pro zachování lokální kontroly nádoru a rizika navýšení akutní nebo zejména pozdní toxicity. V současné epidemiologické situaci často dochází k přerušení radioterapie kvůli onemocnění COVID-19 a následně je z důvodu delších pauz v léčbě často nutné u jednoho pacienta kombinovat více způsobů kompenzace přerušení radioterapie.

Klíčová slova

radioterapie – časový faktor – radiobiologie – účinnost léčby – pandemie COVID-19

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. Zdeňka Pechačová
Ústav radiační onkologie
1. LF UK a FN Bulovka
Budínova 67/2
180 81 Praha 8
e-mail:
zdenka.pechacova@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 3. 2021
Přijato/Accepted: 15. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko2021455

Summary

Background: The time factor plays a key role in radiotherapy. The radiotherapy overall treatment time is one of the most important predictive factors in the treatment effectiveness and is associated with better local control and impact on the overall survival. The length of the time from the diagnosis to radical radiotherapy or from surgery to adjuvant radiotherapy or the use of alternative fractionation schemes shortening the total treatment time also play an important role. The prevention of prolongation of the radiation series remains a fundamental and well feasible way of applying the time factor in radiotherapy. ***Purpose:*** Interruption of radiotherapy usually occurs for technical reasons, due to factors at the patient's side or for personnel reasons of the department. Standard procedures for the compensation for treatment breaks are part of the treatment protocols at radiotherapy departments. Possible risks of the discontinuation of radiotherapy are considered on the basis of the type and extent of the disease, the treatment intent and the condition of the patient, and the need of compensation for a break in the treatment is set. Patients are classified into three categories according to the above mentioned parameters. Compensation for the pause in radiotherapy is performed by calculating the equivalent dose in 2 Gy per fraction (EQD_2); the preferred method of compensation is the one which enables observation of the planned total time of radiotherapy without extension. The benefit of local tumor control and the risk of increased acute or especially late toxicity should always be considered. In the current epidemiological situation, radiotherapy is often discontinued for COVID-19, and due to longer breaks in the treatment, it is necessary to combine multiple compensation methods in one patient.

Key words

radiation therapy – time factors – radiobiology – treatment effectiveness – COVID-19 pandemic

Úvod

Radioterapie (RT) patří mezi základní modality onkologické léčby a uplatňuje se v kurativních, neoadjuvantních, adjuvantních nebo paliativních indikacích dle léčebných protokolů. Obecně lze úspěšnost radikální onkologické léčby hodnotit řadou statistických parametrů: procentem lokoregionální kontroly, přežití bez nemoci a celkovým přežitím pacientů. Pravděpodobnost vyléčení závisí na řadě faktorů jednak na straně nádoru (stadium onemocnění, histologický typ, stupeň diferenciace nádorových buněk, lymfangioinvaze, molekulární charakteristiky), dále ze strany pacienta (věk, komorbidity, výkonnostní stav, životní styl) a také na faktorech vlastní léčby – v radioterapii se jedná o techniku radioterapie, frakcionační schéma, celkovou dávku záření, celkovou dobu léčby či současnou aplikaci chemoterapie [1].

Časový faktor hraje v radioterapii klíčovou roli, což je dobře potvrzeno zejména u spinocelulárních karcinomů, u nichž je také často radioterapie primární léčebnou metodou (karcinomy hlavy a krku, karcinomy jícnu, nádory hrdla děložního, análního karcinomy a další) [2]. Celková doba trvání radioterapie patří mezi významné prediktivní faktory efektu radioterapie a je spojena s lepší lokální kontrolou i vlivem na přežití pacientů [2,3]. Hlavním důvodem je rychlá repopulace nádorových buněk během přerušení léčby; každý den prodloužení radioterapie spinocelulárních nádorů hlavy a krku znamená 1–5 % ztrátu lokální kontroly onemocnění [4]. Menší význam má časové období od stanovení diagnózy do zahájení radikální léčby – faktory ovlivňující délku tohoto intervalu jsou poměrně komplexní a často hůře ovlivnitelné. Ke zkrácení doby od diagnózy k radikální radioterapii či od operace k zahájení radioterapie již napomohlo zavedení multidisciplinárních týmů, nicméně limity v personální kapacitě zdravotnických pracovišť vč. samotných radioterapeutických oddělení mohou přesto často znamenat i několikatýdenní čekací interval do zahájení radioterapie. Léčebnou výhodu s využitím časového faktoru lze získat využitím alternativních frakcionačních schémat vedoucích ke zkrácení celkové doby ozařování – zdravé tkáně, které reparují poškození rychleji a s menší četností chyb (oproti nádorovým), tak získají přednostní výhodu dostatečného času k reparaci poškození [5]. Tímto způsobem můžeme dosáhnout vyšší úspěšnosti léčby, byť často za cenu vyšší akutní toxicity.

Zásadním způsobem aplikace časového faktoru v radioterapii představuje zejména zamezení prodloužení ozařovací série a způsoby kompenzace přerušení ozařovací série jsou dnes běžnou součástí standardních léčebných protokolů na radioterapeutických pracovištích. V současné epidemiologické situaci dochází z důvodu široce rozšířeného onemocnění COVID-19 k mnohem častějším prodloužením ozařovací série, což představuje velkou výzvu i pro radioterapeutická pracoviště – je nutná častá korekce ozařovacích schémat ke kompenzaci přerušení, která již nejsou pouze ve dnech, ale nyní typicky v řádu několika týdnů. Jsou k dispozici praktická doporučení pro řešení specifických situací v radioterapii v době pandemie COVID-19 [6–8], avšak pro kompenzaci takto dlouhých přerušení je již nutno využít kombinace různých kompenzačních mechanizmů. Všestranné dopady pandemie v onkologii zůstávají předmětem výzkumu.

Cílem předkládaného sdělení je shrnutí základních radiobiologických principů časového faktoru v radioterapii, přehled nejčastějších způsobů kompenzace přerušení radioterapie a jejich klinické aplikace s přihlédnutím k epidemiologické situaci v rámci pandemie COVID-19.

Základní radiobiologické principy časového faktoru v radioterapii

Rychlost růstu nádoru lze hodnotit dobou, během níž dojde ke zdvojení objemu tumoru (zdvojovací doba). Zdvojovací doba je ovlivněna délkou buněčného cyklu (Tc), růstovou frakcí (growth fraction – GF) a ztrátami buněk (cell loss factor – CLF) [1,5]. Nádory rostou rychle, je-li krátký buněčný cyklus, vysoká růstová frakce a nízké ztráty buněk. Průměrná zdvojovací doba je cca 2 měsíce a mezi různými druhy nádorů se liší. Potenciální zdvojovací doba (Tpot) je definována jako doba, za niž by se tumor zdvojnásobil, kdyby nedocházelo k žádné ztrátě buněk,

Tab. 1. Biologické parametry nádorů a rizikových orgánů k přepočtu biologické ekvivalentní dávky [5].

Rizikové orgány	α/β (Gy)
dutina ústní, orofarynx (pozdní změny)	0,8
chrupavka kostí – zástava růstu	4,5
játra – hepatopatie	1,4
kost – nekróza	0,8
kůže – deskvamace	11,2
kůže – erytém	8,8–12,3
kůže – suchá deskvamace	8
kůže – teleangiektázie	2,9
larynx supraglottis – pozdní změny	3,8
mícha	2–3
močový měchýř	7,5
nervová tkáň – optická neuropatie	1,6
nervová tkáň – brachiální plexopatie	2,5
oblast hlavy a krku – různé pozdní změny	3,5
plíce – fibróza	3,1
plíce – pneumonitida	4
podkoží – fibróza	1,7
prs – fibróza	3,1
prs – kosmetické změny	3,4
ramenní kloub – omezení hybnosti	3,5
sliznice – vředy	21,3
sliznice dutiny ústní – mukozitida	9–15
srdce	2,5
střevo – různé pozdní změny	4

Karcinomy – výběr	α/β (Gy)
cervix	14
hlava a krk – SCC hlasivek	13
hlava a krk – SCC laryngu	14,5
hlava a krk – nediferencovaný karcinom, SCC nazofaryngu	16
hlava a krk – obecně SCC	10,5
hlava a krk – SCC orofaryngu	16
hlava a krk – SCC sliznice tváře	6,6
hlava a krk – SCC tonzily	7,2
SCC + adenokarcinom jícnu	4,9
kůže – melanom	0,6
kůže – SCC	8,5
liposarkom	0,4
mamma	3,6
mamma – recidiva	4
meduloblastom	10
plíce – nemalobuněčný karcinom	7–10
prostata	1,1–3,5

SCC – spinocelulární karcinom

a u ORL nádorů je průměrně 5 (1,8–5,9) dnů. Pomalý růst některých nádorů může být tedy výsledkem vysokých ztrát, což je typické právě pro spinocelulární nádory hlavy a krku, u nichž jsou ztráty buněk (např. do trávicího traktu) přes 90 % a výsledná zdvojovací doba (Td) je průměrně 45 dní. Nejkratší potenciální zdvojovací dobu vykazují nediferencované plicní nádory (2,5 dne) se ztrátami buněk až 97 % a Td 90 dní. Oproti tomu nádory prostaty mají průměrnou T_{pot} 28 dní, ztráty 97 % a T_d 1 100 dní. Základní růstové charakteristiky nádoru tak vypovídají o jeho klinickém chování, neboť každé dělení buňky s sebou nese riziko dalších mutací; ty přispívají k získání nových vlastností nádorových buněk, a tak je umožněna rychlejší progrese nádorového onemocnění [1].

Biologické faktory, které ovlivňují odpověď normálních i nádorových tkání k frakcionované radioterapii, jsou definovány jako „5 R" radioterapie [5]: **reparace** buněk ze subletálního poškození (neletální poškození je buď opraveno, nebo se akumuluje, až je pro buňku letální), **redistribuce** buněk mezi fázemi buněčného cyklu, **akcelerovaná repopulace** buněk, **reoxygenace** nádoru díky zlepšenému prokrvení a vyššímu zásobení kyslíkem a posledním „R" je **vnitřní radiosenzitivita buňky**. V odpovědi buňky na ozáření se účastní výše uvedené faktory komplexně – reparace a repopulace činí tkáně rezistentnějšími k dalším frakcím záření a redistribuce a reoxygenace je naopak činí radiosenzitivnějšími. Přežívání buněk po ozáření lze popsat více teoriemi; v běžné klinické praxi je v současnosti nejpoužívanější lineárně kvadratický (LQ) model, který zohledňuje odlišnou citlivost na výši jednotlivé dávky v rozvoji akutní a pozdní toxicity po ozáření a představuje tak účinný nástroj pro kvantifikaci biologických účinků ionizujícího záření [5,9]. Radiosenzitivita tkáně je v LQ modelu vyjádřena poměrem α/β, který vyjadřuje příspěvek jednozásahového a mnohozásahového mechanizmu k usmrcení buněk zářením – nižší hodnoty jsou typické pro tzv. pozdně reagující tkáně (citlivé na vyšší jednotlivou dávku, více závislé na změně frakcionačního režimu), vyšší hodnoty pro tzv. časně reagující tkáně (citlivé i na nízkou dávku záření, méně závislé na změně frakcionačního režimu). Hodnoty poměru α/β pro časté karcinomy a zdravé tkáně jsou uvedeny v tab. 1. Z LQ modelu je odvozen výpočet pro biologický ekvivalent dávky a pro ekvivalentní dávku k normofakcionaci EQD_2, která se užívá pro výpočet dávky při kompenzaci přerušení ozařovací série. V radiobiologických experimentech a studiích vedla akcele-

Tab. 2. Dávka, kterou je vhodné přidat za každý den prodloužení radioterapie (vč. přidaného víkendu) u primární kurativní radioterapie nebo adjuvantní radioterapie pro R+ výkon [2,5].

Nádor	D_{prolif} (Gy)
tonzila	0,73
larynx	0,74
různé ORL tumory	0,5–0,7
prs	0,8
jícen	0,6
nemalobuněčný karcinom plic	0,45
meduloblastom	0,5
prostata	0,24

race série radioterapie ke zvýšení biologického účinku. Hodnota dávky, které odpovídá vyšší účinek, přepočítaná na den byla nazvána D_{prolif}, u ORL nádorů odpovídá 0,7 Gy/den a hodnoty u dalších nádorů jsou uvedeny v tab. 2. Každé urychlení ozařovacího režimu přináší zvýšení protinádorového účinku, ale je nutné mít na paměti i vyšší vliv na zdravé tkáně (akutní reakce).

Frakcionační schémata v radioterapii. Radioterapie aplikovaná jednou denně v dávce 1,8–2,0 Gy po 5 dní v týdnu se nazývá **normofrakcionace** (konvenční frakcionace) [9]. **Hypofrakcionace** je užití jednotlivých dávek > 2 Gy na frakci a snížení celkového počtu frakcí a zkrácení ozařovací série – příkladem je adjuvantní ozáření prsu dávkou 42,56 Gy v 16 frakcích po 2,66 Gy během 3,5 týdne (akcelerovaná hypofrakcionace). Nižší celková dávka díky zkrácení ozařovací doby vede ke stejným léčebným výsledkům. Hypofrakcionace se příznivě uplatňuje u nádorů s menší citlivostí na frakcionaci (nízký poměr α/β), může zhoršovat pozdní reakce zdravých tkání ve srovnání s normofrakcionací, ale také zhoršovat výsledky léčby nádorů s vyšším poměrem α/β (jako jsou spinocelulární nádory hlavy a krku). Nejčastěji se používá v paliativní radioterapii [9,10]. Zkrácení ozařovací série při stejném počtu frakcí může být dosaženo např. při ozařování o víkendových dnech (akcelerovaná frakcionace). **Hyperfrakcionace** znamená užití vyššího počtu frakcí denně o nižší jednotlivé dávce, většinou se jedná o dvě frakce denně po 1,15 Gy. Časový odstup frakcí by měl být min. 6, lépe 8 hodin. Celková doba ozařovací série je nejčastěji nezměněna a aplikovaná fyzikální dávka je o 10–20 % vyšší než u konvenčních režimů. Cílem je zvýšení lokální kontroly nádoru při zachování nebo snížení rizika pozdních reakcí (rozdílná schopnost reparace ze subletálního poškození mezi nádorem a fibroblasty normální tkáně), ale časné reakce sliznic bývají u hyperfrakcionace také zvýšené. Hyperfrakcionace je výhodná v léčbě nádorů s vysokým α/β poměrem (např. spinocelulární nádory hlavy a krku).

Přerušení ozařovací série

Prodloužení celkové doby ozařovací série bývá poměrně časté a nastává z více důvodů:

a. **technické příčiny** – přerušení provozu přístroje (lineární urychlovač, léčebný rentgen) z důvodu plánované (servis, státní svátky) nebo neplánované (porucha přístroje) odstávky;
b. **faktory na straně pacienta** – zvýšená toxicita léčby, komorbidity, interkurentní nemoci, nařízená karanténa nebo izolace z důvodu COVID-19, obtíže s dopravou;
c. **personální důvody na straně pracoviště** – personální nouze, karanténa nebo izolace zaměstnanců z důvodu COVID-19, stávka zaměstnanců.

Kategorizace pacientů dle rizikovosti přerušení radioterapie

Rozvaha o závažnosti možných dopadů přerušení radioterapie a o nutnosti kompenzovat pauzu v léčbě probíhá na podkladě základní diagnózy, histologického typu, rozsahu onemocnění, léčebného záměru (kurativní/paliativní) a celkového stavu pacienta i dle preferencí a časových možností pacienta. Přínos užitého způsobu kompenzace musí převážit nad rizikem navýšení akutní nebo pozdní toxicity. V případě plánovaného přerušení radioterapie je vhodné zvážit možnosti kompenzace předem a nahrazovat chybějící frakce v časové blízkosti k období pauzy. Např. u státních svátků je možné kompenzaci víkendovým provozem naplánovat na celý rok dopředu. V indikovaných případech je možné v rámci kompenzace zvážit zmenšení cílového objemu (např. kompenzace dávky pouze na lůžko tumoru po R1 resekci, nikoli na oblast elektivně ozařovaných uzlinových oblastí). V praxi se ustálilo zařazení pacientů do tří kategorií [11,12] dle uvedených parametrů a z nich plynoucího rizika snížení efektu radioterapie z důvodu přerušení léčby.

Kategorie I

Lokoregionální kontrola nádoru při radikální léčbě s kurativním záměrem významně závisí na celkové délce ozařovací série, každý den prodloužení léčby představuje riziko ztráty lokální kontroly cca o 1 %. Je vhodné **kompenzovat pauzu při přerušení delším než 2 dny**. Cílem je, aby alespoň 95 % pacientů mělo léčbu s prodloužením maximálně 2 dny. Jedná se zejména o tyto diagnózy: spinocelulární nádory (spinocellular carcinoma – SCC) hlavy a krku, SCC čípku děložního, meduloblastom a PNET, plicní tumory nemalobuněčné (non-small cell lung cancer – NSCLC) i malobuněčné, SCC i adenokarcinomy jícnu, SCC kůže, vaginy, vulvy nebo anu a další tumory s krátkým zdvojovacím časem (glioblastomy, lymfomy, předoperační radioterapie adenokarcinomů rekta, dětští pacienti s radikální léčbou).

Kategorie II

Pacienti léčení kurativně pro ostatní nádorová onemocnění, u nichž je časový faktor v radioterapii méně významný – je vhodné **kompenzovat při > 5 dnech prodloužení léčby**. Jedná se o tyto diagnózy: karcinomy prsu (pooperační normofrakcionovaná RT nesmí být prodloužena o > 5 dnů, hypofrakcionovaná adjuvantní radioterapie by neměla být prodloužena o > 2 dny), nádory endometria, nádory měkkých tkání a skeletu, nádory mozku, karcinom močového měchýře z přechodního epitelu, karcinom prostaty, pooperační adjuvantní RT diagnóz kategorie I.

Kategorie III

Pacienti indikovaní k paliativní radioterapii nebo nenádorové radioterapii – časový faktor je v těchto případech

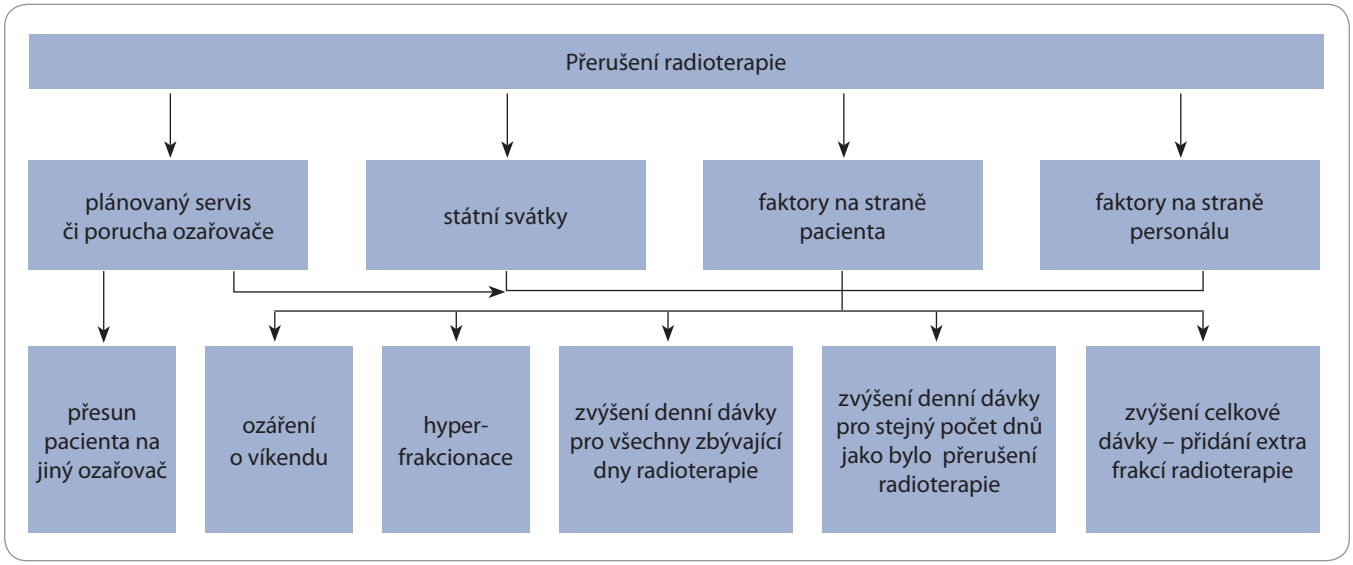


Schéma 1. Schéma možností kompenzace přerušení radioterapie.

méně významný a u vybraných pacientů s dlouhodobou prognózou je **možné kompenzovat pauzu > 7 dnů**.

Rozvaha o kompenzaci pauzy v radioterapii

Kompenzaci pauzy v radioterapii provádíme **pomocí výpočtu ekvivalentní dávky k normofrakcionaci EQD$_2$** [5].

$$EQD_2 = D \frac{\alpha/\beta + d}{\alpha/\beta + 2}$$

EQD$_2$ = ekvivalentní dávka v Gy vztažená k normofrakcionaci po 2 Gy
D = celková dávka (Gy)
d = jednotlivá dávka (Gy)

Je preferován způsob kompenzace, který umožní **zachování plánované celkové doby radioterapie bez prodloužení**. V případě, že to není možné a je akceptováno prodloužení celkového času RT, je nutné za každý den přerušení vč. přidaného víkendu přidat navíc dávku D_{prolif} dle tab. 2. Vždy je nutné zvažovat přínos pro zachování lokální kontroly nádoru a rizika navýšení akutní nebo zejména pozdní toxicity. Pro přepočet je možné využít webové nebo mobilní aplikace (EQD2 calculator).

Způsoby provedení kompenzace přerušení ozařovací série

Dle všech uvedených parametrů a s ohledem na preference i možnosti pacienta a radioterapeutického pracoviště volíme konkrétní způsob kompenzace přerušení léčby (schéma 1) [1,2,5].

1. zachování celkové doby radioterapie i dávky na frakci:
   a. **přesun pacienta v léčbě na jinou ozařovnu** (při poruše či servisu ozařovače), čímž nedojde k přerušení a prodloužení léčby;
   b. **provedení ozáření o víkendu**, čímž nedojde k prodloužení léčby a není třeba přepočtů při úpravě režimu;
   c. **hyperfrakcionace** – ozáření 2× denně s intervalem > 6 hodin, ideálně 8 hodin.
      - Není vhodné pro nádory CNS (z důvodu delší reparace tkání CNS, u míchy > 24 hodin);
      - je nutné pečlivé načasování s případnou konkomitantní chemoterapií (CHMT) – není vhodné podání CHMT souběžně s dvojitou frakcí RT;
      - neproveditelné při přerušení RT ke konci série;
      - je vhodné podání dávky v krátkém časovém odstupu od přerušení léčby;
      - nevýhodou tohoto postupu je možný nárůst akutní toxicity léčby;
      - s ohledem na stav pacienta únosné maximálně 4× (4 dny se dvěma frakcemi denně), maximálně 3× v průběhu 2 týdnů;
2. **zachování celkové doby radioterapie a zvýšení jednotlivé dávky na frakci** (výpočet dle LQ modelu), stejná ekvivalentní dávka (EQD$_2$) – snaha o dodržení celkového času radioterapie – maximální zkrácení doby kompenzace dávky:
   a) přepočet dávky pro všechny zbývající dny RT dle izoefektu na tumor (stejná lokální kontrola (LC), vyšší pozdní toxicita), nebo na zdravé tkáně (nižší LC, stejná pozdní toxicita);
   b) přepočet dávky pro stejný počet dnů, po které byla RT přerušena, dle izoefektu na tumor (stejná LC, vyšší pozdní toxicita), nebo na zdravé tkáně (nižší LC, stejná pozdní toxicita);
      - je nutné pečlivé načasování s případnou konkomitantní chemoterapií – není vhodné podání CHMT ve dnech aplikované vyšší dávky na frakci;
3. **zvýšení celkové dávky RT – přidání extra frakcí radioterapie** – pokud lze akceptovat prodloužení celkové doby radioterapie:
   - za každý den přerušení vč. přidaného víkendu je nutno dle typu nádoru přidat navíc dávku D_{prolif} dle tab. 2;
4. **nekompenzovat vůbec** u pacientů s projevy nespolupráce a u paliativního záměru.

Možnosti praktické realizace uvedených způsobů kompenzace přerušení

radioterapie jsou ilustrovány na hypotetickém příkladu a několika reálných kazuistikách.

Modelový příklad

Pacient léčený s kurativním záměrem pro NSCLC, v plánu 33 frakcí à 2 Gy, přerušení na 5 dnů po 18. frakci, zbývá ozářit 15 frakcí. Pro výpočet EQD_2 stanovíme poměr $\alpha/\beta = 3$ pro pozdně reagující tkáně, $\alpha/\beta = 10$ pro tumor. Možnosti kompenzace v tomto případě:

- **Zachování plánovaného celkového času RT, přepočet dávky pro zbývající dny RT.** Pro dodržení celkové délky RT by bylo třeba podat ekvivalent zbývající dávky v 10 frakcích. To dle vzorce pro výpočet EQD_2 činí: 10 × 2,65 Gy (nižší LC, srovnatelné riziko pozdní toxicity), nebo 10 × 2,8 Gy (srovnatelná LC, vyšší riziko pozdní toxicity). Preference ekvivalence režimu (tumor vs. akutní reakce vs. pozdní reakce) je na ošetřujícím lékaři.
- **Kombinovaný přístup více základních způsobů kompenzace najednou: zachování počtu frakcí, akceptace prodloužení RT, přepočet dávky pro zbývající dny RT s vyšší celkovou dávkou kompenzující přerušení.** Za každý den přerušení vč. víkendu musíme dodat navíc D_{prolif} = 0,45 Gy, tj. 7 × 0,45 Gy, což činí 3,15 Gy, zbývá 30 Gy (15 × 2 Gy), tedy celkem je nutno dodat ekvivalent 33,15 Gy. Vypočteme dávku, kterou chceme dodat v 15 frakcích, aby EQD_2 dosahovala hodnoty blízké 33,15 Gy, což činí 15 × 2,15 Gy (nižší LC, srovnatelné riziko pozdní toxicity) nebo 15 × 2,2 Gy (srovnatelná LC, vyšší pozdní toxicita), rozdíl dopadů na LC a pozdní toxicitu je v tomto případě velmi malý.
- **Zachování plánovaného celkového času RT, užití hyperfrakcionace.** Po 4–5 dnů aplikovat dvě frakce denně s odstupem min. 6 hodin podle pravidel uvedených v bodě 1c. Nevýhodou tohoto postupu je mírný nárůst akutní toxicity léčby.
- **Zachování plánovaného celkového času RT, přepočet dávky pro stejný počet dnů, po které byla RT přerušena.** RT byla přerušena na 5 dnů, na dalších 5 dnů proveden přepočet dávky k dodání ekvivalentu 20 Gy, což činí 5 × 3,2 Gy (nižší LC, srovnatelné riziko pozdní toxicity), resp. 5 × 3,55 Gy (srovnatelná LC, vyšší pozdní toxicita). Zbývajících pět frakcí by byl pacient ozářen plánovaně à 2 Gy.
- **Přidání extra frakcí RT. Jde o nejméně vhodný způsob, který by vedl k dalšímu prodloužení léčby** (nižší LC, vyšší pozdní toxicita). Za každý den přerušení vč. víkendu je nutné dodat navíc D_{prolif} = 0,45 Gy, tj. 7 × 0,45 Gy, což činí 3,15 Gy, plánovaně zbývá 30 Gy (15 × 2 Gy), tedy celkem je nutno dodat ekvivalent 33,15 Gy. Budou přidány dvě frakce RT à 2 Gy identicky.

Kazuistiky

Přerušení radioterapie z různých příčin bývá poměrně časté a způsoby kompenzace přerušení mají být součástí místních radiologických standardů radioterapeutických pracovišť. V současné epidemiologické situaci s rozšířením onemocnění COVID-19 se setkáváme častěji s přerušením léčby na 1–2 týdny nebo při komplikovaném průběhu COVID-19 i na delší dobu. Z důvodu delších pauz v léčbě je často vhodné kombinovat více způsobů kompenzace u jednoho pacienta. Pro ilustraci jsou uvedeny krátké kazuistiky pacientů, kteří prodělali COVID-19 v průběhu radioterapie a byla u nich aplikována kompenzace přerušení léčby.

Kazuistika 1

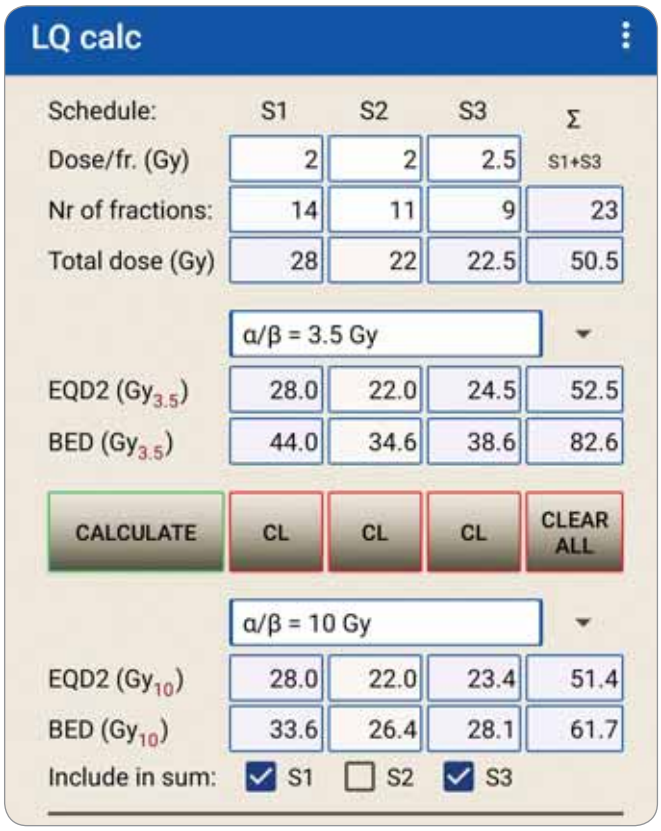
Pacientka NZ, věk 54 let, lokálně pokročilý karcinom prsu po neoadjuvantní chemoterapii, ablaci prsu s exenterací axilly, nyní na systémové terapii inhibitorem aromatázy, zahájila pooperační radioterapii na oblast hrudní stěny a spádových lymfatik. Po 14. frakci následovalo přerušení na 10 ozařovacích dnů, navíc se blížily dva státní svátky. Zbývající radioterapie tedy byla kontrahována se záměrem kompenzovat přerušení léčby a ukončit léčbu před státními svátky, aby se zabránilo dalšímu prodloužení léčby, byly zohledněny komorbidity pacientky i organizační hlediska (nemožnost aplikace dvou frakcí denně z důvodu vzdáleného bydliště). V adjuvantní RT bylo akceptováno prodloužení 5 dní jako přijatelné v kategorii II a zbývající dny prodloužení byla mírně zvýšena dávka pro kompenzaci prodloužení dalších 5 dnů. Místo zbývajících 11 frakcí à 2 Gy byla pacientka ozářena v devíti frakcích po 2,5 Gy do celkové dávky 50,5 Gy, EQD_2 v součtu činila 52,5 Gy při poměru $\alpha/\beta = 3,5$ Gy pro karcinom prsu (obr. 1). Pacientka dokončila léčbu bez výraznějších komplikací.

Kazuistika 2

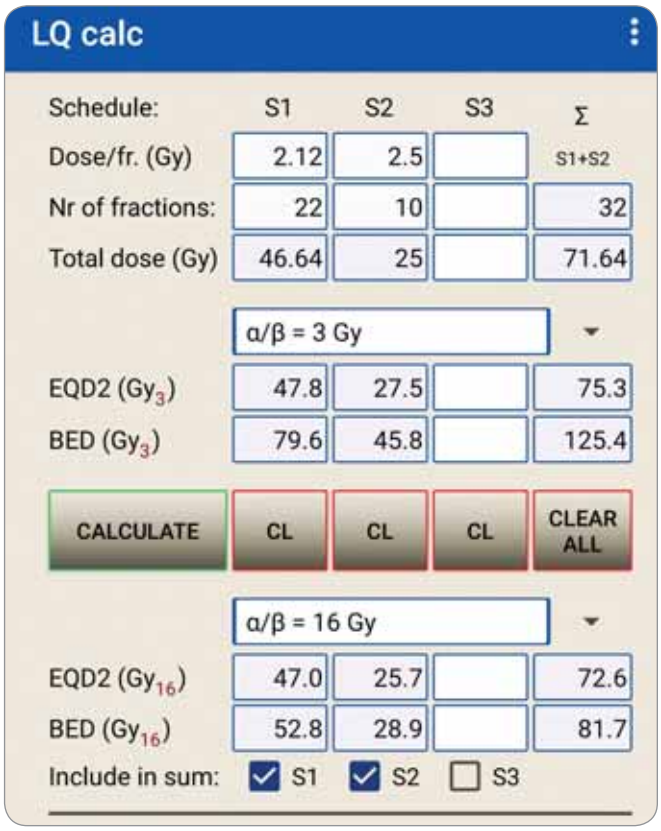
Pacientka BS, věk 45 let, lokálně pokročilý karcinom prsu po neoadjuvantní chemoterapii, po mastektomii s exenterací axilly, pokračuje v hormonální léčbě, zahájila adjuvantní radioterapii na oblast hrudní stěny a spádových lymfatik. Po 10. frakci následovalo přerušení na 11 dnů. Kompenzace radioterapie byla naplánována ve formě kombinace dvou postupů: přidání jedné frakce radioterapie a provedení hyperfrakcionace (aplikace dvou frakcí denně v odstupu cca 7 hodin) celkem třikrát. Bylo tedy aplikováno 16 frakcí během 13 ozařovacích dnů, akutní toxicita se projevila v obvyklé míře – kožní reakce G1 dle kritérií Společnosti pro radiační terapii v onkologii (RTOG), bez dalších komplikací.

Kazuistika 3

Pacient ST, věk 78 let, lokálně pokročilý karcinom tonzily s metastázami do lymfatických uzlin, indikován k definitivní samostatné radioterapii metodou objemově modulované radioterapie kyvem se simultánním integrovaným boostem (VMAT-SIB) ve 33 frakcích (jednotlivá dávka na tumor a postižené uzliny 2,12 Gy, na ostatní oblasti jednotlivá dávka 1,8 Gy nebo 1,64 Gy dle místního radiologického standardu). Po 22. frakci došlo k přerušení radioterapie, které trvalo 4 týdny z důvodu komplikovaného průběhu COVID-19. Kontrolní CT vyšetření zobrazilo nález stabilizovaného onemocnění. Vzhledem k dlouhému přerušení ozařování nebylo reálně možné provést přesnou kompenzaci přerušení léčby. Na oblast tumoru bylo v první fázi dosaženo EQD_2 = 47,0 Gy. Bylo rozhodnuto o dokončení ozařování v 10 frakcích – na tumor a postižené uzliny byla aplikována jednotlivá dávka 2,5 Gy, na ostatní uzlinové oblasti 2,0 Gy, což představuje EQD_2 pro tumor 25,7 Gy a pro



Obr. 1. Výpočet kompenzace přerušení ozařovací série v kazuistice 1.
Σ – součet parametrů proběhlého ozařování (S1+S3), BED – biologický ekvivalent dávky, EQD2 – ekvivalentní dávka vztažená k normofrakcionaci, S1 – ozáření aplikované před přerušením léčby, S2 – neprovedené zbývající frakce, S3 – přepočet zbývajícího ozařování. Výpočet je zobrazen v mobilní aplikaci LQ calc (Westermark).



Obr. 2. Výpočet kompenzace přerušení ozařovací série v kazuistice 3.
Σ – součet parametrů proběhlého ozařování, BED – biologický ekvivalent dávky, EQD2 – ekvivalentní dávka vztažená k normofrakcionaci, S1 – ozáření aplikované před přerušením léčby, S2 – ozáření aplikované po pauze.
Výpočet je zobrazen v mobilní aplikaci LQ calc (Westermark).

pozdní toxicitu 27,5 Gy, v celkovém součtu EQD_2 činila 72,6 Gy pro tumor a 75,3 Gy pro pozdní toxicitu (obr. 2). Pacient dokončil léčbu bez komplikací, s odstupem 10 měsíců trvá nález kompletní remise onemocnění s minimální pozdní toxicitou léčby (suchost v ústech G1, polykání bez omezení).

Závěr

Časový faktor hraje v radioterapii klíčovou roli, přičemž celková doba trvání radioterapie patří mezi významné prediktivní faktory efektu radioterapie a je spojena s lepší lokální kontrolou i s vlivem na přežití pacientů. Důležitou roli má též délka období od stanovení diagnózy k radikální radioterapii či od operace k zahájení radioterapie (faktory ovlivňující délku tohoto intervalu jsou ale komplexní a hůře ovlivnitelné), léčebnou výhodu lze také získat využitím alternativních frakcionačních schémat vedoucích ke zkrácení celkové doby ozařování. Zásadním způsobem aplikace časového faktoru v radioterapii zůstává zejména zamezení prodloužení ozařovací série – jedná se o nejdostupnější způsob zlepšení výsledků léčby zářením s minimálními finančními náklady. V současné epidemiologické situaci dochází z důvodu široce rozšířeného onemocnění COVID-19 k mnohem častějším prodloužením ozařovací série z důvodu karantény nebo izolace pro COVID-19, která již nejsou pouze ve dnech, ale nyní typicky v řádu několika týdnů. Pro kompenzaci takto dlouhých přerušení je často nutné využít kombinace různých kompenzačních mechanizmů. Standardní postupy pro kompenzaci pauzy v léčbě jsou dnes součástí léčebných standardů radioterapeutických pracovišť.

Literatura

1. Lohynská R, Jirkovská M, Krátká Z. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. Postgraduální medicína 2020; 2: 115–120.
2. Lohynská R. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. Praha: 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy 2007.
3. Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6,7 randomized controlled trial. Lancet 2003; 362(9388): 933–939. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14361-9.
4. Gonzalez Ferreira JA, Jaen Olasolo J, Azinovic I et al. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: review of the literature. Rep Pract Oncol Radiother 2015; 20(5): 328–339. doi: 10.1016/j.rpor.2015.05.010.
5. Joiner MC, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. 5th ed. CRC Press/Taylor & Francis Group 2019.
6. Lancia A, Bonzano E, Bottero M et al. Radiotherapy in the era of COVID-19. Expert Rev Anticancer Ther 2020; 20(8): 625–627. doi: 10.1080/14737140.2020.1785290.
7. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: an ESTRO-ASTRO consensus state-

ment. Radiother Oncol 2020; 146: 223–229. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.001.
8. Thomson DJ, Palma D, Guckenberger M et al. Practice recommendations for risk-adapted head and neck cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: an ASTRO-ESTRO consensus statement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 107(4): 618–627. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.019.
9. Šlampa P, Petera J. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén Karolinum 2007.
10. Pechačová Z, Končeková J, Lohynská R et al. Paliativní radioterapie v managementu symptomů pokročilého onkologického onemocnění. Onkologie 2020; 14(6): 271–277.
11. The Royal College of Radiologist. The timely delivery of radical radiotherapy: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions. 4th ed. London 2019.
12. Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG et al. A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. Clin Oncol 1996; 8(5): 297–307. doi: 10.1016/s0936-6555(05)80715-0.

Polymorphisms rs4673 and rs28714259 in predicting anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer

Polymorfismy rs4673 a rs28714259 v predikci antracyklinem zprostředkované kardiotoxicity u pacientek s karcinomem prsu

Gvaldin D. Y., Timoshkina N. N., Vladimirova L. Y., Svetitskaya Y. V., Vaschenko L.S.

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

Summary

Introduction: Against the background of significant progress in anticancer therapy, which makes it possible to improve the quality of life and life expectancy of patients with cancer, anthracycline antibiotics retain their relevance, both for scientific research and for clinical practice. However, the therapeutic efficacy of anthracyclines is associated with the development of various complications, among which the most common is cardiotoxicity. Our study was dedicated to searching for possible associations between rs4673 and rs28714259 single nucleotide polymorphisms (SNPs) and the risk of cardiotoxicity in breast cancer patients who underwent anthracycline-containing chemotherapy. ***Materials and methods:*** The study included 256 patients with a diagnosis of breast cancer without diagnosed cardiovascular changes who were treated at the National Medical Research Center of Oncology in Rostov-on-Don in 2019–2020. For SNP genotyping, DNA was extracted from blood and high resolution melting analysis was performed. The presence of SNPs was confirmed by Sanger sequencing. ***Results:*** The presence of the T-allele rs4673 increased the risk of cardiotoxicity in breast cancer patients 6.49× (95% CI 1.48–28.53; P = 0.002), and the presence of the A-allele rs28714259 increased the risk 3.27× (95% CI 1.23–8.75; P = 0.026). For tests based on genotyping rs4673 and rs28714259 SNPs, the areas under the receiver operating characteristic (ROC) curves were equal to 71.9% and 76.3%, respectively. The two-locus SNP-SNP model turned out to be statistically significant: the training balanced accuracy was 0.77; similarly, the testing balanced accuracy, and the cross-validation consistency was 10/10. ***Conclusion:*** Our study confirmed the predictive value of genetic tests based on the determination of the rs4673 and rs28714259 SNPs. Genotyping of both SNPs will significantly improve the accuracy of predicting the development of cardiotoxicity against the background of anthracycline-containing therapy and timely identify the risk group of breast cancer patients for whom it is necessary to adjust the therapeutic strategy.

Key words

breast cancer – anthracycline-mediated cardiotoxicity– rs4673 – rs28714259 – SNP-SNP interactions

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.

Dmitry Y. Gvaldin, PhD
National Medical Research Center for Oncology
14 liniya str., 63
Rostov-on-Don, Rostov region
344037, Russian Federation
e-mail: dgvaldin@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 18. 5. 2021
Accepted/Přijato: 8. 7. 2021

doi: 10.48095/ccko2021463

Souhrn

Východiska: Na pozadí významného pokroku v protinádorové terapii, která umožňuje zlepšit kvalitu a délku života pacientů s rakovinou, si antracyklinová antibiotika zachovávají svůj význam, a to jak pro vědecký výzkum, tak pro klinickou praxi. Terapeutická účinnost antracyklinů je však spojena s rozvojem různých komplikací, z nichž nejčastější je kardiotoxicita. Naše studie byla věnována hledání možných asociací mezi polymorfizmy rs4673 a rs28714259 s jedním nukleotidem (single nucleotide polymorphisms – SNPs) a rizikem kardiotoxicity u pacientek s karcinomem prsu, které podstoupily chemoterapii obsahující antracykliny. ***Materiál a metody:*** Studie zahrnovala 256 pacientek s diagnózou karcinomu prsu bez diagnostikovaných kardiovaskulárních změn, které byly v letech 2019–2020 léčeny v Národním onkologickém výzkumném centru v Rostově na Donu. Pro genotypizaci SNP byla DNA extrahována z krve a byla provedena analýza tání s vysokým rozlišením. Přítomnost SNP byla potvrzena Sangerovým sekvenováním. ***Výsledky:*** Přítomnost T-alely rs4673 zvýšila riziko kardiotoxicity u pacientek s karcinomem prsu 6,49× (95% CI 1,48–28,53; p = 0,002), a přítomnost A-alely rs28714259 zvýšila riziko 3,27× (95% CI 1,23–8,75; p = 0,026). U testů založených na genotypizaci rs4673 a rs28714259 SNP byla plocha pod křivkou ROC (receiver operating characteristic) rovna 71,9 %, resp. 76,3 %. Ukázalo se, že model SNP-SNP se dvěma lokusy byl statisticky významný: tréninková vyvážená přesnost byla 0,77, podobně testovací vyvážená přesnost a konzistence křížové validace byla 10/10. ***Závěr:*** Naše studie potvrdila prediktivní hodnotu genetických testů na základě stanovení SNPs rs4673 a rs28714259. Genotypizace obou SNPs významně zlepší přesnost předpovědi vývoje kardiotoxicity na pozadí léčby obsahující antracykliny a včas identifikuje rizikovou skupinu pacientek s karcinomem prsu, u kterých je nutné upravit terapeutickou strategii.

Klíčová slova

karcinom prsu – antracyklinem zprostředkovanou kardiotoxicita – rs4673 – rs28714259 – interakce SNP-SNP

Introduction

Anthracyclines (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin) form the basis of chemotherapy regimens used to treat acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, Hodgkin's lymphoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, neuroblastoma, and breast cancer (BC) [1]. Up to 90–95% of patients with BC receive anthracycline agents with antitumor efficacy, but their use is associated with the risk of developing anthracycline-mediated cardiotoxicity (AMC), which can subsequently progress to heart failure.

AMC can be acute, subacute, and chronic. At another point, chronic cardiotoxicity is divided into early and late [2]. Acute AMC is rare and reversible. It occurs during anthracycline therapy or within a week after the completion of the last course and manifests itself in the form of temporary arrhythmia, supraventricular tachycardia, pericardial myocarditis and acute left ventricular failure. The acute form of AMC is characterized by a nonspecific ST segment or an abnormality of the T wave on the electrocardiogram [3].

Subacute AMC develops within a few days or weeks after completion of the last course of chemotherapy and proceeds in the form of acute heart failure, myocarditis and pericarditis [4].

Early chronic AMC occurs within a year after the end of anthracycline therapy. It is characterized by systolic or diastolic ventricular dysfunction with the development of dilated cardiomyopathy and a decrease in the mass and wall of the left ventricle.

Late chronic cardiotoxicity takes the form of cardiac dysfunction. A distinctive feature of late chronic AOC is its asymptomaticity for a long period, followed by dilated and restrictive cardiomyopathy and, ultimately, the development of congestive heart failure.

Analysis of literature data [5] and own preliminary research [6] made it possible to select two single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with the development of pathological conditions of the cardiovascular system and potentially with the risk of AMC.

In this study, we determined the features of the distribution of rs4673 and rs28714259 SNPs in patients receiving anthracycline-containing therapy for BC, depending on the severity of complications from the cardiovascular system, in order to assess the possible association of markers with the risk of early AMC.

Material and methods

The study included 256 patients of the Caucasian type (median age 50 years, range 22–71 years) with a diagnosis of BC without diagnosed cardiovascular changes who were treated at the National Medical Research Center of Oncology in 2019–2020. All patients were shown to carry out 4 cycles of chemotherapy with anthracycline antibiotics according to the AC scheme: doxorubicin 60 mg/m^2 + cyclophosphamide 600 mg/m^2 per day every 3 weeks. For SNP genotyping, DNA was extracted from blood and high resolution melting analysis was performed. The presence of polymorphisms was confirmed by Sanger sequencing. Statistical analysis of alleles and genotypes was performed using the SNPassoc package in the R 4.0.3 software environment [7]. One-way analysis of the odds ratio (OR) was performed using contingency tables. The null statistical hypothesis of no difference was rejected at a cut-off level of $P < 0.05$. The prognostic efficiency of markers was assessed using the receiver operating characteristic (ROC) analysis and the „pROC" package [8]. The analysis of SNP-SNP interactions was performed using the GMDR v.0.9 program [9].

Results

According to the results of the examination, taking of anamnesis, instrumental research methods – electrocardiography and echocardiography – carried out before the start of chemotherapy courses, the patients were divided into two groups: group 1 (235 patients) without diagnosed cardiovascular changes and group 2 (21 patients) with subacute and early chronic forms of cardiotoxicity (Tab. 1).

Tab. 1. Clinical characteristics of patients with breast cancer undergoing anthracycline-containing therapy.

Clinical parameters	Group 1	Group 2
LVEF before starting chemotherapy, median (range)	65 (58–75)	66 (60–71)
LVEF after 4 cycles of chemotherapy, median (range)	64.5 (58–77)	62 (56–65)
LVEF after 3 months from chemotherapy, median (range)	64.5 (58–76)	55 (46–61)
ECG abnormalities	0%	33.3%
arrhythmia	0%	52.4%
cardialgia	0%	42.9%
pronounced dyspnoea	0%	85.7%

ECG – electrocardiography, LVEF – left ventricular ejection fraction

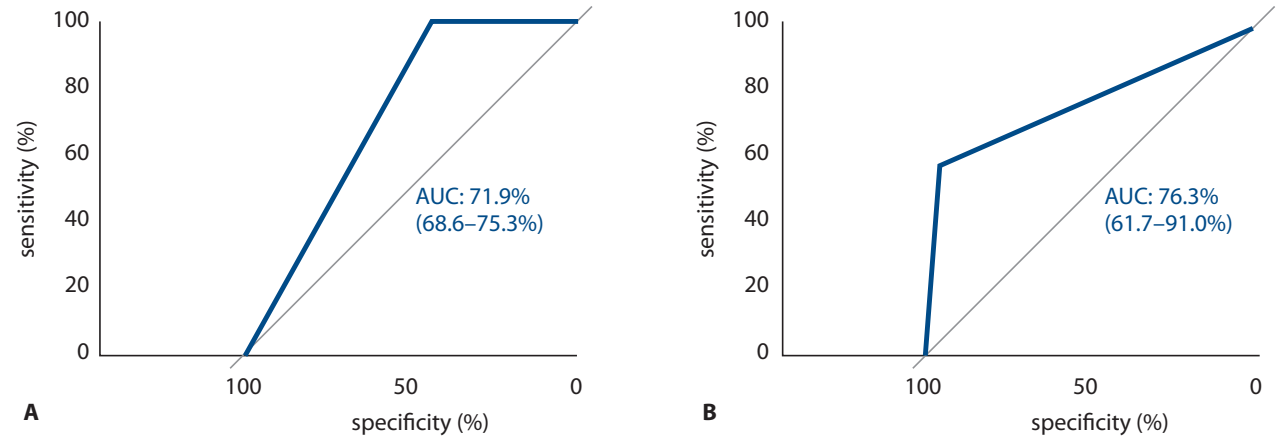


Fig. 1. The receiver operating characteristic (ROC) curves of models for predicting the risk of developing anthracycline mediated cardiotoxicity: A) dominant model rs4673 (CYBA); B) dominant model rs28714259.

In the first group, there were no significant differences between the baseline value of left ventricular ejection fraction (LVEF) and LVEF after the 4th course, as well as between the baseline value of LVEF and LVEF after 3 months from the end of chemotherapy. In the second group, LVEF decreased after 4 courses of chemotherapy by 4% compared to the baseline value (P = 0.001). An even greater decrease in this parameter was observed after the completion of chemotherapy, by 11% lower than the baseline value (P < 0.001). Before chemotherapy, there was no significant difference in LVEF between the two groups, and similarly, nor after 4 cycles of chemotherapy. Expectedly, LVEF was significantly lower in the group of patients with AMC compared with patients without cardiovascular complications both after the 4th cycle and after the completion of chemotherapy cycles.

According to the data obtained in the course of univariate analysis, the risk of cardiovascular changes during anthracycline therapy increased in carriers of the C/T and T/T genotypes at the rs4673 locus 6.49× (95% CI 1.48–28.53; P = 0.002), in the case of the G/A and A/A genotypes at the rs28714259 locus, the increase was 3.27× (95% CI 1.23–8.75; P = 0.002). The results of the ROC analysis testified to the high quality of the tests based on the dominant models rs4673 and rs28714259. In the first case, the AUC was 71.9%, in the second one – 76.3% (Fig. 1).

We have identified the associations between the presence of polymorphic alleles rs28714259 and rs4673 and the decrease in LVEF in patients with breast cancer after 3 months from the end of chemotherapy. The presence of rs28714259, both in the heterozygous and homozygous states, increased the likelihood of impaired left ventricular contractility 6.6× (95% CI 1.92–22.75; P = 0.003) after the end of chemotherapy, the presence of rs4673 allele 3.68× (95% CI 0.95–14.16; P = 0.039).

In the study of SNP-SNP interactions, the two-locus model turned out to be statistically significant: the training balanced accuracy was 0.7707, the testing balanced accuracy was similar, and the cross-validation consistency was 10/10 (P = 0.011). It was found that the highest risk of AMC was due to the combination of genotypes G/A

rs28714259 and C/T or T/T rs4673 (odds ratio (OR) = 9.77, 95% CI 1.78–53.78).

Discussion

Despite the fact that the antitumor efficacy of anthracycline antibiotics has long been known, the mechanisms underlying their cardiotoxicity remain unclear. It is assumed that this pathology is a complex multifactorial process that can be caused by oxidative stress and lipid peroxidation, impaired calcium homeostasis, inhibition of autophagy and apoptosis [10].

The *CYBA* gene is located on the long arm of chromosome 16 and encodes the light alpha subunit of NADPH-oxidase. The rs4673 (c.214T>C) polymorphism of the *CYBA* gene in exon 4 causes changes in the secondary structure and functions of the encoded protein [11]. The information about the role of this SNP in predicting AMC is rather contradictory. Wojnowski et al found that the presence of the rs4673 polymorphic allele increases the risk of AMC 2× (95% CI 1.3–5) [12]. Interestingly, in the study of Cascales et al, rs4673 had a cardioprotective effect and reduced the likelihood of focal myocardial necrosis in patients with various cancers on anthracycline chemotherapy [13].

SNP rs28714259 (g.23463380G>A) is located in the noncoding region of chromosome 15. This region interacts with other distant elements of the genome and is involved in the regulation of the signaling pathway of glucocorticoids [14]. It is known that signaling by glucocorticoids plays a key role in the formation of the heart muscle at the stage of embryogenesis and the maintenance of its functional activity in various model animals [15]. The role of rs28714259 in predicting the risk of AMC is limited to the study of Schneider et al [14]. The authors reported an increase (OR = 1.9; P = 0.04) in the risk of chronic heart failure in patients with breast cancer who underwent anthracycline chemotherapy cycles [14].

According to the recommendations of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the American Society of Echocardiography (ASE), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), LVEF should be assessed over time during cycles of anthracycline-containing chemotherapy to prevent possible cardiovascular disorders. The European Society for Medical Oncology (ESMO) has presented an algorithm for monitoring and managing patients undergoing potentially cardiotoxic anticancer therapy. So according to this approach, a decrease in LVEF by more than 10% is the reason for the temporary withholding of anthracycline-containing chemotherapy and the use of cardiovascular agents to normalize cardiac function. The results of our study indicated a strong association between polymorphisms and a decrease in LVEF in patients with breast cancer after 3 months from the end of chemotherapy. The genotyping of these polymorphisms can significantly complement the developed approach and add a prognostic stage to assess the risk of possible cardiovascular complications.

Conclusion

Our study confirmed the predictive value of genetic tests based on the determination of the rs4673 and rs28714259 SNPs. Genotyping of both SNPs will significantly improve the accuracy of predicting the development of cardiotoxicity against the background of anthracycline-containing therapy and timely identify the risk group of breast cancer patients for whom it is necessary to adjust the therapeutic strategy. The findings may be relevant for other malignant neoplasms in which anthracycline-containing therapy is used.

References

1. Bhatia S. Genetics of anthracycline cardiomyopathy in cancer survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol 2020; 2(4): 539–552. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.09.006.
2. Cai F, Luis MAF, Lin X et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: preventive strategies and treatment. Mol Clin Oncol 2019; 11(1): 15–23. doi: 10.3892/mco.2019.1854.
3. Horacek JM, Jakl M, Horackova J et al. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. Exp Oncol 2009; 31(2): 115–117.
4. Manrique CR, Park M, Tiwari N et al. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. Clin Med Insights Cardiol 2017; 11: 1179546817697983. doi: 10.1177/1179546817697983.
5. Kit OI, Gvaldin DY, Omelchuk EP et al. Current views on predictors and biomarkers of early diagnosis of anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer (review of literature). Klin Lab Diagn 2020; 65(3): 141–148. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-3-141-148.
6. Gvaldin DY, Timoshkina NN, Omelchuk EP et al. Association of rs28714259 polymorphism with a risk of early-onset chronic anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer. J Clin Oncol 2020; 38 (suppl 15). doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e13504.
7. González JR, Armengol L, Solé X et al. SNPassoc: an R package to perform whole genome association studies. Bioinformatics 2007; 23(5): 644–645. doi: 10.1093/bioinformatics/btm025.
8. Robin X, Turck N, Hainard A et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. BMC Bioinformatics 2011; 12: 77. doi: 10.1186/1471-2105-12-77.
9. Chen GB, Xu Y, Xu HM et al. Practical and theoretical considerations in study design for detecting gene-gene interactions using MDR and GMDR approaches. PLoS One 2011; 6(2): e16981. doi:10.1371/journal.pone.0016981.
10. Songbo M, Lang H, Xinyong C et al. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. Toxicol Lett 2019; 307: 41–48. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.02.013.
11. Mazaheri M, Karimian M, Behjati M et al. Association analysis of rs1049255 and rs4673 transitions in p22phox gene with coronary artery disease: a case-control study and a computational analysis. Ir J Med Sci 2017; 186(4): 921–928. doi: 10.1007/s11845-017-1601-4.
12. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. Circulation 2005; 112(24): 3754–3762. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576850.
13. Cascales A, Pastor-Quirante F, Sánchez-Vega B et al. Association of anthracycline-related cardiac histological lesions with NADPH oxidase functional polymorphisms. Oncologist 2013; 18(4): 446–453. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0239.
14. Schneider BP, Shen F, Gardner L et al. Genome-wide association study for anthracycline-induced congestive heart failure. Clin Cancer Res 2017; 23(1): 43–51. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0908.
15. Rog-Zielinska EA, Thomson A, Kenyon CJ et al. Glucocorticoid receptor is required for foetal heart maturation. Hum Mol Genet 2013; 22(16): 3269–3282. doi: 10.1093/hmg/ddt182.

Incidence, mortality and survival of bladder neoplasms in the Czech Republic in the period 1977–2017: a time trend analysis

Incidence, mortalita a přežití novotvarů močového měchýře v České republice v letech 1977–2017: analýza časových trendů

Pehalová L.[1,2], Krejčí D.[1,2], Büchler T.[3], Janošek J.[1], Dušek L.[1,2]

[1] Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic
[2] Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, Prague, Czech Republic
[3] Department of Oncology, First Faculty of Medicine, Charles University and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

Summary

Background: Bladder neoplasms represent a significant disease burden in the Czech population. This study aimed to perform a complex time trend analysis of incidence, mortality, and survival of 76,505 patients with bladder neoplasms based on the Czech National Cancer Registry for 1977–2017. ***Materials and methods:*** The time trends of incidence and mortality were evaluated using the joinpoint regression. The relative survival and Cox proportional hazards model were used for survival analysis. ***Results:*** After 2004, a significant annual decrease by 1.9% in the incidence of malignant tumors of the bladder (C67) was observed, accompanied by a sharp annual increase in the incidence of *in situ* bladder cancer (D090) by 16.9%. For mortality from malignant tumors of the bladder, a significant decrease by 1.4% annually was detected after 1998. The decline in both incidence and mortality was most pronounced in the below-65 years age group and in patients with a localized stage at diagnosis. While a significant decline in both incidence and mortality was observed for the first primary malignant tumors of the bladder, both these measures increased for malignant tumors of the bladder as subsequent primary neoplasms. The five-year relative survival of patients with malignant tumors of the bladder increased from 52.1% in 1990–1993 to 62.3% in 2013–2017. However, comparing the periods 2003–2007 and 2013–2017, a decrease has been observed. ***Conclusion:*** The decrease in the incidence and survival of malignant tumors of the bladder in the recent period is in particular caused by improved detection of *in situ* bladder cancer and classification changes. Other reasons for the decreasing survival include the increasing age at diagnosis, the growing number of subsequent primary neoplasms, and the increasing proportion of smokers among patients.

Key words

malignant tumors of the bladder – *in situ* bladder cancer – time trends – incidence – mortality – survival – subsequent primary neoplasms – Czech National Cancer Registry

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.

RNDr. Lucie Pehalová
Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic
Palackého náměstí 4
128 01 Prague
Czech Republic
e-mail: Lucie.Pehalova@uzis.cz

Submitted/Obdrženo: 27. 5. 2021
Accepted/Přijato: 22. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko2021467

Souhrn

Východiska: Novotvary močového měchýře představují významnou zdravotní zátěž české populace. Cílem naší práce bylo provedení komplexní analýzy časových trendů incidence, mortality a přežití 76 505 pacientů s novotvary močového měchýře na základě dat Národního onkologického registru České republiky za období 1977–2017. ***Materiál a metody:*** Časové trendy incidence a mortality byly hodnoceny metodou joinpoint regrese. K hodnocení přežití bylo využito relativního přežití a Coxův model proporcionálních rizik. ***Výsledky:*** Po roce 2004 dochází k významnému poklesu incidence zhoubných novotvarů močového měchýře (C67), a to o 1,9 % ročně a naopak k prudkému nárůstu novotvarů *in situ* o 16,9 % ročně. Pro mortalitu na zhoubné novotvary močového měchýře byl detekován významný pokles o 1,4 % ročně již po roce 1998. Pokles incidence a mortality byl nejvýraznější ve věkové skupině do 65 let a u lokalizovaného stadia onemocnění. Zatímco u prvních primárních zhoubných novotvarů močového měchýře dochází k významnému poklesu incidence i mortality, u zhoubných novotvarů močového měchýře diagnostikovaných jako následné primární novotvary je stále patrný nárůst. Pětileté relativní přežití pacientů se zhoubnými novotvary močového měchýře se zvýšilo z 52,1 % v období 1990–1993 na 62,3 % v období 2013–2017. Avšak při srovnání období 2003–2007 a 2013–2017 pozorujeme klesající charakter. ***Závěr:*** Pokles incidence a přežití pro zhoubné novotvary močového měchýře v posledních letech je způsoben především zvýšenou detekcí novotvarů *in situ* a změnami v klasifikaci. Klesající přežití rovněž souvisí s rostoucím věkem při diagnóze, narůstajícím počtem následných primárních novotvarů a rostoucím podílem pacientů s kouřením v anamnéze.

Klíčová slova

zhoubný novotvar močového měchýře – novotvar *in situ* močového měchýře – časové trendy – incidence – mortalita – přežití – následné primární novotvary – Národní onkologický registr České republiky

Introduction

Malignant tumors of the bladder (MTB) are the 12th most common malignancy and the 15th most frequent cause of death among malignant neoplasms worldwide [1]. In 2018, 549,393 new cases were diagnosed and 199,922 patients died of this disease globally. Literature shows a higher burden of the disease in developed countries: a positive correlation between the age-standardized incidence and human development index as well as the gross domestic product have been reported [2–4]. The main risk factors for developing MTB include smoking of tobacco products, occupational exposure to aromatic amines or polycyclic aromatic hydrocarbons, infection with *Schistosoma haematobium,* and genetic predisposition [5–9].

The incidence, mortality, and survival are the three most widely used parameters for monitoring the progress in oncology. The time trend analysis of these parameters has become an integral part of the healthcare quality evaluation [10]. The results of published studies evaluating time trends related to bladder neoplasms (BN) differ greatly among countries [2,4,11–15]. The greatest differences can be observed for incidence and survival; the trend of decreasing mortality is observed in most countries. The comparison of time trends in BN is nevertheless a complex task, in particular due to the changes in classification and coding over time, which are not unified across registries. A study on BN classification demonstrated principal differences between individual national registries [16]. The inclusion or exclusion of *in situ* bladder cancer (INSB) into the category of malignant neoplasms represents a difference with the greatest impact on the results of any analysis [17]. The prognosis of a patient with INSB is much more favorable than that of a patient with invasive MTB. The time trend analysis is, therefore, likely to yield different results for data according to the inclusion of INSB. Subsequent primary neoplasms (SPN) constitute another category of tumors representing a potential problem for the comparability. Their incidence is increasing due to the improvements in cancer care. Their inclusion in or exclusion from the analysis can therefore also influence the resulting epidemiological characteristics. All these pose a question to what extent the observed trend changes result from the improving quality of care or differences in the exposure to risk factors and to what extent they are just a result of classification/coding changes.

The presented study aimed to perform a complex evaluation of time trends of incidence, mortality, and survival of BN based on the national database of the Czech National Cancer Registry in the period of 1977–2017. A detailed evaluation of both MTB and INSB, and an analysis of BN occurring as SPN were performed.

Materials and methods

Data sources

The database of the Czech National Cancer Registry (CNCR) [18] constituted the principal data source for this study. The CNCR database provides records of all neoplasms in the Czech population since 1976. BN were identified in accordance with the 10th Edition of the International Classification of Diseases (ICD-10) based on the C67 code for MTB and D09.0 for INSB [19]. All BN recorded in the CNCR between 1977 and 2017 were included in the analysis. In total, 76,505 BN entered the analysis, of which 69,826 were MTB and 6,679 were INSB. Based on the internationally standardized rules for multiple primary neoplasm coding issued by the International Association for Cancer Research (IARC) [20], the identified BN were classified as either first primary neoplasms (FPN) or SPN. Only BN that were preceded by other malignancy than that of the bladder were denoted as SPN to prevent the difficult decision making whether the tumor is an SPN on the same site or whether it is a recurrent old malignancy. We also utilized data on the demographic structure of the Czech Republic provided by the Czech Statistical Office [21].

Statistical analysis

Age-standardized incidence and mortality were calculated using the direct standardization method based on the

Tab. 1. Basic epidemiological characteristics of bladder neoplasms.

Incidence	**MTB (C67)**	**INSB (D090)**	**Total**
absolute number of cases (2017)	2,155	880	3,035
number of cases per 100,000 population (2017)	20.4	8.3	28.7
age-standardized rate ASRe (2017)	21.2	8.5	29.7
male/female ratio[a] (2013–2017)	2.9	2.8	2.9
proportion of all MT (2013–2017)	2.5%	–	–
proportion of MT except for C44 (2013–2017)	3.7%	–	–
age at diagnosis[b] (2013–2017)	71 (64–78)	70 (64–76)	71 (64–78)
lifetime risk of developing neoplasm (2013–2017)	1.7%	0.6%	2.3%
European ranking[c]	18.–19.	–	–
worldwide ranking[c]	23.–25.	–	–
Mortality			
absolute number of cases (2017)	874	27	901
number of cases per 100,000 population (2017)	8.3	0.3	8.5
age-standardized rate ASRe (2017)	9.1	0.3	9.4
proportion of all MT-caused deaths (2013–2017)	3.1%	–	–
proportion of all MT-caused deaths without C44 (2013–2017)	3.1%	–	–
age at death[b] (2013–2017)	76 (69–83)	76 (71–84)	76 (69–83)
lifetime risk of the neoplasm-caused death (2013–2017)	0.8%	0.0%	0.8%
European ranking[c]	18.–19.	–	–
worldwide ranking[c]	36.–39.	–	–
Prevalence			
absolute number of cases (2017)	18,557	4,953	22,874
number of cases per 100,000 population (2017)	175.2	46.8	216.0
age of surviving patients[b] (2017)	73 (67–80)	72 (65–78)	73 (66–79)

[a] ratio calculated from the incidence per 100,000 population of men over women

[b] median age (25.–75. percentile)

[c] Data source: GLOBOCAN 2018 (comparison based on the number of C67 cases per 100,000 of the age-standardized world population. Country ranking is according to decreasing incidence/mortality (first place taken by the country with the highest incidence/mortality).

ASRe – number of cases per 100,000 population, age-standardized to the 2013 European age standard, INSB – *in situ* bladder cancer, MT – malignant tumor, MTB – malignant tumor of the bladder

European standard population issued by Eurostat in 2013 [22]. The localized stage was defined as clinical stage I, regional as clinical stages II+III and distant stage as the clinical stage IV. The comparison of the first (1978–1987) and last period (2008–2017) was performed using the N–1 chi-squared test [23].

The analysis of the time trends of incidence and mortality was performed using a joinpoint regression model, in which the dependent variable (incidence or mortality) is described by a piecewise linear continuous function [24]. The grid search method was used for selecting the optimal joinpoint model. The best model was selected through permutation testing with 4,500 random permutations. To quantify the observed trends, the annual percentage change (APC) was estimated for individual identified segments and, in addition, an average annual percentage change (AAPC) for the period of the last 10 years (2008–2017) was estimated [25,26]. Point estimates of APC and AAPC, together with respective 95% confidence intervals, were used for characterizing the trends.

Patient survival time was defined as the period from diagnosis until the death of

Tab. 2. Temporal development of basic characteristics of bladder neoplasms.

	Period of diagnosis				P-value[a]
Gender	**1978–1987**	**1988–1997**	**1998–2007**	**2008–2017**	
men	8,212 (78.4%)	11,711 (74.8%)	15,918 (73.1%)	20,412 (73.6%)	< 0.001
women	2,269 (21.6%)	3,940 (25.2%)	5,872 (26.9%)	7,309 (26.4%)	< 0.001
Age at diagnosis	**1978–1987**	**1988–1997**	**1998–2007**	**2008–2017**	
≤ 64	3,811 (36.4%)	5,553 (35.5%)	7,543 (34.6%)	7,929 (28.6%)	< 0.001
65–74	3,736 (35.6%)	5,794 (37.0%)	7,444 (34.2%)	10,118 (36.5%)	0.121
≥ 75	2,934 (28.0%)	4,304 (27.5%)	6,803 (31.2%)	9,674 (34.9%)	< 0.001
Clinical staging[b]	**1982–1990**	**1991–1999**	**2000–2008**	**2009–2017**	
in situ	112 (2.8%)	207 (2.3%)	780 (4.7%)	5,550 (23.3%)	< 0.001
localized	1,162 (29.5%)	4,211 (46.8%)	10,065 (60.4%)	11,100 (46.7%)	< 0.001
regional	1,894 (48.1%)	3,491 (38.8%)	4,315 (25.9%)	4,818 (20.3%)	< 0.001
distant	770 (19.6%)	1,094 (12.2%)	1,506 (9.0%)	2,322 (9.8%)	< 0.001
First/subsequent primary neoplasms	**1978–1987**	**1988–1997**	**1998–2007**	**2008–2017**	
FPN	9,962 (95.0%)	14,201 (90.7%)	18,450 (84.7%)	21,217 (76.5%)	< 0.001
SPN	519 (5.0%)	1,450 (9.3%)	3,340 (15.3%)	6,504 (23.5%)	< 0.001
Smoking history[c]	**2000–2004**	**2005–2009**	**2010–2013**	**2014–2017**	
non-smokers	2,970 (48.7%)	3,179 (45.6%)	2,931 (44.3%)	3,136 (41.4%)	< 0.001
former smokers	1,174 (19.3%)	1,534 (22.0%)	1,470 (22.2%)	1,859 (24.6%)	< 0.001
current smokers	1,953 (32.0%)	2,253 (32.3%)	2,221 (33.5%)	2,576 (34.0%)	0.014

[a] P-value of the N–1 chi-squared test comparing the first and last studied periods
[b] classification according to clinical stages only available since 1982; only cases with known staging included in the analysis
[c] smoking history is recorded only since 2000 in CNCR data; only cases with known smoking history included in the analysis
FPN – first primary neoplasms; SPN – subsequent primary neoplasms

the patient or until the end of the observation period (31. 12. 2018). For evaluation of the survival, relative survival was defined as the ratio of overall survival over the expected survival [27]. Survival analysis was performed only for the period from 1990 onwards. The reason is that until 1990, the use of many treatment methods, in particular cytostatics, was limited due to the difficulties of their import into the communist country. Beginning the analysis in 1990, we have set the initial conditions to reflect the new socio-economic realities after the transition to democracy in late 1989. Neoplasms identified post mortem (i.e., those based on death certificates or autopsy findings only) were also excluded from the analysis. Point estimates of survival were supplemented with 95% confidence intervals. Cohort analysis was used for case selection, except for the most recent period of 2013–2017, in which the patients were selected using the period method [28]. Relative survival values were age-standardized for the period of 2013–2017 [29].

Cox proportional hazards model was used to determine survival predictors in patients with MTB in 2003–2017. Five-year survival was used as a primary endpoint, observations with ≥ 5 years of follow-up were censored at 5 years. Patients with unknown clinical staging or smoking history were excluded from the analysis. For each variable, a separate univariate regression model was prepared and subsequently, a resulting multivariate regression model was created, in which the final variables were selected through the backward elimination method. The Cox regression model was then used to determine the hazard ratio and 95% confidence interval for individual variables.

The analysis was performed using the software R, version 3.5.3 [30], the IBM SPSS Statistics version 25 [31], the StataIC version 15.1 [32] and the Joinpoint Regression Program, version 4.7.0.0 [33].

Results

Epidemiological overview

The current epidemiological situation of BN is summarized in Tab. 1. In 2017, MTB were the 8th most frequently diagnosed neoplasm in the Czech Republic (excepting non-melanoma skin cancer, C44) and, at the same time, the 10th most common cause of death among oncological diagnoses. The incidence in men was significantly higher than in

women. The lifetime risk of developing MTB equaled to 3.6% in men and 1.2% in women for the period 2013–2017. The lifetime risk of MTB-related death showed a similar trend and reached 1.2% in men and 0.4% in women.

Temporal development of epidemiological characteristics

Over the analyzed period, the relative representation of women among newly diagnosed cases significantly increased (a 4.8% difference between the first and last studied period) (Tab. 2). The mean age at diagnosis shifted upwards over time. Comparing the first and last analyzed decades, a statistically significantly lower proportion of patients belonged to the age category ≤ 64 years (a decrease by 7.8%) and the proportion of patients in the highest age category of ≥ 75 years significantly increased (an increase by 6.9%). Changes were also observed in a stage at diagnosis. Over time, a major drop in the number of cases classified as unknown stage was observed (from 62.6% in the first period with recorded staging, i.e. in the 1982–1990 period, to 5.9% in the 2009–2017 period). Among the known stages, a significant increase in the proportion of INSB and localized MTB was observed, along with a decrease in the representation of regional and distant stages. Over time, the relative number of SPN climbed steeply (by 18.5% when comparing the first and last studied periods). Since 2000, the smoking history of patients is also available in the CNCR. Comparing the first and last periods, the proportion of current and former smokers significantly increased among patients with known smoking history. Correspondingly, the share of non-smokers significantly decreased.

Time trends of incidence and mortality

The joinpoint regression analysis revealed an average annual increase in the age-standardized incidence of MTB in the period of 1977–1996 by 4.1% ($P < 0.001$). In the following period (1996–2004), the growth slowed down (APC increased by 1.6%; $P = 0.003$). After 2004, the trend was reversed and a statistically significant decrease by 1.9% was observed ($P < 0.001$) (Fig. 1). The trends of incidence did not differ significantly between genders, and the increase until 2004 was followed by an annual decline by about 2% for both men and women. A slight difference was observed only for the initial period of 1977–2004 (AAPC increased by 2.9% in men, $P < 0.001$, and by 4.6% in women, $P < 0.001$). The analysis of age associations showed that the observed decrease in incidence was less pronounced in the older age groups (Fig. 1). In addition, the statistically significant decrease in incidence was observed significantly later in the ≥ 75 age category than in the younger age categories for both men and women. Major differences were shown in the incidence trends for individual stages of the disease at diagnosis. There was a significant increase in the diagnoses of the localized stage until 2004; this was followed by stabilization and since 2010, a statistically significant annual decrease by 4.1% has been observed ($P < 0.001$). The incidence of the regional stage reached a plateau after the initial growth. The incidence of the distant stage grew until 2009, being followed by a trend of decrease, which was, however, not statistically significant ($P = 0.052$).

In the period of the statistically significant decline in the incidence of MTB, a significant increase in the number of cases diagnosed with INSB can be observed (Fig. 1). The joinpoint model reveals a significant trend change in 2002 (95% CI: 1999–2005), after which the number of cases steeply increases. The trend was not significantly different between genders (in 2008–2017, AAPC increased by 16.6% in men, $P < 0.001$, and by 16.2% in women, $P < 0.001$). From the perspective of the age groups, a significant increase can also be observed after 2002, with greater growth occurring in the older age categories.

Until 1998, the age-standardized mortality of MTB grew by 1.9% annually ($P < 0.001$); after that year, the trend was reversed and a significant decrease in mortality by 1.4% annually ($P < 0.001$) was observed. The decrease was slightly more pronounced in men (AAPC in the 2008–2017 period decreased by 1.9% in men, $P < 0.001$, and by 1.2% in women, $P < 0.001$). Comparing the age categories, the decline in age-standardized mortality is (similar to incidence) greater in the younger age categories (Fig. 1). Similarly, the trends of mortality according to clinical staging are in accordance with the trends of incidence; the only exception is the localized stage where (unlike for incidence) no statistically significant decrease in mortality can be observed in the recent period.

Subsequent primary neoplasms of the bladder

Over the last years, an increase in the number of patients with subsequent primary neoplasms has been observed. In the most recent analyzed period (2013–2017), almost one in four (24.2%) MTB and almost one in three (30.8%) INSB were identified as SPN.

The joinpoint regression analysis revealed significant differences in the trends of incidence and mortality for neoplasms diagnosed as FPN/SPN (Fig. 1). While the age standardized incidence of the first primary MTB declines by 2.8% annually ($P < 0.001$) since 2005, the increase in the incidence of SPN remained statistically significant ($P = 0.006$), although it is obvious that the rate of the increase was slowing. A similar development was observed in the case of age-standardized mortality of patients with MTB. While the mortality due to FPN has been decreasing ever since 1999, only a slight stabilization after 2006 was observed in case of SPN. The incidence of INSB as the first, as well as subsequent, primary neoplasms climbs steeply since 2004; this trend was, however, much stronger in the case of SPN.

Survival

The five-year relative survival of patients with MTB in the most recent period of 2013–2017 was 62.3% (95% CI 61.1–63.5%). Considering the MTB together with INSB, survival in the same period was 69.1% (95% CI 68.0–70.2%). Fig. 2 shows the development of the survival of patients with BN for six time periods since 1990. The graph indicates that in the first three periods (until 2002), a marked improvement in survival of

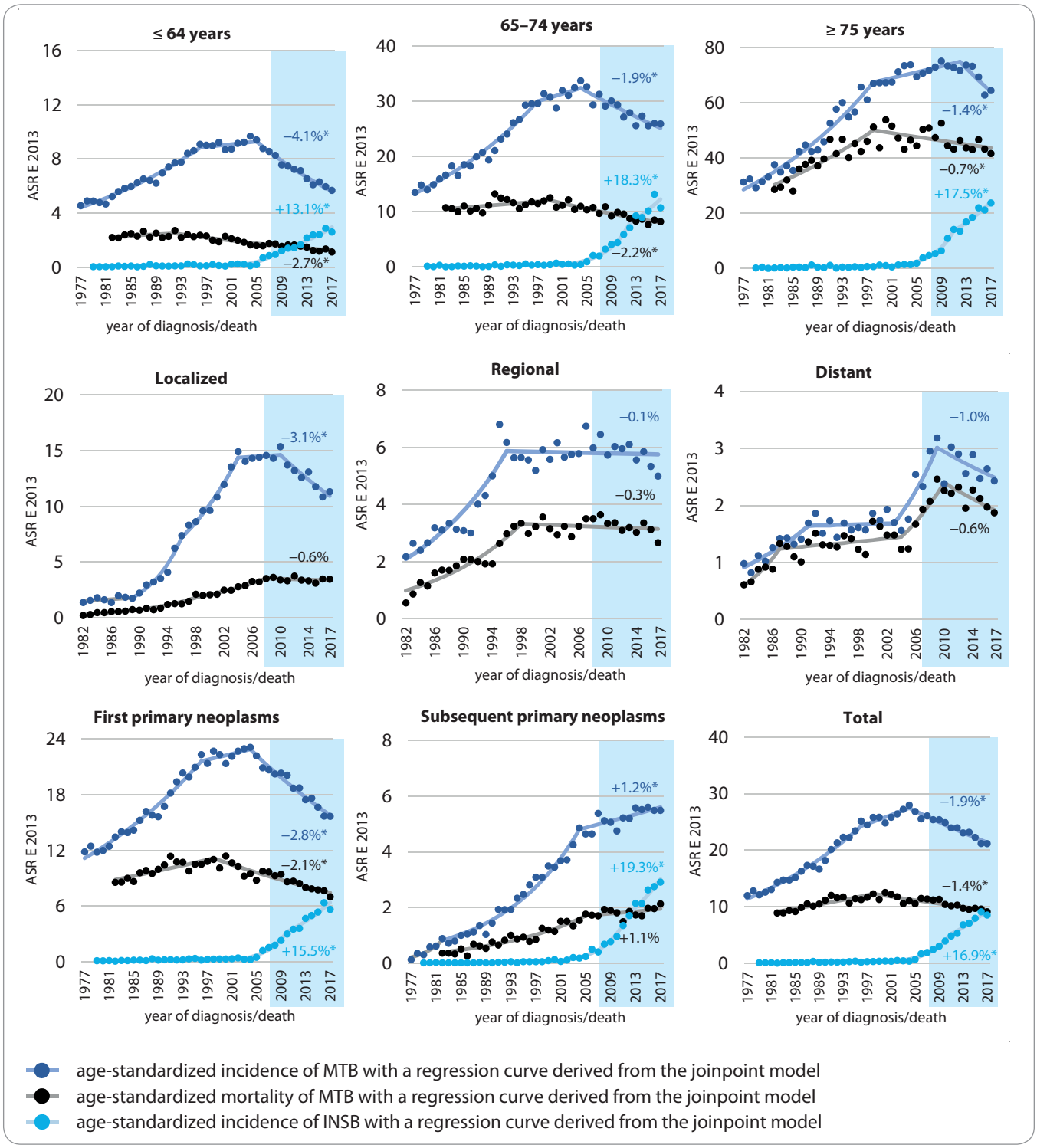


Fig. 1. Trends of the incidence and mortality of bladder neoplasms according to the age at diagnosis, clinical staging and order of tumor occurrence.

% – average annual percentage change in 2008–2017 derived using joinpoint regression, * – statistically significant average annual percentage change (5% level of significance), ASR E 2013 – age-standardized rate (European standard population), MTB – malignant tumor of the bladder, INSB – *in situ* bladder cancer

MTB was observed, which was followed by stagnation in the next period (2003–2007) and decreased relative survival in the last two periods (2008–2017). Where INSB is concerned, the survival keeps steadily growing with the exception of the last period showing stagnation. Combining MTB and INSB into a single cohort, we can observe a steady increase

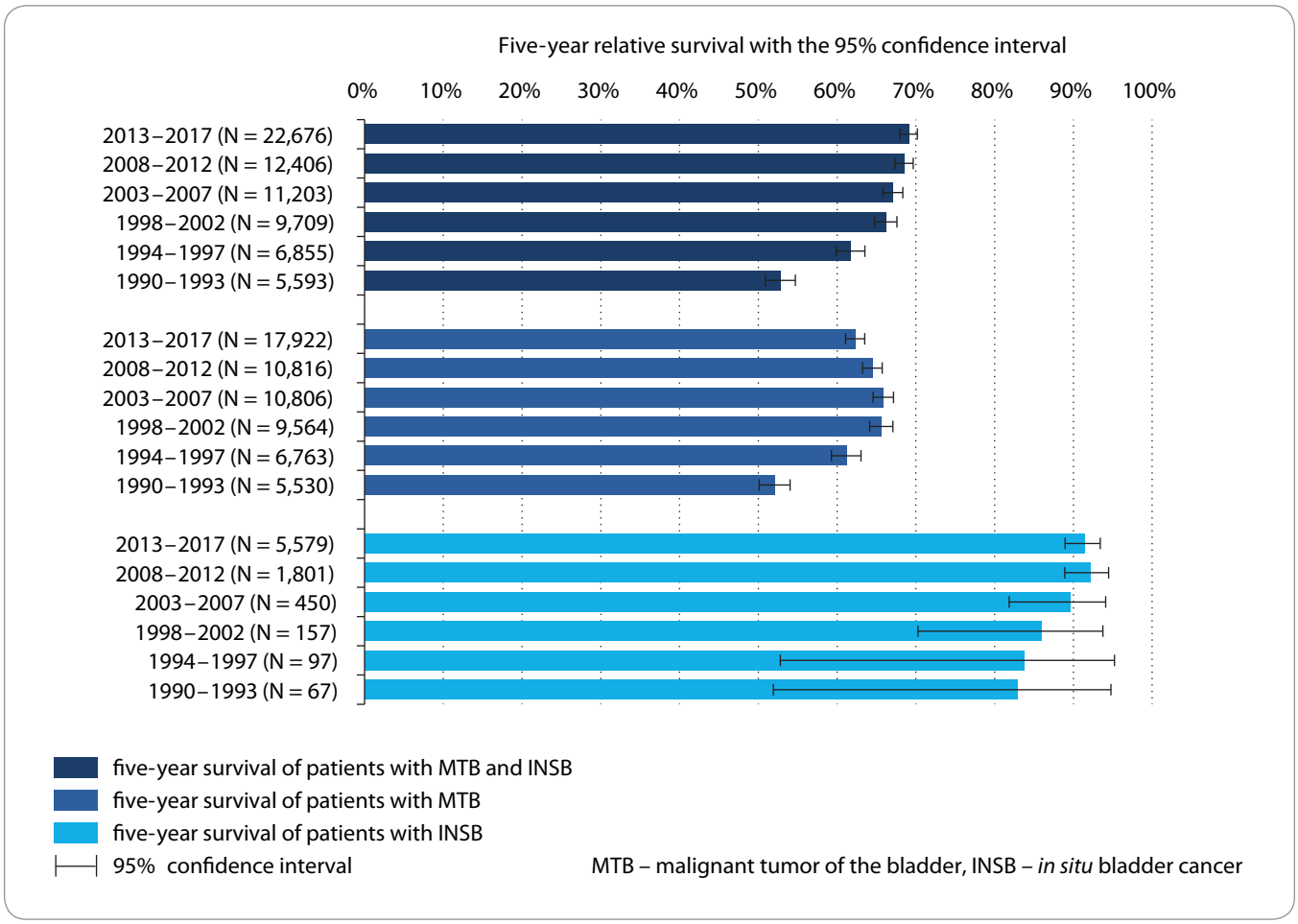


Fig. 2. The temporal development of the five-year relative survival in patients with bladder neoplasms.

in the proportion of surviving patients over the entire period. The same trends were observed for both genders. In the recent period of 2013–2017, the five-year survival was almost identical for both men and women; the survival rate was 62.5% (95% CI 61.0–63.9%) in men with MTB, and 62.2% (95% CI 59.9–64.3%) in women. When including INSB into the analysis, survival increased to 69.2% (95% CI 67.9– 70.6%) for men and to 69.0% (95% CI 67.0–71.0%) for women.

In the univariate Cox models, all analyzed variables were shown to be statistically significant predictors of the five-year survival of patients with MTB in 2003–2017 (Tab. 3). The predictors of lower survival were: male gender, later year of diagnosis, higher age at diagnosis, more advanced clinical stage, subsequent primary tumor, and non-smoking status. Regarding smoking history, the hazard ratio of mortality was significantly lower in current smokers compared to non-smokers (HR 0.95; 95% CI: 0.90–0.99). On the other hand, the median age of diagnosis in smokers (65 years) was significantly lower than in non-smokers (73 years). In contrast, after adjustment for age, the risk was approximately 40% higher in current smokers than in non-smokers (HR 1.36; 95% CI 1.30–1.43).

In the final multivariate Cox model, statistically significant predictors of five-year survival comprised the age at diagnosis, order of the neoplasm (first/subsequent), clinical stage at diagnosis, and smoking history (Tab. 3). Neither the gender nor the date of diagnosis led to significant improvement of the model and were removed from it. After taking the influence of other variables into account, therefore, the multivariate model showed that a later year of diagnosis was not associated with worse survival.

Discussion

A significant decrease in the incidence of MTB after 2004 was observed. Recent studies reported a similar trend in many other countries [2,4,11,13,15,34]. This development is caused predominantly by improved detection of BN already at the stage of INSB and by changes in the classification of BN. In the past, invasive and non-invasive BN were recorded as a single diagnostic group. By the end of the 1990s, new European and international guidelines were issued, recommending to single out non-invasive carcinomas and their new classification as INSB or carcinomas of uncertain behavior [11]. This resulted in a drop in the number of diagnosed MTB. This is in accordance with the results of INSB incidence in our study, revealing that the incidence of INSB climbs steeply simultaneously with the drop in the MT incidence. The data of the Surveillance Epidemiology and End

Tab. 3. Hazard ratios for five-year survival derived from the Cox regression models for – malignant tumors of the bladder in 2003–2017 (N = 18,708).

	Univariate		Multivariate[a]	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Gender				
men (N = 13,860)	1.00		NS	
women (N = 4,848)	0.94 (0.90–0.99)	0.020		
Age at diagnosis				
≤ 64 (N = 6,198)	1.00		1.00	
65–74 (N = 6,658)	1.61 (1.51–1.70)	< 0.001	1.61 (1.52–1.71)	< 0.001
≥ 75 (N = 5,852)	2.85 (2.70–3.01)	< 0.001	2.98 (2.81–3.17)	< 0.001
Year at diagnosis				
2003–2007 (N = 5,708)	1.00		NS	
2008–2012 (N = 6,551)	1.13 (1.07–1.19)	< 0.001		
2013–2017 (N = 6,449)	1.28 (1.21–1.35)	< 0.001		
Clinical stage				
localized (N = 11,502)	1.00		1.00	
regional (N = 5,000)	3.11 (2.96–3.27)	< 0.001	3.01 (2.86–3.16)	< 0.001
distant (N = 2,206)	8.72 (8.23–9.24)	< 0.001	9.23 (8.71–9.79)	< 0.001
First/subsequent primary neoplasm				
first primary neoplasm (N = 14,974)	1.00		1.00	
subsequent primary neoplasm (N = 3,734)	1.45 (1.38–1.53)	< 0.001	1.28 (1.21–1.35)	< 0.001
Smoking history				
non-smokers (N = 8,260)	1.00		1.00	
former smokers (N = 4,205)	1.13 (1.07–1.20)	< 0.001	1.09 (1.03–1.15)	0.002
current smokers (N = 6,243)	0.95 (0.90–0.99)	0.035	1.17 (1.11–1.23)	< 0.001

[a] final multivariate Cox proportional hazards model; selection of the final variables performed using the backward elimination method

CI – confidence interval, HR – hazard ratio, NS – not significant

Results (SEER) in the USA consider both MTB and INSB as one diagnostic class to facilitate statistical evaluation (particularly to prevent changes in the interpretation of time trends due to classification changes) [17,35]. This approach leads to a relatively high reported incidence of MTB with a stable trend [35]. Over the last years, however, even SEER data indicate a slight decrease (AAPC dropped by 1.0% in 2008–2017; P < 0.05).

The mortality associated with MTB significantly decreased in the Czech Republic after 1998. As non-invasive neoplasms are usually associated with good prognosis, it is unlikely that the above-mentioned changes in classification would have influenced the trends in mortality. Antoni et al [11] proposed that mortality is a more useful indicator for measuring and comparing the temporal or geographical changes in the general progress and treatment improvement of BN at the population level than incidence. In most countries, a statistically significant decrease in mortality was observed regardless of whether only MTB or combined MTB and INSB were considered in the studies [2,4,11,12,34–36].

The declining incidence and mortality of MTB are also associated with reduced exposure to risk factors, especially smoking and occupational exposure to carcinogens [4,37–41]. Approx. 50% of cases are reported to be associated with smoking of tobacco products; the decreasing prevalence of smoking could have, therefore, played an important role [42–44]. In the Czech Republic, a drop in the smoking prevalence from 30.7% to 25.2% was recorded between 2004 and 2017 (AAPC decreased by 0.8%; P = 0.112). Similarly, a decrease in smoking prevalence has been observed in other countries reporting a decrease in the incidence and mortality of MTB [45–47].

The decrease in the incidence and mortality of MTB was weaker in older

age groups. Contrarily, a higher increase in the incidence of INSB was observed in the older age categories. These results are also consistent with previously published studies [15,34]. As far as staging is concerned, the greatest decrease in incidence and mortality was observed for localized and distant stages. These changes reflect the progress in diagnostic and therapeutic methods and are also associated with an increased capture of neoplasms in the INSB stages, which prevents their development into later (invasive) stages. Similar results were also published in other studies [13,14].

Studies evaluating the global trends of incidence and mortality in association with gender indicate that the trends are in many countries stable or decreasing in men while growing in women [2,11,13]. This fact was not confirmed in our study. The decreasing trend in the recent period was revealed both for men and women, which can be related to the similar decrease in the prevalence of smoking for both genders.

Neoplasms diagnosed as SPN are a serious present-day clinical problem. In patients who had gone through an oncological disease in the past, the risk of developing a new primary neoplasm is significantly higher than in the general population. This is caused by multiple factors, including genetic predispositions, cancer treatment of the previous neoplasm (in particular, chemotherapy and radiotherapy), lifestyle, environmental exposure, etc. [48]. In SPN, it is also necessary to mention different definitions and classification rules across registries. A study evaluating the impact of the use of various definitions identified significant differences in the numbers of neoplasms considered as FPN or SPN following the use of different definitions [49]. Two definitions that are currently most widely used are those set by SEER and IACR, with the latter having been used in our study [20,50]. The use of different rules can (similar to the inclusion or exclusion of INSB), therefore, to a great degree influence the overall statistics and trends of BN as our results indicate significant differences in the trends for FPN and SPN.

The five-year relative survival of MTB was 62.3% in the recent period of 2013–2017, which is slightly higher than reported in studies on other populations [15,34,51,52]. When including both INSB and MTB into the analysis, the survival grew to 69.1%, which is, on the contrary, a slightly lower value than reported elsewhere [13,15,35]. The study EUROCARE–5, which provides an international comparison of survival in all European countries, reported the mean survival of patients with BN (both invasive and non-invasive) in Europe to be 68.6% and the value for the Czech Republic was slightly better than the average, namely 70.8%. All these differences are, nevertheless, small and can be caused by differences in the calculation methods and analyzed periods. Unlike in other oncological diagnoses, significantly better survival rates of BN are reported for men than for women [13,15,34,35,51]. Reasons for this are extensively discussed in the available literature; the most widely accepted opinion is later diagnosis in women, associated with more advanced stages at diagnosis [13,15,53,54]. In our studies, no significant difference in survival between genders was revealed, the survival of men and women in the recent period was practically identical. This can be caused by the fact that in the Czech Republic, we have not found any significant difference in clinical stages at diagnosis between genders.

Several studies have reported a stagnation or decrease in survival rates of MTB in the recent period [15,34,51]. The same trend has been observed in our study; we observed a decreasing tendency since 2003. This, to a great extent, results from the aforementioned increased INSB detection and change in neoplasm classification. The prognosis of INSB is much better than that of MTB and their exclusion from the analysis of MTB necessarily leads to worse survival rates. In our analysis, we have also shown that the apparent unfavorable development of survival in patients with MTB in the recent period was eliminated after taking the other considered variables into account. The results of the analysis show that the decrease in the survival of MTB in the recent period is caused by the increasing age at diagnosis, increasing proportion of smokers among newly diagnosed patients, and, last but not least, by the growing proportion of SPN. When analyzing the combined MTB+INSB patient group, the survival rates keep steadily growing over the entire period. An interesting fact is that the combined survival rate is growing even in the periods 2008–2012 and 2013–2017, despite a slight decrease in survival of both MTB and INSB separately. This is caused by the significantly increasing proportion of INSB among newly diagnosed neoplasms over time. While in 2008–2012, the proportion of INSB among diagnosed BN was 14%, it steeply climbed to 27% in 2013–2017. The trend of survival improvement was reported in other studies analyzing the combined MTB+INSB population as well [13,15]. On the other hand, according to the latest SEER report, a trend of stagnation or even a slight decrease in survival is reported in the last years despite analyzing a combined MTB+INSB population, which can be associated with the aforementioned factors, in particular with the growing proportion of SPN [35].

Conclusions

This study summarizes the long-term time trends of incidence, mortality, and survival of bladder neoplasms in the Czech Republic. The results of the analysis showed a significant effect of *in situ* bladder cancer on the interpretation of the time trends of epidemiological characteristics, in particular incidence and survival. At present, the international comparability of epidemiological characteristics for BN is limited to a great degree due to classification and coding differences used in individual national registries and their unification would be beneficial for the validity of future studies. The presented analysis also revealed significant differences in trends for tumors classified as FPN or SPN. To the best of our knowledge, no study published so far investigated the trends for BN in association with their diagnosis as first or subsequent primary tumors. In view of the fact that SPN have formed more than a quarter of all diagnosed BN

recently and their share can be expected to keep growing in the future, the evaluation of trends from this perspective is highly insightful and this topic calls for further studies.

Acknowledgements

We would like to thank all experts participating in the collection and administration of data for the National Oncological Registry without whom this study would not be possible. This study was supported by the INTENT and iPAAC research programs.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

2. Wong MCS, Fung FDH, Leung C et al. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. Sci Rep 2018; 8(1): 1129. doi: 10.1038/s41598-018-19199-z.

3. Mohammadian M, Safari A, Allah Bakeshei K et al. Recent patterns of bladder cancer incidence and mortality: a global overview. World J Cancer Res 2020; 7: e1464. doi: 10.32113/wcrj_20201_1464.

4. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol 2014; 66(1): 59–73. doi: 10.1016/j.eururo.2013.10.001.

5. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013; 63(2): 234–241. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.

6. Colombel M, Soloway M, Akaza H et al. Epidemiology, staging, grading, and risk stratification of bladder cancer. Eur Urol 2008; 7(10): 618–626.

7. Young C, Rushton L, British Occupational Cancer Burden Study Group. Occupational cancer in Britain. Skin cancer. Br J Cancer 2012; 107 (Suppl 1): S71–S75. doi: 10.1038/bjc.2012.120.

8. Farzaneh F, Mehrparvar AH, Lotfi MH. Occupations and the risk of bladder cancer in yazd province: a case-control study. Int J Occup Environ Med 2017; 8(4): 191–198. doi: 10.15171/ijoem.2017.1085.

9. Ghadimi T, Gheitasi B, Nili S et al. Occupation, smoking, opium, and bladder cancer: a case-control study. South Asian J Cancer 2015; 4(3): 111–114. doi: 10.4103/2278-330X.173174.

10. Sondik E. Measurement of progress against cancer. Extramural Committee to Assess Measures of Progress Against Cancer. J Natl Cancer Inst 1990; 82(10): 825–835.

11. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. Eur Urol 2017; 71(1): 96–108. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.

12. Liu X, Jiang J, Yu C et al. Secular trends in incidence and mortality of bladder cancer in China, 1990–2017: a joinpoint and age-period-cohort analysis. Cancer Epidemiol 2019; 61: 95–103. doi: 10.1016/j.canep.2019.05.011.

13. Andreassen BK, Aagnes B, Gislefoss R et al. Incidence and survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981–2014. BMC Cancer 2016; 16(1): 799. doi: 10.1186/s12885-016-2832-x.

14. Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. Cancer Epidemiol 2013; 37(3): 219–225. doi: 10.1016/j.canep.2013.02.002.

15. Luke C, Tracey E, Stapleton A et al. Exploring contrary trends in bladder cancer incidence, mortality and survival: implications for research and cancer control. Intern Med J 2010; 40(5): 357–363. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01980.x.

16. Crow P, Ritchie AWS. National and international variation in the registration of bladder cancer. BJU Int 2003; 92(6): 563–566. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04421.x.

17. Hankey BF, Edwards BK, Ries LA et al. Problems in cancer surveillance: delineating in situ and invasive bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1991; 83(6): 384–385. doi: 10.1093/jnci/83.6.384.

18. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. Czech National Cancer Registry. [online]. Available from: http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor.

19. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. [online]. Available from: https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases.

20. IACR & ENCR. International rules for multiple primary cancers (ICD-0 third edition). [online]. Available from: http://www.iacr.com.fr/images/doc/MPrules_july2004.pdf.

21. Czech statistical office. Statistical Yearbook of the Czech Republic – 2017. [online]. Available from: https://www.czso.cz/csu/czso/statistical-yearbook-of-the-czech-republic.

22. Eurostat Methodologies and Working Papers. Revision of the European Standard Population: report of Eurostat's task force: 2013 edition. [online]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f.

23. Campbell I. Chi-squared and Fisher-Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. Stat Med 2007; 26(19): 3661–3675. doi: 10.1002/sim.2832.

24. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Stat Med 2000; 19(3): 335–351. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z.

25. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE et al. Applied regression analysis and other multivariable methods. North Scituate, Mass: Duxbury Press 1988.

26. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R et al. Estimating average annual per cent change in trend analysis. Stat Med 2009; 28(29): 3670–3682. doi: 10.1002/sim.3733.

27. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. Natl Cancer Inst Monogr 1961; 6: 101–121.

28. Brenner H, Gefeller O. An alternative approach to monitoring cancer patient survival. Cancer 1996; 78(9): 2004–2010.

29. Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. Eur J Cancer 2004; 40(15): 2307–2316. doi: 10.1016/j.ejca.2004.07.002.

30. R Core Team. The R project for statistical computing. [online]. Available from: https://www.R-project.org/.

31. IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.

32. StataCorp (2017) Stata statistical software: release 15. college station, TX: StataCorp LLC. [online]. Available from: https://www.scirp.org/(S(i43dyn45tee xjx455qlt3d2q))/reference/ReferencesPapers.aspx? ReferenceID=2629339.

33. National Cancer Institute. Surveillance research program. [online]. Available from: https://surveillance.cancer.gov/.

34. Cancer research UK. [online]. Available from: https://www.cancerresearchuk.org/.

35. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975–2017. [online]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/.

36. Malmström P-U, Gårdmark T, Sherif A et al. Incidence, survival and mortality trends of bladder cancer in Sweden 1997–2016. Scand J Urol 2019; 53(4): 193–199. doi: 10.1080/21681805.2019.1632380.

37. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. Lancet 2009; 374(9685): 239–249. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60491-8.

38. Gandini S, Botteri E, Iodice S et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2008; 122(1): 155–164. doi: 10.1002/ijc.23033.

39. Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L et al. Occupational cancer burden in Great Britain. Br J Cancer 2012; 107 (Suppl 1): S3–S7. doi: 10.1038/bjc.2012.112.

40. Steinmaus CM, Ferreccio C, Romo JA et al. Drinking water arsenic in Northern Chile: high cancer risks 40 years after exposure cessation. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22(4): 623–630. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1190.

41. Ferlay J, Randi G, Bosetti C et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. BJU Int 2008; 101(1): 11–19. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07239.x.

42. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF et al. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. Eur Urol 2016; 70(3): 458–466. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.042.

43. Freedman ND. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011; 306(7): 737–745. doi: 10.1001/jama.2011.1142.

44. Agudo A, Bonet C, Travier N et al. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. J Clin Oncol 2012; 30(36): 4550–4557. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0183.

45. Tobacco use in Canada. Current smoking prevalence. [online]. Available from: https://uwaterloo.ca/tobacco-use-canada/adult-tobacco-use/smoking-canada/current-smoking-prevalence.

46. Tobacco in Australia, Facts and Issues. A comprehensive online resource. [online]. Available from: https://www.tobaccoinaustralia.org.au/home.aspx.

47. Cancer Research UK. Tobacco statistics. [online]. Available from: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/risk/tobacco.

48. Vogt A, Schmid S, Heinimann K et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. ESMO Open 2017; 2(2): e000172. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000172.

49. Coyte A, Morrison DS, McLoone P. Second primary cancer risk – the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population-based cancer registry study. BMC Cancer 2014; 14: 272. doi: 10.1186/1471-2407-14-272.

50. Adamo M, Johnson C, Ruhl J et al. SEER program coding and staging manual 2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2012.

51. Bouchardy C, Lorez M, Clough-Gorr K. Trends in bladder cancer survival in Switzerland. Bull Suisse Cancer 2013; 2: 141–146.

52. Ploeg M, Aben KK, Hulsbergen-van de Kaa CA et al. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. J Urol 2010; 183(3): 915–920. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.018.

53. Andreassen BK, Grimsrud TK, Haug ES. Bladder cancer survival: women better off in the long run. Eur J Cancer 2018; 95: 52–58. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.001.

54. Ristau BT, Davies BJ. Disparity in bladder cancer outcomes: what's sex got to do with it? Cancer 2014; 120(4): 461–463. doi: 10.1002/cncr.28420.

Primary breast lymphoma – a case report

Primární lymfom prsu – kazuistika

Rajabto W.[1], Angkasa Y. K.[1], Harahap A.S.[2], Ham M. F.[2], Brahma B.[3]

[1] Division of Hematology-Medical Oncology, Department of Internal Medicine Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital/ Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
[2] Department of Anatomical Pathology, Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital/ Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
[3] Department of Surgical Oncology, Dharmais National Cancer Hospital, Jakarta, Indonesia

Summary

Background: Primary breast lymphoma is a rare disease and accounts for 0.4–0.5% of malignant breast neoplasms and 1.7–2.2% of extra-nodal lymphomas, with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) as the most common histologic subtype. ***Case:*** A 47-year-old female with beta thalassemia presented with a lump of the left breast, redness, pain, and swelling of her left breast. Physical examination showed tender, red, swollen left breast. Laboratory findings show mild anemia and normal level of lactate dehydrogenase 329 U/L (normal range: 240–480 U/L). PET scan showed hypermetabolic mass with irregular margins covering the whole left breast quadrants with the size of 11.25 × 5.17 cm with left pectoralis major, left parasternal, and left axillary hypermetabolic nodules. Histopathology and immunohistochemistry staining showed a non-germinal center B-cell-like subtype of DLBCL CD20+. We administered the R-CHOP regimen (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednison) every 3 weeks for 6 cycles. The response was complete remission. The patient tolerated the chemotherapy well and achieved long term complete remission. ***Conclusion:*** Primary breast lymphoma is a rare disease with the most common subtype is diffuse large B-cell lymphoma. Systemic chemotherapy R-CHOP is the treatment option for primary breast diffuse large B-cell lymphoma.

Key words

primary breast lymphoma – diffuse large B-cell lymphoma – R-CHOP chemotherapy

Souhrn

Východiska: Primární lymfom prsu je vzácné onemocnění a tvoří 0,4–0,5 % maligních novotvarů prsu a 1,7–2,2 % of extranodálních lymfomů, přičemž nejčastějším histologickým podtypem je difuzní velkobuněčný B lymfom (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL). ***Případ:*** Žena ve věku 47 let s beta talasémií přišla s tím, že má v levém prsu bulku a prs je začervenalý, bolestivý a oteklý. Při fyzikálním vyšetření bylo potvrzeno, že levý přes je citlivý, zařervenalý a oteklý. Laboratorní vyšetření ukázala mírnou anemii a normální hodnotu laktát dehydrogenázy, a sice 329 U/l (normální rozmezí: 240–480 U/l). Na snímku PET byla patrná hypermetabolická masa s nepravidelnými okraji o rozměrech 11,25 × 5,17 cm s hypermetabolickými noduly v levém pectoralis major, levé parasternální čáře a levé axile. Histopatologické a imunohistochemické barvení prokázalo CD20+ podtyp DLBCL nepodobný B buňkám germinálního centra. Podávali jsme chemoterapii v režimu R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison) v 6 cyklech každé 3 týdny. Opdpovědí byla kompletní remise. Pacientka snášela chemoterapii dobře a bylo dosaženo dlouhodobé kompletní remise. ***Závěr:*** Primární lymfom prsu je vzácné onemocnění, přičemž nejčastějším podtypem je difuzní velkobuněčný B lymfom. Lékem volby u pacientů s primárním difuzním velkobuněčným B lymfomem je chemoterapie v režimu R-CHOP.

Klíčová slova

primární lymfom prsu – difuzní velkobuněčný B lymfom – chemoterapie R-CHOP

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.

Yohana Kusuma Angkasa, MD
Division of Hematology-Medical Oncology
Department of Internal Medicine
Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital/ Faculty of Medicine Universitas Indonesia
Jl. Pangeran Diponegoro no 71,
Kenari, Senen, RW 5
Kota Jakarta Pusat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 10430
Indonesia
e-mail: yohanaksma@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 27. 3. 2021
Accepted/Přijato: 30. 5. 2021

doi: 10.48095/ccko2021477

Introduction

It is estimated that approximately a third of patients with diffuse large B--cell lymphoma (DLBCL) present with an extra-nodal disease, with gastrointestinal tract, head and neck, and skin or soft tissue as the most common sites of involvement [1]. Primary breast lymphoma (PBL) is a rare disease and accounts for around less than 1–2% of non-Hodgkin lymphomas, with DLBCL as the most common histologic subtype [2,3]. The terminology PBL is used when the breast is the main site or, in most cases, the only site of lymphoma [4]. PBL is mainly found in female patients, with age distribution ranging widely from 17 to 95 years, and is commonly found in only one breast, especially in the upper quadrant of the right breast. The optimal treatment of primary breast DLBCL has not been defined well. Most patients received combination therapy, including surgery, systemic chemotherapy, or radiotherapy [5]. Here, we presented a case report of a patient with primary breast lymphoma who achieved a favorable response to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednison (R-CHOP) chemotherapy.

Case

A 47-year-old female with beta thalassemia and good ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status presented with a lump of the left breast which emerged one month before admission. She also complained of redness, pain, and swelling of her left breast. There was no fever, night sweat, or weight loss. Physical examination showed a tender, red, swollen left breast. Laboratory findings show mild anemia and a normal level of LDH, 329 U/L (normal range: 240–480 U/L).

Ultrasonography of the left breast showed thickening of the cutaneous and subcutaneous layers of the left breast. There was a solid hypoechoic lesion covering the whole quadrants of the left breast. Intralesional necrotic components were present. Color doppler imaging showed prominent intra-lesion vascularisation. Multiple axillary lymph nodes were also present. A PET scan was performed; it confirmed the abovementioned results and showed a hypermetabolic mass (standardized uptake value 43.2) with irregular margins covering the whole left breast quadrants with the size of 11.25 × 5.17 cm (Fig. 1). There were also left pectoralis major, left parasternal, and left axillary hypermetabolic nodules.

A core biopsy was performed, and histology showed diffuse proliferation of large tumor cells with centroblastic-like cells, with the conclusion of non-Hodgkin lymphoma. Immunohistochemical (IHC) staining results were positive for CD20, BCL6, MUM and BLC2, and negative for CD3, CD10, TdT, and C-myc. Ki67 proliferation index was positive in approximately 90% of the cells (Fig. 2). The IHC conclusion was a non-germinal center B-cell-like (non-GCB) subtype of DLBCL.

Based on history, radiology, histopathology, and immunohistochemistry, we established the diagnosis of primary breast diffuse large B-cell lymphoma, stage 2AE, age-adjusted IPI = 0. We administered the R-CHOP regimen every 3 weeks for 6 cycles. The response was complete remission (Fig. 3). The patient tolerated the chemotherapy well, although she developed neutropenia, nausea and vomiting, alopecia, and peripheral neuropathy during chemotherapy, which were all classified to grade 2 adverse events severity. The patient was still in complete remission after 6 years.

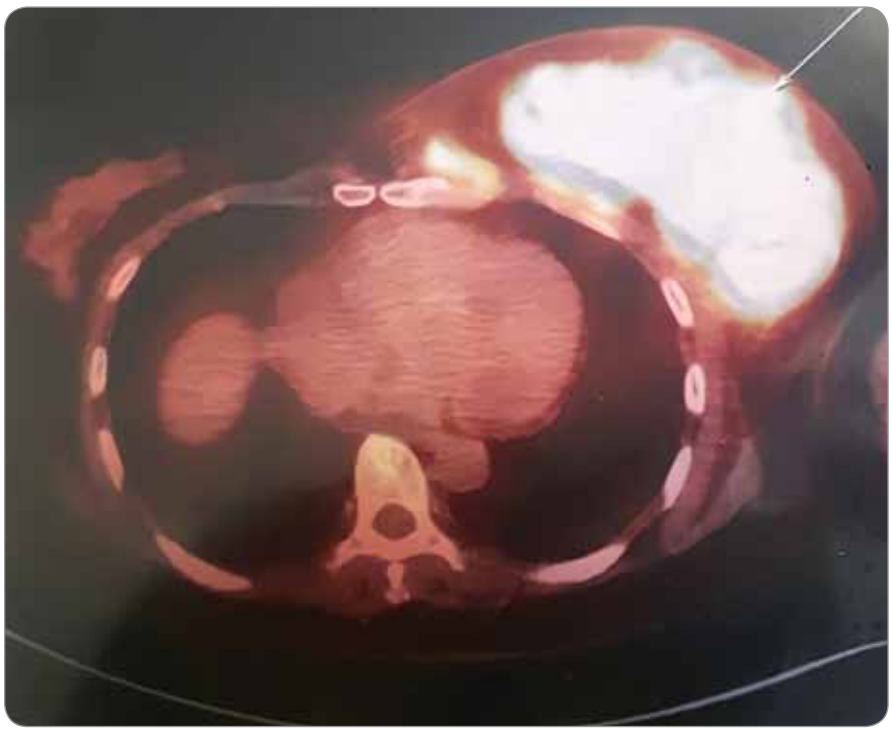


Fig. 1. PET scan of the left breast.

Discussion

Primary breast lymphoma accounts for 0.4–0.5% of malignant breast neoplasms and 1.7–2.2% of extra-nodal lymphomas. The most common PBL is diffuse large B-cell lymphoma which makes up to 60–85%. Wiseman first described the case in 1972 and defined PBL as the infiltration of breast tissue by lymphoma with or without regional lymph node [6,7]. Since breast lymphoma symptoms are nonspecific, the diagnosis of PBL is mainly based on histopathological biopsy and immunohistochemical staining [5]. We performed a core biopsy of left patient's breast, and the histopathological and immunohistochemical results were consistent with breast lymphoma due to non-GCB subtype of DLBCL.

There are only a few reports about beta thalassemia with malignancies in the literature. Theoretically, the correlation of beta thalassemia with Non-Hodgkin's lymphoma was because of the abnormal immune system after chronic

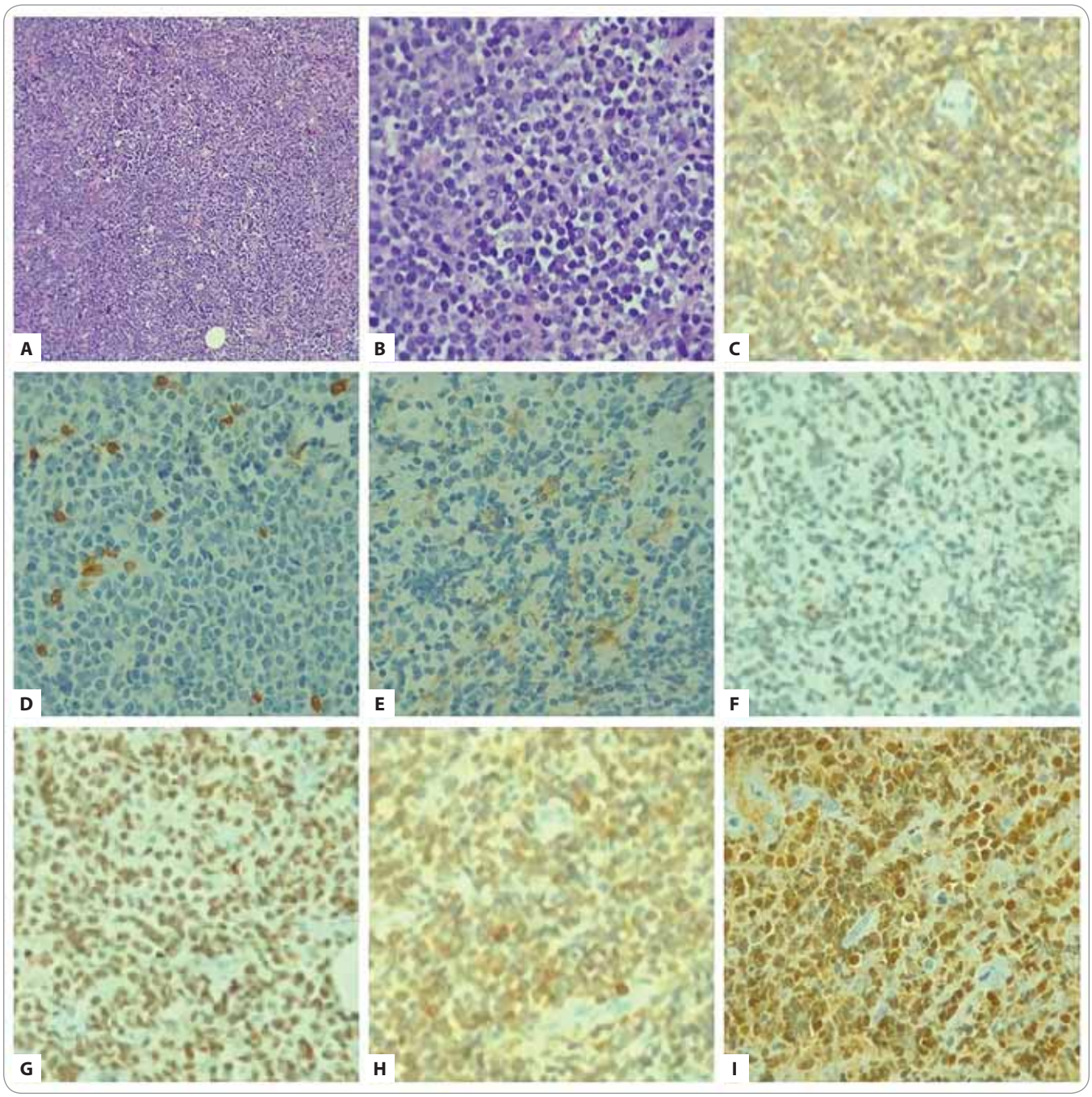


Fig. 2. Histopathology and immunohistochemistry results. A) Diffuse proliferation of lymphoid cells (hematoxylin-eosin (HE) 100×); B) large-sized tumor cells with centroblastic-like features (HE 400×); C) CD20+ (400×); D) CD3– (400×); E) CD10– (400×); F) BCL6+ (400×); G) MUM1+ (400×); H) BCL2+ (400×); I) High Ki67 proliferation index (400×).

antigenic stimulations, including recurrent blood transfusions, accompanied by the development of serum IgE level, anti-IgG, anti-IgA, and antileukocyte antibodies. Iron-induced oxidative injury in iron overload or deferoxamine carcinogenic effects also contributes to malignancies development in thalassemia patients [8–11]. However, this patient never received blood transfusion. Infection of Epstein-Barr virus (EBV) also contributes to the development of lymphoma in beta thalassemia patients [8,9,12]. We did not take EBV titer in this case.

There is no standard guideline for the treatment of PBL. Treatment strategies for PBL vary broadly, from surgical intervention, systemic chemotherapy, radiotherapy, or a combination of systemic chemotherapy and radiotherapy [4,7,13]. Several studies recommend that surgery is offered for diagnostic purposes only. Minimally invasive surgery is a preferable option because extensive surgery may carry a high risk of morbidity [4,13]. We used a surgical modality to perform core biopsy on the patient. Mastectomy was

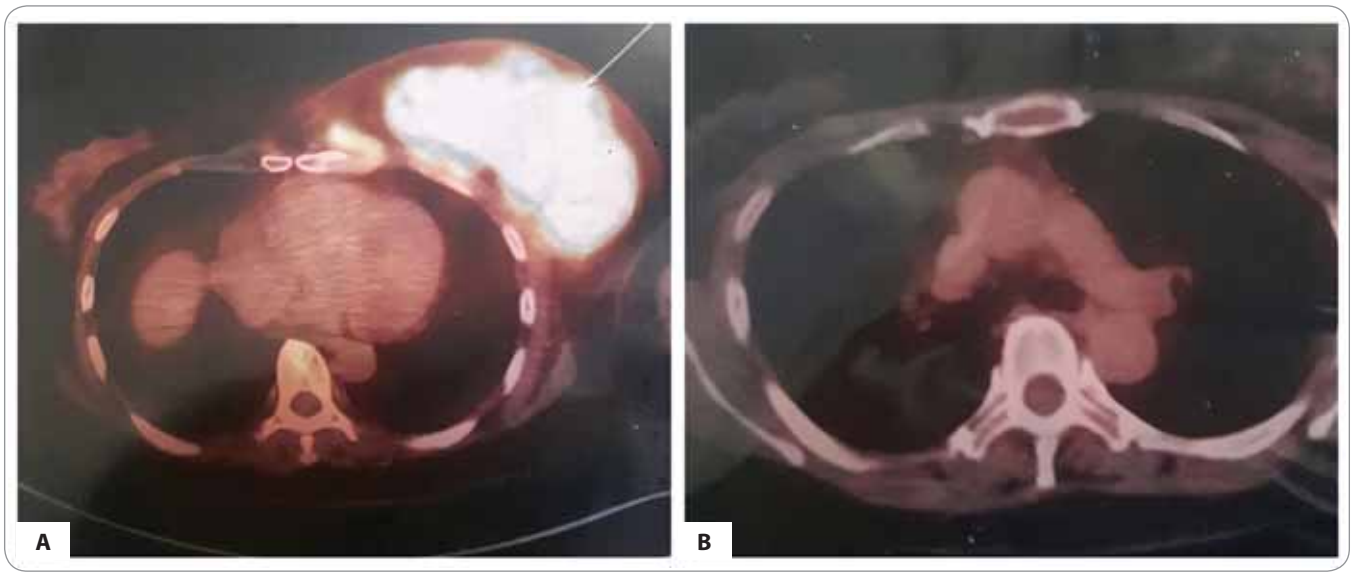


Fig. 3. PET/CT Scan. A) before therapy; B) after therapy.

not performed. Systemic treatment with chemotherapy remains the basis of management of PBL, with the schemes generally using R-CHOP. In a cohort from the Spanish Lymphoma Oncology Group, the 5-year overal survival was 76%, and the 5-year progression-free survival was 73%, with no statistically significant differences observed in the analysis by subgroups of treatment and histology [7]. This patient responded well to R-CHOP systemic chemotherapy and reached complete remission after 6 cycles. There was no disease, and she still survives after 6 years from the last dose of R-CHOP chemotherapy.

Conclusion

Primary breast lymphoma is a rare disease and the most common subtype is diffuse large B-cell lymphoma. Systemic chemotherapy R-CHOP is a treatment option for primary breast diffuse large B-cell lymphoma.

References

1. Castillo JJ, Winer ES, Olszwesky AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results of database. Am J Hematol 2014; 89(3): 310–314. doi: 10.1002/ajh.23638.

2. Vannata B, Zucca E. Primary extra-nodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. Chin Clin Oncol 2015; 4(1): 1–17. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.12.01.

3. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol 2016; 27 (Suppl 5): v91–v102. doi: 10.1093/annonc/mdw175.

4. Aviv A, Tadmor T, Polliack A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: looking at the pathogenesis, clinical issues, and therapeutic options. Ann Oncol 2013; 24(9): 2236–2244. doi: 10.1093/annonc/mdt192.

5. Yang H, Lang RG, Fu L. Primary breast lymphoma (PBL): a literature review. Clin Oncol Cancer Res 2011; 8(3): 128–132. doi: 10.1007/s11805-011-0570-z.

6. AL Battah AH, Al Kuwari EA, Hascsi Z et al. Diffuse large B-cell lymphoma: a case series. Clin Med Insights Blood Disord 2017; 10: 1179545X17725034. doi: 10.1177/1179545X17725034.

7. Perez FF, Lavernia J, Aguiar-Bujanda D et al. Primary breast lymphoma: analysis of 55 cases of the spanish lymphoma oncology group. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17(3): 186–191. doi: 10.1016/j.clml.2016.09.004.

8. Jabr FI, Aoun E, Yassine H et al. Beta-thalassemia intermedia and Hodgkin lymphoma. Am J Hematol 2006; 81(2): 151. doi: 10.1002/ajh.20478.

9. Thapa R, Pal PK, Mukhopadhyay M. Beta thalassemia major and Hodgkin lymphoma. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31(6): 462–463. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181a33104.

10. Picardo E, Mitidieri M, Minniti E et al. The first case of breast cancer in thalassemic patient: case report and review of literature. Gynecol Endocrinol 2015; 31(5): 345–348. doi: 10.3109/09513590.2014.998646.

11. Benetatos L, Alymara V, Vassou A et al. Malignancies in β-thalassemia patients: a single-center experience and a concise review of the literature. Int J Lab Hematol 2008; 30(2): 167–172. doi: 10.1111/j.1751-553X.2007.00929.x.

12. Chehal A, Loutfi R, Taher A. Beta-thalassemia intermedia and non-Hodgkin's lymphoma. Hemoglobin 2002; 26(3): 219–225. doi: 10.1081/hem-120015025.

13. Jabbour G, El-Mabrok G, Al-Thani A et al. Primary breast lymphoma in a woman: a case report and review of the literature. Am J Case Rep 2016; 17: 97–103. doi: 10.12659/ajcr.896264.

Doporučení pro preventivní a léčebnou péči o kůži pacientů podstupujících radioterapii

Recommendation for preventive and therapeutic skin care of patients undergoing radiotherapy

Cvek J.[1], Vokurka S.[2], Hajnová Fukasová E.[1], Krupová L.[3], Šimonová P.[1], Žemličková M.[4], Jedličková H.[5], Jirsová K.[6], Šlampa P.[7], Doležel M.[8], Hynková L.[9]

[1] Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava
[2] Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK v Plzni a FN Plzeň
[3] Kožní oddělení, FN Ostrava
[4] Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze
[5] I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně
[6] Integrované onkologické centrum Nemocnice Na Pleši, Nová Ves pod Pleší
[7] Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno
[8] Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
[9] Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Radiační dermatitida je velmi častou reakcí při radioterapii, postihuje s různou intenzitou přibližně 95 % pacientů. Je klíčové minimalizovat její vedlejší účinky. Pracovní skupina, která připravila tento dokument, zahrnuje lékaře, sestry, zástupce Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP, Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti ČLS JEP, České společnosti pro léčbu rány, Onkologické sekce České asociace sester a také dermatology. Článek byl schválen výbory těchto společností. ***Cíl:*** Doporučení pro preventivní a léčebnou péči o kůži pacientů podstupujících radioterapii v ČR.

Klíčová slova

radiodermatitida – směrnice – péče o kůži – prevence

Summary

Background: Radiation dermatitis is a very common reaction to radiotherapy, affecting approx. 95% of patients with varying intensity. It is crucial to minimize its side effects. The working group that prepared this document includes physicians, nurses, representatives of the Society for Radiation Oncology, Biology and Physics of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, the Supportive Treatment and Care Section of the Czech Society for Oncology of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, the Czech Wound Management Association, the Oncological Section of Czech Association of Nurses, and dermatologists. The document has been approved by the committees of these associations. ***Purpose:*** Recommendation for preventive and therapeutic skin care of patients undergoing radiotherapy in the Czech Republic.

Key words

radiodermatitis – guideline – skin care – prevention

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

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

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

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

Mgr. Lenka Krupová, Ph.D.
Kožní oddělení, FN Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: lenka.krupova@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 8. 2021
Přijato/Accepted: 1. 9. 2021

doi: 10.48095/ccko2021481

Úvod

Radiační dermatitida (RD, radiodermatitida) je velmi častou reakcí při radioterapii, postihuje s různou intenzitou přibližně 95 % pacientů. Projevy jsou závislé na dávce, lokalitě a ozařovaném objemu a obvykle se projeví třetí týden od zahájení léčby [1], nicméně výskyt může být individuálně odlišný a projevy se mohou objevit mnohem dříve. Při závažném průběhu může mít významný dopad na kvalitu života. Vhodné použití klinicky prověřených produktů a využití ošetřovatelských doporučení umožňují zajistit ochranu pokožky pacienta a dosahovat velmi dobrých výsledků při léčbě kožních reakcí.

S ohledem na velký nárůst počtu dlouhodobě přeživších onkologických pacientů léčených radioterapií je klíčové minimalizovat její vedlejší účinky [2].

Doporučení péče o kůži během radioterapie bylo připraveno ze závěrů studií i vlastních klinických zkušeností. Tento dokument je zamýšlen jako pomoc a metodická podpora pro běžnou praxi. Uvedené postupy a intervence lze považovat za základní a plně realizovatelné, a tedy standardní napříč pracovišti v ČR. Cílem tohoto dokumentu není a ani nemůže být vymezení přesného rozsahu poskytované péče u individuálního pacienta se specifickými problémy a potřebami.

Definice, rizikové faktory a charakteristiky

Mezi nejčastější příznaky radiační dermatitidy patří svědění a pálení kůže, bolest, deskvamace, otoky, sekundární infekce a fyzický i psychický diskomfort. Všechny tyto příznaky lze adekvátně léčit, ale i přesto je jejich vliv na kvalitu života značný.

Závažnost radiační dermatitidy se posuzuje podle standardizovaných nástrojů, jako je škála CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [3], nebo podle stupnice RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [4].

Až u 95 % pacientů se při léčbě zářením rozvine mírná kožní reakce stupně I, ale přibližně u 20 % pacientů přejde do závažnější formy. Konkomitantní systémová léčba (režimy s platinovými deriváty, cetuximabem, 5-fluorouracilem, příp. paklitaxelem) riziko a/nebo závažnost kožní toxicity dále zvyšuje, u některých preparátů (zejména inhibitory BRAF, MEK a TK) je ke zvážení přerušení aplikace cílené biologické léčby před zahájením radioterapie (zejména při využití vyšších dávek).

Před zahájením radioterapie by měla proběhnout identifikace míry rizika rozvoje dermatitidy na základě vnějších a vnitřních faktorů (tab. 1).

Megavoltážní vysokoenergetické lineární urychlovače umožňují aplikaci maximální dávky záření pod povrch kůže, proto při použití těchto typů záření může být pokožka lépe chráněna. Při využití bolusu, elektronového svazku nebo ortovoltážních přístrojů lze naopak očekávat dávkové zatížení kůže větší. Protonová terapie má zpravidla vyšší dávku na kůži než megavoltážní fotonová terapie prováděná technikou objemově modulované radioterapie kyvem (volumetric modulated arc therapy – VMAT). Frakcionační režim ozařovací série zásadním způsobem ovlivňuje pravděpodobnost rozvoje kožní toxicity, klíčová je celková a denní dávka. Při akcelerovaných režimech je rozvoj dermatitidy rychlejší a může být spojen i s vyšší závažností. Čím větší je povrch kůže zatížené ionizujícím zářením, tím větší je možnost vážného poškození kůže. V oblastech s nepravidelným povrchem (záhyby, klouby, kontaktní body dvou povrchů) je často obtížné dosáhnout homogenní distribuce dávky, vyskytují se tzv. hotspoty. Je potřeba pečlivě zvážit přínos/riziko léků s radiosenzibilizačním účinkem, a protože je ozařovaná kůže značně citlivá na fyzikální a chemické dráždění, je vhodné se těmto noxám vyhnout.

Jedinci s fototypem pokožky I a II dle Fitzpatricka jsou náchylnější k radiačnímu poškození. Mají světlou pleť, světlé vlasy a modré nebo zelené oči. Fitzpatrickova stupnice zahrnuje šest typů kůže a určuje kožní reakci na UV záření. Škála se neustále vyvíjí tak, aby předpovídala reakci kůže na trauma a na některé dermatologické postupy s využitím laserů a na postupy v dermatochirurgii. Nega-

Tab. 1. Přehled rizikových faktorů.

Vnější faktory	Vnitřní faktory
celková a denní dávka záření na kůži	věk – dětská pokožka
rozsah a lokalita ozařované oblasti	etnický původ s omezenou pigmentací
použití bolusu pro zvýšení povrchové dávky záření	typ pleti – Fitzpatrickův fototyp I a II
léky s radiosenzibilizačním účinkem (např. konkomitantní chemoterapie, cetuximab atp.)	velikost prsou při ozařování této oblasti
chemické dráždění	kožní záhyby v ozařované oblasti
mechanické dráždění	hormonální stav, dlouhodobá kortikoterapie výživový stav – malnutrice, obezita
UV záření	kouření, alkohol
	komorbidity (např. diabetes mellitus, kardiovaskulární nemoci, obezita, onemocnění pojivové tkáně – lupus, sklerodermie, revmatoidní artritida, imunosuprese)
	předchozí poškození a onemocnění kůže – např. jizva, ekzém, psoriáza, trauma, defekt, zánět atp.
	infekce

tivní vliv kouření souvisí s horším okysličováním poškozené kůže a se zvýšenou hladinou karboxyhemoglobinu. Rychlost i kvalitu hojení ovlivňuje stav výživy i přidružená onemocnění (chronická renální nedostatečnost, cukrovka, obezita, hormonální poruchy) z důvodu narušeného metabolizmu a hromadění toxických látek (močovina, kreatinin, kyselina močová, glukóza) a také narušení distribuce vody v organizmu. Dětská kůže je citlivější než dospělá a poškozená integrita kůže (v důsledku předchozí radioterapie stejné oblasti, onemocnění pojivové tkáně, ekzémů, psoriázy, kolagenóz, pooperačních jizev) před začátkem záření je známým rizikovým faktorem rozvoje závažnější kožní reakce.

Fitzpatrickova škála fototypů [5] je numerická klasifikace barvy pleti. Jedná se o způsob klasifikace odezvy různých typů kůže na ultrafialové (UV) záření:

- **Typ I** (skóre 0–6): bledá pleť, pihy, blond nebo zrzavé vlasy, modré oči. Velmi citlivá na slunce. Vždy se spálí, nikdy se neopálí.
- **Typ II** (skóre 7–13): světlá pleť, blond nebo zrzavé vlasy, modré, zelené nebo hnědé oči. Velmi citlivá na slunce. Obvykle se spálí, opálí se minimálně.
- **Typ III** (skóre 14–20): krémově světlá pleť, jakákoliv barva vlasů a očí, běžný typ. Pleť citlivá na slunce. Někdy se mírně spálí, opaluje se stejnoměrně.
- **Typ IV** (skóre 21–27): mírně hnědá pleť, typický je středomořský olivový tón pokožky. Zřídka se spálí, opaluje se dobře.
- **Typ V** (skóre 28–34): tmavě hnědá pleť, typy pleti obyvatel Středního východu nebo Latinské Ameriky. Velmi zřídka se spálí, opaluje se velmi snadno.
- **Typ VI** (skóre 35+): hluboce pigmentovaná tmavě hnědá až černá pleť. Nikdy se nespálí, opaluje se velmi snadno.

Akutní poradiační změny kožní tkáně vznikají zejména poškozením DNA bazálních keratinocytů. Postupný rozvoj epidermálních změn je pak následkem poruchy rovnováhy mezi tvorbou a zánikem buněk bazální vrstvy epidermis. Obrat kožních buněk je normálně asi 20–45 dní, vrchol kožní reakce tak doznívá 1–2 týdny po ozáření. S osidlováním epidermálních keratinocytů, zklidněním zánětlivé reakce dochází ke zhojení za 2–4 týdny, avšak v případě závažnější kožní reakce může být doba hojení prodloužena. V některých případech může přetrvávat zbytková postinflamatorní pigmentace.

Akutní fáze radiační dermatitidy je charakteristická výskytem kožních změn, které se objeví do 90 dnů od zahájení léčby. Časný erytém může u citlivých jedinců vzniknout výjimečně již 3. den po zahájení radioterapie, nejčastěji pak během 1.–3. týdne. Během 2.–4. týdne léčby se rozvíjí trvalejší erytém, kůže je suchá, tvoří se šupiny (suchá deskvamace) a pacient může pociťovat svědění, pálení a bolestivost kůže. Pokud kumulativní dávka záření dosáhne ≥ 40 Gy, může se objevit vlhká deskvamace. Při neadekvátní péči je následně nutné radioterapii přerušit, což je často spojeno s horšími léčebnými výsledky [6].

Po více než 90 dnech od ukončení radioterapie se mohou vyskytnout chronické kožní reakce, resp. projevy chronické radiodermatitidy – teleangiektázie, ztenčení vrstvy epidermis (atrofie), hyperpigmentace, nebo naopak depigmentace, fibróza, otoky nebo lymfedém. Velmi pozdním následkem radioterapie pak může být keratóza, spinocelulární karcinom, event. jiné kožní malignity [6].

Chronická radiační dermatitida vychází z aberantních nebo dysregulovaných alterací prozánětlivých a profibrotických cytokinů a vaskulárního poškození. Tyto změny mohou zahrnovat hypopigmentace a hyperpigmentace. Může dojít k trvalé ztrátě určitých struktur pokožky, jako jsou mazové žlázy, vlasové folikuly, ochlupení a nehty, stejně jako ke změnám struktury kůže. Lze pozorovat řídnutí a atrofii epidermis a dermis, i když u některých pacientů se může vyvinout indurace a zahuštění dermis. Fibróza podkoží jako projev chronické toxicity je způsobena především zvýšenou tvorbou kolagenních vláken a deplecí tukové tkáně. Rozvoj teleangiektázií je projevem vaskulárního poškození, často v křehké atrofické pokožce, který může být pacientem vnímán jako nepříjemný kosmetický výsledek léčby [7].

Velmi vzácně se pozdně po ozáření může vyskytnout morfea nebo sekundární malignita. Morfea – lokalizovaná sklerodermie s popisovaným výskytem 1/500 ozářených pacientů. Obvykle se vyvíjí měsíce či roky po ozáření, častěji u pacientek ozařovaných pro nádor prsu. Diferenciálně diagnosticky může napodobovat celulitidu nebo inflamatorní karcinom.

Měřicí nástroje k posouzení kožních reakcí na radioterapii

Nejčastěji užívaným nástrojem pro objektivní hodnocení, který ale nebere v úvahu subjektivní aspekty, je klasifikační systém RTOG. Stupně kožní reakce a s nimi související cíle léčby pro jednotlivé stupně RTOG jsou shrnuty v tab. 2. Příklady kožních reakcí pro stupně RTOG I–IV ilustrují obrázky 1–4.

Prevence vzniku radiační dermatitidy a edukace

Pro prevenci radiační dermatitidy je nutná pečlivá péče o pokožku během radioterapie. Prevence je zaměřena na zachování integrity pokožky, ochranu před traumatem, redukci bolesti, prevenci infekce a celkovou podporu pohodlí a kvality života pacienta. Tato opatření je potřebné dodržovat jak v průběhu ozařování, tak v době do plného zhojení kožního postižení po radioterapii, resp. zvýšenou opatrnost je vhodné zajistit v průběhu alespoň jednoho roku.

Preventivní doporučení:

- V oblasti kontaktu s ozařovanou oblastí je vhodné nosit volný oděv z bavlny nebo měkkých přírodních tkanin, který poskytuje pohodlí a nedráždí pokožku. Nevhodná jsou umělá vlákna, ale i bavlněný flanel, kde přítomnost jemných chloupků rovněž způsobuje podráždění kůže.
- Eliminovat ostré švy, krajky, spony apod. Při ozařování v oblasti krku a dekoltu není vhodné nosit košile s límečkem, řetízky nebo náhrdelníky. Není vhodné nosit kabelku či batoh tak, aby se dotýkaly ozařované kůže a působily na ni tlakem či třením.
- V ozařované oblasti nepoužívat k holení žiletky, optimálně ani holicí strojky. Drobná poranění zvyšují riziko infekce.
- V ozařované oblasti nepoužívat leukoplast, která způsobuje chemické i mechanické dráždění.

- Je nutné vyvarovat se vystavení pokožky přímému slunci k zabránění rozvoje i minimální solární dermatitidy. Doporučuje se důsledné stínění ozařované oblasti. Na kůži v blízkosti ozařované oblasti používat hypoalergenní přípravky s vysokým UV filtrem.
- Extrémnější teplotní výkyvy nejsou vhodné, nedoporučuje se saunování. Je nevhodné používat např. láhev s horkou vodou nebo ledové zábaly.
- Udržovat kůži suchou (vyjma použití zvlhčujících prostředků lokální péče – viz níže) a často větrat ozařovanou oblast.
- Je vhodné omývat/jemně sprchovat pokožku vlažnou vodou, teplá voda může způsobit tepelné trauma.
- Je nutné vyhnout se plavání v přírodních tocích a bazénech a koupelím z důvodu rizika přenosu infekce i vysoušecího účinku vody, zejména chlorované.
- Doporučuje se šetrný režim mytí (jemné mýdlo s neutrálním pH). Používání deodorantů/antiperspirantů snižuje pocení, nepoškozuje pokožku a nemá zásadní vliv na riziko rozvoje dermatitidy vyššího stupně [8], v některých případech ale při použití deodorantů/antiperspirantů bylo jisté zhoršení dermatitidy pozorováno [9].
- Pokožka se osušuje přikládáním měkkého ručníku, cílem je zabránit tření a mechanickému dráždění pokožky.
- Není vhodné používat zásyp (ani v kožních záhybech), omezila by se možnost přísunu vzduchu s rizikem anaerobní a/nebo plísňové infekce.
- V péči o kůži lze doporučit používání zvlhčujících gelů, krémů a přípravků se zvýšeným obsahem vody, bez parfémů, bez konzervantů, bez obsahu lanolinů a rostlinných extraktů a nejčastěji alergizujících konzervačních látek – isothiazolinů. Zpočátku aplikovat 2× denně, později častěji podle potřeby, aplikace udržuje vlhkost na povrchu pokožky a zajišťuje její pružnost. Neaplikují se před ozařováním či bezprostředně po něm, ale až s odstupem min. 2 hodin. V rámci preventivní péče a s aplikací před ozařováním lze využít speciální filmy ve formě krytí, spreje či gelu.
- Než se přípravek nanese na ozařovanou pokožku, je vhodné zkusit ho ně-

Tab. 2. Kožní reakce podle RTOG a cíle léčby [1].

Stupeň	Kožní reakce	Cíle léčby
RTOG 0	žádná viditelná změna na kůži	udržování integrity a hydratace pokožky
RTOG 1	mírný erytém mírné napětí kůže svědění	udržování integrity a hydratace pokožky léčba svědění kůže snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 2	výrazný erytém suchá deskvamace svědění, bolest	
RTOG 2,5	vlhká deskvamace žlutý / světle zelený exsudát bolest s otokem	snižování rizika komplikací dalšího traumatu a infekce snižování bolesti a nepohodlí
RTOG 3	souvislá (konfluentní) vlhká deskvamace žlutý / světle zelený exsudát bolest s otokem	
RTOG 4	vředy, krvácení, nekróza	léčba ran snižování bolesti a nepohodlí

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

Obr. 1. Radiodermatitida, kožní reakce stupně I dle RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (foto archiv P. Šimonová).

Obr. 3. Radiodermatitida, kožní reakce stupně III dle RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (foto archiv P. Šimonová).

Obr. 2. Radiodermatitida, kožní reakce stupně II dle RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), se suchou deskvamací (foto archiv S. Vokurka).

Obr. 4. Radiodermatitida, kožní reakce stupně IV dle RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) a současně těžká mukozitida dutiny ústní, mimo pracoviště autora (foto archiv S. Vokurka).

kolik dní před zahájením ozáření aplikovat na neozařovanou pokožku, vzhledem k možné alergii.

V případě vysokého rizika rozvoje radiační dermatitidy je vhodné k prevenci aplikovat pro tyto účely speciálně určená měkká silikonová krytí (např. Mepilex Lite nebo Mepitel Film) anebo vodě odolné bariérové filmy ve formě spreje, krému nebo gelu (např. Cavilon sprej, Secura sprej, StrataXRT gel aj.) [10].

Měkké silikonové krytí Mepitel Film představuje flexibilní film, který chrání kůži pacientů před působením zevních vlivů. Krytí je velmi poddajné a dobře se přizpůsobí nepravidelnostem kůže a různým obrysům těla. Jeho profylaktické použití coby ochrany ohrožených oblastí snižuje riziko poškození kůže radioterapií až o 92 %, a je tak užitečným doplňkem k běžné péči o pokožku poškozenou zářením [11,12].

Kde nelze použít ochranný bariérový film ve formě tenkého silikonového krytí, lze použít ochranný bariérový film ve spreji či ve formě gelu a aplikaci provádět denně přibližně 30–60 minut před vlastním ozářením. Následně pak nejdříve 2 hodiny po ozáření, po krátké sprše, lze doporučit obklad ozařované oblasti nedráždivým oplachovým roztokem (např. Prontosan, Dermacyn, DebriEcaSan Alfa, Granudacyn, Actimaris sensitiv, Octenisept) a ošetření vhodným hydratačním přípravkem [13].

Ve studii zaměřené na účinnost bariérového filmu 3M Cavilon na prevenci, resp. oddálení nástupu dermatitidy stupně II, uvádí Lam et al [14] významné snížení výskytu radiační dermatitidy a zároveň omezení pocitu pálení a svědění. Aplikace bariérového filmu začala 1. den radioterapie a byla prováděna 2× týdně až do ukončení léčby.

Při volbě vhodného materiálu k prevenci vzniku radiační dermatitidy je vždy nutné postupovat podle tzv. evidence based medicine, jelikož přesvědčivé klinické důkazy o účinnosti a bezpečnosti byly publikovány pouze u některých produktů.

Použití materiálů, u kterých neexistují přesvědčivé klinické důkazy, by naopak mohlo vést k závažnému poškození pacienta.

Léčba radiační dermatitidy

Obecně jsou doporučovány zásady terapie vlhkého hojení. Při nejmírnějších kožních reakcích je vhodné používat emoliencia pro hydrataci pokožky a dodržovat standardní hygienické zásady.

V praxi jsou doporučovány šetrné preparáty bez konzervantů, parfémů apod. (např. AD lotio Acut, Belobaza, CeraVe), které však u ozařovaných pacientů nemají velkou oporu v medicíně založené na důkazech, avšak svým indiferentním složením splňují komplexní požadavky lokální péče v léčbě dermatitid. Klinicky užívaný a pacienty dobře tolerovaný preparát Radioxar obsahuje bylinný extrakt z měsíčku lékařského, který byl pozitivně hodnocen ve studiích, může ale přispět i k iritaci kůže a nebude vhodný na závažnější stupně dermatitidy (stupně II a III) či jinak iritovanou pokožku. Pacienti mají být upozorněni, že přípravky především s obsahem rostlinných extraktů mohou přispět k další iritaci kůže a na podrážděnou kůži tedy nemusejí být vůbec vhodné. Pacienti by měli být poučeni, že nevhodné je použití olejů, vazelíny a sádla pro svůj okluzivní efekt, stejně tak laicky doporučovaných či vyráběných přípravků a také zejména rozličných herbálních přípravků.

V případě rozvoje radiační dermatitidy je důležité zvolit vhodné krycí materiály a ošetřovatelské postupy vedoucí ke zmírnění nepříjemných příznaků (svědění, bolest, mokvání, otok), dále k prevenci infekce a ke zkrácení doby hojení. Pokud se u pacienta objeví příznaky sekundární bakteriální infekce, je potřeba zvážit lokální nebo celková antibiotika na základě výsledků kultivace.

Nezanedbatelnou součástí péče je dobrá komunikace a spolupráce s pacientem.

Použití filmových krytí významně snižuje výskyt svědění, pálení kůže a výskyt dermatitidy v průběhu radioterapie, jak vyplývá ze studie zaměřené na účinnost bariérového filmu 3M Cavilon [14]. Také Shaw et al [15] uzavírají studii tím, že aplikace nedráždivého bariérového filmu 3M Cavilon může být užitečná proti svědění spojenému s dermatitidou. Zároveň uvádějí, že kortikosteroidy svým protizánětlivým účinkem pomáhají oddálit čas nástupu závažných kožních reakcí a také snížit výskyt těžké radiační dermatitidy. Užití kortikosteroidů nicméně může mít i lokálně nežádoucí účinky na kůži a jejich využití je potřeba indikovat výjimečně, na velmi krátkou dobu a nejlépe po konzultaci s dermatologem. Obecně nevhodné jsou v průběhu radioterapie masti, krémy, spreje či krycí materiály s obsahem stříbra, které je v těchto materiálech obsaženo v iontové formě, a hrozí tak jeho interakce s částicemi záření, kdy nelze vyloučit jeho inkorporaci do hlubších tkání, což není žádoucí a může být i potenciálně nebezpečné [13]. Jen ve zdůvodněných případech lze v průběhu ozařování v místě kožního poškození a rány ponechat mastné krytí nebo krytí s obsahem stříbra, která jsou atestována na možnost použití při ozařování.

Erytém

Erytém je nejmírnějším stupněm kožní reakce. Je způsoben intermitentní vazodilatací [7].

Zčervenání je nejčastějším klinickým projevem, který se zpravidla objevuje od 3. týdne radioterapie. Časný erytém může u citlivých jedinců vzniknout již 3. den po zahájení radioterapie, nejčastěji pak během 1.–3. týdne. Kůže je růžová až červená a může být silně edematózní, často připomíná solární dermatitidu.

Zajišťuje se hydratace pokožky především přípravky s vysokým obsahem vody – krémy, spreji nebo oleji – v intervalech 1–5× denně, vhodné jsou např. Linola Radio-Derm, AD lotio Acut, Belobaza, CeraVe, ale také Calcium pantothenicum mast, Panthenol krém, Panthenol spray, avšak vždy nejdříve 2 hodiny po terapii ozařováním, pokud ještě léčba zářením dále pokračuje. Nikdy není vhodné aplikovat produkty s mastnou složkou před samotnou radioterapií. Dále je možné postiženou lokalitu ochlazovat pomocí oplachových roztoků (např. Prontosan, Dermacyn, DebriEcaSan Alfa, Granudacyn, Actimaris sensitiv, Octenisept). Lze doporučit prádlo speciálně vyvinuté pro ozařované pacienty (např. Aravel). Zvláště u pacientek s objemnými prsy je vhodné zahájit aplikaci Cavilon spreje nebo jiného preparátu, který na povrchu pokožky vytvoří transparentní ochranný film [17].

Suchá deskvamace

Objevuje se podobně jako erytém během 3.–6. týdne radioterapie, dochází k olupování pokožky se zvýšeným rizikem vzniku infekce. Při ošetřování se dodržují zásady asepse, neaplikují se lihové roztoky typu genciánové violeti, metylmodř ani přípravky s rostlinnými výtažky (třezalka, měsíček, heřmánek) z důvodu zvýšeného rizika vzniku alergie. Na zmírnění svědění lze případně intervalově krátkodobě a s velkou opatrností aplikovat topické kortikosteroidy, a sice individuálně a po konzultaci s dermatologem. Kůži je vhodné oplachovat sterilními nedráždivými roztoky na rány a příp. je vhodný i obklad – obložka (např. Prontosan, Dermacyn, DebriEcaSan Alfa, Granudacyn, Actimaris sensitiv, Octenisept) a následně aplikovat silikonová krytí s technologií Safetac (např. Mepilex Lite, Mepilex Transfer) pro dobrou ochranu epitelizační fáze procesu hojení plošné rány. Riziko rozvoje poradiační dermatitidy snižuje také použití hydrogelů, např. Flamigelu [18]. V místech, kde nelze aplikovat vlhké krytí, je možno použít také oplachová mýdla a/nebo roztoky (např. Cyteal, Actimaris).

Vlhká deskvamace

Při výskytu vlhké deskvamace je cílem zajistit hojení kůže a komfort pacienta. Nedoporučuje se používat vazelínu, standardní gázu ani okluzivní materiály. Dalším problematickým materiálem může být také páska, která se používá k fixaci. Doporučuje se začít čištěním rány a provedením debridementu. Následně by měla být rána zakryta krytím. V případě, kdy je již ukončena radioterapie, může být využito krytí s obsahem iontového stříbra, o kterém se v literatuře týkající se popálenin uvádí, že snižuje lokální bolest při převazech a má širokospektrální antimikrobiální vlastnosti při hojení ran [19], zde lze pak doporučit např. Mepilex Transfer Ag, příp. Mepilex Border Ag.

V případě, že potřebujeme ozařovat nádorovou ránu nebo poškozenou oblast se sekrecí, krvácením či infektem, ponecháváme pouze krytí, která jsou atestována a certifikována na možnost použití i při ozařování (např. Mepilex) [20].

Zásadní je, aby rána byla každých 24–48 hodin znovu očištěna a ošetřena, zároveň se také musí vyměnit použitý materiál, který byl zvolen k ošetřování. S postupným hojením rány se může interval prodlužovat. Pokud dojde k přischnutí primárního krytí, musí být krytí důkladně navlhčeno, aby nedošlo k poškození nově vytvořené kůže a aby se také snížila bolest při převazu.

Rána se obvykle začíná hojit za 3–4 dny, léčba rány ale musí pokračovat dále do plného zhojení, tedy až 3 týdny [21].

Nekróza

Při správně naplánované a vedené léčbě zářením není rozvoj nekrózy pravděpodobný. Léčba by byla podobná jako v případě vlhké deskvamace; po rozpuštění nekrózy se doporučují materiály vlhkého hojení ran s obsahem stříbra (nejlépe je-li radioterapie ukončena), uhlí, gely. Obdobně lze postupovat při ošetřování exulcerovaného nádoru, kdy v případě zápachu lze využít v úvodu i výplach 3% peroxidem vodíku (pozor – v případě nenádorové tkáně není použití peroxidu vodíku v 1–3% koncentraci doporučováno pro cytotoxický účinek na granulační tkáň) [16], dále jsou pak vhodné oplachové roztoky (např. Prontosan apod.), přípravky se singletovým kyslíkem (např. Actimaris). Jelikož se jedná o nezhojitelnou ránu, je cílem snížit bolest a zápach. Většinou se v průběhu ošetřování vystřídá několik různých materiálů. Pokud není po konzervativní terapii dosaženo uspokojivého efektu, je vhodné zvážit plastico-chirurgický výkon.

Závěr a následná doporučení

Radiační dermatitida je velmi častou reakcí při radioterapii, postihuje s různou intenzitou přibližně 95 % pacientů. Při závažném průběhu může mít významný dopad na kvalitu života. Vhodné použití klinicky prověřených produktů umožňuje ochraňovat pokožku pacienta a dosahovat velmi dobrých výsledků během léčby kožních reakcí. Spolupráce s dermatology je vždy vhodná, obzvláště pak v případě pacientů s vysokým rizikem nebo již rozvojem těžších radiačních poškození kůže. Po ukončení radioterapie je v dalších měsících vhodné pokračovat ve výše uvedených principech ochrany kůže v ozařované oblasti. Do péče lze pak již více zahrnovat přípravky s větším podílem tukové složky. Z důvodu možnosti chronických změn, vč. sekundárních malignit v ozařované oblasti, je potřebné zajistit náležitou edukaci pacienta s pravidelným sledováním oblasti.

Literatura

1. Šáteková L. Vybrané kapitoly z ošetřovatelství v onkologii. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci 2019. doi: 10.5507/fzv.19.24456300.
2. Bryant AK, Banegas MP, Martinez ME et al. Trends in radiation therapy among cancer survivors in the United States, 2000–2030. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017; 26(6): 963–970. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-1023.
3. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). [online]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
4. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31(5): 1341–1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
5. Fitzpatrick TB. The Validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol 1988; 124(6): 869–871. doi: 10.1001/archderm.124.6.869.
6. Iacovelli NA, Torrente Y, Ciuffreda A et al. Topical treatment of radiation-induced dermatitis: current issues and potential solutions. Drugs Context 2020; 9: 4–7. doi: 10.7573/dic.2020-4-7.
7. Šlampa P et al. Radiační onkologie. [v tisku]. Praha: Maxdorf 2021.
8. Bolderston A, Cashell A, McQuestion M et al. A Canadian survey of the management of radiation-induced skin reactions. J Med Imaging Radiat Sci 2018; 49(2): 164–172. doi: 10.1016/j.jmir.2018.01.003.
9. Gee A, Moffitt D, Churn M et al. A randomized controlled trial to test a non-metallic deodorant used during a course of radiotherapy. J Radiother Pract 2000; 1(4): 205–212. doi: 10.1017/S1460396999000321.
10. Chan RJ, Blades R, Jones L et al. A single-blind, randomised controlled trial of StrataXRT® – a silicone-based film-forming gel dressing for prophylaxis and management of radiation dermatitis in patients with head and neck cancer. Radiother Oncol 2019; 139: 72–78. doi: 10.1016/j.radonc.2019.07.014.
11. Herst PM, Bennett NC, Sutherland AE et al. Prophylactic use of Mepitel Film prevents radiation-induced moist desquamation in an intra-patient randomised controlled clinical trial of 78 breast cancer patients. Radiother Oncol 2014; 110(1): 137–143. doi: 10.1016/j.radonc.2014.01.005.
12. Møller PK, Olling K, Berg M et al. Breast cancer patients report reduced sensitivity and pain using a barrier film during radiotherapy – a Danish intra-patient randomized multicentre study. Tech Innov Patient Support Radiat Oncol 2018; 7: 20–25. doi: 10.1016/j.tipsro.2018.05.004.
13. Žemličková M. Poradiační poškození kůže, prevence a léčba. Podpůrná léčba 2019; 1(4): 5–8.
14. Lam ACL, Yu E, Vanwynsberghe D et al. Phase III randomized pair comparison of a Barrier Film vs. standard skin care in preventing radiation dermatitis in post-lumpectomy patients with breast cancer receiving adjuvant radiation therapy. Cureus 2019; 11(6): e4807. doi: 10.7759/cureus.4807.

15. Shaw S-Z, Nien H-H, Wu C-J et al. 3M Cavilon No-Sting Barrier Film or topical corticosteroid (mometasone furoate) for protection against radiation dermatitis: a clinical trial. J Formosan Med Assoc 2015; 114(5): 407–414. doi: 10.1016/j.jfma.2013.04.003.
16. Stryja J, Krawczyk P, Hájek M et al. Repetitorium hojení ran. Semily: GEUM 2016.
17. Vorlíček J, Abrahámová J, Vorlíčková H. Klinická onkologie pro sestry. Praha: Grada 2012.
18. Johnson K, Fenton G, White RJ. Radiation dermatitis: the evaluation of a new topical therapy for the treatment and prevention of radiation-induced skin damage and moist desquamation: a multicentre UK case cohort study. J Radiother Pract 2021; 1–5. doi: 10.1017/S1460396920001077.
19. Barnea Y, Weiss J, Gur E. A review of the applications of the hydrofiber dressing with silver (Aquacel Ag) in wound care. Ther Clin Risk Manag 2010; 6: 21–27.
20. Paterson D, Poonam P, Bennett NC et al. Randomized intra-patient controlled trial of mepilex lite dressings versus aqueous cream in managing radiation-induced skin reactions postmastectomy. J Cancer Sci Ther 2012; 4(11): 347–356. doi: 10.4172/1948-5956.1000166.
21. Suresh R, Raffi J, Yuen F et al. Treatment of moist desquamation for patients undergoing radiotherapy. Int J Womens Dermatol 2019; 5(2): 124–125. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.12.002.

Nemocnice Trutnov

www.nemtru.cz

Oblastní nemocnice Trutnov a.s. přijme

LÉKAŘE/LÉKAŘKU se specializovanou způsobilostí v oboru RADIAČNÍ ONKOLOGIE nebo KLINICKÁ ONKOLOGIE nebo PALIATIVNÍ MEDICÍNA

Nabízíme:

- nástupní hrubou mzdu pro lékaře se specializovanou způsobilostí od **70 000 Kč** a stabilizační odměnu ve výši **200 000 Kč**,
- služební byt s **příspěvkem na nájemné**,
- pracovní poměr na dobu neurčitou, plný nebo zkrácený úvazek,
- 6 týdnů dovolené, výhodné a **chutné** závodní stravování, příspěvek na penzijní připojištění nebo životní pojištění, **benefitní kartu**, výhodné nákupy v nemocniční lékárně,
- **nadstandardní podporu osobního rozvoje a dalšího vzdělávání**,
- přátelský kolektiv a příjemné pracovní prostředí v nemocnici v podhůří Krkonoš.

Odborné a osobnostní předpoklady:

- specializovaná způsobilost v některém z uvedených oborů,
- zdravotní způsobilost a trestní bezúhonnost, smysl pro týmovou práci, spolehlivost a komunikativnost.

Pro bližší informace prosím kontaktujte:

MUDr. Miloslava Vaculíková, primářka oddělení radiační onkologie, tel. +420 499 866 323, +420 601 133 143, e-mail vaculikova.miloslava@nemtru.cz
nebo Mgr. Eliška Mikschová, personální náměstkyně, tel. +420 499 866 119, +420 605 506 535, e-mail mikschova.eliska@nemtru.cz

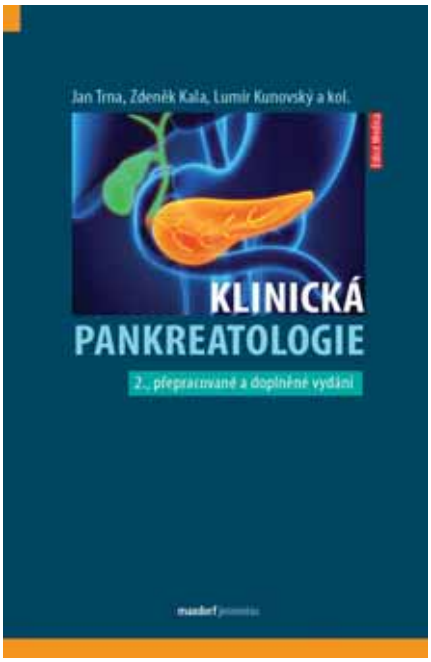
Anotace knihy

Po pěti letech předkládáme čtenářům druhé aktualizované vydání monografie „Klinická pankreatologie" shrnující v ucelené a přehledné formě současné znalosti z oboru pankreatologie. Nemoci pankreatu a jejich léčba představuje pro mnoho lékařů i nadále oblast s řadou nejasností, a proto je nutné šířit moderní poznatky základního a poznatky o pokrocích v možnostech zobrazovacích metod, rozvoji léčebných modalit a v neposlední řadě o vývoji na poli prevence a screeningu.

Členění monografie zůstává v základech stejné, jednotlivé kapitoly však reflektují posun oboru za dobu pěti let od prvního vydání. Úvodem jsou shrnuta základní anatomická, histomorfologická a fyziologická data vč. regulačních mechanizmů pankreatických funkcí. Následuje část věnovaná akutní pankreatitidě reflektující moderní poznatky o etiopatogenezi, diagnostice a léčbě. V kapitolách na téma chronické pankreatitidy jsou popsány základy patofyziologie nemoci, její klasifikace, diagnostika a diferenciální diagnostika a jsou předloženy možné terapeutické přístupy. Onkologická část monografie shrnuje v přehledné formě základy diagnostiky a chirurgické léčby nádorů pankreatu, dále pak možnosti využití endoskopických metod u nemocí pankreatu. Nově je přepracována část týkající se cystických neoplazií pankreatu a v souladu s nejnovějšími poznatky je rozšířena kapitola o autoimunitní pankreatitidě. Nově je též zařazena kapitola popisující možnosti screeningu karcinomu pankreatu a kapitoly popisující problematiku úrazů pankreatu a chorob pankreatu v dětském věku.

Vzhledem k anatomické blízkosti je zařazena i kapitola zabývající se nádory Vaterské papily. Pro větší názornost je text bohatě doplněn dokumentací nálezů za použití zobrazovacích metod, řadou názorných grafů, schémat, tabulek a množstvím recentních citací.

doc. MUDr. Jan Trna, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav Brno



Z recenze prof. MUDr. Petra Dítě, DrSc.
„Monografie patří skutečně k tomu obzvláště zdařilému mezi gastroenterologickou literaturou. Bude tak nepochybně žádanou odbornou knihou mezi gastroenterology, zvláště pak mezi pankreatology. Rovněž internisté, chirurgové či praktičtí lékaři v monografii jistě naleznou užitečný zdroj informací o nemocech slinivky břišní."

Aktuality z odborného tisku

Capecitabine versus active monitoring in stable or responding metastatic colorectal cancer after 16 weeks of first-line therapy: results of the randomized FOCUS4-N trial

Adams RA, Fisher DJ, Graham J et al.
J Clin Oncol 2021; 39(33): 3693–3704. doi: 10.1200/JCO.21.01436.

I přes důkazy vyplývající z randomizovaných studií, které podporují možné přerušení léčby u metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) není těchto tzv. chemoterapeutických prázdnin běžně využíváno, a to ani navzdory zlepšení kvality života bez dopadu na celkovém přežití (overall survival – OS). Studie FOCUS4-N si dala za cíl prozkoumat dopad perorální udržovací terapie u pacientů, kteří reagují na terapii první volby. V období březen 2014 až březen 2020 bylo náhodně rozděleno 254 pacientů (127 do ramene s kapecitabinem a 127 do ramene aktivního sledování). Analýza přinesla silné důkazy dopadu na přežití bez progrese (progression-free survival – PFS) (HR 0,40; 95% CI 0,21–0,75; p < 0,0001), ale nedošlo k žádnému významnému zlepšení OS (HR 0,93; 95% CI 0,69–1,27; p = 0,66). Lze tedy říci, že navzdory silným důkazům o kontrole onemocnění udržovací terapií zůstává OS nedotčeno a FOCUS4-N je další analýzou podporující zavedení přestávek v léčbě jako bezpečné alternativy pro pacienty, kteří vstupují do deeskalace léčby po 16 týdnech indukční terapie mCRC. Pokud je po zvážení výhod a nevýhod po konzultaci s konkrétním pacientem zvolena udržovací terapie, lze použít kapecitabin bez bevacizumabu k prodloužení PFS v intervalu po dubletové nebo tripletové terapii.

Randomized phase III trial evaluating radiation following surgical excision for good-risk ductal carcinoma in situ: long-term report from NRG oncology/RTOG 9804

McCormick B, Winter KA, Woodward W et al.
J Clin Oncol 2021; 39(32): 3574–3582. doi: 10.1200/JCO.21.01083.

Zdá se, že studie NRG/RTOG 9804 byla jedinou randomizovanou studií posuzující vliv ozáření celého prsu (radiační terapie – RT) vs. sledování u žen s duktálním karcinomem *in situ* (ductal carcinoma *in situ* – DCIS) s nízkým rizikem po lumpektomii. Vhodné pacientky podstoupily lumpektomii pro DCIS, s velikostí nádoru ≤ 2,5 cm, s resekčními okraji ≥ 3 mm a nízkým nebo středním grade. Pacientky byly náhodně zařazeny do ramene s RT nebo sledování. Použití tamoxifenu bylo volitelné. Od roku 1999 do roku 2006 bylo náhodně rozděleno celkem 636 žen, medián věku byl 58 let a průměrná velikost DCIS byla 0,60 cm. Při mediánu sledování 13,9 let byla 15letá kumulativní incidence ispilaterální recidivy 7,1 % (95% CI 4,0–11,5) s RT vs. 15,1 % (95% CI 10,8–20,2) při sledování (p = 0,0007; HR 0,36; 95% CI 0,20–0,66); a pro invazivní lokální recidivu byla 5,4 % (95% CI 2,7–9,5) u RT vs. 9,5 % (95 % CI 6,0–13,9) při sledování (p = 0,027; HR 0,44; 95% CI 0,21–0,91). Se snížením rizika ipsilaterální recidivy byla při multivariační analýze spojena pouze RT a užívání tamoxifenu. RT významně snížila ipsilaterální recidivu DCIS s dobrým rizikem s efektem trvajícím po 15 letech. Tyto výsledky nejsou absolutní indikací pro RT, ale spíše by měly být informací sdílenou mezi lékařem a pacientem při rozhodování o další strategii v dlouhodobém horizontu po operačním zákroku.

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

Johnston SR, Harbeck N, Hegg R et al.
J Clin Oncol 2020; 38(34): 3987–3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514.

Až u 30 % pacientek s hormonálně pozitivním, HER2– časným karcinomem prsu (early breast cancer – EBC) se může objevit vzdálená recidiva. Abemaciklib je perorální, kontinuálně dávkovaný inhibitor CDK4/6 schválený pro HR+, HER2– pokročilý karcinom prsu. V této otevřené studii fáze III, která zahrnovala pacienty s HR+, HER2–, vysoce rizikovým EBC, kteří podstoupili operaci a dle indikace radioterapii a/nebo adjuvantní/neoadjuvantní chemoterapii byl hodnocen dopad přidání abemaciklibu k standardní hormonální terapii v adjuvantní indikaci. Do studie byly zahrnuty pacientky s ≥ 4 pozitivními uzlinami nebo 1–3 uzlinami a nádorem buď velikosti ≥ 5 cm a histologického stupně 3 nebo nádory s Ki-67 ≥ 20 %, a byly náhodně přiřazeny (1 : 1) do ramene standardní péče adjuvantní endokrinní terapií (ET) s abemaciklibem (150 mg 2× denně po dobu 2 let) nebo bez ní. Při předběžné analýze účinnosti prokázala kombinace abemaciklib plus ET lepší přežití bez známek invazivního onemocnění (invasive disease

free survival – IDFS) oproti samotné hormonální terapii (p = 0,01; HR 0,75; 95% CI 0,60–0,93), s délkou 2letého IDFS 92,2 vs. 88,7 %. Údaje o bezpečnosti byly v souladu se známým bezpečnostním profilem abemaciklibu. Abemaciklib v kombinaci s ET je prvním inhibitorem CDK4/6, který prokázal signifikantní zlepšení IDFS u pacientů s HR+, HER2– , uzlinově pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy.

Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial

Zhu AX, Mcarulla T, Javle MM et al.
JAMA Oncol 2021; 7(11): 1669–1677. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.

U přibližně 20 % pacientů s cholangiocelulárním karcinomem se setkáváme s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1). ClarIDHy byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze III, provedena v období od 20. února 2017 do 31. května 2020 ve 49 nemocnicích v 6 zemích u pacientů ve věku ≥ 18 let s cholangiokarcinomem s mutací IDH1, jejichž onemocnění po předchozí léčbě progredovalo. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k léčbě ivosidenibem 500 mg 1× denně nebo k podávání placeba. Přechod z placeba na ivosidenib byl povolen, pokud u pacientů došlo k progresi onemocnění. Celkově bylo zařazeno 187 pacientů (medián věku 62 let; rozmezí 33–83 let), a sice 126 do ramene s ivosidenibem a 61 do ramene s placebem. Po progresi bylo 43 pacientů zařazeno do ramene s ivosidenibem. Medián celkového přežití (overal survival – OS) byl 10,3 měsíce (95% CI 7,8–12,4 měsíce) při podání ivosidenibu a 7,5 měsíce (95% CI 4,8–11,1 měsíce) u placeba (HR 0,79; 95% CI – 0,56–1,12; p = 0,09). Po úpravě na crossover byl medián OS s placebem 5,1 měsíce (95% CI 3,8–7,6 měsíce; HR 0,49; 95% CI 0,34–0,70; p < 0,001). Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně ≥ 3 byl v obou skupinách ascites. Nebyla zaznamenána žádná úmrtí související s léčbou. Tato randomizovaná klinická studie prokázala dobrou toleranci ivosidenibu a jednoznačný přínosu OS oproti placebu.

Association of antineoplastic therapy with decreased SARS-CoV-2 infection rates in patients with cancer

Foote MB, White JR, Jee J et al.
JAMA Oncol 2021; 7(11): 1686–1691. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3585.

V rámci zkoumání epidemie COVID byl hodnocen dopad antineoplastické léčby na onkologicky nemocné ve vztahu k infekci SARS-CoV-2. Retrospektivně bylo vyhodnoceno 1 701 onkologických pacientů, kteří podstoupili onkologickou léčbu v období od 10. března 2020 do 28. května 2020. Byla zkoumána schopnost onkologických léčiv omezujících aktivitu angiotenzin konvertujícího enzymu 2 (angiotensin converting enzyme 2 – ACE2) snížit i riziko infekce SARS-CoV-2. Z 1 701 hodnocených pacientů mělo 1 553 solidní zhoubné nádory, 394 mělo hematologické malignity a 312 pacientů mělo > 1 typ malignity. Některou z 8 antineoplastických sloučenin snižujících ACE2 bylo léčeno 215 pacientů (12,6 %). Těchto 8 sloučenin zahrnovalo inhibitory mTOR/PI3K (everolimus, temsirolimus a alpelisib), antimetabolity (decitabin a gemcitabin), mitotický inhibitor (kabazitaxel) a další inhibitory kináz (dasatinib a krizotinib). U pacientů, kteří dostávali tyto sloučeniny snižující ACE2, byla významně nižší pravděpodobnost pozitivního testu na SARS-CoV-2 ve srovnání s pacienty, kteří dostávali jiné antineoplastické přípravky – 7,0 vs. 12,9 %. Když vědci vyhodnotili všech 8 léků snižujících ACE2 společně, byly tyto léky spojeny s významným snížením rizika infekce SARS-CoV-2 (poměr šancí (odds ratio – OR) 0,51; p = 0,01). Když se však vědci podívali na léky jednotlivě, pouze gemcitabin byl významně spojen se sníženým rizikem SARS-CoV-2 (OR 0,42; p = 0,01). Zkoumání každého hodnoceného léku ukázalo, že většina (6 z 8) souvisejících antineoplastik snižujících ACE2 byla spojena alespoň s absolutním 3% snížením pozitivity SARS-CoV-2. Výzkumný tým také zjistil, že antineoplastika snižující ACE2 nebyla významně spojena s přijetím do nemocnice, hypoxickou příhodou nebo úmrtím. V dané kohortové studii tato *in silico* analýza identifikovala potenciální antineoplastické sloučeniny snižující ACE2. Pacienti, kteří dostávali tyto sloučeniny, vykazovali statisticky významně nižší míru infekce SARS-CoV-2 ve srovnání s pacienty, kteří dostávali jiná antineoplastika.

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

ZENTIVA

VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII A HEMATOONKOLOGII

16003/11/2021

Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
Česká republika, www.zentiva.cz

Účinnost a bezpečnost entrektinibu při léčbě nádorů s genovou fúzí *NTRK*

Rozsypalová A., Büchler T.

Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

Úvod

NTRK 1–3 jsou geny pro neurotrofní receptory s tyrozinkinázovou aktivitou, které kódují transmembránové receptory pro neurotrofin – TRKA, TRKB, TRKC. Tyto receptory patří do rodiny kináz tropomyosinového receptoru (TRK). TRK se vyskytují v nervové tkáni. Vazba ligandu (nervový růstový faktor, růstový faktor odvozený z mozku a neurotrofin 3/4) aktivují TRKA, TRKB, TRKC. Vazbou dochází k dimerizaci receptorů a následné fosforylaci kinázové domény. Tyto procesy vedou k buněčné proliferaci, diferenciaci a přežití tím, že spouští navazující intracelulární signální dráhy (obr. 1) [3].

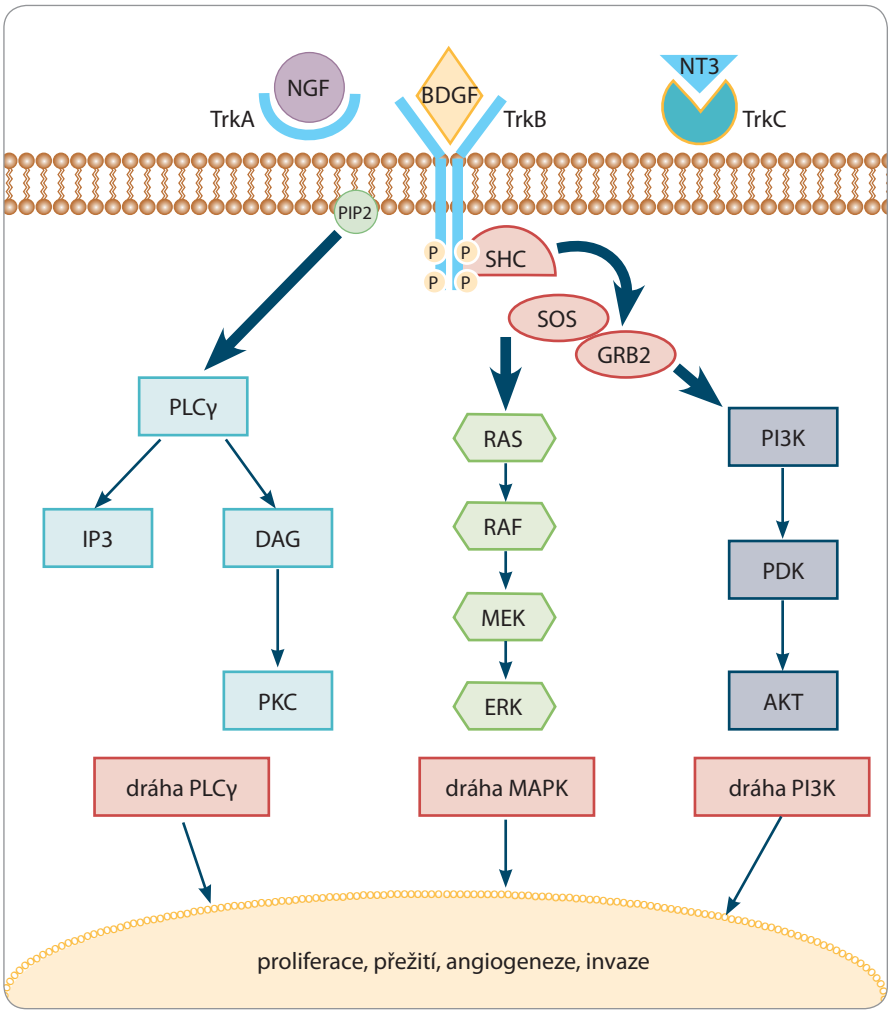
V průběhu embryogeneze hrají stěžejní roli ve vývoji nervového systému, po narození se uplatňují ve vnímání bolesti, propriocepci a regulaci tělesné hmotnosti.

Nejčastější molekulární alterací *NTRK* jsou genové fúze, které jsou výsledkem intrachromozomální nebo interchromozomální přestavby DNA nádorové buňky. Vyskytují se vzácně u širokého spektra solidních a hematologických nádorů. Fúze *NTRK* genů vedou ke vzniku chimérických TRK fúzních proteinů s onkogenním a transformačním potenciálem. Výsledkem je overexprese kinázové domény nebo konstitutivní aktivita kinázy. Obojí má za následek nepřetržitou aktivaci signální dráhy, onkogenní transformaci a růst tumoru. Nejvíce identifikovaných změn se týkalo *NTRK*3 a *NTRK*1 [2].

Fúze *NTRK* genů se nachází ve vysokém procentu případů u určitých raritních typů nádorů [4,5–9]. U běžných typů solidních nádorů dospělých je jejich incidence nízká (většinou nepřevyšuje 1 %), proto je důležité pacienty v klinické praxi aktivně vyhledávat vhodným diagnostickým algoritmem. Platí to tím spíše, že nádory s fúzí *NTRK* genů nemají histopatologické nebo klinické charakteristiky, které by je odlišovaly od *NTRK* negativních nádoru [10].

Z diagnostických modalit na detekci fúzí *NTRK* genů můžeme využít imunohistochemii (IHC), fluorescenční *in situ* hybridizaci (FISH) a různé způsoby genetického testování, nejčastěji metodou masivního paralelního sekvenování nové generace (next-generation sequencing – NGS).

V ČR je na základě doporučení panelu českých expertů pro klinickou praxi u nádorů s nízkou incidencí fúzí *NTRK* genů doporučeno dvoustupňové testo-



Obr. 1. Intracelulární signální dráhy [3].

vání. V prvním kroku se otestuje čerstvý nebo archivní vzorek pomocí validované IHC metody. Při pozitivním výsledku následuje ověření pomocí RNA NGS, preferenčně z čerstvého vzorku, při nemožnosti jeho získání (např. neúměrné riziko pro pacienta) pak z archivního vzorku. U nádorů s vysokou incidencí *NTRK* genových fúzí je naopak doporučeno NGS sekvenování hned jako první krok [10].

Inhibitory kinázy tropomyosinového receptoru (tropomyosin receptor kinase – TRK) nabízí možnost selektivního ovlivnění této signální dráhy s dramatickým a dlouhodobým účinkem na nádory, u nichž se fúze *NTRK* vyskytují.

Do 1. generace těchto inhibitorů patří larotrektinib (selektivní inhibitor *NTRKA*, *NTRKB*, *NTRKC*) a entrektinib, multikinázový inhibitor, který kromě TRKA, TRKB a TRKC inhibuje i ROS 1 a anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK).

Přípravky 2. generace – selitrektinib a repotrektinib by své využití měly najít v případě vzniku rezistence na inhibitory 1. generace (tzv. on-target rezistence) [11].

Entrektinib

Entrektinib (Rozlytrek) je multikinázový inhibitor TRK 1. generace. Kromě TRKA,TRKB a TRKC působí inhibičně také na *ROS1* a ALK, díky čemuž nachází své uplatnění i v terapii pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu s přestavbou ROS1. Jeho registrace se opírá o data ze tří studií nazvaných ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2. Před zahájením léčby je nezbytné validovanou metodou prokázat přítomnost fúze *NTRK*, příp. ROS1 pozitivitu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic.

Mechanizmus účinku

Entrektinib je inhibitor tropomyosinových tyrozinkinázových receptorů TRKA, TRKB a TRKC (kódovaných geny *NTRK1*, *NTRK2*, resp. *NTRK3*), protoonkogenu tyrozinkinázového receptoru ROS (*ROS1*) a anaplastické lymfomové kinázy (ALK) [1].

CYP3A4 je hlavním enzymem zprostředkujícím metabolizmus entrektinibu a tvorbu jeho hlavního aktivního metabolitu M5 [1].

Registrační studie

Přípravek entrektinib (Rozlytrek) byl registrován na základě dat ze tří studií: ALKA, STARTRK-1 a STARTRK-2. V případě dospělých pacientů byla publikovaná integrovaná analýza účinnosti zahrnující 121 pacientů se 14 různými typy tumorů. Střední doba sledování byla 25,8 měsíce. Pacienti užívali přípravek Rozlytrek v dávce 600 mg perorálně 1× denně do nepřijatelné toxicity nebo progrese onemocnění [14]. Primárními cílovými parametry účinnosti byly výskyt objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) a trvání odpovědi (duration of response – DOR) hodnocené zaslepenou nezávislou centrální komisí podle kritérií RECIST v 1.1. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly přežití bez progrese (progression-free survival – PFS) a celkové přežití (overal survival – OS) [1].

Dle dat z cut-off k 31. 8. 2020 publikovaných na konferenci ESMO 2021 bylo ORR dosaženo u 61,2 %, kompletní remise pak bylo dosaženo u 15,7 % pacientů. Medián trvání klinické odpovědi byl 20,0 měsíce, medián PFS pak 13,8 měsíce a medián OS 33,8 měsíce [14].

Procento odpovědí bylo 57,7 % u sarkomů (n = 26), 63,6 % u nemalobuněčného plicního karcinomu (n = 22), 83,3 % u nádoru typu MASC (n = 24), 71,4% u pacientek s karcinomem prsu (n = 7), 53,8 % u karcinomu štítné žlázy (n = 13), 20,0 % u kolorektálního karcinomu (n = 10) a 40 % u neuroendokrinních nádorů (n = 5) [14].

Celkem 19 nemocných mělo v době zahájené léčby entrektinibem metastázy do CNS. Šest z nich (31 %) dosáhlo kompletní odpovědi a 4 (21 %) parciální odpovědi. Medián trvání intrakraniální odpovědi byl 17,2 měsíce, intrakraniální PFS dosáhlo 10,1 měsíce. Entrektinib tedy prokázal trvalou a hlubokou odpověď u pacientů s postižením CNS [14].

Kromě toho existují data o účinnosti entrektinibu u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem s fúzí *ROS1* (n = 161). ORR dosáhlo 67,1 % pacientů, počet kompletních regresí pak byl 8,7 %. Medián PFS byl 15,7 měsíce. Lék byl účinný i u pacientů s metastázami do mozku (ORR 52,2 %) [1,13].

Indikace

Na základě výsledků zmíněných studií je entrektinib (Rozlytrek) indikován v monoterapii k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* v případě, kdy onemocnění je lokálně pokročilé či metastazující nebo v případě, že chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, a dále u pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni inhibitorem *NTRK* a kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby [1].

Entrektinib je také indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic bez předchozí léčby inhibitory ROS1 [1].

V současnosti je entrektinib v rámci ČR hrazen z veřejného zdravotního pojištění u pacientů starších 18 let o stavu výkonnosti ECOG 0–2 s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých je validovaným laboratorním testem v referenční laboratoři prokázána přítomnost přestavby genu *ROS1*. Terapie entrektinibem je hrazena do progrese onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku entrektinib (Rozlytrek) pro dospělé je 600 mg jednou denně. Dávka pro pediatrické pacienty je 400 mg (při povrchu těla do 1,5 m^2) nebo 600 mg. Lék je užíván perorálně ve formě tobolek. K dispozici máme 100 mg a 200 mg tobolky. Léky mají být polykány celé a nesmí být otvírány ani rozpouštěny, protože obsah tobolky je velmi hořký. Lze užívat nezávisle na jídle [1].

Doporučuje se pokračovat v léčbě do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, přičemž v případě nežádoucích účinků, může být nutné dočasné vysazení, snížení dávky nebo u závažných případů toxicity i ukončení léčby. Obvyklým postupem při toxicitě stupně ≥ 2 je přerušení léčby do vymizení nebo alespoň zlepšení toxicity na stupeň 1. U některých typů toxicity je pak nutné pokračovat v léčbě redukovanou dávkou [1]. Snížení dávky je dvojstupňové (1. stupeň redukce je na 400 mg/den, 2. stupeň redukce je na 200 mg/den).

V případě pacientů, kteří nesnesou dávku 200 mg jednou denně, má být přípravek trvale vysazen.

Farmakokinetika

Farmakokinetika entrektinibu a jeho hlavního metabolitu M5 je lineární a nezávislá na dávce i na čase. Při každodenním užívání přípravku je rovnovážného stavu dosaženo po 1 týdnu v případě entrektinibu a po 2 týdnech v případě M5 [1].

Po užití přípravku je maximální plazmatické koncentrace dosaženo po 4–6 hodinách. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 5 dnech. Entrektinib a jeho hlavní aktivní metabolit M5 se ve vysoké míře váží na bílkoviny v lidské plazmě [1].

Entrektinib je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4 (76 %), dále pak ostatními CYP a UGT1A4 (< 25 %). Dvěma hlavními cirkulujícími metabolity jsou aktivní metabolit M5 (vytvářený prostřednictvím CYP3A4) a přímý N-glukuronidový konjugát M11 (vytvářený prostřednictvím UGT1A4) [1].

Nežádoucí účinky a interakce

Zvýšená opatrnost je třeba v kombinaci s inhibitory CYP3A a zejména souběžné léčbě silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A je zapotřebí se vyhnout. Pokud je souběžné podávání nevyhnutelné, má být použití silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A omezeno na 14 dnů a dávka entrektinibu (Rozlytrek) má být snížena na 100 mg 1× denně v případě silných inhibitorů CYP3A a na 200 mg 1× denně v případě středně silných inhibitorů CYP3A. Po ukončení souběžné léčby silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A se lze vrátit k dávce přípravku užívané před nasazením silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A. Při užívání entrektinibu se nedoporučuje užívat přípravky z třezalky nebo grapefruitu [1].

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávkování. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování. Podávání entrektinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater nebylo studováno [1].

V případě terapie inhibitory NRTK se setkáváme s tzv. on-target nežádoucími účinky, které vznikají dysregulací drah, které jsou kontrolované TRK. Jedná se zejména o chuť k jídlu, stabilitu a vnímání bolesti [2].

Konkrétně v případě entrektinibu se ve srovnání s larotrectinibem můžeme setkat s případy srdečního selhání, prodloužením QT intervalu, zvýšeným výskytem fraktur a hyperurikémií. Proto je doporučeno před zahájením léčby zkontrolovat ejekční frakci levé komory, EKG a hladinu iontů, které je vhodné periodicky monitorovat i v průběhu léčby. Dále je třeba zaměřit se na případné symptomy srdečního selhání (otoky, dušnost, atd.) a zvýšená pozornost by měla být věnována případné konkomitantní medikaci, která by mohla vést k prodloužení QT intervalu. Medián vzniku srdečního selhání byl 2 měsíce [2].

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

U 3,4 % pacientů léčených entrektinibem v klinické studii došlo v rozvoji kardiálního selhání. U 27 % pacientů se objevily kvalitativní poruchy vědomí (vč. kognitivní dysfunkce, zmatenosti, poruchy pozornosti amnézie, afázie a dalších). Dále u 10 % došlo k poruchám nálady [9].

Mechanizmy rezistence

Rezistence může vzniknout v důsledku mutací genů *NTRK* (tzv. on-target rezistence) nebo mutacemi aktivujícími jiné onkogenní dráhy, zejména mutacemi genů *BRAF* (V600E) a *KRAS* (G12D) a amplifikací *MET* (tzv. off-target rezistence). Vzhledem k těmto různým mechanizmům je doporučeno při progresi nádoru jednu z progredujících lézí rebioptovat a zopakovat genomickou analýzu. K překonání mechanizmů on-target rezistence byly vyvinuty další inhibitory TRK selitrektinib (selektivní inhibitor TRK) a repotrektinib (inhibuje kromě TRK i kinázy ROS1 a ALK). Při off-target rezistenci se doporučuje nasadit lék cílený na příslušnou aktivovanou dráhu v kombinaci s původně nasazeným inhibitorem *NTRK* [11].

Závěr

Inhibitory *NTRK* představují tzv. tissue-agnostic drugs, tj. léčiva zaměřená nikoli na určitý histologický typ nádoru, ale cílená na určitou specifickou genetickou aberaci. Právě pro tuto konkrétní podskupinu pacientů představují nadějnou léčebnou možnost. I v těchto případech se setkáváme se vznikem rezistence onemocnění na podávanou léčbu.

Literatura

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Rozlytrek – souhrn údajů o přípravku. [online]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0249844&tab=texts.
2. Drilon A. TRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. [online]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/trk-fusion-positive-cancers-and-trk-inhibitor-therapy.
3. Kheder ES, Hong DS. Emerging targeted therapy for tumors with NTRK fusion proteins. Clin Cancer Res 2018; 24(23): 5807–5814. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1156.
4. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. J Clin Pathol 2019; 72(7): 460–467. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205679.
5. SPC Vitrakvi. Souhrn údajů o přípravku. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_cs.pdf.
6. Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 2020; 21(4): 531–540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.
7. Solomon JP, Linkov I, Rosado A et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. Mod Pathol 2020; 33(1): 38–46. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7.
8. Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. J Hematol Oncol 2018; 11(1): 78. doi: 10.1186/s13045-018-0622-4.
9. U.S. Food and Drug Administration. Rozlytrek prescribing information. [online]. Dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf.
10. Büchler T, Dundr P, Fínek J et al. Practical instructions for testing and targeted therapy in adult patients with solid tumours with NTRK gene fusion in common clinical practice. Klin Onkol 2020; 33(6): 414–419. doi: 10.48095/ccko2020414.
11. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. Ann Oncol 2019; 30(Suppl 8): viii23–viii30. doi: 10.1093/annonc/mdz282.
12. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol 2020; 21(2): 271–282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
13. Dziadziuszko R, Krebs MG, de Barud F et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2021; 39(11): 1253–1263. doi: 10.1200/JCO.20.03025.
14. Bazhenova L, Liu SV, Lin JJ et al. 533P – efficacy and safety of entrectinib in patients with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (NTRK-fp) solid tumours. Ann Oncol 2021; 32 (suppl 5): S583–S620. doi: 10.1016/annonc/annonc699.

Roche

ROZLYTREK®
entrectinib

HRAZENO
ROS1+ NSCLC[6]

PŘÍLEŽITOST PRO PACIENTY SE VZÁCNĚ SE VYSKYTUJÍCÍM TYPEM NÁDORU

První schválená terapie pro obě indikace:

ROS1 pozitivní NSCLC

NTRK fúzně pozitivní nádory

s prokázanou **systémovou** a **intrakraniální** účinností včetně pacientů s přítomností CNS metastáz.[1–5]

▼ **ROZLYTREK 100 mg tvrdé tobolky, ROZLYTREK 200 mg tvrdé tobolky. Účinná látka:** entrectinibum **Indikace:** Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu neurotrofního tyrosinkinázového receptoru (*NTRK*), kteří mají onemocnění, které je lokálně pokročilé, metastazující nebo kde chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, kteří neobdrželi předchozí léčbu inhibitorem *NTRK* a kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby. Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory ROS1. **Dávkování:** Doporučená dávka pro dospělé je 600 mg entrektinibu jednou denně. Doporučená dávka entrektinibu pro pediatrické pacienty od 12 let je 300 mg/m^2 plochy povrchu těla (BSA) jednou denně. Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné vysazení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Rozlytrek v případě stanovených nežádoucích účinků. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem Rozlytrek do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. **Způsob podání:** Přípravek Rozlytrek je určen k perorálnímu podání. Tvrdé tobolky mají být polykány celé a nesmí být otvírány ani rozpouštěny, protože obsah tobolky je velmi hořký. Přípravek Rozlytrek lze užívat nezávisle na jídle, nemá se ale užívat spolu s grapefruitem ani grapefruitovou šťávou. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** V rámci klinických studií přípravku Rozlytrek byly hlášeny kognitivní poruchy (včetně zmatenosti, změn psychiky, zhoršení paměti a halucinací), případy městnavého srdečního selhání a případy prodloužení intervalu QTc. Pacienti mají být informováni o možnosti kognitivních změn při léčbě přípravkem Rozlytrek. U pacientů s příznaky nebo známými rizikovými faktory městnavého srdečního selhání je před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek třeba zhodnotit ejekční frakci levé komory. Pacienti s výchozím intervalem QTc delším než 450 ms, pacienti s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QTc a pacienti užívající léčivé přípravky prokazatelně prodlužující interval QTc nemají přípravek Rozlytrek užívat. V klinických studiích byly u některých pediatrických pacientů léčených přípravkem Rozlytrek hlášeny fraktury. Pacienty se známkami nebo příznaky fraktur (např. bolest, porucha chůze, porucha hybnosti, deformace) je třeba neprodleně vyšetřit. U pacientů léčených entrektinibem byla pozorována hyperurikémie. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek a pravidelně během léčby mají být vyšetřeny hladiny kyseliny močové v séru. Přípravek Rozlytrek má být použit pouze tehdy, pokud nejsou jiné vhodné možnosti léčby. Podrobné informace týkající se jednotlivých upozornění a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. **Klinicky významné interakce:** Souběžné podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A zvyšuje koncentrace entrektinibu v plazmě a tím může zvyšovat četnost nebo závažnost nežádoucích účinků. U dospělých i pediatrických pacientů od 12 let je třeba se vyvarovat souběžného podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) byly únava, zácpa, porucha chuti, otok, závrať, průjem, nauzea, porucha čití, dušnost, anémie, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení kreatininu v krvi, bolest, kognitivní poruchy, zvracení, kašel a horečka. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) byly plicní infekce, dušnost, kognitivní porucha, pleurální výpotek a fraktury. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Rozlytrek se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Pacientky užívající přípravek Rozlytrek mají být poučeny o možném riziku pro plod. Pacientky mají být poučeny, že se v případě otěhotnění mají obrátit na lékaře. Není známo, zda se entrektinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Rozlytrek přerušeno. **Balení přípravku:** Rozlytrek 100 (200) mg tvrdé tobolky v HDPE lahvičkách obsahujících 30 (90) tvrdých tobolek. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/20/1460/001, EU/1/20/1460/002 **Poslední revize textu:** 10.8.2021 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek Rozlytrek 100 mg a 200 mg (kód SÚKL 0249844 a 0249845) je v monoterapii hrazen z prostředků zdravotního pojištění k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přestavbou genu ROS1. O úhradě v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto. Další podmínky viz www.sukl.cz.

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.** Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Rozlytrek, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) http://www.ema.europa.eu/.

Reference: 1. Rozlytrek, Souhrn údajů o přípravku 10. 8. 2021. **2.** De Braud F et al., ESMO 2019, Poster Discussion #1488PD; Ann Oncol 2019; 30 (suppl_5): v602-v660.10.1093/annonc/mdz260. **3.** Doebele RC et al., Lancet Oncol 2020; 21(2): 271-282. **4.** Drilon A et al., Lancet Oncol 2020; 21(2): 261-270. **5.** Rolfo CD et al., ASCO 2020; J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 3605). **6.** Rozhodnutí SÚKL ze dne 27.7.2021, č.j. sukl215608/2021.

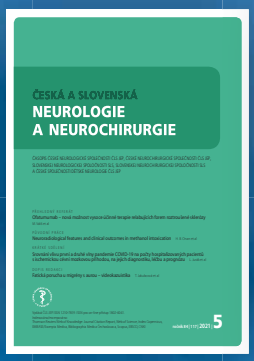
Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

M-CZ-00002074

Care Comm s.r.o.

nabízí předplatné následujících odborných titulů:

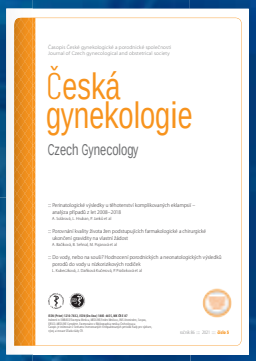
Florence
425 Kč/rok
(6 čísel)



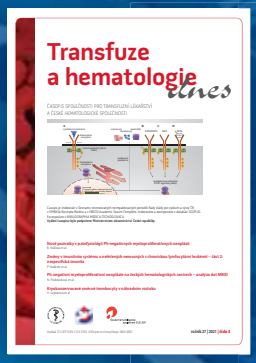
Cesk Slov Neurol N
875 Kč/rok
(6 čísel)

Gastroent Hepatol
600 Kč/rok
(6 čísel)

Klin Onkol
540 Kč/rok
(6 čísel)



Ceska Gynekol
550 Kč/rok
(6 čísel)



Transfuze Hematol Dnes
550 Kč/rok
(4 čísla)

Otorinolaryngol Foniatr
825 Kč/rok
(4 čísla)

Acta Chir Plast
957 Kč/rok
(4 čísla)

Rehabil Fyz Lek
600 Kč/rok
(4 čísla)

Předplatné objednávejte na predplatne@carecomm.cz.
Více informací naleznete na www.carecomm.cz.

Care Comm
we care...

BRAFTOVI v kombinaci s přípravkem MEKTOVI je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací *BRAF* V600. [1,2]

THE POWER TO GO BEYOND

FÁZE III.

BRAFTOVI+MEKTOVI vs Vemurafenib
mPFS 14,9 měs. vs 7,3 měs. (HR=0,54 [95% CI=0,41-0,71], p<0,001),
mOS 33,6 měs. vs 16,9 měs. (HR=0,61 [95% CI=0,47-0,79], p<0,0001)
s příznivým bezpečnostním profilem [1-4]

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU BRAFTOVI 50 mg tvrdé tobolky, **BRAFTOVI 75 mg** tvrdé tobolky

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku (dále jen SPC), bod 4.8.

SLOŽENÍ: Každá tvrdá tobolka obsahuje 50 mg, resp. 75 mg enkorafenibu. **INDIKACE:** Enkorafenib v kombinaci s binimetinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF (viz SPC body 4.4 a 5.1). V kombinaci s cetuximabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC) s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou léčbu (viz SPC body 4.4 a 5.1). **DÁVKOVÁNÍ:** Melanom: Doporučená dávka enkorafenibu je 450 mg (šest 75 mg tobolek) jednou denně v kombinaci s binimetinibem. Kolorektální karcinom: Doporučená dávka enkorafenibu je 300 mg (čtyři 75mg tobolky) jednou denně, v kombinaci s cetuximabem. Úprava dávkování u obou indikací je popsána v SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Enkorafenib se má podávat v kombinaci s binimetinibem (u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF) nebo v kombinaci s cetuximabem (u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu BRAF). Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu binimetinibem nebo cetuximabem viz bod 4.4 SPC binimetinibu nebo cetuximabu. **INTERAKCE:** Enkorafenib je primárně metabolizován CYP3A4. Během léčby enkorafenibem je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných inhibitorů CYP3A. Pokud je souběžné podávání nezbytné, má se pečlivě monitorovat bezpečnost pacientů. Při současném podávání středně silných inhibitorů CYP3A s enkorafenibem je třeba postupovat s opatrností. Podrobněji v SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** uvádíme velmi časté, které se objevily v monoterapii, kombinaci s binimetinibem a v kombinaci s cetuximabem: kožní papilom, melanocytární névus, anemie, snížení chuti k jídlu, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, závratě, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, průjem, PPES, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, erytém, hyperpigmentace kůže, akneiformní dermatitida, artralgie, myalgie, myopatie, bolest končetin, bolest zad, únava, pyrexie, periferní edém, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, GGT a aminotransferáz. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu k ochraně před vlhkostí. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Braftovi 50 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/001 (*28x1 tvrdých tobolek); EU/1/18/1314/003 (*112x1 tvrdých tobolek); Braftovi 75 mg tvrdé tobolky: EU/1/18/1314/002 (*42x1 tvrdých tobolek), EU/1/18/1314/004 (*168x1 tvrdých tobolek). Všechna balení nemusí být na trhu. **DATUM REVIZE TEXTU:** 08/2021. Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Medicament s.r.o., Prosecká 851/64, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je u indikovaných pacientů s maligním melanomem a kolorektálním karcinomem hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU MEKTOVI 15 mg potahované tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku (dále jen SPC), bod 4.8.

SLOŽENÍ: Jedna potahovaná tableta obsahuje binimetinibum 15 mg. Pomocná látka se známým účinkem: laktóza. **INDIKACE:** V kombinaci s enkorafenibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. **DÁVKOVÁNÍ V KOMBINACI S ENKORAFENIBEM:** Doporučená dávka binimetinibu je 45 mg (tři 15 mg tablety) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 90 mg, s přibližně 12 hodinovým odstupem. Úprava dávky je popsána v SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC, bod 6.1). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Binimetinib se má podávat v kombinaci s enkorafenibem. Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu enkorafenibem viz bod 4.4 SPC enkorafenibu. **INTERAKCE:** Induktory enzymů CYP1A2 a induktory transportu přes Pgp (jako je třezalka tečkovaná nebo fenytoin) mohou snižovat expozici binimetinibu, což může vést k poklesu jeho účinnosti. Binimetinib je potenciálním induktorem CYP1A2 a při jeho současném podávání se senzitivními substráty (jako je duloxetin nebo theofylin) je zapotřebí postupovat s opatrností. Podrobněji v SPC, bod 4.5. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté: anemie, periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, bolest břicha, průjem, zvracení, nauzea, zácpa, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie, bolest zad, bolest končetin, pyrexie, periferní edém, únava, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, aminotransferáz a GGT. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/18/1315/001 (84 potahovaných tablet), EU/1/18/1315/002 (168 potahovaných tablet). **DATUM REVIZE TEXTU:** 08/2021. Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu nebo na adrese: Pierre Fabre Medicament s.r.o., Prosecká 851/64, 19000 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com. **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Léčivý přípravek je hrazen indikovaným pacientům z prostředků Veřejného zdravotního pojištění.

Reference:
1. BRAFTOVI, SPC, kap. 5.1 2. MEKTOVI SPC, kap. 5.1. 3. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma: a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, March 21, 2018. doi:10.1016/S1470-2045 (18)30142-6. 4. Dummer R,: Abstract #9504. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma, June 4, 2018. Gogas H: Abstract #9567 Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study, June 4, 2018.

CZ-PFO-10/2021-BINEN-095

Pierre Fabre Médicament

© 2020 Pierre Fabre, all rights reserved. BRAFTOVI® and MEKTOVI® are the trademarks of Array BioPharma Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

BRAFTOVI (encorafenib) capsules + MEKTOVI (binimetinib) tablets

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.

výkonný redaktor
prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Jihlava
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
PharmDr. Roman Goněc
MUDr. Peter Grell, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
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 Mladosievičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. 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 Skřičková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Brusel
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
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 6× ročně. Předplatné na rok 2021 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. 12. 2021

Naděje pro nemocné s CD30+ lymfomy[1]

ADCETRIS®
brentuximab vedotin

Adcetris 50 mg - Zkrácené informace o léčivém přípravku

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

Název: ADCETRIS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje brentuximabum vedotinum 50 mg. Po rekonstituci jeden ml obsahuje brentuximabum vedotinum 5 mg. **Indikace:*** ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) stadia IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s CD30+ HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progrese po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL): 1. po ASCT nebo; 2. po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost. ADCETRIS v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (CHP) je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL. ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s CD30+ kožním T-buněčným lymfomem (CTCL) po nejméně jedné předchozí systémové terapii. **Dávkování a způsob podání:*** *Dosud neléčený HL:* Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (AVD) je 1,2 mg/kg podávaných IV infuzí trvající 30 minut v 1. a 15. den každého 28denního cyklu po dobu 6 cyklů. *HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progrese:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvající 30 minut každé 3 týdny. Léčba přípravkem ADCETRIS by měla být zahájena po zotavení z ASCT na základě posouzení klinického stavu. Těmto pacientům by mělo být podáno až 16 cyklů. *Relabující nebo refrakterní HL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí, trvající 30 minut každé 3 týdny. Doporučená počáteční dávka pro opakovanou léčbu pacientů, kteří v minulosti reagovali na léčbu přípravkem ADCETRIS, je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvající 30 minut každé 3 týdny. Léčba má pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů. *Dosud neléčený sALCL:* Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (CHP) je 1,8 mg/kg podávaná intravenózní infuzí během 30 minut každé 3 týdny po dobu 6 až 8 cyklů. *Relabující nebo refrakterní sALCL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvající 30 minut každé 3 týdny. Léčba má pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacientům, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů. *CTCL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvající 30 minut každé 3 týdny. Pacientům s CTCL má být podáno až 16 cyklů. *Obecné:* Pokud se během léčby vyskytne neutropenie anebo dojde k výskytu nebo ke zhoršení periferní senzorické či motorické neuropatie, má se postupovat dle dávkovacích schémat v SPC. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je třeba pečlivě sledovat případné nežádoucí účinky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kombinované použití bleomycinu a přípravku ADCETRIS vyvolává plicní toxicitu. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS může dojít k reaktivaci JC viru (John Cunningham virus, JCV) vedoucí k progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) a úmrtí, z toho důvodu je třeba pacienty pečlivě sledovat. Při léčbě přípravkem ADCETRIS byla pozorována akutní pankreatitida s fatálními následky. Byly hlášeny případy pulmonální toxicity u pacientů užívajících přípravek ADCETRIS včetně pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění a syndromu akutní respirační tísně (ARDS), některé s fatálními následky. U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS byly hlášeny závažné infekce, jako např. pneumonie, stafylokoková bakteriémie, sepse/septický šok (včetně fatálních dopadů), herpes zoster, reaktivace cytomegaloviru (CMV) a oportunní infekce, jako např. pneumonie vyvolaná Pneumocystis jiroveci a orální kandidóza. U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS byly hlášeny gastrointestinální (GI) komplikace včetně střevní obstrukce, ileu, enterokolitidy, neutropenické kolitidy, eroze, vředu, perforace a krvácení, některé s fatálními následky. U pacientů užívajících přípravek ADCETRIS byla hlášena hepatotoxicita v podobě zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Vyskytly se také vážné případy jaterní toxicity včetně fatálních následků. Byly hlášeny okamžité i opožděné reakce související s infuzí (IRR), jakož i anafylaktické reakce. Pacienty je třeba během infuze i po ní pečlivě sledovat. U přípravku ADCETRIS byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (TLS). Léčba přípravkem ADCETRIS může způsobit periferní neuropatii, a to jak senzorickou, tak motorickou. Při podávání přípravku ADCETRIS se může vyskytnout anémie 3. nebo 4. stupně, trombocytopenie a protrahovaná (≥1 týden) neutropenie 3. nebo 4. stupně. Při léčbě přípravkem ADCETRIS byla hlášena febrilní neutropenie, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Hyperglykemie byla během klinických hodnocení hlášena u pacientů se zvýšeným BMI s DM v anamnéze nebo bez něj. **Lékové interakce:** Současné podávání brentuximab vedotinu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A4 a P-gp, zvyšovalo expozici antimikrotubulové látce MMAE o přibližně 73 % a neměnilo plazmatickou expozici brentuximab vedotinu. Proto může současné podávání brentuximab vedotinu a silných inhibitorů CYP3A4 a P-gp zvýšit incidenci neutropenie. Současné podávání brentuximab vedotinu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, neměnilo plazmatickou expozici brentuximab vedotinu, avšak snižovalo expozici MMAE. Sérové a plazmatické farmakokinetické charakteristiky ADC, respektive MMAE, po podání brentuximab vedotinu v kombinaci s AVD byly podobné jako u monoterapie. Současné podávání brentuximab vedotinu neměnilo plazmatickou expozici AVD. **Nežádoucí účinky:*** Nežádoucí účinky přípravku ADCETRIS podle preferovaných termínů databáze MedDRA – monoterapie a/nebo kombinovaná terapie: Velmi časté a časté: infekce, infekce horních cest dýchacích, herpes zoster, pneumonie, herpex simplex, orální kandidóza, sepse/septický šok, neutropenie, anémie, febrilní neutropenie, trombocytopénie, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, periferní senzorická a motorická neuropatie, závratě, kašel, dyspnoe, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, stomatitida, akutní pankreatitida, zvýšení hladiny ALT/AST, vyrážka, pruritus, alopecie, myalgie, artralgie, kostní bolest, bolest zad, únava, pyrexie, reakce související s infuzí, zimnice, snížení tělesné hmotnosti. Ostatní nežádoucí účinky – viz. SPC. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v původním balení, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci**: Takeda Pharma A/S, Delta park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/794/001. **Datum poslední revize:** 16. 09. 2021.

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

Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: Léčba pacientů s R/R CD30+ HL po ASCT nebo po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost; Léčba pacientů s CD30+ HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progrese po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT); ADCETRIS je dále hrazen v kombinaci s CHP pro léčbu dříve neléčených CD30 pozitivních periferních T-lymfomů do maximálního počtu 8 cyklů a u pacientů s R/R sALCL, kteří dosud nepodstoupili AlloSCT. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na AE.CZE@takeda.com.

Reference: 1. SPC přípravku ADCETRIS.

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. | Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2-Vinohrady, Česká republika
telefon: +420 234 722 722 | e-mail: info-cz@takeda.com | www.takeda.cz

C-APROM/CZ/ADCE/0025
Datum přípravy: 11/2021

Takeda | ONCOLOGY

OPDIVO® (nivolumab)

Imunoterapie, která dává šanci více pacientům

- maligní melanom
- uroteliální karcinom
- nemalobuněčný karcinom plic
- karcinom jícnu nebo gastroezofageální junkce
- renální karcinom
- maligní mezoteliom pleury
- klasický Hodgkinův lymfom
- kolorektální karcinom
- skvamózní karcinom hlavy a krku
- adenokarcinom žaludku

Detailní informace k jednotlivým indikacím naleznete ve zkrácené informaci o přípravku níže nebo na www.sukl.cz

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Kvalitativní a kvantitativní složení: Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Maligní 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 (ESCC): monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce (EC nebo GEJC): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJC po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce (GEJ) nebo jícnu: v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím karcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5. **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), u adjuvantní léčby EC nebo GEJC 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. 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. ***MPM:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg 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 platiny každé 3 týdny. Kombinace s chemoterapií: ***Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progrese 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 imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2, s aktivními mozkovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a 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:*** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, periferní neuropatie, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, otok, lymfopenie, hyperglykemie, anemie, hyponatremie, hypoalbuminemie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperkalemie, hypokalcemie, leukopenie, hypomagnesemie, neutropenie, trombocytopenie, hypokalemie, hypoglykemie, hyperkalcemie; *u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií* dále i hypotyreóza, hypertyreóza, závrať, hypertenze, kolitida, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšený celkový bilirubin a zvýšené transaminázy; *u kombinace s kabozantinibem* dále i dysgeusie, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, svalové spasmy, proteinurie, hypofosfatemie, hypermagnezemie, hypernatremie a snížená tělesná hmotnost. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 24 ml koncentrátu ve 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:** říjen 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 i (od 1. 12. 2021) v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, klasický Hodgkinův lymfom a skvamózní karcinom hlavy a krku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku

Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2021.

Bristol Myers Squibb™

1506-CZ-2100099