

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Hepatocelulární karcinom – prognostická kritéria individualizované léčby

Metabolický syndróm u pacientov po alogénnej transplantácii kmeňových krvotvorných buniek

Late-onset pulmonary and cardiac toxicities in a patient treated with immune checkpoint inhibitor monotherapy

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



PHESGO[®] je první subkutánní léčba dvěma protilátkami v jedné dávce u HER2 pozitivního karcinomu prsu^{1,2}



- ▶ Snadná aplikace během ~ 5 minut*^{1,2}
- ▶ Výrazně zkrácená doba podání a následného sledování pacienta¹⁻³
- ▶ Rychlé a pohodlné podání pro pacienty^{1,4}

**ÚHRADA
OD 1. 3. 2022⁵**

PHESGO[®] **PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB**

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

▼ **Zkrácená informace o přípravku** • Phesgo 1200mg/ 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 recidivy; k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy. **Metastazující karcinom prsu:** Přípravek Phesgo je indikován 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 ejection 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, nedávny infarkt myokardu, těžká srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající >360 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu; dále nebyl studován u pacientů s poklesem ejection 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 bolesti 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 okamžitě dostupnosti přípravky k léčbě takových reakcí a vybavení pro akutní péči. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími (> 30 %) nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem 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 seps, 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 režimem 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 progresu nemoci nebo do nepříjatelné 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 recidivy onemocnění nebo nepříjatelné toxicity podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termin 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 – 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:** 13.1.2022. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek má k 1. 3. 2022 stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích HER2-pozitivního metastazujícího karcinomu prsu a adjuvantní léčby HER2-pozitivního časného karcinomu prsu.** 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 nepřevyšuje možné riziko pro plod. Pacientky, které otěhotní, je třeba poučit o možnosti poškození plodu. V případě léčby těhotné pacientky přípravkem Phesgo nebo otěhotněné 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 kojenice. 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, 13. 1. 2022. 2. SPC Perjeta, 9. 12. 2021. 3. SPC Herceptin, 20. 8. 2021. 4. Tan AR et al. The Lancet Oncology, 2021, 22(1): p. 85-97. 5. Hodnotící zpráva ze dne 8. 2. 2022 na <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=&data%5Bname%5D=Phesgo&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat%5D=&data%5Bsubstance%5D=&data%5Bstate%5D=end>

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

IMZ-000002227



Předsednictví Francie a České republiky v Radě Evropské unie – informace k významným akcím v oblasti onkologie

Již za tři měsíce, 1. července 2022, převezme ČR **předsednictví Rady Evropské unie (EU)**. České předsednictví přichází v době, kdy EU vstoupila do druhého roku naplňování politických cílů Evropské komise v oblasti boje proti rakovině. Tyto cíle byly vydány v podobě Evropského plánu boje proti rakovině (**Europe's Beating Cancer Plan – EBCP**) [1], který obsahuje 10 hlavních iniciativ a řadu dalších podpůrných kroků, jejichž realizace by zejména měla zastavit nepříznivý trend nárůstu počtu onkologicky nemocných v EU, odstranit nerovnosti v přístupu k moderní diagnostice a léčbě a zvýšit kvalitu života onkologických pacientů.

Ve dnech **3. a 4. února 2022** se v Paříži uskutečnila důležitá mezinárodní konference k onkologii **European Cancer Meeting 2022**, kterou zorganizoval Francouzský národní onkologický institut (Institut national du cancer) při příležitosti dvou významných událostí: prvního výročí zveřejnění EBCP (3. 2. 2021) a Světového dne boje proti rakovině (World Cancer Day), který každoročně připadá na 4. 2. a k jehož založení došlo v roce 2000 právě v Paříži. European Cancer Meeting 2022 proběhl v rámci programu Francouzského předsednictví v Radě EU, a i proto byla jeho přípravě a průběhu věnována velká pozornost. V rámci dvoudenní konference byla dovršena práce pěti pracovních skupin, které se zabývaly tématy EBCP, jež si za svou prioritu vybralo francouzské předsednictví: **nádory dětského věku, nádory s nepříznivou prognózou, onkologická prevence, zaměstnanost u onkologických přeživších a jejich „právo být zapomenut“ a mezinárodní spolupráce**. Každá z těchto tematicky zaměřených pracovních skupin vytyčila hlavní iniciativy a jejich nej-

důležitější aktivity, které by měly být řešeny. Do pracovních skupin byli přizváni i odborníci z ČR a Švédska, tj. zemí, které převezmou po Francii předsednictví v Radě EU, aby byla zachována kontinuita při řešení vybraných témat. Výsledkem konference byl **vznik společné politické deklarace (Political Declaration and List of Actions Against Cancer Recommended by a Panel of European Stakeholders** [3], včetně obsáhlé přílohy s již zmiňovanými iniciativami a aktivitami, kterou podepsali ministři zdravotnictví Olivier Véran (Francie), Vlastimil Válek (ČR) a Lena Hallengren (Švédsko). Na závěr konference proběhly i dva „kulaté stoly“, které se věnovaly praktickým otázkám při implementaci evropského onkologického programu a národních onkologických programů (**Beating Cancer in Europe: Levers and Obstacles**) a výzvám v onkologickém výzkumu (**Cancer Mission: a New Ambition for European Cancer Research**). Za ČR se diskuze zúčastnili pan ministr prof. Válek a prof. Svoboda, ředitel Masarykova onkologického ústavu (MOÚ).

Více než symbolickou se stala i skutečnost, že v první den konání konference byl vyhlášen vítěz z vůbec první výzvy stěžejního programu **Horizon Europe – Cancer Mission (HORIZON-MISS-2021-UNCAN-01-01)**, a to projektu **4.UNCAN.eu**, jehož cílem je definovat nové výzvy pro výzkum rakoviny, které by přinesly další průlom pro prevenci a léčbu nádorů. MOÚ je součástí vítězného konzorcia.

ČR na konferenci představila i připravovaný program odborných akcí, které budou probíhat pod záštitou českého předsednictví Radě EU. Hlavní akcí na úrovni „expert meeting“ bude **odborná konference Modern Cancer Control: Saving Lives Through Smart So-**

lutions, která se uskuteční v Brně ve dnech **13.–14. 7. 2022**. Její přípravu organizuje Ministerstvo zdravotnictví ČR ve spolupráci s Ústavem zdravotnických informací a statistiky a zástupci MOÚ a FN Motol. Hlavními tématy konference budou: **Comprehensive Cancer Infrastructures, Future of Cancer Registries and European Health Data Space a Improving Early Detection of Cancer and Screening Schemes in EU**. Kromě této hlavní události byly oznámeny další tři odborné akce pod záštitou českého předsednictví. Dvě z nich proběhnou při příležitosti Brněnských onkologických dnů (BOD) [4]: **Precision Medicine in Pediatric Oncology** (12. 10. 2022) a **Patient-Centred Cancer Care and Survivorship** (14. 10. 2022). Třetí se připravuje v Praze a její datum a místo konání bude brzy zveřejněno: **Rare Diseases and Orphan Drugs**.

Na závěr mi Vás dovoluji pozvat ještě na další dvě významné akce, které se dotýkají onkologie a současně i českého předsednictví Rady EU. Dne 6. 6. 2022 se v prostorách Úřadu veřejného ochránce práv v Brně uskuteční akce **Právo na stejné podmínky – odborné fórum k ochraně sociálních a hospodářských práv pacientů**. Spolupořadatelem fóra je MOÚ a fórum bude probíhat pod záštitou předsedy Výboru pro zdravotnictví Senátu PČR, dr. Romana Krause. Cílem je otevřít v ČR debatu k problému „Právo být zapomenut / Right to be forgotten“, který byl diskutován i v rámci European Cancer Meeting 2022 a je zmiňován i v EBCP. Závěry z fóra budou prezentovány i na BOD v části „Patient-Centred Cancer Care and Survivorship.“ Ve dnech 20.–23. 7. 2022 bude v Brně probíhat **Výroční genetická konference – oslava 200 let od narození Gregora Johanna Mendela**. Podrobnosti k této akci, která má záštitu organizace OSN pro vzdělání,

vědu a kulturu UNESCO a Senátu Parlamentu ČR, jsou již nyní k dispozici na internetových stránkách konference [5].

*prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno*

Odkazy

1. Europe's Beating Cancer Plan. Available from: https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf.
2. European Cancer Meeting 2022. Available from: <https://rencontresinca.fr/en/>.
3. Political Declaration and List of Actions Against Cancer Recommended by a Panel of European Stakeholders.

Available from: https://www.e-cancer.fr/content/download/337013/4815797/file/D%C3%A9claration%20politique%20commune_RencontresEurop%C3%A9ennes2022.pdf.

4. Brněnské onkologické dny. Dostupné z: <https://www.onkologickedny.cz/>.

5. Mendel Genetics Conference. Available from: <https://www.mendel22.cz/conference/>.

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 profilem¹⁻⁴

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.

SOŠZENÍ: 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 souběžně 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, závrať, 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.

SOŠZENÍ: 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 uchování. **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. Enkorafenib 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 (BIN) 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.

Obsah | Contents

Editorial

- Předsednictví Francie a České republiky v Radě Evropské unie – informace k významným akcím v oblasti onkologie** 87

PŘEHLEDY | REVIEWS

- Akupunktura z pohledu medicíny založené na důkazech – možnosti klinického využití na podkladě doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** 94

Acupuncture from the perspective of evidence-based medicine – options of clinical use based on National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines
Halámková J., Dymáčková R., Adámková Krákorová D.

- Hepatocelulární karcinom – prognostická kritéria individualizované léčby** 100

Hepatocellular carcinoma – prognostic criteria of individualized treatment
Kysela P., Kala Z., Zatloukal M., Raudenská M., Brančíková D.

- Rehabilitácia a pohybová aktivita pri gynekologických onkologických ochoreniach** 114

Rehabilitation and physical activity in gynecological oncological diseases
Líška D., Kováč J., Rutkowski S.

- Radioterapie a radiosenzitivní syndromy u mutací genů reparační DNA** 119

Radiotherapy and radiosensitivity syndromes in DNA repair gene mutations
Lohynská R., Pechačová Z., Mazaná E., Čejková J., Nováková-Jirešová A., Hornová J., Langová M.

- Koherencí řízená holografická mikroskopie – nástroj pro hledání nových biomarkerů dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku** 128

Coherence controlled holographic microscopy – a tool for detection of new biomarkers of head and neck squamous cell carcinoma
Veselý M., Gál B., Rottenberg J., Palenik M., Hanák J., Zicha D.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Metabolický syndróm u pacientov po alogénnej transplantácii kmeňových krvotvorných buniek** 132

Metabolic syndrome in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Harvanová L., Petříková L., Bojtárová E., Žiaková B., Martišová M., Lábska V., Hrubíško M., Bátorová A., Mladosičková B.

- Kombinovaná chemoradioterapie karcinomu hrdla děložního – retrospektivní hodnocení vlastního souboru** 139

Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer – a single institution retrospective review
Pechačová Z., Lohynská R., Weitoschová Z., Zikán M., Dubová O., Tomancová V., Kmoníčková E., Pála M., Drbohlavová T.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Late-onset pulmonary and cardiac toxicities in a patient treated with immune checkpoint inhibitor monotherapy **150**

Pozdní nástup plicní a srdeční toxicity u pacienta léčeného checkpoint inhibítorem v monoterapii
Okouchi S., Sasatani Y., Yamada H., Satoh H.

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

An impending rupture of the subclavian artery after chemoradiotherapy **156**

Ruptura podklíčkové tepny hrozící po chemoradioterapii
Hattori S., Kodama Y., Satoh H.

RŮZNÉ | VARIOUS

Aktuality z odborného tisku **158**

ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL: HIT PANCREATIC CANCER HEAD ON

ONIVYDE pegylyated liposomal je schválen pro léčbu metastazujícího adenokarcinomu pankreatu v kombinaci s 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV) u dospělých pacientů, u kterých došlo k progresi po léčbě založené na gemcitabinu.¹

ONIVYDE JE IRINOTEKAN V PEGYLOVANÉ LIPOSOMÁLNÍ FORMĚ URČENÝ PRO ÚČINNOU LÉČBU TOHOTO AGRESIVNÍHO ONEMOCNĚNÍ^{2–5}

VÝSLEDKY Z KLINICKÉ STUDIE FÁZE 3 NAPOLI-1 UKAZUJÍ NA VÝBORNOU KLINICKOU ÚČINNOST KOMBINACE PŘÍPRAVKU ONIVYDE S 5-FU/LV:

- Shodně napříč všemi cílovými ukazateli účinnosti: významné zlepšení přežití i významně vyšší četnost léčebných odpovědí^{6–8}
- Zachování dobré kvality života^{6,9}
- Dobře popsán bezpečnostní profil^{1,6,7}

LÉČBA ONIVYDE + 5-FU/LV JE DOPORUČENA VŠEMI STĚŽEJŠÍMI GUIDELINES^{10–13}

LITERATURA: 1. ONIVYDE pegylyated liposomal SmPC, poslední datum revize textu 09/2021. 2. Lamb YN, Scott LJ. *Drugs*. 2017;77:785–792. 3. Drummond DC et al. *Cancer Res*. 2006;66:3271–3277. 4. Kalra AV et al. *Cancer Res*. 2014;74:7003–7013. 5. Carnevale J, Ko AH. *Future Oncol*. 2016;12:453–464. 6. Wang-Gillam A et al. *Lancet*. 2016;387:545–557. 7. Wang-Gillam A et al. *Eur J Cancer*. 2019;108:78–87. 8. Chen LT et al. *Eur J Cancer*. 2018;105:71–78. 9. Hubner RA et al. *Eur J Cancer*. 2019;106:24–33. 10. Ducreux M et al. *Ann Oncol*. 2015;25(suppl 5):v56–v68. 11. eUpdate Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published June 20, 2019. ESMO Guidelines Committee. Available at: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations>. Last accessed June 2020. 12. Okusaka T et al. *Pancreas*. 2020;49(3):326–335. 13. NCCN Guidelines Version 1, 2020. Pancreatic Adenocarcinoma. Available at <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf>. Published November 26, 2019. Last accessed June 2020.



onivyde[®]
peglylated liposomal irinotecan

Zkrácená informace o přípravku Onivyde pegylyated liposomal[®]:

SLOŽENÍ: ONIVYDE pegylyated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi: Jedna 10ml injekční lahvička koncentráty obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecanu succosofatum v pegylované liposomální formě).
INDIKACE: Léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, v kombinaci s 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV), u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu.
DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ: Přípravek Onivyde pegylyated liposomal smí pacientům předepisovat a podávat pouze lékaři a zdravotníci pracovníci se zkušenostmi s protinádorovými terapiemi. Přípravek Onivyde pegylyated liposomal, leukovorin a 5-fluorouracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku Onivyde pegylyated liposomal je 70 mg/m² intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut a poté 5FU 2400 mg/m² intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Přípravek Onivyde pegylyated liposomal se nemá podávat jako monoterapie. Sníženou počáteční dávkou přípravku Onivyde pegylyated liposomal 50 mg/m² je třeba zvážit u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28. V následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávky přípravku Onivyde pegylyated liposomal na 70 mg/m², pokud je tolerována.
PREMEDIKACE: Doporučuje se standardními dávkami dexmethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku Onivyde pegylyated liposomal. Úpravy dávek se doporučují ke zvládnutí toxicit 3. a 4. stupně souvisejících s přípravkem Onivyde pegylyated liposomal. **Porucha funkce jater:** přípravek se nemá používat u pacientů s hodnotami bilirubinu >2,0 mg/dl nebo AST a ALT >2,5násobek horní meze normálu (ULN) nebo >5násobek ULN, pokud jsou v játrech přítomny zánětlivé změny. **Porucha funkce ledvin:** u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Přípravek se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min). **KONTRAINDIKACE:** Anamnéza závažné hypersenzitivity na irinotecan nebo na kteroalkalický pomocnou látku. Kojení. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Obecná: Přípravek Onivyde pegylyated liposomal není ekvivalentem jiných neliposomálních forem irinotecanu a nesmí být s nimi zaměňován. **Myelosuprese/neutropenie:** Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Febrilní neutropenie je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravku Onivyde pegylyated liposomal je třeba pozastavit u pacientů se závažnou neutropenií nebo klesne absolutní počet neutrofilů pod 1500/mm³. Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni tímto přípravkem. Předchozí ozařování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem Onivyde pegylyated liposomal. u pacientů s ozařováním oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivě sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. u pacientů, kterým je přípravek Onivyde pegylyated liposomal podáván souběžně s ozařováním, je třeba postupovat s opatrností. **Imunosupresivní účinky a vakcíny:** Je nutné vyvarovat se vakcinací živými vakcínami. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být snížena. u asijských pacientů byla pozorována vyšší

incidence závažné a febrilní neutropenie. u osob, které jsou 7/7 homozygoty alely *28 genu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie při léčbě neliposomálním irinotecanem. **Interakce se silnými induktoři CYP3A4:** lze podávat se silnými induktoři enzymu CYP3A4, jako jsou antikonvulziva (fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin), rifampin, rifabutin a třezalka tečkovaná, pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. Je třeba zvážit substituční terapii neindukující enzymy, a to nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Onivyde pegylyated liposomal. **Interakce se silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1:** nesmí se podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Podávání je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem Onivyde pegylyated liposomal. Lze podávat se silnými inhibitory UGT1A1 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. **Průjem:** u pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmu, je třeba zvážit terapeuticky a profylakticky podávání atropin, pokud není kontraindikováno. Podávání loperamid je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprázdnování střev než obvykle. Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podpurnou léčbu perorálními antibiotiky. Jestliže průjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamid, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podpurné léčbě. Léčbu přípravkem Onivyde pegylyated liposomal je třeba odložit do doby, než průjem dosáhne ≤1. stupně (0–2–3 stolice/den více než v době před léčbou). Nesmí se podávat pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zánětlivým onemocněním střev, dokud neodezní. **Cholinergní reakce:** Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou rinitida, zvýšená salivace, zrudnutí, diaréza, bradycardie, mioza a hyperperistaltika. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin. **Akutní reakce na infuzi a související reakce:** V případě závažných hypersenzitivních reakcí je třeba léčbu přípravkem Onivyde pegylyated liposomal ukončit. **Předchozí Whippleova operace:** Je třeba sledovat známky infekce. **Cévní onemocnění:** Onivyde pegylyated liposomal je spojován s tromboembolickými příhodami, jako je plicní embolie, žilní tromboza a arteriální tromboembolismus. Pro odhlnání pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního novotvaru má být odebrána důkladná anamnéza. Pacienti mají být informováni o znamkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich takové známky nebo symptomy objeví. **Plicní toxicita:** u pacientů léčených neliposomálním irinotecanem se vyskytly příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění (ILD). Mezi rizikové faktory patří preexistující plicní onemocnění, podávání pneumotoxických léčivých přípravků, kolonie stimulačních faktorů nebo předchozí radiační terapie. u těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat respirační příznaky před léčbou přípravkem Onivyde pegylyated liposomal i během ni. Objevi-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem Onivyde pegylyated liposomal okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. u pacientů s potvrzenou diagnózou ILD je třeba léčbu přípravkem ukončit. **Porucha funkce jater:** Pacienti s hyperbilirubinemií měli vyšší koncentrace celkového SN38, a proto je u nich zvýšené riziko neutropenie. u pacientů s celkovým bilirubinem 1,0–2,0 mg/dl je

je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. u pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin >2násobek horní hranice normálního rozmezí (upper limit of normal, ULN); transaminázy >5násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. **Porucha funkce ledvin:** nebylo stanoveno. **Pacienti s podváhou:** u pacientů s body mass indexem <18,5 kg/m² je třeba postupovat opatrně. **Pomocné látky:** obsahuje 33,1mg sodíku v lahvičce, což odpovídá 1,65% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2g sodíku. **INTERAKCE:** Souběžné podávání s induktoři CYP3A4 může snížit a souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem, regorafenibem) může zvýšit systémovou expozici přípravku Onivyde pegylyated liposomal. **FERTILITA; TĚHOTENSTVÍ:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ:** Kontraindikováno. **ANTIKONCEPCE:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 1 měsíc po ukončení léčby u žen a 4 měsíce u mužů. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Dbát zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** **Velmi časté:** neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalemie, hypomagnezémie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrata, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení hmotnosti. **Časté:** septický šok, sepsis, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, lymfopenie, hypoglykémie, hyponatremie, hypofosfatémie, insomnie, cholinergní syndrom, dyspnoe, hypotenze plicní embolie, embolizace, hluboká žilní tromboza, dyspnoe, dysfonie, kolitida, hemoroidy, hypalbuminemie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšení INR. **Méně časté:** biliární sepse, hypersenzitivita, tromboza, hypoxie, ezofagitida, proktitida, makulopapulární vyrážka, diskolorace nehtů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* DRŽITELNOSTI:** Irinotecan (inhibitor topoisomerázy I) započtený v lipidové dvovrstvě vezikule nebo lipozomu. Irinotecan je derivátem kamptothecinu. Kamptothecin působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoisomerázy I. Irinotecan a jeho aktivní metabolit SN-38 vytvářejí reverzibilní vazbu s komplexem topoisomerázy I-DNA a indukují jednořetězcové léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotecan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-38. SN-38 je z hlediska inhibice topoisomerázy I purifikovaný z nádorových buněčných linií člověka a hlodavců přibližně 1000krát silnější než irinotecan. **PODMÍNY UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička obsahující 10ml koncentráty. **Datum poslední revize textu:** 09/2021. **Registrační číslo:** EU/1/16/1130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex Francie. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Vydej léčivé přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-poisteni>. Přípravek je k dispozici u lékárnách. **Další informace** lze získat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 21/15/11, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111.

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

Akupunktura z pohledu medicíny založené na důkazech – možnosti klinického využití na podkladě doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Acupuncture from the perspective of evidence-based medicine – options of clinical use based on National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines

Halámková J.¹, Dymáčková R.², Adámková Krákorová D.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

² Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Akupunktura je jednou z nejstarších léčebných metod. Tradiční pohled na akupunkturu ji vnímá jako ovlivnění energetických drah prostřednictvím stimulace specifických bodů. Původní meridiánová teorie, která pracuje s předpokladem normalizace proudící energie Qi v organismu, je se vzrůstající evidencí doplňována informacemi o biologickém dopadu užití akupunktury z pohledu západní medicíny. Specifická stimulace konkrétních bodů na těle vede k aktivaci hypotalamu a hypofýzy, což má za následek široké spektrum systémových účinků. Stimulací nervů ve svalu, které pak přenášejí signál do míchy, středního mozku a hypotalamo-hypofyzárního systému, dochází k uvolňování celé řady neurotransmiterů, endogenních opioidních peptidů či hormonů. Stimulací akupunkturálních bodů se mění i hladiny prozánětlivých cytokinů vč. IL-1-beta, IL-6, IL-17 a TNF-alfa. V současnosti jsou dle doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) k léčbě akupunkturou indikovány tyto symptomy: bolest vč. bolesti neuropatické, artralgie a myalgie (zvláště při léčbě inhibitory aromatázy), nevolnost a zvracení, únava, vazomotorické symptomy u žen a vazomotorické symptomy u mužů v souvislosti s androgen deprivací terapií. Akupunktura se zdá být efektivní a bezpečnou metodou terapie řady symptomů nádorových onemocnění, případně nežádoucích účinků onkologické léčby; stejně jako jakákoliv jiná léčebná metoda má však své indikace a kontraindikace. **Cíl:** Cílem této práce je podat ucelený přehled o využití akupunktury v definovaných indikacích, dle aktuálních mezinárodních doporučení. Lze tak rozšířit terapeutické možnosti symptomatické léčby nádorových onemocnění a léčby nežádoucích účinků onkologické terapie.

Klíčová slova

akupunktura – doporučení – bolest – artralgie – myalgie – zvracení – únava – vazomotorický symptom

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

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

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

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

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

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



MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jana.halamkova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2021

Přijato/Accepted: 11. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko202294

Summary

Background: Acupuncture is one of the oldest therapeutic methods. The traditional view of acupuncture is represented by influencing energy pathways through stimulation of specific points. The original meridian theory, which works with the assumption of normalization of the flowing energy Qi in the organism is, with increasing evidence, supplemented with information about the biological impact of the use of acupuncture from the perspective of Western medicine. Specific stimulation of particular points on the body leads to the activation of hypothalamus and pituitary gland through neurotransmitters, resulting in a wide range of systemic effects. Stimulation of nerves in the muscle, which then transmits a signal to the spinal cord, midbrain, and hypothalamic-pituitary system, releases neurotransmitters, endogenous opioid peptides, or hormones. Stimulation of acupuncture points changes the levels of proinflammatory cytokines, including IL-1-beta, IL-6, IL-17, and TNF-alpha. Currently, according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, the following symptoms are indicated for acupuncture treatment: pain including neuropathic pain, arthralgia, and myalgia, especially in the aromatase inhibitors therapy, nausea, and vomiting, fatigue, vasomotor symptoms in women and vasomotor symptoms in men caused by androgen deprivation therapy. Acupuncture seems to be an effective and safe treatment method for many of the cancer symptoms or the side effects of cancer treatment, but, like any other treatment method, it has its indications and contraindications. **Purpose:** This work aims to provide a comprehensive overview of the use of acupuncture in defined indications, according to current international guidelines. Thus, the therapeutic possibilities of symptomatic treatment of cancer and therapy of adverse events of oncological treatment can be extended.

Key words

acupuncture – guidelines – pain – arthralgia – myalgia – vomiting – fatigue – vasomotor symptoms

Úvod

Jako jedna z nejstarších léčebných metod je akupunktura dlouhodobě spjata s tradiční čínskou medicínou. Někteří badatelé věří, že v čínské literatuře jsou o ní pouze první písemné zmínky, ale sám koncept stimulace specifických bodů na těle může pocházet z doby ještě starší. Jako důkaz uvádějí objev ledového muže zvaného Ötzi, který byl v roce 1991 nalezen v Ötztalských Alpách na hranicích mezi Rakouskem a Itálií. Jeho stáří se datuje do doby 3 100–3 400 let př. n. l. [1] a na jeho kůži byla nalezena řada míst se zvláštním tetováním. Četná tetování sice byla popsána i u jiných mumií, ale u nich byl patrný, na rozdíl od tohoto případu, jasný dekorativní účel. Následným histologickým rozbohem bylo zjištěno, že Ötziho tetování bylo vytvořeno zářezy do kůže, do nichž byl následně vetřen popel. Tetování bylo neornamentálního charakteru a bylo nápadně shodné s polohou některých akupunkturálních bodů [2]. Chronickou stimulací v rámci jizvení mohlo docházet k aktivaci akupunkturálních bodů podobným způsobem, jak jej známe nyní v podobě stimulace tenkými akupunkturálními jehlami. Je tedy možné, že samotný základ této tradiční léčebné metody byl dán v době ještě starší, a to dokonce mimo území dnešní Asie.

Tradiční pohled na akupunkturu je představován jako ovlivnění energetických drah prostřednictvím stimulace

specifických bodů. Původní meridiánová teorie, která pracuje s teorií normalizace proudící energie Qi v organismu a je stále základní součástí pojetí tradiční akupunktury, je postupně, se vzrůstající evidencí, doplňována informacemi o biologickém dopadu užití akupunktury z pohledu západní medicíny. Bylo zjištěno, že specifická stimulace konkrétních bodů na těle dokáže aktivovat hypothalamus a hypofýzu, což má za následek široké spektrum systémových účinků, vč. změn hladin peptidů, hormonů a neurotransmiterů a regulace průtoku krve [3]. Zdá se, že akupunktura působí prostřednictvím autonomního nervového systému k vyvážení sympatického a parasympatického systému a protizánětlivé účinky akupunktury jsou zprostředkovány jejími elektrofyziologickými účinky na neurotransmitery, cytokiny a neuropeptidy [4]. Řada studií poskytuje důkaz, že během akupunktury se uvolňují opioidní peptidy a že akupunkturální analgezie je zprostředkována endogenním opioidním systémem [5,6]. Takto byl dokumentován i účinek akupunktury na chronickou závažnou bolest [7]. Výzkum na zvířatech naznačuje, že akupunktura dosahuje svého anestetického účinku stimulací nervů ve svalu, které pak přenášejí signál do míchy, středního mozku a hypothalamo-hypofyzárního systému, což v konečném důsledku spouští uvolňování neurotransmiterů a hormonů, jako jsou např. dynorfiny či enkefaliny [8].

Akupunktura je dále spojována i s významnými změnami prozánětlivých cytokinů vč. IL-1-beta, IL-6, IL-17 a TNF-alfa [9–12]. Kromě toho manipulace s akupunkturální jehlou stimuluje okolní pojivové tkáně a sensorické nervy [13] a dochází k adenosinem zprostředkované periferní sensorické modulaci [14]. Další analýzy na zvířecích modelech ukazují, že akupunktura může zvýšit aktivitu NK buněk a lymfocytů [15–17]. I když mechanismus akupunktury dosud není zcela objasněn, ukazuje se, že příznivé výsledky jsou zprostředkovány hlavně neurohumorálními a cytokinovými změnami.

V současnosti jsou dle doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) k léčbě akupunkturou indikovány tyto symptomy: **bolest vč. bolesti neuropatické, artralgie a myalgie** (v kategorii 1 pro léčbu inhibitory aromatázy), **nevolnost a zvracení, únava, vazomotorické symptomy u žen a vazomotorické symptomy u mužů v souvislosti s androgen deprivací terapií**.

Muskuloskeletální syndrom při léčbě inhibitory aromatázy

Muskuloskeletální příznaky jsou nejčastějšími nežádoucími účinky léčby inhibitory aromatázy, často vedou k redukcii či přerušení léčby a významně dopadají na kvalitu života léčených žen. V roce 2018 byla publikována poměrně rozsáhlá randomizovaná klinická studie zabývající se léčbou muskuloskeletálního

syndromu pomocí akupunktury, prováděná v 11 akademických centrech ve Spojených státech v letech 2012–2017. Randomizováno bylo 226 žen, které užívaly inhibitory aromatázy a v dotazníku Brief Pain Inventory – Worst Pain (BPI–WP) dosáhly alespoň 3 bodů (rozsah skóre 0–10; vyšší skóre znamená větší bolest). Po 6 týdnech aplikace došlo ke statisticky významnému poklesu vnímání bolesti, a to nejvíce u žen léčených pravou akupunkturou a následně u žen podstupujících falešnou akupunkturu (tzv. sham acupuncture); pozorované zlepšení bylo klinicky významné [18]. V prestižním časopise JAMA Oncology recentně publikovaná randomizovaná studie zaměřená na chronické muskuloskeletální obtíže přeživších nádorové onemocnění, které se účastnilo 360 nemocných, prokázala větší efekt akupunktury než běžná péče [19]. V současné době je akupunktura v rámci léčby artralgií a myalgií při terapii inhibitory aromatázy v rámci doporučení NCCN na úrovni kategorie 1. Klinické zkušenosti autorek textu ukazují, že vlivem využití akupunktury při terapii artralgií vzniklých při léčbě inhibitory aromatázy dochází k významnému ústupu obtíží, velmi často až k asymptomatickému průběhu, bez jakéhokoliv zásahu do medikace, s délkou trvání remise obtíží 3–12 měsíců a s následnou, stejně efektivní odpovědí na terapii akupunkturou v případě recidivy symptomatologie. V průběhu akupunktury pak není třeba upravovat terapii těmito preparáty.

Nevolnost a zvracení

Nevolnost a zvracení jsou dalšími stavy, kdy lze dle doporučení NCCN akupunkturu využít jako adjuvantní léčbu. V roce 2005 byla uveřejněna metaanalýza randomizovaných studií s celkovým počtem 1 247 pacientů, v níž byl potvrzen význam akupunktury při této indikaci. Stejný závěr měla i metaanalýza 41 randomizovaných studií uveřejněná v časopise Journal of Clinical Oncology [20]. NCCN doporučuje využití akupunktury zvláště v případě anticipačního zvracení jako podpůrnou metodu při současném využití standardní antiemetické terapie [20,21]. Akupunkturu lze využít kromě systémové léčby i v případě che-

moradioterapie. Švédská studie z roku 2017 se zabývala efektem akupunktury na nauzeu a zvracení a na spotřebu antiemetik při chemoradioterapii na oblast pánve. Bylo hodnoceno celkem 68 nemocných, u nichž byla zaznamenána signifikantně nižší spotřeba antiemetik v intervenčním rameni proti rameni s nepravou akupunkturou a kontrolnímu rameni [22].

Švédská studie publikovaná v roce 2012 se věnovala efektu akupunktury na nauzeu a zvracení při radioterapii na oblast pánve [23]. Celkem bylo hodnoceno 215 pacientů, z toho 109 bylo v rameni s pravou akupunkturou a 106 v rameni s nepravou akupunkturou. Studie neprokázala větší rozdíl v těchto skupinách v redukci nauzey a zvracení. Uvádí, že 81 % pacientů v rameni s nepravou akupunkturou si myslelo, že dostává pravou akupunkturu. V rameni s pravou akupunkturou si to myslelo 92 %. Každopádně pacienti z obou skupin v 95 % uváděli, že pociťují pozitivní vliv akupunktury na nauzeu, 67 % pociťovalo další pozitivní vlivy a 89 % udávalo, že by stejnou metodu v budoucnu rádi podstoupili. Proč pozitivně působila i nepravá akupunktura, si vysvětlují autoři např. možným akupresurním působením v oblastech nepravých jehel nebo jinými vlivy, nelze samozřejmě vyloučit ani placebo efekt. Vzhledem k nejasným výsledkům se autoři zasadili o další studii, která byla publikována v roce 2017 [24]. Věnuje se také efektu akupunktury na nauzeu a zvracení, ale i na spotřebu antiemetik a zhoršení příjmu potravy během ozařování na oblast pánve. Do této studie bylo zařazeno 262 pacientů, z toho 100 v intervenčním rameni s pravou akupunkturou, 100 pacientů v rameni s nepravou akupunkturou a 62 pacientů v kontrolním rameni. Výsledky vyšly pozitivně pro obě akupunkturní ramena, bez významného rozdílu mezi nimi. Spotřeba antiemetik byla výrazně nižší v akupunkturních ramenech oproti kontrolnímu rameni. Akupunkturní ramena prokázala i lepší příjem potravy oproti kontrolnímu rameni. Tato studie opět potvrdila, že je významný rozdíl mezi akupunkturními rameny a kontrolním ramenem. Autoři si tyto výsledky vysvětlují tím, že kromě vlivu samotné

akupunktury a akupresurního efektu nelze vyloučit ani placebo efekt a v neposlední řadě i psychologické působení při častějším a intenzivnějším kontaktu pacienta s lékařem. Na využití akupunktury v prevenci zvracení se zaměřila randomizovaná studie publikovaná roku 2015, kde byla hodnocena akupunktura u žen léčených chemoterapií na bázi platinu pro gynekologickou malignitu. Celkem bylo do studie zařazeno 70 žen, a to do ramene s akupunkturou jako prevencí zvracení a do ramene s podáním ondansetronu; všechny ženy užívaly kortikoidy. Pacientky v rameni s akupunkturou měly významně vyšší míru úplné odpovědi (žádné zvracení, žádná nevolnost a žádné užívání dalších antiemetik) ve srovnání s pacientkami randomizovanými do skupiny preventivního podání ondansetronu (52,8 vs. 35,7 %; $p = 0,02$) [25]. I když v rámci léčby a prevence nevolnosti a zvracení nejsou výsledky jednoznačné, převažuje benefit využití akupunktury jako bezpečné adjuvantní metody v této indikaci.

Únava

Únava je běžným nežádoucím účinkem provázejícím léčbu onkologických onemocnění, nicméně přetrvává i roky po ukončení terapie. Na efekt akupunktury u 37 pacientů po onkologické léčbě se soustředila studie, v níž byla únava hodnocena prostřednictvím skóre v dotazníku Brief Fatigue Inventory. Byl hodnocen rozdíl mezi výchozí hodnotou a 2 týdny po ukončené léčbě. Průměrně došlo ke zlepšení hodnocení únavy ze strany pacientů o > 30 % [26]. I v dalším souboru s celkovým počtem 302 pacientek s karcinomem prsu byla akupunktura potvrzena jako efektivní terapie únavy, úzkosti a depresí a měla vliv i na zlepšení kvality života [27]. Metaanalýza dopadu akupunktury na únavu pacientů s nádorovým onemocněním, v níž bylo analyzováno 1 327 nemocných, prokázala jednoznačný benefit, a to zvláště u nemocných s karcinomem prsu a pacientů, u nichž aktuálně probíhá protinádorová terapie [28]. Obdobný efekt byl prokázán i u pacientů s karcinomem plic [29]. Další metaanalýza 9 randomizovaných studií s 809 pacienty publikovaná v roce 2020 ukázala, že akupunk-

tura má terapeutický potenciál při léčbě únavy onkologických pacientů a může zlepšit kvalitu života pacientů, kteří přežili nádorové onemocnění [30]. V rámci doporučení European Society of Medical Oncology (ESMO) však pro tento symptom a s ním související užití akupunktury nebylo dosaženo konsenzu [31]. Jiná metaanalýza deseti randomizovaných studií, do kterých bylo zařazeno 1 327 pacientů, prokázala významný účinek na snížení únavy, bez ohledu na souběžnou protinádorovou léčbu, a to zejména u pacientek s karcinomem prsu [28]. V této indikaci byla akupunktura doporučena i rozsáhlou metaanalýzou integrativních metod publikovanou autory Greenlee et al v CA Cancer J Clin (impact factor 292,3!) [32]. Zajímavostí je, že v této publikaci je přísně definováno, jaké vzdělání akupunkturisty je požadováno pro provádění akupunktury u onkologicky nemocných.

Neuropatická a chronická bolest

Periferní neuropatie vyvolaná chemoterapií (chemotherapy-induced peripheral neuropathy – CIPN) je jedním z nejvíce obtěžujících dlouhodobých vedlejších nežádoucích účinků této léčby. Do recentně publikované randomizované kontrolované pilotní studie, která vyšla v časopise The Oncologist, bylo zařazeno celkem 40 žen s karcinomem prsu léčených taxanem. Po 8týdenním akupunkturálním léčebném režimu došlo k významnému zlepšení neuropatických symptomů [33]. Poměrně zásadní pro akceptaci akupunktury v léčbě CIPN byla studie autorů Bao et al z Centra integrativní medicíny Memorial Sloan Kettering Cancer Center publikovaná v roce 2020 v JAMA Network Open, která prokázala významné snížení neuropatické bolesti u skupiny 75 žen v porovnání s falešnou akupunkturou a symptomatickou terapií [34]. Do analýzy byly zařazeny nejen pacientky s karcinomem prsu, ale i nemocní s kolorektálním karcinomem, kteří byli léčeni chemoterapií na bázi oxaliplatinu. Metaanalýza 19 randomizovaných studií zahrnující 1 174 pacientů ukazuje snížení obtíží CIPN vlivem využití akupunktury [35]. Není překvapující, že v doporučeních ESMO je farmakoterapie venlafaxinem,

pregabalinem, amitriptylinem, tramadolem nebo silnými opioidy doporučovaná pro léčbu neuropatické bolesti na stejné hladině významnosti důkazů jako akupunktura, tedy IIC [36,37]. Byť se akupunktura ukázala být efektivní v potlačení symptomů CIPN, v rámci prevence svůj efekt neprokázala [37].

Mnohem větší soubory pacientů lze analyzovat při hodnocení efektu akupunktury na chronickou bolest obecně. V roce 2018 metaanalýza 39 studií s 20 827 pacienty zjistila, že pravá akupunktura je při léčbě chronické bolesti přínosnější než nepravá nebo žádná akupunktura. Podle této analýzy účinky akupunktury přetrvávají v průběhu času pouze s malým poklesem, přibližně o 15 %, a to i po 1 roce po ukončení. Autoři tak dospěli k závěru, že akupunktura je účinná při léčbě chronické bolesti, přičemž její účinky přetrvávají v průběhu času, snížení bolesti po akupunktuře nelze tedy vysvětlit pouze pomocí účinků placebo [38]. V roce 2020 byla v JAMA Network publikována další metaanalýza 31 studií s 2 031 pacienty týkající se hodnocení bolesti a spotřeby analgetik u onkologických pacientů. V 7 studiích byla srovnávána pravá a nepravá akupunktura, výsledky ukázaly, že pravá akupunktura má jednoznačný vliv na snížení intenzity bolesti i spotřebu analgoterapie [39].

Vazomotorické symptomy doprovázející klimakterický syndrom

Návalová symptomatologie je obtěžujícím symptomem terapie hormonálně dependentních zhoubných nádorových onemocnění u žen. V této indikaci byl efekt akupunktury prokázán jako bezpečná efektivní terapie návalů horka (tzv. hot-flushes) [40–42]. Dokonce bylo zjištěno, že při porovnání akupunktury s farmakoterapií gabapentinem či venlafaxinem je akupunktura v této indikaci minimálně stejně účinná, či efektivnější než farmakoterapie [43–45]. Akupunktura byla spojena taktéž se zlepšením spánku u žen s perimenopauzální insomnií [46]. U perimenopauzálních neonkologických pacientek byl efekt akupunktury pouze o něco nižší než hormonální terapie, ale výrazně vyšší než fy-

toterapie. Po ukončení terapie však efekt akupunktury přetrvával výrazně déle než efekt hormonální léčby [47].

Symptomy provázející androgen deprivaci u mužů

Akupunktura se zdá být efektivní nefarmakologickou léčbou i u mužů v případě návalové symptomatologie, která je spojena s redukcí hormonálních hladin testosteronu u androgen deprivaci terapie karcinomu prostaty [48–50]. Po aplikaci akupunktury je popisována redukce vnímání návalové symptomatologie o 78, resp. 73 %, s délkou trvání až 9 měsíců [51]. A i když je počet pacientů v těchto studiích poměrně malý a výsledky studií nejsou tak jednoznačné jako u výše uvedených symptomů u žen [52], akupunktura se přesto stala součástí doporučení NCCN pro tuto symptomatologii [20].

Komplexní retrospektivní analýza využití akupunktury na doprovodnou symptomatologii onkologické léčby či nežádoucí účinky z ní vyplývající, provedená v Centru integrativní medicíny MD Anderson Cancer Center, prokázala u 375 pacientů, kteří prošli protinádorovou léčbou a podstoupili akupunkturální sezení, krátkodobé i dlouhodobé zlepšení mnoha příznaků vč. návalů horkosti, únavy, parestzie či nevolnosti [53]. Bylo pozorováno statisticky významné zlepšení vnímání bolesti, chuti k jídlu, nevolnosti, nervozity a celkové pohody [54]. Akupunktura prokázala svůj efekt i v paliativní péči, kde došlo k ústupu úzkosti, deprese, únavy, dušnosti, nevolnosti a ke zvýšení celkové zdravotní pohody [55].

Cílem tohoto textu není popsat vyčerpávajícím způsobem možnosti využití akupunktury, ale spíše nastínit, jak lze tuto pro některé kontroverzní, ale poměrně efektivní symptomatickou terapii využít dle aktuálních doporučení v běžné klinické praxi. Měli bychom však pro naše nemocné vytvořit takové podmínky, aby akupunkturu nemuseli vyhledávat mimo zdravotnická zařízení, ale aby ji naopak mohli absolvovat v centrech, kde se jim dostává komplexní onkologické péče.

Závěr

Akupunktura se zdá být efektivní, levnou a bezpečnou metodou úlevy od

řady symptomů nádorových onemocnění, případně nežádoucích účinků onkologické léčby. Je nutné si však uvědomit, že stejně jako jakákoliv jiná léčebná metoda, i akupunktura má své indikace a kontraindikace. Vzhledem ke specifitě vlastní metody by měla být pro onkologické pacienty soustředěna do rukou specialistů v této problematice erudovaných. Tak jako v západních zemích by se lékaři se specializací v akupunktuře měli soustředit do ambulancí či center integrativní medicíny, oboru, který se snaží integrovat metody komplementární či alternativní medicíny, které prostřednictvím evidence-based přístupů prokázaly svůj terapeutický potenciál. Akupunktura si však díky již prokázaným efektům získala místo v symptomatické terapii, ať již aktivně onkologicky léčených nemocných, či pacientů po ukončené onkologické léčbě. Nepatří již mezi alternativní metody, ale pro celou řadu symptomů se stává plnohodnotným terapeutickým přístupem s jasnými indikacemi, prokázanými prostřednictvím medicíny založené na důkazech.

Literatura

- Dorfer L, Moser M, Bahr F et al. A medical report from the stone age? *Lancet* 1999; 354(9183): 1023–1025. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12242-0.
- Fiala P. Akupunktura ve 21. století. *Mladá fronta* 2018.
- NIH Consensus Conference. Acupuncture. *JAMA* 1998; 280(17): 1518–1524.
- Wong R, Sagar CM, Sagar SM. Integration of Chinese medicine into supportive cancer care: a modern role for an ancient tradition. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(4): 235–246. doi: 10.1053/ctrv.2001.0227.
- He CJ, Gong KH, Xu QZ et al. Effects of microwave acupuncture on the immunological function of cancer patients. *J Tradit Chin Med* 1987; 7(1): 9–11.
- Mayer DJ. Biological mechanisms of acupuncture. *Prog Brain Res* 2000; 122: 457–477. doi: 10.1016/S0079-6123(08)62157-3.
- Lao L, Zhang G, Wei F et al. Electro-acupuncture attenuates behavioral hyperalgesia and selectively reduces spinal Fos protein expression in rats with persistent inflammation. *J Pain* 2001; 2(2): 111–117. doi: 10.1054/jpai.2001.19575.
- Han Ji-Sheng. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci* 2003; 26(1): 17–22. doi: 10.1016/S0166-2236(02)00006-1.
- Joos S, Schott C, Zou H et al. Immunomodulatory effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med* 2000; 6(6): 519–525. doi: 10.1089/acm.2000.6.519.
- Petti FB, Liguori A, Ippoliti F. Study on cytokines IL-2, IL-6, IL-10 in patients of chronic allergic rhinitis treated with acupuncture. *J Tradit Chin Med* 2002; 22(2): 104–111.
- Wu HG, Zhou LB, Pan YY et al. Study of the mechanisms of acupuncture and moxibustion treatment for ulcerative colitis rats in view of the gene expression of cytokines. *World J Gastroenterol* 1999; 5(6): 515–517. doi: 10.3748/wjg.v5.i6.515.
- Jeong HJ, Hong SH, Nam YC et al. The effect of acupuncture on proinflammatory cytokine production in patients with chronic headache: a preliminary report. *Am J Chin Med* 2003; 31(6): 945–954. doi: 10.1142/S0192415X03001661.
- Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ et al. Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism. *J Cell Physiol* 2006; 207(3): 767–774. doi: 10.1002/jcp.20623.
- Goldman N, Chen M, Fujita T et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci* 2010; 13(7): 883–888. doi: 10.1038/nn.2562.
- Sato T, Yu Y, Guo SY et al. Acupuncture stimulation enhances splenic natural killer cell cytotoxicity in rats. *Jpn J Physiol* 1996; 46(2): 131–136. doi: 10.2170/jj-physiol.46.131.
- Saraswati W, Gumilar Dahlan E, Saputra K et al. Effect of electroacupuncture on natural-killer cells and tumor size in patients with cervical squamous-cell carcinoma: a randomized controlled trial. *Med Acupunct* 2019; 31(1): 29–36. doi: 10.1089/acu.2018.1316.
- Johnston MF, Sánchez EO, Vujanovic NL et al. Acupuncture may stimulate anticancer immunity via activation of natural killer cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 481625. doi: 10.1093/ecam/nep236.
- Hershman DL, Unger JM, Greenlee H et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320(2): 167–176. doi: 10.1001/jama.2018.8907.
- Mao JJ, Liou KT, Baser RE et al. Effectiveness of electroacupuncture or auricular acupuncture vs usual care for chronic musculoskeletal pain among cancer survivors: the PEACE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(5): 720–727. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0310.
- National Comprehensive Cancer Network. Guidelines detail. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>.
- Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD002285. doi: 10.1002/14651858.CD002285.pub2.
- Widgren YA, Enblom A. Emesis in patients receiving acupuncture, sham acupuncture or standard care during chemo-radiation: a randomized controlled study. *Complement Ther Med* 2017; 34: 16–25. doi: 10.1016/j.ctim.2017.07.003.
- Enblom A, Johnsson A, Hammar M et al. Acupuncture compared with placebo acupuncture in radiotherapy-induced nausea – a randomized controlled study. *Ann Oncol* 2012; 23(5): 1353–1361. doi: 10.1093/annonc/mdr402.
- Enblom A, Steineck G, Hama M et al. Reduced need for rescue antiemetics and improved capacity to eat in patients receiving acupuncture compared to patients receiving sham acupuncture or standard care during radiotherapy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: 5806351. doi: 10.1155/2017/5806351.
- Rithirangsiroj K, Manchana T, Akkayagorn L. Efficacy of acupuncture in prevention of delayed chemotherapy induced nausea and vomiting in gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol* 2015; 136(1): 82–86. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.025.
- Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B et al. Acupuncture for postchemotherapy fatigue: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1731–1735. doi: 10.1200/JCO.2004.04.102.
- Molassiotis A, Bardy J, Finnegan-John J et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4470–4476. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6222.
- Zhang Y, Lin L, Huiling L et al. Effects of acupuncture on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2018; 26(2): 415–425. doi: 10.1007/s00520-017-3955-6.
- Cheng CS, Chen LY, Ning ZY et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in lung cancer patients: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Support Care Cancer* 2017; 25(12): 3807–3814. doi: 10.1007/s00520-017-3812-7.
- Jang A, Brown C, Lamoury G et al. The effects of acupuncture on cancer-related fatigue: updated systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2020; 19: 1534735420949679. doi: 10.1177/1534735420949679.
- Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2020; 31(6): 713–723. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.016.
- Greenlee H, Dupont-Reyes MJ, Balneaves LG et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(3): 194–232. doi: 10.3322/caac.21397.
- Lu W, Giobbie-Hurder A, Freedman RA et al. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer survivors: a randomized controlled pilot trial. *Oncologist* 2020; 25(4): 310–318. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0489.
- Bao T, Patil S, Chen C et al. Effect of acupuncture vs sham procedure on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(3): e200681. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0681.
- Jin Y, Wang Y, Zhang J et al. Efficacy and safety of acupuncture against chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 2020: 8875433. doi: 10.1155/2020/8875433.
- Ju ZY, Wang K, Cui HS et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12(12): CD012057. doi: 10.1002/14651858.CD012057.pub2.
- Jordan B, Margulies A, Cardoso F et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(10): 1306–1319. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.003.
- Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G et al. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain* 2018; 19(5): 455–474. doi: 10.1016/j.jpain.2017.11.005.
- He Y, Guo X, May BH et al. Clinical evidence for association of acupuncture and acupressure with improved cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020; 6(2): 271–278. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5233.
- Dodin S, Blanchet C, Marc I et al. Acupuncture for menopausal hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(7): CD007410. doi: 10.1002/14651858.CD007410.pub2.
- Lesi G, Razzini G, Musti MA et al. Acupuncture as an integrative approach for the treatment of hot flashes in women with breast cancer: a prospective multicenter randomized controlled trial (AcClimMaT). *J Clin Oncol* 2016; 34(15): 1795–1802. doi: 10.1200/JCO.2015.63.2893.
- Soares JM, Branco-De-Luca AC, da Fonseca AM et al. Acupuncture ameliorated vasomotor symptoms during menopausal transition: single-blind, placebo-controlled, randomized trial to test treatment efficacy. *Menopause* 2020; 28(1): 80–85. doi: 10.1097/GME.0000000000001651.
- Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive

- breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 634–640. doi: 10.1200/JCO.2009.23.5150.
44. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX et al. Electroacupuncture versus gabapentin for hot flashes among breast cancer survivors: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3615–3620. doi: 10.1200/JCO.2015.60.9412.
45. Johns C, Seav SM, Dominick SA et al. Informing hot flash treatment decisions for breast cancer survivors: a systematic review of randomized trials comparing active interventions. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 156(3): 415–426. doi: 10.1007/s10549-016-3765-4.
46. Li S, Wang Z, Wu H et al. Electroacupuncture versus sham acupuncture for perimenopausal insomnia: a randomized controlled clinical trial. *Nat Sci Sleep* 2020; 12: 1201–1213. doi: 10.2147/NSS.S282315.
47. Palma F, Fontanesi F, Facchinetti F et al. Acupuncture or phytoestrogens vs. (E)strogen plus progestin on menopausal symptoms. A randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35(11): 995–998. doi: 10.1080/09513590.2019.1621835.
48. Ashamalla H, Jiang ML, Guirguis A et al. Acupuncture for the alleviation of hot flashes in men treated with androgen ablation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(5): 1358–1363. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.025.
49. Beer TM, Benavides M, Emmons SL et al. Acupuncture for hot flashes in patients with prostate cancer. *Urology* 2010; 76(5): 1182–1188. doi: 10.1016/j.urol.2010.03.033.
50. Filshie J, Bolton T, Browne D et al. Acupuncture and self acupuncture for long-term treatment of vasomotor symptoms in cancer patients – audit and treatment algorithm. *Acupunct Med* 2005; 23(4): 171–180. doi: 10.1136/aim.23.4.171.
51. Frisk J, Spetz AC, Hjertberg H et al. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer – a prospective multicenter study with long-term follow-up. *Eur Urol* 2009; 55(1): 156–163. doi: 10.1016/j.eururo.2008.02.002.
52. Qan'ir Y, DeDeaux D, Godley PA et al. Management of androgen deprivation therapy-associated hot flashes in men with prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 2019; 46(4): E107–E118. doi: 10.1188/19.ONF.E107-E118.
53. Lopez G, Garcia MK, Liu W et al. Outpatient acupuncture effects on patient self-reported symptoms in oncology care: a retrospective analysis. *J Cancer* 2018; 9(19): 3613–3619. doi: 10.7150/jca.26527.
54. Kasymjanova G, Grossman M, Tran T et al. The potential role for acupuncture in treating symptoms in patients with lung cancer: an observational longitudinal study. *Curr Oncol* 2013; 20(3): 152–157. doi: 10.3747/co.20.1312.
55. Miller KR, Patel JN, Symanowski JT et al. Acupuncture for cancer pain and symptom management in a palliative medicine clinic. *Am J Hosp Palliat Care* 2019; 36(4): 326–332. doi: 10.1177/1049909118804464.

Hepatocelulární karcinom – prognostická kritéria individualizované léčby

Hepatocellular carcinoma – prognostic criteria of individualized treatment

Kysela P.¹, Kala Z.¹, Zatloukal M.¹, Raudenská M.², Brančíková D.³

¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

² Fyziologický ústav, LF MU Brno

³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Hepatocelulární karcinom (hepatocellular carcinoma – HCC) je celosvětově šestý nejčastější solidní nádor u dospělých a třetí nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný novotvar s narůstající incidencí. Potenciálně kurativní chirurgická léčba je zatížena vysokou rekurencí. Paliativní postupy pak mají společnou nízkou účinnost. S rozšiřujícím se spektrem léčebných postupů je důležité identifikovat prediktivní faktory určující jejich efektivitu. Článek ilustruje současný stav diagnostiky a léčby hepatocelulárního karcinomu s možnými dopady prediktivní onkologie do budoucnosti. **Materiál a metodika:** Byl proveden rozbor dostupné literatury ve vztahu k etiologii, epidemiologii, diagnostice a individualizované léčbě hepatocelulárního karcinomu spolu s analýzou vlastního souboru 22 pacientů operovaných pro HCC ve FN Brno v letech 2017–2020, vč. vyšetření exprese izoforem cytochromu P450. **Výsledky:** V centru diagnosticko-terapeutického algoritmu stojí screening transabdominální ultrasonografií u rizikové populace definované cirhózou. Diagnostika je postavena na zobrazovacích metodách bez požadavku biopsie. Jen některé parametry nádoru jako počet a velikost ložisek a hladinu alfa-fetoproteinu (AFP) lze získat bez ní. U pacientů s pokročilým onemocněním v dobrém klinickém stavu lze k prodloužení kvalitního života využít molekulárně cílenou léčbu. Zvýšená exprese MET a AXL je negativní prognostický faktor především ve vztahu k léčbě protilátkami proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (anti-VEGF léčba). Vysoký AFP je prediktorem dobré účinnosti regorafenibu, ale časného relapsu po chirurgické léčbě. Na vlastním souboru pacientů jsme prokázali souvislost exprese izoforem cytochromu P450 v nádorové tkáni se stupněm dediferenciace nádoru, který souvisí s velikostí a počtem ložisek. U malých molekul v léčbě HCC (typicky tyrozinkinázové inhibitory) by měla být tato léčba tím účinnější, čím je nádor méně diferencovaný. **Závěr:** Podíl hepatocelulárního karcinomu na morbiditě a mortalitě nádorových onemocnění narůstá. Lze dobře definovat rizikovou populaci i jednoduchou screeningovou metodu. Léčba na základě stagingového systému Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) dává nejlepší léčebné výsledky. V tomto systému ale nejsou zahrnuty sérové a tkáňové prediktivní parametry. Dokud nebude možné získat tyto informace ze séra, bude nejspíše nutné obměnit diagnostické schéma ve smyslu nutnosti biopsie co možná nejméně invazivním způsobem, ale v nezbytných případech i chirurgicky alespoň u stadií B a C dle BCLC. Tím se otevírají možnosti pro tekuté biopsie, při kterých bude možné využít některé ze specifických mi-RNA.

Klíčová slova

léková rezistence – prediktivní onkologie – hepatocelulární karcinom – biopsie – individualizovaná léčba – cytochrom P450 – izoformy

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 17-28231A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Supported by the programme project of the Ministry of Health of the Czech Republic, Reg. No. 17-28231A. All rights reserved.

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. Mgr. Petr Kysela, Ph.D.
Chirurgická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: kysela.petr@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 5. 2021
Přijato/Accepted: 11. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko2022100

Summary

Background: Though the sixth most frequent malignancy, hepatocellular carcinoma (HCC) is the third most common cause of death amongst solid tumours. Only surgery in the early stages may provide the cure; however, HCC still has a high recurrence rate. Non-surgical treatment lacks comparable efficacy. It was not sooner than in 2017 that the therapy galore started to extend. Thus prognostic factors driving the therapy have been gaining importance. **Material and methods:** All relevant literature was checked for aetiology, epidemiology, diagnostic means, and individualised treatment of HCC. Cytochrome P-450 expression data from 22 patients operated in the University Hospital Brno in the period 2017–2020 were included. **Results:** Screening the population at risk (presence of cirrhosis) with the transabdominal ultrasound lies at the centre of the diagnostic algorithm. Making the diagnosis does not require a biopsy in most cases. Only a few parameters are thus known before the treatment – a size and number of lesions, and AFP level. These drive the indication to surgery. Relapses after surgery and response to palliative treatment depend on the expression of MET and AXL that directly affect anti-VEGF therapy. High AFP predicts a good response to regorafenib but early relapse after surgery. The pattern of P450 expression was found linked with tumour differentiation. The differentiation correlates with the size and number of lesions. We also found a link between the P450 expression and some mi-RNAs possibly detectable using liquid biopsy techniques. **Conclusion:** The share of deaths from HCC overweighs its incidence. The risk population to screen is well-defined (cirrhosis). The BCLC staging system probably gives the best complication/efficacy results. This system does not require any biopsy and does not comprise all predictive factors important in the expanding targeted molecular therapy. According to our results, small molecules to treat HCC should work better in poorly differentiated tumours. Surgery is more effective in those well-differentiated. It isn't easy to get all relevant information before therapy. Some factors need macrobiopsy (surgical). The pretreatment workup will probably require a mandatory biopsy in BCLC B and C stages to get the information. This opens up a way for the liquid biopsy that could use some specific mi RNAs.

Key words

drug resistance – predictive oncology – hepatocellular carcinoma – biopsy – tailored treatment – P-450 cytochrome – isoform

Úvod

Hepatoceulární karcinom (hepatocellular carcinoma – HCC) je nejčastější primární jaterní malignitou dospělých [1]. Celosvětově má hepatocelulární karcinom vzrůstající incidenci [2–4], která bude nejspíše do budoucna zachována [5]. V současnosti je odhadována asi na 841 000 nových případů ročně, což odpovídá např. polovině incidence kolorektálního karcinomu [6]. Regionální incidence pak značně kolísá. To odráží jak vlivy genetické, tak rozmanité vlivy vnějšího prostředí související s jeho vznikem. Nejvyšší incidence je v Mongolsku (57/100 000). V ČR se jedná naopak o nádor relativně vzácný (10,7/100 000) [7] a jeho výskyt postupně klesá, což může souviset také s proočkovanosťou populace proti virové hepatitidě [7]. Přestože jde o nádor s šestou nejvyšší světovou incidencí, jde zároveň o třetí nejčastější příčinu úmrtí na zhoubné onemocnění u mužů a šestou u žen [8]. V mužské populaci je nádor častější (poměr muži vs. ženy je 7 : 2). Odhadované 5leté přežití bez rozlišení stadií tvoří jen 11 % [9].

Potenciálně kurativní chirurgická léčba je zatížena vysokou rekurencí. Palliativní postupy pak mají společnou nízkou účinnost. S rozšiřujícím se spektrem léčebných postupů je důležité identifikovat prediktivní faktory určující jejich

efektivitu tak, aby konkrétní léčba mohla být sestavena na míru konkrétnímu pacientovi a nádoru.

Etiopatogeneze

Etiologie hepatocelulárního karcinomu je multifaktoriální. Zahrnuje jak genetické vlivy, tak vlivy vnějšího prostředí, které zodpovídají za geografické rozdíly v incidenci nádoru, vč. profesionální expozice některým toxinům (tab. 1) [10].

Až 80 % hepatocelulárních karcinomů vzniká v cirhotických játrech. V podstatě jakákoliv chronická iritace jater může vést k maligní transformaci stimulací excesivní proliferace a regenerace [11,12], jejímž výsledkem je jinak jaterní cirhóza. Makronoduly a adenomatózní hyperplazie jsou hodnoceny jako prekancerózy, za které může porucha regulace regenerace hepatocytů [13]. Alkoholická cirhóza zodpovídá za 10–20% případů. Ostatní neinfekční vlivy, vč. nealkoholické steatohepatitidy nebo vrozených metabolických vad jako hemochromatóza, zapříčiní ≤ 10 % případů HCC [14,15].

Hlavním rizikovým faktorem zůstává infekce virem hepatitidy B (70 % případů v Asii a Africe kromě Japonska a 10–20 % případů v Evropě, Severní Americe a Japonsku) nebo hepatitidy C (70 % případů v Evropě, severní Americe a Japonsku, ale jen 10–20 % v Africe a Asii kromě

Japonska) [1]. Hepatitidy A E se na kancerogenezi podílí jen minimálně. Neindukují tak často chronické reparativní změny v játrech. Je zajímavé, že hepatitidy přenosné fekálně-orální cestou (typicky A) jsou pro vznik HCC prakticky nerizikové, zatímco hepatitidy přenosné primárně parenterální cestou jsou vysoce rizikové. Jako bychom se během evoluce na fekálně-orální infekce již adaptovali, zatímco s parenterální cestou přenosu umožněnou až moderní civilizací se člověk jako druh ještě nevyrovnal. Mimo přímé integrace virové DNA u hepatitidy B je za maligní zvrát zodpovědné také přímé působení virových proteinů obsažených v genomu virů hepatitidy B i C na různých úrovních regulací buněčného cyklu – od exprese genu přes protein retinoblastomu až po některé microRNA [16,17].

Virus hepatitidy B moduluje expresi liver-specifických microRNA, jako je miR-155, a tím vstupuje do procesu spuštění kancerogeneze. Alteruje telomerázy a reverzní transkriptázy po inkorporaci do hostitelské DNA a spouští dráhu RAS/MAPK1 a PI3k/AKT, což může být také využito jako léčebný cíl [18]. Virus hepatitidy C je obalený single strand (+) RNA virus a po replikaci v systému endoplazmatického retikula indukuje syntézu nestrukturálních proteinů NS2, NS3, NS4A, NS5A a NS5B, které in-

Tab. 1. Mechanizmy karcinogeneze u hepatocelulárního karcinomu podle zevní expozice [10].

Stresor	Mechanismus	Výsledek
infekce virem hepatitidy B infekce virem hepatitidy C	inzerce virové DNA	chromozomální instabilita
	inzerce virové DNA do specifických míst	porucha regulace exprese vlastních genů buňky – β -receptor kyseliny retinové, A-cyklinu a mevalonát syntázy – dnes známo až 15 genů
	exprese virových proteinů, např. Hbx	modulace buněčného cyklu, vazba na p53 s inaktivací p53 indukované apoptózy
expozice aflatoxinu B1	transformace AFB1 na aktivní metabolity v játrech	DNA adukty reakce AFB1 epoxidu s guaninem v DNA – GC-TA konverze vedoucí k záměně R-S na kodonu 249
vinylchlorid	mutace <i>K-ras-2</i> v 33 %	spíše angiosarkom než hepatocelulární karcinom
adenom	bialelická mutace TCF1 kódující HNF1 α v 60 % adenomů	inaktivace TCF1
nespecifické faktory	chromozomální aberace a) delece chromozomálních ramének 17p, 8p, 16q, 16p, 4q, 9p, 13q, 1p, 6q b) inzerce 1q, 7q, 8q, 17q vedoucí k inaktivaci tumor supresorových genů	defekt tumorsupresoru p53 (17p) retinoblastom gen 1 (13q) axis inhibitor protein 1 (16p) CDKN2A (9p) IGF2R (6q)

AFB1 – aflatoxin B1, CDKN2A – 2A inhibitor cyklin-dependentní kinázy, GC – guanin, cytosin, Hbx – protein viru hepatitidy B, HNF1 α – jaterní nukleární faktor 1 α , IGF2R – receptor pro inzulinu podobný růstový faktor 2, TA – thymin, adenin, TCF1 – transkripční faktor 1, R-S – záměna arginin za serin

hibují funkci p53 v celé dráze [19]. Chronický zánět ovlivňuje regeneraci cestou drah zahrnujících transformující růstové faktory (transforming growth factor – TGF) TGF- α a TGF- β a dále růstový faktor hepatocytů (hepatocyte growth factor – HGF), endoteliální růstový faktor (endothelial growth factor – EGF) a interleukiny (IL) – IL-4, IL-6 a IL-8, jejichž hladina je zvýšena. Všechny inzulty mají společné ovlivnění angiogeneze (např. CXCL12-CXCR4) [20] a všechny ovlivňují dráhy směřující přes fosfatidylinozitol-3-kinázu – protein-kinázu B k m-TOR komplexu, dráhu Ras-Raf-MEK-ERK a β -kateninovou dráhu [21]. Mutace β -kateninu tak významně zvyšuje riziko maligního zvratu u hepatocelulárního adenomu. Všechny tyto dráhy mohou být cílem budoucí molekulární léčby.

Primární prevencí hepatocelulárního karcinomu je očkování proti hepatitidě B. Zavedením vakcinace dokázali na Tchaj-wanu snížit incidenci HCC u dětí ve věku 6–9 let z 0,52/100 000 (dětí narozené mezi lety 1974 a 1984) na 0,13/100 000 (dětí narozené mezi lety 1984 a 1986), tedy téměř o 80 % [22].

Dalším metodou primární prevence je léčba chronické infekce interferonem (IFN- α 2b) anebo antivirová léčba lamivudinem a entekavirem u hepatitidy B. U hepatitidy C pak převážně bezinterferonovými a bezribavirinovými režimy pomocí přímo působících virostatik. Metaanalýza léčených pacientů v časném stadiu cirhózy ukázala redukci rizika o 78 % [23].

Očkování proti hepatitidě

Vliv zlepšené péče o pacienty s onemocněním jater může mít na incidenci HCC protichůdný efekt. Snížení výskytu HCC daného zvýšenou proočkovaností populace proti hepatitidě B je tak vyrovnáváno zlepšením péče o pacienty s cirhózou jaterní, kteří v minulých dekádách spíše umírali na krvácení a metabolické jaterní selhání a infekce. Nyní se s tímto onemocněním dožívají delšího věku [24].

Screening a diagnostika

Rozvoj HCC v necirhotických játrech je velmi vzácný. Proto se screening zaměřuje na pacienty s jaterní cirhózou ve vy-

sokém riziku rozvoje HCC. To je podle Americké asociace pro studium onemocnění jater (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) definováno jako roční kumulativní riziko > 1,5 %. Pro hepatitidu C je 5leté kumulativní riziko rozvoje HCC v Evropě a USA 17 %, v Japonsku dokonce 30 %. Infekce hepatitidou B nese 5leté kumulativní riziko rozvoje HCC v Evropě 10 %, na Tchaj-wanu 15 %. Alkoholická cirhóza po vyloučení všech ostatních příčin má tendenci ke vzniku HCC kolem 8 % do 5 let, vrozená hemochromatóza asi 21 % a primární biliární cirhóza jen asi 4 % [25].

Samotné hladiny alfa-fetoproteinu (AFP) nemají pro screening HCC žádný význam. Jde jen o pomocnou hodnotu k pravidelně prováděným ultrazvukovým vyšetřením nebo tam, kde je ultrazvuk nedostupný – kategorie 2A podle National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a AASLD nebo kategorie II podle medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine – EBM). U pacientů s negativním nálezem na zobrazovacích metodách a narůstajícími hodno-

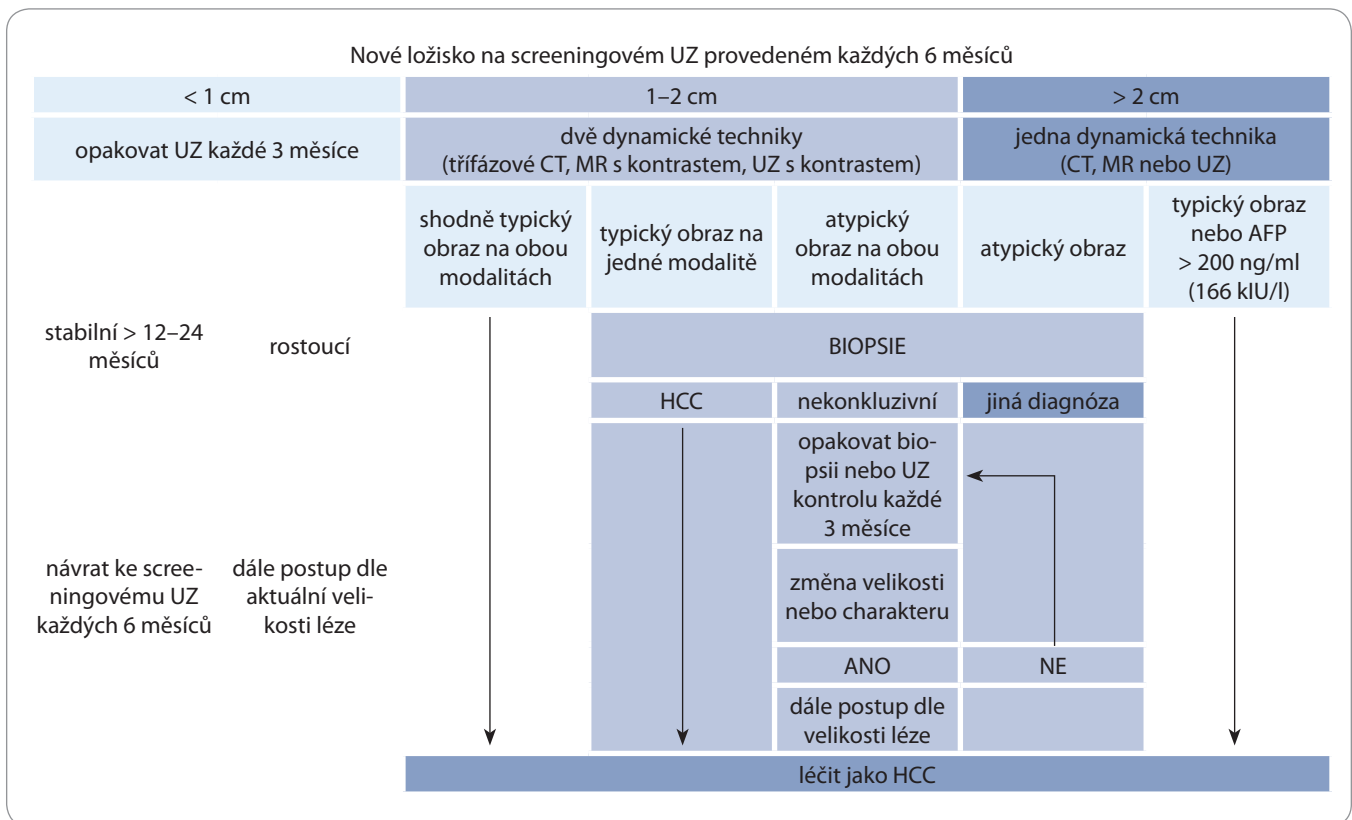


Schéma 1. Screening HCC. Upraveno dle doporučení NCCN a AASLD a [26].

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases, AFP – alfa fetoprotein, HCC – hepatocelulární karcinom, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, UZ – ultrazvuk

tami AFP je doporučeno zkrátit interval kontrol ultrazvukem na 3 měsíce.

Standardní screeningovou metodou k detekci nového HCC i ve sledování rekurencí po léčbě HCC je u pacientů s jaterní cirhózou nekontrastní transabdominální ultrazvuk (UZ) prováděný v intervalu 3–6 měsíců. Jak NCCN, tak AASLD doporučují navzájem velmi podobný diagnostický algoritmus (schéma 1) – všechna doporučení alespoň úrovně 2A nebo II podle EBM [26]. Diagnostika hepatocelulárního karcinomu v cirhotických játrech je pak postavena podle velikosti a charakteru léze na zobrazovacích metodách (neplatí to zcela pro játra necirhotická). K dispozici jsou v podstatě tři metody – kontrastní UZ vyšetření, kontrastní CT vyšetření a MR s hepatotropním kontrastem. Ve zkratce, pokud je ložisko < 1 cm, opakuje se screeningový UZ každé 3 měsíce a pokud je ložisko stabilní 1–2 roky, vrací se schéma k UZ každého půl roku. Při ložisku o velikosti 1–2 cm je pak diagnostika postavena

na shodě morfologických vlastností odpovídajících HCC u dvou dynamických metod ze tří výše jmenovaných. Pokud je ložisko < 2 cm, pak postačí charakteristický obraz jen na jedné dynamické metodě. Biopsie tak není standardně předterapeuticky požadována.

Staging

Staging jakéhokoliv onemocnění by měl odrážet způsob léčby a/nebo prognózu. Obvykle k tomu vystačí např. klasifikace TNM (tumor (T), lymfatické uzliny (nodes – N) a metastázy (M)), příp. určení některých dalších biologických markerů nádorového onemocnění (angioinvasze, perineurální šíření atd.). Zvláštnost hepatocelulárního karcinomu v terénu jaterní cirhózy tkví v tom, že jen určení rozsahu onemocnění nádorem je zcela nedostačující [27]. Do hry vstupuje funkční stav jater (obvykle v podobě Child-Pough kritérií), celkový stav pacienta (Karnofského index nebo výkonnostní stav dle European Coopera-

tive Oncology Group – ECOG) a zcela rovnocenně s nimi teprve stadium nádoru (obvykle jeho TNM klasifikace). Bylo vytvořeno několik systémů – Okudův [28], JIS [29], CLIP [30], CUPÍ [31] nebo GRETCH [32]. Podle kteréhokoliv z nich lze provádět staging onemocnění HCC. Zcela rovnocenně však vystupují všechny proměnné zatím v BCLC systému stagingu (schéma 2) [33]. Tento systém má také přímý výstup ve formě prognózy a především vhodné léčby. U stadií bez cirhózy je nutné histologické vyšetření léze, v cirhotických stadiích je BCLC dostačující [34].

Léčba

Přestože lze velmi dobře definovat rizikovou populaci pro prevenci (hepatitida B, C) i pro jednoduchý screening (jaterní cirhóza), výsledky léčby jsou zcela neuspokojivé [35]. Vzhledem k radiosenzitivitě okolního jaterního parenchymu je nádor rezistentní k radioterapii. Stereotaktické ozáření, příp. lokoregionální te-

Hepatocelulární karcinom					
stadium 0 PS 0, Child-Pough A 30 % pacientů 5leté přežití bez léčby 40–70 %, s léčbou 70–90 %	stadia A–C PS 0–2, Child-Pough A–B 50 % pacientů, medián přežití 11–20 měs., 5leté přežití 0–16 % bez léčby – medián přežití: A – 3 roky, B – 16 měs., C – 4–8 měs., s léčbou: A – 50–70 % 5 let, B – medián 20 měs., C – 6–11 měs.				stadium D PS > 2, Child-Pough C 20 % pacientů přežití < 4 měs.
velmi časná stadium (0)	časné stadium (A)		intermediální stadium (B)	pokročilé stadium (C)	terminální stadium (D)
1 ložisko < 2 cm	1 ložisko > 2 cm,	2–3 ložiska < 3 cm, PS 0	mnohočetná ložiska, PS 0	portální invaze, N1, M1, PS 1–2	
1 ložisko		↓	↓	↓	↓
zvýšený portální tlak nebo bilirubin?					
NE	ANO				
	přidružené choroby				
	NE	ANO			
resekce (transplantace)	transplantace (resekce)	TACE, RFA	TACE	sorafenib	podpůrná léčba

Schéma 2. BCLC stagingový systém [33].

BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer, měs. – měsíce, N – postižení lymfatických uzlin, M – metastázy, PS – performance status, RFA – radiofrekvenční ablace, TACE – transarteriální chemoembolizace

rapie mikrosférami s yttriem jsou však možné. Onemocnění je také málo citlivé ke konvenční farmakologické léčbě. Některé důvody budou zřejmé z následujícího textu. Jedinou potenciálně kurativní metodou zůstává chirurgická resekce nebo transplantace jater [36]. Ty je však možné nabídnout jen malému procentu pacientů diagnostikovaných ve včasných stádiích choroby (stadium 0–A dle BCLC).

Velký význam mělo pro většinu pacientů s neoperabilním nálezem zavedení biologické léčby tyrozinkinázovými inhibitory (Natural ligands Inhibitors) – sorafenibem v roce 2007. Od té doby bylo až do roku 2017 provedeno mnoho pokusů o vývoj dalších molekul, ale až mezi lety 2017–2019 se objevily další čtyři molekuly. Lenvatinib v 1. linii a regorafenib s kabozantinibem ve 2. linii a protilátka (Monoclonal Antibody) ramucirumab (spolu s již známým bevacizumabem), také ve 2. linii léčby. Navíc byla zavedena imunoterapie check point inhibitory (nivolumab, pembrolizumab a atezolizumab) [37].

Kromě toho lze pacientům s lokalizovaným neresekabilním onemocněním nabídnout kombinaci biologické léčby a lokálně ablačních metod jako radio-

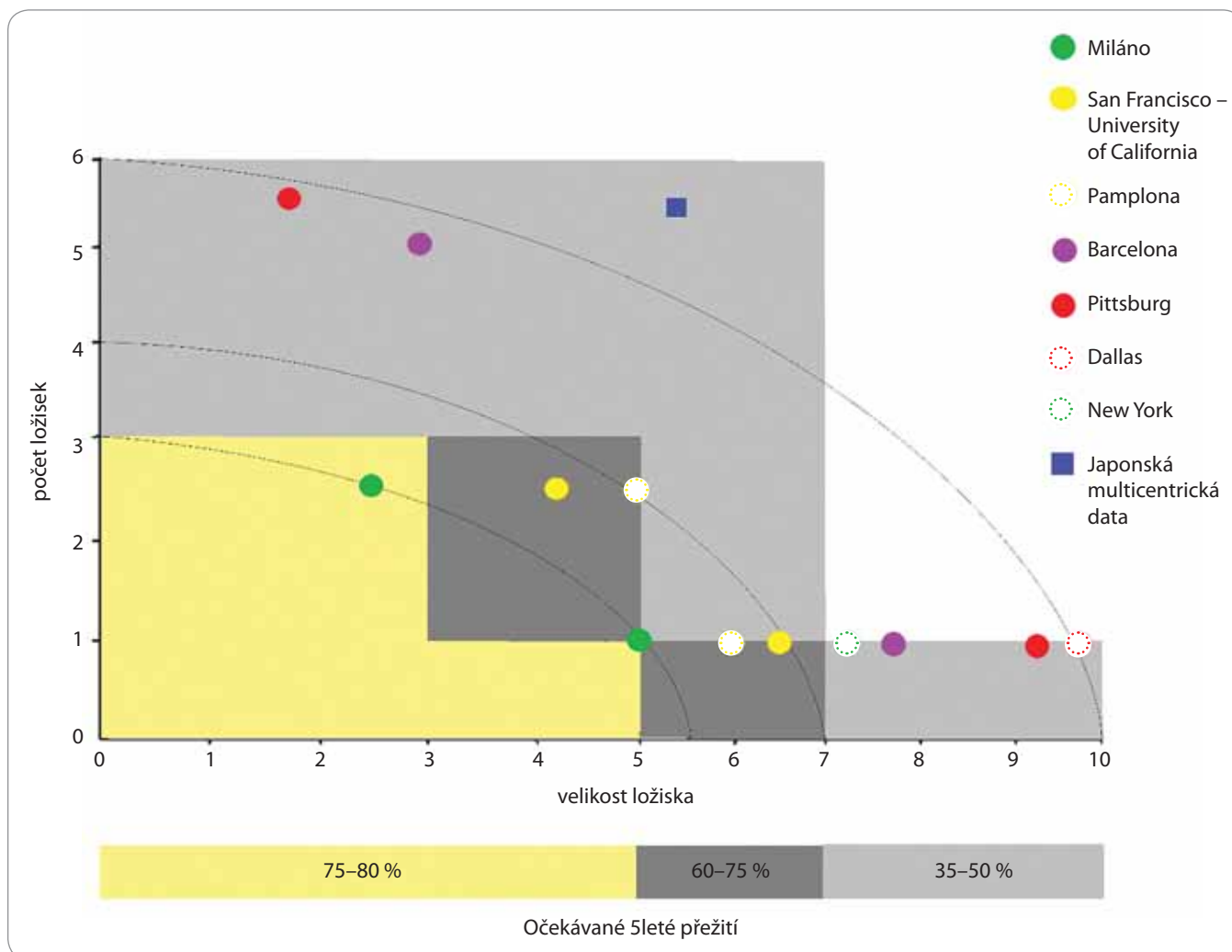
frekvenční ablace (RFA) nebo transarteriální chemoembolizace (TACE).

Jediná potenciálně kurativní léčba je R0 resekce, tj. kompletní odstranění nádoru bez jakýchkoliv reziduí. Rozeznáváme ještě R1 resekci – makroskopicky kompletní odstranění nádoru s mikroskopickými reziduí. Obvykle to znamená mikroskopický nálezn nádorových buněk v resekční linii jater, na rozdíl od R2 resekce, u níž je ponecháno makroskopicky zřejmé reziduum nádoru. Hlavním úkolem předoperačního stagingu je zjistit, u kterých pacientů je R0 resekce vůbec možná. Současné diagnostické metody bohužel nedovolují detekovat klinicky významné latentní mikroskopické postižení, především mimo játra. Jsme odkázáni na nepřímé známky a statistická data, která říkají, že pacienti s jedním makroskopickým ložiskem do 5 cm nebo pacienti s maximálně třemi ložisky o velikosti < 3 cm jsou pacienti s lokalizovaným onemocněním. U nich je R0 odstranění nádoru ať už transplantací jater, jaterní resekci, nebo lokálně ablačními technikami možné. Pacienti nesplňující tato kritéria již mají menší šanci na kompletní vyléčení jakoukoliv metodou. Přestože vysoký grade nádoru, přítomnost satelitních ložisek,

mikroangiainvaze a stupeň postižení jaterní DNA jsou významnými prognostickými faktory, samostatnými prediktivními faktory výsledku léčby je na základě multivariáční analýzy pouze počet a velikost ložisek. Pouze počet a velikost ložisek se také dá zjistit již předoperačně. Ostatní faktory jsou až ex post nálezem. Při stanovení léčby na míru je nutné brát v úvahu také funkční zdatnost jater a celkový stav pacienta. Konkrétní doporučená schémata léčby lze nalézt např. v guidelines NCCN [38], ESMO [39] nebo v Modré knize [40]. Léčba je vždy multidisciplinární a uplatňují se v ní následující modalit:

Transplantace jater

V principu řeší jak nádor, tak základní onemocnění jater, cirhózu, a odstraňuje tak prekancerózu. Možnosti transplantace jsou omezeny počtem dárců. Vzhledem k rozdílnému spektru pacientů, kteří podstupují transplantaci jater nebo chirurgickou resekci, není zcela možné přímé srovnání dlouhodobých výsledků léčby. Již v roce 1996 formuloval Mazzaferro et al [41] tzv. Milánská kritéria selektující pacienty, u kterých lze očekávat velmi dobrý efekt ortotopické transplantace jater. Jsou to pacienti



Obr. 1. Metroticket. Přežití po transplantaci jater v závislosti na počtu a velikosti ložisek. Jsou zakresleny body reprezentující jednotlivá užívaná kritéria pro indikaci transplantace.

s jedním ložiskem velikosti ≤ 5 cm nebo max. třemi ložisky s největším z nich o velikosti ≤ 3 cm. Tento tzv. cut-off až neuvěřitelně dobře rozlišuje mezi skutečně včasným a pokročilým onemocněním. U pacientů splňujících Milánská kritéria je např. nalezena mikrovaskulární invaze v 10–15 %, nízké diferencovaný tumor v 13–33 % a mikrosatelitní postižení v 7–28 %. Pacienti nesplňující tato kritéria mají onemocnění s mikroinvazí ve 35–56 % a nízké diferencovaný nádor v 38–50 % případů [42,43]. Snaha rozšířit tato kritéria nevede k jednoznačným výsledkům [44]. Vzhledem k nedostatku dárců a soutěžením dlouhodobého přežívání štěpů s přežíváním u benigních diagnóz slouží tato kritéria stále jako základ indikace k transplantaci, a to především v rámci Eurotrans-

plantu (ČR není jeho členem). Tato kritéria však nejsou jediná, která se v praxi používají. Relativně nejrozšířeněji používanými jsou kritéria UCSF (jedno ložisko o velikosti $\leq 6,5$ cm nebo max. tři ložiska – největší $\leq 4,5$ cm s max. součtem velikostí ložisek 8 cm) [45] a tzv. up to 7 kritéria (součet počtu ložisek a velikosti největšího ≤ 7 cm). Vyhodnocením dlouhodobých výsledků léčby při dodržení různých kritérií vznikl koncept s názvem „Metroticket“, který bere šanci na dlouhodobé přežití jako spojitou funkci dvou parametrů – velikosti ložisek a jejich počtu (obr. 1). V současnosti k nim přibyl ještě třetí parametr – předoperační hladiny AFP. Mikrovaskulární invaze zjištělná až posttransplantačně zde vystupuje jen jako pomocný faktor. Výstupem jsou grafy, které lze importovat

v PDF formátu [46]. Dalším nezávislým prognostickým faktorem délky přežití bez relapsu po transplantaci jater se ukázal stupeň mutačního poškození DNA vyjádřený např. jako „fractional allelic loss“ [47]. Tento index lze bohužel také zjistit až po transplantaci. Genotyp je ale možné vyšetřit z biopsie již před ní. Pokud bychom měli vhodné genetické markery, mohlo by se rozšíření Milánských kritérií ubírat právě tímto směrem.

Hlavním problémem jaterní transplantace je ztráta jater při transplantaci pacientům, kteří nakonec časně relabují. Při dodržení Milánských kritérií jsou počty žijících pacientů v 5 letech prakticky stejné jako počty pacientů s transplantací pro benigní diagnózu – přes 70 % (65–78 % v porovnání s benigní diagnózou 68–87 %). Některá

centra proto spolu s Milánskými (nebo rozšířenými) kritérii využívají také vysoké hladiny AFP ke stažení pacientů z waiting listu, především u hraničních nálezů. Cut-off se obvykle pohybuje kolem 100–1 000 ng/ml (83–860 kIU/l) [48–50]. Některá asijská transplantáční centra využívají k predikci časně rekurence po transplantaci jater des-gama-karboxyprotrombin (DCP) [50]. Korelace mezi předoperační sérovou hladinou některých markerů a prognózou pacienta byla prokázána pouze u cirkulujících nádorových buněk, volné DNA nebo RNA či miRNA [50–52] a také perzistující hepatitidy C. Pokud pacienti primárně nesplňují Milánská kritéria, ale splní je po konverzní léčbě, je tato dobrá odpověď na systémovou léčbu prediktorem dobrého výsledku transplantace nebo i pouhé resekce jater a pacienti z transplantace profitují [53]. Dalším exkluzním kritériem pro transplantaci bývá věk pacienta – obvykle 70 let – a to z důvodu srovnání celkového přežití s pacienty s transplantací pro benigní diagnózu.

Ostatní prediktivní faktory jsou známy až po transplantaci/resekcii – jsou jimi mikrovaskulární invaze tumoru a jeho grade. Dobře diferencované tumory mají v podstatě stejnou šanci na vyléčení po transplantaci i při významném překročení Milánských kritérií [54]. Naopak vysoká aktivita při vyšetření PET s využitím ¹⁸F-fluodeoxyglukózy (¹⁸F-FDG-PET) znamená vysokou agresivitu nádoru a vysoké riziko rekurence i při jejich splnění [55].

Stejně závažným problémem jako ztráta jater je vyřazení (tzv. drop out) pacienta z waiting listu pro progresi onemocnění. Přestože je u pacientů, kteří splňují Milánská kritéria, popsána během prvního roku jen nevýznamná progresie onemocnění, pohybuje se drop out kolem 30 %. Přemostující lokálně ablační léčba (nejčastěji RFA) u tumorů o velikosti < 3 cm nebo TACE u větších tumorů může snížit drop out na 0–21 %. Riziko drop out se zvyšuje s dobou na waiting listu a je prakticky nevýznamné během prvních 3 měsíců [56,57].

Dalším postupem snižujícím drop out je léčba sorafenibem; především tehdy, pokud tato doba nepřesáhla 6 měsíců [58]. Jak předoperační TACE, tak léčba sorafenibem vede ke zvýšení

pooperačních komplikací. Neoadjuvance tak není obecně doporučena, především v případě doby na waiting listu okolo 3 měsíců. V ČR s obvyklou čekací dobou lehce přesahující 3 měsíce není nutné před transplantací vřazovat žádnou léčbu (pandemie COVID-19 ale mohla dobu na waiting listu významně prodloužit). Počet pacientů s transplantací pro HCC není v ČR nijak vysoký. V letech 1983–2004 to bylo 30 pacientů (14 pro předem známý HCC a u 16 šlo o náhodný nález u odstraněných játrech) [59]. V roce 2019 byla na CKTCH Brno provedena transplantace osmi pacientům s HCC, z toho ve čtyřech případech šlo o náhodný nález u pacientů s transplantací pro onemocnění jater v konečném stadiu.

Jaterní resekce

K chirurgické resekcii jsou indikováni ti pacienti v časném stadiu, kteří nejsou vhodní k transplantaci, nemají významnou portální hypertenzi, funkční stav jejich cirhotických jater lze klasifikovat jako Child-Pough A, nebo pacienti starší 70 let, kteří jinak Milánská kritéria splňují. V zemích s nedostatkem jaterních štěpů jsou resekováni také mladí pacienti splňující Milánská kritéria. Rekurence v játrech po resekcii v 5 letech jsou podle rozsahu onemocnění až 100 % [60]. Není doporučeno provádět resekci jater jako přemostující léčbu před transplantací jater [61]. Pětileté přežití se pohybuje lehce níže než u transplantace – kolem 50–70 %. Především je ale patrné vyšší riziko rekurence než po transplantaci jater – již od 3 let od resekce jater [62].

Chirurgická resekce bývá indikována v pozdějším stadiu onemocnění (přesahujícím Milánská kritéria), ale s lepším funkčním stavem jater (nesmí být přítomna významná portální hypertenze ani jaterní dysfunkce), často i bez cirhózy a ve vyšším věku (obvykle nejsou transplantováni pacienti starší 70 let), než je indikována transplantace jater. Obě metody tak nejsou konkurenční, ale v podstatě doplňkové a jejich indikace jsou mírně odlišné.

Jak chirurgickou resekcii, tak transplantaci jater lze nabídnout pouze pacientům ve velmi časném stadiu onemocnění. Přestože u pacientů s pokročilejším, ale ještě resekalibilním onemocněním je

šance na 5leté přežití bez nemoci nižší, lze i u nich dosáhnout ve významném procentu vyléčení. Z našeho pohledu je tedy indikována resekce jater, kdykoliv je nádor radikálně operabilní a pacient není vhodný k transplantaci.

Kromě technické resekalibility je důležitým faktorem riziko jaterního selhání po případné resekcii. Jedno z rozhodujících kritérií rozsahu resekce jater, která jsou relativně široce užívána v různých obměnách, je např. schéma dle Miyagawy (schéma 3) [63].

Především u ložisek uložených periferně v tzv. laparoskopických segmentech (II, III, IVb, V) je výhodnější využít laparoskopické resekce. Šetří se tak portokavální spojky v břišní stěně, které by jinak byly přerušeny rozsáhlou laparotomií [64]. Samozřejmě lze laparoskopii využít u libovolného typu výkonu, ale lokalizace v ostatních segmentech již významně zvyšuje riziko krevních ztrát a prodlužuje výkon s možnými komplikacemi pro jaterní funkce. Již při kapnoperitoneu 12 mmHg (15 kPa) je asi 60% redukce prokrvení jater u necirhotiků. Významné postavení má laparoskopie při tzv. liver splitting technice odběru jaterních štěpů od příbuzenských žijících dárců. Prediktivní faktory rekurence po chirurgické resekcii jater jsou v podstatě stejné jako u transplantace jater. Přistupuje k nim ale také lidský faktor – kvalita resekce daná cirkumferenční resekční linií, kompletností anatomické resekce a minimalizace manipulace s resekatem během výkonu.

Sledování po operaci

Po operaci je doporučeno první 2 roky sledovat pacienty pomocí UZ v intervalu 3–6 měsíců a následně se vrátit ke standardnímu screeningovému sledování. Samozřejmostí je fyzikální vyšetření pacienta při každé kontrole. Při každé kontrole je vhodné doplnit vyšetření AFP. Při elevaci AFP je doporučeno zkrátit interval kontrol na polovinu (tedy každé 3 měsíce první 2 roky a následně každých 6 měsíců).

Transarteriální chemoembolizace (TACE), transarteriální radioembolizace (TARE)

Přestože nebyl randomizovanými studiemi prokázán benefit přidání lokore-

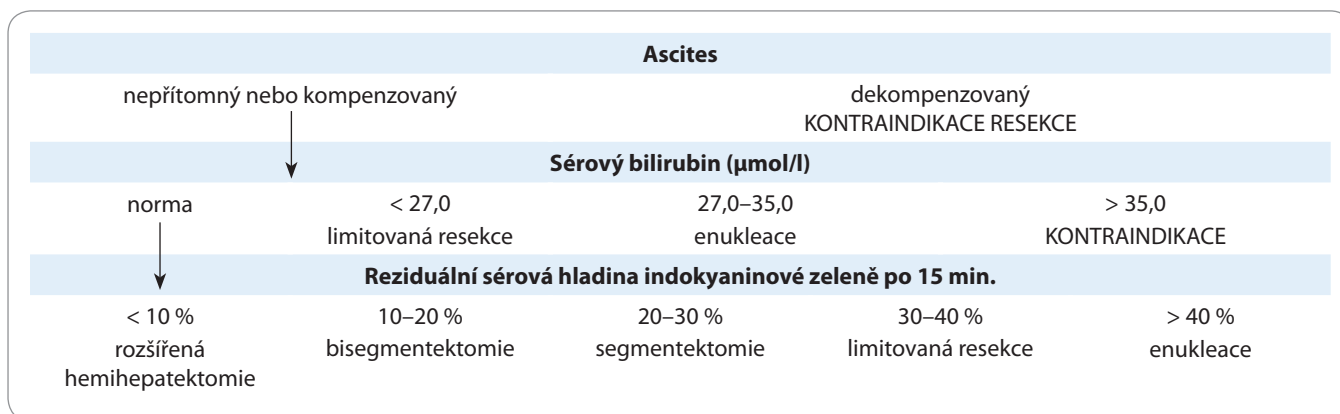


Schéma 3. Rozsah únosné resekce u pacientů s hepatopatií/cirhózou, upraveno podle [63].

gionální chemoterapie k lokoregionální embolizaci [65], ve víře v posílení dlouhodobého efektu léčby se přidává k embolizaci obvykle doxorubicin, dnes především ve spojení s tzv. drug eluting beads (DEB). Potenciál lokoregionální chemoterapie je dán těmito fakty:

- Primární i sekundární nádory jsou až z 95 % zásobeny převážně krví z arteria hepatica [66,67]. V experimentu dosáhla koncentrace cytostatika v játrech po intraarteriálním podání 10× vyšší koncentrace než po intravenózním podání [68,69].
- U látek s vysokou jaterní extrakcí je vysoká koncentrace v játrech s nízkou systémovou expozicí zajištěna tzv. first-path efektem. Jednotlivá cytostatika se touto extrakcí výrazně liší, a i to má vliv na výběr konkrétního cytostatika.
- Efekt cytostatika na nádor závisí na rychlosti nástupu a max. výšce sérové hladiny – tzv. steep efekt. Ten je také vyšší při cíleném intraarteriálním podání.

Transarteriální chemoembolizace je vyhrazena pro pacienty s lokalizovaným až středně pokročilým onemocněním, kteří nejsou vhodní pro chirurgickou léčbu a nejsou vhodní ani k lokální ablaci (velký počet ložisek, ložiska > 3 cm). Další významnou indikací TACE je přemostující léčba před transplantací nebo resekce. Význam této přemostující léčby je však nejasný. Primární odpověď na ni je asi 50 %. Její efektivitu lze zvýšit jak kombinací s lokálně ablačními technikami, tak se systémovou léčbou sorafenibem

nebo lenvatinibem [70] až na 61 %. Možnou alternativou je transarteriální radioembolizace mikrosférami s radioizotopem yttria (TARE). Chrání se tím jinak radiosenzitivní nenádorový jaterní parenchym. Výsledky metaanalýz ukazují, že úspěšnost léčby TARE by mohla být o něco vyšší než u TACE [71].

Lokálně ablační techniky

Hepatoceleulární karcinom je v současné době jediným zhoubným nádorem, u něž je možným postupem alkoholizace ložisek, i když efektivita je mírně nižší a počet sezení k dosažení kompletního ošetření je větší než např. u RFA [72]. Pro nízkou efektivitu není prakticky vůbec využívána UZ kavitace, UZ indukovaná termální terapie a MRI termální terapie (teplo je generováno hysterezními ztrátami na feromagnetickém materiálu dodaném do nádoru – SPION). Mezi používané metody patří ireverzibilní elektroporace (první klinické využití v roce 2008, vysoké napětí poruší trvale selektivní permeabilitu buněčné membrány), mikrovlnná ablace (teplo je generováno na základě optických vlastností tkáně), RFA (teplo je generováno průchodem elektrického proudu), laserem indukovaná termální terapie (teplo je opět generováno optickými vlastnostmi tkáně – absorpcí světelné energie), fotodynamická terapie (světlo přímo neničí tkáň, ale indukuje změny tzv. fotosenzitizéru, jehož výsledkem je produkce volných radikálů ničících buňku) a kryoterapie. Všechny metody dosahují prakticky stejné účinnosti vč. dlouhodobého přežití s velmi vysokým efektem u lézí o ve-

likosti 2–3 cm. Přežití v 1, 3 a 5 letech se tak u vybrané skupiny pacientů ve včasném stadiu onemocnění pohybuje podle velikosti a počtu ložisek v širokém rozmezí kolem 92, 72 a 64 % [73]. Komplikace jsou nízké. Obvyklá periprocedurální morbidita je kolem 10 % a mortalita pod 1 % s výjimkou kryoterapie. U ní dochází často (až u 10 % pacientů) k chladovému šoku s celkovou systémovou zánětlivou odpovědí a možným rozvojem tzv. acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS), renální insuficience, koagulopatie, především při ošetření více než 30 % objemu jater.

Farmakoterapie

Hepatoceleulární karcinom je relativně rezistentní ke konvenčním chemoterapeutickým režimům. Obrovský zlom v léčbě znamenal zavedení molekulárně cílené biologické léčby, konkrétně sorafenibu. Jde o malou molekulu, která uvnitř buňky blokuje tyrozinkinázovou aktivitu několika drah [74] a blokuje také angiogenezi.

V současnosti prokázal sorafenib účinnost v paliativní indikaci neresekabilního karcinomu se středním prodloužením přežití oproti skupině s placebem asi o 2–3 měsíce s maximem efektu v období 3–6 měsíců od zahájení léčby. Byl také pozorován synergický účinek sorafenibu a doxorubicinu [75]. Až do roku 2017 byl ale hepatocelulární karcinom rezistentní ke snahám o další rozšíření terapeutického spektra. Teprve v roce 2017 byl schválen tyrozinkinázový inhibitor regorafenib, který prokázal účin-

nost u pacientů rezistentních k sorafenibu, v roce 2018 pak multikinázový inhibitor lenvatinib, který je schopen blokovat VEGF 1–3 a receptor pro fibroblastový růstový faktor (FGFR) 1–4; jeho účinek není horší než účinek sorafenibu (studie REFLECT). Od ledna 2019 pak do léčebného arzenálu přibyl multikinázový inhibitor kabozantinib prodlužující přežití o 2,2 měsíce oproti placebo (studie CELES-TIAL). Antagonista VEGF-2 ramucirumab byl schválen pro léčbu pacientů s HCC v lednu 2019 u pacientů rezistentních na sorafenib s AFP nad 400 ng/ml (studie REACH 2).

Uplatňuje se také imunoterapie check point inhibitory. Anti-PD-L1 nivolumab byl schválen pro léčbu pacientů předléčených sorafenibem v roce 2017 a pembrolizumab v listopadu 2018 (vše Food and Drug Administration – FDA). Efektivita všech těchto léků zatím nepřevyšuje účinek sorafenibu, a nejsou tak indikovány v 1. linii paliativní molekulárně cílené léčby. U obou ale byla především prokázána významná synergie s anti-VEGF léčbou. Nicméně právě imunoterapie je spojována s vysokým výskytem rezistentní rejeckce jaterního transplantátu jak v adjuvanci, tak v léčbě rekurence HCC po jaterní transplantaci [76].

Stereotaktická radioterapie

V podstatě jde stále o experimentální metodu. Zatím je využívána jako tzv. bridging procedura u pacientů před transplantací jater nebo u pacientů, u nichž byly vyčerpány ostatní metody léčby. Při ozáření 50 Gy v deseti frakcích při 0,5cm přesahu ozářeného objemu nádoru lze dosáhnout přežití v 1 roce a 2 letech 70 a 43 % [77]. Režimy se nicméně liší v rozsahu 35–50 Gy a od 3 do 10 frakcí. Podle zvoleného režimu a stadia onemocnění lze dosáhnout přežití v 1 roce a 2 letech 75 a 60 %, přičemž pacienti Child-Pough A mají lepší prognózu [78]. V současné době probíhají další studie v kombinaci s molekulárně cílenou léčbou. Nevýhodou kombinace radioterapie a biologické léčby je to, že biologická léčba tlumí proliferaci nádorových buněk, a tím snižuje senzitivitu nádoru k radioterapii. Skutečný efekt společného působení obou modalit ukážou až výsledky studií.

Tab. 2. Úloha cytochromu P450 v metabolismu molekul protinádorové léčby u hepatocelulárního karcinomu.

Lék	CYP metabolismus
sorafenib	CYP3A4 + glukuronidace UGT1A9
lenvatinib	CYP3A + aldehydoxidáza
regorafenib	CYP3A4 + UGT1A9
cabozantinib	CYP3A4 + v menší míře CYP2C9
ramucirumab	NE
bevacizumab	NE
nivolumab	NE
pembrolizumab	NE
atezolizumab	NE

CYP – cytochrom P450, UGT1A9 – glukuronyltransferáza

Diskuze

Hepatocelulární karcinomu lze léčit i vyléčit. Vyléčit ho je možné jen transplantací jater nebo chirurgickou resekci. Obě tyto modalitivy jsou však zatíženy vysokým rizikem rekurence. Rozdíl v délce přežití u pacientů na paliativní vs. symptomatické léčbě jsou pouze asi 3 měsíce s velmi variabilní léčebnou odpovědí. Nádor je velmi chemorezistentní. Možnou příčinou může být především vysoká detoxikační schopnost primární jaterní buňky. Proto je překvapivé, že první data ohledně exprese detoxikačních látek u hepatocelulárního karcinomu

(především velmi dobře známého cytochromu P450 a jeho izoformem) byla publikována až v roce 2014 [79]. První data prokazující indukci exprese patologického spektra izoformem cytochromu P450 pak byla u kavkazské populace publikována teprve nyní [80], zatím však s nejasným klinickým dopadem.

Pro pochopení rozdílné povahy a odpovědi na léčbu u hepatocelulárního karcinomu (a nejen u něj) je nutné znát patofyziologické mechanismy vedoucí k neřízenému bujení. Možných patologických drah je mnoho, každý tumor může ovlivňovat jedna nebo i více z nich. Jejich interakce pak vedou k různé nádorové agresivitě i citlivosti na tu kterou léčbu. Tyto dráhy jsou obvykle společné pro více typů nádorů. I u HCC tak byly identifikovány proliferativní dráhy

spojené s MAPkinázovou aktivitou, PI3-kinázová cesta vedoucí k mTOR komplexu nebo Wnt/beta-ateninová cesta (mutace beta-ateninu je např. rizikový faktor maligního zvratu u adenomů). Při použití antiangiogenní léčby (bevacizumab) se tumor brání expresí genu *MET* kódujícího receptor pro růstový faktor hepatocytů a genu *AXL* kódujícího tyrozinkinázový receptor, který je v současnosti považován za jeden z klíčových pro rezistenci k protinádorové léčbě.

Při léčebném blokování jedné cesty může být aktivována jiná. Kromě specifické aktivace/deaktivace drah řídících buněčný cyklus a mutací cílových molekul může být důvodem rezistence také metabolismus farmaka. Nejznámějším enzymem detoxikujícím cizorodé molekuly je cytochrom P450 vystupující v mnoha izoformách. Protilátky jím metabolizovány nejsou, malé molekuly ovšem ano (tab. 2). Na chirurgické klinice FN Brno jsme v letech 2017–2020 zařadili do prospektivní studie 22 pacientů s HCC s kurativní resekci jater. Ve vzorcích jak ze zdravých jater, tak z tumoru byly vyšetřeny exprimované izoformy cytochromu P450. Byla prokázána významná downregulace exprese cytochromů P450 ve srovnání s okolními zdravými játry, přičemž míra exprese izoformem P450 závisela na velikosti nádoru. Bylo také možno popsat mechanismus downregulace související se

zvýšenou syntézou některých miRNA, typicky miR-29c, miR-125b1, miR-505, miR-653 a miR-675, které obvykle vedou k downregulaci CYP1A2 a CYP2C9. Tomu odpovídá i fakt, že na rozdíl od transplantace jater je vyšší hladina AFP (a vyšší grade tumoru) spojena s lepší odpovědí na léčbu u regorafenibu [81]. Je tak využívána jako pomocné indikační kritérium k této léčbě. AFP je fetální analog albuminu produkovaný žloutkovým váčkem. Jeho zvýšená syntéza nádorovou buňkou může znamenat její pokročilejší dediferenciaci a sníženou expresi právě cytochromu P450. To je samozřejmě špatná zpráva pro pacienty léčené potenciálně kurativně chirurgicky, ale dobrá pro pacienty na paliativní léčbě malými molekulami. AFP je rizikovým faktorem pro časnou rekurenci (v případě chirurgické léčby je udáván cut-off v širokém rozmezí 100–1 000 ng/ml (80–860 kIU/l)), nicméně hodnota nad 400 ng/ml je naopak udávána jako indikační kritérium pro zahájení léčby regorafenibem.

V současnosti existuje několik parametrů, podle kterých lze již předterapeuticky odhadnout léčebnou odpověď. Výsledky léčby zřejmě závisí na velikosti a počtu ložisek. Předresekční Milánská kritéria odrážejí nepřímo také postresekčně zjistitelné informace, jako je grade a mikrovaskulární invaze. Ze zobrazovacích metod lze také považovat vysokou aktivitu ¹⁸F-FDG-PET jako známku vysoké mitotické aktivity a agresivity nádoru (otázkou je cut-off).

Ostatní parametry lze získat předléčebně jen z biopsie, která obvykle není indikována, nebo intraoperačně (cirkulující nádorové buňky a volná DNA), nebo dokonce pooperačně (po kurativní resekci nebo transplantaci) vyšetřením resekátu – grade, mikrovaskulární invaze, vzdálenost od resekční linie, a vyšetřením exprese molekulárních markerů jako *MET* a *ALX*.

Biopsie přitom je indikována jen v těchto případech (např. podle NCCN):

- Jaterní ložisko je vysoce podezřelé z HCC, ale nespĺňuje jednoznačně všechna kritéria pro HCC.
- Léze splňuje zobrazovací kritéria, ale pacient má jaterní cirhózu neexogenní etiologie (např. kardiální etiologie, vrozená jaterní fibróza, cévní onemocnění

typu Budd-Chiari syndrom, vrozená hemoragická teleangiektázie, regenerační nodulární hyperplazie) nebo nemá cirhózu nebo hepatitidu B či C nebo je při elevaci Ca 19-9 či karcinoembryonálního antigenu (CEA) podezření na intrahepatální cholangiocelulární karcinom.

- Potvrzení metastatického onemocnění by změnilo léčbu.
- Je nutné ověření histologického grade nebo zjištění molekulárních charakteristik.

U operovaných pacientů tak máme potenciálně všechnu informaci o nádoru, kterou ale nepotřebujeme. Zvláště u transplantací nevede adjuvance sorafenibem ke snížení rekurence a adjuvance PD-1 inhibitory je zatížena vysokým rizikem rejekce jaterního štěpu. Naopak u paliativní léčby všechny parametry neznáme. Přitom status deregulace cytochromů P450 může být velmi významný. Prokázali jsme, že downregulace cytochromů P450 koreluje se stupněm diferenciaci a velikostí nádoru. Mimo samotného metabolismu zdravými játry se uplatňuje také metabolismus farmak v nádoru. U non-HCC nádorů se uplatňuje jen detoxikace játry a vždy lze v tumoru dosáhnout dostatečné koncentrace léčiva k účinné léčbě (úpravou schématu dávkování) při akceptovatelné systémové toxicitě. U HCC ale je významná samotná detoxikační schopnost nádorových buněk, která může u dobře diferencovaných HCC vést k významnému snížení účinnosti léčiva, které se cytochromem P450 detoxikuje především u malých tumorů. Pro dosažení dostatečné koncentrace léčiva v HCC pak může být nutné dávkování, které významně zvyšuje systémovou toxicitu. Naopak u léčiv, kde cytochrom P450 aktivuje pro-drug, by naopak k léčbě byly citlivější malé, dobře diferencované nádory. V 1. linii začíná obvykle terapeutický pokus sorafenibem a teprve při rezistenci je indikována léčba 2. linie. Je otázka, zda by výsledek léčby byl efektivnější, kdybychom dokázali předvídat rezistenci k jednotlivým molekulám a paliativní terapie by byla zahajována účinnou látkou zvolenou podle prediktivních faktorů.

Samotná biopsie je zatížena komplikacemi nejen procedurálními jako např. krvácení, problémem senzitivity a specifity, ale také významným rizikem disseminace HCC. To by byl problém především u kurabilních stadií HCC – stadia 0 a dle BCLC. V současné době nelze některé parametry detekovat jinak než z makrobiopsie, např. status exprese izoforem cytochromu P450 a grade nádoru. Pokud by byl do budoucna potvrzen význam těchto parametrů, pacienti ve stadiu B a C dle BCLC by naopak mohli z předléčebné biopsie profitovat. A další rozvoj by pak mohl vést k minimalizaci nutné biopsie od chirurgické makrobiopsie přes punkční perkutánní biopsii až ideálně po detekci důležitých parametrů ze séra pacientů k takzvaným tekutým biopsiím. Současné možnosti reprezentuje např. v séru detekovatelná solubilní transmembránová tyrozinkináza kódovaná genem *AXL*, která bývá upregulována u mnoha nádorů. Velmi dobře použitelná je pro monitoraci progresu a predikci přežití např. u melanomu [82]. U hepatocelulárního karcinomu ji lze využít ke zvýšení senzitivity detekce HCC v necirhotických játrech spolu s AFP [83], není však součástí standardních algoritmů a nemá žádnou prediktivní hodnotu ve vztahu k léčbě nebo prognóze. Podobně již léta je možná detekce homologu tzv. anterior gradient protein 3 – produktu genu *AGR3* v mikrobiopsii. Je prediktorem dobré prognózy např. u karcinomu prsu. Ve vztahu k jaterním malignitám je spojen s mukosekrecí a lze jej využít k rozlišení mezi HCC (*AGR3* negativní) a cholangiocelulárním karcinomem (*AGR3* pozitivní) [84], nicméně jen s velmi omezenou citlivostí.

Tekuté biopsie (solubilní onkomarkery)

Reálné použití méně invazivních biopstických metod je v současnosti u hepatocelulárního karcinomu velmi omezené, přestože vývoj tekutých biopsií/solubilních onkomarkerů velmi rychle pokračuje. Tekuté biopsie umožňují analýzu molekul a dalších složek uvolněných z nádoru do tělních tekutin a jejich potenciál byl potvrzen mnoha studii. Takto získané markery mohou odrážet vývojovou dynamiku a hetero-

genitu nádorů, detekovat vznik rezistence na léčbu, reziduální onemocnění a recidivu [85,86].

Mezi nejběžněji detekované struktury v tekutých biopsiích patří cirkulující nádorové buňky (circulating tumor cells – CTC), cirkulující mimobuněčná DNA (circulating-free DNA – cfDNA), která u onkologických pacientů obsahuje cirkulující nádorovou DNA (circulating-tumor DNA – ctDNA), cirkulující mimobuněčná RNA (circulating free RNA – cfrRNA) a dále pak cirkulující extracelulární vezikuly, jako jsou exozomy či apoptotická tělíska, a v neposlední řadě nádorem ovlivněné krevní destičky (tumor-educated platelets – TEP), proteiny a metabolity. Tekuté biopsie poskytnou vypovídající informace nejen o genomu nádorů, které se obvykle získávají z CTC nebo ctDNA, ale také o nádorovém transkriptomu, epigenomu, proteomu a metabolomu. Nové bioinformatické nástroje založené na umělé inteligenci navíc začínají posouvat pole tekuté biopsie směrem k multiparametrickým analýzám [87].

Většina mimobuněčné DNA (cfDNA) v plazmě pochází z umírajících buněk. U zdravých jedinců a pacientů s časným stadiem onkologického onemocnění lze detekovat 3–9 ng cfDNA na mililitr plazmy. CTC i ctDNA jsou uvolňovány již časnými nádorovými lézemi, ale u pacientů s pokročilým karcinomem může dojít k více než desetinásobnému zvýšení množství cfDNA. Jak se nádory zvětšují, roste totiž úměrně také počet buněk umírajících apoptózou, nekrotizací či jiným typem buněčné smrti a tím také počet molekul cfDNA. Nicméně cfDNA je složena primárně z DNA, která pochází z běžných buněk a jen relativně malá frakce pochází z buněk nádorových. Citlivost standardních přístupů analýzy DNA, jako je Sangerovo sekvenování, tedy neumožňuje detekci ctDNA [88]. Většina fragmentů cfDNA měří 180–200 bp, což naznačuje, že jsou pravděpodobně hojně produkovány během apoptózy. Čím větší je množství cirkulující nádorové ctDNA v plazmě, tím vyšší je v cfDNA podíl krátkých forem DNA (< 150 bp) [89]. Fragmenty cirkulující nádorové DNA uvolňované nádorovými buňkami do krevního řečiště by

měly v zásadě obsahovat genetické mutace identické s nádorovými buňkami, ze kterých pocházejí. Volná DNA, i když je fragmentovaná, je v oběhu stabilní. Podíl mutantních molekul DNA je však < 10 % z celkové cfDNA [90]. K detekci mutací obsažených v cfDNA jsou zapotřebí vysoce specifické a citlivé technologie, protože nízké alelické frekvence (cca 0,01 %) představující malé nádorové subklony by mohly mít zásadní klinický význam [91]. Obecně se množství cirkulující nádorové DNA (ctDNA) zvyšuje s progresí nádorového onemocnění od 1 % celkové cfDNA u onemocnění v časném stadiu až do 40 % u onemocnění v pozdním stadiu [92]. Jediný způsob, jak odlišit ctDNA od celkové cfDNA, je detekce tumor specifických mutací. Nález mutované cfDNA nemusí ale nutně znamenat, že testovaný jedinec má onkologické onemocnění nebo se u něj toto onemocnění v budoucnosti rozvine. Identifikace ctDNA ve vzorcích krve je tedy díky jejímu variabilnímu množství poměrně náročná. Nástroje k její detekci dnes zahrnují širokou škálu technologií od PCR přes BEA-Ming, SafeSeqS, Capp-Seq po TAm-Seq, které umožňují detekovat mutace jediné nukleotidu v ctDNA nebo i sekvenaci celého genomu (whole-genome sequencing – WGS). Detekce tzv. single nucleotide mutace je využívána spíše diagnosticky k detekci specifických známých mutací v genomech nádorových buněk (jako RAS), naopak WGS se využívá k detekci nových mutací schopných predikovat např. odpověď na léčbu. Detekce ctDNA se používá k cílenému screeningu a umožňuje detekci mutací, které mohou mít závažný dopad na léčbu např. u nemalobuněčného karcinomu plic [93]. Nejčastěji zkoumanou charakteristikou ctDNA je stupeň metylace [94]. Je jedinečný pro každý typ buněk a stabilní ve velkém rozpětí patologických i fyziologických podmínek [95]. Lze jej tak využít k diagnostice HCC. Souběžná p15 a p16 metylace byla pozitivní v séru 92 % pacientů s HCC [96]. Hypermetylace promotoru tzv. Ras association domain family 1A (*RASSF1A*) byla detekována u 90 % pacientů s HCC [97] a je velmi dobře použitelná v odlišení pacientů s HCC od zdravých kontrol i pa-

cientů s chronickou virovou hepatitidou C s citlivostí 77,5, resp. 72,5 %. Kombinace obou metylačních vzorů pak zvyšuje senzitivitu na 84 % a specifitu na 94 % [98]. Ve výzkumu je panel dalších genů (*APC*, *GSTP1*, *AFRP1*). Kombinace abnormální metylace *APC*, *COX2*, *RASSF1A* + miR-203 dokázala predikovat přítomnost HCC u 75 % pacientů, kteří měli normální hladiny AFP [99]. V současnosti byl identifikován HCC specifický panel založený na detekci abnormální metylace deseti genů [100]. Nejvyšší celkovou přesnost pak dávají modely založené na kombinaci hladin AFP a cfDNA (konkrétně lidská telomerázová reverzní transkriptáza – TERT). Na rozdíl od CTC lze využít ctDNA či cfDNA lépe k predikci průběhu onemocnění [101–103]. Nalezení ctDNA s konkrétními aberacemi (p53, β 1-catenin, TERT atd.) může velmi dobře odrážet heterogenitu nádoru i prognózu onemocnění. Záchyt těchto nádorových aberací je nepřímou známkou vaskulární invaze nádoru. Tyto nádory mají významně horší prognózu [104]. Specifické mutace detekované u CTC jsou schopny odrážet měnící se charakteristiky HCC během léčby [105]. Zvýšené hladiny ctDNA s několika specifickými mutacemi byly pozorovány během kombinované léčby HCC ještě předtím, než bylo možné detekovat rekurenci dle nárůstu AFP nebo na zobrazovacích metodách.

Potenciál cirkulujících nádorových buněk (CTC) jako klinicky využitelných biomarkerů je zdůrazňován v mnoha publikacích. Zdá se, že počet CTC v krvi je v přímém vztahu s progresí onemocnění a celkovým přežíváním onkologických pacientů [106,107]. Existují studie, které ukazují, že u pacientů s pozitivním CTC testem (minimálně 1 CTC na 7,5 ml krve) dochází častěji k rekurenci onemocnění [108]. V případě HCC jsou cut-off udávány jednotlivými pracovišti různě – 1 CTC/7,5 ml, 2 CTC/7,5 ml nebo 5 CTC/7,5 ml krve. V každém případě čím více CTC, tím horší prognóza. CTC jsou považovány také za zdroj metastáz [109]. Ačkoli je izolace CTC z plné krve výrazně složitější než izolace cfDNA, CTC nabízejí příležitost získat současně informace na úrovni DNA, RNA i proteinů. Velikost CTC se pohybuje od 4 μ m

do 50 µm [110] a jsou rigidnější než ostatní buňky v cirkulaci. Izolaci CTC lze provést na základě jejich fyzikálních vlastností, jako jsou velikost buněk (filtrace), hustota (Ficoll centrifugace), elektrický náboj (dielektroforéza), deformovatelnost, či na základě biologických vlastností CTC (např. exprese markerového genu na buněčném povrchu). U biologických vlastností se obvykle využívá vazby protilátek proti povrchovým antigenům buněk, jako jsou adhezivní molekuly epiteliálních buněk (EpCAM-CTC), receptor pro lidský epidermální růstový faktor typu 2 (HER2/Neu/EGFR2) nebo prostatický specifický antigen. Nejuzšívanější metodou je záchyt EpCAM-CTC, protože adhezivní molekuly jsou exprimovány na všech ektodermálních (epiteliálních) buňkách a naopak nejsou exprimovány na žádných buňkách, které se v krvi přirozeně vyskytují [111]. Detekce EpCAM-CTC je také první a jediný klinicky validovaný systém detekce a kvantifikace CTC schválený FDA. Nevýhodou je transformace z epiteliálních do mezenchymálních charakteristik právě metastazujících nádorových buněk, a tak u agresivnějších nádorů může být tento typ detekce CTC méně citlivý. U HCC je jen asi 20 % pacientů pozitivních na EpCAM-CTC [112,113]. Jak celkové přežití, přežití bez nemoci, tak i klinický průběh onemocnění je horší u pacientů s HCC s detekovatelnými EpCAM-CTC [114,115]. Předoperační hladina EpCAM-CTC > 2/7,5 ml krve je relativně nový prediktivní faktor časné rekurence po transplantaci jater nebo resekci jater pro HCC, především u pacientů s nízkými hladinami AFP (< 400 ng/ml) [116]. Senzitivitu detekce EpCAM-CTC lze zvýšit detekcí spolupřítomných CD4+, CD25+, Foxp+ regulačních T lymfocytů [117]. Další možností zvýšení citlivosti predikce rekurence HCC po operaci je předoperační detekce podílů CTC s mezenchymálním posunem [118]. Mnoho těchto změn ale není specifické pro HCC, a může tak limitovat jejich využití. Během úspěšné léčby dochází k významnému poklesu záchytu CTC i ctDNA. Jejich detekci tak lze využít k monitoraci průběhu léčby. Bylo také prokázáno, že různé léčebné modality se liší subpopulacemi CTC de-

tekovatelnými v průběhu léčby v krevním oběhu. U pacientů bez léčby, s TARE, TACE, resekci a systémovou léčbou nexavarem se signifikantně liší podíl subpopulací CTC v periferní krvi (CTC s mezenchymálním posunem, epiteliální CTC, specifické jater CTC a buňky se smíšenými charakteristikami) [119]. Nárůst buněk s epiteliální diferenciací byl spojen s horší léčebnou odpovědí. Naopak pERK+/pAkt-CTC byly spojeny s velmi dobrou citlivostí na léčbu sorafenibem a dobrou prognózou [120]. To může souviset se stupněm dediferenciace HCC buněk a s tím související expresí „sorafenib detoxikujícího“ cytochromu P450.

MikroRNA (miRNA) jsou malé nekódující RNA, které jsou důležitými regulátory prakticky všech buněčných procesů, jelikož významně ovlivňují degradaci mRNA a fungují jako represory translace [121]. Tyto miRNA působí také jako signální molekuly fungující v mezibuněčné komunikaci, jelikož mohou být zabaleny do exozomů nebo jiných mikrovezikul a následně uvolněny z buněk do okolní tkáně nebo do krevního oběhu. Ostatní buňky mohou tyto secerované miRNA přijmout, což následně ovlivní jejich metabolickou aktivitu a výsledný fenotyp [122]. Deregulace miRNA byla u onkologických onemocnění poprvé prokázána pro miR-16-1 a miR-15a u chronické lymfocytární leukémie. Následné studie ukázaly, že miRNA mohou působit jako onkogeny nebo nádorové supresory. Důležitou úlohou miRNA je udržovat buňky v diferencovaném stavu. U nádorů byl pozorován pokles celkové exprese miRNA a časté mutace v genech zodpovědných za zpracování miRNA [123]. Všechny tyto změny lze detekovat v periferní krvi.

Exozomy byly poprvé popsány v roce 1983 při pěstování ovčích retikulocytů. Jedná se o malé lipidové váčky o velikosti 40–100 nm vylučované řadou buněk, vč. buněk nádorových, přičemž nádorové buňky pravděpodobně vylučují více exozomů než buňky fyziologicky normální. Exozomy jsou stabilní, nacházejí se téměř v každé tělní tekutině a mohou proto být využity jako biomarkery. Navíc nesou specifické molekuly (např. HSP70 a Alix), pomocí nichž je lze separovat od jiných subcelulárních

váček. Z těchto důvodů existuje mnoho komerčních kitů, které umožňují rychle a efektivně izolovat exozomy i z poměrně malého množství biologického materiálu. Exozomy mohou prezentovat specifické povrchové proteiny mateřských buněk a mají na svém povrchu rovněž molekuly, které umožňují jejich navigaci k cílovým buňkám. Uvnitř exozomů jsou obsaženy charakteristické molekuly mateřských buněk, jako jsou proteiny, lipidy, DNA, mRNA, miRNA, dlouhá nekódující RNA (lncRNA) atd. [124]. DNA v exozomech může reflektovat mutační stav mateřské nádorové buňky [125].

Krevní destičky jsou druhým nejhodnějším buněčným typem v periferní krvi a jsou tradičně známé svou rolí v hemostáze a iniciaci hojení ran. V poslední době byly krevní destičky odhaleny jako centrální hráči v systémové a lokální odpovědi na růst nádoru [104]. Při konfrontaci krevních destiček s nádorovými buňkami dochází k přenosu biomolekul asociovaných s nádorem do krevních destiček, čímž se změní jejich RNA profil. Bylo prokázáno, že profily mRNA izolované z TEP se významně liší od RNA profilů destiček zdravých jedinců [126]. Analýzy TEP dokázaly rozlišit pacienty s lokalizovanými a metastazujícími nádory od zdravých jedinců s přesností 84–96 %. Stanovily také orgán původu primárního nádoru s přesností 71 % [127]. Studie TEP se prozatím zaměřují na využití TEP jako neinvazivního biomarkeru pro detekci a klasifikaci nádorového onemocnění.

I přes velký rozvoj na poli tekutých biopsií v posledních 15 letech její praktické využití stagnuje kvůli mnoha faktorům, jako je cena, technologie, problematické stanovení konkrétních sond i cut-off hladin pro závěry. Specificky v případě hepatocelulárního karcinomu pak limituje význam tekutých biopsií vysoká různorodost etiologických faktorů a vysoká nejednotnost maligních buněk konkrétního nádoru. Tyto metody tak stále nejsou součástí standardních diagnosticko-terapeutických postupů [128]. Na rozdíl od jednorázových biopsií mohou monitorovat průběh onemocnění v reálném čase. Pro zpřesnění diagnostiky především v necirhotických játrech lze v současnosti experimen-

tálně využít sérovou detekci s AXL a miR-155, k predikci úspěšnosti systémové léčby hladiny pak AFP nebo miR-29c, miR-125b1, miR-505, miR-653 a miR-675 a k monitoraci léčby počet CTC nebo TEP. V nejbližší době je očekáván výsledek studie NCT02973204 – Circulating Tumor Cells and Tumor DNA in HCC and NET (2016–2020) [129], která by měla vytipovat vhodné markery pro CTC a ctDNA v souvislosti s genetickým profilem HCC z makrobiopsie a jejich klinický význam.

Závěr

Multimodální individualizovaná léčba na základě BCLC stagingového systému dává nejlepší léčebné výsledky s minimem komplikací. V tomto systému ale nejsou zahrnuty sérové a tkáňové prediktivní parametry. Mnoho z nich lze zatím získat jen makrobiopsií (např. expresi izoforem cytochromu P450). U hepatocelulárního karcinomu lze snadno definovat rizikovou populaci (pacienti s cirhózou) a tu pak vystavit jednoduchému screeningu – UZ vyšetření jater každých 6 měsíců. Při nálezu ložiska na zobrazovacích metodách, které splňuje zobrazovací diagnostická kritéria, pak není doporučeno provádění biopsie. Nelze už tak snadno předterapeuticky definovat parametry rozhodující o vhodné léčbě. S rozvojem spektra nových terapeutických molekul bude počet parametrů jistě narůstat. Dokud nebude možné získat tyto informace ze séra, bude nejspíše nutné obměnit diagnostické schéma ve smyslu nutnosti odebrání biopsie co možná nejméně invazivním způsobem. Tekuté biopsie jsou slibným konceptem využitelným pro komplexní charakterizaci nádorového onemocnění co nejméně invazivním způsobem. Tento koncept by mohl posloužit ke zlepšení diagnostiky, přesnějšímu monitorování průběhu choroby či k výběru vhodné terapie.

Literatura

- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45(4): 529–538. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.013.
- El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastro-*

- enterology 2007; 132(7): 2557–2576. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.061.
- Law MG, Roberts SK, Dore GJ et al. Primary hepatocellular carcinoma in Australia, 1978–1997: increasing incidence and mortality. *Med J Aust* 2000; 173(8): 403–405. doi: 10.5694/j.1326-5377.2000.tb139267.x.
- Benhamiche AM, Faivre C, Minello A et al. Time trends and age-period-cohort effects on the incidence of primary liver cancer in a well-defined French population: 1976–1995. *J Hepatol* 1998; 29(5): 802–806. doi: 10.1016/s0168-8278(98)80262-6.
- Cancer today. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69–90. doi: 10.3322/caac.21070.
- SVOD. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/>.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29(1): 62–67. doi: 10.1002/hep.510290145.
- Lee D, Choi SW, Kim M et al. Discovery of differentially expressed genes related to histological subtype of hepatocellular carcinoma. *Biotechnol Prog* 2003; 19(3): 1011–1015. doi: 10.1021/bp025746a.
- Rivenbark AG, Coleman WB. The use of epigenetic biomarkers for preclinical detection of hepatocellular carcinoma: potential for noninvasive screening of high-risk populations. *Clin Cancer Res* 2007; 13(8): 2309–2312. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0086.
- Wang XW, Hussain SP, Huo TI et al. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002; 181–182: 43–47. doi: 10.1016/s0300-483x(02)00253-6.
- Nakanuma Y, Terada T, Ueda K et al. Adenomatous hyperplasia of the liver as a precancerous lesion. *Liver* 1993; 13(1): 1–9. doi: 10.1111/j.1600-0676.1993.tb00597.x.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362(9399): 1907–1917. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14964-1.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74–108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
- Vescovo T, Refolo G, Vitagliano G et al. Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(10): 853–861. doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.019.
- Tarocchi M, Polvani S, Mannoncini G et al. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(33): 11630–11640. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11630.
- Wang B, Majumder S, Nuovo G et al. Role of microRNA-155 at early stages of hepatocarcinogenesis induced by choline-deficient and amino acid-defined diet in C57BL/6 mice. *Hepatology* 2009; 50(4): 1152–1161. doi: 10.1002/hep.23100.
- Majumder M, Ghosh AK, Steele R et al. Hepatitis C virus NS5A physically associates with p53 and regulates p21/waf1 gene expression in a p53-dependent manner. *J Virol* 2001; 75(3): 1401–1407. doi: 10.1128/JVI.75.3.1401-1407.2001.
- Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog* 2017; 16: 1. doi: 10.4103/jcar.JCar_9_16.
- Thorgerisson SS, Lee JS, Grisham JW. Functional genomics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl 1): S145–S150. doi: 10.1002/hep.21063.
- Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(26): 1855–1859. doi: 10.1056/NEJM199706263362602.
- Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW et al. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(9): 1067–1077. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03816.x.
- Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis* 2016; 34(4): 382–386. doi: 10.1159/000444551.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S35–S50. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.014.
- Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53(3): 1020–1022. doi: 10.1002/hep.24119.
- Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(6): 1527–1536. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1527.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56(4): 918–928. doi: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<918::aid-cncr2820560437>3.0.co;2-e.
- Kudo M, Kitano M, Sakurai T et al. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, nationwide follow-up survey and clinical practice guidelines: the outstanding achievements of the liver cancer study group of Japan. *Dig Dis* 2015; 33(6): 765–770. doi: 10.1159/000439101.
- Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31(4): 840–845. doi: 10.1053/he.2000.5628.
- Leung TW, Tang AM, Zee B et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94(6): 1760–1769. doi: 10.1002/cncr.10384.
- Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31(1): 133–141. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80173-1.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 329–338. doi: 10.1055/s-2007-1007122.
- Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv238–iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308.
- Urbánek P, Hříbek P. Hepatocelulární karcinom z pohledu gastroenterologa/hepatologa. *Klin Onkol* 2020; 33 (Suppl 3): 34–44. doi: 10.14735/amko20203534.
- Třeška V. Chirurgická léčba hepatocelulárního karcinomu. *Klin Onkol* 2020; 33(Suppl 3): 30–33. doi: 10.14735/amko20203530.
- Tokarič J, Slížová D, Andrašina I et al. Systemic treatment for hepatocellular carcinoma. *Klin Onkol* 2020; 33(5): 356–361. doi: 10.14735/amko2020356.
- National Comprehensive Cancer Network. Guidelines. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/>.
- ESMO guidelines. [online]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines>.
- Modrá kniha České onkologické společnosti. [online]. Dostupné z: <https://www.links.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-knihacos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.

41. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 693–699. doi: 10.1056/NEJM199603143341104.
42. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10(1): 35–43. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5
43. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006; 12(12): 1761–1769. doi: 10.1002/lt.20884.
44. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011; 17(Suppl 2): S44–S47. doi: 10.1002/lt.22365.
45. Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33(6): 1394–1403. doi: 10.1053/jhep.2001.24563.
46. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma. The metroticket project. [online]. Available from: <http://www.hcc-olt-metroticket.org/>
47. Marsh JW, Finkelstein SD, Demetris AJ et al. Genotyping of hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients adds predictive power for determining recurrence-free survival. *Liver Transpl* 2003; 9(7): 664–671. doi: 10.1053/jlts.2003.50144.
48. Merani S, Majno P, Kneteman NM et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011; 55(4): 814–819. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.040.
49. Toso C, Asthana S, Bigam DL et al. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009; 49(3): 832–838. doi: 10.1002/hep.22693.
50. Citores MJ, Lucena JL, de la Fuente S et al. Serum biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *World J Hepatol* 2019; 11(1): 50–64. doi: 10.4254/wjgh.v11.i1.50.
51. Abreu P, Gorgen A, Oldani G et al. Recent advances in liver transplantation for cancer: the future of transplant oncology. *JHEP Rep* 2019; 1(5): 377–391. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.004.
52. Zhou L, Xu Y, Guo Z et al. Perioperative circulating tumor DNA analysis to predict patient prognosis in liver cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(15 suppl): 4593–4593. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4593.
53. Ravaioli M, Grazi GL, Pisciglia F et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of downstaging in patients initially outside of the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008; 8(12): 254–257. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02409.x.
54. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective validation study. *Hepatology* 2016; 64(6): 2077–2088. doi: 10.1002/hep.28643.
55. Sun DW, An L, Wei F et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41(1): 33–41. doi: 10.1007/s00261-015-0603-9.
56. Pomfret EA, Washburn K, Wald C et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010; 16(3): 262–278. doi: 10.1002/lt.21999.
57. Bhoori S, Sposito C, Germini A et al. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Transpl Int* 2010; 23(7): 712–722. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01111.x.
58. Vitale A, Volk ML, Pastorelli D et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology* 2010; 51(1): 165–173. doi: 10.1002/hep.23260.
59. Oliverius M, Studeník P. Transplantace jater pro hepatocelulární karcinom. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(Suppl 1): 69–77.
60. Belghiti J, Fuku D. Liver resection and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012; 1(2): 71–82. doi: 10.1159/000342403.
61. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009; 250(5): 738–746. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bd582b.
62. Wang HL, Mo DC, Zhong JH et al. Systematic review of treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage liver transplantation or curative locoregional therapy. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(8): e14498. doi: 10.1097/MD.00000000000014498.
63. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S et al. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169(6): 589–594. doi: 10.1016/s0002-9610(99)80227-x.
64. Válek V, Kala Z, Kiss I et al. Maligní ložiskové procesy jater. Diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod. Praha: Grada Publishing 2006.
65. Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30(1): 6–25. doi: 10.1007/s00270-006-0062-3.
66. Meyers MA. Neoplasms of the digestive tract: imaging, staging, and management. Philadelphia: Lippincott Raven 1998.
67. Dodd GD 3rd, Soulen MC, Kane RA et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 2000; 20(1): 9–27. doi: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja019.
68. Dawson SL, Lee MJ, Mueller PR. Nonsurgical treatment of liver tumors: seminars in interventional radiology. *Radiology* 1993; 10: 2.
69. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341(27): 2039–2048. doi: 10.1056/NEJM199912303412702.
70. Sho T, Suda G, Ogawa K et al. Early response and safety of lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma in a real-world setting. *JGH Open* 2020; 4(1): 54–60. doi: 10.1002/jgh3.12209.
71. Yang Yi, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biol Med* 2018; 15(3): 299–310. doi: 10.20892/jcssn.2095-3941.2017.0177.
72. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228(1): 235–240. doi: 10.1148/radiol.2281020718.
73. Salmi A, Turrini R, Lanzani G et al. Efficacy of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma associated with chronic liver disease without cirrhosis. *Int J Med Sci* 2008; 5(6): 327–332. doi: 10.7150/ijms.5.327.
74. Wilhelm SM, Carter C, Tang L et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64(19): 7099–7109. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1443.
75. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304(19): 2154–2160. doi: 10.1001/jama.2010.1672.
76. Hu B, Yang XB, Sang XT. Liver graft rejection following immune checkpoint inhibitors treatment: a review. *Med Oncol* 2019; 36(11): 94. doi: 10.1007/s12032-019-1316-7.
77. Choi BO, Jang HS, Kang KM et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36(3): 154–158. doi: 10.1093/jjco/hyi236.
78. Cárdenes HR, Price TR, Perkins SM et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010; 12(3): 218–225. doi: 10.1007/s12094-010-0492-x.
79. Chen H, Shen ZY, Xu W et al. Expression of P450 and nuclear receptors in normal and end-stage Chinese livers. *World J Gastroenterol* 2014; 20(26): 8681–8690. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8681
80. Nektivodva J, Mrkvicova A, Zubanova V et al. Hepatocellular carcinoma: gene expression profiling and regulation of xenobiotic-metabolizing cytochromes P450. *Biochem Pharmacol* 2020; 177: 113912. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113912.
81. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 282–296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.
82. Flem-Karlsen K, Nyakas M, Farstad IN et al. Soluble AXL as a marker of disease progression and survival in melanoma. *PLoS One* 2020; 15(1): e0227187. doi: 10.1371/journal.pone.0227187.
83. Reichl P, Fang M, Starlinger P et al. Multicenter analysis of soluble Axl reveals diagnostic value for very early stage hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2015; 137(2): 385–394. doi: 10.1002/ijc.29394.
84. Brychtova V, Zampachova V, Hrstka R et al. Differential expression of anterior gradient protein 3 in intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Pathol* 2014; 96(3): 375–381. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.04.002.
85. Cohen JD, Javed AA, Thoburn C et al. Combined circulating tumor DNA and protein biomarker-based liquid biopsy for the earlier detection of pancreatic cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(38): 10202–10207. doi: 10.1073/pnas.1704961114.

Kompletní seznam literatury naleznete v online verzi článku na <https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/>.

Rehabilitácia a pohybová aktivita pri gynekologických onkologických ochoreniach

Rehabilitation and physical activity in gynecological oncological diseases

Líška D.¹, Kováč J.¹, Rutkowski S.²

¹ Katedra telesnej výchovy a športu, Filozofická fakulta, Univerzita Mateja Bela, Banská Bystrica, Slovenská republika

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

Súhrn

Východiska: Príčina gynekologických nádorov je multifaktoriálna. Medzi rizikové faktory patrí vyššie BMI a nedostatok pohybovej aktivity. Gynekologické onkologické ochorenia sú spojené so stratou funkcie v dôsledku patofyziologických účinkov choroby, liečby a tiež psychického stresu pacientiek. Tieto problémy vedú k vyššej požiadavke rehabilitácie pacientiek. Cieľom rehabilitácie je pomôcť pacientke dosiahnuť čo najlepšiu úroveň funkčného stavu, podporovať nezávislosť, zlepšovať akceptáciu ochorenia, zmierniť únavu u pacientov a v poslednom rade zlepšiť kvalitu života pacientiek. Rehabilitačné vyšetrenie je podstatné zamerať na viacero faktorov spojených so zhoršenou funkciou ako napríklad zhoršenú kardiovaskulárnu a pulmonálnu funkciu, inkontinenciu moču alebo psychologické ťažkosti. Pleiotropný účinok rehabilitácie je možné využiť aj v tlení bolesti, zlepšení tolerancie chemoterapie, v terapii lymfedému, v zlepšení funkcie panvového dna a tiež v pred a post operačnom období vzhľadom na urýchlenie rekonvalescencie. **Cieľ:** Hlavným cieľom článku je zhrnúť dostupné možnosti rehabilitácie gynekologických onkologických ochorení.

Kľúčové slová

gynekologické onkologické ochorenia – rehabilitácia – cvičenie – panvové dno – predoperačná rehabilitácia – postoperačná rehabilitácia

Summary

Background: The cause of gynecological tumors is multifactorial. Risk factors include higher BMI and lack of physical activity. Gynecological oncological diseases are associated with loss of function due to the pathophysiological effects of the disease, treatment, and also mental stress in patients. These problems lead to greater rehabilitation demand of patients. Rehabilitation aims to help the patient to achieve the best possible level of functional status, to foster independence, to improve acceptance of the disease, to improve patient fatigue and improve the quality of life of the patients. It is essential to focus the rehabilitation examination on several factors associated with impaired function, such as impaired cardiovascular and pulmonary function, urinary incontinence or psychological or psychological distress. The pleiotropic effect of rehabilitation can also be used in pain relief, improvement of chemotherapy tolerance, in the treatment of lymphedema and in the improvement of pelvic floor muscle function. **Purpose:** The main aim of this paper is to summarize available options for rehabilitation after gynecological oncological diseases.

Key words

gynecological oncological diseases – rehabilitation – exercise – pelvic floor – preoperative rehabilitation – postoperative rehabilitation

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.



PhDr. Dávid Líška

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

Obdržané/Submitted: 4. 5. 2021

Prijaté/Accepted: 12. 7. 2021

doi: 10.48095/ccko2022114

Úvod

Gynekologické onkologické ochorenia zahŕňajú viacero heterogénnych typov nádorov ako rakovina krčka maternice, vaječníkov, endometria, vagíny, vajčíkovodu a placenty [1–3]. Príčina gynekologických nádorov je multifaktoriálna [4–7]. Medzi rizikové faktory patrí vyššie BMI a nedostatok pohybovej aktivity [8]. Gynekologické onkologické ochorenia zahŕňajú 16 % všetkých hlásených prípadov rakoviny [9]. Miera prežitia pri gynekologických onkologických ochoreniach sa vďaka zlepšeniu diagnostiky a liečby zvyšuje. Možnosti liečby gynekologických karcinómov zahŕňajú chirurgický zákrok, chemoterapiu, rádioterapiu a hormonálnu terapiu [10,11].

Gynekologické onkologické ochorenia sú spojené so stratou funkcie v dôsledku patofyziologických účinkov choroby, liečby a tiež psychického stresu pacientiek. Následky vyvolané gynekologickým ochorením môžu spôsobiť značné problémy. Tieto problémy vedú k vyššej požiadavke rehabilitácie pacientiek. U pacientiek po diagnostikovaní gynekologického nádoru je znížená pohybová aktivita [12].

Rehabilitácia pacientiek je zameraná na zmiernenie príznakov spojených s ochorením alebo s náročnou liečbou. Rehabilitácia predstavuje dôležitú súčasť liečby počas ochorenia, pred a po chirurgickom zákroku, a tiež počas rádioterapie alebo chemoterapie [13]. Samotná rehabilitácia je tvorená súborom jednotlivých intervencií a vyžaduje si komplexný prístup, ktorý vedie k dosiahnutiu optimálneho úspechu zlepšenia funkčného stavu pacientiek. Rehabilitácia je kľúčovým procesom v rámci podpornej liečby pri onkologických ochoreniach, ktorý sa začína hodnotením funkčného stavu pacientiek. Cieľom rehabilitácie je pomôcť pacientke dosiahnuť čo najlepšiu úroveň funkčného stavu, podporovať nezávislosť, zlepšovať akceptáciu ochorenia, zmierniť únavu u pacientov a v poslednom rade zlepšiť kvalitu života pacientiek. Tieto symptómy môžu významne ovplyvniť každodenné fungovanie a kvalitu života spojenú so zdravím pacientiek [14,15]. Významnú modalitu predstavuje rehabi-

litácia aj pri liečbe sarkopénie a kachexie onkologických pacientov. Benefit rehabilitácie sa uplatňuje aj pri liečbe algických stavov spojených s onkologickými ochoreniami. Rehabilitácia je často vyžadovaná aj samotnými pacientkami [16]. Rehabilitačnú liečbu vykonávajú fyzioterapeuti a lekári so špecializáciou na fyziatriu, balneológiu a liečebnú rehabilitáciu.

Rehabilitačné vyšetrenie je podstatné zamerať na viacero faktorov spojených so zhoršenou funkciou ako napr. zhoršenú kardiovaskulárnu a pulmonálnu funkciu, inkontinenciu alebo psychologické ťažkosti. Pri zisťovaní funkčnej zdatnosti pacienta je dôležité zohľadniť úroveň pohybovej aktivity v domácom prostredí a je dôležité určiť preferovaný typ pohybu.

Druh cvičenia: napr. chôdza, bicyklovanie, plávanie, joga, pilates, nordic walking, domáce práce, práca v záhrade a pod. [17].

Trvanie: Trvanie pohybovej aktivity každý deň.

Frekvencia: Pohybová aktivita počas týždňa.

Intenzita cvičenia: (ľahké, mierne alebo intenzívne cvičenie).

Pri liečbe je možné využiť viacero typov cvičenia.

Rezistované alebo silové cvičenie

Silové cvičenie je fyzické cvičenie využívajúce odpor k stimulácii svalovej kontrakcie. Silové cvičenie vedie tiež k zlepšeniu pohyblivosti kĺbov a zvýšeniu sily svalov, šliach a väzov. Pri silovom cvičení je dôležité udržať pomalý kontrolovaný pohyb. Silové cvičenie zložené z koncentrickej a excentrickej svalovej kontrakcie je bezpečný, jednoduchý a účinný zásah na vyvolanie svalovej hypertrofie a zvýšenie svalovej sily

Aeróbne cvičenie

Aeróbne cvičenie je najčastejšie využívané [18]. Pri aeróbnom tréningu sa cvičí v miernej intenzite záťaž. Medzi základne formy aeróbného tréningu patrí chôdza [19,20], plávanie, jazda na bicykli, nordic walking [21]. Pri dostatočnom zlepšení stavu môžu nasledovať aj cvičenia intervalového charakteru.

Rehabilitačné metodiky

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

Benefit cvičenia u žien s gynekologickým onkologickým ochorením testovali Lin et al [22]. Do meta-analýzy zahrnuli 7 randomizovaných štúdií (n = 221). V porovnaní s kontrolnou skupinou pacientky, ktoré cvičili, zaznamenali zlepšenie fyzickej funkcie a hodnôt BMI. Signifikantné zmeny nenastali v zmiernení depresie a únavy. Kombináciu silového a aeróbného cvičenia testovali Hausmann et al [23]. Súbor tvorilo 60 žien, ktoré boli randomizovane rozdelené do skupiny (n = 29), ktorá cvičila a do kontrolnej skupiny, ktorá necvičila (n = 31). V intervenčnej skupine pacientky cvičili 2x týždenne po dobu 16 týždňov. V intervenčnej skupine bolo zaznamenané zlepšenie VO_{2MAX} ($ml/min^{-1}/kg^{-1}$) ($29,7 \pm 8,0$ vs. $31,3 \pm 8,3$; $p = 0,009$), sily v leg presse (kg) ($113,0 \pm 27,3$ vs. $116,7 \pm 29,2$; $p = 0,047$), zlepšenie sily v predkopávaní na prístroji (kg) ($44,2 \pm 10,1$ vs. $48,0 \pm 10,6$; $p < 0,001$), a výtlaku ($24,5 \pm 7,5$ vs. $26,9 \pm 8,2$; $p = 0,001$). V kontrolnej skupine bolo zaznamenané signifikantné zníženie Vo_{2MAX} po roku ($28,2 \pm 7,5$ vs. $27,0 \pm 7,3$; $p = 0,040$).

Rehabilitácia v operačnom období

Rehabilitácia zohráva významnú úlohu v predoperačnom a postoperačnom období. Chirurgický zákrok narušuje fyziologickú rovnováhu a spúšťa všeobecnú stresovú reakciu organizmu, ktorá zahŕňa hormonálne, metabolické, imunologické a neurologické funkcie aj bez prítomnosti peroperačných a postoperačných komplikácií. Chirurgická intervencia je spojená aj so znížením funkčnej kapacity. Benefit rehabilitá-

cie sa uplatňuje práve v zlepšení fyzickej funkcie [24]. Zlepšenie fyzickej funkcie má význam aj v predoperačnom období s potenciálom zlepšenia výsledkov samotnej operácie a zníženia komplikácií.

Účinnosť rehabilitácie u žien s gynekologickým onkologickým ochorením v predoperačnom období testovali Schneider et al [25]. Do analýzy bolo zahrnutých 5 štúdií. V nich bolo zaznamenané zlepšenie fyzickej a psychickej funkcie. Rehabilitačný protokol zameraný na urýchlenie rekonvalescencie u pacientiek s rakovinou vaječníkov viedol k zlepšeniu v 12 observačných štúdiách. Zaznamenaný bol tiež nižší počet komplikácií. Účinnosť rehabilitácie pri urýchlení rekonvalescencie testovali aj Bisch et al [26]. Zaradených bolo 152 pacientiek pred operáciou a 367 po operácii. Zaznamenaný bol znížený čas strávený v klude po operácii. Zaznamenané bolo tiež zníženie komplikácií.

Účinnosť rehabilitačného programu po abdominálnych a panvových testovali Frawley et al [27]. Intervenčný súbor tvorilo 84 pacientov, ktorý podstúpili 8 týždňové cvičenie s fyzioterapeutom spojené s edukáciou. Kontrolnú skupinu tvorilo 104 pacientiek. Funkčná kapacita, sila úchopu u žien, abdominálne symptómy, úroveň fyzickej aktivity, depresie a kvality života bola signifikantne zlepšená v intervenčnej skupine ($p < 0,05$).

Benefit cvičenia testoval u žien s rakovinou ovárií testovali Zhou et al [28]. Cvičenie bolo aplikované po dobu 6 mesiacov. Intervenčnú skupinu tvorilo 74 žien a kontrolnú skupinu 70 žien. U žien, ktoré pravidelne cvičili bolo zaznamenané zlepšenie kvality života v porovnaní s kontrolnou skupinou 1,8 (SD = 1,1) vs. -2,0 (SD = 1,2). Zaznamenané bolo tiež zníženie únavy v intervenčnej skupine podľa Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue (FACT-F) škály (4,0; SD = 1,1; 95% CI 1,8–6,2; $p < 0,001$) ale nie v kontrolnej skupine (1,2; SD = 1,2; 95% CI = -1,1 až -3,5; $p = 0,31$)

Dysfunkcia panvového dna a rehabilitácia

Rakovina krčka maternice tvorí približne 18 % všetkých onkologických ochorení

u žien. U pacientiek sa po liečbe a v dôsledku ochorenia objavujú časté nežiaduce symptómy postihujúce panvové dno. Dysfunkcia panvového dna sa môže prejavovať mimovoľným únikom moču, fekálnou inkontinenciou, prípadne sexuálnymi problémami. Radikálna hysterektómia a rádioterapia narušujú jednotlivé štruktúry. Tréning svalov panvového dna sa často využíva u žien s inkontinenciou moču. Benefit rehabilitácie svalov panvového dna testovali Yang et al [29]. Súbor tvorilo 34 pacientiek, ktoré boli randomizovane rozdelené na skupinu ($n = 17$), ktorá absolvovala rehabilitáciu panvového dna a skupinu ($n = 17$), ktorá pokračovala v klasickej liečbe. U pacientiek v intervenčnej skupine bolo zaznamenané zlepšenie sily svalov panvového dna (MD = 14,22; $t(9) = 2,389$; $p = 0,036$) a zlepšenie sexuálnej funkcie v porovnaní s kontrolnou skupinou. Lindgreen et al [30] testovali 13 žien (10 s únikom moču a 3 s fekálnou inkontinenciou). Inkontinencia u žien bola spojená s nižšou kvalitou života. Inkontinencia viedla k tiež zníženiu fyzickej aktivity u žien. Ženy nemali skúsenosť s tréningom svalov panvového dna ale boli motivované vyskúšať to.

Zlepšenie tolerancie chemoterapie

Cvičenie javí potenciálny benefit aj pri tlmení nežiaducich účinkov chemoterapie. Na tento benefit poukázal Mizrahi et al [31]. Súbor tvorilo 30 pacientiek, ktoré absolvovali 90-minútový cvičebný program pozostávajúci z aeróbného cvičenia, stabilizačných cvičení a balančných cvičení počas 12 týždňov. Počas štúdie sa neobjavili žiadne komplikácie spôsobené cvičením. Cvičebný program bol spojený so zlepšením kvality života ($p = 0,017$), únavy ($p = 0,004$), mentálneho zdravia ($p = 0,007$), svalovej sily ($p = 0,001$) a balančnej stability ($p = 0,003$). Pacientky, ktoré absolvovali cvičebný program mali lepšiu toleranciu chemoterapie, ako tie ktorým sa nepodarilo naplniť plný plán ($p = 0,03$).

Multimodálny prístup

Benefit komplexnej rehabilitácie a protio-puchovej terapie testovali Do et al [32].

Štyridsať pacientiek s unilaterálnym lymfedémom po gynekologickej operácii krčka maternice, endometria a rakoviny ovárií bolo randomizovane rozdelených na skupinu, ktorá podstúpila terapiu proti opuchu ($n = 20$) a skupinu, ktorá podstúpila kombináciu terapie proti opuchu a komplexnú rehabilitáciu ($n = 20$). Komplexná rehabilitácia zahŕňala posilňovacie cvičenia, strečing a aeróbne cvičenia 40 min 5× týždenne počas 4 týždňov. Edém, únava a bolesť a skóre Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire (GCLQ-K) bolo signifikantne zlepšené v oboch skupinách po 4 týždňoch ($p < 0,05$). Fyzická funkcia, únava, chair-stand test, sila m. quadriceps femoris a kvalita života boli signifikantne zlepšené v skupine, ktorá podstúpila obidve terapie ($p < 0,05$). Efektivitu psychoedukácie na kvalitu života, sexuálnu funkciu a psychický stav pacientiek s gynekologickým onkologickým ochorením testovali Chow et al [33]. Zaradených bolo 11 randomizovaných štúdií ($n = 975$). Medzi psychoedukačné terapie patrila kognitívna behaviorálna terapia, sociálna podpora a poradenstvo. Po aplikácii psychoedukačných postupov bolo zaznamenané zlepšenie prejavov depresie (SMD -0,80; 95% CI -1,05 až -0,54). Signifikantný benefit nebol zaznamenaný v sexuálnej funkcii, úzkosti a v nála-de. Pri zmiernení negatívnych symptómov môže pomôcť aj psychosociálna rehabilitácia. Na potenciálny benefit psychosociálnej rehabilitácie poukázali aj Hoeck et al [34].

Pri liečbe onkologických ochorení je možné využiť aj ďalšie modalities. Benefit muzikoterapie u žien s gynekologickými nádormi a rakovinou prsníka testovali Alcântara-Silva et al [35]. Súbor tvorilo 116 žien, ktoré boli randomizovane rozdelené na pacientky ($n = 53$), ktoré absolvovali terapiu pomocou muzikoterapie a kontrolnú skupinu ($n = 63$). Zlepšenie nastalo v FACT-F skóre ($p = 0,011$), Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) ($p = 0,005$) a FACT-F skóre ($p = 0,001$) v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Účinnosť akupresúry v zlepšení kvality spánku pacientiek s rakovinou ovárií testovali Kuo et al [36]. Súbor tvorilo 47 žien, ktoré boli randomizovane rozdelené

na intervenčnú skupinu (n = 23) a kontrolnú skupinu (n = 24). V porovnaní s kontrolnou skupinou mala intervenčná skupina nižšie Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) skóre (p < 0,001).

Častým sprievodným javom gynekologického onkologického ochorenia je sexuálna dysfunkcia. Účinnosť psychoedukačných intervencií zahŕňajúc sexuálnu edukáciu, rehabilitáciu, relaxáciu a kognitívno-behaviorálnu terapiu testovali Bober et al [37]. Benefit nastal v zlepšení Sciatic Function Index (SFI) skóre (n = 45; p < 0,0005) a tiež po 6 mesiacoch (p < 0,05). Zlepšenie bolo tiež zaznamenané v skóre Brief Symptom Inventory 18 (BSI-18) (p < 0,005) a tiež po 6 mesiacoch (p < 0,01).

Terapia lymfedému

Pri terapii lymfedému je dôležitá pohybová aktivita [38]. Sekundárny lymfedém je jedným z najčastejších sprievodných javov rakoviny samotnej alebo jej liečby [39,40]. Lymfedém vzniká v dôsledku akumulácie tekutiny v intersticiálnom tkanive v dôsledku poškodenia lymfatického systému indukovaného chirurgickým zákrokom, ožarovaním, alebo nádorom. Sekundárny lymfedém vedie k strate funkčných schopností, kozmetickým deformáciám, fyzickému nepohodliu a tiež psychickým ťažkostiam. Benefit cvičenia pri liečbe lymfedému spojeného s rakovinou ovárií testovali Iyer et al [41]. Prevalencia lymfedému u pacientiek s rakovinou ovárií variovala v rozmedzí 21–38 %. Po 6 mesiacoch cvičenia bolo zaznamenané zníženie prevalence lymfedému u pacientiek, ktoré cvičili. Zníženie prevalence lymfedému, u pacientiek so zvýšenou pohybovou aktivitou, pri rakovine maternice zaznamenali aj Brown et al [42].

Záver

Rehabilitácia predstavuje dôležitú súčasť liečby u žien s gynekologickým onkologickým ochorením. Medzi hlavné terapie, kde sa uplatňuje účinok, patrí cvičenie, ktoré zahŕňa viacero druhov. Pleiotropný účinok rehabilitácie je možné využiť aj v tlení bolesti, zlepšení tolerancie chemoterapie, v terapii lymfedému, v zlepšení funkcie panvo-

vého dna a tiež v pred a post operačnom období vzhľadom na urýchlenie rekonescencie.

Literatúra

- Lacheta J. Uterine adenomyosis: pathogenesis, diagnostics, symptomatology and treatment. *Ceska Gynekol* 2019; 84(3): 240–246.
- Mladěnka A, Šimětka O, Mladěnka P et al. Gynecological tumor triplicity. *Ceska Gynekol* 2018; 83(6): 445–447.
- Sehnal B, Sláma J, Kmoníčková E et al. The changes in FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Ceska Gynekol* 2019; 84(3): 216–221.
- Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol* 2013; 78(5): 448–459.
- Foretová L, Navrátilová M, Svoboda M et al. Recommendations for preventive care for women with rare genetic cause of breast and ovarian cancer. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 256–2513. doi: 10.14735/amko201956.
- Holčáková J. Effect of DNA methylation on the development of cancer. *Klin Onkol* 2018; 31 (Suppl 2): 41–45. doi: 10.14735/amko20182541.
- Plevová P, Geržová H. Genetic causes of rare pediatric ovarian tumors. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 2579–2591. doi: 10.14735/amko2019579.
- Sigmund E, Baďura P, Sigmundová D et al. Overweight and obesity in children in relation to physical activity and excessive body weight in their parents. *Prakt Léč* 2020; 100(2): 83–87.
- Dušková J, Beková A, Dvořák V et al. Results of the Czech National Cervical Cancer screening programme. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 2): 2579–2586.
- Palácová M. Ovarian ablation in breast cancer patients and the possibility of influencing treatment side effects. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 3): S29–S38. doi: 10.14735/amko20163529.
- Šimůnek R, Adámková-Krákorová D, Šefr R et al. Resection of abdominal, pelvic and retroperitoneal tumors. *Klin Onkol* 2018; 31(3): 230–234. doi: 10.14735/amko2018230.
- Lin KY, Edbrooke L, Granger CL et al. The impact of gynaecological cancer treatment on physical activity levels: a systematic review of observational studies. *Braz J Phys Ther* 2019; 23(2): 79–92. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.11.007.
- Liška D, Stráská B, Pupiš M. Physical therapy as an adjuvant treatment for the prevention and treatment of cancer. *Klin Onkol* 2020; 33(2): 101–106. doi: 10.14735/amko2020101.
- Šupínová M, Janiczeková E, Kurčíková E. Quality assessment of patients life in its terminal state of the disease and their relatives. *Zdr Listy* 2019; 7(2): 74–80.
- Weare K. Rehabilitation after gynecological cancer treatment. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131(Suppl 2): S164–S166. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.015.
- Faller H, Hass HG, Engehausen D et al. Supportive care needs and quality of life in patients with breast and gynecological cancer attending inpatient rehabilitation. A prospective study. *Acta Oncol* 2019; 58(4): 417–424. doi: 10.1080/0284186X.2018.1543947.
- Novák J. The importance of gait as the most natural physical activity in the human life style. *Prakt Léč* 2018; 98(4): 158–165.
- Vosečková A, Truhlářová Z. Assessment of selected health moderators within context of physical activity. *Mil Med Sci Lett* 2018; 87(4): 148–157. doi: 10.31482/mmsl.2018.035.
- Podbrádká R, Baniariová K, Pekník O et al. Use of walk as a motion intervention in practice. *Rehabilitacia* 2019; 56(3): 222–229.
- Vařeka I, Janura M, Vařeková R. Kineziologie chůze. *Rehabil Fyz Léč* 2018; 25(2): 81–86.
- Petriková Rosinová I, Shtin Baňarová P, Korcová J. Severská chůzda ako vhodná liečebná aktivita u pacien-

tov s diagnózou diabetes mellitus. *Rehabilitacia* 2018; 55(2): 128–136.

- Lin KY, Frawley HC, Denehy L et al. Exercise interventions for patients with gynaecological cancer: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 2016; 102(4): 309–319. doi: 10.1016/j.physio.2016.02.006.
- Hausmann F, Iversen VV, Kristoffersen M et al. Combined aerobic and resistance training improves physical capacity in women treated for gynecological cancer. *Support Care Cancer* 2018; 26(10): 3389–3396. doi: 10.1007/s00520-018-4185-2.
- Miralpeix E, Mancebo G, Gayete S et al. Role and impact of multimodal prehabilitation for gynecologic oncology patients in an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29(8): 1235–1243. doi: 10.1136/ijgc-2019-000597.
- Schneider S, Armbrust R, Spies C et al. Prehabilitation programs and ERAS protocols in gynecological oncology: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301(2): 315–326. doi: 10.1007/s00404-019-05321-7.
- Bisch SP, Wells T, Gramlich L et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology: system-wide implementation and audit leads to improved value and patient outcomes. *Gynecol Oncol* 2018; 151(1): 117–123. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.007.
- Frawley HC, Lin KY, Granger CL et al. An allied health rehabilitation program for patients following surgery for abdomino-pelvic cancer: a feasibility and pilot clinical study. *Support Care Cancer* 2020; 28(3): 1335–1350. doi: 10.1007/s00520-019-04931-w.
- Zhou Y, Cartmel B, Gottlieb L et al. Randomized trial of exercise on quality of life in women with ovarian cancer: women's activity and lifestyle study in Connecticut (WALC). *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(12): dxj072. doi: 10.1093/jnci/djx072.
- Yang EJ, Lim JY, Rah UW et al. Effect of a pelvic floor muscle training program on gynecologic cancer survivors with pelvic floor dysfunction: a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 2012; 125(3): 705–711. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.045.
- Lindgren A, Dunberger G, Enblom A. Experiences of incontinence and pelvic floor muscle training after gynaecologic cancer treatment. *Support Care Cancer* 2017; 25(1): 157–166. doi: 10.1007/s00520-016-3394-9.
- Mizrahi D, Broderick C, Friedlander M et al. An exercise intervention during chemotherapy for women with recurrent ovarian cancer: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25(6): 985–992. doi: 10.1097/IGC.0000000000000460.
- Chow KM, Chan CWH, Chan JCY. Effects of psychoeducational interventions on sexual functioning, quality of life and psychological outcomes in patients with gynaecological cancer: a systematic review. *JBI Libr Syst Rev* 2012; 10(58): 4077–4164. doi: 10.1111/247/jbsir-2012-406.
- Do JH, Choi KH, Ahn JS et al. Effects of a complex rehabilitation program on edema status, physical function, and quality of life in lower-limb lymphedema after gynecological cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2017; 147(2): 450–455. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.003.
- Hoeck B, Ledderer L, Hansen HP. Involvement of patients with lung and gynecological cancer and their relatives in psychosocial cancer rehabilitation: a narrative review. *Patient* 2015; 8(2): 127–143. doi: 10.1007/s40271-014-0076-x.
- Alcântara-Silva TR, de Freitas-Junior R, Freitas N et al. Music therapy reduces radiotherapy-induced fatigue in patients with breast or gynecological cancer: a randomized trial. *Integr Cancer Ther* 2018; 17(3): 628–635. doi: 10.1177/1534735418757349.

36. Kuo HC, Tsao Y, Tu HY et al. Pilot randomized controlled trial of auricular point acupressure for sleep disturbances in women with ovarian cancer. *Res Nurs Health* 2018; 41(5): 469–479. doi: 10.1002/nur.21885.
37. Bober SL, Recklitis CJ, Michaud AL et al. Improvement in sexual function after ovarian cancer: effects of sexual therapy and rehabilitation after treatment for ovarian cancer. *Cancer* 2018; 124(1): 176–182. doi: 10.1002/cncr.30976.
38. Kafková J, Zimová P, Motyková J et al. Care for patients with lymphedema in the Czech republic – introduction. *Prakt Lék* 2019; 99(4): 172–174.
39. Musilová E, Opálená Z. Application of manual lympho-drainage in oncology. *Rehabil Fyz Lék* 2019; 26(1): 28–31.
40. Tichá K, Buchtelová E. Awareness of risk for developing lymphedema in women after breast surgery. *Zdr Listy* 2019; 7(3): 24–30.
41. Iyer NS, Cartmel B, Friedman L et al. Lymphedema in ovarian cancer survivors: assessing diagnostic methods and the effects of physical activity. *Cancer* 2018; 124(9): 1929–1937. doi: 10.1002/cncr.31239.
42. Brown JC, John GM, Segal S et al. Physical activity and lower limb lymphedema among uterine cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45(11): 2091–2097. doi: 10.1249/MSS.0b013e318299afd4.

Radioterapie a radiosenzitivní syndromy u mutací genů reparace DNA

Radiotherapy and radiosensitivity syndromes in DNA repair gene mutations

Lohynská R.^{1,2}, Pechačová Z.², Mazaná E.¹, Čejková J.¹, Nováková-Jirešová A.¹, Hornová J.¹, Langová M.³

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

² Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

³ Oddělení lékařské genetiky FTN, Praha

Souhrn

Východiska: Poškození DNA ionizujícím zářením je hlavním mechanismem účinku radioterapie (RT) a výsledek léčby a poradiační toxicitu zdravých tkání ovlivňuje řada faktorů zevních a vnitřních, mezi které patří i mutace v genech pro reparaci DNA vedoucí k různým poruchám rozpoznávání poškozené DNA a jejich oprav. Poruchy reparace DNA se mohou projevovat zvýšenou citlivostí k onkologické léčbě. **Cíl:** Mechanismus opravy DNA a přehled genetických syndromů s mutacemi genů účastnících se reparace DNA objasňuje urychlenou kancerogenezi a zvýšenou radiosenzitivitu při RT nádorových onemocnění. Většina radiosenzitivních syndromů je autozomálně recesivně dědičná, příkladem jsou ataxia teleangiectasia, Nijmegenský syndrom lomivosti, xeroderma pigmentosum, Cockaynův syndrom, Bloomův syndrom a Wernerův syndrom. **Závěr:** Radioterapie je u většiny homozygotních pacientů s recesivními radiosenzitivními syndromy kontraindikována. Asymptomatické heterozygoty mohou mít zvýšené riziko vzniku nádorů a malá část pacientů i mírně zvýšené riziko intolerance RT, nicméně indikaci k RT to nelimituje. Vysoké riziko sekundárních malignit po radioterapii je kontraindikací adjuvantní RT u Li-Fraumeniho syndromu.

Klíčová slova

reparace DNA – radiosenzitivita – radioterapie

Summary

Background: Ionizing radiation DNA damage is the main mechanism of radiotherapy (RT) action and the outcome of treatment and healthy tissue toxicity is influenced by a number of external and internal factors, including mutations in DNA damage recognition and repair. Disorders of DNA repair may result in increased sensitivity to cancer treatment. **Purpose:** The mechanism of DNA repair and an overview of genetic syndromes with mutations in genes involved in DNA repair clarify the accelerated carcinogenesis and increased radiosensitivity in RT cancers. Most radiosensitivity syndromes are autosomal recessively inherited; examples are ataxia teleangiectasia, Nijmegen breakage syndrome, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, Bloom syndrome and Werner syndrome. **Conclusion:** Radiotherapy is contraindicated in most homozygous patients with recessive radiosensitivity syndromes. Asymptomatic heterozygotes may have an increased risk of tumor incidence and a small part of them slightly increased risk of RT intolerance; however, this does not limit RT treatment. The high risk of secondary malignancies after radiotherapy is a contraindication to adjuvant RT in Li-Fraumeni syndrome.

Key words

DNA repair – radiosensitivity – radiotherapy

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

Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (Thomayer University Hospital, TUH 00064190).

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

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

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

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



MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.
Onkologická klinika 1. LF UK a FTN
Videňská 800
140 59 Praha 4
e-mail: radka.lohynska@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2021

Přijato/Accepted: 11. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko2022119

Úvod

V radioterapii se k léčbě používá nejčastěji **ionizující fotonové záření lineárního urychlovače**, které **nepřímo ionizuje** pomocí sekundárních elektronů, jimž předává svou energii. Běžná denní dávka např. při RT pro karcinom prsu je 2 Gy.

Ozáření dávkou 1 Gy nepřímo ionizujícího fotonového záření způsobí v jedné buňce cca 10^5 ionizací, což vyvolá v DNA poškození 1 000 bází, vznik přibližně 1 000 jednovláknových zlomů a zhruba 20–40 dvouvláknových zlomů, což ve výsledku vede ke smrti zhruba jedné třetiny buněk a svědčí o velmi efektivním systému reparace DNA. Za den pak vznikne v důsledku endogenního oxidačního stresu v buňce 10 000 poškození DNA [1]. Dvouvláknové zlomy jsou nejzávažnější poškození DNA a mohou vzniknout primárně po ozáření nebo sekundárně v rámci reparace (např. při replikačním bloku při mezivláknových vazbách v DNA) [1].

Klinický účinek radioterapie na nádor a zdravou tkáň je ovlivněn celou řadou faktorů, které bývají označovány jako vnitřní a zevní [1,2]. **Z vnitřních faktorů** se jedná o **genomické** (mutace genů), **epigenetické** (modifikace histonů, metylace DNA), **transkriptomické** (mRNA, nekódující RNA) a **proteomické** (posttranslační modifikace proteinů) vrozené predispozice.

Zároveň však toxicitu léčby a její účinek na nádor ovlivňují i **zevní faktory**, které jsou závislé: na **léčebné modalitě** (technika radioterapie, druh záření, energie záření, frakcionace, celková doba RT, objemová závislost, konkomitantní i předchozí léčba), na **charakteristikách pacienta** (sociální status, abusus – např. nikotinismus, stav výživy, věk, komorbidity jako diabetes mellitus, anemie, hypertenze, chronická zánětlivá onemocnění, non-revmatoidní artritida, kolagenózy, infekce/imunosuprese, preexistující funkční deficit v ozářených orgánech) nebo na **druhu ozářované tkáně a buněk** (např. hypoxie v nádoru).

Cílem předkládaného sdělení je poskytnout přehled základních mechanismů opravy poškození DNA ionizujícím zářením v souvislosti se syndromy způsobenými mutacemi genů pro proteiny

asociované s reparací DNA, s možností vyšší radiosenzitivity u těchto onemocnění a predispozicemi ke vzniku sekundárních malignit po radioterapii.

Přehled nejčastějších hereditárních syndromů způsobených mutacemi genů reparace DNA a ovlivnění radiosenzitivity poskytuje tab. 1.

Poškození DNA ionizujícím zářením

Interakce záření s hmotou začíná **fyzikální fází** trvající piko- až nanosekundy, kdy ionizující záření při průchodu tkáněmi předává svou energii ionizací a excitací a interakcí s elektronovými obaly atomů a molekul vznikají nabití ionty, poté následuje **chemická fáze** trvající mikrosekundy a zahrnující vznik reaktivních volných radikálů a atomů a konečně **biologická fáze**, která může trvat milisekundy až roky a představuje odpověď buňky na poškození a jeho reparaci či fixaci změn, které mohou vést ke smrti buňky [1].

V buňce jsou vícečetné kopie většiny molekul (mRNA, proteiny), které mají poměrně krátký poločas existence a jejichž poškození není pro buňku limitující. Oproti tomu DNA je v somatické buňce přítomna pouze ve dvou kopiích, má dlouhý poločas existence a patří k největším molekulám v buňce. Od DNA se odvíjejí všechny procesy v buňce a z hlediska rizika jejího poškození se stává zásadním cílem udržení její plné funkčnosti. Experimenty s cíleným ozařováním buněčné membrány či cytoplazmy alfa částicemi nevedly ke smrti buňky a naopak krátce po ozáření jádra došlo k buněčné smrti; hlavním důvodem smrti buňky po ozáření je poškození DNA v jádře [3].

Buňky mají k dispozici různé způsoby oprav DNA, aby se vypořádaly s poškozením DNA noxami ze zevního i vnitřního prostředí a aby byla udržena stabilita genomu. Prostorová struktura dvoušroubovice DNA s histony vytváří nukleozom a spolu s dalšími proteiny kontrolujícími metabolismus DNA tvoří chromatin, který je dále organizován do jednotlivých chromozomů. Proteiny účastníci se reparace DNA tak musí být přítomny v jádře v dostatečném množství a zároveň být mobilní, aby deteko-

valy poškození během sekund a minut. Složitá struktura DNA a proteinů musí být schopna rychlé remodelace a zpřístupnění dvoušroubovice DNA modifikací histonů v nukleozomu v okolí poškození DNA. Dočasně je během reparace poškození zpomalen buněčný cyklus a jsou zastaveny běžné procesy jako např. transkripce. Během reparace poškození DNA je celý proces monitorován a po dokončení oprav je znovu ustanovena prostorová struktura chromatinu a zahájena transkripce v rámci běžných procesů buňky [1].

Specializované **reparační systémy** slouží k opravě poškození bází (base excision repair – BER), jednovláknových zlomů (single strand break repair – SSBR), záměny párů bází (mismatch repair – MMR), excizní reparace nukleotidů (nucleotid excision repair – NER), dvouvláknových zlomů (double strand breaks – DSBR) a mezivláknových vazeb (interstrand cross link repair – ICR). Mutace nebo delece v genech pro BER, SSBR a DSBR mohou zvyšovat radiosenzitivitu buněk. Oproti tomu MMR a NER jsou pro reparaci poškození buněk po ozáření méně významné a mutace v těchto genech nezpůsobují vyšší radiosenzitivitu buňky [1].

Mechanismy opravy DNA a genetický podklad syndromů se zvýšenou radiosenzitivitou

Odpověď na poškození DNA zahrnuje tři hlavní fáze [1], na nichž se podílí celá řada proteinů, jejichž mutace mohou přispět k poruše reparace DNA: **1) senzorickou část**; **2) fázi přenosu signálů** a **3) efektorovou část**, která se uskutečňuje třemi hlavními mechanismy: apoptózou (programovaná smrt buňky), regulací kontrolních bodů buněčného cyklu a reparací poškozené DNA.

Senzorická fáze odpovědi buňky na poškození DNA

Na začátku celého procesu stojí rozpoznání poškození DNA. Reparace DNA je vysoce komplexní a koordinovaný systém tvořený více skupinami signálních drah. Prvním stupněm obnovy stability genomu je senzorická fáze – rozpoznání poškození DNA. Hlavní senzorickou úlohu hraje několik skupin pro-

Tab. 1. Přehled nejčastějších hereditárních syndromů způsobených mutacemi genů reparace DNA a ovlivnění radiosenzitivity.

Zkratka genu	Název genu	Onemocnění	Typ dědičnosti	Radio-senzitivita
Rozpoznání poškození DNA a regulace průchodu buněčným cyklem				
<i>ATM</i>	ataxia teleangiectasia mutated gene	ataxia telangiectasia	AR	zvýšená
<i>NBN</i>	nibrin (součást komplexu MRN)	Nijmegen breakage syndrom	AR	zvýšená
<i>MRE 11</i>	MRE 11 (součást komplexu MRN)	ataxia teleangiectasia-like	AR	zvýšená
<i>XRCC5, XRCC6</i>	X-ray repair cross complementing 5 (protein Ku80), X-ray repair cross complementing 6 (protein Ku70)	poruchy vývoje nervové soustavy a imunitního systému	AR	zvýšená
<i>p53</i>	tumor protein p53	Li-Fraumeniho syndrom	AD	není ovlivněna
<i>RB1</i>	retinoblastoma gene 1	retinoblastom	AR	není ovlivněna
<i>APC</i>	adenomatous polyposis coli	familiární adenomatózní polypóza	AD	není ovlivněna
<i>CHEK2</i>	checkpoint kináza 2	zvýšené riziko některých nádorů	AD	není ovlivněna
<i>PTEN</i>	homolog fosfatázy a tenzinu	Cowdenův syndrom	AD	není ovlivněna
Reparace DNA				
<i>BRCA1,2</i>	breast cancer gene 1/2	hereditární karcinom prsu a ovarií	AD	není ovlivněna
<i>PALB2 (FALC-N)</i>	partner a lokalizátor BRCA2	zvýšené riziko některých nádorů	AD	není ovlivněna
<i>DCLRE1C</i>	DNA cross-link repair 1C (endonukláza Artemis)	radiosenzitivní těžký kombinovaný imunodeficit	AR	zvýšená
<i>RNF168</i>	ring finger protein 168	RIDDLE syndrom	AR	zvýšená
<i>RECQL4</i>	recQ helicase-like 4	Rothmund-Thomsonův syndrom	AR	zvýšená
<i>DDX11</i>	ATP-dependentní RNA helikáza	Warsaw breakage syndrom	neznámá	zvýšená
<i>WRN</i>	Werner syndrom, RecQ helicase-like	Wernerův syndrom	AR	neznámá
<i>BLM</i>	Bloom syndrome mutated gene	Bloomův syndrom	AR	zvýšená
<i>XPA, XPB (ERCC3), XPC, XPD (ERCC2) XPE (DDB2), XPF (ERCC4), ERCC6 (CSB)</i>	xeroderma pigmentosum	xeroderma pigmentosum	AR	zvýšená
<i>FANC-A, B, C, F, G, I, M, P (SLX4), R (RAD51)</i>	Fanconiho anemie, komplementační skupina M; (<i>FAAP250</i>); <i>S. cerevisiae</i> , homolog SLX4 (<i>FANCP</i>)	Fanconiho anemie	AR	středně zvýšená
<i>MMR: MLH1,3, MSH 2,6</i>	proteiny spojené s mismatch repair	Lynchův syndrom	AD	není ovlivněna
<i>ERCC1,2 (XPD), ERCC5 (XPG), ERCC6 (CSB)</i>	proteiny asociované s NER	cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome	AR	není ovlivněna
<i>ERCC8 (CSA), ERCC6 (CSB)</i>	proteiny asociované s NER	Cockaynův syndrom	AR	mírně zvýšená
<i>MUTYH</i>	mutY homolog (role v BER)	MUTYH-asociovaná polypóza	AR	neznámá
<i>LIG4</i>	ligáza 4	syndrom ligázy 4	AR	zvýšená
<i>PRKDC, XRCC7</i>	DNA-proteinkinázy	kombinované imunodeficiency	AR	zvýšená
<i>XLF</i>	cernunnos (role v NHEJ)	cernunnos/XLF deficiency syndrome	AR	zvýšená

AR – autozomálně recesivní, AD – autozomálně dominantní, BER – excizní reparace bází, NER – excizní reparace nukleotidů, NHEJ – nehomologní spojování konců, MRN – proteinový komplex složený z MRE11, RAD50 a NBN1, RIDDLE – radiosenzitivita, imunodeficit, dysmorfie, poruchy učení (learning difficulties)

Tab. 1 – pokračování. Přehled nejčastějších hereditárních syndromů způsobených mutacemi genů reparace DNA a ovlivnění radiosenzitivity.

Zkratka genu	Název genu	Onemocnění	Typ dědičnosti	Radio-senzitivita
Další geny				
<i>SBDS</i>	Shwachman-Bodian-Diamond (role v biogenezi ribozomů, důležitý pro erytropoézu)	Shwachman-Bodian-Diamondův syndrom	AR	neznámá
<i>PTCH1</i>	patched Drosophila homolog 1 (transmembránový protein, tumor supresorový gen)	Gorlinův syndrom	AD	může být zvýšená, efekt nejasný
<i>WT1</i>	Wilmsův tumor, typ 1 (transkripční faktor)	Wilmsův tumor	AD	může být zvýšená, efekt nejasný
<i>CdLS</i>	skupina genů kohezinového komplexu	Cornelia de Lange syndrom	neznámá	zvýšená
<i>ESCO 2</i>	geny kohezinového komplexu	Robertův syndrom	AR	zvýšená

AR – autozomálně recesivní, AD – autozomálně dominantní, BER – excizní reparace bází, NER – excizní reparace nukleotidů, NHEJ – nehomologní spojování konců, MRN – proteinový komplex složený z MRE11, RAD50 a NBN1, RIDDLE – radiosenzitivita, imunodeficit, dysmorfie, poruchy učení (learning difficulties)

teinových komplexů **MRN** (zkratka názvů komponent: MRE11, RAD50 a NBN1) / **ATM** (ataxia teleangiectasia mutated), **Ku DNA proteinkinázy a ATR** (ATM and RAD3related) / **ATRIP** (ATR interacting protein) **komplex a PARP** (polyadenosindifosfát-ribózo-polymeráza) enzymy. Tyto komplexy následně aktivují další proteiny, které vedou ke třem hlavním efektorovým cestám: k regulaci checkpointů buněčného cyklu, DNA reparaci nebo buněčné smrti. Nejzávažnější důsledky po ozáření mají dvouvláknové zlomy, které rozpoznává hlavně MRN komplex, tvořený proteiny MRE11, RAD50 a NBN1 (nibrin). **Proteinový komplex MRN** je při replikaci spojen s chromatinem a rozpoznává změnu struktury DNA při DSB a vede k aktivaci ATM kinázy, která následně aktivuje řadu proteinů (zejména CHEK2, p53 a H2AX proteiny). **ATM** je klíčovým regulátorem buněčné odpovědi na poškození DNA, účastnícím se regulace checkpointů buněčného cyklu, DNA reparace a regulace apoptózy. Homozygotní mutace v genu *ATM* se klinicky projevuje jako onemocnění **ataxia teleangiectasia**, které se manifestuje jako okulokutánní teleangiectázie a cerebelární progresivní ataxie a je spojeno s vysokou radiosenzitivitou [4,5].

Homozygotní mutace v genu pro nibrin (*NBN*) se projevuje jako **Nijmegenický syndrom lomivosti chromozomů (NBS)** s primárním imunodeficitem, vrozenou mikrocefalií, růstovou retardací a častějším výskytem hematologických i solidních malignit (autozomálně recesivní dědičnost). Homozygotní pacienti s NBS mají zvýšenou radiosenzitivitu [4,5].

Mutace komponenty *MRE11* se projevuje jako onemocnění zvané **ataxia teleangiectasia-like**, projevující se pomalou mozečkovou degenerací, rozvojem okulomotorické apraxie i dalšími mozečkovými syndromy; není přítomna teleangiectázie. U tohoto onemocnění je zvýšená radiosenzitivita.

Druhou skupinou mající senzoricovou roli v detekci poškození DNA jsou **proteiny Ku70 a Ku80**, které se vážou ke koncům dvouvláknových zlomů a aktivují Ku DNA proteinkinázy (mají podobnou strukturu a funkci jako ATM). Ku DNA proteinkinázy fosforylují H2AX (varianta histonu H2A, který tvoří jádro nukleozomu, kolem nějž je obalena DNA). Rozsah (vzdálenost) fosforylace H2AX na obě strany kolem DSB je řízen proteinem MDC1 (mediator of DNA damage checkpoint protein 1), který se váže přímo na ATM a fosforylovaný H2AX a mění struk-

туру chromatinu, čímž zpřístupňuje mutaci v DNA dalším reparačním enzymům.

Třetí skupinou kináz, které fosforylují H2AX, jsou **ATR (ataxia teleangiectasia related) proteiny**. Na rozdíl od ATM a Ku DNA PK se nezdá role ATR zásadní v signalizaci DSB po ozáření. Jeho klíčová úloha je však v dalším stupni po aktivaci ATM-MRN komplexu, kdy v důsledku reparace DSB vznikají v okolí četné SSB a ty se reparují pomocí ATR cesty. ATR kináza aktivuje jiné proteiny než ATM účastníci se regulace checkpointů buněčného cyklu (např. CHEK1), DNA reparace a regulace apoptózy.

PARP (poly-adenosindifosfát-ribózo-polymerázy) jsou enzymy katalyzující vznik polymerů ADP-ribózy, které vznikají na chromatinu po poškození DNA. Jsou **dvě velké rodiny PAR polymeráz (PARP1 a PARP2)**, které se účastní rozpoznání poškození DNA a přenosu signálu.

Fáze přenosu signálu – druhá fáze odpovědi buňky na poškození DNA

Druhým stupněm obnovy stability genomu je transduktorová fáze, kdy dochází k přenosu signálu o poškození DNA do efektorové fáze, která vyústí buď k opravě DNA, nebo k apoptóze buňky. Posttranslační úpravy se typicky týkají chromatinu v okolí mutace v DNA.

Aktivace ATM, ATR, DNA-PK (DNA proteinkinázy) a PARP v důsledku poškození DNA vede následně k modifikaci několika tisíc buněčných proteinů. ATM spustí fosforylační kaskádu – fosforyluje se protein pBRCA1, dochází k interakci s proteinem **pRAD51 (RAD51 rekombináza)**, který se účastní oprav dvouřetězcových zlomů DNA procesem homologní rekombinace. Protein pBRCA2 také interaguje s RPA (replikační protein A) komplexem, jehož úlohou je transportovat pRAD51 do místa poškození. Regulace homologní rekombinací (HR) probíhá ovlivněním vazby RAD51 na ssDNA (jednovláknová DNA) v RPA komplexu. Tyto regulační mechanismy řídící pozitivně nebo negativně HR se podílejí také na posttranslačních modifikacích [6,7].

Vrozené poruchy v genech pro reparaci DNA pomocí HR mají souvislost s **predispozicí k nádorům prsu a ovarií i k jiným nádorům (BRCA 1,2, ATM...)** [8], přičemž pro nosiče těchto mutací jsou stanovena doporučení pro prevenci, sledování i profylaktické operační výkony [8,9].

Mutace genu *RAD51* je spojena se vznikem **Fanconiho anemie – komplemen-tační skupiny R**. Při dalších mutacích genů skupiny Fanconiho anemie také vzniká zvýšená citlivost k látkám ovlivňujícím mezivláknové vazby v DNA – buňky s mutacemi ve skupině FA jsou středně radiosenzitivní [5].

Efektorová fáze

Apoptóza (programovaná smrt)

ATM fosforyluje dva hlavní proteiny: produkt tumor supresorového genu **p53** a **MDM2** (homolog mouse double minute 2). Protein p53 se po vazbě na MDM2 inaktivuje, což je normální stav v buňce. Po poškození DNA dochází k fosforylaci p53 a MDM2, čímž se p53 uvolní a může regulovat průchod kontrolními body buněčného cyklu a apoptózu. Protein p53 aktivuje mnoho dalších genů a mezi nimi proapoptotické geny, které u některých buněk mohou vést přímo k apoptóze (pro mnohobuněčný organizmus může být někdy výhodnější zbavit se jedné buňky, než opravovat její poškozenou DNA).

Protein Rb (retinoblastom) vazbou na transkripční faktor E2F inakti-

vuje jeho funkci a blokuje průchod buněčným cyklem. Volný E2F by zvyšoval hladiny cyklinů E a A, čímž by umožnil vstup buňky do S fáze. Pokud je protein Rb fosforylován, což zajišťuje komplex CDK4/6 a cyklinu D1, je zvýšena hladina nevázaného E2F a pokračuje průchod buněčným cyklem. Protein p16 je inhibitor komplexu CDK4/6 a cyklinu D1, čímž znemožní fosforylaci proteinu Rb a zastavuje tak buněčný cyklus v G1 fázi.

Proces reparace DNA, apoptózy a stárnutí buňky ovlivňuje i infekce vysoce rizikovými papilomaviry (human papillomavirus – HPV), které integrují svůj genom do genomu buňky a vedou k expresi proteinů E6 a E7. Protein E6 se váže na p53 a protein BAX, čímž umožní jejich ubiquitizaci a následnou degradaci, a tak znemožní apoptózu. Protein E6 také aktivuje telomerázu (enzym, který hraje roli v replikačním potenciálu buňky – brání zkracování telomer). Po vazbě proteinu E7 na protein Rb se neutlumí produkce transkripčního faktoru E2F, ten pak neomezeně stimuluje tvorbu cyklinu A a cyklinu E, a podílí se tak na pokračování buněčného cyklu a nikoli jeho zpomalení či zastavení v případě nutnosti reparace DNA [10]. Ve snaze regulovat průchod buněčným cyklem je zvýšeně produkován protein p16, avšak jeho vazba na komplex CDK4/6 a cyklin D1 nevede k vazbě proteinu Rb na E2F, neboť protein Rb je vázán virovým proteinem E7, a transkripční faktor E2F tak umožňuje neomezený průchod buněčným cyklem. Tím vzniká genetická nestabilita vedoucí nejen ke zvýšenému výskytu genetických změn a snížení apoptózy, ale v důsledku aktivace telomerázy i k velmi dlouhé životnosti buňky. Všechny tyto změny umožňují vznik nádorové buňky při infekci HPV.

Aktivace kontrolních bodů buněčného cyklu

Druhou hlavní efektorovou dráhou v buňce s poškozenou DNA je aktivace kontrolních bodů buněčného cyklu za účelem zpomalení průběhu buněčného cyklu, což přispěje k vyšší pravděpodobnosti dokončení správné reparace DNA. Průběh buněčného cyklu je regulován cyklin dependentními kinázami (CDK), které jsou aktivní pouze ve vazbě na spe-

cifický cyklin. V G1 fázi je aktivní komplex cyklinD/CDK4, v G2 a M fázi komplex cyklinB/CDK1, v S fázi cyklinA/CDK1 a cyklinA/CDK2. Aktivace kontrolních bodů buněčného cyklu se děje dvěma hlavními cestami: aktivací proteinů, které přímo inhibují komplex cyklin/CDK (např. protein Rb), nebo ovlivněním fosforylace a snížením aktivity CDK (např. p16). Komplex cyklin/CDK vede k fosforylaci jiných proteinů (tím utlumí jejich funkci) a umožní pokračování buněčného cyklu.

Kontrolní body aktivované poškozením DNA jsou čtyři: v G1 fázi, v S fázi a v časně a pozdní G2 fázi.

Kontrolní bod v G1 fázi se účastní regulace rozhodující o tom, zda vůbec buňka zahájí replikaci DNA před buněčným dělením. Kontrolní bod je citlivý na dostatek růstových faktorů a faktorů nutných k replikaci. Přejít z G1 do S fáze je ovlivňován transkripčním faktorem E2F, který umožní transkripci genů zodpovědných za replikaci DNA. E2F je inaktivován vazbou na protein Rb. Tato vazba je zrušena fosforylací proteinu Rb komplexem cyklinD/CDK4 a cyklinE/CDK2.

Poškození DNA s aktivací ATM vede k fosforylaci p53, což uvolní vazbu MDM2 a způsobí aktivaci p53. Protein p53 umožňuje upregulaci mnoha dalších proteinů, mezi nimi inhibitoru CDK proteinu p21 (CDKN1A). P21 inhibuje v G1 fázi komplexy cyklin/CDK, čímž zabrání fosforylaci genu *Rb* a zpomalí/zastaví vstup do S fáze.

Kontrolní bod v S fázi v závislosti na výši aplikované dávky zpomaluje syntézu DNA. Hlavními zúčastněnými proteiny jsou CHEK1 a CHEK2, které ATR a ATM přímo aktivují fosforylací po poškození DNA. CHEK1 a CHEK2 inaktivují CDC25A a CDC25C (fosfatázy, které udržují CDK2 aktivní); ve výsledku se po ozáření sníží aktivita CDK2 a zpomalí se průchod S fázi. Ačkoli je dráha ATM-CHEK2 a ATR-CHEK1 s inhibicí CDC25A/C hlavní způsob zpomalení průchodu S fázi, existuje řada jiných proteinů, které vedou ke stejnému výsledku (např. proteiny BRCA1 a BRCA2 účastní se homologního end-joiningu). To je zároveň příkladem komplexního propojení aktivace kontrolních bodů buněčného cyklu a vlastní reparace DNA.

Časný kontrolní G1 bod je ATM-CHEK2-CDC25A/C dependentní a je aktivován při poškození DNA po ozáření relativně nízkými dávkami (1 Gy) v G2 fázi. Cílem je cyklin B / CDK1 komplex, který se po defosforylaci stává aktivním a zabraňuje vstupu buňky do mitózy.

Pozdní kontrolní G1 bod je aktivován změnami DNA, ke kterým došlo v G1 či S fázi; na rozdíl od časného kontrolního bodu není ATM dependentní, hlavní dráhou je ATR-CHEK1-CDC25A-C.

Většina nádorových buněk má mutace v genech pro aktivaci kontrolních bodů buněčného cyklu G1 a S, což vede k selhání zpomalení či zástavy buněčného cyklu po ozáření a ke genetické instabilitě, která souvisí s progresí kancerogeneze buňky, nemusí však nutně znamenat zvýšenou radiosenzitivitu (např. mutace v genech *p53*, *p21* nebo *Rb* nepůsobují zvýšenou radiosenzitivitu buněk). Naopak mutace v genech řídících kontrolní body v G2 fázi jsou spojeny se zvýšenou radiosenzitivitou [1].

Reparace poškozené DNA

Po detekování poškození DNA se zastaví transkripce a buněčný cyklus a je zahájena oprava DNA. Hlavní reparační dráhy v buňce jsou BER, SSB a DSB. Ionizující záření způsobuje celou řadu poškození bází, jednovláknových zlomů a nejzávažnějších dvouvláknových zlomů. Po ozáření je nejčastější poškození bází a jednovláknových zlomů – mechanismy BER a SSB mají k opravě zhruba 50× více poškození než DSB. Při běžném metabolismu buňky také dochází k poškození DNA oxidativními produkty, jejichž opravy se účastní BER a SSB.

Při BER je odstraněna poškozená báze, toto abazické místo je rozpoznáno apurinovou/aprimidinovou endonukleázou (APE), která jej v DNA vystřihne, a poškozené místo je následně opraveno za účasti DNA polymeráz, XRCC1 (X-ray repair cross-complementing protein) a dalších enzymů.

Po ozáření vznikají komplexnější jednovláknové zlomy DNA než při běžném buněčném metabolismu; konce vláken bývají změněné a je potřeba jejich úprava. Při SSB jsou po detekci jednovláknového zlomu konce DNA upraveny a následně opraveny mechanismy po-

dobnými jako u BER. Neopravené jednovláknové zlomy mohou při mitóze vyústit ve dvouvláknový zlom. Mutace v genech pro BER a SSB mohou působit jen mírnou radiosenzitivitu.

Dvouvláknové zlomy po ozáření jsou reparovány pomocí dvou hlavních mechanismů: homologní rekombinace (HR) a nehomologní spojování konců (non-homologous end-joining – NHEJ). Který z těchto dvou mechanismů bude použit, záleží na struktuře chromatinu a na fázi buněčného cyklu. Oprava HR je mnohem pomalejší než NHEJ. Ve zdravých buňkách obvykle převažuje NHEJ nad dalšími cestami reparační, ale HR se uplatňuje též ve významné míře. Oproti tomu v nádorových buňkách se ve větší míře uplatňují více mutagení alternativní mechanismy DSB, což akceleruje genetickou variabilitu nádorových buněk [11]. Význam spolehlivé homologní rekombinace v praxi dokladuje těžká radiosenzitivita u nosičů homozygotních mutací *ATM*.

NHEJ spojuje dva konce DNA dvouvláknového zlomu. Po navázání Ku70/80 heterodimerů na konce dvouvláknového zlomu se aktivují DNA-proteinkinázy (DNA-PKc). DNA-PKc tvoří rozsáhlý proteinový komplex schopný vytvořit můstek mezi oběma konci v místě dvouvláknového zlomu. Udrzuje tak oba konce poblíž sebe, což je nutné pro úspěšnou reparaci DNA. Polynukleotidová kináza, endonukleáza Artemis a polymerázy upravují konce zlomené DNA, aby mohly být spojeny pomocí DNA ligázy 4 a za pomoci proteinů XRCC4 a NHEJ1. Tyto úpravy konců DNA mohou vést ke zkrácení či naopak prodloužení části DNA. NHEJ je jediný reparační mechanismus v G1 fázi a zodpovídá za reparaci 90 % DSB v G2 fázi. Ztráta proteinů účastnících se NHEJ, jako DNA-PKc a ligázy 4 (LIG4), vyúsťuje v těžkou radiosenzitivitu. Další důsledek snížené reparační kapacity buněk je neodpovídavost k frakcionaci – buňky nemohou provést reparaci DNA při frakcionované radioterapii, proto mají pacienti s radiosenzitivními syndromy vyšší akutní a následně i pozdní reakce. Na křivce přežití buněk chybí raménko, hodnota α/β je vysoká. Protože NHEJ se účastní VDJ rekombinace a vzniku protilátek a receptorů

T-buněk, je součástí deficitu NHEJ proteinů kromě radiosenzitivity i těžká imunodeficience.

Mutace genu pro endonukleázu Artemis *DCLRE1C* (DNA cross-link repair 1C) způsobuje *syndrom radiosenzitivního těžkého kombinovaného deficitu*, který se manifestuje od útlého věku těžkými infekcemi z důvodu absence lymfocytů a je asociován se zvýšenou citlivostí buněk k účinku ionizujícího záření [4,12].

Syndrom deficitu LIG4 způsobený mutací genu *LIG4* se projevuje rozvojem těžkého imunodeficitu s poruchami růstu a mikrocefalií, dále psoriázou, teleangiektáziemi a zvýšenou radiosenzitivitou [4,12].

Deficit v syntéze DNA-PKcs při mutacích genů *PRKDC* a *XRCC7* se projevuje těžkými imunodeficity asociovanými s radiosenzitivitou [13].

Homologní rekombinace používá jako vzor neporušenou homologní kopii DNA, vzhledem k tomu je reparační bez chyb, uplatňuje se v S fázi a G fázi buněčného cyklu. Na koncích zlomů DNA je za pomoci komplexu MRN a proteinů Exol vytvořena jednovláknová část v oblasti zlomu, na ni se naváže protein RPA a dojde k vyhledání komplementární části sesterské chromatidy. Tohoto procesu vyhledávání se účastní proteiny RAD51, XRCC a BRCA2. Mutace v genech pro tyto proteiny vedou k poruše reparační HR. Dalšího kroku při vyhledávání a „rozmotání“ komplementární části sesterské chromatidy se účastní helikázy. Helikázy hrají velmi důležitou roli v DNA reparaci, kdy se vážou na DNA, rozplétají a oddělují od sebe obě vlákna DNA rozrušením vodíkové vazby za pomoci ATP. Helikázy se mohou vázat a remodelovat i RNA. V lidských buňkách byly popsány desítky helikáz a nejvýznamnějším typem helikáz je RECQ DNA. V lidském genomu je pět genů pro RECQ helikázy: *RECQ1* [14], *BLM (RECQ2)* [15], *WRN (RECQ3)* [16], *RECQ4 (RTS)* a *RECQ5* [17]. Významná biologická role RECQ helikáz v DNA reparaci je spojena se závažnými dědičnými onemocněními: Bloomovým syndromem (gen *BLM*), Wernerovým syndromem (gen *WRN*) a Rothmund-Thomsonovým syndromem (gen *RECQ4*). Tato genetická onemocnění jsou spojena

s vyšším výskytem nádorových onemocnění, předčasným stárnutím, imunodeficitem, mentální retardací a chromozomální nestabilitou [18–19].

Další nemoci spojené s deficientní funkcí helikáz jsou xeroderma pigmentosum (helikáza *ERCC3* – excision repair cross complementing gen kódující protein XPB), Cockaynův syndrom (mutace v genu *ERCC8* = CSA nebo genu *ERCC6* = CSB) [20] a trichothiodystrofie (gen *ERCC2* nebo *ERCC3*). Mutace v helikáze Pif1 je spojena s predispozicí ke karcinomu prsu [21]. Mutace v genu pro senataxin (*SetX*) s RNA helikázovou aktivitou způsobuje juvenilní amyotrofickou laterální sklerózu typu 4 [22] a ataxii s okulometrickou apraxií 2 [23]. Helikázy mají kromě role v replikaci (PcrA1), reparaci (XPD, XPB, WRN) a rekombinaci DNA (BLM, Rho) i další aktivity v transkripci (Rho, TFIIH, RECQL5), translaci (Vasa), remodelaci chromatinu (RAD54, ATRX, BLM), udržování telomer (Pif1, WRN, BLM, FANC) a v maturaci Okazakiho fragmentů (Pif1, WRN) [24].

Fáze S a G2 patří díky homologní rekombinaci k radiorezistentním fázím buněčného cyklu.

Homologní rekombinace se podílí i na reparaci mezivláčkových cross-linků (interstand crosslinks – ICL). Skupina proteinů Fanconio anemie (FANC-A, -B, -C, -E, -F, -G, -L, -M) se podílí na ICL, ubikvitinuje FANC-D2 a FANC-I, které dále působí na proteiny FANC-D1, -J, -N, jež odstraní mezivláčkovou vazbu a dosyntetizují DNA kolem zlomu. Komplexy proteinů účastníci se HR reparace jsou BRCA2/FANC-D1 a RAD51/FANC-O. Pacienti s Fanconio anemií mají aplazii kostní dřene a sklon ke vzniku akutní myeloidní leukemie. Při mutacích genů skupiny Fanconio anemie vzniká zvýšená citlivost k látkám způsobujícím mezivláčkovou vazbu v DNA a zároveň jsou buňky s mutacemi ve skupině FA středně radiosenzitivní.

Nosiči zárodečné mutace *BRCA1,2* mají zvýšené riziko vzniku nádorů, zvláště nádorů prsu a ovarií, klinicky nebyla zvýšená radiosenzibilizace prokázána (zdravé buňky na rozdíl od nádorových mají jednu alelu genu *BRCA* funkční). Radiosenzitivita není zvýšena ani u mutací genu *PALB2* (partner and localizer

of *BRCA2*, *FANCN*). Ten kóduje DNA paračnický protein, který je součástí endogenního multiproteinového komplexu BRCA2. Společně s proteiny BRCA1 a BRCA2 se *PALB2* podílí na opravách DSB [25]. PARP inhibitory blokují SSB, který se podílí na závěru HR při reparaci DSB.

Další syndromy způsobené mutacemi v genech asociovaných s reparací DNA, u nichž je zároveň zvýšená radiosenzitivita, jsou tzv. Warsaw breakage syndrom (mutace genu *DDX11* pro DNA helikázu) nebo syndrom Cernunnos [5].

Mismatch repair opravuje špatně spárované nukleotidy a skládá se ze čtyř základních kroků: rozpoznání chyby, excize, resyntézy a ligace. Klinicky se mutace v genech pro MMR neprojevuje zvýšenou radiosenzitivitou při samotné radioterapii, ale kombinace derivátu uracilu a radioterapie je spojena se zvýšenou radiosenzitivitou buňky. Dále jsou buňky citlivé na chemoterapii s cisplatinou a temozolomidem. MMR deficientní buňky nesou zvýšené množství dalších mutací (vysoká mutační nálož), což je spojeno se zvýšenou produkcí antigenů a odpovědí na imunoterapii.

NER se podílí na opravách poškození DNA např. UV zářením (tymidinové dimery a DNA můstky po cisplatině) a účastní se ho např. protein ERCC1 a proteiny skupiny XP, které mutaci odstraní a DNA polymeráza doplní a restauruje DNA helix. Mutace genů *NER* mají značnou fenotypovou variabilitu a různé mutace stejných genů mohou působit odlišné nozologické jednotky (xeroderma pigmentosum, Cockaynův syndrom, Fanconio anemie) a naopak fenotypově stejné nemoci mohou být způsobeny různými mutacemi (*XPB*, *XPD*, *XPG*, *ERCC1* a *XPF*). Porušení funkce genů *NER* není většinou spojeno se zvýšenou radiosenzitivitou, závisí na typu jednotlivých mutací [26].

Důležitou roli hrají též proteiny asociované s kohezí chromatid – **koheziny**, které drží sesterské chromatidy pohromadě od replikace DNA až do anafáze buněčného cyklu; mutace v těchto genech mohou způsobovat některé vzácné se vyskytující syndromy s vyšší radiosenzitivitou – syndrom Cornelia de Lange (CdLS) nebo Robertův syndrom [5].

Zvýšená radiosenzitivita bývá dále pozorována u RIDDLE syndromu – název je složen ze základních symptomů: radiosenzitivita, imunodeficit, dysmorfie, poruchy učení (learning difficulties) [5]. Tento syndrom je způsoben mutací genu *RNF168*, který je součástí reparace DNA poškození asociovaného s ubikvitinovou signální dráhou. Dědičnost je autozomálně recesivní.

Predispozice pro sekundární malignity po radioterapii

Genetické podklady vyššího rizika vzniku nádorů po aplikaci ionizujícího záření byly sledovány u skupin dětských i dospělých pacientů. I v rámci syndromů se zvýšenou radiosenzitivitou jsou účinky ionizujícího záření pouze jedním z více rizikových faktorů podílejících se na vzniku nádorové transformace buněk.

U dětských pacientů bylo identifikováno několik podskupin pacientů, u nichž jsou pozorovány zvýšené predispozice ke vzniku sekundárních malignit v ozařovaném poli [5,27]. Jedná se o pacienty s retinoblastomy, u kterých vznikají sarkomy měkkých tkání, dále pacienti s neurofibromatózou typu I, u nichž dochází ke vzniku sekundárních tumorů v souvislosti s radiační léčbou gliomů. Dalšími skupinami jsou pacienti s Li-Fraumenio syndromem, u nichž vznikají sekundární nádory po radioterapii ve zvýšené míře, nebo pacienti s Gorlinovým syndromem, u kterých byla pozorována vyšší četnost vzniku bazaliomů v ozařovaném poli [5,27].

U dospělých pacientů je sledován vznik sekundárních malignit po radioterapii u celé řady onemocnění, genetické predispozice byly zkoumány ve větší míře u karcinomu prsu. Zastoupení homozygotů radiosenzitivních syndromů je velmi vzácné a radioterapie je kontraindikována [1]. Heterozygotní nosiči těchto autozomálně recesivních genů mohou tvořit již významnější počet, zhruba kolem 5 % populace. Heterozygotní nosiči *ATM* mutací mají přibližně dvojnásobně zvýšené riziko sekundárního karcinomu prsu po expozici ionizujícímu záření, zvýšená incidence nádorů v kontralaterálním prsu po RT se vyskytla ve vnitřních kvadrantech na

rozdíl od neozářených nosiček, kde byl výskyt duplicit nižší a dominoval výskyt v zevních kvadrantech [28], vliv dalších predisponujících genů (*BRCA1,2*, *CHEK2*) na indukci nádorů ionizujícím zářením je zřejmě výrazně menší [5,29]. Navzdory mírně zvýšené radiosenzitivitě buněčných linií u heterozygotů [30–33] není v klinické praxi jasná korelace zvýšené toxicity radioterapie u heterozygotů radiosenzitivních nádorů [34,35].

Byly publikovány zvýšené poradiační reakce u některých heterozygotních pacientů s radiosenzitivními syndromy [36–38] a teoreticky je předpokládána i vyšší odpověď nádoru [39]. U Li-Fraumeniho syndromu je doporučeno upřednostnit v preventivní péči magnetickou rezonanci [40,41]. U zdravých heterozygotů *ATM* je doporučeno se při screeningových a jiných vyšetřeniích vyvarovat zobrazovacích metod využívajících ionizující záření [42]. Dle doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii a Americké společnosti pro radiační onkologii je jediná skupina pacientů s omezením indikace radioterapie u prokázané germinální mutace *p53*. U pacientů s Li-Fraumeniho syndromem s karcinomem prsu je doporučena mastektomie místo konzervativního operačního výkonu bez adjuvantní RT, výjimkou v indikaci RT jsou pacienti s významným rizikem lokoregionální recidivy [43–45].

Genetické předpoklady vyšší radiosenzitivity zůstávají nadále předmětem výzkumu, a je-li k radioterapii indikován pacient s mutací v genech asociovaných s radiosenzitivními syndromy, je vhodné před zahájením léčby ověřit vliv změny funkce mutovaného genu např. v databázi OMIM [46] a vyloučit asociaci se zvýšenou radiosenzitivitou.

Literatura

- Joiner MC, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. CRC Press/Taylor & Francis Group 2019.
- Lohynská R. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy; Praha 2007.
- Munro TR. The relative radiosensitivity of the nucleus and cytoplasm of Chinese hamster fibroblasts. *Radiat Res* 1970; 42(3): 451–470.
- Chistiakov DA, Voronova NV, Chistiakov PA. Genetic variations in DNA repair genes, radiosensitivity to cancer and susceptibility to acute tissue reactions in radiotherapy-treated cancer patients. *Acta Oncol* 2008; 47(5): 809–824. doi: 10.1080/02841860801885969.
- Bouffler SD. Evidence for variation in human radiosensitivity and its potential impact on radiological protection. *Ann ICRP* 2016; 45(1 Suppl): 280–289. doi: 10.1177/0146645315623158.
- Filippo JS, Sung P, Klein H. Mechanism of eukaryotic homologous recombination. *Annu Rev Biochem* 2008; 77(1): 229–257. doi: 10.1146/annurev.biochem.77.061306.125255.
- Krejci L, Altmannova V, Spirek M et al. Homologous recombination and its regulation. *Nucleic Acids Research* 2012; 40(13): 5795–5818. doi: 10.1093/nar/gks270.
- Petráková K, Palácová M, Schneiderová M et al. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 1): S14–S21. doi: 10.14735/amko2016S14.
- Zikán M. Gynekologická prevence a gynekologické aspekty péče u nosiček mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 1): S22–S30. doi: 10.14735/amko2016S22.
- Šlampa P, Smilek P. Nádory hlavy a krku. Praha: Mladá Fronta 2016.
- Baumann M, Krause M, Cordes N et al. Molecular radio-oncology. Berlin: Springer 2016.
- O'Driscoll M, Gennery AR, Seidel J et al. An overview of three new disorders associated with genetic instability: LIG4 syndrome, RS-SCID and ATR-Seckel syndrome. *DNA Repair (Amst)* 2004; 3(8–9): 1227–1235. doi: 10.1016/j.dnarep.2004.03.025.
- Yue X, Bai C, Xie D et al. DNA-PKcs: A multi-faceted player in DNA damage response. *Front Genet* 2020; 11: 607428. doi: 10.3389/fgene.2020.607428.
- Seki M, Miyazawa H, Tada S et al. Molecular cloning of cDNA encoding human DNA helicase Q1 which has homology to *Escherichia coli* Rec Q helicase and localization of the gene at chromosome 12p12. *Nucleic Acids Res* 1994; 22(22): 4566–4573. doi: 10.1093/nar/22.22.4566.
- Ellis NA, Groden J, Ye TZ et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell* 1995; 83(4): 655–666. doi: 10.1016/0092-8674(95)90105-1.
- Yu CE, Oshima J, Fu YH et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272(5259): 258–262. doi: 10.1126/science.272.5259.258.
- Kitao S, Ohsugi I, Ichikawa K et al. Cloning of two new human helicase genes of the RecQ family: biological significance of multiple species in higher eukaryotes. *Genomics* 1998; 54(3): 443–452. doi: 10.1006/geno.1998.5595.
- Yu CE, Oshima J, Wijsman EM et al. Mutations in the consensus helicase domains of the Werner syndrome gene. *Werner's Syndrome Collaborative Group. Am J Hum Genet* 1997; 60(2): 330–341.
- Kitao S, Shimamoto A, Goto M et al. Mutations in *RECQL4* cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. *Nat Genet* 1999; 22(1): 82–84. doi: 10.1038/8788.
- Wilson BT, Lochan A, Stark Z et al. Novel missense mutations in a conserved loop between ERCC6 (CSB) helicase motifs V and VI: insights into Cockayne syndrome. *Am J Med Genet A* 2016; 170(3): 773–776. doi: 10.1002/ajmg.a.37501.
- Chisholm KM, Aubert SD, Freese KP et al. A genome-wide screen for suppressors of Alu-mediated rearrangements reveals a role for PIF1. *PLoS One* 2012; 7(2): e30748. doi: 10.1371/journal.pone.0030748.
- Bennett CL, Dastidar SG, Ling SC et al. Senataxin mutations elicit motor neuron degeneration phenotypes and yield TDP-43 mislocalization in ALS4 mice and human patients. *Acta Neuropathol* 2018; 136(3): 425–443. doi: 10.1007/s00401-018-1852-9.
- Choudhry TN, Hilton-Jones D, Lennox G et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: an evolving axonal neuropathy. *Pract Neurol* 2018; 18(1): 52–56. doi: 10.1136/pract-neuro-2017-001711.
- Raney KD, Byrd AK, Aarattuthodiyil S. Structure and mechanisms of SF1 DNA helicases. *Adv Exp Med Biol* 2013; 767: 17–46. doi: 10.1007/978-1-4614-5037-5_2.
- Janatová M, Borecká M, Soukupová J et al. *PALB2* jako další kandidátní gen pro genetické testování u pacientů s hereditárním karcinomem prsu v České republice. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 1): 31–34. doi: 10.14735/amko2016S31.
- Ferri D, Orioli D, Botta E. Heterogeneity and overlaps in nucleotide excision repair disorders. *Clin Genet* 2020; 97(1): 12–24. doi: 10.1111/cge.13545.
- Kleinerman RA. Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations. *Pediatr Radiol* 2009; 39(Suppl 1): S27–S31. doi: 10.1007/s00247-008-1015-6.
- Bernstein JL, WE CARE Study Collaborative Group, Concannon P. *ATM*, radiation, and the risk of second primary breast cancer. *Int J Radiat Biol* 2017; 93(10): 1121–1127. doi: 10.1080/09553002.2017.1344363.
- Goldgar DE, Healey S, Dowty JG et al. Rare variants in the *ATM* gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; 13(4): R73. doi: 10.1186/bcr2919.
- Guogytte K, Plietskiene A, Ladygiene R et al. Assessment of correlation between chromosomal radiosensitivity of peripheral blood lymphocytes after in vitro irradiation and normal tissue side effects for cancer patients undergoing radiotherapy. *Genome Integr* 2017; 8: 1. doi: 10.4103/2041-9414.198907.
- De Ruyck K, Van Eijkeren M, Claes K et al. Radiation-induced damage to normal tissues after radiotherapy in patients treated for gynecologic tumors: association with single nucleotide polymorphisms in *XRCC1*, *XRCC3*, and *OGG1* genes and in vitro chromosomal radiosensitivity in lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(4): 1140–1149. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.027.
- Djuzenova CS, Rothfuss A, Oppitz U et al. Response to X-irradiation of Fanconi anemia homozygous and heterozygous cells assessed by the single-cell gel electrophoresis (comet) assay. *Lab Invest* 2001; 81(2): 185–192. doi: 10.1038/labinvest.3780226.
- Djuzenova C, Flentje M, Plowman PN. Radiation response in vitro of fibroblasts from a fanconi anemia patient with marked clinical radiosensitivity. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(12): 789–797. doi: 10.1007/s00066-004-1250-1.
- Palumbo E, Piotto C, Calura E et al. Individual radiosensitivity in oncological patients: linking adverse normal tissue reactions and genetic features. *Front Oncol* 2019; 9: 987. doi: 10.3389/fonc.2019.00987.
- Burger S, Schindler D, Fehn M et al. Radiation-induced DNA damage and repair in peripheral blood mononuclear cells from Nijmegen breakage syndrome patients and carriers assessed by the Comet assay. *Environ Mol Mutagen* 2006; 47(4): 260–270. doi: 10.1002/em.20202.
- Ostendorf BN, Terwey TH, Hemmati PG et al. Severe radiotoxicity in an allogeneic transplant recipient with a heterozygous *ATM* mutation. *Eur J Haematol* 2015; 95(1): 90–92. doi: 10.1111/ejh.12400.
- Siráč I, Šinkorová Z, Šenkeříková M et al. Hypersensitivity to chemoradiation in *FANCA* carrier with cervical carcinoma – a case report and review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother* 2015; 20(4): 309–315. doi: 10.1016/j.rpor.2014.11.006.
- Borg MF, Oliver IN, Hill MP. Rothmund-Thomson syndrome and tolerance of chemoradiotherapy. *Australas Radiol* 1998; 42(3): 216–218. doi: 10.1111/j.1440-1673.1998.tb00496.x.
- Ma J, Setton J, Morris L et al. Genomic analysis of exceptional responders to radiotherapy reveals somatic mutations in *ATM*. *Oncotarget* 2017; 8(6): 10312–10323. doi: 10.18632/oncotarget.14400.
- Villani A, Shore A, Wasserman JD et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers

with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1295–1305. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30249-2.

41. Foretová L, Stěrba J, Opletal P et al. Li-Fraumeni syndrome – a proposal of complex prevention care for carriers of TP53 mutation with total-body MRI. *Klin Onkol* 2012; 25(Suppl 1): S49–S54.

42. Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A. Ataxia-telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer:

a narrative review. *Curr Oncol* 2018; 25(2): e176–e180. doi: 10.3747/co.25.3707.

43. Heymann S, Delaloge S, Rahal A et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol* 2010; 5: 104. doi: 10.1186/1748-717X-5-104.

44. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and So-

ciety of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38(18): 2080–2106. doi: 10.1200/JCO.20.00299.

45. Trombetta MG, Dragun A, Mayr NA et al. ASTRO radiation therapy summary of the ASCO-ASTRO-SSO guideline on management of hereditary breast cancer. *Pract Radiat Oncol* 2020; 10(4): 235–242. doi: 10.1016/j.prro.2020.04.003.

46. Online Mendelian Inheritance in Men. [online]. Available from: <https://omim.org>.

INFORMACE Z ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 22. 2. 2022 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Koherencí řízená holografická mikroskopie – nástroj pro hledání nových biomarkerů dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku

Coherence controlled holographic microscopy – a tool for detection of new biomarkers of head and neck squamous cell carcinoma

Veselý M.¹, Gál B.¹, Rottenberg J.¹, Palenik M.¹, Hanák J.¹, Zicha D.^{2,3}

¹ Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

² CEITEC – Central European Institute of Technology, Brno

³ Ústav fyzikálního inženýrství, Fakulta strojního inženýrství, VUT v Brně

Souhrn

Východiska: Dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku se vyznačuje lokální invazivitou a tvorbou metastáz do regionálních lymfatických uzlin. V 60 % případů jsou tyto nádory diagnostikovány v pokročilém stadiu a prognóza je nepříznivá. Jedním z důležitých faktorů lokálního, hematogenního či lymfogenního šíření nádoru v lidském těle je migrační schopnost nádorových buněk. Pokročilé mikroskopické metody umožňují nový pohled na buněčnou migraci. **Cíl:** V tomto článku je prezentována metoda koherencí řízené holografické mikroskopie, která umožňuje neinvazivní kvantitativní hodnocení morfologických a dynamických vlastností živých nádorových buněk. V souvislosti s touto metodou se objevují nové potenciální biomarkery, jejichž význam je však třeba ověřit korelací s klinickými daty.

Klíčová slova

dlaždicobuněčný karcinom – karcinom hlavy a krku – koherencí řízená holografická mikroskopie – buněčná migrace – nádorové biomarkery – epiteliálně-mezenchymální tranzice

Summary

Background: Squamous cell carcinoma of the head and neck is characterized by local invasiveness and metastases to regional lymph nodes. In 60% of cases, these tumours are diagnosed at an advanced stage, and the prognosis is unfavorable. One of the important factors of local, hematogenous or lymphogenic spread of the tumour in the human body is tumour cells' migration ability. Advanced microscopic methods provide a new perspective on cell migration. **Purpose:** This paper presents a coherence controlled holographic microscopy method that provides a non-invasive quantitative evaluation of morphological and dynamic properties of living tumour cells. In connection with this method, new potential biomarkers are emerging, the significance of which, however, needs to be verified by correlation with clinical data.

Key words

squamous cell carcinoma – head and neck carcinoma, coherence-controlled holographic microscopy – cell migration – tumor markers – epithelial-mesenchymal transition

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. Miroslav Veselý
Klinika otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: miroslav.vesely@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 4. 2021

Přijato/Accepted: 8. 7. 2021

doi: 10.48095/ccko2022128

Úvod

Dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku

Dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma – HNSCC) je v 60 % diagnostikován v pokročilém stadiu (III a IV) [1]. Pětileté přežití se u pokročilých nádorů pohybuje mezi 4–32 % [2]. Nepříznivá prognóza souvisí s agresivní povahou tohoto typu nádorů. HNSCC se vyznačuje lokální invazivitou a tvorbou metastáz (typicky do regionálních lymfatických uzlin) [3,4].

Migrační aktivita nádorových buněk ve vztahu k invazivitě a metastazování

Jedním z důležitých faktorů lokálního, hematogenního či lymfogeního šíření nádoru v lidském těle je migrační schopnost nádorových buněk [5,6]. Migrace buněk je nezbytná pro rozmanité fyziologické procesy, jako je růst a vývoj tkání, hojení nebo zajištění imunity. Jedná se ale také o typický znak malignity [7]. U epiteliálních nádorů, jako je HNSCC, je klíčovým procesem malignizace epiteliálně-mezenchymální přechod (epithelial-mesenchymal transition – EMT) [8].

Tento komplexní a složitý proces je zodpovědný za zvýšení migračního potenciálu buňky, což vede k invazivitě a metastazování [9]. Pro EMT je charakteristická ztráta epiteliálních adhezivních proteinů (např. E-kadherin, α - a β -katenin) a zvýšení exprese mezenchymálních markerů (např. N-kadherin a vimentin), uplatňuje se však celá řada dalších biomarkerů (např. transkripční faktory SNAIL 1, SNAIL 2 apod.) [10,11]. Projevem EMT jsou typické změny v morfologii buněk a architektuře tkáně, které lze pozorovat při histopatologickém vyšetření a rovněž na buňkách z biopsie nádoru. Jedná se o základní znak maligního charakteru epiteliálních lézí. U polarizovaných epiteliálních buněk dochází ke ztrátě kontaktu s bazální membránou i s okolními buňkami, buňka získává mezenchymální morfologii (u HNSCC větvenovitý tvar) a je připravena migrovat pryč z epiteliální vrstvy, ve které vznikla [9]. Pro studium buněčné migrace jsou užívány *in vitro* a *in vivo* testy, které nejčastěji využívají buněčné linie. Zpravidla jsou kombinovány metody genomiky a proteomiky se zobrazovacími metodami [12].

Koherenci řízená holografická mikroskopie

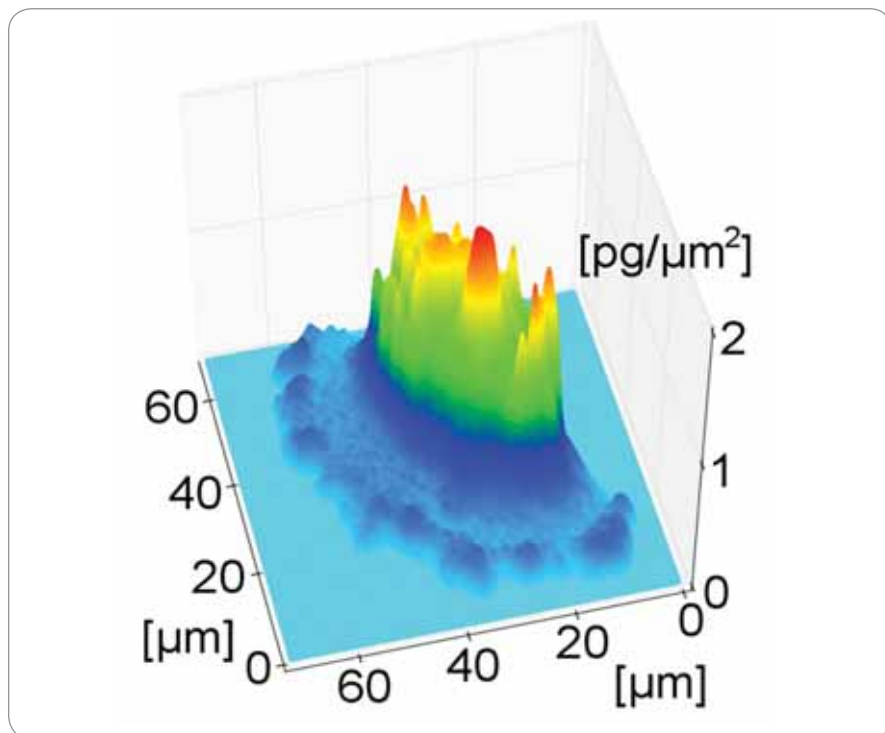
Pokročilé mikroskopické technologie nabízejí stále lepší možnosti zobrazení nádorových buněk [13,14]. Koherenci řízený digitální holografický mikroskop (coherence-controlled holographic microscope – CCHM) umožňuje neinvazivní zobrazení živých nádorových buněk *in vitro* bez nutnosti fixace či barvení. Metodou holografického nekoherentního fázového zobrazení CCHM umožňuje zobrazení vzorků s vertikálním rozlišením fázového zpoždění 1 nm, což umožňuje detekci změn hmotnosti odpovídající 8 femtogramům [15,16]. Díky tomu, že CCHM nevyužívá laser (jak je tomu u jiných typů holografických mikroskopů), ale běžné světlo, je eliminován nežádoucí vliv laserového záření na pozorovaný objekt.

Hodnocení dynamických buněčných procesů pomocí CCHM

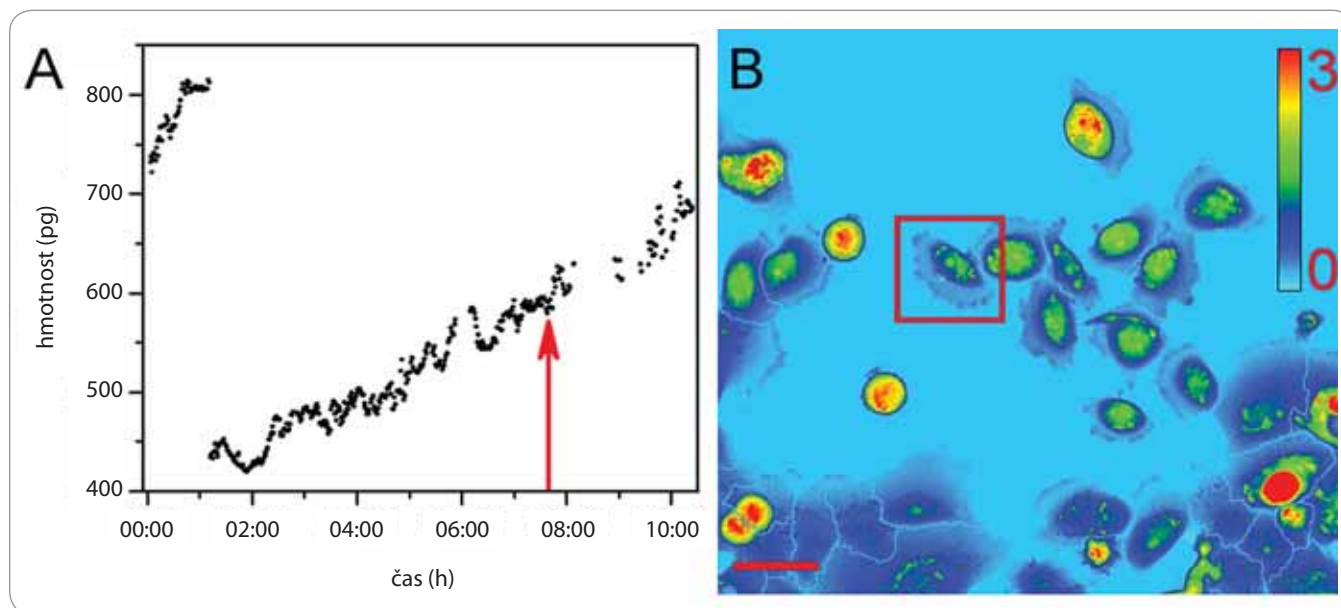
Pomocí holografické mikroskopie je možné měřit v *in vitro* podmínkách rozložení suché hmoty buňky a její změny v čase (obr. 1) [17]. Suchá hmota buňky je tvořena jejím obsahem bez vody. Jedná se především o proteiny, nukleové kyseliny a karbohydráty [18]. Během života buňky se suchá hmota rapidně mění. Tyto změny odpovídají metabolickým i strukturálním procesům v buňce [19]. CCHM tedy neposkytuje pouze informace o morfologii buňky (velikost, tvar), ale díky měření změn suché hmoty je možné monitorovat např. průběh buněčného cyklu (obr. 2) [20]. Podobně je možné monitorovat i procesy týkající se buněčné smrti. Byly popsány změny suché hmoty v procesu buněčné smrti nádorové buňky umístěné do cytotoxického prostředí [21]. Dále byla CCHM aplikována např. pro rozlišení apoptózy a onkózy [22].

CCHM umožňuje zobrazovat detaily aktivity buněk v kalných médiích (např. kolagenázový gel), kde jsou jiné optické metody omezeně použitelné [21,23]. Díky tomu je možné vytvořit tzv. 3D *in vitro* modely, tedy prostředí imitující situaci *in vivo*, kde se pozorovaná buňka může pohybovat ve třech dimenzích, nikoliv pouze po povrchu nosiče [24].

Na takovém modelu byly např. identifikovány a podrobně popsány dva



Obr. 1. Trojrozměrná rekonstrukce rozložení suché hmoty v buňce dlaždicobuněčného karcinomu.



Obr. 2. Buňka dlaždicobuněčného karcinomu zobrazená pomocí koherencí řízené holografické mikroskopie. Po proběhlé mitóze byla pozorována dceřiná buňka. A) Nárůst hmoty buňky v čase během buněčného cyklu. Červená šipka odpovídá času a situaci zobrazené na obr. B.

morfotypy ameboidního invazivního fenotypu (blebby-amoeboid a pseudopodal-amoeboid) [25].

Metoda CCHM byla použita pro hodnocení dynamických vlastností buněk primárních kultur dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku vykultivovaných z bioptických vzorků (obr. 2). U jednotlivých buněk i u celých buněčných skupin byly popsány migrační procesy typické pro epiteliální nádory. Byly pozorovány morfologické změny připomínající iniciaci EMT. Kvantitativního hodnocení změn suché hmoty i měření rychlosti pohybu a délky trajektorie buněk HNSCC bylo využito k hodnocení mitotické a migrační aktivity [26].

Digitální holografická mikroskopie jako nástroj pro hledání nových biomarkerů dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku

Současným trendem v onkologii je přispůsobení léčebného protokolu pacientovi na míru. Základními léčebnými modalitami HNSCC jsou radioterapie, chemoterapie, biologická léčba a chirurgie [27]. V procesu volby optimální léčebné strategie hrají v onkologii důležitou roli prediktivní biomarkery [28]. Ačkoliv existuje velké množství mole-

kulárních biomarkerů pro HNSCC, nejsou doposud v klinické praxi etablovány (s výjimkou proteinu p16 u orofaryngeálního karcinomu) [29–32]. Někteří autoři zmiňují potřebu hledání alternativ k molekulárním biomarkerům, u nichž jsou využívány především metody genomiky a proteomiky, a poukazují na využití pokročilých mikroskopických technologií [33,34]. Příkladem je právě CCHM. V souvislosti s holografickou mikroskopií se dokonce objevuje pojem optické biomarkery [35,36]. Tento článek poukazuje především na možnosti využití CCHM ke studiu dynamických buněčných procesů, resp. migrační aktivity ve smyslu migrace a proliferace. Migrační aktivita nádorových buněk je klíčová pro klinický průběh onemocnění a pro prognózu pacienta [12]. Porozumění mechanismům migrace nádorových buněk a jejich ovlivnění je jedním ze stále aktuálních cílů onkologického výzkumu [37–39].

Diskuze

I přes slibné výsledky některých studií má hodnocení migrační aktivity nádorových buněk pomocí CCHM v současnosti spíše experimentální význam [26,40,41]. Roli konkrétních parametrů migrace, jako je třeba měření délky trajektorie,

rychlost pohybu či změny objemu suché hmoty [17,26], je třeba ověřit a především korelovat s biologickým chováním nádoru, tedy s průběhem onemocnění a odpovědí na léčbu. Zatím není k dispozici dostatek publikací, které by se touto problematikou zabývaly.

Buňky jsou pozorovány v *in vitro* prostředí, což samo o sobě může mít vliv na jejich chování [42,43]. Toto může být do jisté míry eliminováno použitím 3D médií, která umožňují pohyb buněk ve třech dimenzích [24,44]. Dále je možné pracovat s buněčnými primárními kulturami, kde nejsou selektovány pouze samotné nádorové buňky, tak jak je tomu u běžných buněčných linií HNSCC [45]. Primární kultury obsahují mimo samotné nádorové buňky i např. s tumorem asociované fibroblasty [46]. Kultivace buněk z biopsie HNSCC je již etablovanou metodou, ale i zde je nutné čelit dílčím problémům. Zásadní je správný odběr vzorku, jeho rychlé zpracování a volba optimálního média. Metoda primárních kultur také částečně eliminuje fakt, že opakovaným pasážíváním buněčných linií dochází k selekci a změně vlastností buněk [47].

Závěr

Hodnocení dynamických buněčných procesů pomocí CCHM nabízí specifický

pohled na buněčnou migraci a mohl by vést k lepšímu porozumění této problematice a ke stanovení nových biomarkerů. Jedná se však o experimentální metodu a pro její další použití je nutná korelace s klinickými daty.

Literatura

- Gatta G, Botta L, Sánchez MJ et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: the EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015; 51(15): 2130–2143. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.043.
- Linkos. O nádorech hlavy a krku. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-hlavy-a-krku-c00-14-c30-32/o-nadorech-hlavy-a-krku/>.
- Nibu KI, Ebihara Y, Ebihara M et al. Quality of life after neck dissection: a multicenter longitudinal study by the Japanese Clinical Study Group on Standardization of Treatment for Lymph Node Metastasis of Head and Neck Cancer. *Int J Clin Oncol* 2010; 15(1): 33–38. doi: 10.1007/s10147-009-0020-6.
- Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ et al. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994; 73(1): 187–190. doi: 10.1002/1097-0142(19940101)73:1<187::aid-cnrc2820730132>3.0.co;2-j.
- Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011; 147(2): 275–292. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.024.
- Patel LR, Camacho DF, Shiozawa Y et al. Mechanisms of cancer cell metastasis to the bone: a multi-step process. *Future Oncol* 2011; 7(11): 1285–1297. doi: 10.2217/fon.11.112.
- Yamada KM, Sixt M. Mechanisms of 3D cell migration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20(12): 738–752. doi: 10.1038/s41580-019-0172-9.
- Tarin D, Thompson EW, Newgreen DF. The fallacy of epithelial-mesenchymal transition in neoplasia. *Cancer Res* 2005; 65(14): 5996–6001. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0699.
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119(6): 1420–1428. doi: 10.1172/JCI39104.
- Loh CY, Chai JY, Tang TF et al. The E-cadherin and N-cadherin switch in epithelial-to-mesenchymal transition: signaling, therapeutic implications, and challenges. *Cells* 2019; 8(10): 1118. doi: 10.3390/cells8101118.
- Scanlon CS, Van Tubergen EA, Inglehart RC et al. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. *J Dent Res* 2013; 92(2): 114–121. doi: 10.1177/0022034512467352.
- Kovářiková P, Michalova E, Knopfová L et al. Methods for studying tumor cell migration and invasiveness. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 1): S22–S27. doi: 10.14735/amko20141s22.
- Le Dévédec SE, Yan K, De Bont H et al. Systems microscopy approaches to understand cancer cell migration and metastasis. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67(19): 3219–3240. doi: 10.1007/s00018-010-0419-2.
- Deng X, Xiong F, Li X et al. Application of atomic force microscopy in cancer research. *J Nanobiotechnology* 2018; 16(1): 102. doi: 10.1186/s12951-018-0428-0.
- Slabý T, Kolman P, Dostál Z et al. Off-axis setup taking full advantage of incoherent illumination in coherence-controlled holographic microscope. *Opt Express* 2013; 21(12): 14747–14762. doi: 10.1364/OE.21.014747.
- Shashni B, Ariyasu S, Takeda R et al. Size-based differentiation of cancer and normal cells by a particle size analyzer assisted by a cell-recognition PC software. *Biol Pharm Bull* 2018; 41(4): 487–503. doi: 10.1248/bpb.17-00776.
- Kolman P, Chmelík R. Coherence-controlled holographic microscope. *Opt Express* 2010; 18(21): 21990–22003. doi: 10.1364/OE.18.021990.
- Kovářiková K. Měření rozložení ekvivalentu suché hmoty buňky kvantitativním fázovým kontrastem koherenci řízeného holografického mikroskopu. Brno: VUT 2013.
- Aknoun S, Savatier J, Bon P et al. Living cell dry mass measurement using quantitative phase imaging with quadriwave lateral shearing interferometry: an accuracy and sensitivity discussion. *J Biomed Opt* 2015; 20(12): 126009. doi: 10.1117/1.JBO.20.12.126009.
- Miniotis MF, Mukwaya A, Wingren AG. Digital holographic microscopy for non-invasive monitoring of cell cycle arrest in L929 cells. *PLoS One* 2014; 9(9): 1–6. doi: 10.1371/journal.pone.0106546.
- Collakova J, Krizova A, Kollarova et al. Coherence-controlled holographic microscopy enabled recognition of necrosis as the mechanism of cancer cells death after exposure to cytopathic turbid emulsion. *J Biomed Opt* 2015; 20(11): 111213. doi: 10.1117/1.JBO.20.11.111213.
- Balvan J, Krizova A, Gumulec J et al. Multimodal holographic microscopy: distinction between apoptosis and oncosis. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121674. doi: 10.1371/journal.pone.0121674.
- Kollarova V, Collakova J, Dostal Z et al. Quantitative phase imaging through scattering media by means of coherence-controlled holographic microscope. *J Biomed Opt* 2015; 20(11): 111206. doi: 10.1117/1.JBO.20.11.111206.
- Dorazilová J, Štrbková L, Ďuriš M et al. Biopolymeric scaffold for cell visualisation in 3D environment using coherence-controlled holographic microscopy. *Eng Biomater* 2019; 22(153): 43.
- Tolde O, Gandalovičová A, Křížová A et al. Quantitative phase imaging unravels new insight into dynamics of mesenchymal and amoeboid cancer cell invasion. *Sci Rep* 2018; 8(1): 12020. doi: 10.1038/s41598-018-30408-7.
- Gál B, Veselý M, Čolláková J et al. Distinctive behaviour of live biopsy-derived carcinoma cells unveiled using coherence-controlled holographic microscopy. *PLoS One* 2017; 12(8): e0183399. doi: 10.1371/journal.pone.0183399.
- Guidi A, Codecà C, Ferrari D. Chemotherapy and immunotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer: a systematic review. *Med Oncol* 2018; 35(3): 37. doi: 10.1007/s12032-018-1096-5.
- Budach V, Tinhofer I. Novel prognostic clinical factors and biomarkers for outcome prediction in head and neck cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2019; 20(6): e313–e326. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30177-9.
- Solomon B, Young RJ, Rischin D. Head and neck squamous cell carcinoma: genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. *Semin Cancer Biol* 2018; 52(2): 228–240. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.01.008.
- Curtarelli RB, Gonçalves JM, Dos Santos LGP et al. Expression of cancer stem cell biomarkers in human head and neck carcinomas: a systematic review. *Stem Cell Rev Rep* 2018; 14(6): 769–784. doi: 10.1007/s12015-018-9839-4.
- Pfister DG, Spencer S, Adelstein D et al. Head and neck cancers, version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(7): 873–898. doi: 10.6004/jnccn.2020.0031.
- Economopoulou P, de Bree R, Kotsantis I et al. Diagnostic tumor markers in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in the clinical setting. *Front Oncol* 2019; 9: 827. doi: 10.3389/fonc.2019.00827.
- Friedman AA, Letai A, Fisher DE et al. Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(12): 747–756. doi: 10.1038/nrc4015.
- Gerashchenko TS, Novikov NM, Krakhmal NV et al. Markers of cancer cell invasion: are they good enough? *J Clin Med* 2019; 8(8): 1092. doi: 10.3390/jcm8081092.
- Wang Z, Popescu G, Tangella KV et al. Tissue refractive index as marker of disease. *J Biomed Opt* 2011; 16(11): 116017. doi: 10.1117/1.13656732.
- Calin VL, Mihailescu M, Scarlat EI et al. Evaluation of the metastatic potential of malignant cells by image processing of digital holographic microscopy data. *FEBS Open Bio* 2017; 7(10): 1527–1538. doi: 10.1002/2211-5463.12282.
- Hall A. The cytoskeleton and cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28(1–2): 5–14. doi: 10.1007/s10555-008-9166-3.
- Brinkley BR, Beall PT, Wible LJ et al. Variations in cell form and cytoskeleton in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Res* 1980; 40(9): 3118–3129.
- Carter SB. Principles of cell motility: the direction of cell movement and cancer invasion. *Nature* 1965; 208(5016): 1183–1187. doi: 10.1038/2081183a0.
- Kemper B, Bauwens A, Vollmer A et al. Label-free quantitative cell division monitoring of endothelial cells by digital holographic microscopy. *J Biomed Opt* 2010; 15(3): 036009. doi: 10.1117/1.3431712.
- El-Schich Z, Leida Mölder A, Gjörlöf Wingren A. Quantitative phase imaging for label-free analysis of cancer cells – focus on digital holographic microscopy. *Appl Sci* 2018; 8(7): 1027. doi: 10.3390/app8071027.
- Aslantürk ÖS. In vitro cytotoxicity and cell viability assays: principles, advantages, and disadvantages. [online]. Available from: <https://cdn.intechopen.com/pdfs/57717.pdf>.
- Katt ME, Placone AL, Wong AD et al. In vitro tumor models: advantages, disadvantages, variables, and selecting the right platform. *Front Bioeng Biotechnol* 2016; 4: 12. doi: 10.3389/fbioe.2016.00012.
- Ravi M, Paramesh V, Kaviya SR et al. 3D cell culture systems: advantages and applications. *J Cell Physiol* 2015; 230(1): 16–26. doi: 10.1002/jcp.24683.
- Oppel F, Shao S, Schürmann M et al. An effective primary head and neck squamous cell carcinoma in vitro model. *Cells* 2019; 8(6): 555. doi: 10.3390/cells8060555.
- Zhou B, Chen WL, Wang YY et al. A role for cancer-associated fibroblasts in inducing the epithelial-to-mesenchymal transition in human tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2014; 43(8): 585–592. doi: 10.1111/jop.12172.
- Gillet JP, Varma S, Gottesman MM. The clinical relevance of cancer cell lines. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(7): 452–458. doi: 10.1093/jnci/djt007.

Metabolický syndróm u pacientov po alogénnej transplantácii kmeňových krvotvorných buniek

Metabolic syndrome in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Harvanová Ľ.^{1,2}, Petříková L.³, Bojtárová E.¹, Žiaková B.¹, Martišová M.¹, Lábska V.¹, Hrubíško M.^{1,2}, Bátorová A.¹, Mladosičová B.⁴

¹ Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, LF SZU a UN Bratislava, Slovenská republika

² Katedra hematológie a transfuziológie, LF SZU, Bratislava, Slovenská republika

³ Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

⁴ Ústav patologickej fyziológie LF UK, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (TKB) sa stala liečebnou modalitou pre mnohé malígne a nemalígne ochorenia. Počet dlhodobo prežívajúcich pacientov sa neustále zvyšuje. Transplantácia môže zapríčiniť poškodenia rôznych orgánov a tkanív – od minimálnych potenciálne progredujúcich subklinických zmien až po život ohrozujúce stavy. Cieľom tejto práce bolo zistiť prevalenciu metabolického syndrómu (MS) u pacientov po alogénnej TKB. **Pacienti a metódy:** Vyhodnotili sme 74 pacientov s mediánom veku 35 rokov v čase TKB a mediánom doby od transplantácie 5 rokov (2–23 rokov). MS sme vyhodnocovali podľa definície National Cholesterol Education Program – Adult Panel III (NCEP ATP III) a podľa definície International Diabetes Federation (IDF). **Výsledky:** Prevalencia MS po TKB podľa definície NCEP ATP III bola v našom súbore 40,5 % a podľa definície IDF 39,2 %, čo predstavuje 2,02 násobne vyšší výskyt ako v bežnej slovenskej populácii. MS sa častejšie vyskytoval u mužov a medzi najčastejšie komponenty patrila centrálna obezita, artériová hypertenzia a hypertriglycerolémia. Najnižšia prevalencia MS bola vo vekovej skupine 20–29 ročných, najvyššia v skupine 60–69 ročných pacientov. Desaťročná kumulatívna incidencia MS bola 32,5 %. Medzi rizikové faktory rozvoja MS patrilo celotelové ožiarenie, pozitívna rodinná anamnéza kardiovaskulárnych ochorení a vek > 40 rokov v čase TKB. U 7 pacientov (9,45 %) sa objavila kardiovaskulárna komplikácia. Medián všeobecného kardiovaskulárneho rizika pre mužov predstavoval hodnotu 13,3 % a pre ženy 6,68 %. **Záver:** Potvrdený zvýšený výskyt MS u pacientov prežívajúcich > 2 roky po TKB môže byť ďalším stimulom pre prospektívne štúdie a pre intervencie potrebné pre ich prevenciu.

Kľúčové slová

alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek – metabolický syndróm – neskoré komplikácie

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

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

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

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



doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD.
Klinika hematológie
a transfuziológie LF UK, LF SZU a UN
Antolská 11
Bratislava 85107
Slovenská republika
e-mail: lubica.roziakova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 29. 8. 2021

Prijaté/Accepted: 11. 10. 2021

doi: 10.48095/ccko2022132

Summary

Background: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) offers potentially curative therapy for numerous malignant and non-malignant diseases. The number of survivors and length of follow-up after successful HSCT is continually increasing. Hematopoietic stem cell transplantation can induce damage of various organs and tissues – from minimal potentially progressive subclinical changes to life-threatening conditions. The aim of this thesis was the evaluation of the prevalence of metabolic syndrome (MS) among survivors of allogeneic HSCT. **Patients and methods:** We analyzed 74 patients with a median age at transplant of 35 years, who had been followed for a median of 5 years (2–23 years) after allogeneic HSCT. MS was defined according to the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) criteria and by the International Diabetes Federation (IDF) definition. **Results:** The prevalence of MS among HSCT recipients was 40.5% applying the NCEP ATP III definition and 39.2% the IDF, a 2.02-fold increase compared to the general Slovak population. MS was more common in men. The most common MS features were abdominal obesity, hypertriglyceridemia and hypertension. The lowest prevalence of MS was in the age group of 20–29 years; and the highest prevalence in the age group of 60–69 years. The 10-year cumulative incidence of MS was 32.5%. The most significant risk factor for MS was total body irradiation, positive family history and age > 40 years at HSCT. Seven patients (9.45%) developed cardiovascular complications. The median 10-year general cardiovascular risk scores for males and females were found to be 13.3% and 6.68%, respectively. **Conclusions:** Detected increased prevalence of metabolic syndrome after allogeneic HSCT in patients surviving more than 2 years after this procedure may provide next stimulus to promote longer follow-up studies and to design of interventions to prevent late effects among survivors of serious hematologic diseases.

Key words

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – metabolic syndrome – late effects

Úvod

Metabolický syndróm (MS) je definovaný zoskupením piatich faktorov ako je hyperglykémia, hypertriacylglycerolémia, dyslipidémia, hypertenzia a obezita (meraná obvodom pásu) [1,2]. Prevalencia MS je približne u štvrtiny obyvateľstva [3]. Pacienti po transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (TKB) majú zvýšené riziko rozvoja metabolického syndrómu, ktorý je dôležitým rizikovým faktorom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení [4,5]. Údaje o prevalencii metabolického syndrómu u pacientov po alogénnej TKB sa rôznia od prevalencie 7,5 % predovšetkým v detskej populácii až po prevalenciu 49 % u dospelých [4,6–8]. Autori Majhail et al zistili 2,2-násobne vyššiu prevalenciu metabolického syndrómu u pacientov po TKB v porovnaní s kontrolnou skupinou [8].

Štúdie v bežnej populácii ukázali vzťah medzi komponentmi metabolického syndrómu na jednej strane a hormonálnym deficitom, hypomagneziou a endoteliálnou dysfunkciou na druhej strane. Tieto zmeny sú pravidelne pozorované po protinádorovej liečbe, a preto by mohli byť dôležitým etiologickým faktorom v rozvoji metabolického syndrómu u onkologických pacientov [9,10]. Lokálna a systémová terapia môžu spôsobiť poruchy hypotalomopituitárnej osi a jej endokrinných orgánov, ako deficit rastového hormónu a gonadálnych hormónov, ktoré

hrajú úlohu v rozvoji metabolického syndrómu. Nízke hladiny testosterónu korelujú s viacerými komponentmi metabolického syndrómu u mužov (väčší objem viscerálneho tuku, vyššie BMI a pomer pás/boky, znížený „high density lipoprotein“ (HDL) cholesterol, vazokonstrikcia v krvnom riečisku, strata antiischemického účinku testosterónu). Dlho je známy kardioprotektívny účinok estrogénov (znižujú celkový a „low density lipoprotein“ (LDL) cholesterol, triglyceridy, hrajú dôležitú úlohu v regulácii vaskulárnej funkcie a krvného tlaku). Deficit rastového hormónu spôsobuje hypertriacylglycerolémiu, nízky HDL cholesterol, inzulínovú rezistenciu, koagulopatiu, hypertenziu a poškodenie endoteliálnej funkcie. Hypotyroidizmus má negatívny vplyv na kardiovaskulárny systém, jednak priamym účinkom na srdce a vedľajším účinkom na sérové lipidy. Systémová chemoterapia môže poškodzovať aj nehormonálne systémy, napr. metabolizmus horčíka. Okrem toho má priamy a škodlivý účinok na krvné cievy a ich endotel a hrá úlohu v iniciácii metabolického syndrómu [9,10]. Dyslipidémia, porucha glukózovej tolerancie a arteriálna hypertenzia po alogénnej TKB môžu byť následkom prolongovanej a intenzívnej imunosupresívnej terapie vrátane glukokortikoterapie [11]. Úlohu v patogenéze by však mohla zohrávať aj hyperleptinémia. Potenciálna interakcia medzi cirkulujúcim leptínom,

komponentami metabolického syndrómu a imunitnou funkciou by mohla vysvetliť úlohu leptínu v sprostredkovaní kardiovaskulárneho rizika po TKB [12].

Cieľom tejto práce bolo zistiť prevalenciu a rizikové faktory metabolického syndrómu, ako aj riziko kardiovaskulárnych ochorení v populácii dospelých pacientov po alogénnej TKB v Slovenskej republike.

Súbor pacientov

Súbor tvorilo 74 dospelých pacientov (41 mužov a 33 žien), ktorí boli aspoň 2 roky od alogénnej TKB. Medián veku v čase transplantácie bol 35 rokov (rozsah 12–63 rokov) a medián doby od transplantácie bol 5 rokov (rozsah 2–23 rokov). Tridsaťšesť (48,6 %) pacientov bolo pred TKB liečených antracyklínom (ANT) s mediánom kumulatívnej dávky (prepočítanej na doxorubicín) 280 mg/m² (125–450), 14 pacientov dostalo rádioterapiu (RT) na CNS v celkovej dávke 24 Gy a 3 pacienti RT na mediastinum v celkovej dávke 24 Gy. Charakteristiky pacientov sú uvedené v tab. 1.

Práca bola schválená Etickou komisiou Univerzitnej nemocnice v Bratislave. Každý pacient bol poučený a podpísal informovaný súhlas.

Metódy

Pri pravidelnej kontrole 74 pacientov na transplantačnej ambulancii Kliniky he-

matológie a transfuziológie v Bratislave bol odmeraný tlak krvi, obvod pása, výška a hmotnosť, následne odobratá krv, kde sme vyšetrovali hladinu glykémie nalačno a parametre lipidového profilu (celkový cholesterol, HDL cholesterol a triacylglyceroly). Anamnesticky sme zisťovali údaje o fajčení, užívaní hormonálnej substitučnej terapie a rodinnú anamnézu rizikových faktorov vzniku kardiovaskulárneho ochorenia, taktiež sme sa informovali o prítomnosti a eventuálnej liečbe hypertenzie, ako aj diabetu mellitu alebo poruchy glukózovej tolerancie a liečby dyslipidémie.

Metabolický syndróm sme diagnostikovali na základe definície National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), pričom museli byť prítomné tri alebo viac z piatich diagnostických kritérií [2]:

- centrálna obezita: obvod pása >102 cm u mužov a 88 cm u žien;
- glykémia nalačno > 5,6 mmol/l alebo liečba diabetu mellitu;
- hypertriacylglycerolémia: hodnota > 1,7 mmol/l;
- nízka hladina HDL cholesterolu: < 1,0 mmol/l u mužov, a pod 1,3 mmol/l u žien;
- hodnoty krvného tlaku: > 130/85 mmHg alebo liečba hypertenzie.

Podobne sme prevalenciu MS vyrátali aj na základe definície International Diabetes Federation (IDF), kde absolútnou podmienkou je obvod pása > 94 cm u mužov a > 80 cm u žien a súčasne musí mať pacient aspoň 2 kritériá z nasledujúcich [1]:

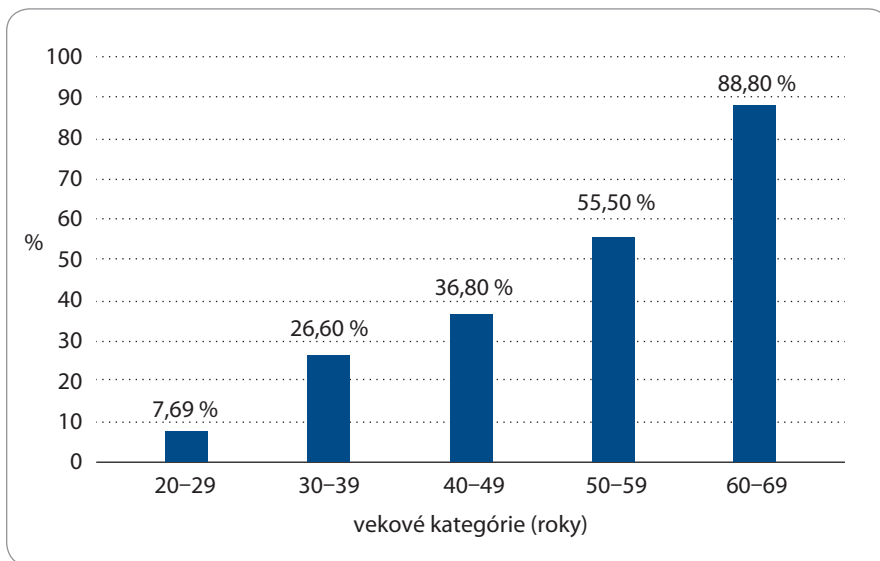
- glykémia nalačno > 5,6 mmol/l alebo liečba diabetu mellitu;
- hypertriacylglycerolémia: hodnota > 1,7 mmol/l;
- nízka hladina HDL cholesterolu: < 1,0 mmol/l u mužov, a < 1,3 mmol/l u žien;
- hodnoty krvného tlaku: > 130/85 mmHg alebo liečba hypertenzie.

Na porovnanie prevalencie s našim súborom sme použili údaje zo štúdie autorov Galajda et al, v ktorej sa zúčastnilo 1 517 pacientov a údaje autorov

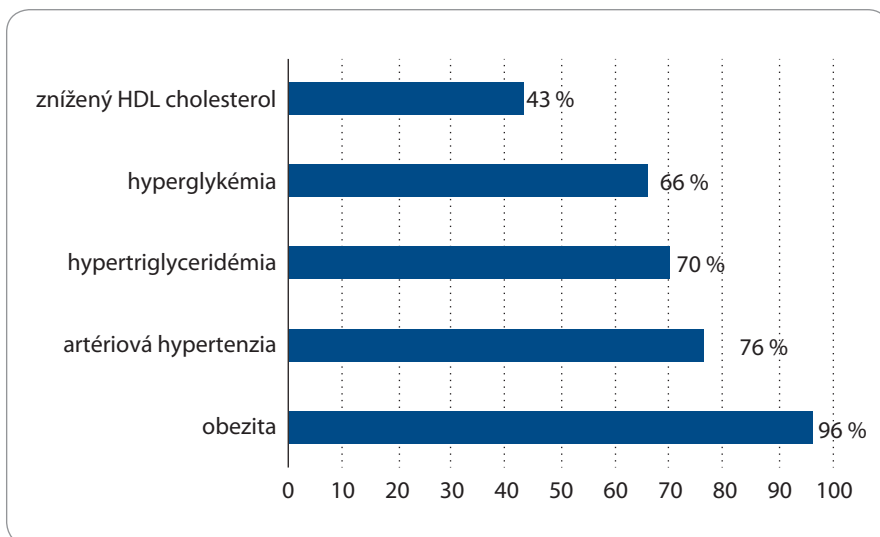
Tab. 1. Charakteristika súboru.

Doba od transplantácie kmeňových krvotvorných buniek	
doba (medián)	2–23 rokov (5 rokov)
Pohlavie	
muži	41
ženy	33
Diagnóza	
akútna myeloblastová leukémia	23
B-prekurzorová akútna lymfoblastová leukémia	11
akútna lymfoblastová leukémia z T-buniek	3
chronická myelocytová leukémia	19
ťažká aplastická anémia	7
paroxyzmálna nočná hemoglobínúria	4
osteomyelofibróza	3
myelodysplastický syndróm	4
Predtransplantačná liečba	
antracyklín	36
rádioterapia na kranium	14
rádioterapia na mediastinum	3
Typ alogénnej transplantácie kmeňových krvotvorných buniek	
príbuzenská	51
syngénna	1
nepríbuzenská	22
Zdroj kmeňových buniek	
periférne krvotvorné bunky	48
kostná dreň	22
Prípravný režim	
BU + CY	42
TBI + CY	19
CY + ATG	5
BUCY + VP-16	2
BU + FLU + CY	2
FLU + CY + ATG	2
BU + FLU + ATG	1
FLU + TBI + ARA-C + IDA	1
Reakcia štepu proti hostiteľovi	
chronická reakcia štepu proti hostiteľovi	19

ATG – antitymocytovej globulín, BU – busulfan, CY – cyklofosfamid, FLU – fludarabín, IDA – idarubicín, TBI – celotelové ožiarenie, VP-16 – etopozid



Graf 1. Prevalencia metabolického syndrómu v jednotlivých vekových skupinách.



Graf 2. Percentuálne zastúpenie jednotlivých parametrov u pacientov s metabolickým syndrómom.

Miláček et al v ktorej bolo zahrnutých 876 pacientov [13,14].

Za možné rizikové faktory vzniku MS u transplantovaných pacientov sme hodnotili vek v čase transplantácie, pohlavie, predchádzajúcu liečbu antracyklínmi alebo rádioterapiou, použitie TBI v rámci prípravného režimu, chronickú reakciu štepu proti hostiteľovi (graft versus host disease – GvHD), ako aj všeobecné rizikové faktory (pozitívna rodinná anamnéza, fajčenie).

Súčasne sme sledovali prítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia ako komplikácie po TKB. Pravdepodobnosť 10-roč-

ného kardiovaskulárneho rizika sme vyrátali na základe kalkulátora z Framighamskej štúdie [15]. Tento kalkulátor je aplikovateľný u pacientov vo veku 30–74 rokov.

Štatistické analýzy

Základné charakteristiky súboru pacientov, ako vek v čase TKB a kumulatívna dávka antracyklínu, boli vyjadrené ako medián a rozsah. V prípade nepreukázania normality rozloženia parametrov sme na porovnanie použili Mann-Whitneyov test a Wilcoxonov test, pri preukázaní normality rozloženia para-

metrov sme použili Studentov t-test. Signifikantnosť vybraných rizikových faktorov bola vyhodnocovaná pomocou multivariantnej logistickej regresie. Na štatistické spracovanie sme použili štatistický program MedCalc, verzia 18. Za signifikantný rozdiel sme považovali pravdepodobnosť nulovej hypotézy < 5 % ($p < 0,05$).

Výsledky

Prevalencia metabolického syndrómu

Prítomnosť metabolického syndrómu sme podľa definície NCEP ATP III zistili u 30 pacientov, čo predstavovalo prevalenciu 40,5 %. Podľa definície IDF sme zistili MS u 29 pacientov (39,2 %). Metabolický syndróm sa častejšie vyskytoval u mužov ako u žien (48,7 vs. 30 %).

Na porovnanie výskytu MS v našom súbore a výskytu MS v bežnej populácii sme použili výsledky práce autorov Galajda et al, kde bolo vyšetrených 1 517 pacientov so zistenou 20% prevalenciou MS [13]. Prevalencia MS v našom súbore bola 2,02-násobne vyššia (95% CI 1,5–2,7; $p < 0,01$) ako v bežnej populácii. Podľa definície IDF bol výskyt MS u pacientov po TKB až 1,3-násobne vyšší u žien a 1,28-násobne vyšší u mužov v porovnaní s bežnou populáciou [14].

Najvyššia prevalencia MS bola vo vekovej skupine 60–69 rokov, najnižšia v skupine 20–29 rokov. Z výsledkov vyplýva, že výskyt MS u transplantovaných pacientov sa zvyšuje s vekom, podobne ako je tomu v bežnej populácii. Prevalenciu MS v jednotlivých vekových kategóriách zobrazuje graf 1.

Parametre metabolického syndrómu

Z jednotlivých sledovaných parametrov sa u pacientov s MS najviac vyskytovala abdominálna obezita (96 %), artériovú hypertenziu sme zistili u 23 pacientov (76 %) a hypertriglyceridémii alebo užívanie hypolipidemickéj liečby u 21 pacientov (70 %). Najmenej zastúpené boli hyperglykémia alebo liečený diabetes (20 pacientov; 66 %) a znížený HDL cholesterol (13 pacientov; 43 %). Percentuálne zastúpenie jednotlivých komponentov zobrazuje graf 2.

Metabolický syndróm je definovaný ako prítomnosť troch a viacerých komponentov MS. Zastúpenie počtu jednotlivých komponentov MS v celom súbore pacientov zobrazuje graf 3.

Kumulatívna incidencia metabolického syndrómu

Výskyt neskorých komplikácií po TKB sa s narastajúcim časom od transplantácie zvyšuje. Desaťročná kumulatívna incidencia MS v našom súbore bola 32,5 % s nárastom na 74,5 % po 20 rokoch od TKB (graf 4).

Rizikové faktory vzniku metabolického syndrómu

Medzi rizikové faktory vzniku metabolického syndrómu v našom súbore patrila pozitívna rodinná anamnéza kardiovaskulárnych ochorení ($p = 0,04$), celotelové ožiarenie v rámci prípravného režimu ($p = 0,03$) a vek v čase TKB vyšší ako 40 rokov ($p < 0,01$).

Predchádzajúca rádioterapia a liečba kortikoidmi, chronická GvHD ani fajčenie neboli štatisticky významným rizikovým faktorom v našom súbore.

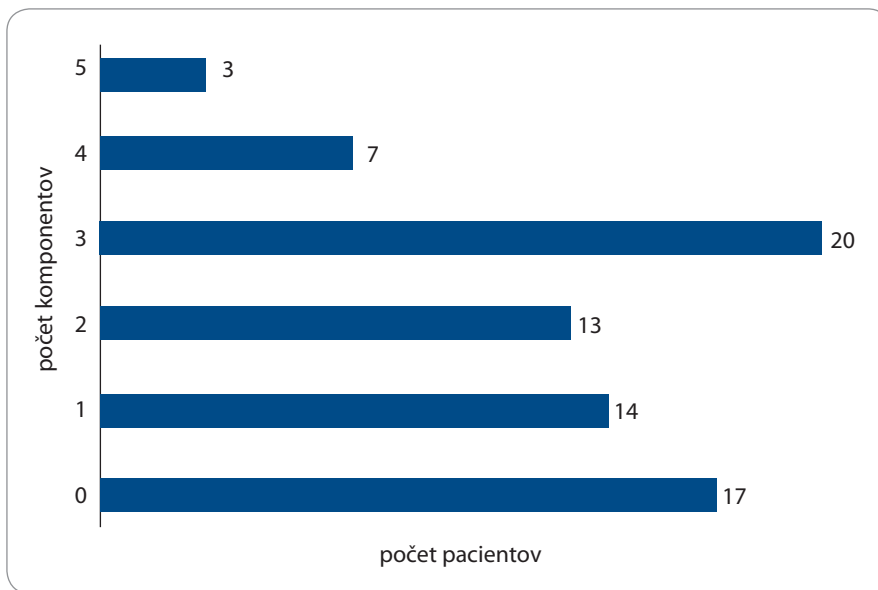
Kardiovaskulárne komplikácie

Kardiovaskulárne komplikácie sa v našom súbore vyskytli u siedmi pacientov s prevalenciou 9,45 %. Traja pacienti mali ischemickú chorobu srdca, dvaja pacienti prekonal infarkt myokardu, jeden pacient mal arteriálnu trombózu na dolnej končatine a u jedného pacienta bola zistená chronická renálna insuficiencia na podklade hypertenzie.

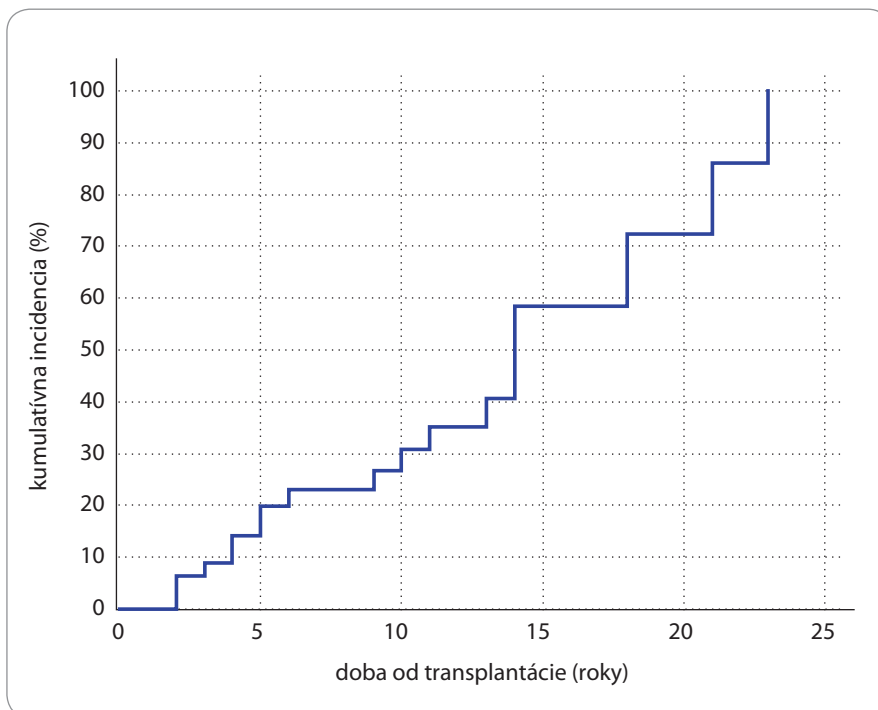
Všeobecné kardiovaskulárne riziko

Jedným z cieľov našej práce bola aj predikcia kardiovaskulárneho rizika transplantovaných pacientov. Vychádzali sme z teoretického poznatku, že pacienti s MS majú väčšiu pravdepodobnosť rozvoja kardiovaskulárneho ochorenia a s tým súvisiacej predčasnej smrti v porovnaní s bežnou populáciou.

Na základe hodnôt veku, tlaku krvi, celkového a HDL cholesterolu, pohľavia a pozitívnej anamnézy fajčenia bolo vyrátané „Framingham risk“ skóre. Medián všeobecného kardiovaskulárneho rizika pre mužov predstavoval hod-



Graf 3. Zázornenie počtu jednotlivých komponentov metabolického syndrómu.



Graf 4. Kumulatívna incidencia metabolického syndrómu po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek.

Tab. 2. Skóre 10-ročného kardiovaskulárneho rizika u pacientov po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek.

Framingham risk score	Počet pacientov (n)	Počet pacientov (%)
nízke riziko (< 10 %)	25	53
stredné riziko (10–20 %)	10	21
vysoke riziko (> 20 %)	12	26

notu 13,3 % (95% CI 8,3–28,1) a pre ženy 6,68 % (95% CI 2,88–14,29).

V rámci nášho súboru sme 53 % pacientov zaradili do kategórie nízkeho rizika a takmer polovicu pacientov do kategórie stredného a vysokého rizika rozvoja kardiovaskulárneho ochorenia (tab. 2).

Diskusia

Predložená štúdia prezentuje reálne dáta o výskyte metabolického syndrómu u dospelých pacientov po alogénnej TKB potvrdzujúce zvýšený výskyt prevalencie MS v tejto skupine pacientov (40,5 % podľa NCEP ATP III a 39,2 % podľa IDF). Výskyt MS stúpal s vekom, čo podporuje vekovo závislý neskorý následok po TKB vo vysokej miere spojený s kardiovaskulárnymi komplikáciami.

Táto prevalencia MS je veľmi podobná údajom z nedávno publikovanej najväčšej štúdie, kde podľa NCEP ATP III kritérií bola prevalencia 42,9 % a podľa IDF definície u 36,4 % alogénne transplantovaných pacientov. Vyššiu prevalenciu v našom súbore sme zaznamenali u mužov ako u žien, čo by sme si mohli čiastočne vysvetliť aj užívaním hormonálnej substitučnej liečby a jej protektívnym účinkom na kardiovaskulárny systém.

Výskyt metabolického syndrómu v skupine pacientov po TKB bol 2,02-násobne vyšší ako v bežnej slovenskej populácii [13]. Podobne aj autori Majhail et al zistili 2,2-násobne vyššie riziko vzniku MS u pacientov po TKB oproti kontrolnej skupine [8].

Najčastejšie sa vyskytujúcim komponentom MS v našej práci bola abdominálna obezita, ktorá sa objavila u 96 % pacientov s MS. Medzi ďalšie komponenty s vysokou frekvenciou výskytu patrila artériová hypertenzia a hypertriacylglycerolémia, ktoré sa vyskytovali u 76 % a 70 % pacientov s MS. Autori Paris et al podobne ako my uviedli abdominálnu obezitu ako najfrekvencovanejší komponent s výskytom u 73 % pacientov s MS [6]. Naopak v detskej populácii patrila medzi najčastejšie komponenty MS porucha glukózového metabolizmu [16].

Prevalencia MS sa u našich pacientov zvyšovala so stúpajúcim vekom. Vo ve-

kovej skupine 60–69 rokov sme zaznamenali výskyt MS u 88,8 % a naopak MS sa vyskytol iba u 8,8 % pacientov vo veku 20–29 rokov. Podobne aj práce sledujúce výskyt MS u detí po TKB popisujú nižšiu prevalenciu MS (10,5 %) ako práce na súbore dospelých pacientov [17].

V našom súbore sme sa tiež zamerali na pacientov, ktorí mali prítomných 4 alebo všetkých 5 komponentov MS. Táto skupina pacientov predstavovala až tretinu pacientov z celkového počtu pacientov s MS. Je pritom známe, že vyšší počet jednotlivých komponentov MS znamená pre pacienta vyššie riziko vzniku kardiovaskulárneho ochorenia, ktoré môže byť až fatálne. Iba u 22,9 % pacientov sme nezaznamenali ani jeden komponent MS. V súbore autorov Majhail et al malo až 78 % pacientov prítomných dva alebo viac komponentov MS, u nás bolo toto percento o niečo nižšie a dosahovalo 58 % [8].

Medzi rizikové faktory rozvoja MS u pacientov po TKB patrí vyšší vek v čase TKB, použitie TBI v rámci prípravného režimu, chronická GvHD a dlhodobá imunosupresívna liečba a zo všeobecných rizikových faktorov je to fajčenie a pozitívna rodinná anamnéza. Spomedzi uvedených rizikových faktorov sme v našom súbore potvrdili úlohu TBI, vek nad 40 rokov v čase transplantácie a pozitívnu rodinnú anamnézu za signifikantný rizikový faktor rozvoja MS. Autori Paris et al vo svojej práci uviedli za signifikantný rizikový faktor kortikoterapiu [6]. Podľa autorov Chow et al boli signifikantné rizikové faktory vzniku MS ožiarenie krania a rodinná anamnéza kardiometabolického ochorenia [18]. Podľa autorov Oudin et al je celotelové ožiarenie významným rizikovým faktorom rozvoja MS [19].

Desaťročná kumulatívna incidencia rozvoja MS v našom súbore bola 32,5 %. Počet prípadov MS sa zvyšoval s predĺžujúcim sa časom od TKB. Iní autori zistili nižšie hodnoty 10-ročnej kumulatívnej incidence, autori Armenian et al vyjadrili 10-ročnú kumulatívnu incidenciu pre jednotlivé komponenty MS: hypertenziu (37,7 %), diabetes mellitus (18,1 %) a dyslipidémiu (46,7 %) [20].

Kardiovaskulárne komplikácie sa v našom súbore vyskytli s prevalenciou

9,45 %. Iné práce zistili až 25% výskyt kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s MS [4]. Pri hodnotení 10-ročného rizika kardiovaskulárnych ochorení sme vychádzali z Framinghamských kritérií. V našom súbore sme 53 % pacientov zaradili do kategórie nízkeho rizika a takmer polovicu pacientov do kategórie stredného a vysokého rizika rozvoja kardiovaskulárneho ochorenia. Na porovnanie s našimi výsledkami sme použili údaje zo štúdie autorky Jurkovičová et al, ktorej sa zúčastnilo 1 342 pacientov vo veku 18–65 rokov. Na základe Framinghamského skórovania sa v pásme nízkeho rizika nachádzalo 90,5 % osôb, v pásme stredného rizika 8,6 % osôb a v pásme vysokého rizika len 1% [21]. Z výsledkov vyplýva, že všeobecné kardiovaskulárne riziko je u pacientov po TKB výrazne vyššie ako vo všeobecnej slovenskej populácii.

Záver – odporúčania pre prax

Vzhľadom k vysokému výskytu MS u pacientov po TKB oproti bežnej populácii, je nevyhnutné doživotné sledovanie týchto pacientov nielen z hemato-onkologického, ale aj z kardio-onkologického hľadiska.

U pacientov po TKB sa odporúča včasné zahájenie liečby jednotlivých kardiovaskulárnych rizikových faktorov (diabetu mellitu, hypertenzie a dyslipidémie). Krvný tlak sa odporúča kontrolovať aspoň každé 2 roky. Liečba hypertenzie sa odporúča pri hodnotách TK nad 140/90 mmHg pri dvoch po sebe idúcich návštevách s odstupom jedného týždňa. Nakoľko jednou z hlavných príčin je dlhodobá liečba kalcineurínovými inhibítormi, v liečbe hypertenzie sa odporúčajú kalciové blokátory. Lipidový profil sa odporúča vyšetrovať každých 5 rokov u mužov nad 35 rokov a u žien nad 45 rokov. Skrining diabetu je indikovaný u ľudí s vysokým TK alebo dyslipidémiou. U ľudí nad 45 rokov by mala byť kontrola vykonaná každé 3 roky [22]. Iní autori odporúčajú v rámci sledovania neskorých komplikácií aj vyšetrenie orálneho glukózového tolerančného testu a glykozylovaného hemoglobínu [23].

Potrebná je aj edukácia o zásadách zdravého životného štýlu (pravidelná pohybová aktivita, udržiavanie opti-

málnej hmotnosti, diétne opatrenia, nefajčenie).

Literatúra

1. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [online]. Available from: <https://www.idf.org>.
2. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106(25): 3143–3421.
3. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20(2): 1–8. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
4. Greenfield DM, Salooja N, Peczynski C et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease after haematopoietic cell transplantation (HCT) in adults: an EBMT cross-sectional non-interventional study. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(11): 2820–2825.
5. Roziaková L, Bojtárová E, Mistrík M et al. Neskoro následky u pacientov liečených alogénnou transplantáciou kmeňových krvotvorných buniek. *Klin Onkol* 2011; 24(6): 453–459.
6. Paris C, Yates L, Lama P et al. Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59(2): 306–310. doi: 10.1002/pbc.24104.
7. Bajwa R, Skeens M, Garee A et al. Metabolic syndrome and endocrine dysfunctions after HSCT in children. *Pediatr Transplant* 2012; 16(8): 872–878. doi: 10.1111/ptr.12002.
8. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(1): 49–54. doi: 10.1038/bmt.2008.263.
9. Muhic E, Mathiesen S, Nielsen MM et al. Metabolic syndrome in male survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of total body irradiation, low-grade inflammation, and hypogonadism. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(9): 778.e1–778.e.8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.05.025.
10. Nuver J, Smit AJ, Postma A et al. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer treatment reviews* 2002; 28(4): 195–214. doi: 10.1016/s0305-7372(02)00038-5.
11. Couriel DR, Saliba R, Escalón MP et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005; 130(3): 409–417. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05616.x.
12. Airaghi L, Usardi P, Forti S et al. A comparison between metabolic syndrome post-hematopoietic stem cell transplantation and spontaneously occurring metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(1): 6–11. doi: 10.1007/BF03346702.
13. Galajda P, Mokáč M, Prídavková D et al. Prevalencia metabolického syndrómu na Slovensku. *Interná Med* 2007; 7(6): 325–331.
14. Miláček D, Volkovová K, Gajdoš M et al. A considerable proportion of metabolic syndrome-free adults from Bratislava Region, Slovakia, display an increased cardiometabolic burden. *Can J Physiol Pharmacol* 2021; 99(9): 974–982. doi: 10.1139/cjpp-2020-0707.
15. Coronary heart disease risk calculator. [online]. Available from: <http://www.medcalc.com/heartrisk.html>.
16. Guner Ozenen G, Aksoylar S, Goksen D et al. Metabolic syndrome and risk factors after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 34(4): 485–493. doi: 10.1515/jpem-2020-0584.
17. Bielora B, Weintraub Y, Hutt D et al. The metabolic syndrome and its components in pediatric survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2017; 31(3). doi: 10.1111/ctr.12903.
18. Chow EJ, Simmons JH, Roth CL et al. Increased cardiometabolic traits in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(12): 1674–1681. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.016.
19. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood* 2011; 117(17): 4442–4448. doi: 10.1182/blood-2010-09-304899.
20. Armenian SH, Sun CL, Vase T et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood* 2012; 120(23): 4505–4512. doi: 10.1182/blood-2012-06-437178.
21. Jurkovičová J. Hodnotenie celkového kardiovaskulárneho rizika. In: Jurkovičová J. *Vieme zdravo žiť?* Bratislava: Lekárska fakulta Univerzity Komenského 2005: 137–150.
22. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ. Recommended screening and preventive practices in long-term survivors after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(3): 348–371. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.12.519.
23. Polgreen LE, Thomas W, Macmillan ML et al. First phase insulin release and glucose tolerance in children with fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(2): 191–196. doi: 10.1002/pbc.22043.

Kombinovaná chemoradioterapie karcinomu hrdla děložního – retrospektivní hodnocení vlastního souboru

Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer – a single institution retrospective review

Pechačová Z.¹, Lohynská R.^{1,2}, Weitoschová Z.¹, Zikán M.³, Dubová O.³, Tomancová V.^{1,4}, Kmoníčková E.¹, Pála M.¹, Drbohlavová T.¹

¹ Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

² Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

³ Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

⁴ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Cílem sdělení je retrospektivní analýza výsledků léčby a toxicity v souboru pacientek s karcinomem hrdla děložního, které v Ústavu radiační onkologie FN Bulovka v Praze podstoupily v letech 2014–2017 radikální (chemo)radioterapii. **Soubor pacientek a metody:** V uvedeném období bylo na pracovišti léčeno 141 pacientek, kombinovanou (chemo)radioterapii s radikálním záměrem podstoupilo 105 (74,5 %) z nich a paliativní radioterapie byla provedena ve 36 (25,5 %) případech. Dle klasifikace Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) z roku 2009 byly nejpočetnějšími stadii IIB v 39 (27,7 %) a IIIB v 64 (45,4 %) případech, po překlasifikování dle FIGO 2018 je zřejmé výrazné početní zastoupení nově ustanovených stadií IIIC1 v 55 (39,0 %) případech a IIIC2 ve 22 (15,6 %) případech. **Výsledky:** Medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) a celkového přežití (overall survival – OS) dosáhl v celém souboru 31,3, resp. 40,1 měsíce. V podskupině pacientek léčených s radikálním záměrem bylo dosaženo mediánu PFS 44,0 měsíce, OS 48,8 měsíce a v podskupině paliativně léčených činil medián PFS 9,4 měsíce a OS 14,8 měsíce. U radikálně léčené podskupiny byly zjištěny u 7 (6,7 %) pacientek gastrointestinální nebo genitourinární projevy toxicity v intenzitě G3–4 a celková akutní toxicita vč. kožních a hematologických projevů G3–4 se vyskytla u 18 (17,1 %) pacientek. Pozdní toxicita G3–4 byla zaznamenána ve 13 (12,4 %) případech. Pacientky, které podstoupily aplikaci brachyterapie (BRT) v souladu se standardním léčebným plánem (dávka v bodě A min. 24 Gy), vykázaly signifikantně lepší přežití oproti pacientkám s nižší aplikovanou dávkou BRT. Byl potvrzen prognostický potenciál vstupního performance statusu (PS) a stupně anemie – u pacientek v celkově dobrém stavu nebo bez anemie bylo zaznamenáno signifikantně delší přežití. **Závěr:** Výsledná data potvrdila v našem souboru pacientek klíčovou roli BRT pro doručení kurativní dávky do cílového objemu, je také zřejmý prognostický potenciál vstupního PS a hladiny hemoglobinu. Zastoupení nežádoucích účinků je akceptovatelné, ale do budoucna očekáváme zlepšení díky využití moderních technologií radioterapie.

Klíčová slova

karcinom děložního hrdla – radioterapie – chemoradioterapie – brachyterapie

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: 5. 10. 2021

Přijato/Accepted: 24. 10. 2021

doi: 10.48095/ccko2022139

Summary

Background: The aim of this study is a retrospective analysis of treatment outcomes and toxicity in a group of patients with cervical cancer who underwent (chemo)radiotherapy at the Institute of Radiation Oncology in Bulovka University Hospital in Prague in the period 2014–2017. **Patients and methods:** During this period, 141 patients were treated, 105 (74.5%) of them underwent combined (chemo)radiotherapy with radical intent and palliative radiotherapy was performed in 36 (25.5%) cases. According to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 classification, the most numerous stages were IIB in 39 (27.7%) and IIIB in 64 (45.4%) cases; according to FIGO 2018, a significant number of newly established stages is evident: IIIC1 in 55 (39.0%) patients and IIIC2 in 22 (15.6%) cases. **Results:** The median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) reached 31.3, resp. 40.1 months in the whole group. In the subgroup of patients treated with radical intent, the median PFS was 44.0 months and OS 48.8 months; in the palliative subgroup, the median PFS was 9.4 months and OS 14.8 months. In a radically treated subgroup, 7 (6.7%) patients had gastrointestinal or genitourinary manifestations of G3–4 toxicity, and overall acute toxicity (including skin and haematological reactions) of G3–4 occurred in 18 (17.1%) patients. Late toxicity of G3–4 was reported in 13 (12.4%) cases. Patients who underwent complete brachytherapy (BRT) showed significantly better survival compared to patients with a lower number of BRT fractions. The prognostic potential of PS (performance status) and anemia was confirmed; significantly longer overall survival was observed in patients in good general condition or in those without anemia. **Conclusion:** Our results confirmed the key role of BRT for the delivery of the curative dose to the target volume. The prognostic role of PS and anemia is evident. The side effects were in acceptable limits but we expect improvements because of the use of modern radiotherapy technologies.

Key words

cervical cancer – radiotherapy – concurrent chemoradiotherapy – brachytherapy

Úvod

Karcinom hrdla děložního tvoří v ČR necelá 3 % všech malignit [1] a patří mezi častá nádorová onemocnění u žen. V rámci gynekologických novotvarů se řadí na 2. místo v incidenci (1. místo zaujímají novotvary děložního těla) a na 2. místo v mortalitě (na 1. místě jsou nádory ovarií) [1]. V pokročilém stadiu bývá toto onemocnění diagnostikováno ve 20–30 % případů [1] i přes dostupné možnosti screeningových vyšetření [2].

Kombinovaná radioterapie představuje základní léčebnou metodu lokálně pokročilého karcinomu hrdla děložního po více desetiletí. Využívání zdrojů ionizujícího záření v léčbě tohoto onemocnění bylo předmětem výzkumu již v první polovině 20. století, kdy byly vypracovány ozařovací techniky, jež jsou ve svých základních principech užívány dosud. S rozvojem technologií v radioterapii a výpočetní technice došlo k četným inovacím technik zevní radioterapie (external beam radiotherapy – EBRT) i brachyterapie (BRT), které umožňují větší přesnost plánování ozařování i následného provedení léčby [2]. Přínos konkomitantní chemoterapie (CHT) byl opakovaně prokázán [3,4] a kombinovaná chemoradioterapie (CHRT) je v současnosti standardem léčby lokálně pokročilého karcinomu hrdla děložního [2,5–7]. Z důvodu četných relapsů onemocnění i přes provedenou kompletní radikální léčbu se jeví jako

potenciálně přínosné přidání další systémové léčby ke kombinované CHRT [8–9] a předmětem výzkumu jsou různé strategie se záměrem dosažení lepších léčebných výsledků. Jedná se zejména o neoadjuvantní CHT následovanou chirurgickým výkonem [10] nebo CHRT [9,11], dále je zkoumán přínos adjuvantní CHT po ukončení CHRT [9], možnosti uplatnění imunoterapie checkpoint inhibitory [12] a cílených preparátů [11]. Probíhá také výzkum nových prognostických a prediktivních faktorů, které by umožnily přesnější odhad rizika šíření mimo primární lokalizaci a mohly by přispět k individualizaci multimodální léčby [13]. Dosud publikovaná data stran nových léčebných postupů nejsou jednoznačná a závěry velkých multicentrických studií jsou očekávány [9]. Přidání adjuvantní systémové léčby po primární CHRT je v současné době dle European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines doporučeno pouze v případě metastatického postižení limitovaného na oblast levostranných nadklíčkových lymfatických uzlin [5]. Pro lokálně pokročilý karcinom hrdla děložního zůstává standardem kombinovaná CHRT ve složení: EBRT, intrakavitární BRT uterovaginálním aplikátorem a konkomitantní CHT [2,5–7,14]. Pro doručení dostatečně účinné dávky na oblast primárního tumoru hrdla děložního zůstává nezbytná BRT, která zaručuje největší přínos – boost pomocí různých

technik zevní radioterapie vykázal výrazně horší výsledky [15].

Pro diagnostiku i rozvahu o léčebném postupu je přínosem technologický rozvoj zobrazovacích metod: expertního onkogynekologického ultrazvuku (UZ) [16], magnetické rezonance (MR) [17] i funkčního zobrazování v nukleární medicíně – zejména vyšetření CT kombinované s pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) [18]. Významnou roli v rámci stagingových vyšetření si získala laparoskopická lymfadenektomie [5]. Tyto metody dnes umožňují přesnější diagnostiku i individualizaci léčebných postupů. Vzhledem k vysokým nárokům na správnost diagnostických a léčebných postupů mají být pacientky léčeny ve specializovaných centrech se širokým zázemím radiodiagnostiky, onkogynekologické chirurgie, klinické onkologie a radioterapeutických metod.

Cílem předkládaného sdělení je retrospektivní analýza výsledků léčby a toxicity v souboru pacientek Ústavu radiační onkologie Fakultní nemocnice Bulovka v Praze (ÚRO FNB) léčených primární kombinovanou CHRT.

Soubor pacientek a metody

V letech 2014–2017 bylo v ÚRO FNB léčeno 141 pacientek s lokálně pokročilým karcinomem hrdla děložního. Kombinovanou (CH)RT s radikálním záměrem podstoupilo 105 (74,5 %) pacientek, pa-

liativní radioterapie byla provedena u 36 (25,5 %) pacientek. Základní charakteristiky souboru shrnuje tab. 1. Medián věku pacientek v době diagnózy činil 61,0 roku, v rozmezí 27–87 let. Většina žen byla vstupně ve velmi dobrém klinickém stavu – performance status (PS) dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl stanoven na stupni 0–1 ve > 80 % případů a je zřejmě větší zastoupení PS 0–1 v podskupině radikálně léčených pacientek (graf 1). Histologicky se v 90 % jednalo o spinocelulární karcinom, stupeň diferenciacie většinou G2–3. Vstupní hodnota nádorového markeru antigen skvamózních nádorových buněk (squamous cell carcinoma antigen – SCCA) byla k dispozici u 90 (63,8 %) pacientek a zvýšená hladina byla zaznamenána v 69 (76,7 %) případech. Vstupní hodnota hemoglobinu byla rozdělena dle Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) kritérií (nejednalo se sice o toxicitu léčby, pro jejíž hodnocení jsou tato kritéria určena, nicméně tato kritéria jsou obecně známá a jiný způsob odstupňování anemií není v onkologii běžně užívány) a je zřejmě vyšší zastoupení anemie v podskupině paliativně léčených pacientek (graf 2).

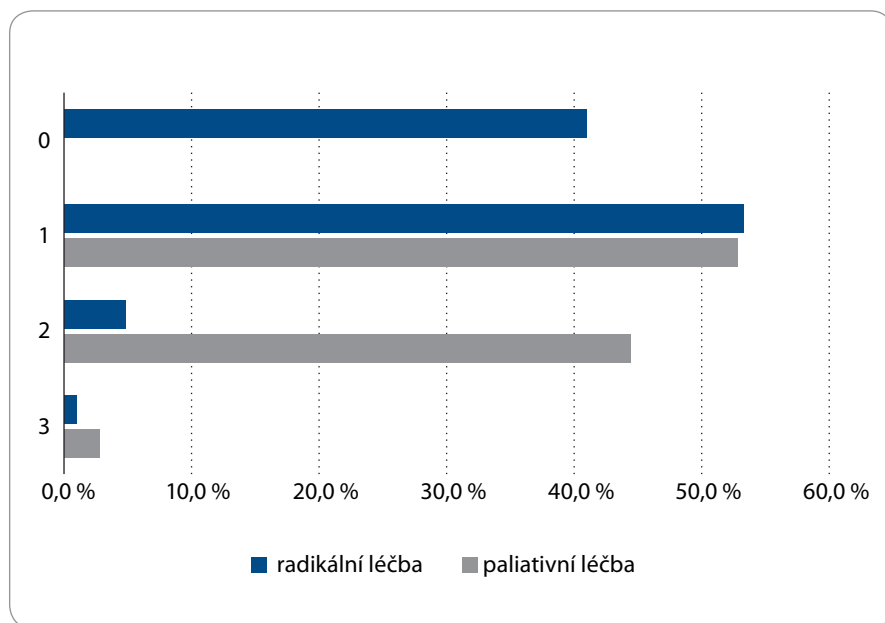
V uvedeném období byla užívána klasifikace FIGO 2009, podle níž byly nejpočetnějšími stadii IIB v 39 (27,7 %) a IIIB v 64 (45,4 %) případech. Za účelem porovnání léčebných výsledků dle klinických stadií bylo provedeno překlaskifikování dle FIGO 2018 [14], které ukázalo výrazné početní zastoupení nově ustanovených stadií – IIIC1 v 55 (39,0 %) a IIIC2 v 22 (15,6 %) případech (tab. 1).

Pacientky léčené s kurativním záměrem podstoupily kombinovanou terapii dle standardů ÚRO FNB: EBRT, BRT a CHT. EBRT byla aplikována na oblast pánve, v indikovaných případech vč. oblasti paraaortálních uzlin (PALU) nebo tříselných uzlin v dávce 44–46 Gy ve 22–23 frakcích po 2 Gy, poté radioterapie pokračovala zmenšeným objemem na oblast pánevních uzlin a parametří do celkové dávky 54–60 Gy normofrakcionovaně po 2 Gy na frakci. Ve sledovaném období byla používána převážně technika 3D konformní radioterapie (3D-CRT). BRT byla prová-

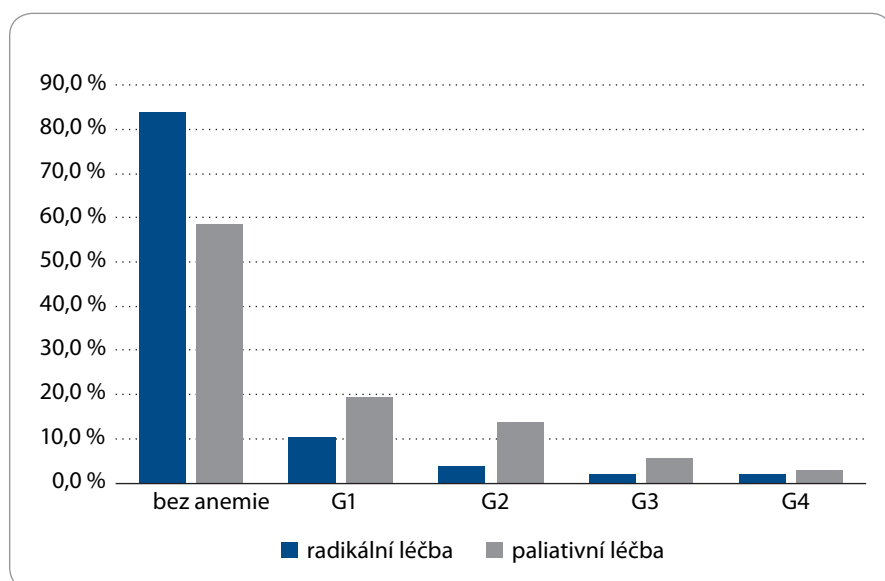
Tab. 1. Charakteristika souboru pacientek (n = 141).

Věk v době diagnózy		medián 61,0 let (27–87 let)	
Histologie	spinocelulární karcinom	127 (90,1 %)	
	adenokarcinom	6 (4,3 %)	
	adenoskvamózní karcinom	2 (1,4 %)	
	nediferencovaný karcinom	2 (1,4 %)	
	jiný histologický typ	4 (2,8 %)	
Grading	G1 (dobře diferencovaný)	12 (8,5 %)	
	G2 (středně diferencovaný)	50 (35,5 %)	
	G3 (nízce diferencovaný)	51 (36,2 %)	
	G4 (nediferencovaný)	5 (3,5 %)	
	neuveden	23 (16,3 %)	
Stadium dle FIGO		FIGO 2009	FIGO 2018
	IIA	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
	IIB	39 (27,7 %)	39 (27,7 %)
	III/IIIA	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	IIIB	64 (45,4 %)	9 (6,4 %)
	IIIC1	–	55 (39,0 %)
	IIIC2	–	22 (15,6 %)
	IVA	12 (8,5 %)	12 (8,5 %)
	IVB	25 (17,7 %)	3 (2,1 %)
PS dle ECOG	0	43 (30,5 %)	
	1	75 (53,2 %)	
	2	21 (14,9 %)	
	3	2 (1,4 %)	
Vstupní hladina hemoglobinu – stupeň anemie dle kritérií RTOG	G0 (hemoglobin > 110 g/l)	109 (77,3 %)	
	G1 (hemoglobin 95–110 g/l)	18 (12,8 %)	
	G2 (hemoglobin 75–95 g/l)	9 (6,4 %)	
	G3–4 (hemoglobin < 75 g/l)	5 (3,5 %)	
SCCA vstupně	elevace	69 (48,9 %)	
	normální hodnota	21 (14,9 %)	
Chirurgický staging	není k dispozici	51 (36,2 %)	
	proveden	30 (21,3 %)	
Záměr léčby	neproveden	111 (78,7 %)	
	radikální	105 (74,5 %)	
	paliativní	36 (25,5 %)	

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics, G – stupeň závažnosti anemie dle kritérií Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), Grading – histopatologický stupeň diferenciacie nádorových buněk, PS – performance status, SCCA – nádorový marker spinocelulárních karcinomů



Graf 1. Vstupní performance status (PS) dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) v podskupinách dle záměru léčby. PS 0 – pacient plně aktivní, bez omezení, PS 1 – pacient soběstačný, mírné příznaky choroby, PS 2 – soběstačný, neschopen práce, mimo lůžko více než 50 % dne, PS 3 – soběstačnost omezena, upoután na lůžko více než 50 % dne, PS 4 – pacient ležící, odkázán na péči.



Graf 2. Vstupní anemie: stupeň podle kritérií Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) v podskupinách dle záměru léčby. G0 – hemoglobin >110 g/l, G1 – hemoglobin 95–110 g/l, G2 – hemoglobin 75–95 g/l, G3 – hemoglobin 50–75 g/l, G4 – hemoglobin < 50 g/l.

děna typem HDR (high dose rate) BRT ve fyzikální dávce 24 Gy (ekvivalent low dose rate /LDR/ dávky 36 Gy) v bodě A ve 4 frakcích po 6 Gy. Plánování BRT probíhalo ve 2D na podkladě rentgenových snímků ve dvou kolmých projek-

cích. Konkomitantně byla podávána CHT cisplatinou (cDDP) v dávce 40 mg/m² 1× týdně ve 4–5 cyklech u pacientek v dobrém celkovém stavu s nepřítomností kontraindikací podání CHT. Celkové trvání léčby se u radikální kombinované

léčby pohybovalo mezi 35 a 58 dny, medián 50,0 dne.

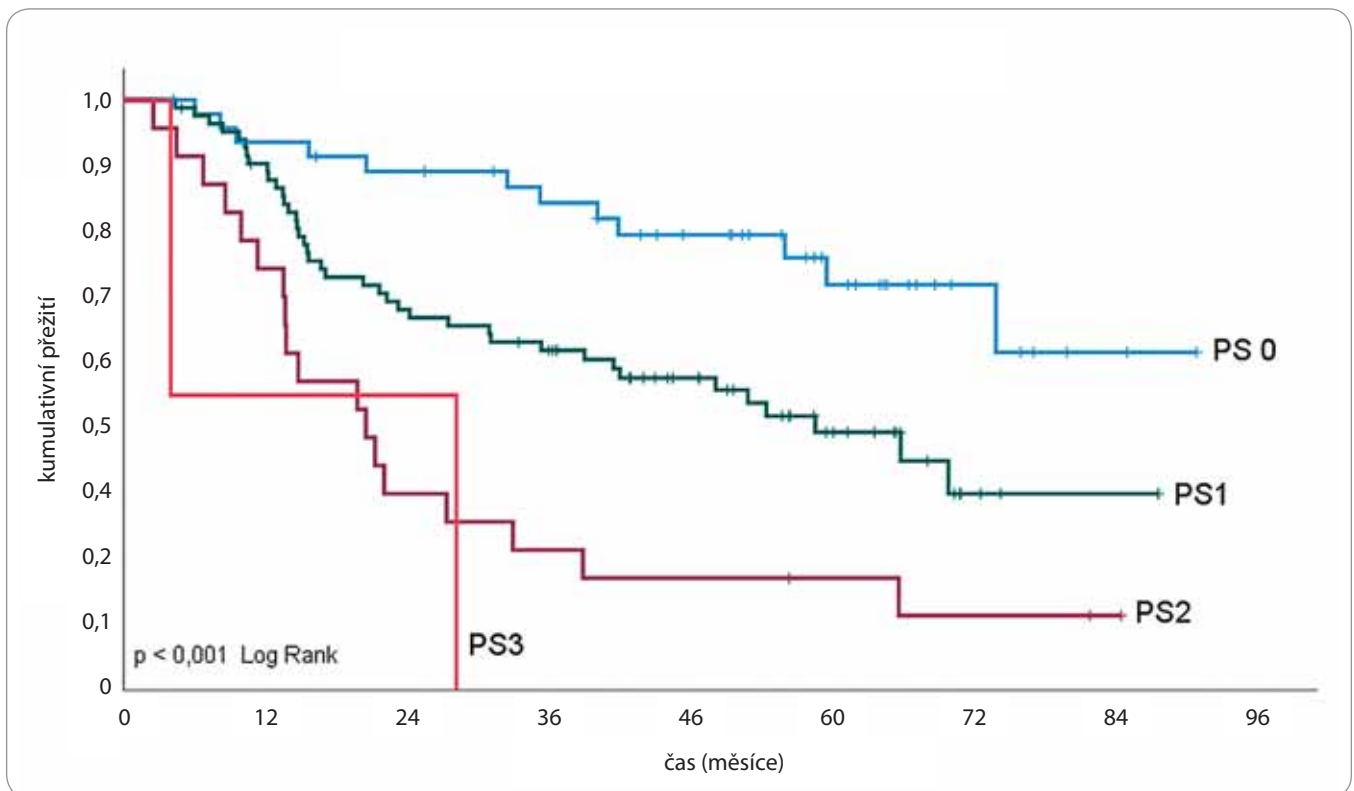
Pacientky léčené s paliativním záměrem podstoupily zevní radioterapii – rozvaha o rozsahu cílového objemu a frakcionačním schématu probíhala individuálně dle rozsahu onemocnění, léčebného záměru, stavu pacientky a její motivace k léčbě – ozařovací schéma bylo voleno tak, aby přineslo rychlý efekt při nízké akutní toxicitě a akceptovatelném riziku pozdních nežádoucích účinků s přihlédnutím k očekávané délce života pacientky. U pacientek únosných k intenzivnější léčbě byla aplikována zevní radioterapie na oblast pánve (popř. vč. paraaortálních uzlin) v dávce 44–46 Gy normofrakcionovaně s pokračováním na oblast tumoru, pánevních lymfatických uzlin a parametrií až do celkové dávky 50–60 Gy. U pacientek v celkově horším stavu byla aplikována paliativní dávka na oblast pánve, popř. pouze na oblast tumoru a lymfatických uzlin s užitím různých frakcionačních schémat (25× 2 Gy, 10× 3 Gy, 1× 8 Gy) za účelem paliativního efektu a zmírnění symptomů, zejména krvácení nebo bolesti.

Akutní a pozdní toxicita byla v souboru vyhodnocována dle kritérií RTOG [19]. Pro statistické zpracování dat byla užitá Kaplan-Meierova metoda a log rank test.

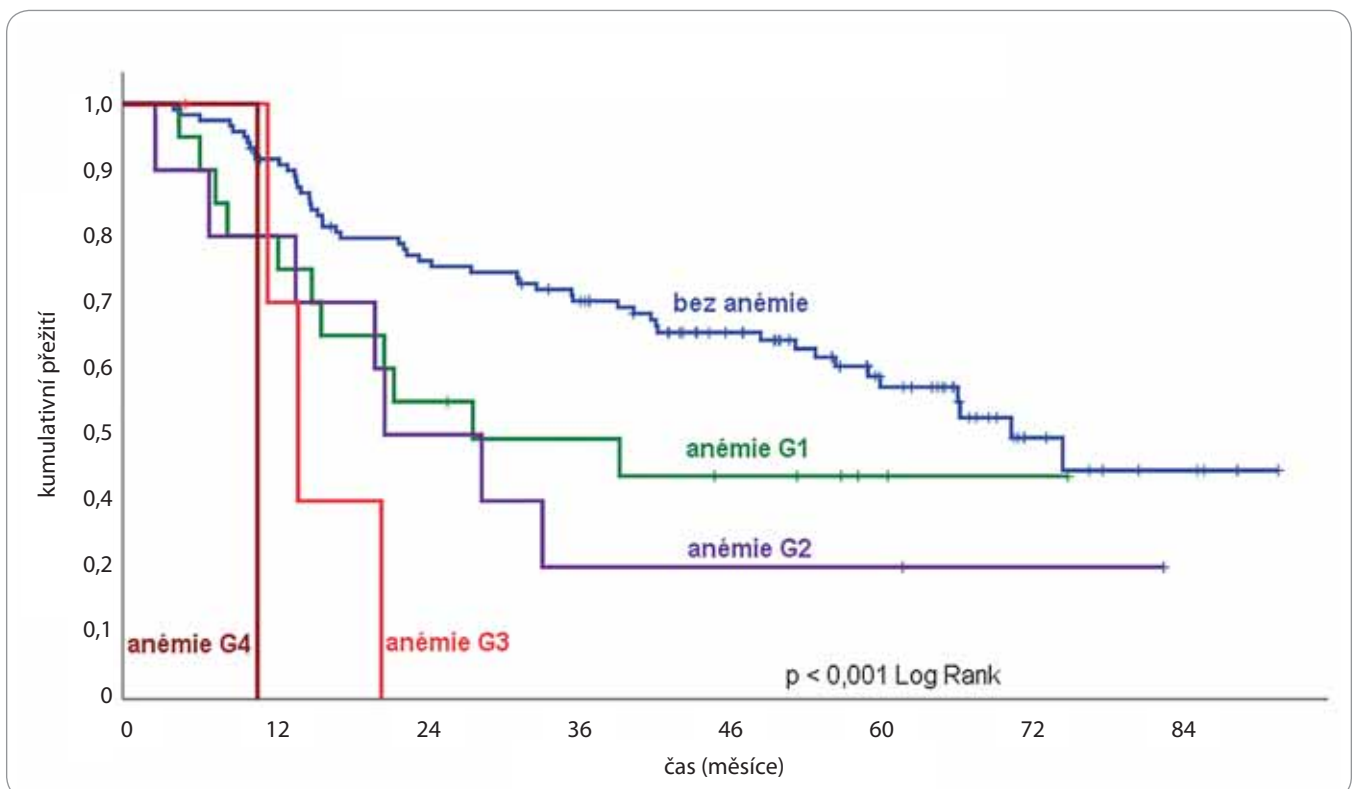
Výsledky

Z celkového počtu 141 pacientek podstoupilo léčbu s radikálním záměrem 105 (74,5 %) pacientek, paliativní léčba byla aplikována ve 36 (25,5 %) případech. V podskupině radikálně léčených pacientek byla podána kompletní kombinovaná (CH)RT ve > 80 % případů, u ostatních musela být léčba redukována z důvodu horší tolerance léčby nebo překážek k provedení BRT – rozpis zastoupení léčebných modalit je popsán v tab 2.

Léčebné výsledky v našem souboru pacientek potvrdily prognostický potenciál vstupního PS (graf 3) a vstupní hodnoty hemoglobinu (graf 4): pacientky vstupně v dobrém stavu nebo bez anemie vykazovaly signifikantně delší přežití ve srovnání s pacientkami ve zhoršeném stavu nebo s anemií.



Graf 3. Celkové přežití dle vstupního performance statusu (PS) dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). PS 0 – plně aktivní, bez omezení, PS 1 – soběstačný, mírné příznaky choroby, PS 2 – soběstačný, neschopen práce, upoután na lůžko méně než 50 % dne, PS 3 – soběstačnost omezena, upoután na lůžko více než 50 % dne, PS 4 – ležící, odkázán na péči.



Graf 4. Celkové přežití dle vstupního stupně anémie podle kritérií Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). G0 – hemoglobin >110 g/l, G1 – hemoglobin 95–110 g/l, G2 – hemoglobin 75–95 g/l, G3 – hemoglobin 50–75 g/l, G4 – hemoglobin < 50 g/l.

Tab. 2. Radikální a paliativní léčba – kombinace léčebných modalit, akutní a pozdní toxicita, relapsy a úmrtí.

Záměr léčby		Radikální (n = 105)	Paliativní (n = 36)
Léčebné modality	EBRT + BRT + CHT	56 (53,3 %)	–
	EBRT + BRT	30 (28,6 %)	–
	EBRT + nekompletní BRT+CHT	6 (5,7 %)	–
	EBRT + nekompletní BRT	9 (8,6 %)	–
	EBRT + CHT	4 (3,8 %)	–
	EBRT 50–60 Gy	–	27 (75,0 %)
	EBRT < 50 Gy	–	9 (25,0 %)
Celková doba léčby (dny – medián, rozmezí)		50,0 (35–58)	nehodnoceno
Cílový objem EBRT	pánev	84 (80,0 %)	26 (72,2 %)
	pánev + paraaortální oblast	18 (17,1 %)	6 (16,7 %)
	pánev + třísla	3 (2,9 %)	0 (0,0 %)
	tumor	–	4 (11,1 %)
Akutní toxicita	G0–1	43 (41,0 %)	11 (30,6 %)
	G2	44 (41,9 %)	17 (47,2 %)
	G3–4 GI/GU	7 (6,7 %)	0 (0,0 %)
	G3–4 celková	18 (17,1 %)	5 (13,9 %)
	nehodnoceno	0	3 (8,3 %)
Pozdní toxicita	G0–1	66 (62,8 %)	23 (63,9 %)
	G2	14 (13,4 %)	2 (5,6 %)
	G3–4	13 (12,4 %)	0 (0,0 %)
	nehodnoceno	12 (11,4 %)	11 (30,5 %)
Relaps/ progrese	ne	72 (68,6 %)	6 (16,7 %)
	ano	25 (23,8 %)	25 (69,4 %)
	nezjištěno	8 (7,6 %)	5 (13,9 %)
Lokalizace relapsu (% relapsů/ progresí)	vzdálená ložiska	13 (52,0 %)	7 (28,0 %)
	lokoregionální	8 (32,0 %)	7 (28,0 %)
	obojí	4 (16,0 %)	2 (8,0 %)
	neurčeno	0 (0,0 %)	9 (36,0 %)
Efekt paliativní radioterapie 3 měsíce po léčbě (zmírnění symptomů/regrese tumoru)			
	ano	–	25 (69,4 %)
	ne	–	6 (16,7 %)
	nehodnoceno	–	5 (13,9 %)
Úmrtí	ne	66 (62,9 %)	3 (8,3 %)
	ano	39 (37,1 %)	33 (91,7 %)
	základní onemocnění	23 (59,0 %)	27 (81,8 %)
Příčina úmrtí (% zemřelých)	komorbidity/nádorová duplicita	3 (7,7 %)	2 (6,1 %)
	nezjištěno	13 (33,3 %)	4 (12,1 %)

BRT – brachyterapie (za nekompletní BRT byla stanovena aplikace 1–2 frakcí BRT z plánovaných 4 aplikací), CHT – konkomitantní chemoterapie cDDP 1× týdně, EBRT – zevní radioterapie, G – stupeň toxicity léčby dle kritérií Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), GI – gastrointestinální trakt, GU – genitourinární trakt, Gy – gray

Akutní toxicita byla zaznamenávána v průběhu léčby a do 3 měsíců po ukončení léčby. Projevy byly dobře zvládnutelné – většinou se jednalo o stupeň G0–2 dle kritérií RTOG. V podskupině radikálně léčených pacientek byly zjištěny u 7 (6,7 %) pacientek nežádoucí účinky v intenzitě G3–4 v oblasti pánve, tedy gastrointestinální (GI) nebo genitourinární (GU) manifestace, celková akutní toxicita G3–4 (vč. hematologických a kožních nežádoucích účinků) se v této podskupině vyskytla u 18 (17,1 %) pacientek. Akutní toxicita stupně G3–4 se nevyskytla u paliativně léčené podskupiny. Pacientky s významnější akutní toxicitou byly během léčby hospitalizovány k podpůrné léčbě, aby bylo možné dokončit léčbu dle plánu.

EBRT byla kompletně dokončena u všech radikálně léčených pacientek, kompletní BRT (3–4 aplikace) bylo dosaženo u 86 (81,9 %) pacientek, za nekompletní BRT jsme pro účely vyhodnocení považovali 1–2 aplikace BRT, které obdrželo 15 (14,3 %) pacientek.

Konkomitantní CHT byla podána 66 (62,9 %) radikálně léčeným pacientkám. Počet cyklů konkomitantní CHT byl v některých případech limitován z důvodu komorbidit nebo horší tolerance léčby – 4 nebo více cyklů CHT bylo podáno 50 (47,6 %) pacientkám, pro účely hodnocení byly do podskupin s podanou konkomitantní CHT zahrnuty pacientky, které obdržely alespoň 2 cykly CHT (tab. 2).

Jednoznačně byla v našem souboru potvrzena stěžejní role BRT v léčbě karcinomu hrdla děložního – při srovnání kompletnosti léčebného schématu s důrazem na BRT vykazují pacientky s kompletní BRT (3–4 frakce) signifikantně lepší přežití oproti pacientkám s nižším počtem frakcí BRT (1–2 aplikace) nebo při chybějící BRT (tab. 3, graf 5). Signifikantní rozdíl délky přežití byl zaznamenán také při srovnání dávky doručené při BRT do bodu A v podskupině radikálně léčených pacientek (graf 6).

Pozdní toxicita byla vyhodnocována při pravidelných kontrolách pacientek po ukončení léčby. Většina pacientek měla dobře zvládnutelné projevy G0–2 dle kritérií RTOG. Pozdní toxicita G3–4 byla zaznamenána u 13 pacientek (9,2 % z ce-

lého souboru) – jednalo se o pacientky po radikální léčbě a v této podskupině činí zastoupení pozdní toxicity vážnějšího stupně 12,4 %. V 11 (10,5 %) případech došlo k rozvoji GI toxicity G3–4 (ulcerace, píštěl, ileózní stav), v 1 případě došlo k rozvoji GU toxicity G4 (vezikogaginální píštěl) a u 1 pacientky byla zjištěna fraktura stydké kosti (G4).

Medián doby sledování v celém souboru pacientek je 40 měsíců, v podskupině radikálně léčených pacientek 49 měsíců. Po radikální léčbě byl během sledování zjištěn relaps onemocnění u 25 (23,8 %) pacientek, přičemž ve 13 (52,0 %) případech se jednalo o vzdálená metastatická ložiska. Izolovaná lokoregionální recidiva byla zjištěna u 8 (32,0 %) pacientek a u dalších 4 (16,0 %) pacientek došlo k rozvoji relapsu současně jak lokoregionálně, tak i ve vzdálených lokalizacích. Po paliativní léčbě byla pozorována progresse onemocnění u 25 (69,4 %) pacientek: vzdálená meta ložiska v 7 (28,0 %) případech, lokoregionální progresse u 7 (28,0 %) pacientek, k současné lokoregionální progresi i vzdálené generalizaci došlo ve 2 případech, blíže neurčená nebo ne-

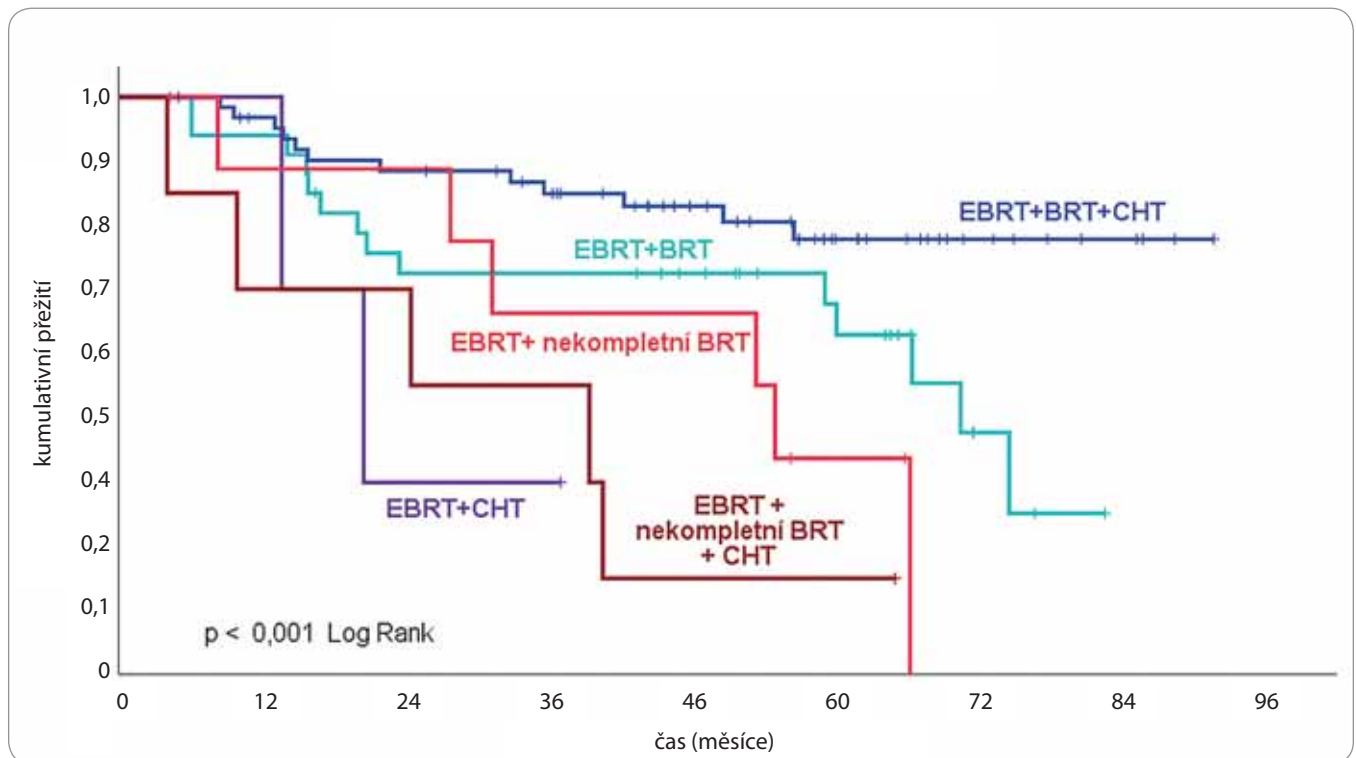
Tab. 3. Parametry přežití dle provedené léčby.

	PFS měsíce (medián)	OS měsíce (medián)
Celkem (n = 141)	31,3 (1,2–90,8)	40,1 (2,5–90,8)
Léčba s radikálním záměrem		
Celkem (n = 105)	44,0 (2,8–90,8)	48,8 (4,0–90,8)
EBRT + BRT + CHT (n = 56)	50,0 (7,2–90,8)	51,8 (8,4–90,8)
EBRT + BRT (n = 30)	47,6 (4,9–81,8)	51,3 (6,0–81,8)
EBRT + nekompletní BRT + CHT (n = 6)	15,7 (4,0–64,4)	31,6 (4,0–64,4)
EBRT + nekompletní BRT (n = 9)	22,4 (4,2–65,2)	52,9 (4,2–65,6)
EBRT + CHT (n = 4)	11,2 (4,9–36,7)	16,9 (4,9–36,7)
Léčba s paliativním záměrem		
Celkem (n = 36)	9,4 (1,2–70,3)	14,8 (2,5–70,3)
EBRT 50–60 Gy (n = 27)	11,0 (3,6–70,3)	17,1 (4,5–70,3)
EBRT < 50 Gy (n = 9)	3,3 (1,2–9,8)	10,4 (2,5–28,2)

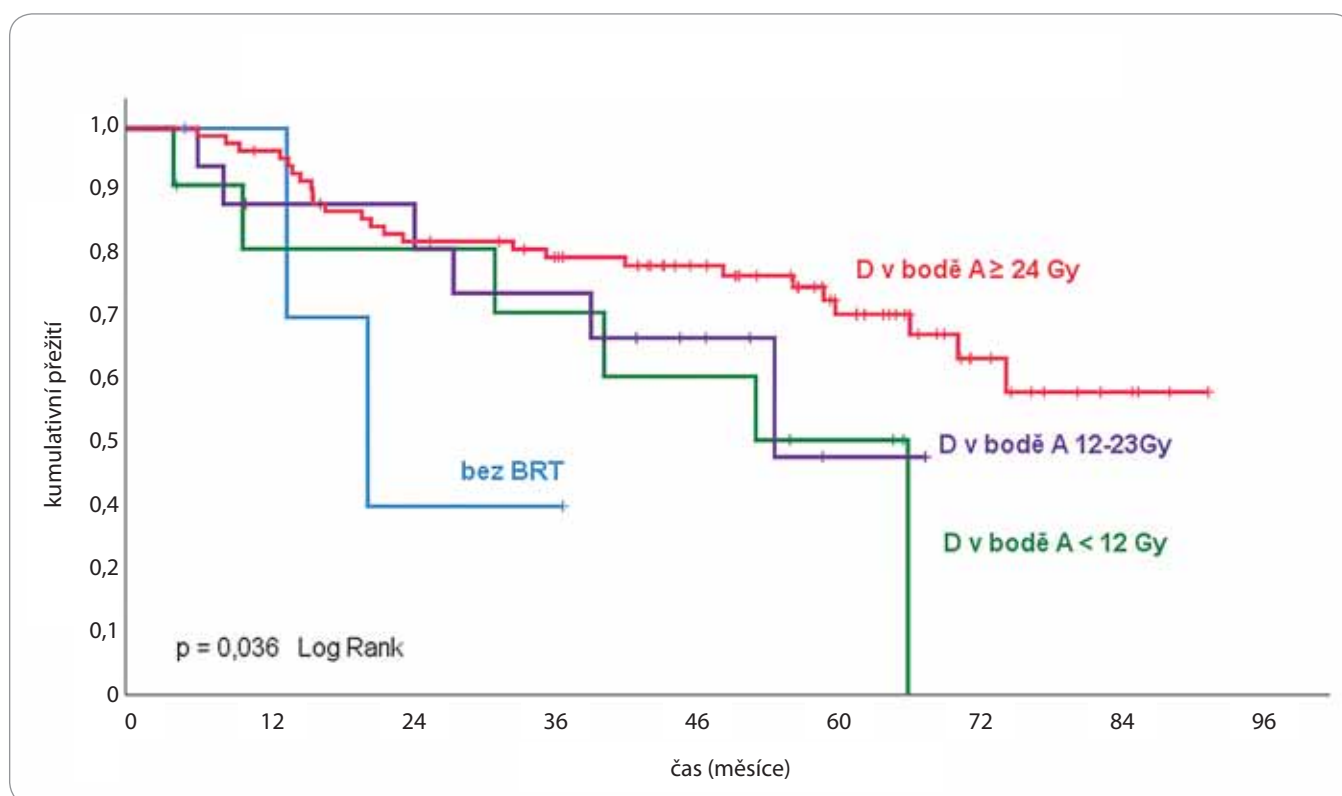
BRT – brachyterapie, CHT – konkomitantní chemoterapie cDDP weekly, EBRT – zevní RT na oblast pánve +/- paraortálních uzlin nebo třísel, Gy – gray, OS – celkové přežití, PFS – doba do progresse

dovyšetřená progresse byla popsána u 9 (36,0 %) pacientek. Bez průkazu relapsu onemocnění tedy ve sledovaném

období zůstalo 66 (62,9 %) pacientek po radikální léčbě a 6 (16,7 %) pacientek po paliativní léčbě (tab. 2). Medián PFS do-



Graf 5. Celkové přežití dle kompletnosti léčby v podskupině radikálně léčených pacientek. EBRT – zevní radioterapie, BRT – 3–4 aplikace brachyterapie, nekompletní BRT – 1–2 aplikace brachyterapie, CHT – konkomitantní chemoterapie cDDP 1x týdně.



Graf 6. Celkové přežití v radikální léčbě dle dávky z brachyterapie (BRT). Dávka v bodě A 24 Gy odpovídá ekvivalentu LDR (low dose rate) BRT 36 Gy, dávka v bodě A 12 Gy odpovídá ekvivalentu LDR 18 Gy. Při jedné aplikaci BRT je doručena dávka 6 Gy do bodu A, ekvivalent LDR 9 Gy.

sáhl v celém souboru hodnoty 31,3 měsíce, přičemž v podskupině pacientek léčených s radikálním záměrem byl medián PFS 44,0 měsíce a v podskupině paliativně léčených 9,4 měsíce.

Ve sledovaném období zemřelo 39 (37,1 %) radikálně léčených a 33 (91,7 %) paliativně léčených pacientek, příčinou úmrtí byla většinou progresa základního onemocnění (tab. 2). Medián OS činil v celém souboru 40,1 měsíce, v podskupině radikálně léčených 48,8 měsíce, v paliativně léčené podskupině 14,8 měsíce. Podrobnější shrnutí parametrů přežití v jednotlivých podskupinách pacientek dle rozsahu provedené léčby shrnuje tab. 3.

Paliativní radioterapie potvrdila v našem souboru dobrý efekt – ústup symptomů (většinou se jednalo o krvácení) a klinická regrese tumoru byly zaznamenány u 25 (69,4 %) pacientek, u ostatních 11 (30,6 %) pacientek nebylo efektu dosaženo, nebo nebyl hodnocen (tab. 2). Je zřejmý přínos pro přežití při aplikaci vyšší dávky záření v této podskupině (tab. 3).

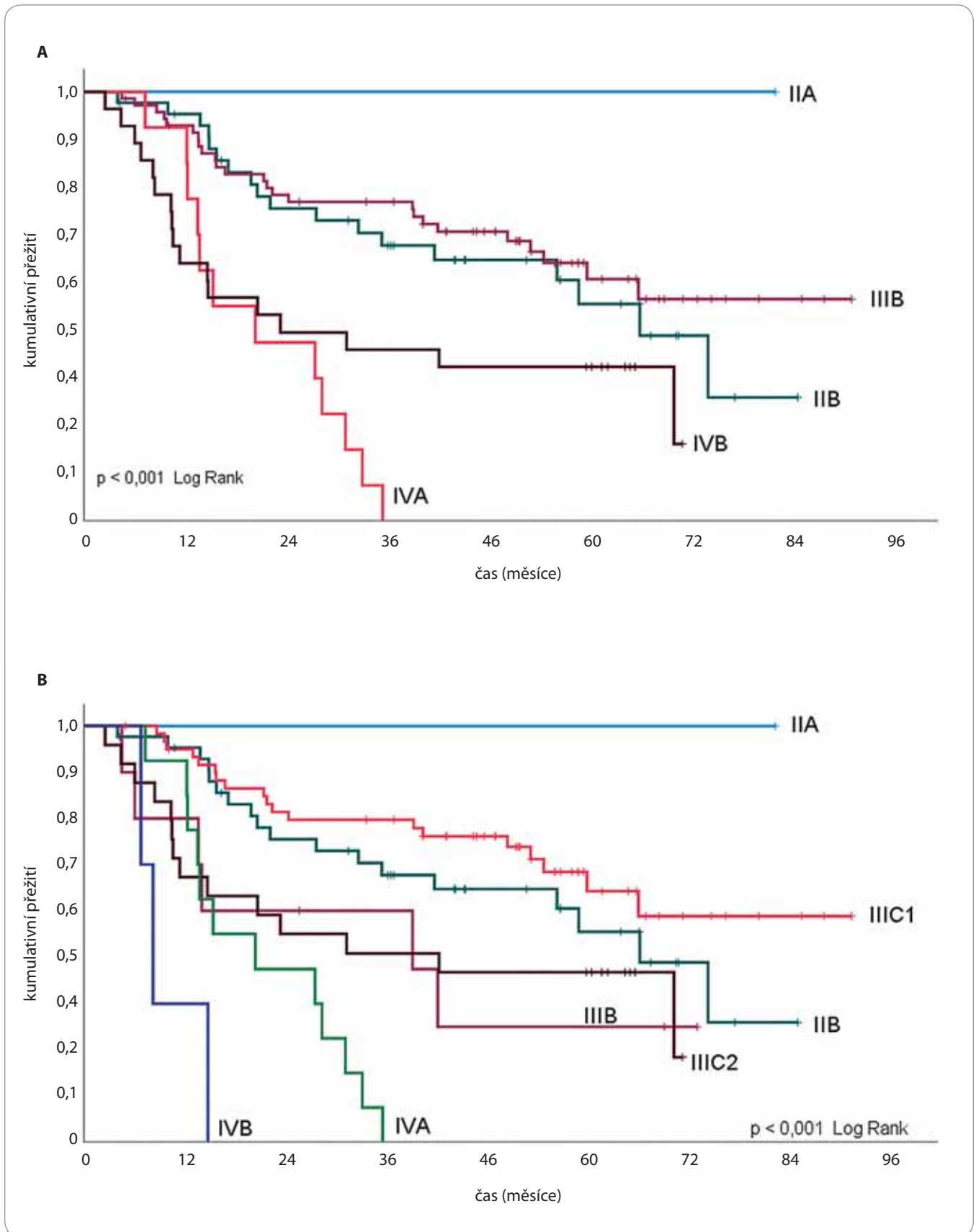
Diskuze

Nádory hrdla děložního patří k častým nádorovým onemocněním a většinou jsou díky pravidelnému screeningu zachyceny v neinvazivním in situ stadiu [1], zhruba polovina z invazivních karcinomů však bývá diagnostikována v pokročilém stadiu i přes širokou dostupnost screeningových vyšetření. Již po mnoho desetiletí je základní léčebnou metodou lokálně pokročilého onemocnění kombinovaná radioterapie (EBRT + BRT), v současné době vč. konkomitantní CHT, jejíž přínos byl jednoznačně prokázán. ÚRO FNB se ve spolupráci s Gynekologicko-porodnickou klinikou FNB a dalšími onkogynekologickými pracovišti dlouhodobě věnuje multimodální kombinované léčbě a sledování pacientek s karcinomem hrdla děložního. Statistické zpracování výsledků léčby a toxicity ve vlastních souborech pacientů považujeme obecně za důležité k vyhodnocení efektu i kvality terapie prováděné na pracovišti [20–22] a produktem této činnosti je i prezentovaný soubor

pacientek léčených v ÚRO FNB v období 4 let, v rozmezí 2014–2017.

Pacientky v našem souboru podstoupily vstupní stagingová vyšetření v různých kombinacích dle aktuálně platných doporučení, dle indikace lékaře i dle dostupnosti – expertní onkogynekologický UZ, PET/CT trupu, CT hrudníku, břicha a malé pánve, MR pánve. Laparoskopickou lymfadenektomií pánevních a paraaortálních uzlin podstoupila v našem souboru menšina pacientek a je zřejmý trend delšího přežití v této podskupině, který zřejmě souvisí s dalšími faktory a nebyl podrobněji analyzován.

Ve sledovaném období byla v ÚRO FNB užívána pro léčbu gynekologických tumorů technika 3D konformní radioterapie (3D-CRT). V současné době je již užívána technika radioterapie s modulovanou intenzitou záření (intensity modulated radiation therapy – IMRT) / radioterapie s objemově modulovanou intenzitou (volumetric modulated arc therapy – VMAT) s využitím radioterapie naváděné obrazem (image gui-



Graf 7. Celkové přežití podle stadia onemocnění. Klasifikace International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). A) FIGO 2009; B) FIGO 2018.

ded radiation therapy – IGRT) za účelem zpřesnění léčby a snížení toxicity léčby díky lepšímu šetření rizikových orgánů (organ at risk – OaR). Dávkové limity (dose constraints) na oblast OaR jsou definovány vč. šetření kostní dřeně – přínos těchto metod při radioterapii na oblast pánve byl opakovaně prokázán [23].

FIGO provádí pravidelné aktualizace stagingových systémů gynekologických nádorů tak, aby jednotlivá stadia odrážela přesněji prognózu onemocnění a indikaci k léčebným modalitám. Po intenzivních diskuzích v rámci mezinárodních onkogynekologických odborných společností byla v roce 2018 schválena nová klasifikace FIGO [14]. V této klasifikaci byla podskupina pacientek s metastatickým postižením limitovaným na oblast PALU zařazena jako samostatné stadium IIIC2, u nějž je indikována radikální kombinovaná (CH)RT. Postižení PALU je obecně spojeno s horší prognózou ve skupině radikálně léčených pacientek, nicméně díky možnosti kurativní léčby lze v této podskupině dosáhnout lepších výsledků než u dalších pacientek ve stadiu IVB. S těmito změnami FIGO klasifikace korespondují naše léčebné výsledky, které jsme analyzovali pro FIGO 2009 i po překlasifikování dle FIGO 2018. Jsou zde zřejmé výrazně lepší výsledky u stadia IIIC1, resp. IIIC2 ve srovnání se stadiem IIIB, resp. IVB (graf 7). Důvody horšího přežití pacientek ve stadiu IIB v našem souboru nejsou jasné a nebyly podrobněji analyzovány.

V našem dříve publikovaném souboru pacientek léčených pro karcinom hrdla děložního s metastatickým postižením limitovaným na oblast PALU [20] byl potvrzen významný benefit kombinované (CH)RT: v podskupině léčené kombinací EBRT + BRT + CHT bylo dosaženo mediánu PFS 37,3 měsíce, mediánu OS 39,2 měsíce a v podskupině léčené EBRT + BRT činil medián PFS 22,7 měsíce a medián OS 30,3 měsíce [20]. Jedná se tedy o dosažení kratších intervalů než u nemetastatických stadií, ale díky možnosti radikální léčby vč. BRT je zde možnost dosáhnout dlouhodobé kompletní remise u podstatného podílu pacientek.

Kombinovaná (CH)RT karcinomu hrdla děložního přináší pacientkám řadu nežádoucích účinků daných principem

prováděné terapie a vlivem jednotlivých léčebných modalit na orgánové systémy. Podpůrná léčba je obecně nedílnou součástí onkologické léčby [24,25] a je nezbytná pro dosažení maximálního léčebného přínosu, k minimalizaci diskomfortu způsobeného léčbou a k zajištění dobré kvality života pacientů v průběhu léčby i během dalšího sledování, což platí obecně pro kurativní i paliativní onkologickou léčbu. Rovnováha protinádorové, podpůrné a paliativní léčby se v průběhu onemocnění mění podle odpovědi na onkologickou léčbu a klinického stavu pacienta [25–27]. Pro dosažení optimálního managementu symptomů je vhodné rozhodování v rámci mezioborového týmu se zapojením odborníků různých specializací dle rizika rozvoje nežádoucích efektů léčby [24–26]; v případě kombinované léčby karcinomu hrdla děložního musí být zapojen klinický a radiační onkolog, onkogynekolog, radiodiagnostik, urolog, gastroenterolog, proktolog, nutriční specialista, klinický farmaceut, klinický psycholog, paliatr a další specializace. Na našem pracovišti je s komplexní podpůrnou léčbou dlouhodobě dobrá zkušenost – akutní nebo pozdní toxicita léčby se v našich souborech [20–22] vyskytuje v míře srovnatelné s literárními údaji a s využitím intenzivní multidisciplinární podpůrné terapie je negativní dopad na kvalitu života pacientek relativně malý a dobře akceptovatelný.

RT s paliativním záměrem přináší obecně benefit pacientům s pokročilým nebo metastatickým nádorovým onemocněním – jedná se o účinnou, efektivní a relativně snadno proveditelnou metodu, která má své pevné místo v rámci komplexní paliativní péče v onkologii [25], a je vhodné ji využívat i v případě pokročilého karcinomu hrdla děložního a dalších gynekologických tumorů [28]. Léčebné výsledky u našeho podsouboru pacientek léčených s paliativním záměrem potvrzují v souladu s literárními údaji významnou roli paliativní radioterapie u této gynekologické malignity.

Závěr

Léčebné výsledky v našem souboru pacientek s lokálně pokročilým karcinodem hrdla děložního léčených kombi-

novanou (CH)RT potvrdily klíčovou roli BRT pro doručení kurativní dávky do cílového objemu. Pacientky, které podstoupily BRT ve 4 frakcích dle léčebných standardů, vykázaly signifikantně lepší přežití oproti pacientkám s nižším počtem frakcí BRT nebo bez aplikace BRT. Byl potvrzen prognostický potenciál vstupního PS a stupně anemie; u pacientek v celkově dobrém stavu nebo bez anemie v době diagnózy bylo zaznamenáno signifikantně delší přežití. Medián PFS a OS dosáhl v celém souboru hodnoty 31,3, resp. 40,1 měsíce. V podskupině pacientek léčených s radikálním záměrem bylo dosaženo mediánu PFS 44,0 měsíce a OS 48,8 měsíce a v podskupině paliativně léčených činil medián PFS 9,4 měsíce a OS 14,8 měsíce. V podskupině radikálně léčených pacientek byly zjištěny u 7 (6,7 %) pacientek GI nebo GU projevy toxicity v intenzitě G3–4, celková akutní toxicita vč. kožních a hematologických projevů G3–4 se vyskytla u 18 (17,1 %) pacientek. Pozdní toxicita G3–4 byla zaznamenána ve 13 (12,4 %) případech v podskupině pacientek po radikální léčbě. Zastoupení akutních i pozdních nežádoucích účinků je akceptovatelné, ale nyní i do budoucna očekáváme další snížení toxicity léčby díky využití moderních možností EBRT i zavedení 3D BRT s plánováním na podkladě MR snímků. Vzhledem k náročnosti kombinované radikální léčby je pro dosažení maximálního léčebného přínosu nezbytná intenzivní multidisciplinární podpůrná léčba.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Stankušová H. Současná radioterapie a chemoterapie ca hrdla děložního. XVI. Jihočeské onkologické dny, abstrakt 009. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/celozivotni-vzdělávání/kongresy/kongresovy-kalendar/xxvi-jihoceske-onkologicke-dny/>.
3. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9284): 781–786. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05965-7.
4. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5802–5812. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4368.

5. Cibula D, Pötter R, Planchamp F et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28(4): 641–655. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.003.
6. Modrá kniha České onkologické společnosti, 27. aktualizace. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
7. Národní radiologické standardy – radiační onkologie. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2/2016. Praha 2016.
8. Naga Ch P, Gurram L, Chopra S et al. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol* 2018; 30(5): 323–329. doi: 10.1097/CCO.0000000000000471.
9. Gupta S. Adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: the ceiling remains unbroken. *J Gynecol Oncol* 2019; 30(4): e97. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e97.
10. Gupta S, Maheshwari A, Parab P et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(16): 1548–1555. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9985.
11. Benson R, Pathy S, Kumar L et al. Locally advanced cervical cancer – neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation and targeted therapy as maintenance: a phase II study. *J Cancer Res Ther* 2019; 15(6): 1359–1364. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_39_18.
12. Kagabu M, Nagasawa T, Sato C et al. Immunotherapy for uterine cervical cancer using checkpoint inhibitors: future directions. *Int J Mol Sci* 2020; 21(7): 2335. doi: 10.3390/ijms21072335.
13. Mouková L, Nenutil R, Fabian P et al. Prognostické faktory karcinomu děložního hrdla. *Klin Onkol* 2013; 26(2): 83–90. doi: 10.14735/amko201383.
14. Sehnal B, Kmoníčková E, Sláma J et al. Současný FIGO staging karcinomu děložního hrdla a léčba jednotlivých stadií. *Klin Onkol* 2019; 32(3): 224–231. doi: 10.14735/amko2019224.
15. Gill BS, Lin JF, Krivak TC et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(5): 1083–1090. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.017.
16. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(4): 766–772. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01072.x.
17. Haldorsen IS, Lura N, Blaakær J et al. What is the role of imaging at primary diagnostic work-up in uterine cervical cancer? *Curr Oncol Rep* 2019; 21(9): 77. doi: 10.1007/s11912-019-0824-0.
18. Viswanathan C, Faria S, Devine C et al. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-PET assessment of cervical cancer. *PET Clin* 2018; 13(2): 165–177. doi: 10.1016/j.cpet.2017.11.004.
19. Cox JD, Stetz J, 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.
20. Pála M, Holečková P, Veselý J et al. Konkomitantní chemoradioterapie v léčbě nádorů ORL oblasti. Výsledky ÚRO 2002–2005. *Klin Onkol* 2007; 20(3): 248–252.
21. Holečková P, Pála M, Mašek M et al. Retrospektivní hodnocení léčebných výsledků u pacientů s nasofaryngeálním karcinomem léčených v ÚRO FNBP Praha od roku 1990 do roku 2005. *Klin Onkol* 2007; 20(1): 35–37.
22. Pechačová Z, Kmoníčková E, Zikán M et al. Léčba karcinomu hrdla děložního s postižením paraaortálních uzlin – retrospektivní hodnocení vlastního souboru. *Klin Onkol* 2020; 33(2): 123–131. doi: 10.14735/amko2020123.
23. Lohynská R, Nýdlová A, Drbohlavová T et al. Hematologická toxicita u IMRT/VMAT v kurativní léčbě análního karcinomu. *Klin Onkol* 2020; 33(4): 288–294. doi: 10.14735/amko2020288.
24. Sochor M, Sláma O, Loučka M. Časná integrace paliativní péče do standardní onkologické péče – benefit, limitace, bariéry a druhy paliativní péče. *Klin Onkol* 2015; 28(3): 171–176. doi: 10.14735/amko2015171.
25. Pechačová Z, Končeková J, Lohynská R et al. Paliativní radioterapie v managementu symptomů pokročilého onkologického onemocnění. *Onkologie* 2020; 14(6): 271–277.
26. Vorlíček J, Skříčková J. Paliativní léčba u onkologických nemocných. *Klin Onkol* 1993; 6(4): 119–122.
27. Klusterský J. Podpůrná léčba onkologicky nemocných. *Klin Onkol* 1994; 7(1): 9–13.
28. Skliarenko J, Barnes EA. Palliative pelvic radiotherapy for gynaecologic cancer. [online]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13566-012-0050-y>.

Late-onset pulmonary and cardiac toxicities in a patient treated with immune checkpoint inhibitor monotherapy

Pozdní nástup plicní a srdeční toxicity u pacienta léčeného checkpoint inhibítorem v monoterapii

Okauchi S.¹, Sasatani Y.¹, Yamada H.², Satoh H.¹

¹ Division of Respiratory Medicine, University of Tsukuba, Mito Medical Center – Mito Kyodo General Hospital, Mito, Ibaraki, Japan

² Division of Respiratory Medicine, University of Tsukuba, Hitachinaka Medical Center, Hitachinaka, Ibaraki, Japan

Summary

Background: Immune checkpoint inhibitors (ICPIs) can cause immune-related adverse events (irAEs) in organs throughout the body. Of the irAEs, ICPI-induced interstitial lung disease (ILD) is the most notable one that can be life-threatening. No less than that, ICPI-induced cardiac irAEs are serious ones and are recently attracting attention. IrAEs usually develop within a few months after the initiation of ICPI treatment, but some of them occur after a long period of time from the start of treatment. **Case:** A 60-year-old male patient with squamous cell carcinoma developed ICPI-induced ILD more than 2 years after the initiation of ICPI therapy. A few months after the ICPI-induced ILD improved, he developed heart failure, which was presumed to be caused by impaired cardiac ejection. Both irAEs improved without administration of corticosteroids. **Conclusion:** Although rare, these irAEs may appear even after a long period of time from the start of administration, and chest physicians should be careful of late-onset irAEs.

Key words

late-onset – pulmonary toxicity – cardiac toxicity – immune-related adverse event – immune checkpoint inhibitor monotherapy – lung cancer

Souhrn

Východiska: Checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitors – IPI) mohou vyvolat nežádoucí účinky (immune-related adverse events – irAE) v orgánech celého těla. Z irAE je nejvýznamnější intersticiální plicní nemoc (interstitial lung disease – ILD) vyvolaná IPI, která může ohrožovat život. Neméně závažné jsou srdeční irAE vyvolané IPI, které v poslední době vzbuzují pozornost. IrAE obvykle vznikají během několika měsíců po zahájení léčby IPI, ale některé z nich se vyskytují po delší době. **Případ:** U 60letého muže s dlaždicobuněčným karcinomem se vyskytla ILD vyvolaná IPI za déle než 2 roky od zahájení terapie. Několik měsíců po zlepšení ILD vyvolané IPI se u tohoto pacienta projevilo srdeční selhání, o kterém se předpokládalo, že je důsledkem narušení ejekce. Ke zlepšení obou typů irAE došlo bez podání kortikosteroidů. **Závěr:** I když jsou tyto irAE vzácné, mohou se projevit i po dlouhé době od zahájení léčby. Pneumologové by si tudíž na irAE s pozdním nástupem měli dát pozor.

Klíčová slova

pozdní nástup – plicní toxicita – srdeční toxicita – nežádoucí účinek na imunitní systém – monoterapie checkpoint inhibitory – karcinom plic

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

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

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

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



Hiroaki Satoh, MD, PhD

Division of Respiratory Medicine,
University of Tsukuba, Mito Medical
Center

Mito Kyodo General Hospital

Miya-machi 3-2-7

Mito-city, Ibaraki, 310-0015

Japan

e-mail: hirosato@md.tsukuba.ac.jp

Submitted/Obdrženo: 5. 9. 2021

Accepted/Přijato: 11. 2. 2022

doi: 10.48095/ccko2022150

Introduction

Immune checkpoint inhibitors (ICPIs) have revolutionized the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [1,2]. In particular, it is an epoch-making that the "ratio of patients leading to cure", which could not be expected with cytotoxic antitumor agents, has increased significantly [1,2]. While the long-term prognosis has become promising, new issues have arisen regarding how long ICPI should be continuously administered and how long attention should be paid to the onset of immune-related adverse events (irAEs) associated with treatment [3,4]. Among irAEs, ICPI-induced interstitial lung disease (ILD) is recognized as a serious life-threatening irAE [5]. Therefore, most of chest physicians evaluate that ICPI administration should not be continued and resumed in the event of ICPI-induced ILD. Many researchers reported that corticosteroid preparations should be administered without hesitation for the treatment of ICPI-induced ILD [3–5]. In a clinical trial of nivolumab, the first clinically available ICPI, the onset of ICPI-induced ILD was 18–596 (median 201) days [6]. The longest was 16 months and 71 weeks [7,8], but the median onset of the irAE was reported to be < 10 weeks [7–10]. In addition to ICPI-induced ILD, ICPI-induced cardiac irAEs are serious ones and have recently been at-

tracted attention [11]. Herein we report a case with ICPI-induced ILD that developed 2.5 years after the initiation of ICPI monotherapy after long-term good disease control. A few months after the ICPI-induced ILD improved, the patient developed heart failure, which was presumed to be caused by impaired cardiac ejection. Our clinical experience might provide some suggestions for the management of patients who have a similar course.

Case

A 60-year-old man who had a 60 pack-year smoking history presented with cough and dyspnea on exertion for several months. He had no history of cardiac diseases and risk factor for these diseases. Physical examination was unremarkable, but a large mass in the right upper lobe of the lung with ipsilateral lymph node swelling were revealed in a chest CT (Fig. 1A). The patient also had low attenuation areas in both upper lobe of the lung (Fig. 1B). On the basis of the histopathological examination of transbronchial biopsy specimens, the patient was diagnosed with squamous cell carcinoma. No driver gene was found, but 90% of the cancer cells were positively stained on immunohistochemical staining for programmed death-ligand 1 (PD-L1) using the PD-L1 IHC 22C3 (PharmDX Dako, Merck & Co, NJ, USA). On the pul-

monary function test, he had a forced expiratory volume in 1 second (FEV1.0) of 1.26 L and forced vital capacity of 3.08 L; therefore, he was diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Due to his impaired respiratory function, the patient received irradiation (2 Gy/day, total 60 Gy). As the general and respiratory condition of the patient were improved, he received pembrolizumab as second-line therapy, considering high PD-L1 results. The therapeutic effect was evaluated to be partial response (PR), and pembrolizumab treatment at 3-week intervals was performed for 41 courses in total. Despite the treatment, regrowth in the right mediastinal lymph nodes was detected on CT taken 124 weeks after the start of the treatment. He received irradiation (2 Gy/day, total 45 Gy) and then pembrolizumab again. Six weeks after the re-administration of pembrolizumab (130 weeks from the initiation of the first pembrolizumab treatment), ground glass opacities (GGOs) appeared in both lungs, including those outside the irradiation field (Fig. 2). Since it was determined to be ICPI-induced ILD, pembrolizumab was discontinued, and the patient was closely followed for 12 weeks and dyspnea of the patient gradually improved. On CT at that time, GGOs disappeared; on the other hand, recurrence of lung cancer was not found. During

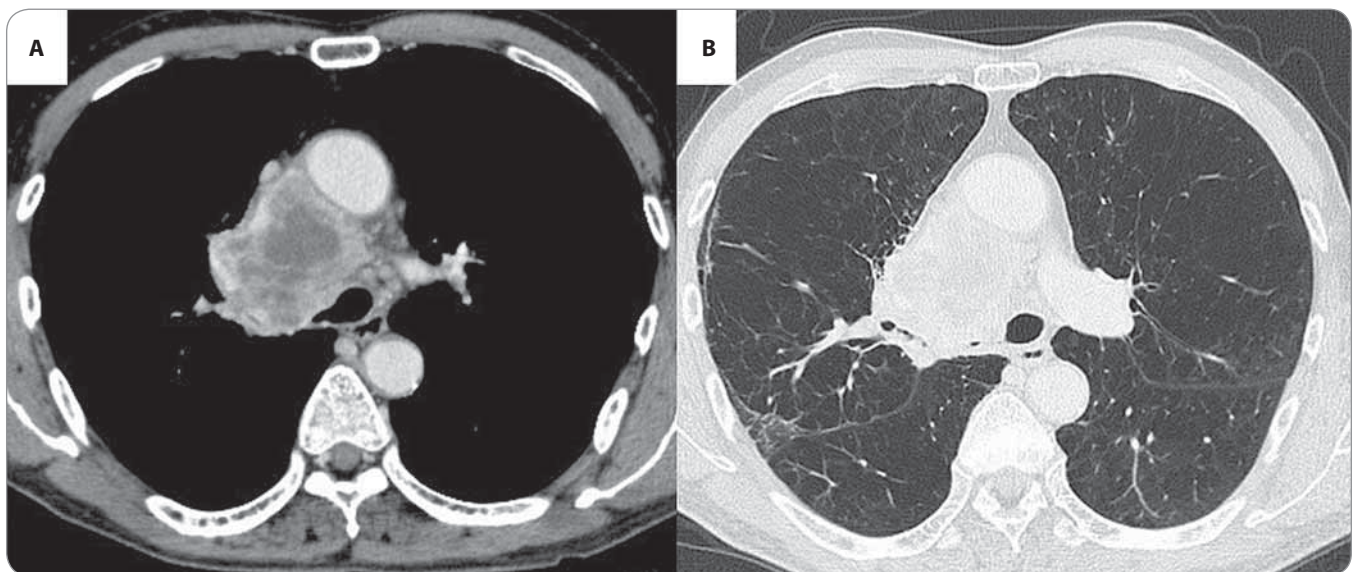


Fig. 1. Chest CT scan taken at admission. A) Large mass in the right upper lobe of the lung with ipsilateral lymph node swelling. B) Low attenuation areas in both upper lobes of the lung.

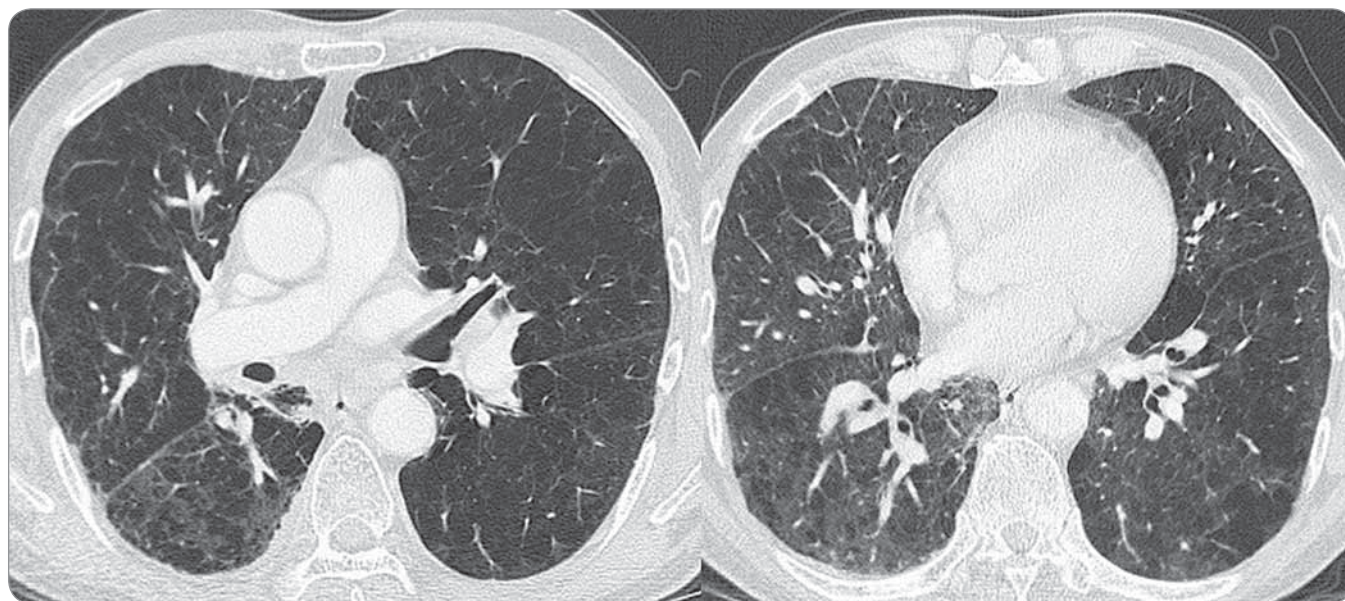


Fig. 2. Chest CT scan taken at 6 weeks after the re-administration of pembrolizumab (130 weeks from the initiation of the first pembrolizumab treatment) showed ground glass opacities in both lungs, including those outside the irradiation field.

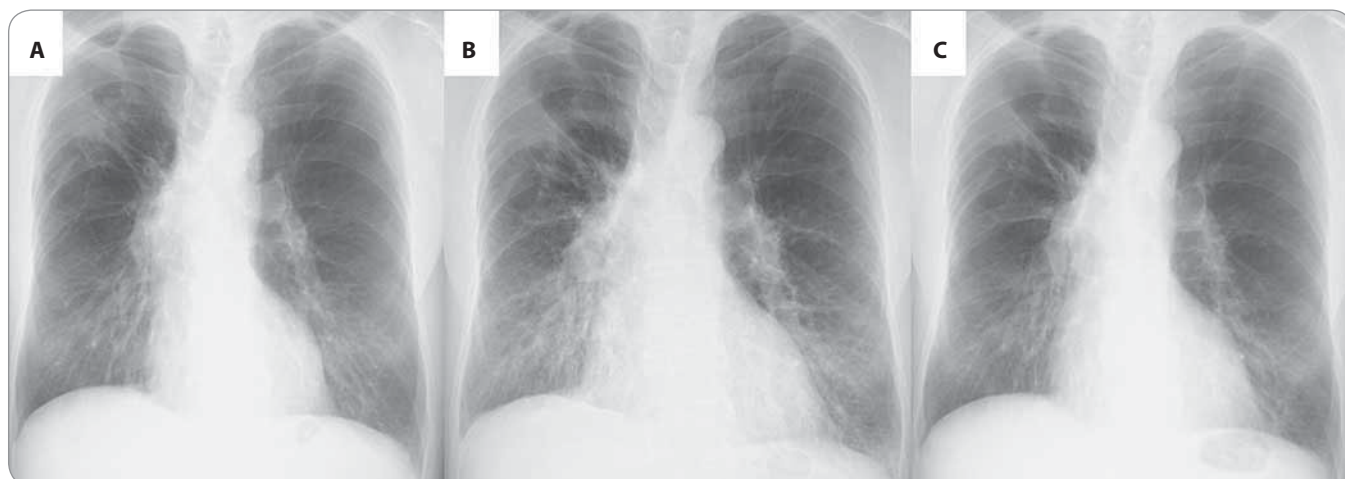


Fig. 3. Plain X-ray film taken A) at re-administration of pembrolizumab; B) at one month later; C) after the treatment diuretics and beta-blocker. There was observed an increase in cardiac size and congestion, with later improvement of these findings.

diagnostic workup of cardiac irAE, there were any changes in ECG or troponin level. However, one month later, the patient again complained of dyspnea and malaise. A plain X-ray film showed enlargement of the cardiac shadow (Fig. 3). Plasma brain natriuretic peptide (BNP) increased to 683.7 pg/mL, and cardiac echo showed a left ventricular ejection fraction of 17%. Administration of diuretics and beta blocker confirmed relief of symptoms, improvement of cardiomegaly. Three months later, BNP and echocardiographic ejection fraction (EF) improved to 369.9 ng/mL and BNP to 24% respectively. Corticosteroids were

not given because the patient did not wish. On CT taken 20 weeks after the discontinuation of ICPI, improvement of cardiac size and congestion were observed. Twenty-eight weeks have passed since the occurrence of pulmonary irAE (164 weeks have passed since the start of lung cancer treatment), no recurrence has been observed, and the patient is fine.

Discussion

IrAE usually develops within a few months after the initiation of ICPI treatment [7,12–15]. As with irAE in other organs, there are many reports that the

onset time of ICPI-induced ILD is within 10 weeks from the start of ICPI treatment [7–9]. At present, there is no clear definition for late onset irAE. It is not clear when the onset irAE should be late onset irAE. Therefore, there is a report that early onset and late onset were evaluated separately at 6 weeks after the start of ICPI treatment [8]. The “latest” onset of ICPI-induced ILD had been reported to be 70 weeks after the initiation of ICPI treatment, as far as we could research [8]. The ICPI-induced ILD in our patient, therefore, was the latest one. Regarding pulmonary irAE, in addition, ICPI-induced ILD after completing ICPI

treatment have also been reported [16–18]. One case report showed the latest onset of this pulmonary irAE developed 10 months after the end of ICPI administration [17], but many previous studies indicated that the period from the end of ICPI administration to the onset of the irAE was within 10 weeks [16,18]. In our patient, irradiation for mediastinal lymph node recurrence and then ICPI was resumed. ICPI-induced ILD developed 1 week after the resumption of ICPI. Considering this background, it was speculated that chest re-irradiation also contributed to the onset of irAE. In other words, ICPI-induced ILD might be triggered by the effect of chest irradiation on the recurrence site. Regarding the differentiation of radiation pneumonia, we evaluated it as ICPI-Induced ILD because GGO spread widely outside the irradiation field. Post-irradiation ICPI-Induced ILD has been often a problem in locally advanced NSCLC patients treated with chemoradiotherapy and concomitant ICPI [10,19]. The onset of pulmonary irAE with this treatment was reported to be within 8 weeks after ICPI administration [10,19]. Regarding the time of onset, it coincided with the time of onset of irAE with this treatment. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) is a useful tool for differentiating diffuse pulmonary diseases. However, whether it was radiation pneumonia or ICPI-induced ILD, BALF was lymphocyte-dominant and might not be useful in differentiating these pathologies. Considering the risk of exacerbation of interstitial pneumonia triggered by the implementation of bronchoscopy [20], and patient's refusal of performing bronchoscopy, our patient was followed-up with examination of physical condition and imaging.

The most typical cardiac irAE is myocarditis, which is histopathologically characterized by infiltration of CD8-positive T cells and macrophages into the myocardial tissue. Inflammation often spreads to the cardiac conduction system and is complicated by conduction disorders and lethal arrhythmias. Other cardiac irAEs have been reported as congestive heart failure, asymptomatic heart dysfunction, cardiomyopathy, pericardial disease, arrhythmia, and

angina [21]. The incidence of cardiac irAE was reported to be 0.27–1.14%, which was considered to be a relatively rare irAE [21]. However, the fatality rate of cardiac irAE is reported to be extremely high at 50% [22]. The period from the administration of ICPIs to the onset of myocarditis has been generally within 3 months, but there were reports that the onset occurred more than 1 year after the initial administration of ICPIs [23,24]. In our patient, congestive heart failure was diagnosed by elevated BNP, cardiac enlargement with bilateral pleural effusion, and decreased EF. This congestive heart failure occurred 3 months after the improvement of ICPI-induced ILD. During this period, there were no other newly occurred comorbidity or initiated drugs. There were no findings suggestive of myocardial infarction or angina on electrocardiogram or echocardiography. In past history and during the clinical course of lung cancer treatment, the patient had no infection that caused myocardial damage. Irradiation was applied to the primary lesion in the upper right lobe and the right mediastinum, but the heart was not included in the irradiation field. From the above, it was evaluated that ischemic heart disease, infectious myocarditis, and radiation-induced myocardial damage can be excluded from the differentiation. Therefore, the cause of heart failure was determined to be ICPI-induced myocardial contraction dysfunction. It was quite possible that ICPI-induced ILD affected this cardiac irAE. However, given the timing of onset and improvement of these two conditions, we speculated that it was unlikely that this cardiac irAE was caused by ICPI-induced ILD. Diuretics and beta-blockers were given because the symptoms of cardiac irAE were relatively mild and the patient refused myocardial biopsy or corticosteroid therapy. As a result, treatment with these drugs improved symptoms and laboratory data, so administration of corticosteroids was not performed. As observed in our patient, some patients might not need to receive corticosteroids for the treatment of pulmonary and cardiac irAEs [25,26]. The indications for corticosteroids for irAE and their doses may

be controversial. It goes without saying that corticosteroid administration should not be hesitated in cases of serious condition or rapid progression.

Conclusion

Even during the course of long-term administration of ICPI, ICPI-induced ILD and cardiac irAEs can occur. Although it is considered that administration of corticosteroid should not be hesitated if pulmonary and cardiac irAE are diagnosed, there might be pulmonary and cardiac irAEs that do not necessarily require administration of corticosteroids. Although clinical trials are very important, it is necessary to accumulate clinical knowledge that cannot be obtained in clinical trials.

Author contributions

SO, YS, and HS collected the data. SO, YS, HY and HS analyzed the data and prepared the manuscript. All authors approved the final version of the article.

Ethics

This study conformed to the Ethical Guidelines for Clinical Studies issued by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Written informed consent for a non-interventional retrospective study was obtained from each patient. The analysis of the medical records of patients with lung cancer was approved by the ethics committee of Mito Medical Center—University of Tsukuba Hospital.

References

1. Remon J, Passiglia F, Ahn MJ et al. Immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: review of the existing evidence by an IASLC expert panel and recommendations. *J Thorac Oncol* 2020; 15(6): 914–947. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.006.
2. Qiu Z, Chen Z, Zhang C et al. Achievements and futures of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Exp Hematol Oncol* 2019; 8: 19. doi: 10.1186/s40164-019-0143-z.
3. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2016; 2(10): 1346–1353. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1051.
4. Jacob JB, Jacob MK, Parajuli P. Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology. *Adv Pharmacol* 2021; 91: 111–139. doi: 10.1016/bs.apha.2021.01.002.
5. Li Y, Zhang Y, Jia X et al. Effect of immune-related adverse events and pneumonitis on prognosis in advanced non-small cell lung cancer: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2021; 22(6): e889–e900. doi: 10.1016/j.clcc.2021.05.004.
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627–1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
7. Mendiola VL, Kesireddy M, Jana B. Nivolumab-induced, late-onset, steroid-sensitive, high-grade pneumonitis and durable tumor suppression in metastatic renal cell carcinoma: a case report. *Case Rep Oncol Med* 2019; 2019: 6759472. doi: 10.1155/2019/6759472.

8. Huang A, Xu Y, Zang X et al. Radiographic features and prognosis of early- and late-onset non-small cell lung cancer immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 634. doi: 10.1186/s12885-021-08353-y.
9. Cadranel J, Canellas A, Matton L et al. Pulmonary complications of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 2019; 28(153): 190058. doi: 10.1183/16000617.0058-2019.
10. Miura Y, Mouri A, Kaira K et al. Chemoradiotherapy followed by durvalumab in patients with unresectable advanced non-small cell lung cancer: management of adverse events. *Thorac Cancer* 2020; 11(5): 1280–1287. doi: 10.1111/1759-7714.13394.
11. Tajiri K, Ieda M. Cardiac complications in immune checkpoint inhibition therapy. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 3. doi: 10.3389/fcvm.2019.00003.
12. Ghisoni E, Wicky A, Bouchaab H et al. Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: an overlooked aspect in immunotherapy. *Eur J Cancer* 2021; 149: 153–164. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.010.
13. Khan S, von Itzstein MS, Lu R et al. Late-onset immunotherapy toxicity and delayed autoantibody changes: checkpoint inhibitor-induced Raynaud's-like phenomenon. *Oncologist* 2020; 25(5): e753–e757. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0666.
14. Mooradian MJ, Nasrallah M, Gainor JF et al. Musculoskeletal rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: a single center experience. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48(6): 1127–1132. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.012.
15. Mandalà M, Merelli B, Indriolo A et al. Late-occurring toxicity induced by an immune checkpoint blockade in adjuvant treatment of a stage III melanoma patient. *Eur J Cancer* 2018; 95: 130–132. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.019.
16. Safa H, Bhosale P, Weissferdt A et al. Difficulties in differentiating between checkpoint inhibitor pneumonitis and lung metastasis in a patient with melanoma. *Immunotherapy* 2020; 12(5): 293–298. doi: 10.2217/imt-2019-0122.
17. Kimura H, Sone T, Araya T et al. Late-onset programmed cell death protein-1 inhibitor-induced pneumonitis after cessation of nivolumab or pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer: a case series. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(3): 1576–1581. doi: 10.21037/tlcr-20-582.
18. Diamantopoulos PT, Gaggadi M, Kassi E et al. Late-onset nivolumab-mediated pneumonitis in a patient with melanoma and multiple immune-related adverse events. *Melanoma Res* 2017; 27(4): 391–395. doi: 10.1097/CMR.0000000000000355.
19. Shaverdian N, Thor M, Shepherd AF et al. Radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with chemoradiation plus durvalumab. *Cancer Med* 2020; 9(13): 4622–4631. doi: 10.1002/cam4.3113.
20. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T et al. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med* 1994; 174(4): 379–386. doi: 10.1620/tjem.174.379.
21. Hu JR, Florido R, Lipson EJ et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019; 115(5): 854–868. doi: 10.1093/cvr/cvz026.
22. Salem JE, Manouchehri A, Moey M et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1579–1589. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
23. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391(10124): 933. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
24. Escudier M, Cautela J, Malissen N et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017; 136(21): 2085–2087. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571.
25. Heinzlering L, Ott PA, Hodi FS et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 50. doi: 10.1186/s40425-016-0152-y.
26. Matzen E, Bartels LE, Løgstrup B et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis in cancer patients: a case report and review of reported cases. *Cardiooncology* 2021; 7(1): 27. doi: 10.1186/s40959-021-00114-x.



Brněnské onkologické dny
Konference pro nelékařské
zdravotnické pracovníky

www.onkologickedny.cz

Brněnské onkologické dny Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky 12.–14. října 2022

SAVE
THE DATE

Staňte se aktivním účastníkem
a přednášejte na největší
celostátní onkologické konferenci.



An impending rupture of the subclavian artery after chemoradiotherapy

Ruptura podklíčkové tepny hrozící po chemoradioterapii

Hattori S.¹, Kodama Y.¹, Satoh H.²

¹ Division of General Medicine, University of Tsukuba, Mito Medical Center, Ibaraki, Japan

² Division of Respiratory Medicine, University of Tsukuba, Mito Medical Center, Ibaraki, Japan

A 57-year-old man with a 20 pack-year smoking history was referred to our hospital complaining of left upper chest pain. The patient had no vascular malformations and no congenital anomalies leading to vascular disorders. He had no comorbid collagen disease that causes vasculitis. He had received left lower lobectomy 3 years ago due to adenocarcinoma of the lung. Two years ago, he received chemoradiotherapy for a recurrence of the left upper mediastinal lymph node. After that, he was receiving maintenance therapy with pemetrexed. At this time, physical examination was unremarkable. The *Treponema pallidum* hemagglutination test was negative. Contrast-enhanced CT showed an aneurysm of the left subclavian artery and

bleeding into the tumor (Fig. 1). He was taken to another emergency hospital and underwent surgical treatment. This treatment prevented rupture of the subclavian artery, but the patient had cerebral infarction and died 3 weeks after the onset of this complication. Autopsy was not permitted.

Aneurysm of the subclavian artery occurs rarely [1–4], and the rupture of the subclavian artery aneurysm is extremely rare [3,4]. Aneurysms are known to develop as a disease of the arteries themselves, but can occur as a result of lung cancer invading the arteries. It can also occur with effective chemotherapy or radiation therapy for lung cancer that has invaded the arteries, although the precise mechanism of the development of the aneurysm is not clear. Our patient complained of pain in the left anterior chest, which is presumed to have been associated with impending rupture. The pain was not necessarily severe, and knock pain was not observed. Very rarely, chest pain that appears in patients with vascular invasion treated with chemoradiotherapy may suggest the possibility of an impending rupture of the blood vessel in the differential diagnosis. The urgency should be evaluated together with the CT image.

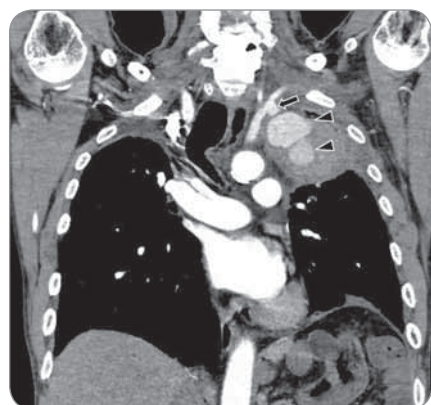


Fig.1. Contrast-enhanced CT showed an aneurysm of the left subclavian artery (arrow) and bleeding into the tumor (arrow head).

References

1. Hong CW, Liao WI, Tsai SH et al. Middle-aged man with neck swelling. *Ann Emerg Med* 2020; 76(1): e3–e4. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.01.011.

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

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

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

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



Hiroaki Satoh, MD, PhD

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

Submitted/Obdrženo: 12. 9. 2021

Accepted/Přijato: 21. 12. 2021

doi: 10.48095/ccko2022156

2. Broder J, Steele B, Kheang S. Elderly woman with pain and numbness in left hand. *Ann Emerg Med* 2016; 67(4): e13–e14. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.10.005.

3. Siegel AU, Castro A, Sechrist J. Subclavian artery aneurysmal rupture and left internal mammary artery extravasation secondary to advanced Marfan syndrome. *Am J Emerg Med* 2021; 45: 684.e1–684.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.045.

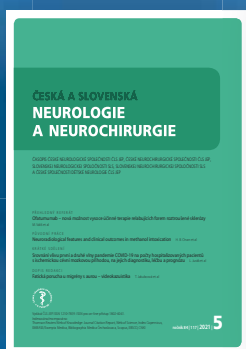
4. Miyamoto K, Nakamura M, Suzuki K et al. Diagnosis of neurofibromatosis type 1 after rupture of aneurysm and consequent fatal hemothorax. *Am J Emerg Med* 2020; 38(7): 1543.e3–1543.e5. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.004.

Care Comm s.r.o.

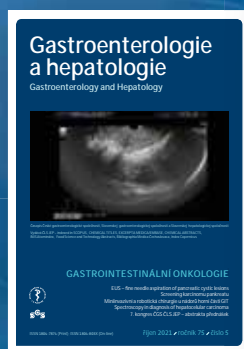
nabízí předplatné následujících odborných titulů:



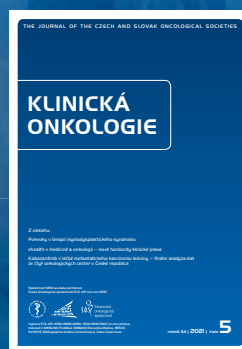
Florence
425 Kč/rok
(6 čísel)



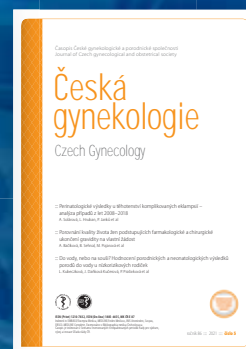
**Cesk Slov
Neurol N**
875 Kč/rok
(6 čísel)



**Gastroent
Hepatol**
600 Kč/rok
(6 čísel)



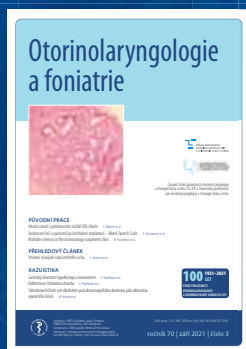
Klin Onkol
540 Kč/rok
(6 čísel)



**Ceska
Gynekol**
550 Kč/rok
(6 čísel)



**Transfuzní
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...

Aktuality z odborného tisku

Effect of induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin, and capecitabine vs cisplatin and fluorouracil on failure-free survival for patients with stage IVA to IVB nasopharyngeal carcinoma: a multicenter phase 3 randomized clinical trial

Li WZ, Lv X, Hu D et al.

JAMA Oncol 2022 [in press]. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0122.



Indukční chemoterapie přidaná k souběžné chemoradioterapii významně zlepšuje přežití pacientů s lokoregionálně pokročilým karcinomem nosohltanu, ale optimální indukční režim zatím zůstává nejasný. Tato randomizovaná, otevřená klinická studie fáze 3 zahrnovala 238 pacientů s dosud neléčeným nekeratinizujícím nazofaryngeálním karcinomem stadia IVA–IVB. Pacienti byli náhodně rozděleni (1 : 1) k indukční chemoterapii se dvěma 21denními cykly TPC (intravenózní paklitaxel 150 mg/m², 1. den, intravenózní cisplatin 60 mg/m², 1. den a perorální kapecitabin 1 000 mg/m² perorálně 2× denně, 1.–14. den) nebo PF (intravenózní cisplatin 100 mg/m², 1. den, a fluorouracil 800 mg/m² denně, 1.–5. den), s následnou chemoradioterapií. Celkem bylo zařazeno 238 pacientů, z nichž bylo 187 mužů (78,6 %), a tito pacienti byli náhodně rozděleni do skupin léčených TPC (n = 118) nebo PF (n = 120). Medián doby sledování byl 48,4 měsíce. Přežití bez známek nemoci po 3 letech bylo 83,5 % (95% CI 77,0–90,6 %) ve skupině TPC a 68,9 % (95% CI 61,1–77,8 %) ve skupině PF (stratifikovaný poměr rizik (HR) pro recidivu nebo smrt 0,47; 95% CI 0,28–0,79; p = 0,004). Indukce režimem TPC vedla k významnému snížení rizika vzdálených metastáz (stratifikovaný HR 0,49; 95% CI 0,24–0,98; p = 0,04) a lokoregionální recidivy (stratifikovaný HR 0,40; 95% CI 0,18–0,93; p = 0,03) ve srovnání s režimem PF. Nebyl však zaznamenán žádný vliv na celkové přežití (stratifikovaný HR 0,45; 95% CI 0,17–1,18; p = 0,10). Dle této randomizované klinické studie došlo indukční chemoterapií se dvěma cykly TPC u pacientů s karcinomem nosohltanu ve stadiu IVA až IVB ke zlepšení přežití ve srovnání s dvěma cykly PF, a to bez zvýšení profilu toxicity.

Adjuvant capecitabine for early breast cancer: 15-year overall survival results from a randomized trial

Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R et al.

J Clin Oncol 2022; 40(10): 1051–1058. doi: 10.1200/JCO.21.02054.



O vlivu adjuvantního podání kapecitabinu na dlouhodobé přežití pacientek s časným karcinomem prsu zatím není mnoho údajů. Randomizovaná, otevřená, multicentrická studie Finland Capecitabine Trial (FinXX) hodnotila integraci kapecitabinu do režimu adjuvantní chemoterapie obsahující taxan a antracyklin při léčbě časného karcinomu prsu. Zařazeno bylo 1 500 pacientek s časným karcinomem prsu s pozitivními lymfatickými uzlinami, či vysoce rizikovým tumorem prsu při negativním nálezu na axilárních lymfatických uzlinách. Pacientky byly náhodně rozděleny buď do ramene TX-CEX, sestávajícího ze tří cyklů docetaxelu (T) plus kapecitabinu (X), po nichž následovaly tři cykly cyklofosfamidu, epirubicinu a kapecitabinu (CEX, 753 pacientů), nebo do T-CEF, tří cyklů docetaxelu následovaných třemi cykly cyklofosfamidu, epirubicinu a fluorouracilu (CEF, 747 pacientů). Medián délky sledování pacientek byl 15,3 let ve skupině TX-CEX a 15,4 let ve skupině T-CEF. Pacientky přiřazené k TX-CEX měli delší přežití než pacientky zařazené do skupiny T-CEF (poměr rizika 0,81; 95% CI 0,66–0,99; p = 0,037). Míra 15letého přežití byla 77,6 % ve skupině TX-CEX a 73,3 % ve skupině T-CEF. V exploratorních podskupinových analýzách pacientky s ER negativním a triple negativním tumorem léčené TX-CEX přežily déle než pacientky léčené T-CEF. Přidání kapecitabinu k chemoterapeutickému režimu obsahujícímu docetaxel, epirubicin a cyklofosamid prodloužilo přežití pacientek s časným karcinomem prsu.

Cellular telephone use and the risk of brain tumors: update of the UK million women study

Schüz J, Pirie K, Reeves GK et al.

J Natl Cancer Inst 2022: djac042 [in press]. doi: 10.1093/jnci/djac042.



Pokračující debata o tom, zda používání mobilních telefonů zvyšuje riziko vzniku mozkového nádoru, byla nedávno podpořena uvedením 5. generace bezdrátových technologií. Tímto tématem se zabývala i rozsáhlá studie, do níž bylo v letech 1996–2001 zařazeno 1,3 milionu žen narozených v letech 1935–1950. Otázky týkající se používání mobilních telefonů byly poprvé položeny v mediánu roku 2001 a znovu v mediánu roku 2011. Všichni účastníci studie byli sledováni prostřednictvím záznamů napojení

na databázi National Health Services, ve které jsou zaznamenána úmrtí a registrovány malignity (vč. nezhoubných mozkových nádorů). Během 14letého sledování 776 156 žen, které vyplnily dotazník z roku 2001, bylo registrováno celkem 3 268 mozkových nádorů. Upravená relativní rizika pro použití mobilního telefonu vždy vs. nikdy, byla 0,97 (95% CI 0,90–1,04) pro všechny mozkové nádory, 0,89 (95% CI 0,80–0,99) pro gliom a statisticky se významně nelišila od 1,0 pro meningiom, nádory hypofýzy a neurinom akustiku. Ve srovnání s uživateli, kteří nikdy neužívali mobilní telefon, nebyly zjištěny žádné statisticky významné souvislosti, celkově nebo podle podtypu nádoru, pro každodenní používání mobilních telefonů nebo pro používání mobilních telefonů po dobu alespoň 10 let. Vezmeme-li užívání v roce 2011 jako výchozí, nebyly zjištěny žádné statisticky významné souvislosti s užíváním telefonu po dobu alespoň 20 minut týdně nebo po dobu alespoň 10 let. U gliomů vyskytujících se v temporálních a parietálních lalocích, v částech mozku, které jsou nejpravděpodobněji vystaveny radiofrekvenčním elektromagnetickým polím z mobilních telefonů, bylo relativní riziko mírně pod 1,0. Tato zjištění podporují hromadící se důkazy, že používání mobilního telefonu za obvyklých podmínek nezvyšuje výskyt mozkových nádorů.



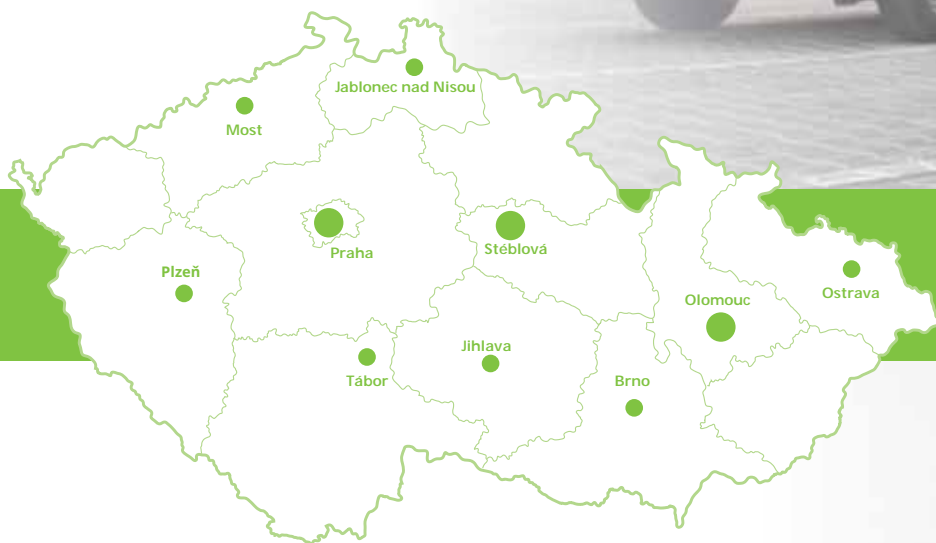
AVENIER



vakciny.avenier.cz



800 11 22 33



Jaké jsou výhody distribuce od Avenieru?

- největší distributor vakcín do ordinací všech lékařů v ČR
- distribuce centrových léčiv do specializovaných center a nemocnic po celé ČR
- kompletní nabídka všech vakcín na jednom místě
- dodání vakcín speciálně upravenými vozy, které splňují nejpřísnější normy pro rozvoz termolabilních látek
- nepřetržitý online monitoring teplot léčivých přípravků
- objednání online přes web vakciny.avenier.cz nebo na bezplatné zákaznické lince
- dodávky vakcín od 1 balení ZDARMA
- podpora při vykazování povinného očkování
- individuální přístup díky vyškoleným specialistům distribuce



DISTRIBUCE VAKCÍN DO ORDINACÍ

CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY



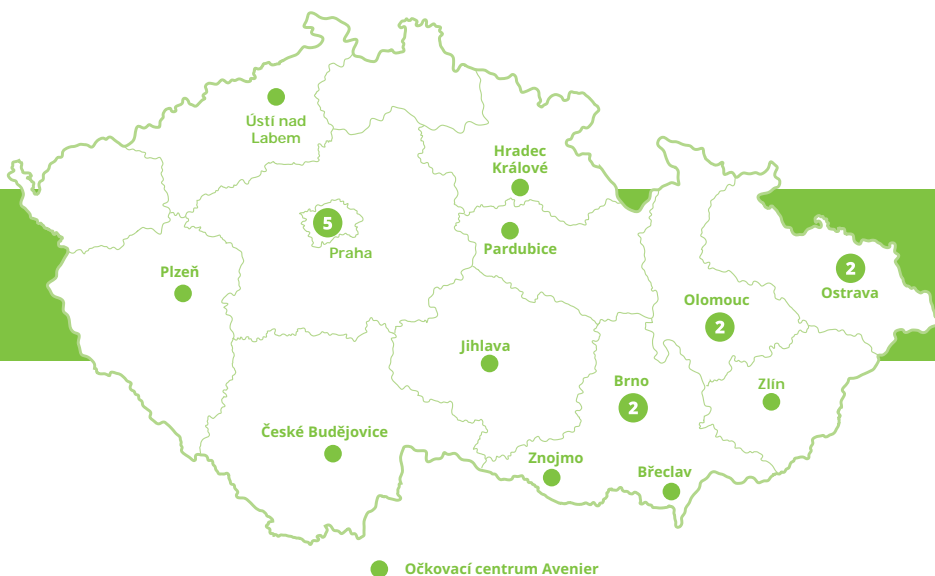
www.ockovacentrum.cz



Najdete nás po celé ČR



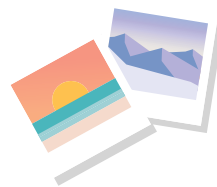
545 123 321



AVENIER

Výhody naší služby

- online/telefonické objednání na přesný termín návštěvy očkovacího centra
- možnost platby kartou, poukázkami i benefičními kartami
- e-mailové upozornění na končící účinnost očkování
- bezplatné vystavení očkovacího průkazu
- sestavení očkovacího plánu před cestou
- komunikace přes zákaznickou linku
- elektronický očkovací průkaz



CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY AVENIER

BRNO, OC LETMO, NÁDRAŽNÍ 2A • BRNO, OC CAMPUS, NETROUFALKY 5/797 • BŘECLAV, POLIKLINIKA BŘECLAV, BRATŘÍ MRŠTÍKŮ 38 • ČESKÉ BUDĚJOVICE, OC IGY, PRAŽSKÁ 1247/24 • HRADEC KRÁLOVÉ, ŽELEZNIČNÍ POLIKLINIKA, VEVEŘKOVA 1631/5 • JIHLAVA, POLIKLINIKA DORADUS, MRŠTÍKOVA 1133/30 • OLOMOUČ, POLIKLINIKA OLOMOUČ, TRÍDA SVOBODY 32 • OLOMOUČ, WOLKEROVA 1210/27 • OSTRAVA, HORNICKÁ POLIKLINIKA, SOKOLSKÁ TRÍDA 81 • OSTRAVA, POLIKLINIKA HRABŮVKA, DR. MARTÍNKA 7 • PARDUBICE, POLIKLINIKA HELP, KARLA ŠÍPKA 282 • PLZEŇ, LÉKAŘSKÝ DŮM RONDEL, LOCHOTÍNSKÁ 18 • PRAHA 1, POLIKLINIKA REVOLUČNÍ, REVOLUČNÍ 765/19 • PRAHA 2, 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, STUDNÍČKOVA 7 • PRAHA 4, POLIKLINIKA BUDĚJOVICKÁ, ANTALA STAŠKA 80 • PRAHA 5, ŽENSKÉ DOMOVY, OSTROVSKÉHO 253/3 • PRAHA 6, VELESLAVÍNSKÁ 150/44 • ÚSTÍ NAD LABEM, POLIKLINIKA DOCTUS, MASARYKOVA 94 • ZLÍN, ZLÍNSKÁ POLIKLINIKA, TRÍDA T. BATI 3705 • ZNOJMO, KHS ZNOJMO, MUDR. JANA JÁNSKÉHO 15

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, 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. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. 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
prof. 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
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

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

Čestní členové redakční rady

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

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 2022

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.

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

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

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

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2022 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.

Toto číslo vychází 15. 4. 2022

ZENTIVA

VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII
A HEMATOONKOLOGII

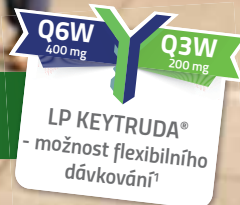


16008/11/2021

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

VÍCE ZÍTKŮ pro Vaše pacienty

LP KEYTRUDA® prodlužuje celkové přežití.¹



Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu-histidinu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu u stadia III u dospělých s postižením lymfatických uzlin, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumor proportion score - TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 7. v monoterapii indikovan k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (autologous stem cell transplant - ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 8. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score, CPS) ≥ 10 ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) indikovan v první linii k léčbě metastazujícího nebo nesekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 11. v monoterapii k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$, a kteří podstupují nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii k léčbě pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v kombinaci s lenvatinibem indikovan k léčbě pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s renálním karcinomem se zvýšeným rizikem recurence po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekcí metastatických lézí; 15. v monoterapii v první linii k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) nebo s deficitem systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) u dospělých; 17. v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a fluoropyrimidinu indikovan v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nesekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo HER-2 negativním adenokarcinomem gastroezofageální junctce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 16. v kombinaci s chemoterapií je indikovan k léčbě lokálně rekurentního nesekovatelného nebo metastazujícího triple-negativního karcinomu prsu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 18. v kombinaci s lenvatinibem indikovan k léčbě pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na chirurgický zákrok nebo ozařování. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů, dávka se podává intravenózní infúzí po dobu 30 minut. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u dětí dospívajících ve věku od 3 let vyše s cHL je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny, dávka se podává intravenózní infúzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresie nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to po indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresie nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresie nepotvrdí. K adjuvantní léčbě melanomu a renálního karcinomu se KEYTRUDA má podávat do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až jednoho roku. Dávkování přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SmPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s NSCLC se doporučuje testování nádorové exprese PD-L1 pomocí validovaného testu. U pacientů s neskvamózním NSCLC, jejichž nádory vykazují vysokou expresi PD-L1, je nutno zvážit riziko nežádoucích účinků při kombinované léčbě v porovnání s monoterapií pembrolizumabem. Pacienti s v minulosti neléčeným uroteliálním karcinomem nebo HNSCC musí být k léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií má být používán s opatrností u pacientů ve věku ≥ 75 let po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu/rizika. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly nežádoucí účinky související s imunitou, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substituací. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplataci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, hypertyreóza, snížení chuti k jídlu, hyponatremie, hypokalemie, insomnie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgezie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, muskuloskeletální bolest, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, reakce spojená s infúzí, hypofyzitida, tyreoiditida, tyreoidní insuficience, hypokalemie, hypokalciemie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, tendosynovitida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, edém, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu, pro podrobnější informace o výskytu při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií či axitinibem viz SmPC přípravku. Pokud se používá v kombinaci s lenvatinibem, mají se jedno nebo obě léčiva vysadit dle potřeby. Lenvatinib má být dočasně vysazen, jeho dávka snížena nebo trvale vysazen v souladu s pokyny uvedenými v SmPC lenvatinibu pro kombinaci s pembrolizumabem. Pro přípravek KEYTRUDA se žádné snížení dávky nedoporučuje. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky Keytruda 25mg/ml. **Uchovávání:** Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. Tento 96hodinový limit může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (25 °C nebo nižší). Při uchovávání v chladničce nechat injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky před použitím ohřát na pokojovou teplotu. **Balení:** Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dpo_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 24. 1.2022. RCN 000020938-CZ; 000021202-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10 – viz www.sukl.cz). Dříve než přípravek předepíšete, seznáme se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC LP KEYTRUDA®, www.sukl.cz.