

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

## Z obsahu:

Oslepení

Metabolická plasticita nádorových buněk

Neurobiológia nádorových chorôb – význam inervácie nádorového tkaniva

Přímé a nepřímé dopady pandemie COVID-19 na pacienty s nádory plic a pleury

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



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

ročník 35 | 2022 | číslo

3

# PHESGO<sup>®</sup> je první subkutánní léčba dvěma protilátkami v jedné dávce u HER2 pozitivního karcinomu prsu<sup>1,2</sup>



- ▶ Snadná aplikace během ~ 5 minut\*<sup>1,2</sup>
- ▶ Výrazně zkrácená doba podání a následného sledování pacienta<sup>1-3</sup>
- ▶ Rychlé a pohodlné podání pro pacienty<sup>1,4</sup>

**ÚHRADA  
OD 1. 3. 2022<sup>5</sup>**

**PHESGO<sup>®</sup>** **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 recurence; k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recurence. **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, nedávný infarkt myokardu, těžká srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající >360 mg/m<sup>2</sup> 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 antracyklinem 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 progresse 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 recurence 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](http://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 náležitě 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](http://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](http://www.roche.cz)

IMZ-000002227



# Oslepení

Spějeme k velkému onkopřůšvihu, aniž by to zatím komukoli vadilo. Pílíme k nevidomé onkologii bez statistických přehledů, tedy asi už jenom personalizované; k onkologii bez vlastních českomoravskoslezských souhrnných dat a analýz, odevzdání tak trvale jen zahraničním citacím a firemním reklamám v našich skvělých prezentacích výsledků jiných, odjinud. Slepeme.

Ve věku povšechné elektronizace, implementace e-health, evidence-based medicine, real-world evidence, centralizace big data, GDPR, zdokonalené legislativy a verbálního kontrolně-zkvalitňovacího e-úsilí nyní po 45 letech patrně končíme s obyčejným výkaznictvím stavu onkologie v ČR.

Tož nebudeme znát nádorovou incidenci, mortalitu, letalitu, prevalenci, stadiovost, proporce léčebných modalit ani výsledky snažení v celé vlasti či regionech. „No a co,“ řeknou si mnozí spotřebitelé i činitelé. Mentálně budou trpět jen nemnozí, kteří se dříve zajímali. A stejně vymřou. Jen by komplikovali budoucí dokonalejší onkomatrix zítřka bez práv na vlastní data a vlastní rozum.

Ano, dosud velevážený císař, tedy datový základ tuzemské onkologie, se stává nahým bez ohledu na vychvalované císařovy nové šaty. Jako úspěchy a vínem opilý praotec Noe zůstane ovšem svými cudnými biostatistickými syny pokrývkou již nepokryt a obnaženě bude vystaven posměchu okolních kmenů a kultur. To jen z pokrytecké arogance, že konstatovat nahotu či ebrietu se nehodí.

Otcové zakladatelé Národního onkologického registru (NOR) se v hrobech vrtí nevolí. I já se ošívám, a tak trousím pár slov i za ně. Dříve než se většina dnešních onkologů stala onkology či brala rozum, tedy již v 70. letech, hlásali otcové zakladatelé, že o výskytu a důsledcích rakoviny u nás je třeba něco souvisle vědět z našich, nikoli jen ze zahraničních zdrojů. V roce 1977 vznikl NOR, zprvu hláškou odborníků, pak ohláškou činovníků a poté nadlouho drženy vyhláškou

ministrskou. Každopádně se tak stalo z jasnozřivosti a entuziasmu mnohých.

Sběr dat probíhal zprvu v gesci tzv. poliklinických center klinické onkologie, později na bázi krajských center a mezikrajských dohod. Přímé náklady na vedení jednoho případu v registru se pohybovaly v pouhých stokorunách. Fungovala Rada NOR, ale pro udržení registru bylo nutné se na ministerstvu zdravotnictví každoročně doprošovat o finanční podporu. Po celá desetiletí to byl takový málo důstojný, nicméně funkční rituál. Činitelé nakonec variabilní podporou vyhověli, a ukázali tak přívětivou tvář věcem veřejným a vědeckým. Dále se nezajímali. Je až s podivem, že tento zjevně ochotnický systém držel pevně po několik desetiletí, a dokonce se postupně velmi profesionálně udržoval. Inu, stavení se stavějí zdola.

Od 80. let byl NOR kontrolně svázán s registrem histopatologických nálezů i registrem zemřelých, který patří k nespolehlivějším, neboť se v něm nepodvádí ani nesimuluje. Skoro 2 roky vždy zabrala zevrubná validace údajů a jejich doplňování, takže souhrnná data mívala zhruba dvouleté zpoždění. Pro udržení adherence k hlášení zhoubných novotvarů to bylo přijatelné. Ostatně NOR byl udržován za podmínek ručního spravování písemných hlášení a doplňování průběžných údajů s osobní zkušeností i nasazením. V toku let byl NOR postupně elektronizován a computerizován, tak jako my všichni.

Zásadní změnu znamenalo jeho novátorské zpracování v Systému pro vizualizaci onkologických dat (SVOD) zásluhou osvěcených akademických biostatistiků. SVOD je stále velmi přátelským vzhledem do NOR, přístupným dodnes veřejnosti v jazyce českém i anglickém [1]. Veřejně přístupná jsou jen data o incidenci, mortalitě, letalitě a distribuci podle věku, klinických stadií i regionů. V zakódované podobě pak existují detailnější údaje o diagnostických a léčebných postupech včetně výsledků léčby; celostátně, regionálně nebo i podle jednotlivých nemocnic.

Ředitelé zdravotnických zařízení si mohli pro náhled a sebeevaluaci údaje odkódovat. Ovšem činili tak jen zcela výjimečně. Proč? Možná z neznalosti, nezájmu, z obav nad zjevením nebo také proto, že to po nich vlastně nikdo nechtěl. Ani zřizovatelé, ani plátcí, ani konzumenti péče. Výsledky bylo možno z vlastní vůle zařízení jistě i zveřejnit jako vztažené třeba k průměru republiky nebo regionu, případně k vývoji v čase. Ministři zdravotnictví této možnosti nevyužívali, výjimečně ji i podporovali, leč jen verbálně, a někteří dokonce takovou exhibici zakazovali. Při prezentacích v zahraničí nám ovšem systém sběru dat NOR a analýz ve SVOD mnohde záviděli a NOR se stal nedílnou součástí pozitivního obrazu českomoravskoslezské onkologie.

Je paradoxem, že do zákona byl NOR řádně uveden až po 40 letech svého trvání, kultivace a užívání, což bylo vnímáno jako legislativní vítězství onkosvětla nad onkotemnotou. Součástí měla být inovace sběru dat a také převratné využívání nového Národního registru hrazených zdravotních služeb z databází plátců od ledna 2019. Prý že svět a technologie se mění, doba pokročila a netřeba již týrat sběrače a sběračky dat, když (skoro) vše prý lze získat také z údajů povinně odevzdávaných zdravotním pojišťovám. Dobrat se k jejich využití byl velký a zdánlivě vítězný zápas zákonodárců. Už mělo být jen lépe a lépe a svět se měl dále divit, jak se nám onkodílo a jeho prezentace uvnitř i navenek daří. Jenže po skvělém období osvěcenosti se zpravidla zhasne – a to se děje teď. Zbývá nedosvěcená až potmělá osvěcenost z let minulých, bez produktu.

Poslední detailní údaje z NOR najdeme ve SVOD z roku 2014 a dále prý už vlastně ani nebudou. I pouhé základní, dříve pravidelně zveřejňované incidenční parametry stavu české onkologie máme naposled z roku 2018. Prý za to může covid, teď už možná také čas nových válek a nových deficitů. Jejich

dopad v naší onkologii už tedy nepopíšeme ani nezhodnotíme.

Zameškané lze někdy i dohnat, ale informované velmi zneklidnil dopis správců z listopadu 2021, ať si nemocnice v regionu ještě „nějak“ dohledají data téměř u poloviny hlášených případů roku 2019, ač k tomu reformou ztratily dosavadní kompetence i pravomoci. Onkologicky nemocní totiž prostupují systémem a zařízeními napříč a centrální e-přehled zjevně chybí nebo je svízelný. Něco tady neladí, ale neříká se co. Možná jen míra úsilí, ale možná je nedomyšlený a dysfunkční celý nový systém centrálního sběru a integrace dat. Mělo by to být téma pro jednání krizového štábu dnem i nocí. Rada NOR však již vyšuměla, neschází se. Pracuje se prý centrálně, s počítačem, nejasno, zda i mozky a srdcem, s nimiž se NOR kdysi zakládal. Vlastí obchází strašidlo povšechné indolence.

Až bude při dosavadní bohorovnosti mnohých košatý průšvih nemnohými rozpoznán, bude pozdě. I po případné delší nápravě vznikne hluboký datový zub čili propad. Naroste také obecná nedůvěra k osvědčenosti profesionálů a činitelů. Nedůvěra je horší než zmíněný nedostatek dat. Fascikly řečí o rozvoji *e-health*, tedy elektronickém zdraví, to

nespraví. Zbude *e-sickness* a *e-headache*. Propad z *e-moci* do *e-bezmoci*.

K bílému lékařskému plášti moderního stříhu slepecká bílá hůl, byť krášlená nálepkami s firemními logy, věru neladí, přičemž tápající jsou vedeni hlasem shůry. I jen přechodné datové oslepení bude mít důsledky na mentalitu a klima onkologie. Profesní svoboda je cenná hodnota. Má být svobodou poznání pro pohyb někam, nikoli pro ohyb před něčím.

Spontánně teď zdola vznikají různé pokusy a aktivity pro sběr a vedení onkodat v tematicky nebo lokálně omezeném rozsahu. Snad z prosté člověčí touhy po poznání, z ambicí jednotlivců nebo také pro racionálnější skupinovou organizaci pracovišť a oborů. Po vymírajících datových dinosaurech se tak možná v kalamitní nouzi chytají malí dutinová savci a drobné opeřené ještěrky na cestě z plazích druhohor do savčích třetihor. Příroda to tak našťestí má zařízeno, není to plánovité ani systémové, ale záchranné.

Tento článek je emotivním apelem ze snaze dát onkoregistru opět řád a budoucnost. Je zcela jisté, že rakovina tu s námi bude nadále a hojně i v dobách příštích mentálních epidemií, válek, krizí z nedostatku i přebytku, návštěv mimozemšťanů nebo při výskytu jakékoli nové

havěti či patálie. Abychom mohli její incidence a důsledky sčítat i odčítat, přizpůsobit zdroje lidské a finanční a dostát obrazu vysoké inteligence, který o sobě vytváříme doma i v zahraničí, musíme mít k dispozici vlastní aktuální onkologická data a analýzy. Jsme-li z oslepení šerosvitem ještě vůbec schopni prohlédnout a dohlédnout, bude hodně záležet na odborném a státním managementu onkologie, existuje-li ještě. Střídat a začínat je možné vždy a znovu i ve zboženinách, o tom je ostatně celá historie lidského snažení.

Budu-li usvědčen z toho, že jen širším poplašnou zprávou, že je to jinak, totiž že NOR, systém sběru onkologických dat a jejich analýz, je v pořádku, funkční a stabilní, spadne mi kámen ze srdce a vskutku se s radostnou úlevou veřejně omluvím. Zesnulý již zpěvák country music Pavel Bobek nazpíval v závěru své kariéry skvostnou písničku, kde se opakuje: „... ještě není tma, ale stmívá se.“ Zní mi denně v uších. Doporučuji k poslechu, je prognostická a varující.

*prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.  
LSD – lékař, senátor, důchodce*

#### Literatura

1. Systém pro vizualizaci onkologických dat NOR ČR. [online]. Dostupné z: [www.svod.cz](http://www.svod.cz).
2. Bible. Starý zákon. Kniha Genesis; 9; část o pokrytí nahoty praotce Noe.



BRAFTOVI v kombinaci s přípravkem MEKTOVI je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací BRAF V600.<sup>1,2</sup>

# THE POWER TO GO BEYOND

FÁZE III.

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

**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](http://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, anémie, 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](http://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](mailto: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](http://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: anémie, periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, poruchy vidění, RPED, hemoragie, hypertenze, bolest břicha, průjem, zvracení, nauzea, zácpa, hyperkeratóza, vyrážka, suchá kůže, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie, bolest zad, bolest končetin, pyrexie, periferní edém, únava, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, aminotransferáz a GGT. Podrobněji viz SPC, bod 4.8. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Médicament, Boulogne-Billancourt, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/18/1315/001 (84 potahovaných tablet), EU/1/18/1315/002 (168 potahovaných tablet). **DATUM REVIZE TEXTU:** 08/2021. Seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky [www.ema.europa.eu](http://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](mailto: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.

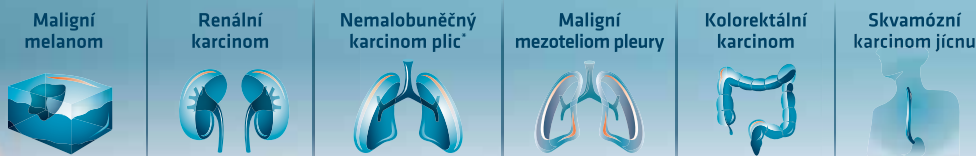
# Obsah | Contents

<b>Editorial</b> Oslepení Žaloudík J.	<b>167</b>
<b>PŘEHLEDY   REVIEWS</b>	
<b>Změny N-glykosylací na sérových proteinech při nádorových onemocněních</b> Changes of serum protein N-glycosylation in cancer Benešová I., Paulin Urmínský A., Halámková J., Herychová L.	<b>174</b>
<b>Association of IL-8 -251T&gt;A and IL-18 -607C&gt;A polymorphisms with susceptibility to breast cancer – a meta-analysis</b> Souvislost polymorfizmu IL-8 -251T>A a IL-18 -607C>A s náchylností ke karcinomu prsu – metaanalýza Farbod M., Dastgheib S. A., Asadian F., Karimi-Zarchi M., Sayad S., Barahman M., Kargar S., Mazaheri M., Neamatzadeh H.	<b>181</b>
<b>Novinky v paliativní systémové terapii análního spinocelulárního karcinomu</b> New approaches in palliative systemic therapy of anal squamous cell carcinoma Lohynská R., Pechačová Z.	<b>190</b>
<b>Metabolická plasticita nádorových buněk</b> Metabolic plasticity of cancer cells Raudenská M., Peltanová B., Hönigová K., Navrátil J., Masařík M.	<b>195</b>
<b>Neurobiologie nádorových chorob – význam inervace nádorového tkaniva</b> Neurobiology of cancer – the role of cancer tissue innervation Mravec B., Blaško F.	<b>208</b>
<b>PŮVODNÍ PRÁCE   ORIGINAL ARTICLES</b>	
<b>Přímé a nepřímé dopady pandemie COVID-19 na pacienty s nádory plic a pleury – retrospektivní analýza dat pacientů léčených na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno v době 2. a 3. koronavirové vlny</b> Direct and indirect impacts of the COVID-19 pandemic on patients with pulmonary and pleural malignancies – a retrospective analysis of patient outcomes treated at Department of Respiratory Diseases, University Hospital Brno, during the 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> coronavirus waves Bratová M., Brat K., Jakubíková L.	<b>215</b>
<b>Analysis of the results of radiotherapy and chemoradiotherapy on the background of immunotherapy of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx</b> Analýza výsledků radioterapie a chemoradioterapie na pozadí imunoterapie pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu Hirna H. A.	<b>222</b>



**OPDIVO** + **YERVOY**  
(nivolumab) (ipilimumab)

# OBJEVENO PRO ŽIVOT



Detailní informace k jednotlivým indikacím naleznete ve zkrácených informacích o přípravku, které jsou uvedeny níže, nebo na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)  
\*V kombinaci s chemoterapií

## ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**Název přípravku:** OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace\*:** **Melanom:** v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekcí. **Nematobuněčný karcinom plic (NSCLC):** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **Maligní mezoteliom pleury (MPM):** v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředělených dospělých. **Renální karcinom (RCC):** monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. **Klasický Hodgkinův lymfom (CHL):** monoterapie recidivujícího nebo rezistentního CHL po autogenní transplantaci kmenových buněk (ASCT) u dospělých s nízkým nebo středním rizikem; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu u dospělých. **Urotelální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Adjuvantní léčba urotelálního karcinomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s urotelálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . **Skvamózní karcinom jícnu (ESCC):** monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny, v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS)  $\geq 5$ . **Dávkování a způsob podání\*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace) nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom, renální karcinom a MIUC) u adjuvantní léčby EC nebo GEJ 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. **Kombinace s ipilimumabem:** **Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 2 týdny, resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **MPM:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 2 týdny, resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **Kombinace s kabozantinibem:** **RCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. **Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií:** **NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **Kombinace s kabozantinibem:** **RCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. **Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií:** **ESCC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu každé 3 týdny. **Kombinace s chemoterapií:** **ESCC:** 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny i.v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny. **Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny. **Léčba vždy pokračuje,** dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud jí pacient snaží, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. **Léčba kabozantinibem pokračuje** do progresse nebo nepříjatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se dávka kortikosteroidů snižuje postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s významnou imunitně podmíněnou nežádoucími účinky, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a u fertilních ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky\*:** *Velmi časté:* infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, periferní neuropatie, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, otok, lymfopenie, hyperglykemie, anémie, hyponatremie, hypoalbuminémie, zvýšený AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperkalemie, hypokalcemie, leukopenie, hypomagnezemie, neutropenie, trombocytopenie, hypokalemie, hypoglykemie, hyperkalcemie; u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií dále: pneumonie, hypotyreóza, hypertyreóza, závrť, hypertenze, kolitida, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšený bilirubin a zvýšené transaminázy; u kombinace s kabozantinibem dále: dyspeusie, dystonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmooplantární erytrodysestázie, svalové spazmy, proteinurie, hypofosfatémie, hypomagnezemie, hyponatremie a snížená tělesná hmotnost. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájená vhodná symptomatická léčba. **Uchovávaní:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum poslední revize textu:** duben 2022. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nematobuněčný karcinom plic v monoterapii i v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, klasický Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku a od 1.3. 2022 skvamózní karcinom jícnu.

**Název přípravku:** YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Ipilimumabum 5 mg v 1 ml koncentrátu. **Terapeutické indikace\*:** **Melanom:** monoterapie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších; v kombinaci s nivolumabem léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Nematobuněčný karcinom plic (NSCLC):** v kombinaci s nivolumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny léčba metastazujícího NSCLC v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **Maligní mezoteliom pleury (MPM):** v kombinaci s nivolumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředělených dospělých. **Renální karcinom (RCC):** v kombinaci s nivolumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. **Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC):** v kombinaci s nivolumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu u dospělých. **Skvamózní karcinom jícnu (ESCC):** v kombinaci s nivolumabem k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . **Dávkování a způsob podání\*:** **Melanom:** Monoterapie: Indukční režim: 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Cely indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. **Kombinace s nivolumabem:** 3 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab v monoterapii i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **NSCLC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem 360 mg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **ESCC:** 1 mg/kg ipilimumabu každých 6 týdnů i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg každé 2 týdny i.v. infuzí (30 min), resp. 360 mg každé 3 týdny. **MPM:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů s nivolumabem 360 mg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny. **RCC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. U kombinované léčby léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud jí pacient snaží, u NSCLC, MPM a ESCC po dobu max. 24 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno přerušit, zvýšenou frekvencí stolic, krvavou stolicí, zvýšením jaterních testů, výrazku a endokrinními poruchami považovat za zánětlivě a souvisle s ipilimumabem. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Použití antikoagulantů zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se současnou léčbou antikoagulanty musí být pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a u fertilních ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky\*:** *Velmi časté:* snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, vyrážka, pruritus, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, u kombinaci s nivolumabem, příp. chemoterapií dále: infekce horních cest dýchacích, pneumonie, hypotyreóza, hypertyreóza, bolest hlavy, závrť, hypertenze, dyspnoe, kašel, kolitida, bolest břicha, zácpa, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, otok, horečka, zvýšený AST, ALT, celkové bilirubin, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, dále hyperglykemie, hypoglykemie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anémie, hypokalcemie, hyperkalemie, hypokalcemie, hypomagnezemie, hyponatremie, hyperkalcemie. **Další nežádoucí účinky – viz SPC.** **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájená vhodná symptomatická léčba. **Uchovávaní:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum poslední revize textu:** duben 2022. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii i kombinaci s nivolumabem, pokročilý renální karcinom v kombinaci s nivolumabem a nematobuněčný karcinom plic v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií.

Výdej těchto léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis. Dříve, než je předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění příslušného Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o těchto přípravcích jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel. +420 221 016 111, [www.b-ms.cz](http://www.b-ms.cz)

\* Všechny údaje, prosím, změňte v Souhrnu údajů o přípravku

Reference: Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2022; Yervoy® (ipilimumab), Souhrn údajů o přípravku, 2022.

**KAZUISTIKY | CASE REPORTS**

**Meigsův syndrom**

Meigs' syndrome

Kristková L., Zvaríková M., Bílek O., Dufek D., Poprach A., Holánek M.

**232**

**Diffuse large B-cell lymphoma associated ileocecal intussusception in adulthood**

Difuzní velkobuněčný B-lymfom asociovaný s ileocekální intususcepcí v dospělosti

Rajabto W., Priantono D., Harahap A. S., Handjari D. R.

**236**

**Remineralizace kosti po paliativní radioterapii**

Bone remineralization after palliative radiotherapy

Pechačová Z., Vrána A., Drbohlavová T.

**240**

**RŮZNÉ | VARIOUS**

**Aktuality z odborného tisku**

Halámková J.

**244**

**PERSONALIA | PERSONAL NEWS**

**Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.**

Konopásek B.

**246**



# Léčba předléčených pacientů s mCRC

## Více času na zážitky

**Lonsurf®**  
trifluridin/tipiracil



## Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

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

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

 TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

 SERVIER

### Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

**SLOŽENÍ\***: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum), Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE\*\***: V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageálního jícnu, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ\*\***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m<sup>2</sup>/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1, až 5. den a 8, až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE\*\***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ\*\***: Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10<sup>9</sup>/l, počet trombocytů < 75 × 10<sup>9</sup>/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita**: antiemetika. Léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). **Pacienti s poruchou funkce ledvin** mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf\*; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater**: přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie**: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického průzkumu pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky**: laktosa. **INTERAKCE\*\***: Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA\* TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ\*\***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE\*\***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE\***: může být pozorována únava, závrať nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\*\***: *Velmi časté*: Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté*: Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgezie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinémie, syndrom palmooplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté*: Septický šok, střevní infekce, plícní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická sepsis. **Účinky na orgány a systémy**: *Velmi časté*: Infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytopenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalémie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysestezie, hyperstezie, hypostezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrať, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskómfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zrudnutí, plícní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukalní polyf. krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubů, říhání, flatulence, zápch z úst, hepatotoxicita, bilární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, xeróza, dyskómfort. **Účinky na laboratorní parametry**: *Časté*: zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Post-marketingové zkušenosti**: hlášený případ intersticiálního plícního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\* VLASTNOSTI\*\***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracilhydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázy a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracilhydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ\*\***: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **BALENÍ\*\***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 12/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzl-u-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adresu Servier s.r.o., Na Florenci 211b/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz \* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku \*\* všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

# Změny N-glykosylací na sérových proteinech při nádorových onemocněních

## Changes of serum protein N-glycosylation in cancer

Benešová I.<sup>1</sup>, Paulin Urmínský A.<sup>1</sup>, Halámková J.<sup>2</sup>, Hernychová L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie, MOÚ, Brno

<sup>2</sup>Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Glykosylace jsou posttranslační modifikace zodpovědné za mnohé buněčné procesy vč. interakcí mezi proteiny, za buněčnou signalizaci nebo regulaci buněčného cyklu. Změny glykosylací na sérových proteinech reflektují stav buněk a tkání v organismu a ukazují se proto jako užitečný marker pro diagnostiku přítomnosti a progresu nádorových onemocnění a jejich subtypizaci. Pro charakterizaci změn je hojně využíváno tzv. glykanové profilování, tedy měření N-glykanů uvolněných ze sérových proteinů. S rozvojem analytické instrumentace a pokročilých bioinformatických postupů se pro charakterizaci N-glykosylací prosazuje stále více glykoproteomický přístup, který vedle glykomické informace zachovává i informaci proteomickou, tj. znalost původního proteinu a glykosylačního místa. **Cíl:** Cílem této přehledové práce je zmapovat dosavadní studie popisující změny glykosylací na sérových proteinech během nádorových onemocnění. Pozornost je věnována glykomickým i glykoproteomickým přístupům. Poslední část článku shrnuje analytické metody používané pro tento typ analýz.

### Klíčová slova

glykomika – glykoproteomika – N-glykany – N-glykanové profilování – glykopeptidy – sérové proteiny – hmotnostní spektrometrie

### Summary

**Background:** Glycosylation is a posttranslational modification responsible for many biological processes including protein-protein interactions, cell signaling or cell cycle regulation. Changes in glycosylation of serum proteins reflects the status of tissues and cells in the organism and therefore can be used as markers for diagnosis of cancer, its progression and determination of its subtypes. N-glycan profiling is often used for characterization of N-glycosylation changes. It is based on the measurements of N-glycans released from the serum proteins. Beside the N-glycan profiling, glycoproteomic approach is emerging as it preserves the information about glycan composition, original protein, and its glycosylation sites. **Purpose:** This review covers existing works describing the changes in serum protein N-glycosylation in various cancer types. Attention was paid to both the glycomic and glycoproteomic approaches. The last part of the review shortly presents the analytical methods used for these analyses.

### Key words

glycomics – glycoproteomics – N-glycans – N-glycan profiling – glycopeptides – serum proteins – mass spectrometry

Práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj – projekt ENOCH (reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_019/0000868) – a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by the European Regional Development Fund – Project ENOCH (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_019/0000868) and by the Ministry of Health, Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (MMCI, 00209805).

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

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

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

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



prof. Ing. Lenka Hernychová, Ph.D.  
Výzkumné centrum aplikované  
molekulární onkologie,  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
602 00 Brno  
e-mail: lenka.hernychova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 9. 2021

Přijato/Accepted: 18. 10. 2021

doi: 10.48095/ccko2022174

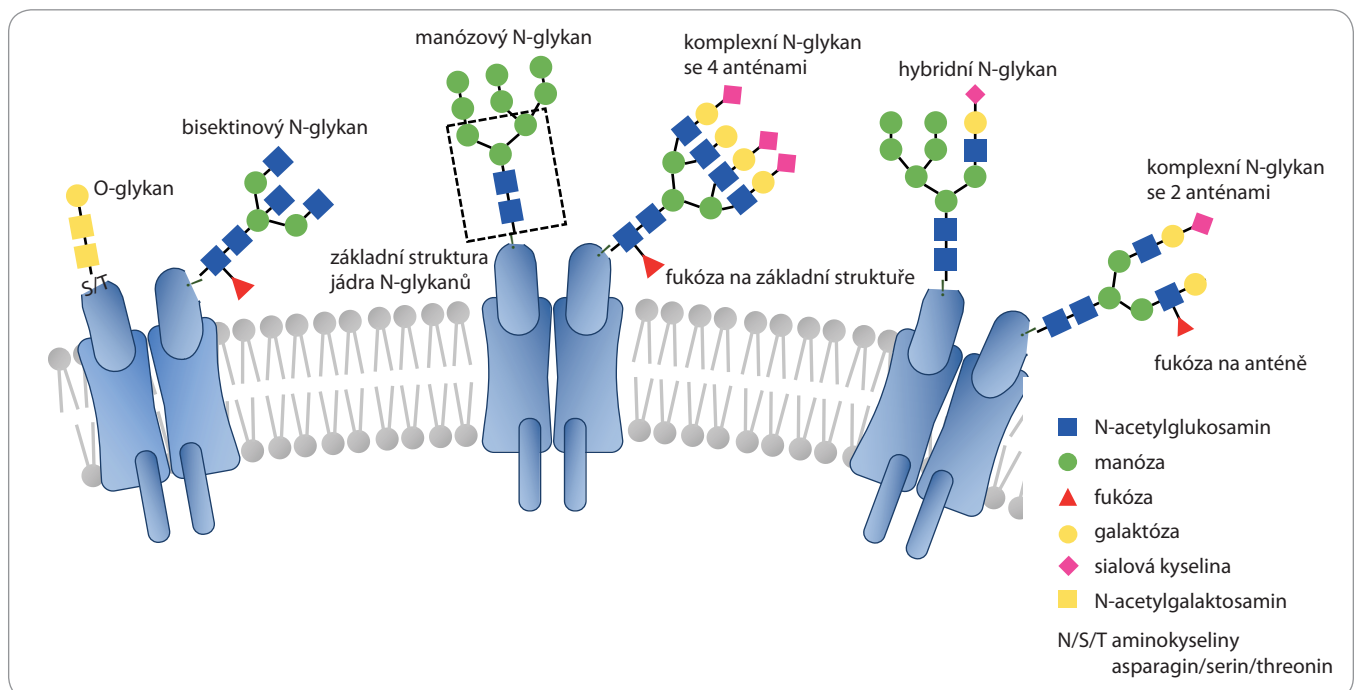
## Úvod

Glykosylace je komplexní posttranslační modifikace probíhající postupně v endoplazmatickém retikulu a Golgiho aparátu. Na glykosylaci se podílí skupina enzymů přenášejících rozličné aktivované monosacharidové jednotky na akceptorové proteiny, lipidy a na již přítomné glykanové struktury na těchto biomolekulách [1–3]. Glykosylace proteinů zahrnují především N-glykosylace, O-glykosylace a glykosaminoglykany. O-glykosylace, tj. glykanové struktury připojené přes hydroxylovou skupinu serinu nebo threoninu, příp. hydroxylysinu, většinou obsahují pouze jednu až čtyři monosacharidové jednotky. N-glykanové struktury jsou připojené přes amidovou skupinu asparaginu, který se nachází v sekvenčním motivu Asn-X-Ser (X ≠ Pro); základem této glykosylace je rozvětvená struktura složená ze dvou N-acetylglukosaminových a tří manózových jednotek, která je dále více či méně dekorovaná dalšími monosacharidy [1,4]. Nejběžnější glykanové struktury jsou zobrazeny na obr. 1.

N-glykosylace proteinů jsou zapojené do řady biologických procesů, vč. interakcí mezi proteiny, buněčné signalizace nebo regulace buněčného cyklu [5,6]. Není tedy překvapující, že změny v expresi glykosyltransferáz zapojených do biosyntézy těchto struktur mají patologické důsledky. Už před více než 50 lety byla popsána souvislost mezi změnami v glykanových strukturách a nádorovou transformací buněk [7]. Obvykle jsou pozorovány změny jak v kvantitě přirozeně se vyskytujících glykanů, tak ve výskytu nových, více rozvětvených typů glykanů [6,8]. Sérové glykoproteiny i typ glykanů, které nesou, reflektují stav tkání a buněk v organismu, ze kterých do cirkulace vstupují. Současně je krevní sérum rutinně dostupný diagnostický materiál, a proto jsou sérové glykoproteiny ideálními kandidáty pro biomarkery [9,10]. Řada glykoproteinových biomarkerů již byla schválena Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv v USA a je využívána pro diagnostiku řady onemocnění [11]. Tyto glykoproteiny zahrnují i řadu nádorových markerů, mj. an-

tigen CA-125, dobře charakterizovaný marker karcinomu vaječníku. CA 19-9 je využíván k diagnostice zhoubného nádoru pankreatu a  $\alpha$ -1-fetoprotein (AFP) jako marker karcinomu jater. Jiným schváleným biomarkerem je prostatický specifický antigen (PSA). I přes rostoucí množství markerů nádorových onemocnění je stále obtížné spolehlivě předpovědět prognózu a úspěšnost léčby; fyziologické koncentrace biomarkerů se navíc vyskytují i u maligních onemocnění. Při stanovování těchto glykoproteinů je pouze měřena jejich koncentrace v séru, typy glykanových struktur však sledovány nejsou. I z tohoto důvodu se mnoho vědeckých skupin zaměřuje na studium těchto posttranslačních modifikací v nádorové patogenezi [12–14].

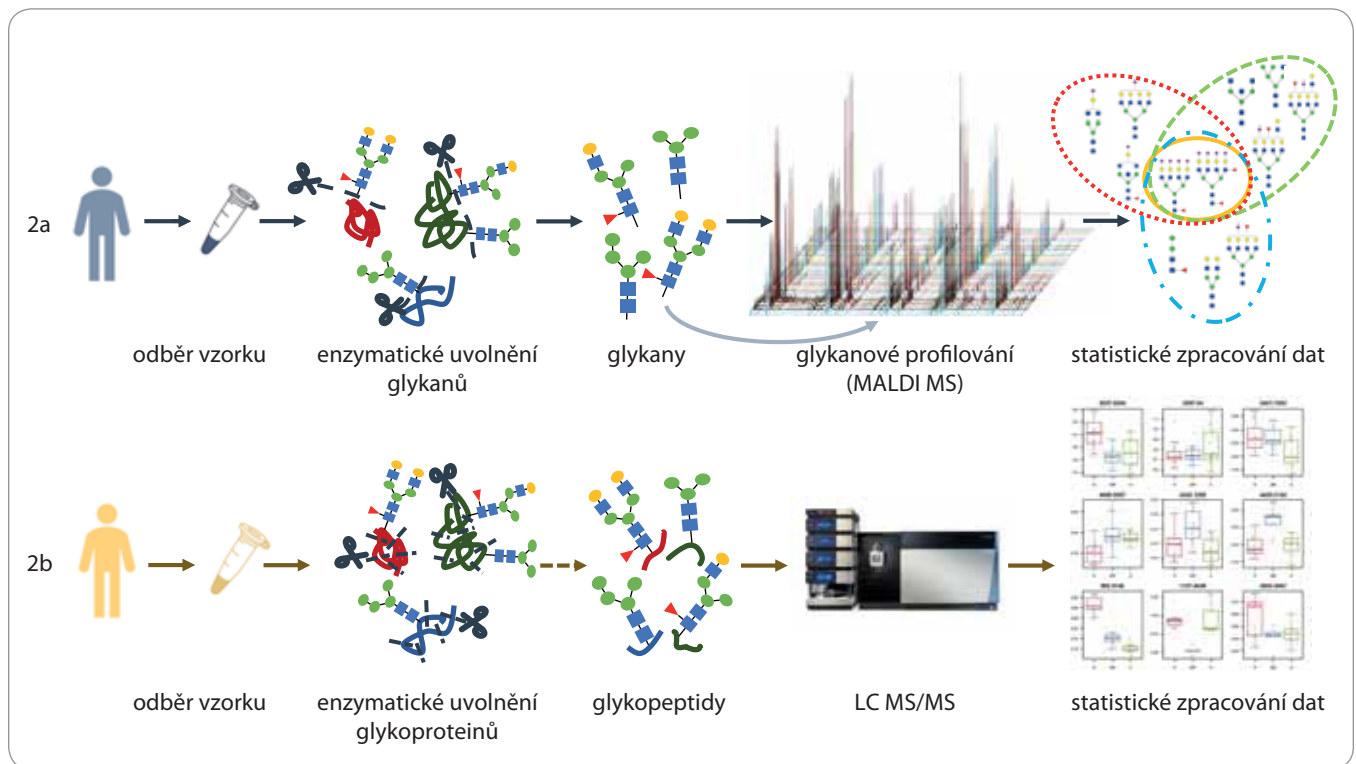
Tento přehledový článek se věnuje dosud popsaným změnám v N-glykosylacích proteinů v séru a plazmě během nádorových onemocnění. První část se věnuje tzv. glykanovému profilování, tzn. charakterizaci glykanových struktur přítomných na sérových proteinech po jejich uvolnění z proteinů. Druhá část



**Obr. 1. Jednotlivé typy glykosylací přítomných na lidských proteinech a typické struktury, na které je v tomto přehledovém článku odkazováno.**

Změny v glykosylacích na sérových proteinech během nádorových onemocnění reflektují změny na proteinech v nádorových tkáních vč. receptorových proteinů. Tyrosinkinázový receptor epidermálního růstového faktoru, jeden z hlavních cílů protinádorových léků, je na extracelulární doméně bohatě glykosylovaný. Bylo popsáno, že změny v glykosylacích ovlivňují vazbu ligandů a aktivaci receptorů [76].





**Obr. 2. Schéma glykomického a glykoproteomického přístupu ke studiu změn N-glykosylací.**

Oba přístupy se liší enzymatickým zpracováním vzorku sérových proteinů. V glykomickém přístupu (2a) jsou s využitím glykosidázy uvolňovány pouze glykanové struktury, které jsou následně kvalitativně i kvantitativně stanoveny, typicky hmotnostní spektrometrií s laserovou desorpčí/ionizací za účasti matrice. S využitím pokročilých statistických metod jsou pak nalezeny struktury odlišující se v jednotlivých skupinách pacientů. Glykoproteomický přístup (2b) využívá k enzymatické proteolýze glykoproteinů specifické proteázy, které štěpí proteinový vzorek na směs peptidů a glykopeptidů. Glykopeptidy jsou ze směsi izolovány a charakterizovány s využitím kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie. V hmotnostním spektrometru jsou jednotlivé glykopeptidy fragmentovány a ze spekter je tak možné získat proteomické (sekvenci aminokyselin) i glykomické informace (umístění glykanové struktury, sumární vzorec glykanu a jeho základní strukturální informace). S využitím datové analýzy jsou podobně jako v glykomických pracích identifikovány rozdíly mezi studovanými skupinami pacientů.

LC MS/MS – kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií, MALDI MS – hmotnostní spektrometrie s laserovou desorpčí/ionizací za účasti matrice

popisuje glykoproteomický přístup pro charakterizaci změn N-glykosylací se zachováním informací o původu glykanů, tj. původních proteinů, které glykany nesou, a informací o obsazenosti jednotlivých glykosylačních míst na těchto proteinech. V závěru článku jsou popsány nejběžnější analytické přístupy používané pro charakterizaci glykosylací.

### Glykanové profilování séra a jednotlivých sérových proteinů

Jedním z přístupů pro sledování změn glykosylací ve vývoji onemocnění je glykanové profilování. Glykomický přístup nespolehá na jednotlivé molekulové markery, ale porovnává relativní koncentrace všech detekovatelných, strukturně odlišných glykanů odštěpených

z jednoho proteinu nebo směsi proteinů (obr. 2a).

První studie se zabývaly především vývojem metod, diagnostikou a prognostikou jednotlivých typů onemocnění a pracovaly s malými soubory pacientů [13,15–19]. S rozvojem pokročilých analytických metod, automatizace a bioinformatických nástrojů se v posledních letech objevuje stále více prací většího rozsahu, které cílí i na diferenciaci jednotlivých subtypů a stadií onemocnění.

Pierce et al našli rozdíly v N-glykanech izolovaných ze sér skupin pacientek s benigním nádorem a maligním karcinomem prsu. V rámci druhé skupiny dokázal odlišit i skupiny pacientek, u nichž se karcinom z prsu (ne)rozšířil do lymfa-

tických uzlin [20]. Šaldová et al sledovali změny sérových glykanů u pacientek s karcinomem prsu v různých stadiích nemoci: po diagnóze onemocnění, neoadjuvantní léčbě, chirurgickém odstranění nádoru, radioterapii a následně po dobu 3 let. Změny v sérových glykanech byly překvapivé, např. glykanový profil po chemoterapii odpovídal profilu typickému pro přítomnost zánětlivého stavu v organizmu; současně byl pozorován nárůst struktur asociovaných s přítomností nádorů v organizmu [21]. Změny v N-glykanech uvolněných z proteinů krevního séra a v N-glykanech izolovaných pouze z imunoglobulinu G (IgG) během nádorového onemocnění prsu byly popsány u populace etiopských žen s karcinomem prsu. Ve stadiu I a II bylo



významně zvýšeno 17 komplexních N-glykanů [22]. V jiné práci stejná vědecká skupina popsala variabilitu sérového N-glykomu mezi jedinci různých etnik; zajímavým zjištěním bylo, že N-glykanové profily zdravých etiopských jedinců se podobaly profilům japonských pacientů s hepatocelulárním karcinomem. Upozornili tak na nutnost zohlednění etnického původu pacientů při použití N-glykanů jako diagnostických markerů [23]. Změny v množství bifukosylovaných N-glykanů u čínských žen s nádorovým onemocněním prsu byly popsány v práci autorů Ju et al [24]. Lee et al využili pro zpracování dat N-glykanových spekter dedikovaného softwaru NosID-sys a dokázali s ním diferenciovat jednotlivá stadia invazivního lobulárního karcinomu [25].

U pacientek s různými typy zhoubných nádorů prsu sledovali Haakensen et al souvislosti mezi výskytem jednotlivých sérových N-glykanů s nádorovým transkriptomem (mRNA a miRNA). Mimo jiné popsali, že přítomnost triantenárních-trigalaktosylovaných-trisialylovaných glykanů je spojena s nižším množstvím transkripčních produktů zapojených do buněčné adheze zprostředkované integriny [26].

Murphy et al použili pro diagnostiku indolentního karcinomu prostaty nejen N-glykanové profilování, ale současně i DNA metylace a proteinové a transkripční biomarkery. S tímto „multiomickým“ přístupem dokázali zpřesnit spolehlivost diagnostiky. Hodnota obsahu plochy pod křivkou multiAUC (area under the curve) pro multiomický přístup byla 0,91; konvenční přístup dosahoval hodnoty 0,67 [27].

Profilování N-glykanů bylo využito i ve studii autorů Gilgunn et al, která se věnovala změnám jednotlivých glykoforem u pacientů s různými formami tohoto onemocnění. Autoři studie popsali, že s rozvojem nemoci směrem k agresivnějším formám dochází k nárůstu hybridních, oligomanózových a biantenárních-digalaktosylovaných-monosialylovaných glykanů, současně byl zaznamenán pokles monofukosylovaných i nefukosylovaných triantenárních-trigalaktosylovaných-trisialylovaných glykanů [28].

Matsumoto et al ve své práci zkoumali diagnostický a prognostický potenciál sérových N-glykanů u pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty (castration-resistant prostate cancer – CRPC). Analýzou heterogenních vzorků dalších typů tohoto karcinomu v různých stádiích nemoci a použitím pokročilých statistických metod získali sadu devíti N-glykanů, jejichž výskyt byl signifikantně spojen s CRPC [29].

Vzorky sér i nádorových tkání pacientů s karcinomem vaječníku byly analyzovány i v práci autorů Zahradníková et al, kteří se zabývali rozdíly N-glykanů mezi pacientkami citlivými a rezistentními na chemoterapii založené na platinových léčivech [30].

Bartling et al sledovali změny v desialylovaných N-glykanových profilech mezi zdravými jedinci a pacienty s nemalobuněčným karcinomem plic (on-small cell lung carcinoma – NSCLC). Biantenární a bisektinové glykany fukosylované  $\alpha$ -1,6-vazbou na základní strukturu glykanu byly zastoupeny v menších kvantitách u pacientů s NSCLC, naopak rozvětvené triantenární glykany s  $\alpha$ -1,3-fukózou na anténě byly u těchto pacientů zvýšené [31].

V jiné rozsáhlé studii byly u 633 pacientů s kolorektálním karcinomem v různém stadiu nemoci a u 478 kontrolních jedinců profilovány N-glykany z krevní plazmy. Mezi jednotlivými skupinami byly nalezeny statisticky významné rozdíly, viditelný byl především pokles biantenárních glykanů s fukosylací na glykanovém jádře u pacientů s kolorektálním karcinomem ( $p < 0,0009$ ) [32]. V jiné studii byla sledována souvislost mezi sérovým N-glykomem a prognózou přežití u pacientů s tímto nádorovým onemocněním. Bylo popsáno několik N-glykanů s prognostickým potenciálem; studie poukázala na větší spolehlivost při využití celého panelu N-glykanů pro prognózu onemocnění [33].

Gaye et al využívali pro diagnostiku karcinomu jícnu charakterizaci změn sérových N-glykanů a iontovou mobilitu spojenou s hmotnostní spektrometrií. S využitím bioinformatického přístupu založeného na rozpoznávání charakteristických vzorců v glykanových spekt-

rech dokázali rozlišit jednotlivé subtypy tohoto onemocnění [34–36].

Zhang et al popsali změny v sérových N-glykanech u pacientů s mnohočetným myelomem: u pacientů s mnohočetným myelomem zaznamenali pokles  $\alpha$ -2,3- a  $\alpha$ -2,6-sialylace, galaktosylace a nárůst fukosylací u komplexních N-glykanů [37].

N-glykany uvolněné ze sérových proteinů byly sledovány i u pacientů s pankreatickým duktálním adenokarcinomem (PDAC). U glykanů izolovaných ze sér pacientů s PDAC byl zaznamenán větší stupeň větvení a fukosylací na anténách glykanů ve srovnání se vzorky od zdravých jedinců. Dále byl u pacientů s PDAC pozorován nárůst poměru  $\alpha$ -2,6- k  $\alpha$ -2,3-sialylaci [38].

Glykanové struktury jsou specifické pro různé tkáně, buňky a proteiny. Z tohoto důvodu se některé práce zaměřují na profilování N-glykanů jen z vybraných proteinů, u kterých se předpokládají největší změny. Nejčastěji mapovaným proteinem je IgG, který je v séru dominantně zastoupen [22,39–42]. Byly sledovány i změny N-glykanů uvolněných z haptoglobinu u pacientů s karcinomem žaludku [43] nebo z ceruloplazminu u pacientů s karcinomem pankreatu [44].

### Glykoproteomický přístup: změny glykanů na jednotlivých proteinech a glykosylačních místech

Po popisu změn v N-glykanových profilech vyvstává otázka o původu, příčinách a důsledcích těchto rozdílů. Identifikace glykoproteinů a glykosylačních míst, odkud pocházejí nejvíce se odlišující glykanové struktury, je tak dalším přirozeným krokem pro pochopení biologických procesů, do kterých jsou tyto struktury zapojeny. Glykomický přístup je proto postupně doplňován a nahrazen glykoproteomickými analýzami (obr. 2b), které zachovávají informace o **glykanové mikroheterogenitě** (tj. variantách glykanových struktur na konkrétním glykosylačním místě) i **makroheterogenitě** (stupni obsazenosti jednotlivých glykosylačních míst). Přístupnost jednotlivých glykosylačních míst na polypeptidovém řetězci se může

v závislosti na jeho struktuře lišit a typy glykanových struktur na různých pozicích jednoho proteinu se tak mohou výrazně různit [45–48].

Analýza celkového sérového N-glykoproteomu dosud není vzhledem k vysoké komplexitě vzorku rutinně prováděnou metodou, vyvíjí se a využívá progresivní vývoj analytické instrumentace a softwarové nástroje pro interpretaci dat [48–51].

Hledání glykoproteomických markerů karcinomu vaječnicků v sérových glykoproteinech se dlouhodobě věnuje vědecká skupina Mikia Mikami. Z glykopeptidů stanovených v sérech pacientů s různými typy epitelálních nádorů vaječnicku ( $n = 134$ ) a zdravých jedinců ( $n = 159$ ) byl vybrán glykopeptid A2160: plně sialylovaný glykopeptid z  $\alpha$ -řetězce complement 4-binding proteinu, který byl označen jako potenciální marker světlobuněčného karcinomu vaječnicku (ovarian clear cell carcinoma – OCCC). A2160 byl významně zvýšen ve všech stadiích OCCC a vykazoval i vyšší spolehlivost ve srovnání s CA-125 [52]. V navazující práci byly pro diagnostiku rané fáze epitelálního nádorového onemocnění vaječnicku využity pokročilé vyhodnocovací metody a umělá inteligence; tímto přístupem bylo dosaženo přesnosti diagnózy 95 % [53,54].

V jiné práci byl popsán leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1 s fukosylovaným triantenárním N-glykanem (LRG–FTG) jako alternativní sérový marker kolorektálního karcinomu. Hladina LRG–FTG sledovala i trendy v odpovědi pacienta na terapii [55].

Signifikantní pokles monofukosylovaných a nesialylovaných oligosacharidových struktur na asparaginu 180 na IgG1 pozorovali na malém vzorku pacientů s karcinomem pankreatu Liu et al [49].

Řada prací se zaměřuje i na glykoproteomickou charakterizaci jednotlivých proteinů izolovaných ze séra a změn v jejich N-glykosylacích na jednotlivých glykosylačních místech. Hojně jsou charakterizovány změny N-glykosylací na všech čtyřech glykosylačních místech haptoglobinu, často v souvislosti s nádorovými onemocněními jater, ve kterých je haptoglobin produkován [56].

Pompach et al sledovali nárůst struktury typu Lewis Y a fukosylací u pacientů s onemocněním jater, vč. hepatocelulárního karcinomu [57,58]. Změny N-glykosylací haptoglobinu u pacientů s různými typy karcinomů popsali i Takahasi et al [59]. Změny N-glykosylací na sérových imunoglobulinech byly sledovány v jiné práci Ruhaaka et al. Nejvíce abnormálních N-glykosylací pro odlišení vzorků pacientů s nádorovým onemocněním vaječnicku od zdravých jedinců nesly především IgG [60].

### Analytické metody pro charakterizaci glykoproteinů

Porozumění biologickému významu glykosylací vyžaduje jejich podrobnou charakterizaci. Nejběžnější metody pro charakterizaci glykanových struktur ať na glykomické (tj. analýza uvolněných glykanů), nebo glykoproteomické úrovni (analýza glykopeptidů) na sérových proteinech spoléhají na pokročilé analytické metody s hmotnostně spektrometrickou detekcí, na nukleární magnetickou rezonanci, separační metody (kapalinová chromatografie a kapilární elektroforéza), příp. na kombinaci separačních metod s hmotnostní spektrometrií [61,62]. Hmotnostní spektrometrie je ve spojení se separačními technikami v současné době dominantní analytickou metodou v této oblasti, je vhodná pro určení velikosti a sumárních vzorců glykanů, pro detailní popis vazeb mezi jednotlivými monosacharidy se lépe uplatňuje nukleární magnetická rezonance [63]. Strukturální charakteristiku lze získat i při použití separačních metod interpretací retenčních/migračních časů [64].

Glykomické i glykoproteomické studie jsou prováděny buď na jednotlivých proteinech, nebo na jejich směsích, typicky izolovaných z tkání, sér či buněčných kultur. Při práci s komplexními vzorky je prvním krokem izolace proteinů, kdy při **glykomické analýze** jsou následně z těchto proteinů uvolňovány N-glykany pomocí endoglykosidázy PNGázy F [65]. Po uvolnění jsou glykany přečištěny a následně derivatizovány, nejběžněji se používá permethylace, při které jsou vodíky na hydroxylových skupinách nahrazeny metylovými skupi-

nami. Permethylace glykanů zvyšuje separační účinnost při kapalinové chromatografii a zvyšuje ionizační účinnost v hmotnostní spektrometrii s laserovou desorcí a ionizací za účasti matrice [66].

Při **glykoproteomické analýze** jsou glykoproteiny enzymaticky štěpeny proteázou trypsinem na glykopeptidy a peptidy. V důsledku velké glykanové heterogenity jsou koncentrace jednotlivých glykopeptidů proti koncentracím peptidů násobně nižší, a tak i obtížněji detekovatelné, a proto se hojně využívají techniky pro jejich obohacování [67]. Nejběžněji se pro obohacování používají techniky na principu hydrofilní interakční kapalinové chromatografie [68], lektinů [69], hydrazidové chemie [70] a imunoafinitní metody [71]. Glykopeptidy jsou následně charakterizovány tandemovou hmotnostní spektrometrií, ve které jsou jednotlivé glykopeptidy fragmentovány. Pro kompletní charakterizaci se často využívá kombinace různých fragmentačních technik zahrnující vysokou- a nízkooenergetickou kolizně indukovanou disociaci a disociaci přenosem elektronu [72]. Z hmotnostních spekter glykopeptidů vyhodnocených vhodným softwarem [73] se získají informace nejen o glykanových strukturách, ale i o původních proteinech.

### Závěr

S rozvojem analytické instrumentace se vědecké komunitě daří stále podrobněji charakterizovat komplexní posttranslační modifikace přítomné nejen na sérových proteinech, mezi které patří glykosylace. Získané poznatky poukazují na přítomnost abnormálních forem glykanů při nádorových onemocněních. Tyto formy mohou být samostatně či v sadách využity pro diagnostiku přítomnosti a progresu nádorových onemocnění. O významu těchto prací svědčí i fakt, že protinádorová léčiva odvozená od monoklonálních protilátek cílí právě na glykanové struktury [74,75].

N-glykanové profilování má potenciál charakterizovat glykany uvolněné ze sérových proteinů, ale tento přístup neposkytuje informace o původních glykoproteinech ani o obsazení glykosylačních pozic. Z tohoto důvodu se začíná prosazovat glykoproteomický

přístup propojující glykomiku s proteomikou a doplňující proteomické informace, které umožňují zasazení poznatků o glykanech do biologického kontextu. Vědecké práce na klinických vzorcích využívající glykoproteomický přístup jsou v současné době spíše raritní, ale v následujících letech lze očekávat jejich rozšíření.

## Literatura

1. Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB et al. Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(6): 346–366. doi: 10.1038/s41581-019-0129-4.
2. Colley KJ, Varki AK. Cellular organization of glycosylation. In: Varki A. (ed). *Essentials of glycobiology*. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press 2017.
3. Ho WL, Hsu WM, Huang MC et al. Protein glycosylation in cancers and its potential therapeutic applications in neuroblastoma. *J Hematol Oncol* 2016; 9(1): 100. doi: 10.1186/s13045-016-0334-6.
4. Ohtsubo K, Marth JD. Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease. *Cell* 2006; 126(5): 855–867. doi: 10.1016/j.cell.2006.08.019.
5. Munkley J, Elliott DJ. Hallmarks of glycosylation in cancer. *Oncotarget* 2016; 7(23): 35478–35489. doi: 10.18632/oncotarget.8155.
6. Pinho SS, Reis CA. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(9): 540–555. doi: 10.1038/nrc3982.
7. Ladenson RP, Schwartz SO, Ivy AC. Incidence of the blood groups and the secretor factor in patients with pernicious anemia and stomach carcinoma. *Am J Med Sci* 1949; 217(2): 194–197. doi: 10.1097/00000441-194902000-00011.
8. Dube DH, Bertozzi CR. Glycans in cancer and inflammation – potential for therapeutics and diagnostics. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(6): 477–488. doi: 10.1038/nrd1751.
9. Grishman E. Histochemical analysis of mucopolysaccharides occurring in mucus-producing tumors. Mixed tumors of the parotid gland, colloid carcinomas of the breast, and myxomas. *Cancer* 1952; 5(4): 700–707. doi: 10.1002/1097-0142(195207)5:4<700::aid-cnrc2820050408>3.0.co;2-n.
10. Clerc F, Reidling KR, Jansen BC et al. Human plasma protein N-glycosylation. *Glycoconj J* 2016; 33(3): 309–343. doi: 10.1007/s10719-015-9626-2.
11. Ludwig JA, Weinstein JN. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(11): 845–856. doi: 10.1038/nrc1739.
12. Demetriou M, Nabi IR, Coppolino M et al. Reduced contact-inhibition and substratum adhesion in epithelial cells expressing GlcNAc-transferase V. *J Cell Biol* 1995; 130(2): 383–392. doi: 10.1083/jcb.130.2.383.
13. Zhao Y, Sato Y, Isaji T et al. Branched N-glycans regulate the biological functions of integrins and cadherins. *FEBS J* 2008; 275(9): 1939–1948. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06346.x.
14. Hernychová L, Uhrík L, Nenutil R et al. Glycoproteins in the sera of oncological patients. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 3): 39–45. doi: 10.14735/amko20193S.
15. Bereman MS, Williams TI, Muddiman DC. Development of a nanoLC LTQ orbitrap mass spectrometric method for profiling glycans derived from plasma from healthy, benign tumor control, and epithelial ovarian cancer patients. *Anal Chem* 2009; 81(3): 1130–1136. doi: 10.1021/ac802262w.
16. Alley WR, Vasseur JA, Goetz JA et al. N-linked glycan structures and their expressions change in the blood sera of ovarian cancer patients. *J Proteome Res* 2012; 11(4): 2282–2300. doi: 10.1021/pr201070k.
17. Abd Hamid UM, Royle L, Saldova R et al. A strategy to reveal potential glycan markers from serum glycoproteins associated with breast cancer progression. *Glycobiology* 2008; 18(12): 1105–1118. doi: 10.1093/glycob/cwn095.
18. Kyselova Z, Mechref Y, Al Bataineh MM et al. Alterations in the serum glycome due to metastatic prostate cancer. *J Proteome Res* 2007; 6(5): 1822–1832. doi: 10.1021/pr060664t.
19. Isailovic D, Kurulugama RT, Plasencia MD et al. Profiling of human serum glycans associated with liver cancer and cirrhosis by IMS-MS. *J Proteome Res* 2008; 7(3): 1109–1117. doi: 10.1021/pr700702r.
20. Pierce A, Saldova R, Abd Hamid UM et al. Levels of specific glycans significantly distinguish lymph node-positive from lymph node-negative breast cancer patients. *Glycobiology* 2010; 20(10): 1283–1288. doi: 10.1093/glycob/cwq090.
21. Saldova R, Haakensen VD, Rødland E et al. Serum N-glycome alterations in breast cancer during multimodal treatment and follow-up. *Mol Oncol* 2017; 11(10): 1361–1379. doi: 10.1002/1878-0261.12105.
22. Gebrehiwot AG, Melka DS, Kassaye YM et al. Exploring serum and immunoglobulin G N-glycome as diagnostic biomarkers for early detection of breast cancer in Ethiopian women. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 588. doi: 10.1186/s12885-019-5817-8.
23. Gebrehiwot AG, Melka DS, Kassaye YM et al. Healthy human serum N-glycan profiling reveals the influence of ethnic variation on the identified cancer-relevant glycan biomarkers. *PLoS One* 2018; 13(12): e0209515. doi: 10.1371/journal.pone.0209515.
24. Ju L, Wang Y, Xie Q et al. Elevated level of serum glycoprotein bifucosylation and prognostic value in Chinese breast cancer. *Glycobiology* 2016; 26(5): 460–471. doi: 10.1093/glycob/cwv117.
25. Lee SB, Bose S, Ahn SH et al. Breast cancer diagnosis by analysis of serum N-glycans using MALDI-TOF mass spectrometry. *PLoS One* 2020; 15(4): e0231004. doi: 10.1371/journal.pone.0231004.
26. Haakensen VD, Steinfeld I, Saldova R et al. Serum N-glycan analysis in breast cancer patients – relation to tumour biology and clinical outcome. *Mol Oncol* 2016; 10(1): 59–72. doi: 10.1016/j.molonc.2015.08.002.
27. Murphy K, Murphy BT, Boyce S et al. Integrating biomarkers across omic platforms: an approach to improve stratification of patients with indolent and aggressive prostate cancer. *Mol Oncol* 2018; 12(9): 1513–1525. doi: 10.1002/1878-0261.12348.
28. Gilgunn S, Murphy K, Stöckmann H et al. Glycosylation in indolent, significant and aggressive prostate cancer by automated high-throughput N-glycan profiling. *Int J Mol Sci* 2020; 21(23): 9233. doi: 10.3390/ijms21239233.
29. Matsumoto T, Hatakeyama S, Yoneyama T et al. Serum N-glycan profiling is a potential biomarker for castration-resistant prostate cancer. *Sci Rep* 2019; 9(1): 16761. doi: 10.1038/s41598-019-53384-y.
30. Zahradnikova M, Ihnatova I, Lattova E et al. N-Glycome changes reflecting resistance to platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. *J Proteom* 2021; 230: 103964. doi: 10.1016/j.jpro.2020.103964.
31. Bartling B, Vanhooren V, Dewaele S et al. Altered desialylated plasma N-glycan profile in patients with non-small cell lung carcinoma. *Cancer Biomark* 2011; 10(3–4): 145–154. doi: 10.3233/CBM-2012-0239.
32. Doherty M, Theodoratou E, Walsh I et al. Plasma N-glycans in colorectal cancer risk. *Sci Rep* 2018; 8(1): 8655. doi: 10.1038/s41598-018-26805-7.
33. de Vroome SW, Holst S, Girondo MR et al. Serum N-glycome alterations in colorectal cancer associate with survival. *Oncotarget* 2018; 9(55): 30610–30623. doi: 10.18632/oncotarget.25753.
34. Gaye MM, Valentine SJ, Hu Y et al. Ion mobility-mass spectrometry analysis of serum N-linked glycans from esophageal adenocarcinoma phenotypes. *J Proteome Res* 2012; 11(12): 6102–6110. doi: 10.1021/pr300756e.
35. Lavine BK, White CG, Ding T et al. Wavelet based classification of MALDI-IMS-MS spectra of serum N-linked glycans from normal controls and patients diagnosed with Barrett's esophagus, high grade dysplasia, and esophageal adenocarcinoma. *Chemom Intel Lab Syst* 2018; 176: 74–81.
36. Gaye MM, Ding T, Shion H et al. Delineation of disease phenotypes associated with esophageal adenocarcinoma by MALDI-IMS-MS analysis of serum N-linked glycans. *Analyst* 2017; 142(9): 1525–1535. doi: 10.1039/c6an02697d.
37. Zhang Z, Westhram M, Bondt A et al. Serum protein N-glycosylation changes in multiple myeloma. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2019; 1863(5): 960–970. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.03.001.
38. Vreeker GCM, Hanna-Sawires RG, Mohammed Y et al. Serum N-glycome analysis reveals pancreatic cancer disease signatures. *Cancer Med* 2020; 9(22): 8519–8529. doi: 10.1002/cam4.3439.
39. Kawaguchi-Sakita N, Kaneshiro-Nakagawa K, Kawashima M et al. Serum immunoglobulin G Fc region N-glycosylation profiling by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry can distinguish breast cancer patients from cancer-free controls. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469(4): 1140–1145. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.114.
40. Zou X, Yao F, Yang F et al. Glycomic signatures of plasma igg improve preoperative prediction of the invasiveness of small lung nodules. *Molecules* 2020; 25(1): 28. doi: 10.3390/molecules25010028.
41. Saldova R, Royle L, Radcliffe CM et al. Ovarian cancer is associated with changes in glycosylation in both acute-phase proteins and IgG. *Glycobiology* 2007; 17(12): 1344–1356. doi: 10.1093/glycob/cwm100.
42. Liu S, Cheng L, Fu Y et al. Characterization of IgG N-glycome profile in colorectal cancer progression by MALDI-TOF-MS. *J Proteomics* 2018; 181: 225–237. doi: 10.1016/j.jpro.2018.04.026.
43. Lee SH, Jeong S, Lee J et al. Glycomic profiling of targeted serum haptoglobin for gastric cancer using nano LC/MS and LC/MS/MS. *Mol Biosyst* 2016; 12(12): 3611–3621. doi: 10.1039/c6mb00559d.
44. Balmaña M, Sarrats A, Llop E et al. Identification of potential pancreatic cancer serum markers: increased sialyl-Lewis X on ceruloplasmin. *Clin Chim Acta* 2015; 442: 56–62. doi: 10.1016/j.ccca.2015.01.007.
45. Hülsmeier AJ, Paesold-Burda P, Hennet T. N-glycosylation site occupancy in serum glycoproteins using multiple reaction monitoring liquid chromatography-mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics* 2007; 6(12): 2132–2138. doi: 10.1074/mcp.M700361-MCP200.
46. Mariño K, Bones J, Kattla JJ et al. A systematic approach to protein glycosylation analysis: a path through the maze. *Nat Chem Biol* 2010; 6(10): 713–723. doi: 10.1038/nchembio.437.
47. Hong Q, Ruhaak LR, Stroble C et al. A method for comprehensive glycosite-mapping and direct quantitation of serum glycoproteins. *J Proteome Res* 2015; 14(12): 5179–5192. doi: 10.1021/acs.jproteome.5b00756.
48. Ueda K, Takami S, Saichi N et al. Development of serum glycoproteomic profiling technique; simultaneous identification of glycosylation sites and site-specific quantification of glycan structure changes. *Mol Cell Proteomics* 2010; 9(9): 1819–1828. doi: 10.1074/mcp.2010/000893.
49. Liu L, Zhu B, Fang Z et al. Automated intact glycopeptide enrichment method facilitating highly reproducible analysis of serum site-specific N-glycoproteome. *Anal Chem* 2021; 93(20): 7473–7480. doi: 10.1021/acs.analchem.1c00645.
50. Li Q, Kailemia MJ, Merleev AA et al. Site-specific glycosylation quantitation of 50 serum glycoproteins en-

- hanced by predictive glycopeptidomics for improved disease biomarker discovery. *Anal Chem* 2019; 91(8): 5433–5445. doi: 10.1021/acs.analchem.9b00776.
51. Takakura D, Harazono A, Hashii N et al. Selective glycopeptide profiling by acetone enrichment and LC/MS. *J Proteomics* 2014; 101: 17–30. doi: 10.1016/j.jprot.2014.02.005.
52. Mikami M, Tanabe K, Matsuo K et al. Fully-sialylated alpha-chain of complement 4-binding protein: diagnostic utility for ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2015; 139(3): 520–528. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.10.012.
53. Tanabe K, Ikeda M, Hayashi M et al. Comprehensive serum glycopeptide spectra analysis combined with artificial intelligence (CSGSA-AI) to diagnose early-stage ovarian cancer. *Cancers* 2020; 12(9): 2373. doi: 10.3390/cancers12092373.
54. Matsuo K, Tanabe K, Hayashi M et al. Utility of comprehensive serum glycopeptide spectra analysis (CSGSA) for the detection of early stage epithelial ovarian cancer. *Cancers* 2020; 12(9): 2374. doi: 10.3390/cancers12092374.
55. Shinozaki E, Tanabe K, Akiyoshi T et al. Serum leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1 with fucosylated triantennary N-glycan: a novel colorectal cancer marker. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 406. doi: 10.1186/s12885-018-4252-6.
56. Dobryszczycka W. Biological functions of haptoglobin – new pieces to an old puzzle. *Clin Chem Lab Med* 1997; 35(9): 647–654.
57. Sanda M, Pompach P, Brnakova Z et al. Quantitative liquid chromatography-mass spectrometry-multiple reaction monitoring (LC-MS-MRM) analysis of site-specific glycoforms of haptoglobin in liver disease. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12(5): 1294–1305. doi: 10.1074/mcp.M112.023325.
58. Pompach P, Brnakova Z, Sanda M et al. Site-specific glycoforms of haptoglobin in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12(5): 1281–1293. doi: 10.1074/mcp.M112.023259.
59. Takahashi S, Sugiyama T, Shimomura M et al. Site-specific and linkage analyses of fucosylated N-glycans on haptoglobin in sera of patients with various types of cancer: possible implication for the differential diagnosis of cancer. *Glycoconj J* 2016; 33(3): 471–482. doi: 10.1007/s10719-016-9653-7.
60. Ruhaak LR, Kim K, Stroble C et al. Protein-specific differential glycosylation of immunoglobulins in serum of ovarian cancer patients. *J Proteome Res* 2016; 15(3): 1002–1010. doi: 10.1021/acs.jproteome.5b01071.
61. Raman R, Raguram S, Venkataraman G et al. Glycomics: an integrated systems approach to structure-function relationships of glycans. *Nat Methods* 2005; 2(11): 817–824. doi: 10.1038/nmeth807.
62. Cao L, Qu Y, Zhang Z et al. Intact glycopeptide characterization using mass spectrometry. *Expert Rev Proteomics* 2016; 13(5): 513–522. doi: 10.1586/14789450.2016.1172965.
63. Guerrini M, Raman R, Venkataraman G et al. A novel computational approach to integrate NMR spectroscopy and capillary electrophoresis for structure assignment of heparin and heparan sulfate oligosaccharides. *Glycobiology* 2002; 12(11): 713–719. doi: 10.1093/glycob/cwf084.
64. Pabst M, Altmann F. Glycan analysis by modern instrumental methods. *Proteomics* 2011; 11(4): 631–643. doi: 10.1002/pmic.201000517.
65. Azadi P, Heiss C. Mass spectrometry of N-linked glycans. *Methods Mol Biol* 2009; 534: 37–51. doi: 10.1007/978-1-59745-022-5\_3.
66. Harvey DJ. Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry of carbohydrates. *Mass Spectrom Rev* 1999; 18(6): 349–450. doi: 10.1002/(SICI)1098-2787(1999)18:6<349::AID-MA51>3.0.CO;2-H.
67. Alley WR, Mann BF, Novotny MV. High-sensitivity analytical approaches for the structural characterization of glycoproteins. *Chem Rev* 2013; 113(4): 2668–2732. doi: 10.1021/cr3003714.
68. Dedvisitsakul P, Jacobsen S, Svensson B et al. Glycopeptide enrichment using a combination of ZIC-HILIC and cotton wool for exploring the glycoproteome of wheat flour albumins. *J Proteome Res* 2014; 13(5): 2696–2703. doi: 10.1021/pr401282r.
69. Ruiz-May E, Catalá C, Rose JKC. N-glycoprotein enrichment by lectin affinity chromatography. *Methods Mol Biol* 2014; 1072: 633–643. doi: 10.1007/978-1-62703-631-3\_43.
70. Zhang H, Li X-J, Martin DB et al. Identification and quantification of N-linked glycoproteins using hydrazide chemistry, stable isotope labeling and mass spectrometry. *Nat Biotechnol* 2003; 21(6): 660–666. doi: 10.1038/nbt827.
71. Liu T, Qian WJ, Gritsenko MA et al. Human plasma N-glycoproteome analysis by immunoaffinity subtraction, hydrazide chemistry, and mass spectrometry. *J Proteome Res* 2005; 4(6): 2070–2080. doi: 10.1021/pr0502065.
72. Scott NE, Parker BL, Connolly AM et al. Simultaneous glycan-peptide characterization using hydrophilic interaction chromatography and parallel fragmentation by CID, higher energy collisional dissociation, and electron transfer dissociation MS applied to the N-linked glycoproteome of *Campylobacter jejuni*. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10(2): M000031–MCP201. doi: 10.1074/mcp.M000031-MCP201.
73. Bern M, Kil YJ, Becker C. Byonic: advanced peptide and protein identification software. *Curr Protoc Bioinformatics* 2012; 13: 13.20. doi: 10.1002/0471250953.bi1320s40.
74. Amon R, Rosenfeld R, Perlmutter S et al. Directed evolution of therapeutic antibodies targeting glycosylation in cancer. *Cancers* 2020; 12(10): 2824. doi: 10.3390/cancers12102824.
75. Rabu C, McIntosh R, Jurasova Z et al. Glycans as targets for therapeutic antitumor antibodies. *Future Oncol* 2012; 8(8): 943–960. doi: 10.2217/fon.12.88.
76. Gao Y, Luan X, Melamed J et al. Role of glycans on key cell surface receptors that regulate cell proliferation and cell death. *Cells* 2021; 10(5): 1252. doi: 10.3390/cells10051252.



# Association of IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms with susceptibility to breast cancer – a meta-analysis

## Souvislost polymorfizmu IL-8 -251T>A a IL-18 -607C>A s náchylností ke karcinomu prsu – metaanalýza

Farbod M.<sup>1</sup>, Dastgheib S. A.<sup>2</sup>, Asadian F.<sup>3</sup>, Karimi-Zarchi M.<sup>4,5</sup>, Sayad S.<sup>6</sup>, Barahman M.<sup>7</sup>, Kargar S.<sup>8</sup>, Mazaheri M.<sup>9-11</sup>, Neamatzadeh H.<sup>9,10</sup>

<sup>1</sup>Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>3</sup>Department of Medical Laboratory Sciences, School of Paramedical Science, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup>Endometriosis Research Center, Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>6</sup>Department of Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>7</sup>Firoozgar Clinical Research Development Center (FCRDC), Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>8</sup>Department of Surgery, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>9</sup>Department of Medical Genetics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>10</sup>Mother and Newborn Health Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>11</sup>Stem Cell Biology Research Center, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

### Summary

**Background:** Previous studies have evaluated the association of IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms with a risk of breast cancer in different populations, but the results remain inconsistent and inconclusive. Thus, we performed this meta-analysis to explore the associations. **Methods:** A comprehensive literature search in PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus, SciELO, SID, and CNKI for all eligible studies published up to October 1, 2020. The pooled odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were used to evaluate the intensity of associations. **Results:** A total of 12 case-control studies including seven studies with 2,370 cases and 2,314 controls on IL-8 -251T>A, and five studies with 900 cases and 882 controls on IL-18 -607C>A polymorphism were selected. Pooled data showed that IL-8 -251T>A (AT vs. TT: OR = 1.187; 95% CI 1.038–1.356; P = 0.012) and IL-18 -607C>A polymorphisms (A vs. T: OR = 1.205; 95% CI 1.055–1.377; P = 0.006; AA vs. TT: OR = 1.379; 95% CI 1.056–1.802; P = 0.018; and AA vs. AT+TT: OR = 1.329; 95% CI 1.053–1.678; P = 0.017) were associated with increased risk of breast cancer in overall. Moreover, when the studies were stratified by ethnicity, the IL-8 -251T>A was significantly associated with breast cancer risk in Africans. Publication bias tests provide no evidence of presence of publication bias in a meta-analysis. **Conclusion:** This meta-analysis results revealed that the IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms are associated with susceptibility to breast cancer. However, further multicenter studies with larger sample sizes in different ethnicities are required to make a better assessment of these associations.

### Key words

breast cancer – interleukin-8 – interleukin-18 – association – meta-analysis

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

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

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

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



Prof. Seyed Alireza Dastgheib  
Department of Medical Genetics,  
School of Medicine,  
Shiraz University of Medical  
Sciences, Shiraz, Iran  
e-mail: dastgheibsa@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 16. 8. 2020

Accepted/Přijato: 24. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2022181

## Souhrn

**Výhodiska:** Dříve provedené studie hodnotily souvislost polymorfizmu IL-8 -251T>A a IL-18 -607C>A s rizikem karcinomu prsu v různých populacích, ale výsledky zůstávají nekonzistentní a neprůkazné. Provedli jsme tedy tuto metaanalýzu s cílem prozkoumat souvislosti. **Metody:** Komplexní vyhledávání literatury v databázích PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus, SciELO, SID, and CNKI z hlediska všech vhodných studií publikovaných do 1. října 2020. Pro hodnocení intenzity souvislosti byly použity souhrnné poměry šancí (odds ratio – OR) s 95% intervaly spolehlivosti (confidence interval – CI). **Výsledky:** Bylo vybráno celkem 12 studií případů a kontrol o polymorfizmu IL-8 -251T>A vč. 7 studií s 2 370 případy a 2 314 kontrolami a 5 studií o polymorfizmu IL-18 -607C>A s 900 případy a 882 kontrolami. Souhrnná data ukázala, že polymorfizmy IL-8 -251T>A (AT vs. TT: OR = 1,187; 95% CI 1,038–1,356; p = 0,012) a IL-18 -607C>A (A vs. T: OR = 1,205; 95% CI 1,055–1,377; p = 0,006; AA vs. TT: OR = 1,379; 95% CI 1,056–1,802; p = 0,018; a AA vs. AT+TT: OR = 1,329; 95% CI 1,053–1,678; p = 0,017) měly obecně souvislost se zvýšeným rizikem karcinomu prsu. Navíc když byly studie stratifikovány podle etnik, u IL-8 -251T>A byla významná souvislost s rizikem karcinomu prsu u Afričanek. Testy publikačního zkreslení u metaanalýzy žádné publikační zkreslení neprokázaly. **Závěr:** Tato metaanalýza odhalila, že polymorfismus IL-8 -251T>A a IL-18 -607C>A je spojen s náchylností ke karcinomu prsu. Pro lepší vyhodnocení těchto asociací je ovšem třeba dalších multicentrických studií s různými etniky.

## Klíčová slova

karcinóm prsu – interleukin 8 – interleukin 18 – souvislost – metaanalýza

## Introduction

Breast cancer is the most common form of cancer and the leading cause of death in women of all ethnic groups [1,2], especially in case of low- and middle-income developing countries due to screening barriers [3]. In 2018, an estimated 266,000 new cases of breast cancer will be diagnosed with 41,000 cases of deaths, were estimated to occur in women in the United States [4]. In the literature, obesity, hormone replacement therapy, radiation, age, and family history has been described as a pivotal risk factor for breast cancer development [5–8]. Approximately 4% of cases diagnosed with breast cancer in the United States are younger than 40 years and a report by National Cancer Institute showed that the breast cancer incidence rate in women aged 21–54 years was 33.6% of all breast cancer cases [9,10].

Despite its high prevalence and rapid progress in molecular biology of cancer achieved in the last few decades, the exact mechanism of breast cancer is still poorly understood [11,12]. It is evident that genetic and environmental factors play a role in the development of breast cancer [13,14]. Moreover, there is also a relationship between social environment and breast cancer development and woman cope with a breast cancer diagnosis. Epidemiological studies have demonstrated that single nucleotide polymorphisms (SNPs) in different interleukins might be involved in development of breast cancer [15,16].

Recently, the roles of interleukin 8 (IL-8) and IL-18 have been extensively studied in the development of breast cancer. Human IL-8 enhances the immune system against cancer cells and also modifies the tumor microenvironment facilities [17]. Increasing evidence demonstrates that human IL-8 is considerably expressed in ER-, PR- and HER-2/neu+ breast cancer cells, but highly correlated with invasiveness and metastatic of both ER- and ER+ cells by twofold, indicating the invasion-promoting role of IL-8 [17–20]. IL-8 is associated with growth receptors expressed on the surface of breast cancer cells. However, the mechanisms by which IL-8 contributes to breast cancer progression have remained poorly understood [21]. Moreover, IL-18 may also have role in development of breast cancer. Previous studies revealed that serum levels of IL-18 were higher in advanced than in early stages and higher in metastatic than in non-metastatic breast cancer cases [22]. In the recent decade, several studies have investigated the influence of IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms in breast cancer, but their results remained controversial. Therefore, we performed meta-analyses to evaluate and summarize the contribution of the IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms to breast cancer susceptibility.

## Materials and methods

### Identification and eligibility of relevant studies

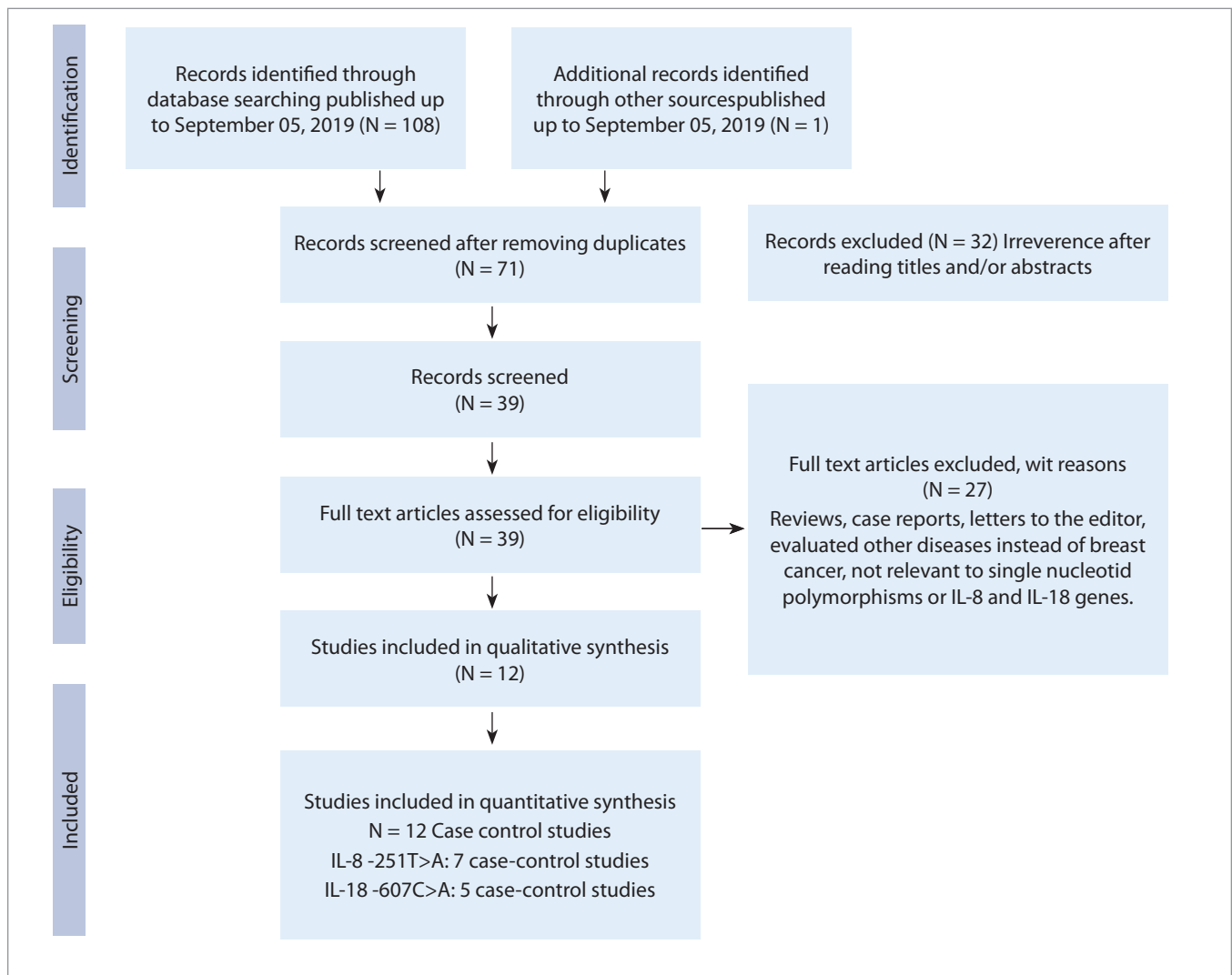
This study was performed according to the Preferred reporting items for sys-

tematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement on reporting meta-analysis. We conducted a comprehensive literature on PubMed, EMBASE, Web of Science, Science Citation Index (SCI), Springer Link, CNKI, Wanfang, OVID, SID, EBSCO and Science Direct databases to identify potential studies evaluated the association of IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms with a risk of breast cancer. The search keywords used were as follows: (“Breast Cancer” OR “Tumor” OR “Cancer” OR “Neoplasm”) AND (“Interlukine-8” OR “IL-8” OR “-251A>T” OR “rs4073”) AND (“Interlukine-18” OR “IL-18” OR “-607C>A” OR “rs1946518”) AND (“Gene” OR “Polymorphism” OR “SNPs” OR “Mutation” OR “Variation” OR “Allele”). Then, the references of all retrieved publications and reviews to identify other potential relevant studies were checked manually. The final literature search was updated on October 1, 2020, with no restrictions on publication year or methodological filter. Data for the largest sample set or most recent published articles were included when data from the same set of cases were used more than once within a publication.

### Selection criteria

The eligible studies included in the current meta-analysis, must meet all the following criteria:

- 1) genetic association studies on association of IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms with breast cancer;
- 2) in human beings;



**Scheme 1. Flowchart of literature search and selection process.**

- 3) studies with case-control or cohort design;
- 4) allele and genotype distribution for both IL-8 -251 T>A and IL-18 -607 C>A polymorphisms provided to estimate the odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs);
- 5) articles published in English, Chinese, Portuguese and Farsi (with an English abstract).

The studies were excluded if one of the following criteria was fulfilled:

- 1) studies not about IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms and breast cancer;
- 2) studies on other polymorphisms at IL-8 and IL-18 genes;
- 3) animal models, cell lines and *in vitro* studies;

- 4) no control population;
- 5) linkage and family-based studies;
- 6) data unavailable or insufficient for calculating allele and genotypes frequencies;
- 7) abstracts, posters, case reports, case series, editorials, letters, editorial articles, conference presentations, comments, reviews, meta-analyses;
- 8) overlapping data or duplicate of previous publication.

#### Data extraction

The necessary data were carefully extracted by two observers from eligible studies according to the mentioned criteria. Any disagreement between two authors was discussed with the third author until a consensus was achieved. If the data were not presented, the corre-

sponding authors were contacted to request extra information. The following characteristics were collected from each study: last name of first author, year of publication, country of origin, ethnicity of study participants, source of controls (hospital based or population based), genotyping methods, genotypic/allelic distributions for both IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms in cases and controls, the number of cases and control genotypes, minor allele frequency (MAFs) and Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) in controls.

#### Statistical Analysis

The strength of associations of IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms with susceptibility to breast cancer was estimated by ORs with 95%

Tab. 1. Main characteristics of studies included in this meta-analysis.

First author	Country (ethnicity)	Genotyping method	SOC	Case/control	Cases					Controls					MAFs	HWE
					Genotypes			Allele		Genotypes			Allele			
IL-8 -251 T>A					TT	TA	AA	T	A	TT	TA	AA	T	A		
Smith [23]	UK (Caucasian)	ARMS-PCR	PB	119/235	37	63	19	137	101	76	105	54	257	213	0.453	0.131
Snoussi [24]	Tunisia (African)	AS-PCR	PB	308/236	65	157	86	287	329	72	110	54	254	218	0.462	0.338
Vogel [25]	Denmark (Caucasian)	TaqMan	HB	361/361	88	160	113	336	386	78	167	116	323	399	0.553	0.220
Kamali-Sarvestani [26]	Iran (Asian)	ASO-PCR	HB	257/233	64	114	79	242	272	79	106	48	264	202	0.433	0.260
Snoussi [27]	Tunisia (African)	AS-PCR	PB	409/301	84	201	124	369	449	92	138	71	322	280	0.465	0.172
Wang [29]	China (Asian)	PCR-RFLP	HB	474/501	192	231	51	615	333	186	213	102	585	417	0.416	0.005
Zhang 2016 [38]	China (Asian)	PCR-RFLP	HB	442/447	190	174	78	554	330	213	191	43	617	277	0.310	0.984
IL-18 -607 C>A					CC	CA	AA	C	A	CC	CA	AA	C	A		
Khalili-Azad [30]	Iran (Asian)	AS-PCR	PB	200/206	64	103	33	231	169	76	97	33	249	163	0.396	0.825
Taheri 2012 [31]	Iran (Asian)	ARMS-PCR	HB	72/93	29	32	11	90	54	40	45	8	125	61	0.328	0.346
Back 2014 [32]	Brazil (Mixed)	PCR-RFLP	PB	154//118	39	66	49	144	164	43	56	19	142	94	0.398	0.914
Zhao 2017 [33]	China (Asian)	MALDI-TOF	HB	305/305	92	133	80	317	293	100	142	63	342	268	0.439	0.337
Qiao 2018 [34]	China (Asian)	DS	HB	169/160	50	80	39	187	169	41	80	39	162	158	0.494	0.998

ARMS – amplification refractory mutation system, AS-PCR – allele-specific polymerase chain reaction, ASO-PCR – allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction, RFLP – restriction fragment length polymorphism, DS – direct sequencing, SOC – source of controls, PB – population-based, HB – hospital-based, MAF – minor allele frequency, HWE – Hardy-Weinberg equilibrium

confidence intervals (95% CIs). The significance of the pooled effect size was examined by the Z-test. The associations were evaluated under all five genetic models, i.e. allele (B vs. A), homozygote (BB vs. AA), heterozygote (BA vs. AA), dominant (BB+BA vs. AA), and recessive (BB vs. BA+AA). To take into account the possibility of between-study heterogeneity, the Cochran's Q test was used, in which  $P < 0.10$  indicated a significant heterogeneity. Moreover,  $I^2$  statistic (range of 0–100%) was also employed to qualify the heterogeneity, where a lower value represents non-significant heterogeneity and a higher value represents a high degree of between study heterogeneity. A fixed-effect method (the Mantel-Haenszel method) was applied to calculate the pooled ORs and the cor-

responding 95% CIs for all genetic models which did not show significant heterogeneity; otherwise a random-effect method (the DerSimonian and Laird method) was adopted. Subgroup analyses were conducted by stratification of ethnicity to identifying potential source of heterogeneity. HWE was tested in control groups of each study by  $\chi^2$  test to assess the latent bias resulting from the deviation of the genotype distribution;  $P > 0.05$  were considered to have reliable and representative controls. The sensitivity analysis was carried out by omitting one study at a time to determine the underlying effects of each single study on the pooled data. Furthermore, we conducted the sensitivity analyses again to delete those studies deviating from HWE and calculate the pooled ORs for

the remainder of the studies. Publication bias was performed by the construction of Begg's funnel plot and Egger's regression analysis. All of the statistical calculations were performed using Comprehensive Meta-Analysis (CMA) software, version 2.0 (Biostat, USA). For all analyses, statistical significance was assumed at  $P < 0.05$ , unless otherwise stated.

## Results

### Selected studies characteristics

The selection process of eligible studies is presented in Scheme 1. Initially, 108 studies were obtained through publication search in electronic databases, and one study was identified from other sources. Irrelevant articles were excluded by evaluating the titles and abstracts. Therefore, 76 pub-



lications were deleted for obvious irrelevance. Finally, 12 case-control studies including seven studies [23–29] with 2,370 cases and 2,314 controls on IL-8 -251T>A polymorphism, and 5 studies [30–34] with 900 cases and 882 controls on IL-18 -607C>A polymorphisms were selected to the meta-analysis. Tab. 1 describes principal characteristics of selected studies. All the studies were published between December 2004 and March 2018. The studies have been carried out in UK, Tunisia, Iran, China, and Brazil. Among these studies, eight studies were conducted among Asians, two studies among Caucasians and two studies among Africans. Seven different genotyping methods were used: ARMS-PCR, AS-PCR, TaqMan, ASO-PCR, PCR-RFLP, MALDI-TOF and direct sequencing. The genotype, allele and MAF in each study for both IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms are shown in Tab. 1. Moreover, the distribution of genotypes in the controls was in agreement with HWE for all selected studies, except for one study on IL-8 -251T>A polymorphism (Tab. 1).

### Quantitative synthesis

#### IL-8 -251T>A polymorphism

The association between IL-8 -251T>A polymorphism and breast cancer risk is shown in Tab. 2. Pooled data showed that there was a significant association between IL-8 -251T>A polymorphism and an increased risk of breast cancer under heterozygote model (AT vs. TT: OR = 1.187; 95% CI 1.038–1.356,  $P = 0.012$ , Fig. 2A). When stratified analysis by ethnicity, a significant association was found between IL-8 -251T>A polymorphism and breast cancer risk in Africans under all five genetic models, i.e. allele (A vs. T: OR = 1.398; 95% CI 1.174–1.663;  $P \leq 0.001$ ), homozygote (AA vs. TT: OR = 2.083; 95% CI 1.529–2.839;  $P \leq 0.001$ ), heterozygote (AT vs. TT: OR = 1.411; 95% CI 1.066–1.867;  $P = 0.016$ ), dominant (AA+AT vs. TT: OR = 1.676, 95% CI 1.295–2.168;  $P \leq 0.001$ ), and recessive (AA vs. AT+TT: OR = 1.364; 95% CI 1.055–1.764;  $P = 0.018$ ), but not in Asians and Caucasians (Tab. 2).

#### IL-18 -607C>A polymorphism

Results of pooled analysis for IL-18 -607C>A polymorphism and breast cancer risk are summarized in detail in Tab. 2. Pooled data showed that the IL-18 -607C>A polymorphism was significantly associated with an increased risk of breast cancer under three genetic models, i.e. allele (A vs. T: OR = 1.205; 95% CI 1.055–1.377;  $P = 0.006$ , Fig. 2B), homozygote (AA vs. TT: OR = 1.379; 95% CI 1.056–1.802,  $P = 0.018$ ), and recessive (AA vs. AT+TT: OR = 1.329; 95% CI 1.053–1.678;  $P = 0.017$ ). However, stratified analysis by ethnicity failed to show a significant association between the IL-18 -607C>A polymorphism and breast cancer in Asians (Tab. 2).

#### Heterogeneity test

In this meta-analysis there was statistical significance between-study heterogeneity for IL-8 -251T>A polymorphism under four genetic models, i.e. allele (A vs. T:  $I^2 = 83.32$ ;  $P_H \leq 0.001$ ), homozygote (AA vs. TT:  $I^2 = 87.78$ ;  $P_H \leq 0.001$ ), dominant (AA+AT vs. TT:  $I^2 = 66.65$ ;  $P_H = ?$ ) and recessive (AA vs. AT+TT:  $I^2 = 85.38$ ;  $P_H \leq 0.001$ ), models and IL-18 -607C>A polymorphism under dominant model (AA+AC vs. CC:  $I^2 = 68.65$ ;  $P_H = 0.013$ ). Therefore, we conducted subgroup analyses by ethnicity to explain the potential source of heterogeneity. Results showed that the heterogeneity disappeared in the subgroup analysis among Asians, Caucasians and Africans, indicating that ethnicity might be the major source of heterogeneity for IL-8 -251T>A polymorphism (Tab. 2).

#### Sensitivity analysis

While omitting each individual study any time, sensitivity analysis was applied to detect the influence of each study on the pooled OR by repeating the meta-analysis. Sensitivity analyses results showed that the significance of the pooled data for both for IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms was not affected by any single study in the overall population. In addition, when we excluded the studies out of HWE, the statistical significance of the results did not change.

#### Publication bias

Begg's funnel plot and Egger's test were used to evaluate the publication

bias of the literature for IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms. No publication bias was detected with either the Begg's funnel plot or the Egger's tests under all five genetic models in overall and subgroup analysis by ethnicity (Tab. 2). Funnel plots for IL-8 -251T>A polymorphism in allele model and IL-18 -607C>A polymorphism in recessive model were showed in Graphs 3A, B.

### Discussion

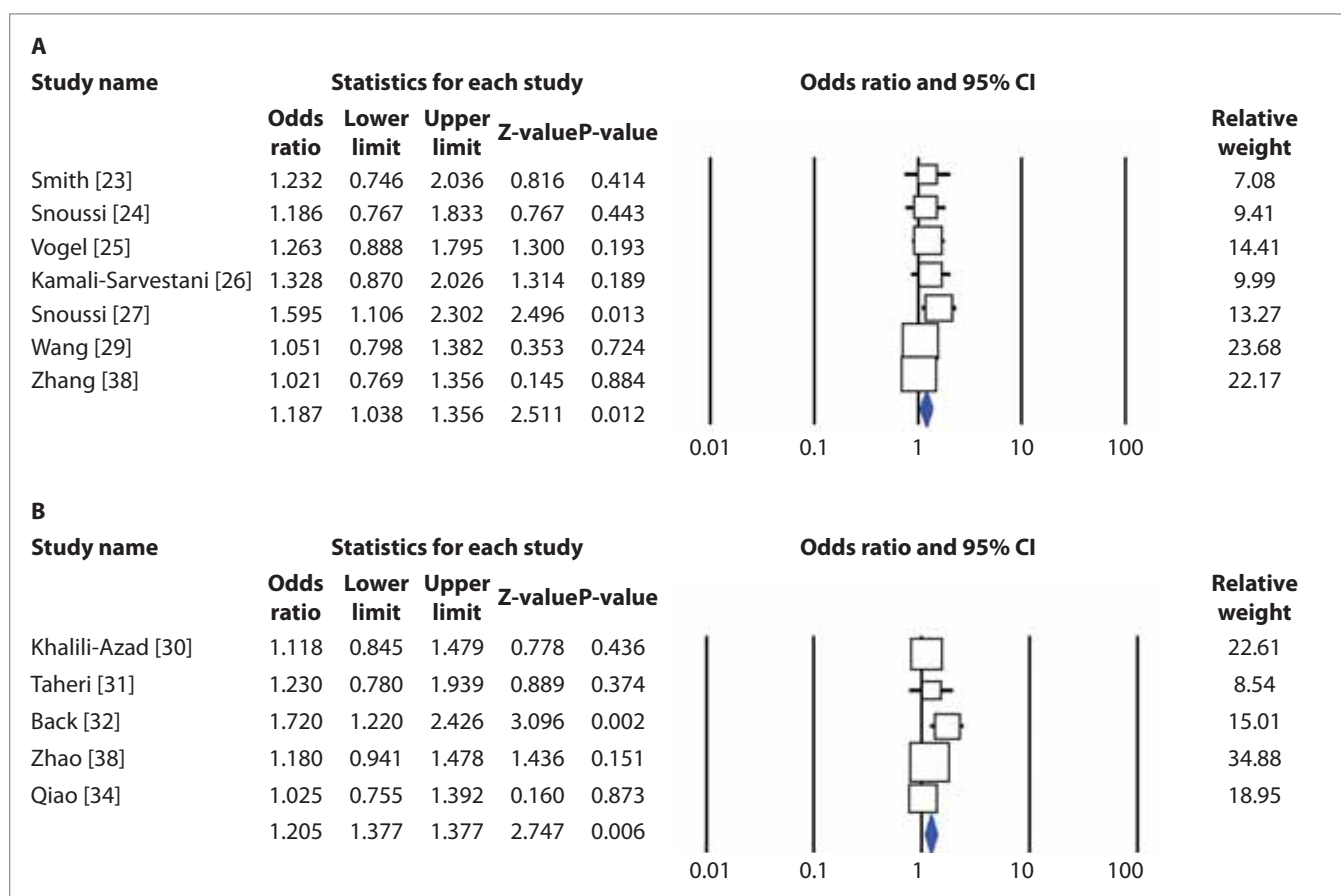
Human IL-8, also known as neutrophil chemotactic factor, has significant potential as a prognostic and predictive biomarker in various inflammatory conditions and malignancies [35]. It plays a key role in the recruitment of neutrophils and other immune cells to the site of infection [36]. IL-8 is mapped on chromosome 4q13-q21, contains four exons, a proximal promoter region and has a length of 5191 bp [37,38]. Moreover, human IL-18, a member of the IL-1 family, was initially identified as a protein that induces interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) production [39,40]. It is a pro-inflammatory chemokine, plays a key role in the initiation, modulation, and maintenance of the gastrointestinal inflammatory response. Human IL-18 gene is mapped on 11q22.2–22.3, contains six exons and several genetic polymorphisms, especially in the promoter region [41]. A functional polymorphism at position -251 of the IL-8 promoter region has been identified in 2000, which has effect on IL-8 gene expression or secretion [42].

In this study, we evaluated the association of IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms with breast cancer risk based on all available studies. By pooling all eligible studies, we found the IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms are significantly associated with an increased risk of breast cancer in the global population. Previous epidemiological studies have reported that these polymorphisms were associated with an increased risk of breast cancer in different populations such as Chinese, Iranian and Danish. However, subgroup analyses by ethnicity showed lack of association between IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms and a risk of breast cancer in Asians and Cauca-

Tab. 2. Summary of meta-analysis for the association of IL-8 -251T&gt;A and IL-18 -607C&gt;A polymorphisms with breast cancer risk.

Subgroup	Genetic model	Type of model	Heterogeneity		Odds ratio				Publication bias	
			I <sup>2</sup> (%)	P <sub>H</sub>	OR	95% CI	Z <sub>test</sub>	P <sub>OR</sub>	PB <sub>eggs</sub>	P <sub>Eggers</sub>
<b>IL-8 -251 T&gt;A</b>										
Overall	A vs. T	random	83.32	≤ 0.001	1.126	0.916–1.384	1.123	0.262	0.548	0.598
	AA vs. TT	random	87.78	≤ 0.001	1.257	0.784–2.074	0.979	0.327	0.763	0.899
	AT vs. TT	fixed	0.00	0.577	1.187	1.038–1.356	2.511	0.012	0.548	0.166
	AA+AT vs. TT	random	66.65	0.006	1.210	0.968–1.513	1.677	0.093	0.763	0.358
	AA vs. AT+TT	random	85.38	≤ 0.001	1.099	0.749–1.611	0.483	0.629	0.763	0.953
<b>Ethnicity</b>										
Asians	A vs. T	random	91.70	≤ 0.001	1.134	0.746–1.722	0.589	0.556	0.296	0.479
	AA vs. TT	random	93.65	≤ 0.001	1.262	0.469–3.393	0.461	0.645	1.000	0.475
	AT vs. TT	fixed	0.00	0.576	1.083	0.906–1.295	0.877	0.380	1.000	0.133
	AA+AT vs. TT	random	69.93	0.036	1.146	0.837–1.570	0.849	0.396	0.296	0.439
	AA vs. AT+TT	random	94.14	≤ 0.001	1.171	0.461–2.977	0.322	0.740	1.000	0.238
Caucasians	A vs. T	fixed	0.00	0.817	0.918	0.772–1.091	-0.975	0.330	NA	NA
	AA vs. TT	fixed	0.00	0.649	0.823	0.585–1.157	-1.122	0.262	NA	NA
	AT vs. TT	fixed	0.00	0.938	1.253	0.939–1.671	1.533	0.125	NA	NA
	AA+AT vs. TT	fixed	0.00	0.475	0.921	0.696–1.219	-0.573	0.567	NA	NA
	AA vs. AT+TT	fixed	34.13	0.218	0.876	0.665–1.154	-0.942	0.346	NA	NA
Africans	A vs. T	fixed	0.00	0.593	1.398	1.174–1.663	3.770	≤ 0.001	NA	NA
	AA vs. TT	fixed	0.00	0.370	2.083	1.529–2.839	4.650	≤ 0.001	NA	NA
	AT vs. TT	fixed	4.14	0.307	1.411	1.066–1.867	2.404	0.016	NA	NA
	AA+AT vs. TT	fixed	0.00	0.889	1.676	1.295–2.168	3.931	≤ 0.001	NA	NA
	AA vs. AT+TT	fixed	0.00	0.773	1.364	1.055–1.764	2.369	0.018	NA	NA
<b>IL-18 -607 C&gt;A</b>										
Overall	A vs. C	fixed	27.52	0.238	1.205	1.055–1.377	2.747	0.006	0.806	0.602
	AA vs. CC	fixed	48.30	0.102	1.379	1.056–1.802	2.357	0.018	0.806	0.604
	AT vs. CC	fixed	0.00	0.705	1.067	0.861–1.321	0.591	0.554	1.000	0.910
	AA+AC vs. CC	random	68.65	0.013	1.009	0.693–1.469	0.046	0.963	0.462	0.324
	AA vs. AC+CC	fixed	44.83	0.123	1.329	1.053–1.678	2.393	0.017	0.462	0.571
<b>Ethnicity</b>										
Asians	A vs. C	fixed	0.00	0.881	1.132	0.980–1.307	1.679	0.093	0.734	0.991
	AA vs. CC	fixed	0.00	0.445	1.211	0.906–1.619	1.291	0.197	1.000	0.864
	AT vs. CC	fixed	0.00	0.656	1.031	0.819–1.299	0.262	0.793	0.734	0.653
	AA+AC vs. CC	fixed	59.22	0.061	0.862	0.690–1.078	-1.300	0.193	0.734	0.544
	AA vs. AC+CC	fixed	0.00	0.456	1.192	0.925–1.536	1.360	0.174	0.734	0.797

NA – not applicable



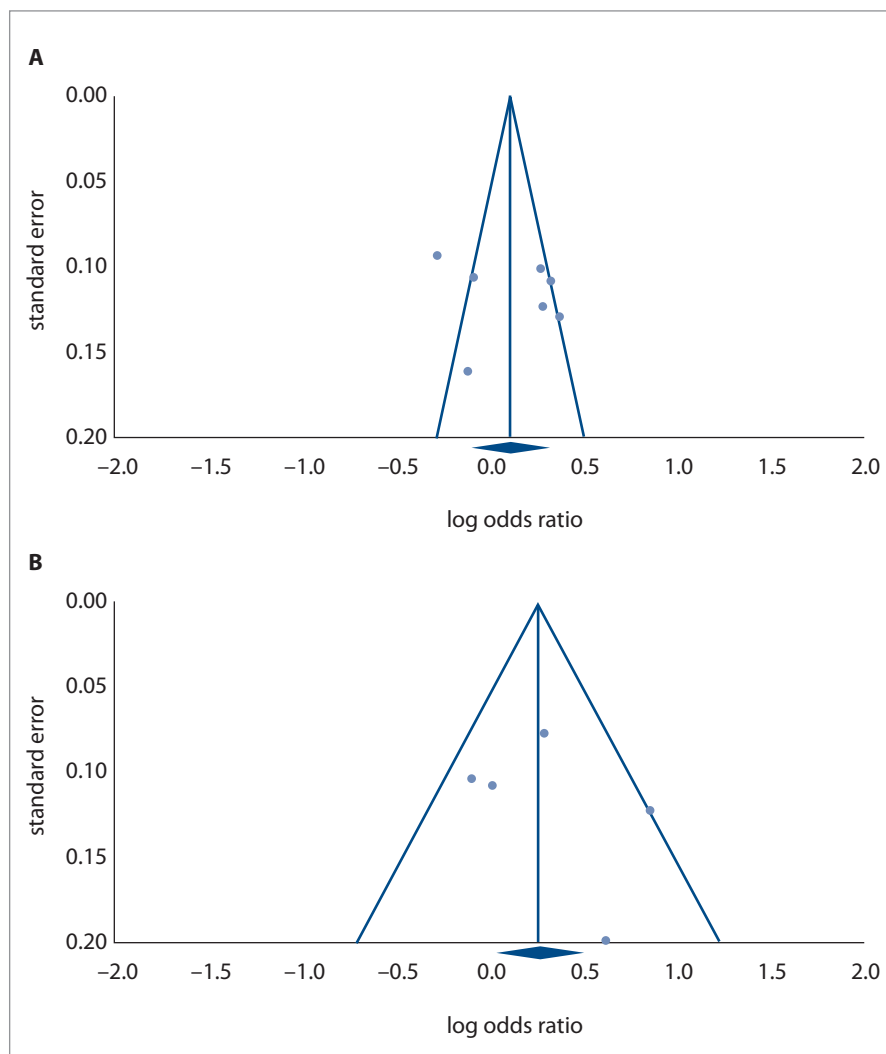
**Fig. 1. Forest plot of IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms and risk of breast cancer. A) IL-8 -251T>A (heterozygote model: AT vs. TT); B) IL-18 -607C>A (allele model: A vs. C).**

sians. This difference is a common finding in a meta-analysis and could be explained by two reasons. First, because of the complex nature of breast cancer, it is unlikely that a single nucleotide polymorphism in IL-8 and IL-18 genes would be associated with an increased risk of breast cancer, without an interaction from other polymorphic susceptibility genes. Second, other factors, such as age, hormone therapy, family history, life style and different environmental exposure can also influence the development of breast cancer. In 2014, Wang et al evaluated the association between IL-8 -251T>A polymorphism and breast cancer risk in a meta-analysis of five case-control studies [15]. Their results showed that IL-8 -251T>A polymorphism was significantly associated with an increased risk of breast cancer under four genetic models, i.e. allele (A vs. T, OR = 1.21; 95% CI 1.01–1.45), heterozygote (AT vs. TT, OR = 1.28; 95%

CI 1.07–1.53), dominant (AA+TT vs. TT: OR = 1.34, 95% CI 1.03–1.74) and recessive (AA vs. AT+TT: OR = 1.25; 95% CI 1.05–1.49). In 2015, Li et al have examined the association of IL-18 -607C>A polymorphism with risk of breast cancer in a meta-analysis of three case-control studies [43]. They have found that IL-18 -607C>A polymorphism was significantly associated with an increased risk of breast cancer under three genetic models, i.e. allele (A vs. C: OR = 1.33; 95% CI 1.00–1.75;  $P_H = 0.155$ ), homozygote (AA vs. CC: OR = 1.80; 95% CI 1.02–3.21,  $P_H = 0.162$ ) and dominant (AA+CA vs. CC: OR = 1.33; 95% CI 1.00–1.78;  $P_H = 0.546$ ). Considering that the samples of breast cancer cases and controls in the previous meta-analyses were quite small, their results might not have enough statistical power. Moreover, their estimates were not adjusted OR values such as ethnicity, which might be caused to inaccurate results. Therefore, our meta-analysis

gave strong evidence of an association of IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms with a risk of breast cancer in global population and by ethnicity.

Between-study heterogeneity significantly affects a meta-analysis result. Several factors such as diversity in study populations, study design, sample size, source of controls, genotyping method, and WHE might contribute to potential sources of heterogeneity [44–46]. There was a significant heterogeneity in this meta-analysis mostly for IL-8 -251T>A polymorphism. Thus, due to the significant heterogeneity, we applied the random-effects model to calculate the pooled ORs, which could provide stable results. Subgroup analyses by ethnicity showed that the heterogeneity significantly decreased in Asians, Caucasians and Africans, indicating that ethnicity might be the major source of heterogeneity for IL-8 -251T>A polymorphism.



**Graph 1.** Begg's funnel plot of the Egger test for publication bias of the IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms and risk of breast cancer. A) IL-8 -251T>A (allele model: A vs. T); B) IL-18 -607C>A (recessive model: AA vs. AC+CC).

We did not observe any publication bias in both IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms, demonstrating that the results of this meta-analysis are stable. However, it is important to note the limitations of our meta-analysis. First, although an increased risk of breast cancer was observed to be associated with IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms; the sample size for both polymorphisms was not large enough to provide enough statistical power. Second, in the current meta-analysis studies from Caucasians, Asians, Africans and mixed populations were involved, although the number of studies was relatively small and results might not have enough statistical power to

obtain the association of IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms with breast cancer. Third, only published studies in English were included; it is possible that some relevant published or unpublished studies with null results were missed, which might have biased the results and causing a language bias. Fourth, several important confounding factors, such as age, smoking, drinking, family history of breast cancer, environmental exposures and lifestyle, were not considered for stratification analysis because relevant data was insufficient in the primary reports. Finally, the lack of original data in the eligible studies limited the evaluation of the effects of gene-gene and gene-en-

vironment interactions on IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms and breast cancer risk.

### Conclusion

Our results showed that IL-8 -251T>A and IL-18 -607C>A polymorphisms are significantly associated with increased susceptibility to breast cancer. Our findings also indicate that the IL-8 -251T>A polymorphism also plays an important role in the development of breast cancer in Africans. Future studies with large sample sizes and more ethnic groups are needed to confirm our findings. Moreover, IL-8 -251T>A, IL-18 -607C>A polymorphisms, other interleukin polymorphisms and gene-gene interactions should also be considered in future studies.

### Ethical approval and consent to participate

The ethical approval was not required for this study, as it is a systematic review and meta-analysis.

### Availability of data and material

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Funding

No funding was obtained for this study.

### Authors Contribution

Conceived and designed the study and experiments: MF, FA and SAD  
 Performed the experiments: HN and MKZ  
 Analyzed the data: SHS, SK and HN  
 Contributed reagents/materials/analysis tools: MZS, SAD and FA  
 Wrote the paper: MF, SAD and HN  
 All authors have read and approved the manuscript.

### Acknowledgements

I would like to express my sincere gratitude to Professor Seyed Mehdi Kalantar for his motivation, knowledge and support during the course of this research.

### References

1. Elobaid YE, Aw TC, Grivna M et al. Breast cancer screening awareness, knowledge, and practice among Arab women in the United Arab Emirates: a cross-sectional survey. *PLoS ONE* 2014; 9(9): e105783. doi: 10.1371/journal.pone.0105783.
2. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2019; 11: 151–164. doi: 10.2147/BCTT.S176070.
3. O'Donovan J, Newcomb A, Macrae MC et al. Community health workers and early detection of breast cancer in low-income and middle-income countries: a systematic scoping review of the literature. *BMJ Global Health* 2020; 5(5): e002466. doi: 10.1136/bmjgh-2020-002466.



4. Yan C, Sun C, Ding X et al. Association of CAV1 polymorphisms with the risks of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract* 2019; 215(9): 152518. doi: 10.1016/j.prp.2019.152518.
5. Jin T-F, Zhang W-T, Zhou Z-F. The 6q25.1 rs2046210 polymorphism is associated with an elevated susceptibility to breast cancer: a meta-analysis of 261,703 subjects. *Mol Gen Genomic Med* 2019; 7(3): e553. doi: 10.1002/mgg3.553.
6. Yoo KY, Tajima K, Park SK et al. Postmenopausal obesity as a breast cancer risk factor according to estrogen and progesterone receptor status (Japan). *Cancer Lett* 2001; 167(1): 57–63. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00463-3.
7. Weiderpass E, Meo M, Vainio H. Risk factors for breast cancer, including occupational exposures. *Saf Health Work* 2011; 2(1): 1–8. doi: 10.5491/SHAW.2011.2.1.1.
8. Feng Y, Spezia M, Huang S et al. Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis* 2018; 5(2): 77–106. doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
9. DeSantis C, Ma J, Bryan L et al. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1): 52–62. doi: 10.3322/caac.21203.
10. Anders CK, Johnson R, Litton J et al. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009; 36: 237–249. doi: 10.1053/j.seminoncol.2009.03.001.
11. Golemis EA, Scheet P, Beck TN et al. Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States. *Genes Dev* 2018; 32(13–14): 868–902. doi: 10.1101/gad.314849.118.
12. Fares J, Fares MY, Khachfe HH et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5(1): 28. doi: 10.1038/s41392-020-0134-x.
13. Ge J, Liu H, Qian D et al. Genetic variants of genes in the NER pathway associated with risk of breast cancer: a large-scale analysis of 14 published GWAS datasets in the DRIVE study. *Int J Cancer* 2019; 145(5): 1270–1279. doi: 10.1002/ijc.32371.
14. Han H, Guo W, Shi W et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 44877. doi: 10.1038/srep44877.
15. Wang Z, Liu Y, Yang L et al. The polymorphism interleukin-8 -251A/T is associated with a significantly increased risk of cancers from a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35(7): 7115–7123. doi: 10.1007/s13277-014-1881-5.
16. Huang Q, Wang C, Qiu LJ et al. IL-8-251A>T polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137(7): 1147–1150. doi: 10.1007/s00432-011-0981-5.
17. Liu Q, Li A, Tian Y et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 31: 61–71. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.08.002.
18. Sheikhpour R. The role of interleukin-8 and its mechanism in patients with breast cancer: its relation with oxidative stress and estrogen receptor. *Int J Cancer Man* 2017; 10. doi: 10.5812/ijcm.8791.
19. Todorović-Raković N, Milovanović J. Interleukin-8 in breast cancer progression. *J Interferon Cytokine Res* 2013; 33(10): 563–570. doi: 10.1089/jir.2013.0023.
20. Freund A, Chauveau C, Brouillet JP et al. IL-8 expression and its possible relationship with estrogen-receptor-negative status of breast cancer cells. *Oncogene* 2003; 22(2): 256–265. doi: 10.1038/sjonc.1206113.
21. Singh JK, Simões BM, Clarke RB et al. Targeting IL-8 signalling to inhibit breast cancer stem cell activity. *Expert Opin Ther Targets* 2013; 17(11): 1235–1241. doi: 10.1517/14728222.2013.835398.
22. Nicolini A, Carpi A, Rossi G. Cytokines in breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17(5): 325–337. doi: 10.1016/j.cytogfr.2006.07.002.
23. Smith KC, Bateman AC, Fussell HM et al. Cytokine gene polymorphisms and breast cancer susceptibility and prognosis. *Eur J Immunogenet* 2004; 31(4): 167–173. doi: 10.1111/j.1365-2370.2004.00462.x.
24. Snoussi K, Mahfoudh W, Bouaouina N et al. Genetic variation in IL-8 associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *Hum Immunol* 2006; 67(1–2): 13–21. doi: 10.1016/j.humimm.2006.03.018.
25. Vogel U, Christensen J, Dybdahl M et al. Prospective study of interaction between alcohol, NSAID use and polymorphisms in genes involved in the inflammatory response in relation to risk of colorectal cancer. *Mutat Res* 2007; 624(1–2): 88–100. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.04.006.
26. Kamali-Sarvestani E, Aliparasti MR, Atefi S. Association of interleukin-8 (IL-8 or CXCL8) -251T/A and CXCR2 +1208C/T gene polymorphisms with breast cancer. *Neoplasma* 2007; 54(6): 484–489.
27. Snoussi K, Mahfoudh W, Bouaouina N et al. Combined effects of IL-8 and CXCR2 gene polymorphisms on breast cancer susceptibility and aggressiveness. *BMC Cancer* 2010; 10: 283. doi: 10.1186/1471-2407-10-283.
28. Liu S, Cai H, Cheng W et al. Association of VDR polymorphisms (Taq I and Bsm I) with prostate cancer: a new meta-analysis. *J Int Med Res* 2017; 45(1): 3–10. doi: 10.1177/0300060516668939.
29. Wang Z, Liu Q-L, Sun W et al. Genetic polymorphisms in inflammatory response genes and their associations with breast cancer risk. *Croat Med J* 2014; 55(6): 638–646. doi: 10.3325/cmj.2014.55.638.
30. Khalili-Azad T, Razmkhah M, Ghiam AF et al. Association of interleukin-8 gene promoter polymorphisms with breast cancer. *Neoplasma* 2009; 56(1): 22–25. doi: 10.4149/neo\_2009\_01\_22.
31. Taheri M, Hashemi M, Eskandari-Nasab E et al. Association of -607 C/A polymorphism of IL-18 gene (rs1946518) with breast cancer risk in Zahedan, Southeast Iran. *Prague Med Rep* 2012; 113(3): 217–222. doi: 10.14712/23362936.2015.19.
32. Back LK d C, Farias TDJ, da Cunha PA et al. Functional polymorphisms of interleukin-18 gene and risk of breast cancer in a Brazilian population. *Tissue Antigens* 2014; 84(2): 229–233. doi: 10.1111/tan.12367.
33. Zhao Y, Wang S, Zhang Z et al. Association of IL-18 genetic polymorphisms and haplotypes with breast cancer risk in a Chinese population. *Biomed Res* 2017; 28: 8433–8437. doi: 10.1371/journal.pone.0073671.
34. Qiao X, Xu D, Sun D et al. Association analysis of interleukin-18 gene promoter region polymorphisms and susceptibility to sporadic breast cancer in Chinese Han women. *J Clin Lab Anal* 2018; 32(9): e22591. doi: 10.1002/jcla.22591.
35. Todorović-Raković N, Milovanović J. Interleukin-8 in breast cancer progression. *J Interferon Cytokine Res* 2013; 33: 563–570. doi: 10.1089/jir.2013.0023.
36. El Ayadi A, Herndon DN, Finnerty CC. Biomarkers in burn patient care. *Total burn care (fifth ed.)*. Elsevier Inc. 2018; 232–235.e2.
37. Charrad R, Kaabachi W, Rafrafi A et al. IL-8 gene variants and expression in childhood asthma. *Lung* 2017; 195(6): 749–757. doi: 10.1007/s00408-017-0058-6.
38. Zhang M, Fang T, Wang K et al. Association of polymorphisms in interleukin-8 gene with cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies. *Oncol Targets Ther* 2016; 9: 3727–3737. doi: 10.2147/OTT.S103159.
39. Salimi E, Karimi-Zarchi M, Dastgheib SA et al. Association of promoter region polymorphisms of IL-6 and IL-18 genes with risk of recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Pediatr Pathol* 2019; 39(4): 346–359. doi: 10.1080/15513815.2019.1652379.
40. Rex DAB, Agarwal N, Prasad TSK et al. A comprehensive pathway map of IL-18-mediated signalling. *J Cell Commun Signal* 2020; 14(2): 257–266. doi: 10.1007/s12079-019-00544-4.
41. Zhang M-J, Zhou Y, Wang X et al. Interleukin-18 gene promoter 607A polymorphism, but not 137C polymorphism, is a protective factor for ischemic stroke in the Chinese population: a meta-analysis. *Meta Gene* 2016; 9: 165–172. doi: 10.1016/j.mgene.2016.06.006.
42. Yin YW, Hu AM, Sun QQ et al. Association between interleukin-8 gene -251 T/A polymorphism and the risk of peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Hum Immunol* 2013; 74(1): 125–130. doi: 10.1016/j.humimm.2012.09.006.
43. Li X, Ren D, Li Y et al. Increased cancer risk associated with the -607C/A polymorphism in interleukin-18 gene promoter: an updated meta-analysis including 12,502 subjects. *J BUON* 2015; 20(3): 902–917.
44. Bahrami R, Dastgheib SA, Niktabar SM et al. Association of BMP4 rs17563 polymorphism with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate risk: literature review and comprehensive meta-analysis. *Fetal Pediatr Pathol* 2020; 40(4): 305–319. doi: 10.1080/15513815.2019.1707916.
45. Veisian M, Tabatabaei RS, Javaheri A et al. Association of interleukin-10 -1082G &gt; a polymorphism with susceptibility to preeclampsia: a systematic review and meta-analysis based on 21 studies. *Fetal Pediatr Pathol* 2020; 39(6): 518–532. doi: 10.1080/15513815.2019.1683919.
46. Abbasi H, Dastgheib SA, Hadadan A et al. Association of endothelial nitric oxide synthase 894G > T polymorphism with preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis based on 35 studies. *Fetal Pediatr Pathol* 2021; 40(5): 455–470. doi: 10.1080/15513815.2019.1710880.

# Novinky v paliativní systémové terapii análního spinocelulárního karcinomu

## New approaches in palliative systemic therapy of anal squamous cell carcinoma

Lohynská R.<sup>1,2</sup>, Pechačová Z.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

<sup>2</sup> Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

### Souhrn

**Východiska:** Metastatický a lokálně recidivující inoperabilní anální dlaždicobuněčný karcinom (anal squamous cell carcinoma – ASCC) patří mezi vzácné nádory – ASCC tvoří asi 2 % nádorů zažívacího traktu, přičemž přibližně u 15 % pacientů je potvrzeno synchronní metastatické postižení a u pacientů po kurativní léčbě dochází k relapsu ve formě vzdálených metastáz asi ve 20 % případů. Standardem paliativní systémové léčby je v současné době režim PF ve složení fluorouracil (5-FU) s cisplatinou (cDDP) nebo kombinace karboplatiny s paklitaxelem. **Cíl:** Cílem předkládaného sdělení je souhrn dalších možností systémové paliativní léčby u ASCC vč. výsledků relevantních klinických studií s novými či modifikovanými režimy. Trojkombinace s taxany přinesly slibné léčebné výsledky a zejména zařazení režimu DCF (cDDP + 5-FU + docetaxel) do 1. linie léčby přináší významné zvýšení léčebných odpovědí při dobré toleranci léčby. Další slibnou možností paliativní léčby je imunoterapie checkpoint inhibitory PD-1 nebo PD-L1, které se mohou úspěšně uplatnit v paliativní systémové léčbě nebo i v rámci kurativních režimů. Předmětem výzkumu zůstávají kombinace chemoterapie s inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor, jejichž role v primární nebo paliativní léčbě ASCC není nyní jasná. **Závěr:** Dostupná data potvrzují zlepšení léčebných výsledků oproti standardním režimům při užití trojkombinace DCF s docetaxelem nebo imunoterapie checkpoint inhibitory v léčbě metastatického ASCC.

### Klíčová slova

anální karcinom – chemoterapie – docetaxel – cisplatin – 5-fluorouracil – imunoterapie

### Summary

**Background:** Metastatic and locally recurrent inoperable anal squamous cell carcinoma (ASCC) belong to rare tumours – ASCC accounts for about 2% of gastrointestinal tumours. Synchronous metastatic involvement is usually confirmed in approximately 15% of patients and about 20% of patients develop relapse in the form of distant metastases after curative treatment. The current standard palliative systemic treatment is a PF regimen composed of 5-fluorouracil (5-FU) with cisplatin (cDDP) or a combination of carboplatin with paclitaxel. **Purpose:** The aim of this study is to summarize other options for systemic palliative care in ASCC, including the results of relevant clinical trials performed with new or modified regimens. Triple combinations with taxanes have yielded promising treatment results, and in particular, the inclusion of the DCF regimen (cDDP + 5-FU + docetaxel) in first-line treatment results in a significant increase in treatment responses with good treatment tolerance. Another promising option for palliative care is immunotherapy with checkpoint inhibitors PD-1 or PD-L1, which can be successfully used in palliative systemic treatment or in curative regimens. Epidermal growth factor receptor inhibitors remain the subject of research, whose role in the primary or palliative treatment of ASCC is not entirely clear. **Conclusion:** Compared to standard chemotherapy, available data confirm the treatment outcomes improvement in the use of triple combination DCF with docetaxel or immunotherapy with checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic ASCC.

### Key words

anal cancer - chemotherapy – docetaxel – cisplatin – 5-fluorouracil – immunotherapy

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. Radka Lohynská, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a FTN Praha

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: radka.lohynska@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 7. 2021

Přijato/Accepted: 24. 10. 2021

doi: 10.48095/ccko2022190

## Úvod

Anální dlaždicobuněčný karcinom (anal squamous cell carcinoma – ASCC) patří mezi vzácné nádory – představuje přibližně 2 % nádorů zaživačích traktu. V roce 2018 činila incidence v ČR 1,54/100 tisíc obyvatel, mortalita dosahovala 0,75/100 tisíc obyvatel, přičemž incidence mírně narůstá [1]. Častější je výskyt ASCC u žen, nejčastěji bývá diagnostikován ve věku 60–75 let. Zhoubné nádory postihují anální kanál, nebo anální okraj (kůže do 5 cm od análního kanálu).

Cílem léčby ASCC je zachování funkčního análního svěrače s udržení co nejlepší kvality života nejen po léčbě, ale i během kurativní radioterapie či chemoradioterapie (CHRT). Standardem léčby pokročilejších tumorů je CHRT – ozáření tumoru a spádových lymfatických uzlin s konkomitantním podáním chemoterapie (CHT) na bázi fluoropyrimidinů a mitomycinu [2,3]. Chirurgická excize je rezervována pouze pro definovanou podskupinu velmi časných stadií. Ačkoli incidence ASCC narůstá, mortalita se nezvyšuje [1], k čemuž přispívá zlepšení lokální kontroly při přesnějším stagingu díky technologickému rozvoji zobrazovacích metod radiodiagnostiky, nukleární medicíny a v zásadní míře užití přesnějších technik v radiační onkologii za účelem přizpůsobení výše dávky riziku postižení uzlin (dose painting) a lepšího šetření zdravých tkání [4,5]. V současné době je tedy možné radikálně léčit většinu pacientů ambulantně se zachováním vysoké kvality života v průběhu léčby i v poléčebném období [6].

V době diagnózy má synchronní metastatické postižení přibližně 15 % pacientů s ASCC a u pacientů po primární kurativní léčbě (se vstupním nemetastatickým onemocněním) dojde k rozvoji relapsu ve formě vzdálených metastáz cca ve 20 % případů [7]. Samostatná chemoterapie s paliativním záměrem je vyhrazena pro metastatická stadia, inoperabilní perzistenci či rekurentní inoperabilní lokální recidivu onemocnění, a to u pacientů v dobrém celkovém stavu. Novinkou posledních let je možnost zařazení imunoterapie u ASCC [7,8].

## Paliativní chemoterapie

V paliativních režimech se dlouhodobě uplatňoval především 5-FU v kombinaci s cisplatinou (cDDP), tj. režim PF; v současné době se na základě výsledků randomizovaných studií jako optimální režim pro 1. linii léčby jeví kombinace na bázi karboplatiny (CBDCA) s paklitaxelem (PTX).

Standardní režim pro 2. linii nebyl přesně definován, složení je určeno v závislosti na kombinaci CHT aplikované v 1. linii, po režimu PF byly podávány karboplatina (AUC 5) s PTX (175 mg/m<sup>2</sup> à 28 dní). Pokud je v 1. linii aplikována kombinace CBDCA + PTX, je ve 2. linii navrhováno více preparátů a jejich kombinací – cDDP + 5-FU, irinotekan, kombinace s taxany nebo přidání cetuximabu [7,8]. Nová doporučení Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) z roku 2021 zmiňují i užití doxorubicinu [7]. V doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) je ve 2. linii doporučena imunoterapie s nivolumabem nebo pembrolizumabem [8].

Základním režimem paliativní chemoterapie 1. linie byl dlouhá léta režim **PF: cDDP** (100 mg/m<sup>2</sup> 1. den 28denního cyklu) s **5-FU** (1 000 mg/m<sup>2</sup> 1–5. den kontinuální infuze v 28denním cyklu) podávaný do progresu či dle tolerance. Celková objektivní odpověď dosahuje kolem 30 % [9]. Medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) dle retrospektivních dat byl 5,8–7,0 měsíce a 5leté celkové přežití (overall survival – OS) bylo 20–30% [10,11].

Variantami v rámci režimu PF je 4týdenní podání cDDP 75 mg/m<sup>2</sup> s kontinuální infuzí 5-FU (750 mg/m<sup>2</sup> 1–5. den) [12] nebo 3týdenní režim PF cDDP 60 mg/m<sup>2</sup> s kontinuálním 5-FU (1 000 mg/m<sup>2</sup> 1–4.den). V NCCN je redukován režim cDDP (75 mg/m<sup>2</sup> 1. den 28denního cyklu) s 5-FU (1 000 mg/m<sup>2</sup> 1–4.den 28denního cyklu) doporučen pro konkomitantní CHRT u limitovaného metastatického onemocnění.

Proběhlo několik studií s novými či modifikovanými režimy s cílem prokázat vyšší účinnost a přijatelnou toxicitu oproti standardní CHT cDDP + 5-FU.

Režim **FOLFCIS** (ccDDP 40 mg/m<sup>2</sup> 1. den cyklu, leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup> 1. den cyklu a 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus 1. den ná-

sledovaný kontinuální 48hod i.v. infúzí 5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup> ve 14denním cyklu) v 1. linii chemoterapie u metastatického či neresekabilního lokálně recidivujícího ASCC. Léčebná odpověď byla 48 % při mediánu sledování 41,6 měsíce. PFS bylo 7,1 měsíce a OS 22,1 měsíce. V testovaném souboru byl zjišťován také genomický profil nádorových buněk a i přes nízké zastoupení HPV-negativních nádorů bylo zřejmé, že tato podskupina vykázala nižší přínos CHT FOLFCIS a bylo u nich detekováno odlišné mutační spektrum zejména v genech *TP53*, *TERT* a *CDKN2A* [13].

Prospektivní multicentrická randomizovaná studie fáze II „InterAACT“ (iniciována mezinárodní skupinou pro vzácné nádory se zastoupením expertů ze Spojeného království, USA, Evropy a Austrálie) demonstrovala vyšší účinnost a lepší snášenlivost režimu **karboplatina a týdenní PTX** oproti cDDP a 5-FU u inoperabilních lokálně recidivujících a metastatických ASCC v 1. linii CHT. Výsledky celkové léčebné odpovědi byly statisticky srovnatelné (59 vs. 57 %), PFS bylo bez signifikantního rozdílu (8,1 vs. 5,7 měsíce;  $p = 0,375$ ) a OS bylo statisticky významně delší ve skupině léčené CBDCA/PTX (20 vs. 12,3 měsíce,  $p = 0,014$ ). Toxicita stupně  $\geq 3$  se vyskytla u 71 vs. 76 %. Počet hlášených závažných vedlejších účinků byl 36 vs. 62 % ( $p = 0,016$ ). Výsledky studie naznačují, že režim CHT karboplatina (CBDCA 1. den AUC 5 à 28 dní) s týdenním PTX (1., 8., 21. den 80 mg/m<sup>2</sup> à 28 dní) účinněji prodlužuje přežití ve srovnání s cDDP (1. den 80 mg/m<sup>2</sup> à 21 dní) a 5-FU (1–4. den 1 000 mg/m<sup>2</sup>/24 hod. à 21 dní). Studie „InterAACT“ proběhla u 91 pacientů s mediánem věku 61 let [14,15].

Trojkombová s taxany dosahují velmi slibných výsledků.

Dvě francouzské prospektivní multicentrické studie fáze II „Epitopes-HPV01“ a „Epitopes-HPV02“ potvrdily benefit standardního (**sDCF**) a modifikovaného (**mDCF**) režimu 5-FU/cDDP/docetaxel u metastatického a lokálně rekurentního neresekabilního ASCC a prokázaly objektivní léčebnou odpověď u 87,7 % pacientů s 40,3 % kompletních odpovědí.

Tab. 1. Srovnání klinických studií paliativních režimů CHT 1. linie u dlaždicového análního karcinomu (podrobnější vysvětlení v textu).

Chemoterapie 1. linie	Cisplatina + 5-fluorouracil studie InterAACT [13,14]	Karboplatina + paklitaxel studie InterAACT [13,14]	Režim FOLFICIS [12]	Standardní režim DCF studie Epitopes-HPV01/2 [15]	Modifikovaný režim DCF studie Epitopes-HPV01/2 [15]
Počet pacientů	35	39	46	54	58
Objektivní léčebná odpověď	57,1 %	59 %	48 %	92,5 %	86,2 %
Kompletní remise	17,1 %	12,8 %	9 %	49,1 %	34,5 %
Medián přežití bez progresse	5,7 měs.	8,1 měs.	7,1 měs.	12,2 měs.	14,5 měs.
Přežití bez progresse – 1. rok	15 %	15 %	cca 18 %	50,9 %	51,3 %
Přežití bez progresse – 3. rok	4 %	11 %	cca 8 %	28,2 %	24,1 %
Medián celkového přežití	12,3 měs.	20 měs.	22,1 měs.	36,3 měs.	50,2 měs.
Tříleté celkové přežití	25 %	25 %	cca 25 %	51,5 %	56,5 %
Toxicita stupně 3/4	76 %	71 %	neutropenie 34 %, anemie 19 %, únava 9 %, dehydratace 8 %, průjem 6 %, renální selhání 2 %	83 %	53 %
HPV ctDNA clearance	17,9 %	–	–	61,1 %	–

DCF – docetaxel, cisplatina, 5-fluorouracil, FOLFICIS – cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup> 1. den cyklu, leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup> 1. den cyklu a 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> bolus 1. den následovaný kontinuální 48hod i.v. infúzí 5-fluorouracilu 1 000 mg/m<sup>2</sup> ve 14denním cyklu, HPV – lidský papilomavirus,

Modifikovaný režim mDCF sestává z 8 cyklů kombinované CHT a je indikován u pacientů nad 75 let a/nebo celkovým stavem podle Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) = 1 (1–2. den docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup>/den, cDDP 40 mg/m<sup>2</sup>/den a 5-FU 1 200 mg/m<sup>2</sup>/den po 2 týdnech) a standardní režim sDCF je složen z 6 cyklů CHT a je indikován u pacientů s ECOG PS = 0 a u pacientů do 75 let (1–5.den docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>/den, cDDP 75 mg/m<sup>2</sup>/den a 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>/den po 3 týdnech). U obou režimů je vhodné aplikovat profylakticky růstové faktory myeloepoézy (G-SCF).

Analýza obou studií ukázala medián PFS 12,2 měsíce a medián OS 39,2 měsíce. Pětileté PFS bylo 24,5 % a 5leté OS 44,4 %. Mezi režimy 6× sDCF a 8× mDCF nebyl významný rozdíl. Tyto režimy jsou tak díky vysoké účinnosti kandidáty na standardní režim 1. linie léčby metastatického ASCC [16].

Režim **5-FU/CBDCA/PTX** prokázal v malé studii fáze II 65% celkovou od-

pověď u ASCC, nicméně zastoupení metastatických onemocnění bylo v tomto souboru poměrně malé [17].

Přehled režimů a parametrů relevantních klinických studií shrnuje tab. 1.

V NCCN je zařazen jako možnost pro 1. linii léčby ASCC i režim FOLFOX, který je standardně indikován pro léčbu kolo- rektálního adenokarcinomu. Nebyly publikovány studie s režimem FOLFOX v léčbě metastatického ASCC a sami autoři doporučení NCCN v diskusi komentují, že režim byl zařazen na základě názoru expertů, neboť publikovány byly pouze jednotlivé kazuistiky s léčbou adenokarcinomu análního kanálu [18,19].

### Imunoterapie a cílená léčba

Imunoterapie nivolumabem či pembrolizumabem je od roku 2018 součástí léčebných doporučení NCCN pro 2. linii léčby metastatického análního dlaždicobuněčného karcinomu. Imunoterapie prodlužuje PFS a OS [20], v ČR je nyní tato léčba k dispozici po schválení úhrady revizním lékařem zdravotní pojišťovny.

V současné době probíhá celá řada klinických studií, kdy je imunoterapie podána v 1. či 2. linii léčby metastatického nebo relabujícího ASCC, příp. je přidána ke standardní kurativní konkomitantní chemoradioterapii nemetastatických stadií.

**Nivolumab** (plně humánní protilátka IgG4 selektivně blokující inhibiční receptor programované buněčné smrti PD 1 na aktivovaných T lymfocytech, čímž umožňuje restart protinádorové odpovědi) byl testován v randomizované studii fáze II v dávce 3 mg/kg à 2 týdny u 37 pacientů s metastatickým spinocelulárním análním karcinomem. Léčba přinesla kompletní remisi (complete remission – CR) u 5 %, parciální remisi (PR) u 19 % pacientů a stabilizaci onemocnění (stable disease – SD) u 47 % pacientů. Medián trvání odpovědi u pacientů, kteří odpověděli na léčbu, byl 5,8 měsíce (PFS 4,1 měsíce a OS 11,5 měsíce). Tolerance nivolumabu v monoterapii byla dobrá (nežádoucí účinky stupně 3 byly zaznamenány u 13 % pa-



cientů, nebyl pozorován stupeň 4). U pacientů, kteří odpověděli na léčbu, byla zaznamenána vyšší exprese PD-L1 než u pacientů, u nichž nedošlo k léčebné odpovědi [21].

**Pembrolizumab** (humanizovaná monoklonální protilátka / ligand proti receptoru PD1) byl hodnocen ve studii fáze Ib KEYNOTE-028 u metastatických předléčených pacientů s PD-L1 pozitivními nádory  $\geq 1\%$  v dávce 10 mg/kg à 2 týdny po dobu max. 2 let nebo do progresu či neakceptovatelné toxicity. Zařazeno bylo 24 pacientů, z nichž u 4 (17 %) bylo dosaženo PR a u 10 (42 %) byla potvrzena SD. Medián přežití bez nemoci byl 3 měsíce a medián OS 9,3 měsíce. PD-L1-pozitivní spinocelulární anální karcinomy prokázaly slibnou odpověď na terapii pembrolizumabem v monoterapii [22].

Probíhá studie SCARCE GERCOR (NCT03519295) fáze II s **atezolizumabem** (PD-L1 checkpoint inhibitor) přidáním na 12 měsíců k modifikovanému režimu docetaxel, cDDP a 5-FU (mDCF) v 1. linii léčby metastatického nebo neresekabilního rekurentního onemocnění ASCC. Ve studii Epitopes-HPV02 modifikovaný DCF režim dosáhl 1letého PFS 47 %. V rameni mDCF + atezolizumab obdrželi pacienti fixní dávku atezolizumabu 800 mg à 2 týdny. Ačkoli studie Epitopes-HPV02 zlepšila prognózu pacientů s metastatickým ASCC, u 50 % pacientů byla prokázána progresse v odstupu 12 měsíců po léčbě. Cílem studie je objasnění otázky, zda přidání imunoterapie k CHT mDCF sníží/oddálí progresi ve 12 měsících od léčby [23].

Ve studii fáze II CARACAS je kombinován cetuximab preparát cílený na receptor epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) s anti-PD-L1 avelumabem nebo podává samotný avelumab u recidivujících neresekabilních lokálně pokročilých nebo metastatických ASCC ve 2. linii systémové léčby (NCT03944252).

Studie NCT02314169 fáze II bude srovnávat nivolumab (à 4 týdny) s kombinací nivolumab s ipilimumabem (à 8 týdnů) ve 2. linii systémové léčby recidivujících neresekabilních lokálně pokročilých nebo metastatických ASCC.

Nádorové buňky ASCC exprimují receptor pro EGFR a mutace RAS jsou re-

portovány jen zřídka [24], proto byl u tohoto onemocnění testován potenciální účinek anti-EGFR preparátů – cetuximabu a panitumumabu.

Podání cetuximabu s irinotekanem v 1. linii metastatického ASCC vedlo v malé retrospektivní studii k léčebné odpovědi u 5 ze 7 pacientů, zbývajících 2 pacienti (s mutací KRAS) zprogredovali [24]. V další kazuistice parciální léčebné odpovědi u pacienta s ASCC bez mutace KRAS a EGFR 2+ byla popsána PR jaterních metastáz po kombinaci cetuximabu a FOLFIRI s OS 21 měsíců [25].

Ani v kurativní chemoradioterapii nedvedlo přidání cetuximabu či panitumumabu ke zlepšení výsledků léčby [26–30].

Postavení anti-EGFR preparátů v léčbě ASCC je zatím nejasné a je třeba dalšího výzkumu k nalezení vhodného režimu i podskupiny pacientů, kteří mohou z léčby profitovat.

## Závěr

S ohledem na nízkou četnost análního karcinomu a jeho metastatických nebo relabujících inoperabilních forem je k dispozici poměrně málo dat o vhodných režimech systémové léčby, nicméně dostupné výsledky jednoznačně potvrzují přínos některých nových režimů. Zlepšení léčebných výsledků oproti standardním režimům přináší zejména trojkombinace DCF s docetaxelem, jež aspiruje na nový léčebný standard 1. linie léčby metastatického a lokálně rekurentního inoperabilního ASCC. Slibná data vykazuje také zařazení imunoterapie checkpoint inhibitory do paliativní léčby.

## Literatura

1. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Národní radiologické standardy – radiační onkologie. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2/2016, Praha 2016.
3. Modrá kniha České onkologické společnosti, 28. aktualizace. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
4. 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.
5. Lohynská R, Mazana E, Novakova-Jiresova A et al. Improved survival in patients with FDG-PET/CT-based ra-

diotherapy treatment planning for squamous cell anal cancer. Neoplasma 2020; 67(5): 1157–1163. doi: 10.4149/neo\_2020\_191229N1350.

6. Lohynská R, Pechačová Z. Kapecitabin v léčbě análního spinocelulárního karcinomu. Klin Onkol 2022; 35(1): 38–43. doi: 10.48095/ccko202238.

7. Rao S, Guren MG, Khan K et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32(9): 1087–1100. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.015.

8. Anal Carcinoma, version 2.2021. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [online]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf)

9. Sclafani F, Hesselberg G, Thompson SR et al. Multimodality treatment of oligometastatic anal squamous cell carcinoma: a case series and literature review. J Surg Oncol 2019; 119(4): 489–496. doi: 10.1002/jso.25320.

10. Faivre C, Rougier P, Ducreux M et al. Carcinome épidermoïde métastatique de l'anus: étude rétrospective de l'efficacité de l'association de 5-fluoro-uracile en perfusion continue et de cisplatine [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. Bull Cancer 1999; 86(10): 861–865.

11. Moureau-Zabotto L, Venderely V, Abramowitz L et al. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). Dig Liver Dis 2017; 49(8): 831–840. doi: 10.1016/j.dld.2017.05.011.

12. Eng C, Chang GJ, You YN et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Oncotarget 2014; 5(22): 11133–11142. doi: 10.18632/oncotarget.2563.

13. Mondaca S, Chatila WK, Bates D et al. FOLFICIS treatment and genomic correlates of response in advanced anal squamous cell cancer. Clin Colorectal Cancer 2019; 18(1): e39–e52. doi: 10.1016/j.clcc.2018.09.005.

14. Rao S, Sclafani F, Eng C et al. InterAACT: a multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naive disease – an International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. [online]. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)50413-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)50413-6/fulltext).

15. Rao S, Sclafani F, Eng C et al. International rare cancers initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAACT. J Clin Oncol; 38(22): 2510–2518. doi: 10.1200/JCO.19.03266.

16. Kim S, Meurisse A, Spehner L et al. Pooled analysis of 115 patients from updated data of Epitopes-HPV01 and Epitopes-HPV02 studies in first-line advanced anal squamous cell carcinoma. Ther Adv Med Oncol 2020; 12: 1758835920975356. doi: 10.1177/1758835920975356.

17. Martini G, Arrichiello G, Borrelli C et al. How I treat anal squamous cell carcinoma. ESMO Open 2020; 4(Suppl 2): e000711. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000711.

18. Matsunaga M, Miwa K, Oka Y et al. Successful treatment of metastatic anal canal adenocarcinoma with mFOLFOX6 + bevazicumab. Case Rep Oncol 2016; 9(1): 249–254. doi: 10.1159/000446107.

19. Yamaura M, Yamada T, Watanabe R et al. Anal canal adenocarcinoma with neuroendocrine features accompanying secondary extramammary Paget disease, successfully treated with modified FOLFOX6: a case report.

- BMC Cancer 2018; 18(1): 1142. doi: 10.1186/s12885-018-5084-0.
20. Phuong L, Rajdev L. Immunotherapy in anal cancer. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(9): 94. doi: 10.1007/s11912-020-00946-3.
21. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18(4): 446–453. doi: 10.1016/S1473-2045(17)30104-3.
22. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017; 28(5): 1036–1041. doi: 10.1093/annonc/mdx029.
23. Kim S, Buecher B, André T et al. Atezolizumab plus modified docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil (mDCF) regimen versus mDCF in patients with metastatic or unresectable locally advanced recurrent anal squamous cell carcinoma: a randomized, non-comparative phase II SCARCE GERCOR trial. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 352. doi: 10.1186/s12885-020-06841-1.
24. Lukan N, Ströbel P, Willer A et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology* 2009; 77(5): 293–299. doi: 10.1159/000259615.
25. Barmettler H, Komminoth P, Schmid M et al. Efficacy of cetuximab in combination with FOLFIRI in a patient with KRAS wild-type metastatic anal cancer. *Case Rep Oncol* 2012; 5(2): 428–433. doi: 10.1159/000341371.
26. Leon O, Guren MG, Radu C et al. Phase I study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, mitomycin C and radiotherapy in patients with locally advanced anal cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(18): 2740–2746. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.029.
27. Garg MK, Zhao F, Sparano JA et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy in immunocompetent patients with anal carcinoma: a phase II Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group trial (E3205). *J Clin Oncol* 2017; 35(7): 718–726. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1667.
28. Sparano JA, Lee JY, Palefsky J et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy for HIV-associated anal carcinoma: a phase II AIDS Malignancy Consortium trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(7): 727–733. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1642.
29. Vendrely V, Lemanski C, Gnep K et al. Anti-epidermal growth factor receptor therapy in combination with chemoradiotherapy for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: results of a phase I dose-escalation study with panitumumab (FFCD 0904). *Radiother Oncol* 2019; 140: 84–89. doi: 10.1016/j.radonc.2019.05.018.
30. Feliu J, García-Carbonero R, Capdevila J et al. VITAL phase 2 study: Upfront 5-fluorouracil, mitomycin-C, panitumumab and radiotherapy treatment in nonmetastatic squamous cell carcinomas of the anal canal (GEMCAD 09-02). *Cancer Med* 2020; 9(3): 1008–1016. doi: 10.1002/cam4.2722.

# Metabolická plasticita nádorových buněk

## Metabolic plasticity of cancer cells

Raudenská M.<sup>1</sup>, Peltanová B.<sup>2</sup>, Hönigová K.<sup>2</sup>, Navrátil J.<sup>2</sup>, Masařík M.<sup>1,2</sup>

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

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

### Souhrn

**Východiska:** Společným rysem metabolismu nádorových buněk je schopnost získávat potřebné živiny z poměrně chudého prostředí a využívat je k udržení životaschopnosti a tvorbě nové biomasy. Změny v intracelulárních a extracelulárních metabolitech, které doprovází metabolické přeprogramování spojené s růstem nádoru, mají následně zásadní účinek na genovou expresi, buněčnou diferenciaci a mikroprostředí nádoru. V průběhu kancerogeneze čelí nádorové buňky selektivním tlakům, které je nutí neustále optimalizovat dominantní metabolické dráhy a nádorové buňky tak procházejí zásadními metabolickými reorganizacemi. Obecně platí, že vyšší flexibilita metabolických drah zvyšuje schopnost nádorových buněk sladit metabolické potřeby s měnícím se prostředím. **Cíl:** V tomto přehledovém článku pojednáváme o metabolických vlastnostech nádorových buněk a popisujeme účinek transformovaného metabolismu na progresi nádoru. Domníváme se, že metabolické změny jsou pro rozvoj nádorů zásadní a mohly by poskytnout zajímavé cíle pro léčbu.

### Klíčová slova

metabolismus – nádorová onemocnění – glutaminolýza – Warburgův efekt – anapleróza – Krebsův cyklus – nádorová transformace – onkometabolity

### Summary

**Background:** A general characteristic of cancer metabolism is the skill to gain the essential nutrients from a relatively poor environment and use them effectively to maintain viability and create new biomass. The changes in intracellular and extracellular metabolites that accompany metabolic reprogramming associated with tumor growth subsequently affect gene expression, cell differentiation, and tumor microenvironment. During carcinogenesis, cancer cells face huge selection pressures that force them to constantly optimize dominant metabolic pathways and undergo major metabolic reorganizations. In general, greater flexibility of metabolic pathways increases the ability of tumor cells to satisfy their metabolic needs in a changing environment. **Purpose:** In this review, we discuss the metabolic properties of cancer cells and describe the tumor promoting effect of the transformed metabolism. We assume that changes in metabolism are significant enough to facilitate tumorigenesis and may provide interesting targets for cancer therapy.

### Key words

metabolism – cancer – glutaminolysis – Warburg effect – anaplerosis – Krebs cycle – oncogenesis – oncometabolite

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

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

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

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



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

Obdrženo/Submitted: 21. 5. 2021

Přijato/Accepted: 18. 10. 2021

doi: 10.48095/ccko2022195

## Úvod

Společným rysem nádorových buněk je schopnost získávat potřebné živiny z poměrně chudého prostředí a flexibilně je využívat k udržení životaschopnosti a budování nové biomasy. Bioenergeticky náročné procesy doprovázející maligní transformaci, jako jsou rychlá proliferace a schopnost migrovat, vyžadují zvýšenou produkci adenosintrifosfátu (ATP), nukleových kyselin, proteinů a lipidů. Změny v intracelulárních a extracelulárních metabolitech, které doprovází metabolické přeprogramování spojené s růstem nádoru, mají následně zásadní účinek na genovou expresi, buněčnou diferenciaci a mikroprostředí nádoru [1].

V průběhu kancerogeneze procházejí nádorové buňky častými metabolickými reorganizacemi. Obecně platí, že vyšší flexibilita metabolických drah využitelných danou buňkou nebo skupinou buněk zvyšuje jejich schopnost sladit metabolické potřeby s měnícím se prostředím. Metabolická plasticita je zprostředkována řadou mechanismů zahrnujících receptory, různé typy signálních drah, pozměněnou aktivitu transkripčních faktorů a mutace ovlivňující expresi či funkci enzymů. Metabolická plasticita není výlučným znakem nádorových buněk, hraje totiž významnou roli v embryogenezi. Časná embrya jsou zpočátku závislá na oxidačním metabolismu a upřednostňují oxidaci pyruvátu pomocí mateřských mitochondrií z oocyty. Příjem glukózy se postupně zvyšuje v morule a je urychlován ve stadiu blastocysty, kde její příjem převyšuje příjem pyruvátu či laktátu. V tomto období převažuje glykolýza, která je dále akcelerována při implantaci embrya do stěny dělohy. Během pozdějšího vývoje umožňuje mitochondriální replikace opětovné zahájení oxidačního metabolismu a progresivní pokles glykolýzy [2,3]. Tyto metabolické posuny jsou zásadní; mutace v genech spojených s glykolýzou nebo oxidační fosforylací mohou vést ke zpoždění vývoje nebo k embryonální letalitě [4]. Metabolická plasticita embryonálních buněk může být „odblokována“ v průběhu kancerogeneze a využita nádorovými buňkami.

V tomto přehledovém článku jsme se pokusili shrnout metabolické procesy,

kteří mohou významně přispívat k progresi nádorového onemocnění: Warburgův efekt, význam anaplerózy Krebsova cyklu, glutaminolýzu a oportunistické zdroje nutričních využíváných nádorovými buňkami. Dále jsou rozebrány mutace a změny v expresi metabolických enzymů, které mohou přispívat k nádorové transformaci prostřednictvím produkce onkometabolitů.

## Warburgův efekt

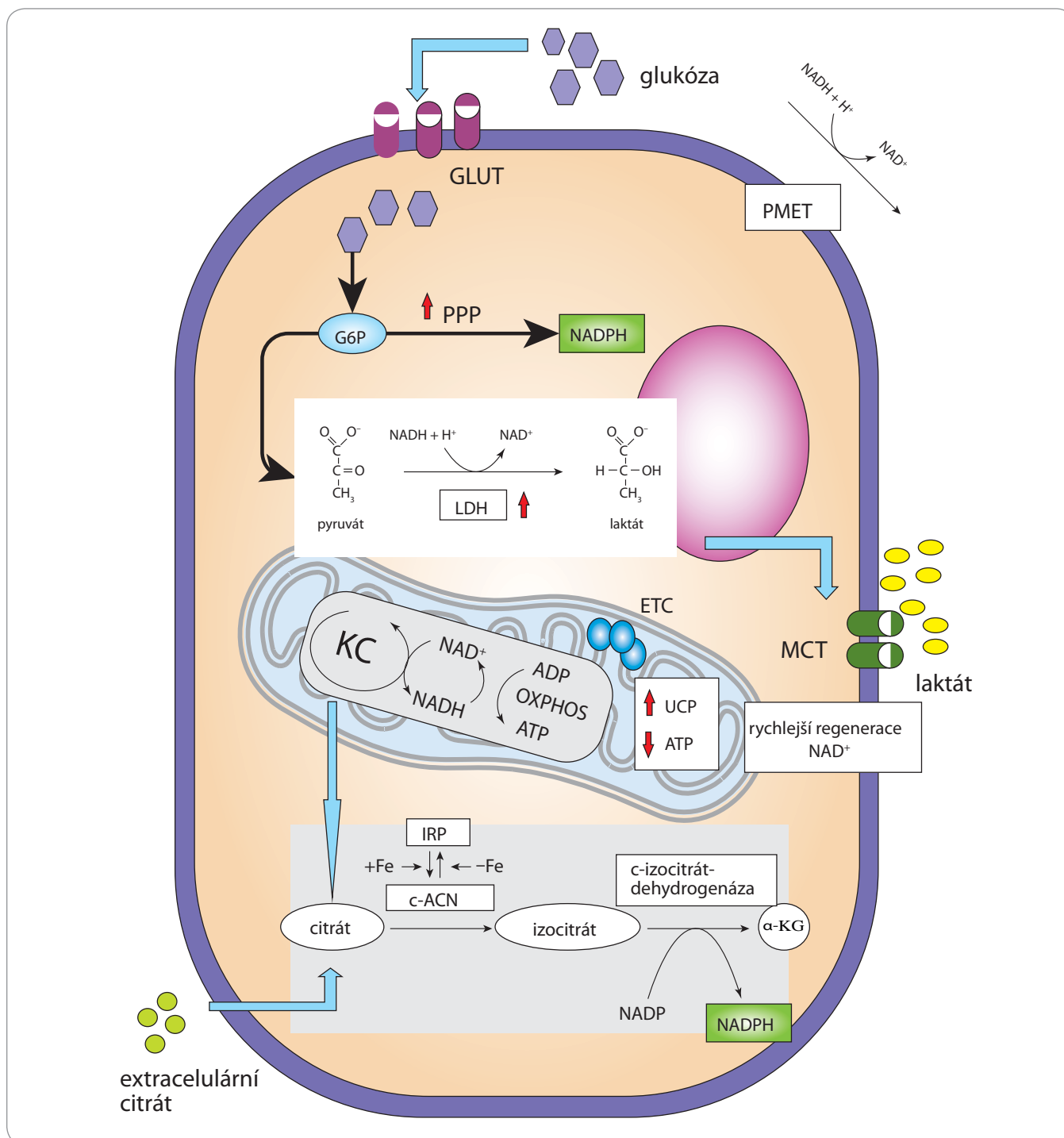
Na počátku 20. let minulého století objevil Otto Warburg, že ve srovnání s většinou netransformovaných tkání konzumují nádory obrovské množství glukózy. Většina glukózy spotřebovaná nádory je fermentována na laktát, a to i v přítomnosti kyslíku [5]. Tento fenotyp se označuje jako aerobní glykolýza. Aerobní glykolýza je charakteristickým znakem proliferativního metabolismu a je často spojována s nádorovým bujením. V této souvislosti je aerobní glykolýza známá jako Warburgův efekt. Warburg předpokládal, že aerobní glykolýza je příznakem poškození mitochondrií a blokády oxidačního metabolismu nádorových buněk [6]. Ačkoli mnoho druhů nádorových buněk produkuje ATP prostřednictvím glykolýzy, většina z nich má rovněž funkční a aktivní mitochondrie, které hrají ústřední roli jak v metabolismu, tak v tumorigenezi. Funkční mitochondrie se zdají být pro nádorovou buňku dokonce nezbytné [7]. Mutace v mitochondriálních genech jsou u nádorů běžné, nicméně většinou neinaktivují energetický metabolismus, ale spíše mění mitochondriální biosyntézu, což vede ke změnám v komunikaci s jádrem (mitochondriální retrogradní signalizace) za účelem modulace signálních drah, transkripční aktivity a struktury chromatinu [8]. Pro viabilitu nádorové buňky je zásadní zachovat si určitý počet mitochondrií s neporušeným proteomem. Negativní selekci podléhají zejména mutace významně poškozující dýchací řetězec [9]. Nádorové buňky bez mitochondriální DNA (mtDNA) vykazují sníženou proliferaci a k dalšímu rozvoji nádoru je nezbytné získání mtDNA z hostitelských buněk [7]. K překonání zástavy buněčného cyklu není nutná mitochondriální syntéza ATP, je však nutná biosyntéza pyrimidinů zá-

vislá na dýchacím řetězci a aktivitě dihydroorotát dehydrogenázy [10].

Provozování aerobní glykolýzy místo dýchání je poměrně energeticky nevyhodné (jsou vytvořeny pouze 2 molekuly ATP, tedy pouze 6 % teoretického maximálního výtěžku z dýchacího řetězce a oxidační fosforylace). Co tedy vede k aerobní glykolýze u nádorů a proč je spojena s proliferací, ačkoli snižuje efektivitu produkce ATP a vede ke ztrátě důležitých biosyntetických prekurzorů? (Většina uhlíků získaných z glukózy se při aerobní glykolýze vylučuje skrze laktát.) Možným vysvětlením je, že aerobní glykolýza usnadňuje produkci kofaktorů a nosičů elektronů potřebných pro redoxní reakce v buňkách (obr. 1). Zvýšená absorpce glukózy umožňuje vyšší produkci nikotinamidadenin dinukleotidfosfátu (NADPH) v rámci pentózo-fosfátové dráhy (pentose phosphate pathway – PPP) a fermentace zahrnuje regeneraci oxidované formy nikotinamidadenin dinukleotidu (NAD<sup>+</sup>) působením laktátdehydrogenázy (LDH). NADPH spolupracuje především s enzymy anabolických drah a dodává elektrony pro syntézu energeticky bohatých molekul, zatímco NAD<sup>+</sup> působí jako oxidační činidlo v katabolických dějích.

Proliferující buňky mají vysokou spotřebu NAD<sup>+</sup>, jehož fatální nedostatek může vést k buněčné smrti typu parthanatos [11]. Hlavními enzymy podílejícími se na regeneraci NAD<sup>+</sup> v buňce jsou LDH a mitochondriální komplex I, který je hlavním místem pro aerobní regeneraci NAD<sup>+</sup>, jelikož katalyzuje oxidaci NADH na NAD<sup>+</sup> a zároveň transfer dvou elektronů na koenzym Q. Pokud poptávka po NAD<sup>+</sup> překročí rychlost spotřeby ATP, regenerace NAD<sup>+</sup> komplexem I bude omezena, jelikož zvýšený potenciál mitochondriální membrány ( $\Delta\psi_m$ ) vznikající v důsledku pomalejší syntézy ATP ztěžuje transport elektronů a regeneraci NAD<sup>+</sup>. Odpojení dýchání od syntézy ATP nebo zvýšení hydrolyzy ATP [12] obnovuje homeostázu NAD<sup>+</sup>/NADH a proliferaci, a to i při vysoké aktivitě dýchacího řetězce. Aby se zabránilo hyperpolarizaci mitochondriální membrány (vysoká hodnota  $\Delta\psi_m$ ), mohou se nádorové buňky spoléhat na indukovaný únik protonů pomocí odpřahujících proteinů





**Obr. 1. Produkce kofaktorů a nosičů elektronů potřebných pro redoxní reakce v nádorových buňkách.**

Zvýšená absorpce glukózy umožňuje vyšší produkci NADPH v rámci PPP a fermentace zahrnuje regeneraci NAD<sup>+</sup> působením LDH. V přítomnosti zvýšených hladin intracelulárního Fe může být NADPH také syntetizován prostřednictvím c-ACN. NADPH dodává elektrony pro syntézu energeticky bohatých molekul, zatímco NAD<sup>+</sup> působí jako oxidační činidlo v katabolických dějích. Ke snížení redukčního stresu způsobeného hromaděním intracelulárního NADH využívají nádorové buňky PMET, jehož hlavní funkcí je recyklace NADH na NAD<sup>+</sup>. UCP jsou mitochondriální transportéry přítomné ve vnitřní membráně mitochondrií, které podporují metabolickou flexibilitu tím, že umožňují vysokou rychlost regenerace NAD<sup>+</sup> mitochondriálním dýcháním bez tvorby ATP. Odpojení dýchání od syntézy ATP (pomocí UCP) nebo zvýšení hydrolýzy ATP obnovuje homeostázu NAD<sup>+</sup>/NADH a proliferaci, a to i při vysoké aktivitě dýchacího řetězce.

ATP – adenosintrifosfát, c-ACN – cytosolická akonitáza, ETC – dýchací řetězec, Fe – železo, LDH – laktátdehydrogenáza, MCT – monokarboxylátový transportér, NADPH – nikotinamidadeninukleotidfosfát, IRP1 – protein regulující železo, PMET – transport elektronů na plazmatické membráně, PPP – pentózo-fosfátová dráha, UCP – odpráhuující proteiny

(uncoupling proteins – UCP). UCP jsou mitochondriální transportéry přítomné ve vnitřní membráně mitochondrií, které podporují metabolickou flexibilitu tím, že umožňují vysokou rychlost regenerace  $\text{NAD}^+$  mitochondriálním dýcháním, a to bez tvorby ATP [13]. Zvýšená exprese UCP2 byla popsána u leukemií, nádorů prsu, vaječníků, močového měchýře, jícnu, slinivky břišní, ledvin, varlat, plic, prostaty a kůže [14–17]. Buňky se tedy zapojují do aerobní glykolýzy, pokud poptávka po  $\text{NAD}^+$  převyšuje poptávku po ATP a aerobní glykolýza je charakterizována přesunem pyruvátu z Krebsova cyklu směrem k fermentaci, která umožňuje snadnější regeneraci  $\text{NAD}^+$  [13]. Oxidace pyruvátu v mitochondriích vyžaduje komplex pyruvátdehydrogenázy (pyruvate dehydrogenase complex – PDHC), který usnadňuje vstup pyruvátu do Krebsova cyklu. PDHC je negativně regulován pyruvátdehydrogenázovými kinázami (PDK). Transkripční faktory notoricky spojované s kancerogenezi, jako jsou Myc, Wnt a hypoxií indukovatelné faktory (HIF), působí v nádorových buňkách navýšení exprese jedné nebo více izoform PDK. Aktivované PDK následně fosforylují PDHC, což inhibuje jeho aktivitu a oxidaci pyruvátu [18]. Ke snížení redukčního stresu způsobeného hromaděním intracelulárního NADH využívají nádorové buňky rovněž transport elektronů na plazmatické membráně, jehož hlavní funkcí je recyklace NADH na  $\text{NAD}^+$  [19].

Široké klinické využití PET s použitím  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukózy přispívá k vnímání mnoha nádorů jako glykolytických. Tato metoda však poskytuje informace o absorpci glukózy, ale ne o jejím následném metabolickém osudu. Zvýšený příjem glukózy nemusí být vždy v pozitivní korelaci s mírou glykolýzy. Maligní buňky mohou využívat glukózu k produkci buněčné biomasy, podpoře růstu a překonání bariér k metastazování [20]. Z tohoto důvodu je pro nádorové buňky důležitá PPP. Tato dráha poskytuje redukované kofaktory NADPH a pětuhlíkaté sacharidy (pentózy). NADPH je následně spotřebováván při biosyntéze steroidních látek a mastných kyselin. Vytváření pentóz je nezbytné pro syntézu nukleotidů a nukleových kyselin. Vzhle-

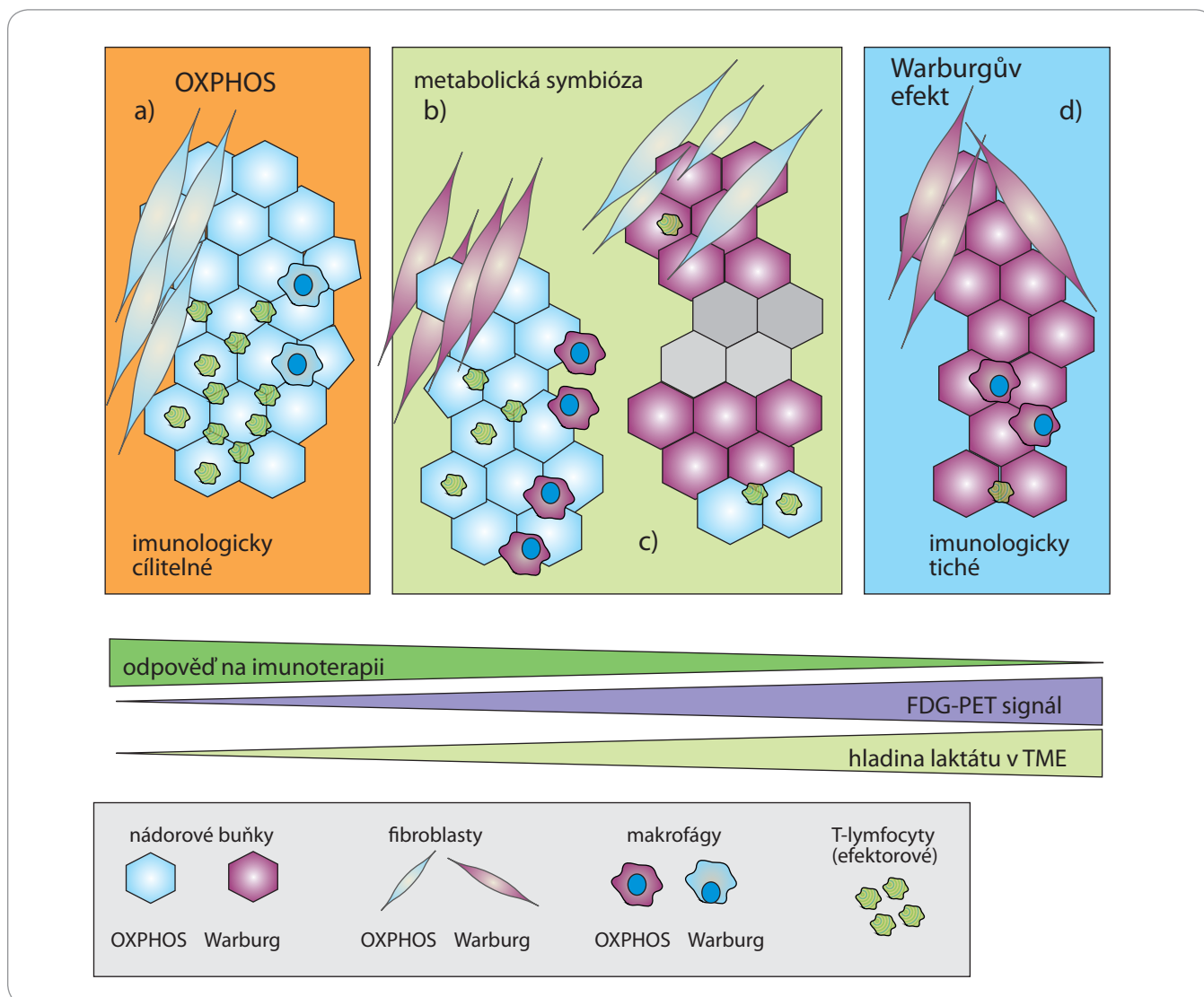
dem k tomu, že PPP a glykolýza sdílejí glukózu-6-fosfát (G6P) jakožto společný meziprodukt, je při rychlé glykolýze G6P zpracována na pyruvát dříve, než se stihne odklonit do PPP. Pyruvát je syntetizován pyruvátkinázou (PK) jako poslední krok glykolýzy. PK se může vyskytovat jako izoforma M1 nebo M2. U mnoha typů nádorů je více exprimovanou formou PK izoforma M2, zatímco netransformované tkáně s vysokou poptávkou po ATP mají tendenci exprimovat spíše izoformu M1, která v porovnání s M2 vykazuje vyšší rychlost [21]. Buňky se zvýšeným poměrem PK-M2/PK-M1 mají potenciál zpomalit produkci pyruvátu v reakci na signály proliferace. Tento jev pravděpodobně umožňuje využití glykolytických meziproduktů pro biosyntézu stavebních bloků vč. nukleotidů a aminokyselin [22–24].

NADPH může být také syntetizován prostřednictvím cytosolické akonitázy (cytosolic aconitase – c-ACN). c-ACN je známější jako protein regulující železo (iron regulatory protein 1 – IRP1). Pokud je intracelulární objem železa nízký, IRP1 se váže na nepřekládané oblasti specifických mRNA a zvyšuje expresi proteinů odpovědných za intracelulární příjem železa. V přítomnosti zvýšených hladin intracelulárního železa tvoří IRP1 klastry 4Fe-4S vykazující aktivitu akonitázy. c-ACN metabolizuje citrát na izocitrát, který se pak transformuje na  $\alpha$ -ketoglutarát ( $\alpha$ -KG) za současné syntézy NADPH. Snížený tok citrátu přes c-ACN může tedy snížit produkci cytosolického NADPH, což je hlavní zdroj redukčních ekvivalentů pro syntézu mastných kyselin a důležitá obrana proti oxidačnímu stresu [25]. Pokud jsou nádorové buňky schopny importovat dostatečné množství citrátu [26], podporuje přebytek železa přeměnu citrátu na izocitrát pomocí c-ACN s následnou tvorbou NADPH. Inhibice c-ACN vede ke snížení poměru NADPH/NADP a k nižší expresi genů spojených s lipogenezi [27]. Nádorové buňky syntetizují větší množství lipidů než nemaligní buňky a vyžadují vyšší hladinu železa, což zvyšuje jejich náchylnost k ferroptóze (forma buněčné smrti, která je výsledkem akumulace reaktivních forem kyslíku v závislosti na přítomnosti železa) [28], nicméně vysoké hla-

diny NADPH mohou nádorové buňky před takovým typem smrti ochránit [29].

Důsledkem Warburgova efektu může být akumulace laktátu v nádorovém mikroprostředí (tumor microenvironment – TME) a vyvolání laktátové acidózy. Laktátová acidóza má silný imunosupresivní účinek a v některých případech zprostředkovává únik nádorových buněk před imunitním dohledem (obr. 2). Laktát je molekula schopná potlačovat imunitní reakce prostřednictvím inhibice efektorových T lymfocytů či dendritických buněk a modulací fenotypu makrofágů [30,31]. Naopak diferenciaci a aktivitu regulačních T lymfocytů, které inhibují protinádorovou imunitní odpověď, je zvýšenou koncentrací laktátu v TME podporována [32]. Acidóza nádorového mikroprostředí významně podporuje rovněž metabolismus lipidů, indukci autofagie, produkci NADPH v rámci PPP a remodelaci extracelulární matrix [33]. Mírná acidóza může změnit morfolonii mitochondrií, což následně umožňuje zachování účinné produkce ATP bez ohledu na hladiny kyslíku a zabraňuje mitochondriální fragmentaci v důsledku hypoxie [34]. Jednou z možných adaptací nádorových buněk na vysoké hladiny laktátu je ustavení metabolické symbiózy mezi buňkami generujícími laktát a buňkami konzumujícími laktát. Laktát se z buňky uvolňuje prostřednictvím monokarboxylátového transportéru 4, jiné buňky přítomné v nádorovém mikroprostředí mohou laktát zachytit pomocí monokarboxylátového transportéru 1 (MCT1) a metabolizovat jej na pyruvát [35]. K přežití nádorových buněk v podmínkách acidózy rovněž přispívá membránový protein asociovaný s lysozomy (lysosome-associated membrane protein 2 – LAMP2), který běžně funguje k ochraně lysosomálních membrán před kyselou proteolýzou. LAMP2 byl nalezen na plazmatické membráně nádorových buněk přizpůsobených acidóze [36].

Možné terapeutické cílení Warburgova efektu zahrnuje inhibici transportu glukózy (ritonavir, fasentin, genistein, STF-31 a WZB117) či inhibici fosforylace glukózy a vzniku glukóza-6-fosfátu (3-bromopyruvát, Ionidamin, 2-deoxy-D-glukóza) [38,39]. Výsledky



**Obr. 2. Vliv laktátu v nádorovém mikroprostředí na imunologickou odpověď nádoru.**

Laktátová acidóza má silný imunosupresivní účinek. Některé nádory však nevykazují Warburgův efekt a spoléhají na dýchání či metabolickou symbiózu mezi mozaikou buněk s různými metabolickými vlastnostmi. Jedním z prediktorů úspěšné imunoterapie je infiltrace efektorových T-lymfocytů do nádorové tkáně. Tato infiltrace je narušena při vysokých hladinách laktátu. Úspěch protinádorové imunitní odpovědi se tedy může zásadně lišit mezi: a) OXPHOS nádory s vysokým stupněm infiltrace efektorových T-lymfocytů; b) typem nádorů vykazujících reverzní Warburgův efekt (respirující nádorové buňky, glykolytické stroma); c) smíšenými typy nádorů s glykolytickými a respiračními subpopulacemi buněk; d) glykolytickými nádory s nízkou infiltračí efektorových T-lymfocytů. Přepřacováno dle [37].

FDG – fludeoxyglukóza, OXPHOS – oxidační fosforylace, TME – nádorové mikroprostředí

klinických studií ukázaly, že lonidamin potencoval terapeutický účinek doxorubicinu u melanomů, nádorů prsu, prostaty, mozku a vaječníků [40,41]. Účinek 2-deoxy-D-glukózy je založen na snížení využitelnosti glukózy, jelikož 2-deoxy-D-glukóza je metabolizována na deoxyglukózu-6-fosfát, kterou nelze dále využít k produkci ATP [42]. Přestože 2-deoxy-D-glukóza samotná má pouze omezený terapeutický poten-

ciál, může být úspěšně kombinována s jinými terapeutickými přístupy (např. radioterapií) [43].

Nadějným přístupem pro terapeutické využití Warburgova efektu vyznačujícího se nadměrným příjmem glukózy je vazba léčiva přímo na glukózu. Příkladem může být glufosamid, který se během glykolýzy štěpí na glukózu a toxický ifosfamid [44]. Dalšími slibnými látkami, které lze navázat na glu-

kózu, jsou 1,4-naftochinony [45], rozvětvený polyethylenglykol [46], platina [47] či methotrexát [48]. Látky konjugované s glukózou jsou využitelné rovněž pro fotodynamickou terapii. Příkladem fotosenzibilizátoru konjugovaného s glukózou je např. G-chlorin e6 [49].

Jak bylo diskutováno výše, PK-M2 hraje klíčovou roli v metabolismu a proliferaci nádorových buněk. Mezi inhibitory PK-M2 patří látky TT-232, VK3 a VK5 [38].

Nedávno bylo zjištěno, že mezi inhibitory PK-M2 patří rovněž kyselina oleanolová [50]. Dalším významným enzymem účastnícím se Warburgova efektu je LDH. Zatímco laktát izoforma dehydrogenáza A (LDHA) má vyšší afinitu k pyruvátu a přednostně přeměňuje pyruvát na laktát a NADH na NAD<sup>+</sup>, izoforma laktát dehydrogenáza B (LDHB) má vyšší afinitu k laktátu a přednostně převádí laktát na pyruvát a NAD<sup>+</sup> na NADH [51,52]. LDHA je hlavním enzymem regulujícím Warburgův efekt, a je tedy rovněž důležitým cílem pro vývoj antineoplastických léčiv. Příkladem mohou být 1-(fenylseleno)-4-(trifluormethyl)benzen a FX11 [53,54].

### Anabolismus, anapleróza a Krebsův cyklus

Během překotného dělení nádorových buněk je spotřebováváno velké množství lipidů, nukleotidů a aminokyselin. K jejich syntéze používají buňky prekurzory odvozené z meziproductů Krebsova cyklu (KC). Např. oxaloacetát a  $\alpha$ -KG jsou nezbytné pro syntézu neesenciálních aminokyselin a nukleotidů. Během buněčné proliferace se tedy velká část uhlíku, který vstupuje do KC, používá spíše v biosyntetických drahách než k produkci ATP. To má za následek nepřetržitý odliv meziproductů Krebsova cyklu (katapleróza). Ukázkovým příkladem kataplerózy v proliferujících buňkách je syntéza lipidů (mastných kyselin, cholesterolu a izoprenoidů) z citrátu. Citrát uvolněný do cytoplazmy je metabolizován ATP-citrát lyázou (ACLY) a hraje ústřední roli v syntéze mastných kyselin. Inhibice ACLY může potlačit růst nádorových buněk [55,56]. Metabolické meziproducty KC musejí být u rychle se dělících buněk neustále doplňovány anaplerotickými reakcemi (oxaloacetát,  $\alpha$ -KG či fumarát mohou vznikat z aminokyselin – aspartát může být transaminován na oxaloacetát, glutamát na  $\alpha$ -KG; sukcinyl-CoA může být pak syntetizován z propionyl-CoA, jenž se tvoří během degradace mastných kyselin, a acetát může přispívat k navýšení buněčných zásob acetyl-CoA [57]. Zvýšené požadavky na citrát mohou být kromě jeho běžné syntézy z pyruvátu v KC pokryty také  $\alpha$ -ketoglutarátem vzniklým z glutaminu (obr. 3).

Ten je redukčně karboxylován mitochondriální izocitrátdehydrogenázou 2 za vzniku izocitrátu, který lze poté izomerizovat na citrát [58]. Až donedávna se věřilo, že nádorové buňky nemohou získat citrát z extracelulárního prostoru a vzniká tak jejich závislost na importu glutaminu. To se však ukázalo být chybným předpokladem [26]. Některé nádorové buňky jsou závislé na glutaminu pouze *in vitro*, zatímco *in vivo* je jejich míra absorpce glutaminu podobná jako u netransformovaných buněk [59]. Import extracelulárního citrátu může významně podporovat proliferaci nádorových buněk skrze syntézu mastných kyselin a bílkovin [60]. Způsob, jakým je v nádorových buňkách obstaráván citrát, může záviset na okolních metabolických podmínkách (hypoxie, dostupnost glukózy, typ nádorového stromatu). Zvýšená absorpce glutaminu byla pozorována ve stromálních buňkách přítomných v mikroprostředí glioblastomu [61]. Tato zvýšená absorpce glutaminu by byla konzistentní s konceptem metabolické symbiózy, kdy nádorové stroma syntetizuje metabolické substráty podporující růst nádorových buněk; to by mohlo potenciálně zahrnovat také citrát. Syntéza citrátu z glutaminu a jeho uvolňování do TME by mohly být jedním z metabolických důsledků transformace fibroblastů v nádorovém mikroprostředí [62].

Dalším metabolitem, který se může podílet na podpoře mitochondriálního metabolismu nádorových buněk a v důsledku toho na syntéze citrátu, je laktát, který byl dlouho považován za odpadní produkt. Některé nádorové buňky či buňky přítomné v TME však laktát přijímají a metabolizují [35,63]. Laktát lze do buňky importovat pomocí MCT1. Intracelulárně může být laktát přeměněn na pyruvát a poté na acetyl-CoA, který se přivádí do Krebsova cyklu. Konverze laktátu na pyruvát je navíc doprovázena redukcí NAD<sup>+</sup> na NADH, který potlačuje aktivitu glyceraldehid-3-fosfátdehydrogenázy ve směru odbourávání glukózy, čímž šetří G6P pro převod do PPP. Nadměrná aktivita PPP a zvýšená exprese MCT1 významně podporují metastazování melanomu [64].

U mnoha typů nádorů je navýšena *de novo* syntéza serinu, při které je rela-

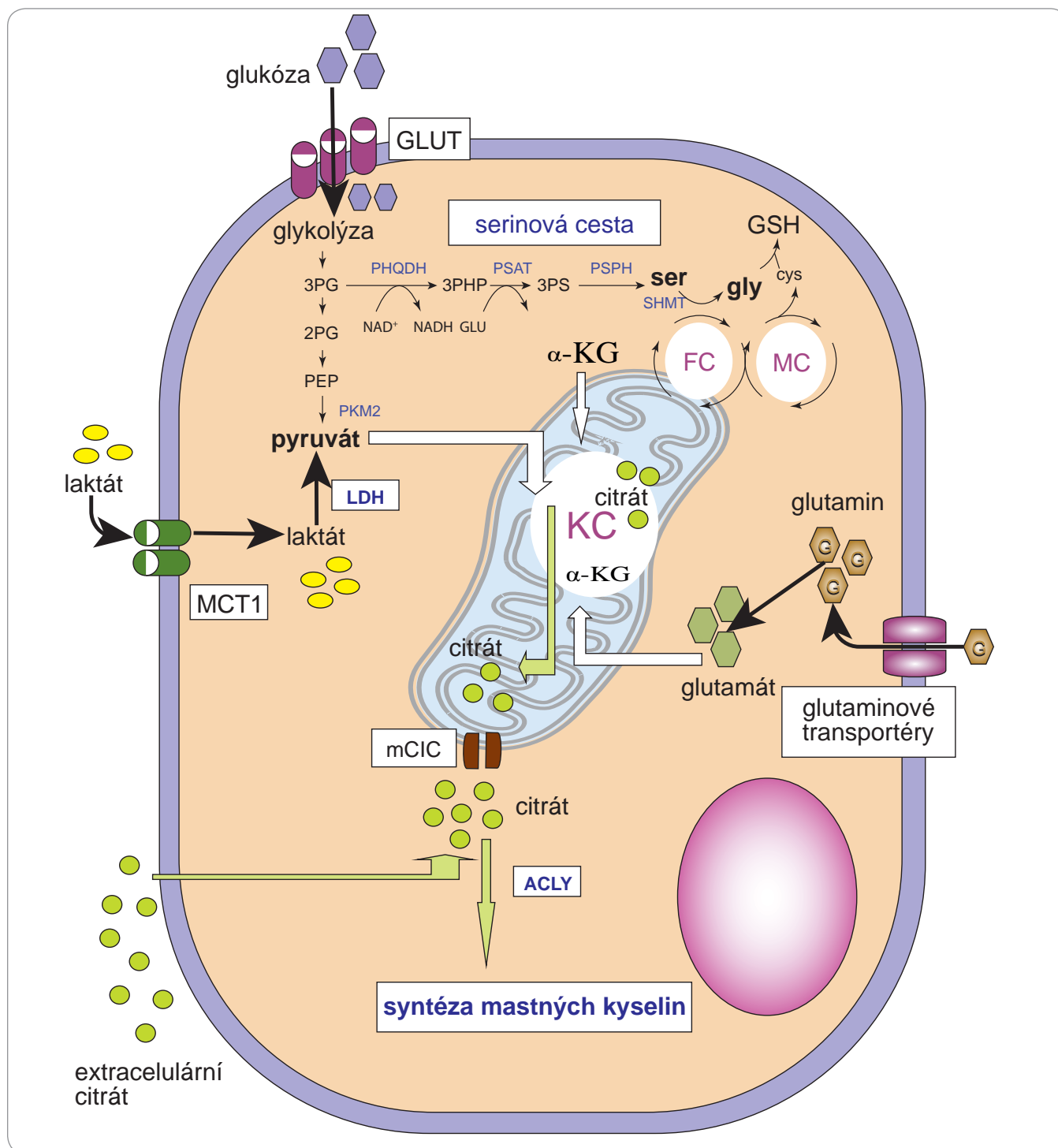
tivně velké množství glykolytického uhlíku odváděno pomocí fosfoglycerátdehydrogenázy (PHGDH) do syntetických drah serinu a glycinu a následné tvorby nukleotidů (obr. 3). Limitujícím faktorem využití serinu pro syntézu nukleotidů je přítomnost dostatečného množství NAD<sup>+</sup> [65]. Gen pro PHGDH je často amplifikován u melanomů. Zvýšená exprese PHGDH byla také spojena s některými podtypy nádorů prsu [66]. PHGDH a syntéza serinu jsou paradoxně vyžadovány rovněž v přítomnosti nadměrného množství environmentálního serinu, a to i v případě, kdy absorpce serinu přesahuje požadavky na syntézu nukleotidů. Lze tedy předpokládat, že serinová cesta neslouží pouze k syntéze serinu, ale může být alternativním prostředkem k produkci  $\alpha$ -KG či glutathionu (GSH). Zvýšená aktivita KC cyklu a PPP může zvrátit důsledky inhibice PHGDH [67,68].

Anapleróza KC umožňuje nádorovým buňkám udržovat vysokou míru proliferace a anabolických reakcí, zároveň se tyto procesy stávají pro nádorovou buňku nezbytnými, a jsou tedy lákavým cílem protinádorové terapie. Možné terapeutické cílení anaplerózy KC a následných anabolických reakcí zahrnuje inhibici ACLY (SB-204990, (-)-kyselina hydroxycitronová, deriváty emodinu, antimycin A2 a A8 či radicicol) [69–72], inhibici LDHB (derivát indolu AXKO-0046 [73]) či nescifickou inhibici LDH [74], inhibici importu laktátu (syrosingopin, 7ACC2) [75,76] či inhibici PHGDH [77,78].

### Glutaminolýza

Mnoho nádorových buněk (obzvláště při hypoxii) konzumuje vysokou rychlostí glutamin a současně vylučuje glutamát. Glutamin je transportován do buněk pomocí transportérů glutaminu v plazmatické membráně, jako jsou proteiny kódované geny *SLC1A5*, *SLC38A1* a *SLC38A217*. Glutamin je v rámci glutaminolýzy přeměněn na glutamát pomocí glutaminázy (GLS1 či GLS2) [79]. Glutaminolýza má v nádorovém metabolismu zásadní roli, podílí se na doplňování meziproductů KC, biosyntéze nukleotidů, GSH a některých aminokyselin. Zvýšená exprese fosforibosylpyrofosfátamidotransferázy, která





**Obr. 3. Metabolické dráhy používané nádorovými buňkami k navýšení hladin citrátu.**

U mnoha typů nádorů je navýšena *de novo* syntéza serinu, při které je relativně velké množství glykolytického uhlíku odváděno pomocí PHGDH do syntetických drah serinu a glycinu. Metabolity, které se podílejí na syntéze citrátu, zahrnují pyruvát, laktát a glutamin. Citrát uvolněný do cytoplazmy pomocí mCIC je metabolizován pomocí ACLY a hraje ústřední roli v syntéze mastných kyselin. Citrát může být v některých případech importován z extracelulárního prostředí pomocí citrátového transportéru na plazmatické membráně.

2PG – 2-fosfoglycerát, 3PG – 3-fosfoglycerát, 3PHP – 3-fosfohydroxypyruvát, 3PS – 3-fosfoserin,  $\alpha$ -KG –  $\alpha$ -ketoglutarát, ACLY – ATP-citrát lyáza, cys – cystein, FC – folátový cyklus, GLUT – glukózový transportér, GSH – glutathion, gly – glycin, KC – Krebsův cyklus, LDH – laktátdehydrogenáza, MC – methioninový cyklus, mCIC – mitochondriálního citrátového transportéru, MCT1 – monokarboxylátový transportér 1, PEP – fosfoenolpyruvát, PHGDH – fosfoglycerátdehydrogenáza, PKM2 – pyruvátkináza M2, PSAT – fosfoserinaminotransferáza, PSPH – fosfoserinfosfatáza, ser – serin, SHMT – serinová hydroxymetyltransferáza

přenáší  $\gamma$ -dusík glutaminu na 5-fosforylpyrofosfát (klíčová reakce při biosyntéze purinů), je jedním z nejsilnějších indikátorů špatné prognózy u malobuněčného karcinomu plic [80]. Glutamát hraje ústřední roli v metabolismu aminokyselin, protože je zásadní pro biosyntézu alaninu, aspartátu, prolinu a serinu, kteréžto aminokyseliny se dále používají pro biosyntézu asparaginu, argininu, cysteinu a glycinu. Glutamát se rovněž využívá jako směnný faktor pro import extracelulárního cystinu prostřednictvím transportéru kódovaného genem *SLC7A11* [81]. Asi 30 % glutaminu je metabolizováno v cytosolu [79]. U mitochondriální glutaminolýzy musí být cytosolický glutamin nejprve transportován přes vnitřní mitochondriální membránu prostřednictvím transkripční varianty genu *SLC1A5* přepsané z alternativního místa iniciace transkripce [82]. Mitochondriální glutamát lze exportovat z mitochondrií do cytosolu prostřednictvím transportérů kódovaných geny *SLC25A18* a *SLC25A22* [83].

Spotřeba glutaminu je spojována s doplňováním meziproductů KC, zvýšenou poptávkou po dusíku a syntézou ATP, ale důvod vylučování glutamátu je spíše nejasný. Předpokládá se, že vylučování glutamátu pomáhá buňce zvýšit rychlost syntézy nukleotidů [79]. Možné je též využití exportu glutamátu v obraně proti oxidačnímu stresu (import cystinu skrze (Xc<sup>-</sup>) systém) [84]. Nicméně vysoké koncentrace extracelulárního glutamátu mohou blokovat absorpci cystinu systémem (Xc<sup>-</sup>) a indukovat ferroptózu [85,86]. Některé nádorové buňky vylučující vysoké koncentrace glutamátu mohou být citlivé na ferroptózu v případě, že nezískají podporu dalších buněk nacházejících se v mikroprostředí nádoru. Glutamát může být importován např. fibroblasty asociovanými s nádorem (CAF), a to prostřednictvím transportéru kódovaného genem *SLC1A3*. Tyto fibroblasty mají často zvýšenou expresi glutamin syntetázy (GS/GLUL) a uvolňují aspartát a glutamin podporující proliferaci nádorových buněk [87]. Nastolená metabolická symbióza umožňuje nádorovým buňkám zbavit se glutamátu podporujícího ferroptózu a získat glutamin. Po-

dobná metabolická výměna může probíhat také mezi nádorovými buňkami a M2-makrofágy [88].

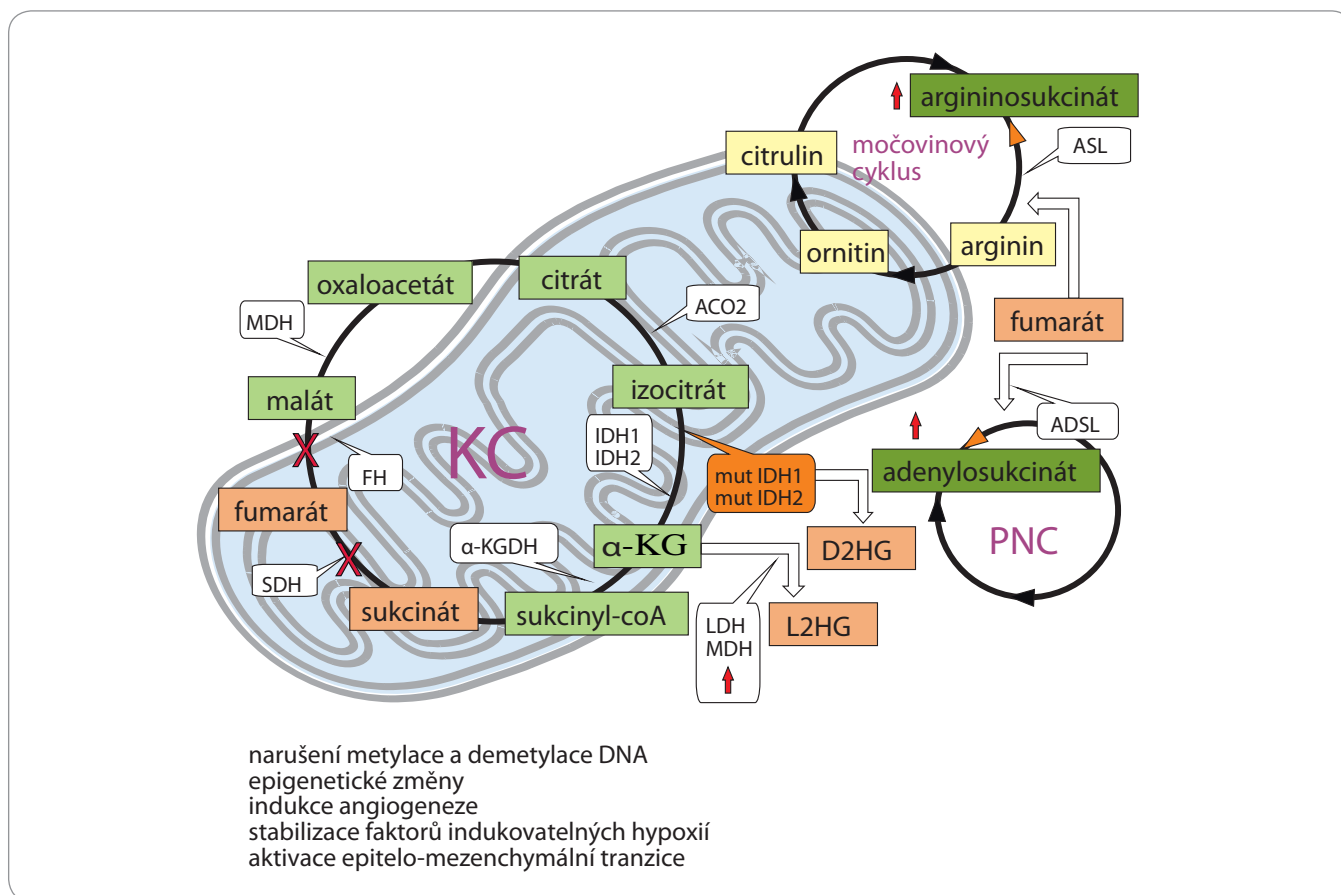
Vzhledem ke kritické roli glutaminolýzy v metabolismu nádorových buněk a jisté závislosti některých nádorů na glutaminu bylo vyvinuto mnoho účinných inhibitorů tohoto procesu (DON, JHU-083, BPTES, CB-839) [89]. DON je antagonist glutaminu, který široce inhibuje enzymy využívající glutamin. Tato neselektivní inhibice však vyvolává vysoký stupeň toxicity. Aby se minimalizovala toxicita DON, byla vyvinuta strategie proléčiv, která mohou být podávána v inertním stavu a poté aktivována v mikroprostředí nádoru [90]. Na rozdíl od antagonistů glutaminu alosterické inhibitory, jako jsou BPTES a CB-839, selektivně cílí na glutaminázu, aniž by narušily další aspekty metabolismu glutaminu. Ačkoli BPTES vykazuje vysokou specifickou účinnost při inhibici proliferace nádorových buněk *in vitro*, jeho nevýhodou je špatná rozpustnost ve vodě a nízká biologická dostupnost *in vivo* omezující jeho další aplikace. Sloučenina CB-839 již vstoupila do klinických studií pro léčbu pokročilých solidních nádorů a hematologických malignit [91]. Dalším slibným přístupem v cílení glutaminolýzy je inhibice vychytávání glutaminu z extracelulárního prostředí. Chemická inhibice transportu glutaminu benzylserinem nebo L- $\gamma$ -glutamyl-p-nitroanilidem vedla k významnému snížení růstu nádorových buněk endometria [92].

### Onkometabolity

Pojem onkometabolit označuje metabolit, který je v nádorech nadměrně akumulován a může ovlivňovat progresi onemocnění prostřednictvím epigenetické dysregulace či přepínáním fenotypových vlastností buněk (např. epithelo-mezenchymová tranzice – EMT). Jedním z nejznámějších onkometabolitů je D-2-hydroxyglutarát (D2HG). Jeho akumulace je způsobena mutacemi v izocitrátdehydrogenáze (IDH1 nebo IDH2), která za normálních okolností katalyzuje oxidační dekarboxylaci izocitrátu na  $\alpha$ -KG. Tyto mutace se běžně vyskytují u gliomů a akutní myeloidní leukemie. Hladiny D2HG mohou v gliomové tkáni dosahovat až 35 mM koncentrace a tyto vy-

soké hladiny D2HG byly spojeny s onkogenezi a inhibicí diferenciaci buněk. Díky své strukturální podobnosti s  $\alpha$ -KG má D2HG inhibiční účinky na enzymy závislé na  $\alpha$ -KG [93], a může tedy přispívat k maligní transformaci narušením normálního cyklu metylace a demethylace DNA (prostřednictvím inhibice enzymů závislých na  $\alpha$ -KG, jako je Tet metylcytosin dioxygenáza 2 (TET2)). Expresí mutantních alel IDH produkujících D2HG je schopna vyvolat globální hypermetylaci DNA [94], způsobit defekt homologní rekombinace [95], indukovat angiogenní aktivitu prostřednictvím signální dráhy receptoru vaskulárního endotelového růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) [96] či snížit hladinu glutathionperoxidázy 4, enzymu klíčového pro zvládnání oxidačního stresu a peroxidace lipidů. Určité mutantní formy IDH1 mohou tedy vyvolávat senzitivitu k ferroptóze [97]. Kromě D(R)- enantiomeru 2-hydroxyglutarátu může být produkován také jeho L(S)-enantiomer (L2HG). K akumulaci L2HG může vést zvýšená aktivita LDH a malátdehydrogenázy (MDH), nedostatek kyslíku či kyselý pH. Zvýšená produkce L2HG vede ke stabilizaci hypoxií indukovatelného faktoru 1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ), a to i v normoxii [98]. L2HG je onkometabolit významný u nádorů ledvin a funguje jako epigenetický modifikátor, jelikož inhibuje aktivitu TET2 [99].

K produkci onkometabolitů mohou přispívat rovněž mutace či změny v genové expresi enzymů Krebsova cyklu [100]. Mezi onkometabolity odvozené z KC bývají řazeny sukcinát a fumarát (obr. 4). Ztráta funkce sukcinátdehydrogenázy (SDH) doprovázená nadprodukcí sukcinátu byla spojena s iniciací malignit [101]. Akumulace sukcinátu usnadňuje angiogenezi stimulací sukcinátového receptoru 1 (SUCNR1) a způsobuje nadprodukcí VEGF [102,103]. Akumulace sukcinátu také přispívá k aktivaci EMT a k epigenetickým modifikacím díky inhibici enzymu TET (snížení oxidace 5-metylcytosinu a následná hypermetylace DNA) [104–106]. Nedostatečná aktivita SDH byla spojena s metabolickým přeprogramováním nádorových buněk směrem ke glykolytickému, pseudohypoxickému



**Obr. 4. Schematické znázornění vzniku a biologických účinků onkometabolitů.**

Akumulace D2HG je způsobena mutacemi v izocitrátdehydrogenáze IDH1 či IDH2. K akumulaci L2HG může vést zvýšená aktivita LDH a MDH, nedostatek kyslíku či kyselý pH. Mezi onkometabolity odvozené z KC bývají řazeny sukcinát a fumarát. Ztráta funkce SDH je doprovázena nadprodukcí sukcinátu. K intracelulární akumulaci fumarátu vede ztráta aktivity FH. Akumulovaný fumarát vede k posttranslační modifikaci cysteinových zbytků různých proteinů (sukcinace). Sukcinace inaktivuje ACO2, což znemožňuje oxidaci citrátu a umožňuje jeho využití pro syntézu lipidů. Akumulace fumarátu v buňkách vede rovněž k obrácení aktivity enzymu močovinového cyklu ASL (znázorněno oranžovou šipkou), což způsobuje produkci argininosukcinátu z fumarátu a argininu. V důsledku toho jsou buňky s deficitem FH pro arginin auxotrofní. Podobně akumulace fumarátu podporuje nadprodukcí adenylosukcinátu obrácením aktivity ADSL v cyklu PNC (znázorněno oranžovou šipkou). Biologickým důsledkem akumulace onkometabolitů jsou: hypermetylace DNA, epigenetické změny, indukce angiogeneze, stabilizace faktorů indukovatelných hypoxií a aktivace epitel-mezenchymální tranzice.

$\alpha$ -KG –  $\alpha$ -ketoglutarát,  $\alpha$ -KGDH –  $\alpha$ -ketoglutarátdehydrogenáza, ACO2 – mitochondriální akonitáza, ADSL – adenylosukcinát lyáza, ASL – argininosukcinát lyáza, D2HG – D-2-hydroxyglutarát, FH – fumarát hydratáza, KC – Krebsův cyklus, LDH – laktátdehydrogenáza, L2HG – L-2-hydroxyglutarát, MDH – malátdehydrogenáza, PNC – purinové nukleotidy, SDH – sukcinátdehydrogenáza

fenotypu [107], jelikož sukcinát stabilizuje hypoxií indukovatelný faktor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) a podporuje uvolňování prozánětlivého interleukinu IL-1 $\beta$  imunitními buňkami, jako jsou makrofágy či dendritické buňky [108].

Podobně jako sukcinát je i fumarát důležitým metabolitem Krebsova cyklu. K intracelulární akumulaci fumarátu vede např. ztráta aktivity fumarát hydratázy (FH), která má mnoho rozdílných důsledků vč. aktivace onkogen-

ních drah a vychytávání glutaminu [109]. Ztráta funkce FH přispívá např. k propuknutí dědičné leiomyomatózy, melanomu a nádorů ledvin [101]. Tumorigeneze v FH-deficientních buňkách je zřejmě vícestupňovým procesem. Po ztrátě FH procházejí buňky řadou biochemických adaptací, aby kompenzovaly zkrácení Krebsova cyklu. Tyto kompenzační změny podporují akumulaci intracelulárního fumarátu, což může vést k vyčerpání zásob glutathionu, oxidačnímu

stresu a senescenci. Souběžně může fumarát vyvolat epigenetické změny, které umožňují senescenci obejít (např. hypermetylace p16), a aktivaci dalších onkogenních drah vč. těch, které jsou řízeny faktorem 2 souvisejícím s jaderným faktorem erythroid 2 (Nuclear factor erythroid 2-Related Factor – 2NRF2), ne-receptorovou tyrozin-protein kinázou (ABL1) a HIF-1 $\alpha$  [110]. Akumulovaný fumarát vede k posttranslační modifikaci cysteinových zbytků různých proteinů

(proces sukcinace). Sukcinací kelch-like ECH-asociovaného proteinu 1 (KEAP1) a aktivací ABL1 stimuluje fumarát antioxidační odpověď zprostředkovanou transkripčním faktorem NRF2 [110,111]. Jedním z transkripčních cílů NRF2 je rovněž hemoxigenáza 1 (HMOX1), která je nutná pro biosyntézu a degradaci hemu, což je základní cesta pro přežití buněk s deficitem FH. Působením HMOX1 vzniká oxid uhelnatý, železnatý iont a biliverdin, který je následně redukován na bilirubin. Sukcinace proteinu regulujícího železo (iron regulatory protein 2 – IRP2) znemožňuje potlačit translaci mRNA pro ferritin. Zvýšené hladiny ferritinu následně podporují expresi promotického transkripčního faktoru „forkhead box protein M1“, který podporuje proliferaci buněk [112], a způsobují pokles hladiny volného intracelulárního železa. Redukce železa a sukcinace klíčových cysteinových zbytků v katalytickém jádru také inaktivuje mitochondriální akonitázu, což znemožňuje oxidaci citrátu a umožňuje jeho využití pro syntézu lipidů [113]. Fumarát může fungovat také jako inhibitor pyroptické buněčné smrti, jelikož způsobuje sukcinaci gasderminu D a zabráňuje tak jeho interakci s kaspázami, omezuje jeho oligomerizaci a schopnost indukovat pyroptózu, která úzce souvisí s aktivací protinádorové imunity [114,115]. Akumulace fumarátu v buňkách s deficitem FH vede rovněž k obrácení aktivity enzymu močovinnového cyklu argininosukcinát lyázy, což způsobuje produkci argininosukcinátu z fumarátu a argininu. V důsledku toho jsou buňky s deficitem FH pro arginin auxotrofní, a tedy citlivé k jeho nedostatku [109]. Podobně akumulace fumarátu podporuje nadprodukcí adenylsukcinátu obrácením aktivity adenylsukcinát lyázy v cyklu purinových nukleotidů [110].

Pro regulaci vzniku onkometabolitů bylo vyvinuto několik typů inhibitorů cílících na mutované formy IDH. Mezi ně patří např. BAY-1436032, AGI-5198, IDH305, FT-2102, HMS-101, MRK-A a GSK321. Mezi léčiva povolená americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv patří enasidenib (AG-221) a ivosidenib (AG-120) [116]. K cílení aktivity MDH byl doposud využit např. metyl-

-3-(3-(4-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)fenoxi)propanamido)benzoát neboli sloučenina 16c [117] či 4-(3,4-difluorfenyl)thiazol-2-amin [118]. Možné cílení aktivity LDH bylo popsáno výše.

### Oportunistické zdroje nutrientů – kanibalismus

Neoplastický růst a mnoho charakteristických vlastností nádorů jsou způsobeny rozbitím regulačních molekulárních sítí vytvořených během vzniku mnohobuněčnosti. Narušení komunikace a koordinace mezi různými typy buněk ve tkáních může způsobovat rozvoj nádorů, jelikož přechod od jednobuněčnosti k mnohobuněčnosti zanechal ve struktuře regulačních sítí citlivá místa. Mnoho vlastností typických pro mnohobuněčný organizmus je při onkogenezi utlumeno, zatímco geny sahající až k jednobuněčným předkům jsou během transformace často aktivovány a/nebo jsou vyžadovány pro udržení nádorového fenotypu. Mezi nádorovými buňkami a jednobuněčnými organizmy lze nalézt mnoho fenotypových podobností vč. spíše kompetitivního než kooperativního růstu buněk, závislosti na fermentačních procesech a zvýšené genomové nestability připomínající mutátorové fenotypy jednobuněčných organizmů [119,120]. Předpokládá se, že tato reaktivace starobylých drah je vyvolána závažným environmentálním stresem, jako je deprivace živin, hypoxie, reaktivní formy kyslíku a nízké pH. Selektivní prioritou se poté přesouvá spíše k přežití jednotlivé buňky než k přežití organismu, což podporuje maligní transformaci [119]. Znamku regrese k primitivnějšímu životnímu stylu podobnému jednobuněčným mikroorganizmům, jako jsou améby, může představovat např. kanibalismus. Nádorové buňky, stejně jako jednobuněčné organizmy, umí pohlcovat živiny ze svého okolí, a to vč. proteinových shluků či celých buněk. Silnou kanibalistickou aktivitu vykazují např. buňky maligního melanomu, které dokážou pohltit a strávit T lymfocyty i sousední živé nádorové buňky. Kanibalismus je zřejmě důležitou metabolickou adaptací maligních nádorových buněk [121]. Mechanismus, který je základem kanibalistické aktivity nádorových buněk, se do určité míry podobá fagocytóze u jednobuněčného organismu *Dictyostelium discoideum*, při které je nutná účast fagocytického receptoru Phg1A. Phg1A se v jiných organizmech také nazývá transmembránový protein 9 (TM9) a patří do vysoce konzervativní rodiny transmembránových proteinů. U metastatických buněk melanomu je produkt genu *TM9SF4* vyžadován při pohlcování kvasinek a živých lymfocytů a jeho inaktivace potlačuje kanibalistickou aktivitu melanomu. Nádorové buňky mohou pomocí mechanismů zahrnujících aktin, ezrin a kaveolin 1 aktivně kanibalizovat živé buňky (např. T lymfocyty, neutrofilie a NK buňky), mrtvé buňky i neživý materiál (např. umělé mikročástice) [121,122]. Některé studie předpokládají, že by kanibalismus mohl být formou kompetice mezi nádorovými buňkami a že pohlcené buňky jsou těmi prohrávajícími. Identita pohlcujících („vítězných“) a pohlcených („poražených“) buněk může být diktována aktivitou onkogenu *KRAS* a mechanickou tuhostí, kdy „měkkí“ nádorové buňky přednostně pohlcují sousední „rigidnější“ buňky [123]. Inhibice ezrinu, kaveolinu či katepsinu B vedla k podstatné inhibici kanibalistické aktivity nádorových buněk [124,125]. Pohlcení a smrt entotických buněk byly významně potlačeny inhibitorem Y27632 [123].

**Závěr**

Nádorové buňky akumulují metabolické změny, které jim umožňují získat přístup ke konvenčním i méně konvenčním zdrojům živin. Tyto živiny následně využívají k vytváření nové biomasy a k udržení nadměrné proliferace. Při metastazování a kolonizaci vzdálených orgánů čelí nádorové buňky rychle se měnícím podmínkám vč. změn v dostupnosti různých nutrientů. Buňky, které vykazují vyšší metabolickou flexibilitu a mají schopnost provádět glykolýzu i oxidační fosforylaci, mají většinou vyšší fitness. Některé z meziproductů nádorového metabolismu mohou výrazně ovlivňovat výsledný fenotyp samotných nádorových buněk i dalších buněk přítomných v mikroprostředí nádoru. Nejčastější rysy nádorového metabolismu zahrnují: (1) deregulovanou absorpci glukózy, ace-



tátu, citrátu a některých aminokyselin; (2) použití produktů glykolýzy, fermentace či meziproduktů Krebsova cyklu pro biosyntézu, produkci NADPH a regeneraci NAD<sup>+</sup>; (3) zvýšenou poptávku po dusíku; (4) epigenetické změny zapříčiněné akumulací onkogenních metabolitů; (5) vznik metabolické symbiózy a využívání metabolitů k manipulaci TME; (6) použití oportunistických způsobů získávání živin. Zatímco některé nádory vykazují všechny výše zmiňované znaky, mnoho typů nádorů jich exprimuje pouze několik. Specifické metabolické znaky, které vykazují jednotlivé typy nádorů, mohou přispět k lepší klasifikaci nádoru a pomoci při výběru vhodné léčby.

### Poděkování

Práce na tomto článku byla podpořena projektem NU21-03-00223.

### Literatura

- Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab* 2016; 23(1): 27–47. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.006.
- Bradley J, Swann K. Mitochondria and lipid metabolism in mammalian oocytes and early embryos. *Int J Dev Biol* 2019; 63(3–4–5): 93–103. doi: 10.1387/ijdb.1803555k.
- Johnson MT, Mahmood S, Patel MS. Intermediary metabolism and energetics during murine early embryogenesis. *J Biol Chem* 2003; 278(34): 31457–31460. doi: 10.1074/jbc.R300002200.
- Folmes CDL, Dzeja PP, Nelson TJ et al. Metabolic plasticity in stem cell homeostasis and differentiation. *Cell Stem Cell* 2012; 11(5): 596–606. doi: 10.1016/j.stem.2012.10.002.
- Warburg O. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Naturwissenschaften* 1924; 12(50): 1131–1137.
- Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science* 1956; 124(3215): 269–270.
- Tan AS, Batty JW, Dong LF et al. Mitochondrial genome acquisition restores respiratory function and tumorigenic potential of cancer cells without mitochondrial DNA. *Cell Metab* 2015; 21(1): 81–94. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.003.
- Wallace DC. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(10): 685–698. doi: 10.1038/nrc3365.
- Ju YS, Alexandrov LB, Gerstung M et al. Origins and functional consequences of somatic mitochondrial DNA mutations in human cancer. *Elife* 2014; 3: e02935. doi: 10.7554/eLife.02935.
- Bajzikova M, Kovarova J, Coelho AR et al. Reactivation of dihydroorotate dehydrogenase-driven pyrimidine biosynthesis restores tumor growth of respiration-deficient cancer cells. *Cell Metab* 2019; 29(2): 399–416.e10. doi: 10.1016/j.cmet.2018.10.014.
- Huang CT, Huang DY, Hu CJ et al. Energy adaptive response during parthanatos is enhanced by PD98059 and involves mitochondrial function but not autophagy induction. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843(3): 531–543. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.12.001.
- Naguib A, Mathew G, Reczek CR et al. Mitochondrial complex I inhibitors expose a vulnerability for selective killing of pten-null cells. *Cell Rep* 2018; 23(1): 58–67. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.032.
- Luenigo A, Li Z, Gui DY et al. Increased demand for NAD<sup>+</sup> relative to ATP drives aerobic glycolysis. *Mol Cell* 2021; 81(4): 691–707. doi: 10.1016/j.molcel.2020.12.012.
- Li W, Zhang C, Jackson K et al. UCP2 knockout suppresses mouse skin carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015; 8(6): 487–491. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0297-T.
- Kuai XY, Ji ZY, Zhang HJ. Mitochondrial uncoupling protein 2 expression in colon cancer and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2010; 16(45): 5773–5778. doi: 10.3748/wjg.v16.i45.5773.
- Ayyasamy V, Owens KM, Desouki MM et al. Cellular model of Warburg effect identifies tumor promoting function of UCP2 in breast cancer and its suppression by genipin. *PLoS One* 2011; 6(9): e24792. doi: 10.1371/journal.pone.0024792.
- Baffy G. Mitochondrial uncoupling in cancer cells: liabilities and opportunities. *Biochim Biophys Acta Bioenerg* 2017; 1858(8): 655–664. doi: 10.1016/j.bbabi.2017.01.005.
- Stacopole PW. Therapeutic targeting of the pyruvate dehydrogenase complex/pyruvate dehydrogenase kinase (PDC/PDK) axis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(11). doi: 10.1093/jnci/djx071.
- Herst PM, Berridge MV. Plasma membrane electron transport: a new target for cancer drug development. *Curr Mol Med* 2006; 6(8): 895–904. doi: 10.2174/156652406779010777.
- Kernstine KH, Faubert B, Do QN et al. Does tumor FDG-PET avidity represent enhanced glycolytic metabolism in non-small cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2020; 109(4): 1019–1025. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.061.
- Desai S, Ding M, Wang B et al. Tissue-specific isoform switch and DNA hypomethylation of the pyruvate kinase PKM gene in human cancers. *Oncotarget* 2014; 5(18): 8202–8210. doi: 10.18632/oncotarget.1159.
- Lunt SY, Muralidhar V, Hosios AM et al. Pyruvate kinase isoform expression alters nucleotide synthesis to impact cell proliferation. *Mol Cell* 2015; 57(1): 95–107. doi: 10.1016/j.molcel.2014.10.027.
- Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature* 2008; 452(7184): 230–233. doi: 10.1038/nature06734.
- Mazurek S, Boschek CB, Hugo F et al. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin Cancer Biol* 2005; 15(4): 300–308. doi: 10.1016/j.semcancer.2005.04.009.
- Tong W-H, Rouault TA. Metabolic regulation of citrate and iron by aconitases: role of iron-sulfur cluster biogenesis. *Biomaterials* 2007; 20(3): 549–564. doi: 10.1007/s10534-006-9047-6.
- Peters JM. Flipping a citrate switch on liver cancer cells. *J Biol Chem* 2017; 292(33): 13902–13903. doi: 10.1074/jbc.H117.783860.
- Moreno M, Ortega F, Xifra G et al. Cytosolic aconitase activity sustains adipogenic capacity of adipose tissue connecting iron metabolism and adipogenesis. *FASEB J* 2015; 29(4): 1529–1539. doi: 10.1096/fj.14-258996.
- Li D, Li Y. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5(1): 108. doi: 10.1038/s41392-020-00216-5.
- Shimada K, Hayano M, Pagano NC et al. Cell-line selectivity improves the predictive power of pharmacogenomic analyses and helps identify NADPH as biomarker for ferroptosis sensitivity. *Cell Chem Biol* 2016; 23(2): 225–235. doi: 10.1016/j.chembiol.2015.11.016.
- Stone SC, Rossetti RAM, Alvarez KLF et al. Lactate secreted by cervical cancer cells modulates macrophage phenotype. *J Leukoc Biol* 2019; 105(5): 1041–1054. doi: 10.1002/JLB.3A0718-274RR.
- Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 2007; 109(9): 3812–3819. doi: 10.1182/blood-2006-07-035972.
- Watson MJ, Vignali PDA, Mullett SJ et al. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid. *Nature* 2021; 591(7851): 645–651. doi: 10.1038/s41586-020-03045-2.
- Corbet C, Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. *Nature Rev Cancer* 2017; 17(10): 577–593. doi: 10.1038/nrc.2017.77.
- Khacho M, Tarabay M, Patten D et al. Acidosis over-rides oxygen deprivation to maintain mitochondrial function and cell survival. *Nature Commun* 2014; 5: 3550. doi: 10.1038/ncomms4550.
- Faubert B, Li KY, Cai L et al. Lactate metabolism in human lung tumors. *Cell* 2017; 171(2): 358–371.e9. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.019.
- Damaghi M, Tafreshi NK, Lloyd MC et al. Chronic acidosis in the tumour microenvironment selects for over-expression of LAMP2 in the plasma membrane. *Nature Commun* 2015; 6: 8752. doi: 10.1038/ncomms9752.
- Siska P, Singer K, Evert K et al. The immunological Warburg effect: can a metabolic-tumor-stroma score (MeTS) guide cancer immunotherapy? *Immunol Rev* 2020; 295(1): 187–202. doi: 10.1111/imr.12846.
- Chen X-S, Li L-Y, Guan Y-D et al. Anticancer strategies based on the metabolic profile of tumor cells: therapeutic targeting of the Warburg effect. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37(8): 1013–1019. doi: 10.1038/aps.2016.47.
- Ganapathy-Kanniappan S, Kunjithapatham R, Geschwind JF. Anticancer efficacy of the metabolic blocker 3-bromopyruvate: specific molecular targeting. *Anticancer Res* 2013; 33(1): 13–20.
- Amadori D, Frassinetti GL, De Matteis A et al. Modulating effect of lonidamine on response to doxorubicin in metastatic breast cancer patients: results from a multicenter prospective randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49(3): 209–217. doi: 10.1023/a:1006063412726.
- Nath K, Nelson DS, Heitjan DF et al. Lonidamine induces intracellular tumor acidification and ATP depletion in breast, prostate and ovarian cancer xenografts and potentiates response to doxorubicin. *NMR Biomed* 2015; 28(3): 281–290. doi: 10.1002/nbm.3240.
- Zhang D, Li J, Wang F et al. 2-Deoxy-D-glucose targeting of glucose metabolism in cancer cells as a potential therapy. *Cancer Lett* 2014; 355(2): 176–183. doi: 10.1016/j.canlet.2014.09.003.
- Mohanti BK, Rath GK, Anantha N et al. Improving cancer radiotherapy with 2-deoxy-D-glucose: phase I/II clinical trials on human cerebral gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(1): 103–111. doi: 10.1016/s0360-3016(96)85017-6.
- Mazur L, Opydo-Chanek M, Stojak M. Glufosfamide as a new oxazaphosphorine anticancer agent. *Anticancer Drugs* 2011; 22(6): 488–493. doi: 10.1097/CAD.0b013e328345e1e0.
- Dyshlovoy SA, Pelageev DN, Hauschild J et al. Successful targeting of the Warburg effect in prostate cancer by glucose-conjugated 1,4-naphthoquinones. *Cancers* 2019; 11(11): 1690. doi: 10.3390/cancers11111690.
- Narayanan K, Erathodiyil N, Gopalan B et al. Targeting Warburg effect in cancers with PEGylated glucose. *Adv Healthc Mater* 2016; 5(6): 696–701. doi: 10.1002/adhm.201500613.
- Patra M, Johnstone TC, Suntharalingam K et al. A potent glucose-platinum conjugate exploits glucose transporters and preferentially accumulates in cancer cells. *Angew Chem Int Ed Engl* 2016; 55(7): 2550–2554. doi: 10.1002/anie.201510551.
- Woźniak M, Pastuch-Gawolek G, Makuch S et al. In vitro and in vivo efficacy of a novel glucose-methotrexate conjugate in targeted cancer treatment. *Int J Mol Sci* 2021; 22(4): 1748. doi: 10.3390/ijms22041748.
- Nishie H, Kataoka H, Yano S et al. Excellent antitumor effects for gastrointestinal cancers using photodynamic therapy with a novel glucose conjugated chlorin e6. *Bio-*

- chem Biophys Res Commun 2018;496(4): 1204–1209. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.171.
50. Liu J, Wu N, Ma L et al. Oleonic acid suppresses aerobic glycolysis in cancer cells by switching pyruvate kinase type M isoforms. *PLoS One* 2014; 9(3): e91606. doi: 10.1371/journal.pone.0091606.
51. Urbańska K, Orzechowski A. Unappreciated role of LDHA and LDHB to control apoptosis and autophagy in tumor cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20(9): 2085. doi: 10.3390/ijms20092085.
52. Granchi C, Paterni I, Rani R et al. Small-molecule inhibitors of human LDH5. *Future Med Chem* 2013; 5(16): 1967–1991. doi: 10.4155/fmc.13.151.
53. Kim E-Y, Chung T-W, Han CW et al. A novel lactate dehydrogenase inhibitor, 1-(phenylseleno)-4-(trifluoromethyl) benzene, suppresses tumor growth through apoptotic cell death. *Sci Rep* 2019; 9(1): 3969. doi: 10.1038/s41598-019-40617-3.
54. Le A, Cooper CR, Gouw AM et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(5): 2037–2042. doi: 10.1073/pnas.0914433107.
55. Hatzivassiliou G, Zhao F, Bauer DE et al. ATP citrate lyase inhibition can suppress tumor cell growth. *Cancer Cell* 2005; 8(4): 311–321. doi: 10.1016/j.ccr.2005.09.008.
56. Granchi C. ATP citrate lyase (ACLY) inhibitors: an anticancer strategy at the crossroads of glucose and lipid metabolism. *Eur J Med Chem* 2018; 157: 1276–1291. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.001.
57. Lyssiotis CA, Cantley LC. Acetate fuels the cancer engine. *Cell* 2014; 159(7): 1492–1494. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.009.
58. Wise DR, Ward PS, Shay JE et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of  $\alpha$ -ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(49): 19611–19616. doi: 10.1073/pnas.1117773108.
59. Davidson SM, Papagiannakopoulos T, Olenchock BA et al. Environment impacts the metabolic dependencies of ras-driven non-small cell lung cancer. *Cell Metab* 2016; 23(3): 517–528. doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.007.
60. Mycielska ME, Dettmer K, Rümmele P et al. Extracellular citrate affects critical elements of cancer cell metabolism and supports cancer development in vivo. *Cancer Res* 2018; 78(10): 2513–2523. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2959.
61. Marin-Valencia I, Yang C, Mashimo T et al. Analysis of tumor metabolism reveals mitochondrial glucose oxidation in genetically diverse human glioblastomas in the mouse brain in vivo. *Cell Metab* 2012; 15(6): 827–837. doi: 10.1016/j.cmet.2012.05.001.
62. Drexler K, Schmidt KM, Jordan K et al. Cancer-associated cells release citrate to support tumour metastatic progression. *Life Sci Alliance* 2021; 4(6): e202000903. doi: 10.26508/lsa.202000903.
63. Raudenská M, Svobodová M, Gumulec J et al. The importance of cancer-associated fibroblasts in the pathogenesis of head and neck cancers. *Klin Onkol* 2020; 33(1): 39–48. doi: 10.14735/amko202039.
64. Tasdogan A, Faubert B, Ramesh V et al. Metabolic heterogeneity confers differences in melanoma metastatic potential. *Nature* 2020; 577(7788): 115–120. doi: 10.1038/s41586-019-1847-2.
65. Diehl FF, Lewis CA, Fiske BP et al. Cellular redox state constrains serine synthesis and nucleotide production to impact cell proliferation. *Nature Metabolism* 2019; 1(9): 861–867. doi: 10.1038/s42255-019-0108-x.
66. Locasale JW, Grassian AR, Melman T et al. Phosphoglycerate dehydrogenase diverts glycolytic flux and contributes to oncogenesis. *Nature Genetics* 2011; 43(9): 869–874. doi: 10.1038/ng.890.
67. Reid MA, Allen AE, Liu S et al. Serine synthesis through PHGDH coordinates nucleotide levels by maintaining central carbon metabolism. *Nature Commun* 2018; 9(1): 5442–5442. doi: 10.1038/s41467-018-07868-6.
68. Possemato R, Marks KM, Shaub YD et al. Functional genomics reveal that the serine synthesis pathway is essential in breast cancer. *Nature* 2011; 476(7360): 346–350. doi: 10.1038/nature10350.
69. Wei X, Shi J, Lin Q et al. Targeting ACLY attenuates tumor growth and acquired cisplatin resistance in ovarian cancer by inhibiting the PI3K–AKT pathway and activating the AMPK–ROS pathway. *Front Oncol* 2021; 11: 642229. doi: 10.3389/fonc.2021.642229.
70. Koerner SK, Hanai J-I, Bai S et al. Design and synthesis of emodin derivatives as novel inhibitors of ATP-citrate lyase. *Eur J Med Chem* 2017; 126: 920–928. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.12.018.
71. Granchi C. ATP citrate lyase (ACLY) inhibitors: an anticancer strategy at the crossroads of glucose and lipid metabolism. *Eur J Med Chem* 2018; 157: 1276–1291. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.001.
72. Ki SW, Ishigami K, Kitahara T et al. Radicicol binds and inhibits mammalian ATP citrate lyase. *J Biol Chem* 2000; 275(50): 39231–39236. doi: 10.1074/jbc.M006192200.
73. Shibata S, Sogabe S, Miwa M et al. Identification of the first highly selective inhibitor of human lactate dehydrogenase B. *Sci Rep* 2021; 11(1): 21353. doi: 10.1038/s41598-021-00820-7.
74. Fiume L, Manerba M, Vettriano M et al. Inhibition of lactate dehydrogenase activity as an approach to cancer therapy. *Future Med Chem* 2014; 6(4): 429–445. doi: 10.4155/fmc.13.206.
75. Benjamin D, Robay D, Hindupur SK et al. Dual inhibition of the lactate transporters MCT1 and MCT4 is synthetic lethal with metformin due to NAD<sup>+</sup> depletion in cancer cells. *Cell Rep* 2018; 25(11): 3047–3058.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2018.11.043.
76. Corbet C, Bastien E, Draoui N et al. Interruption of lactate uptake by inhibiting mitochondrial pyruvate transport unravels direct antitumor and radiosensitizing effects. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1208. doi: 10.1038/s41467-018-03525-0.
77. Mullarky E, Xu J, Robin AD et al. Inhibition of 3-phosphoglycerate dehydrogenase (PHGDH) by indole amides abrogates de novo serine synthesis in cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett* 2019; 29(17): 2503–2510. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.07.011.
78. Zhao J-Y, Feng K-R, Wang F et al. A retrospective overview of PHGDH and its inhibitors for regulating cancer metabolism. *Eur J Med Chem* 2021; 217: 113379. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113379.
79. Nilsson A, Haanstra JR, Engqvist M et al. Quantitative analysis of amino acid metabolism in liver cancer links glutamate excretion to nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(19): 10294–10304. doi: 10.1073/pnas.1919250117.
80. Kodama M, Oshikawa K, Shimizu H et al. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer. *Nat Commun* 2020; 11(1): 1320. doi: 10.1038/s41467-020-15136-9.
81. Yoo HC, Yu YC, Sung Y et al. Glutamine reliance in cell metabolism. *Exp Mol Med* 2020; 52(9): 1496–1516. doi: 10.1038/s12276-020-00504-8.
82. Yoo HC, Park SJ, Nam M et al. A variant of SLC1A5 is a mitochondrial glutamine transporter for metabolic reprogramming in cancer cells. *Cell Metab* 2020; 31(2): 267–283.e12. doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.020.
83. Stine ZE, Dang CV. Glutamine skipping the Q into mitochondria. *Trends Mol Med* 2020; 26(1): 6–7. doi: 10.1016/j.molmed.2019.11.004.
84. Sayin VI, LeBoeuf SE, Singh SX et al. Activation of the NRF2 antioxidant program generates an imbalance in central carbon metabolism in cancer. *Elife* 2017; 6: e28083. doi: 10.7554/eLife.28083.
85. Murphy TH, Miyamoto M, Sastre A et al. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cysteine transport leading to oxidative stress. *Neuron* 1989; 2(6): 1547–1558. doi: 10.1016/0896-6273(89)90043-3.
86. Gao M, Monian P, Quadri N et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis. *Mol Cell* 2015; 59(2): 298–308. doi: 10.1016/j.molcel.2015.06.011.
87. Yang L, Achreja A, Yeung TL et al. Targeting stromal glutamine synthetase in tumors disrupts tumor microenvironment-regulated cancer cell growth. *Cell Metab* 2016; 24(5): 685–700. doi: 10.1016/j.cmet.2016.10.011.
88. Palmieri EM, Menga A, Martín-Pérez R et al. Pharmacologic or genetic targeting of glutamine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis. *Cell Rep* 2017; 20(7): 1654–1666. doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.054.
89. Wang Z, Liu F, Fan N et al. Targeting glutaminolysis: new perspectives to understand cancer development and novel strategies for potential target therapies. *Front Oncol* 2020; 10: 589508. doi: 10.3389/fonc.2020.589508.
90. Lemberg KM, Vornov JJ, Rais R et al. We're not „DON“ yet: optimal dosing and prodrug delivery of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine. *Mol Cancer Ther* 2018; 17(9): 1824–1832. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1148.
91. Xu X, Meng Y, Li L et al. Overview of the development of glutaminase inhibitors: achievements and future directions. *J Med Chem* 2019; 62(3): 1096–1115. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00961.
92. Marshall AD, van Geldermalsen M, Otte NJ et al. ASCT2 regulates glutamine uptake and cell growth in endometrial carcinoma. *Oncogenesis* 2017; 6(7): e367–e367. doi: 10.1038/oncis.2017.70.
93. Berger RS, Ellmann L, Reinders J et al. Degradation of D-2-hydroxyglutarate in the presence of isocitrate dehydrogenase mutations. *Sci Rep* 2019; 9(1): 7436. doi: 10.1038/s41598-019-43891-3.
94. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010; 18(6): 553–567. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.015.
95. Sulkowski PL, Corso CD, Robinson ND et al. 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity. *Sci Transl Med* 2017; 9(375): eaal2463. doi: 10.1126/scitranslmed.aal2463.
96. Seok J, Yoon SH, Lee SH et al. The oncometabolite d-2-hydroxyglutarate induces angiogenic activity through the vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling pathway. *Int J Oncol* 2019; 54(2): 753–763. doi: 10.3892/ijo.2018.4649.
97. Wang T-X, Liang J-Y, Zhang C et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate produced by mutant IDH1 sensitizes cells to ferroptosis. *Cell Death Dis* 2019; 10(10): 755. doi: 10.1038/s41419-019-1984-4.
98. Intlekofer AM, Wang B, Liu H et al. L-2-hydroxyglutarate production arises from noncanonical enzyme function at acidic pH. *Nat Chem Biol* 2017; 13(5): 494–500. doi: 10.1038/nchembio.2307.
99. Shim EH, Livi CB, Rakheja D et al. L-2-hydroxyglutarate: an epigenetic modifier and putative oncometabolite in renal cancer. *Cancer Discov* 2014; 4(11): 1290–1298. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0696.
100. Krejčíř R, Valík D, Vojtěšek B. Mitochondrial processes in targeted cancer therapy. *Klin Onkol* 2018; 31 (Suppl 2): 14–20. doi: 10.14735/amko20182514.
101. Oermann EK, Wu J, Guan K-L et al. Alterations of metabolic genes and metabolites in cancer. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23(4): 370–380. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.01.013.
102. Mu X, Zhao T, Xu C et al. Oncometabolite succinate promotes angiogenesis by upregulating VEGF expression through GPR91-mediated STAT3 and ERK activation. *Oncotarget* 2017; 8(8): 13174–13185. doi: 10.18632/oncotarget.14485.

103. Terra X, Ceperuelo-Mallafre V, Merma C et al. Succinate pathway in head and neck squamous cell carcinoma: potential as a diagnostic and prognostic marker. *Cancers* 2021; 13(7): 1653. doi: 10.3390/cancers13071653.
104. Ko SH, Choi GE, Oh JY et al. Succinate promotes stem cell migration through the GPR91-dependent regulation of DRP1-mediated mitochondrial fission. *Sci Rep* 2017; 7(1): 12582. doi: 10.1038/s41598-017-12692-x.
105. Ortiz-Masia D, Gisbert Ferrándiz L, Bauset C et al. Succinate activates EMT in intestinal epithelial cells through SUCNR1: a novel protagonist in fistula development. *Cells* 2020; 9(5): 1104. doi: 10.3390/cells9051104.
106. Xiao M, Yang H, Xu W et al. Inhibition of  $\alpha$ -KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors. *Genes Dev* 2012; 26(12): 1326–1338. doi: 10.1101/gad.191056.112.
107. Tseng PL, Wu WH, Hu TH et al. Decreased succinate dehydrogenase B in human hepatocellular carcinoma accelerates tumor malignancy by inducing the Warburg effect. *Sci Rep* 2018; 8(1): 3081. doi: 10.1038/s41598-018-21361-6.
108. Mills E, O'Neill LAJ. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol* 2014; 24(5): 313–320. doi: 10.1016/j.tcb.2013.11.008.
109. Sciacovelli M, Frezza C. Oncometabolites: unconventional triggers of oncogenic signalling cascades. *Free Radic Biol Med* 2016; 100: 175–181. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.025.
110. Schmidt C, Sciacovelli M, Frezza C. Fumarate hydratase in cancer: a multifaceted tumour suppressor. *Semin Cell Dev Biol* 2020; 98: 15–25. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.002.
111. Sourbier C, Ricketts CJ, Matsumoto S et al. Targeting ABL1-mediated oxidative stress adaptation in fumarate hydratase-deficient cancer. *Cancer Cell* 2014; 26(6): 840–850. doi: 10.1016/j.ccr.2014.10.005.
112. Kerins MJ, Vashisht AA, Liang BX et al. Fumarate mediates a chronic proliferative signal in fumarate hydratase-inactivated cancer cells by increasing transcription and translation of ferritin genes. *Mol Cell Biol* 2017; 37(11): e00079-17. doi: 10.1128/MCB.00079-17.
113. You X, Tian J, Zhang H et al. Loss of mitochondrial aconitase promotes colorectal cancer progression via SCD1-mediated lipid remodeling. *Mol Metab* 2021; 48: 101203. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101203.
114. Humphries F, Shmuel-Galia L, Ketelut-Carneiro N et al. Succination inactivates gasdermin D and blocks pyroptosis. *Science* 2020; 369(6511): 1633–1637. doi: 10.1126/science.abb9818.
115. Wang M, Chen X, Zhang Y. Biological functions of gasdermins in cancer: from molecular mechanisms to therapeutic potential. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 638710. doi: 10.3389/fcell.2021.638710.
116. Golub D, Iyengar N, Dogra S et al. Mutant isocitrate dehydrogenase inhibitors as targeted cancer therapeutics. *Front Oncol* 2019; 9: 417. doi: 10.3389/fonc.2019.00417.
117. Naik R, Ban HS, Jang K et al. Methyl 3-(3-(4-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)phenoxy)-propanamido)benzoate as a novel and dual malate sehydrogenase (MDH) 1/2 inhibitor targeting cancer metabolism. *J Med Chem* 2017; 60(20): 8631–8646. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01231.
118. Romero RA, Lunev S, Popowicz GM et al. A fragment-based approach identifies an allosteric pocket that impacts malate dehydrogenase activity. *Commun Biol* 2021; 4(1): 949. doi: 10.1038/s42003-021-02442-1.
119. Trigos AS, Pearson RB, Papenfuss AT et al. How the evolution of multicellularity set the stage for cancer. *Br J Cancer* 2018; 118(2): 145–152. doi: 10.1038/bjc.2017.398.
120. Yona AH, Manor YS, Herbst RH et al. Chromosomal duplication is a transient evolutionary solution to stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(51): 21010–21015. doi: 10.1073/pnas.1211150109.
121. Fais S, Overholtzer M. Cell-in-cell phenomena in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018; 18(12): 758–766. doi: 10.1038/s41568-018-0073-9.
122. Lozupone F, Fais S. Cancer cell cannibalism: a primeval option to survive. *Curr Mol Med* 2015; 15(9): 836–841. doi: 10.2174/1566524015666151026100916.
123. Sun Q, Luo T, Ren Y et al. Competition between human cells by entosis. *Cell Res* 2014; 24(11): 1299–1310. doi: 10.1038/cr.2014.138.
124. Lugini L, Matarrese P, Tinari A et al. Cannibalism of live lymphocytes by human metastatic but not primary melanoma cells. *Cancer Res* 2006; 66(7): 3629–3638. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3204.
125. Sharma V, Singh SK. Retrospective analysis of arthrodesis from various options after anterior cervical discectomy. *J Neurosci Rural Pract* 2018; 9(1): 14–18. doi: 10.4103/jnrp.jnrp\_366\_17.

# Neurobiológia nádorových chorôb – význam inervácie nádorového tkaniva

## Neurobiology of cancer – the role of cancer tissue innervation

Mravec B.<sup>1,2</sup>, Blaško F.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Fyziologický ústav, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika

<sup>2</sup> Biomedicínske centrum, Ústav experimentálnej endokrinológie, SAV, Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiská:** Experimentálne a klinické štúdie preukázali, že v procesoch karcinogenézy, proliferácie nádorových buniek a tvorby metastáz zohráva významnú úlohu aj nervový systém. Tieto štúdie, zamerané na neurobiologické aspekty nádorových chorôb, objasňujú mechanizmy a dráhy, prostredníctvom ktorých nervový systém ovplyvňuje makroprostredie i mikroprostredie nádorov. Modulačný vplyv nervového systému na mikroprostredie nádoru sprostredkujúajú vo významnej miere nervy, ktoré inervujú nádorové tkanivo. Inervácia nádorového tkaniva je už v súčasnosti akceptovaný fakt, pričom viacerí autori ju považujú za ďalšiu základnú charakteristiku nádorových chorôb. **Cieľ:** Zámerom tohto prehľadového článku je priblížiť súčasný pohľad na úlohu inervácie nádorového tkaniva, ako aj z toho vyplývajúce terapeutické konsekvencie. **Záver:** Na základe súčasných poznatkov je možné konštatovať, že inervácia nádorového tkaniva predstavuje jeden z významných faktorov etiopatogenézy nádorových chorôb a potenciálny cieľ nových terapeutických intervencií u onkologických pacientov.

### Kľúčové slová

inervácia – neurobiológia nádorov – sympatikové nervy – parasympatikové nervy – senzitivné nervy

### Summary

**Background:** Experimental and clinical studies have shown that the nervous system also plays an important role in the processes of carcinogenesis, cancer cell proliferation, and metastasis. These studies, focused on the neurobiological aspects of cancer, elucidate the mechanisms and pathways by which the nervous system affects tumor macro- and microenvironment. The modulatory effect of the nervous system on the tumor microenvironment is significantly mediated by nerves that innervate cancer tissue. The innervation of cancer tissue is already an accepted fact, and several authors consider it to be another hallmark of cancer. **Purpose:** The aim of this review article is to present a recent data about the role of innervation of cancer tissue, as well as to describe therapeutic consequences. **Conclusion:** Based on recent data, it can be concluded that the innervation of cancer tissue represents an important factor in the etiopathogenesis of cancer as well as a potential target for new therapeutic interventions in cancer patients.

### Key words

cancer innervation – neurobiology of cancer – sympathetic nerves – parasympathetic nerves – sensory nerves

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

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

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

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



prof. MUDr. Boris Mravec, PhD.  
Fyziologický ústav, LF UK  
Sasinkova 2  
813 72 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: boris.mravec@fmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 15. 7. 2021

Prijaté/Accepted: 15. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko2022208



## Úvod

Kombinovaný onkologický a neurovedný výskum, prebiehajúci hlavne v posledných dvoch desaťročiach, odhalil neurobiologické mechanizmy a dráhy, prostredníctvom ktorých mozog ovplyvňuje procesy spojené so vznikom a progresiou nádorových chorôb [1–3]. Výskum neurobiológie nádorových chorôb preukázal, že významnú dráhu, ktorá sprostredkúva priamy vplyv mozgu na mikroprostredie nádoru, predstavujú pe-

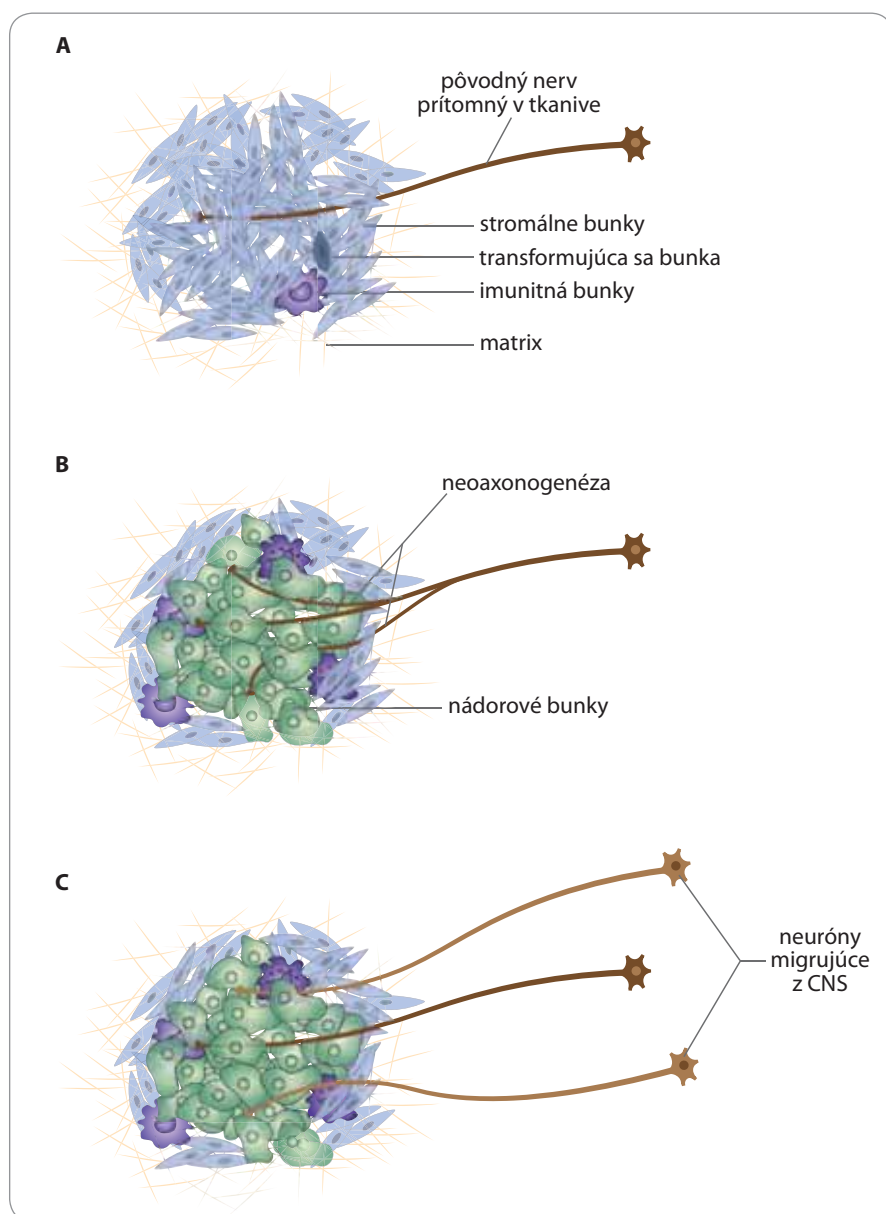
riferne nervy inervujúce nádorové tkanivo. Prítomnosť nervov v nádorovom tkanive je pritom objektom výskumu už viac ako 100 rokov. Avšak až moderné neurovedné metódy umožnili podrobnejšie skúmať úlohu týchto nervov pri nádorových chorobách. V súčasnosti je už zrejmé, že nervy prítomné v tkanive nádoru nie sú iba pasívnou zložkou, ale že sa naopak významnou mierou podieľajú na modulácii jeho rastu [1,4,5]. Neurotransmitery a neuromodulátory uvoľňo-

vané zo sympatikových, parasympatikových a senzitívnych nervových zakončení totiž ovplyvňujú aktivitu nádorových, ako aj nenádorových buniek v mikroprostredí nádoru, čím ovplyvňujú proliferáciu i migráciu nádorových buniek, a tým aj tvorbu metastáz [4–7]. Sympatikové, parasympatikové a senzitívne nervové vlákna môžu pôsobiť na nádorové tkanivo stimulačne alebo inhibične. Kým v prípade sympatikových nervových vlákien bol vo väčšine štúdií preukázaný stimulačný vplyv na vznik, progresiu a tvorbu metastáz pri viacerých typoch nádorov, úloha parasympatikových a senzitívnych nervových vlákien ostáva zatiaľ nejednoznačná [4,7–9]. Viaceré experimentálne a klinické štúdie totiž v prípade vplyvu parasympatikových a senzitívnych vlákien preukázali protichodné výsledky [6–11]. Okrem vplyvu nervov na rast nádoru zohráva inervácia tkanív významnú úlohu aj pri karcinogéze. V rámci tohto prehľadového článku sa zohľadom na obmedzený rozsah textu zameriame najmä na úlohu nervov pri progresii nádorov a tvorbe metastáz.

Na základe súčasných poznatkov sa inervácia nádorového tkaniva začína akceptovať ako ďalšia základná charakteristika nádorových chorôb. Z klinického hľadiska je významný fakt, že postupy zamerané na obmedzenie pôsobenia nervov na nádorové tkanivo vedú k obmedzeniu progresie nádorovej choroby. Nakoľko vplyv nervov na nádorové tkanivo je možné obmedziť aj už schválenými farmakami, je možné očakávať využitie poznatkov neurobiológie nádorových chorôb v konvenčnej onkologickej liečbe už v nasledujúcich rokoch [4,11,12].

## Pôvod inervácie nádorového tkaniva

Na základe dostupných údajov je zrejmé, že nervy, ktoré inervujú nádorové tkanivo môžu pochádzať z viacerých zdrojov: a) nervy, ktoré sú prítomné v tkanive už pred transformáciou jeho normálnych buniek na bunky nádorové; b) nové axóny nervov vrastajúce do nádorového tkaniva z nervov lokalizovaných okolo nádorového tkaniva; c) nové neuróny migrujúce zo vzdialenej časti centrálného alebo periférneho nervového systému do nádorového tkaniva alebo do



**Obr. 1. Schematické znázornenie zdrojov inervácie nádorového tkaniva.**

Inerváciu nádorového tkaniva môžu zabezpečovať: A) nervy, ktoré sa nachádzali v tkanive už pred tým, ako došlo k vzniku nádoru; B) novovznikajúce výbežky axónov, pochádzajúce z nervov nachádzajúcich sa v nádorovom tkanive alebo v jeho okolí; C) axóny neurónov, ktorých telá migrovali z centrálného nervového systému do blízkosti nádorového tkaniva.

jeho blízkosti (obr. 1) [13]. Okrem toho môže dôjsť k fenotypovej transformácii neurónov, ktoré už inervovali pôvodné tkanivo na taký typ neurónov, ktorý pôsobí na nádorový rast stimulačne [14].

Publikované údaje naznačujú, že nádor manipuluje s nervovým systémom prostredníctvom indukcie vstania nových sympatikových nervov do nádorového tkaniva a transdiferenciácie senzorických neurónov na adrenergné, čím sa zvyšuje uvoľňovanie noradrenalinu v tkanive nádoru, ktorý na toto tkanivo pôsobí stimulačne, a zároveň aj stimuluje tvorbu metastáz [14–17]. Okrem sympatikových [18] a parasympatikových nervov [19] zohrávajú pri nádorovom raste významnú úlohu aj senzitivné nervy [11,20], hoci ich význam pri vzniku a progresii nádorovej choroby bol popísaný menej podrobne.

Zaujímavým je tiež pozorovanie, že samotné nádorové bunky sa môžu morfológicky meniť, pričom vytvárajú výbežky podobné neuritom. Tieto výbežky sa môžu podieľať na vytváraní synáps medzi neurónmi a takto fenotypovo zmenenými nádorovými bunkami, čím sa zvyšuje stimulačný účinok nervov na rast nádoru [21].

### Indukcia nádorovej inervácie

Ako už bolo spomenuté, sympatikové, parasympatikové a senzitivné nervové vlákna vrastajú do nádorových tkanív a zabezpečujú ich inerváciu. V týchto procesoch zohrávajú kľúčovú úlohu samotné nádorové bunky, nakoľko prostredníctvom syntézy a sekrécie neurotrofných faktorov, molekúl navigujúcich axóny, exozómov a ďalších molekúl prítomných v nádorovom mikroprostredí, indukujú vrastanie nových axónov do tkaniva nádoru. Tento proces sa označuje ako neoaxogenéza a predstavuje novo identifikovanú charakteristiku nádorových chorôb.

Neurotrofné faktory (neurotrofiny) predstavujú rastové faktory nervového systému, podporujúce rast neuritov, prežívanie, migráciu a diferenciáciu nervových buniek. Svoje biologické účinky navodzujú pomocou dvoch typov membránových receptorov, a to spoločného neurotrofinového receptora p75 (p75<sup>NTR</sup>) a neurotrofných tyrozínkinázových receptorov typu 1, 2 a 3 (TrkA, TrkB, TrkC).

Medzi najvýznamnejšie neurotrofiny z hľadiska indukcie nádorovej inervácie patria nervový rastový faktor (nerve growth factor – NGF) a mozgový neurotrofný faktor (brain derived neurotrophic factor – BDNF), čo dokladajú viaceré experimentálne nálezy. Tak napr., podanie NGF zvýšilo vrastanie axónov do nádorového tkaniva, pričom podanie protilátok blokujúcich účinky NGF denzitu nervov v nádore znížilo [22–24]. Tak tiež bolo preukázané, že zvýšené uvoľňovanie noradrenalinu v tkanive nádoru zvýšilo inerváciu tohto nádoru, a to prostredníctvom indukcie tvorby BDNF nádorovými bunkami v dôsledku aktivácie týchto buniek noradrenalinom [15].

Molekuly navigujúce axóny, podobne ako neurotrofné faktory, prispievajú k indukcii nádorovej inervácie. Tieto molekuly niektoré axóny priťahujú, iné zase odpudzujú, čím korigujú smer rastu axónov v danom tkanive. Tak napr., v *in vitro* experimente sa pozorovalo, že bunky nádoru prostaty vykazujú po kultivácii s nervovým tkanivom zvýšenú génovú expresiu semaforínu 4F (S4F), čo viedlo k zvýšeniu množstva rastúcich neuritov a ich priemernej dĺžky [25]. Naopak kultivácia myšacích nádorových buniek kolorekta a myšacích melanómových buniek s neurónmi ganglií zadných koreňov miechy (dorsal root ganglion – DRG) viedla k aktivácii semaforínov 3. triedy a následnej výraznej inhibícii rastu axónov [16]. Okrem toho stimulácia bunkovej línie potkanieho feochromocytómu (PC12) pomocou exozómov obsahujúcich efrín-B1 viedla k stimulácii nádorovej inervácie. Efrín-B1 totiž môže aktivovať signálne dráhy mitogénom aktivovaných proteínkináz (MAPK) v nádorových bunkách zodpovedných za rast nervových vlákien [17].

Nádory môžu indukovať svoju inerváciu aj prostredníctvom sekrécie extracelulárnych endocytotických vezikul, tzv. exozómov. Exozómy zabezpečujú komunikáciu medzi tkanivami a orgánmi či už na krátke, alebo dlhé vzdialenosti, pričom obsahujú a transportujú množstvo látok, ako sú DNA, RNA, lipidy a proteíny, pričom tieto látky chránia aj pred vplyvom nízkeho pH nádorového mikroprostredia. Experimentálne bolo preukázané, že stimulácia PC12 bu-

niek pomocou exozómov získaných z nádorov hlavy a krku viedla k indukcii rastu neuritov. Následná inhibícia sekrécie exozómov pomocou genetického vyradenia malých guanozín-3-fosfatáz viedla k signifikantnému zníženiu množstva nervov v nádoroch a pomalšiemu rastu nádorov [17]. Podobne aj ďalšie experimenty preukázali stimulačný vplyv exozómov uvoľňovaných z buniek nádoru krčka maternice na rast neuritov PC12 buniek [26].

Na indukciu nádorovej inervácie sa môžu podieľať aj ďalšie molekuly prítomné v nádorovom mikroprostredí, ako sú faktor stimulujúci kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor – G-CSF) a faktor inhibujúci leukémiu (leukemia inhibitory factor – LIF). Tak napr., v prípade nádoru prostaty bolo preukázané, že podávanie G-CSF transgénym myšiam exprimujúcim protoonkogén *c-Myc* viedlo k zvýšeniu množstva autonómnych nervov v nádore a následnej potenciácii rastu nádoru, ako aj zvýšenej tvorbe metastáz [27]. V ľudskom nádore pankreasu a myšacích modeloch nádoru pankreasu bola preukázaná zvýšená expresia LIF v tkanive nádoru, ktorá bola spojená s diferenciáciou, ako aj migráciou Schwannových buniek a indukciou rastu neuritov neurónov DRG. Navyše podanie protilátky blokujúcej LIF myšiam s nádorom pankreasu viedlo k zníženiu denzity nervov v nádore [28].

### Sympatikové nervy a nádory

Sympatikoadrenálny systém, ktorý zahŕňa sympatikové nervy a dreň nadobličiek, je výraznejšie aktívovaný hlavne počas stresovej reakcie. V rámci neuroendokrinnnej stresovej reakcie dochádza k uvoľňovaniu noradrenalinu, prípadne jeho kotransmiteru neuropeptidu Y (NPY), zo zakončení sympatikových postgangliových vlákien, a tiež k sekrécii adrenalínu a v menšej miere aj noradrenalinu z drene nadobličky. Noradrenalin a adrenalin vykazujú stimulačný vplyv na proliferáciu nádorových buniek a tvorbu metastáz pri viacerých typoch nádorov. Tento účinok je dôsledkom ich väzby na  $\beta$ -adrenergické receptory prítomné na povrchu nádorových buniek [4,7].

Stimulačný vplyv sympatikoadrenálneho systému na progresiu nádoro-

vých chorôb dokladá celé spektrum experimentálnych a klinických štúdií. Napr. Sloan et al [29] zistili, že expozícia myši s nádorom prsníka chronickému stresu zvýšila množstvo a veľkosť metastáz v pľúcach a lymfatických uzlinách (LU) týchto zvierat. Pozorovaný účinok bol sprostredkovaný aktiváciou  $\beta$ -adrenergických receptorov, čo následne viedlo k zvýšenej infiltrácii mamárnych nádorov makrofágmi a tumor supresorovými bunkami odvodenými od myeloidnej línie (myeloid derived suppressor cells – MDSC), ako aj zvýšeniu génovej expresie transformujúceho rastového faktoru- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$  – TGF- $\beta$ ), vaskulárneho endotelového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), arginázy-1, faktoru stimulujúceho kolónie makrofágov (macrophage colony-stimulating factor – M-CSF), cyklooxygenázy 2 (COX-2), matrixovej metaloproteinázy-9 (MMP-9) a interferónu- $\beta$  (IFN- $\beta$ ). Autori tiež preukázali, že zatiaľ čo podanie antagonistu  $\beta$ -adrenergických receptorov, propranololu, viedlo u stresovaných zvierat ku kompletnej inhibícii tvorby metastáz, bez vplyvu na rast primárneho nádoru, podanie agonistu  $\beta$ -adrenergických receptorov, izoproterenolu, nestresovaným zvieratám viedlo k stimulácii tvorby metastáz. Magni et al [30] zasa preukázali, že ľudské nádory prostaty exprimujú receptory typu Y1 a Y2, na ktoré sa viaže kotransmitter noradrenalínu, NPY, pričom tento pôsobí na proliferáciu nádorových buniek stimulačne. Rasiah et al [31] skúmali úlohu NPY a makrofágového inhibičného cytokínu 1 (MIC-1), ako biomarkerov intraepiteliálnej neoplázie prostaty (prostatic intraepithelial neoplasia – PIN) predchádzajúcej rozvoju invazívneho karcinómu prostaty, pričom v porovnaní s benigným epitelom zistili signifikantne väčšie zastúpenie NPY a MIC-1 v ľudských vzorkách PIN nízkeho ako aj vysokého stupňa a karcinómu prostaty. Okrem toho pozorovali, že nárast expresie NPY a MIC-1 bol sprevádzaný zvýšeným rizikom relapsu a horším klinickým priebehom nádorovej choroby [31]. Magnon et al [4] preukázali, že chemická sympatektómia (podaním neurotoxínu 6-hydroxydopamínu – 6-OHDA) u transgénnych myši exprimujúcich onkogén *c-Myc*, predisponovaných na vznik

nádorov prostaty, obmedzila vznik nádorov prostaty. Podobný účinok malo aj genetické vyradenie  $\beta$ 2- alebo  $\beta$ 3-adrenergických receptorov u týchto myši, pričom vyradenie obidvoch typov  $\beta$ -adrenergických receptorov viedlo k výraznému obmedzeniu vzniku nádoru a šíreniu nádorových buniek do LU a vzdialených orgánov. Okrem toho pozorovali vyšší počet sympatikových nervových vlákien v normálnom tkanive prostaty obklopujúcom nádor v porovnaní s tkanivom nádoru, pričom vyššia hustota sympatikových vlákien bola spojená s vyšším nádorovým proliferáčnym indexom [4]. Szpunar et al [32] preukázali na myšiacich modeloch nádoru prsníka iba málo početnú sympatkovú inerváciu, a to vo vonkajších oblastiach nádoru, pričom jednotlivé vlákna boli v blízkosti krvných ciev alebo boli v tesnom kontakte s nádorovými krvnými cievami. Zistili tiež, že zvýšená hmotnosť nádoru je sprevádzaná so signifikantne zníženou koncentráciou noradrenalínu a zvýšenou hmotnosťou sleziny. Vyradenie sympatikových nervov prostredníctvom neurotoxínu 6-OHDA viedlo k poklesu hladín noradrenalínu v nádoroch i slezine, a tiež ich hmotnosti, čo naznačuje, že sympatková inervácia predstavuje hlavný zdroj noradrenalínu v nádoroch a že súvisí aj s ich rastom. Okrem toho sympatektómia znížila hustotu makrofágov asociovaných s nádormi, ako aj koncentrácie interleukínu 6 (IL-6) v nádorovom tkanive. Zhang et al [7] zasa preukázali vysokú denzitu sympatikovej inervácie v tkanive ľudského nádoru pečene, ktorá pozitívne korelovala s tvorbou metastáz do LU, štádiom ochorenia, prechodom nádorových buniek do krvných a lymfatických ciev a rekurenciou nádoru. Zistili tiež, že pacienti s vysokou denzitou sympatikových nervov mali skrátené prežívanie v porovnaní s pacientmi s nízkou denzitou sympatikových nervov, čo naznačuje, že sympatková inervácia výrazne koreluje s progresiou nádoru pečene. Zistili tiež vysokú génovú expresiu  $\beta$ 2-adrenergických receptorov v nádorovom tkanive, čo naznačuje, že na progresiu nádorov pečene pôsobí stimulačne noradrenalín uvoľňovaný zo sympatikových nervov, a to prostredníctvom väzby na  $\beta$ 2-adrenergické receptory [7]. Bastos et al [8] preukázali u pacientov s nádormi

ústnej dutiny niekoľko násobne vyššie hladiny katecholamínov v porovnaní s pacientmi s nádormi orofaryngu a leukoplakiou. Okrem toho zistili, že vyššie hladiny noradrenalínu u pacientov s nádormi hlavy a krku boli asociované so symptómami anxiety. Tieto výsledky naznačujú hyperaktivitu sympatikového nervového systému u pacientov s nádormi hlavy a krku, ktorá môže podporovať progresiu týchto nádorov [8]. Kamiya et al [6] zistili, že geneticky vyvolaná eliminácia sympatikových nervov v nádore prsníka u myši spôsobila pokles koncentrácie noradrenalínu, ako aj potlačenie rastu primárneho nádoru i tvorby vzdialených metastáz. Podobný účinok malo aj dlhodobé podávanie neselektívneho  $\beta$ -blokátora – propranololu myšiam, u ktorých boli geneticky stimulované sympatikové nervy. Uvedené pozorovania potvrdzujú stimulačný vplyv sympatikových nervov, sprostredkovaný aktiváciou  $\beta$ -adrenergických receptorov, na nádorový rast v animálnom modeli nádoru prsníka [6].

Na rozdiel od predchádzajúcich štúdií, Zhou et al [10] zistili, že prognóza onkologických pacientov s kolorektálnym karcinómom, v ktorom detegovali prítomnosť sympatikových nervov, bola lepšia v porovnaní s pacientmi, ktorých nádory nevykazovali pozitívitu na prítomnosť sympatikovej inervácie. Tak tiež množstvo metastáz v LU bolo u pacientov s preukázanou sympatikovou inerváciou menšie. Zdá sa teda, že sympatková inervácia v prípade kolorektálneho karcinómu obmedzuje progresiu tohto nádoru a inhibuje tvorbu metastáz do LU [10]. Bae et al [33] zasa preukázali signifikantne nižšiu hustotu sympatikových nervov v pokročilejších štádiách nádoru žalúdka u onkologických pacientov.

### Parasympatikové nervy a nádory

Významnú úlohu pri vzniku a progresii nádorových chorôb môžu okrem sympatikových nervov zohrávať aj parasympatikové nervy. Parasympatikové postgangliové vlákna uvoľňujú acetylcholín, ktorý po väzbe na nikotínové alebo muskarínové receptory môže ovplyvňovať karcinogézu a progresiu určitých typov nádorov. Avšak na rozdiel od stimulačného vplyvu sympatikových nervov na rôzne typy nádorov, údaje tý-



kajúce sa úlohy parasymptatikového nervového systému pri nádorových chorobách nie sú až tak jednoznačné [4,6,7]. Zdá sa, že parasymptatikové nervy ovplyvňujú iba niektoré typy nádorov, pričom tento vplyv zrejme odráža ich funkčnú špecializáciu na rozdiel od menej špecificky pôsobiacich sympatikových nervov.

Magnon et al [4] preukázali, že zdravé tkanivo prostaty myši exprimuje veľké množstvo muskarínových receptorov typu 1 (M1), pričom podanie neselektívneho agonistu muskarínových receptorov, karbacholu, transgénny myšiam, u ktorých sa vyvíjajú nádory prostaty, viedlo k stimulácii tvorby metastáz do panvových LU. Tento účinok nebol pozorovaný po vyradení génov pre M1 receptor. Naopak podanie antagonistov muskarínových receptorov, skopolamínu a pirenzepínu, alebo vyradenie génov pre M1 receptor inhibovalo tvorbu metastáz a zvyšovalo prežívanie týchto zvierat. Autori tiež preukázali zvýšenú hustotu nervových vlákien v oblasti nádoru aj normálnom tkanive prostaty obklopujúcom nádor, pričom cholinergické vlákna boli v porovnaní so sympatikovými vlákňami do značnej miery obmedzené na nádor a súviseli s vyšším nádorovým proliferáčnym indexom [4]. Zhao et al [9] zasa preukázali, že chirurgická vagotómia znížila výskyt nádorov, počet dysplázií a množstvo proliferujúcich buniek v myšiacich modeloch nádoru žalúdka. Podobne farmakologická denervácia, vykonaná podaním botulínového toxínu typu A do steny žalúdka, viedla k narušeniu exocytózy neurotransmiterov, vrátane acetylcholínu, a následnej redukcii veľkosti nádoru, počtu dysplázií a množstva proliferujúcich buniek. Autori okrem toho zistili, že podanie antagonistu muskarínových receptorov typu 3 (M3), darifenacínu, v kombinácii s chemoterapiou viedlo k redukcii bunkovej proliferácie v nádoroch [9]. V ďalšej štúdii Zhang et al [7] preukázali, že zvýšená denzita parasymptatikovej inervácie pozitívne korelovala s prítomnosťou metastáz v LU, štádiom ochorenia a vasikulárnou inváziou u pacientov s nádormi pečene. Okrem toho zistili vysoké zastúpenie M1 a M3 receptorov, ktoré pravdepodobne sprostredkujú stimulačné

pôsobenie parasymptatikových nervov na progresiu nádorov pečene. Z klinického hľadiska je významný aj fakt, že pacienti s vysokou denzitou parasymptatikových nervov vykazovali oproti pacientom s nízkou hustotou parasymptatikových nervov skrátené prežívanie [7]. Zhou et al [10] zasa preukázali v ľudských kolorektálnych nádoroch prítomnosť parasymptatikovej inervácie v stróme nádorového tkaniva, pričom nádorové bunky exprimovali  $\alpha 9$  nikotínové acetylcholínové receptory ( $\alpha 9nAChR$ ). Zistili tiež, že pacienti s preukázanou pozitívou na prítomnosť parasymptatikových vlákien a  $\alpha 9nAChR$  mali horšiu prognózu, v porovnaní s pacientmi, u ktorých prítomnosť uvedených nervov a receptorov nebola preukázaná. Taktiež bolo u týchto pacientov preukázané väčšie množstvo metastáz v LU [10]. Kamiya et al [6] zistili, že genetická aktivácia parasymptatikových nervov spomalila rast nádorov a znížila tvorbu metastáz u potkanov a myši s nádormi prsníka. Naopak, parasymptatiková denervácia viedla k akcelerácii nádorového rastu, ako aj tvorby vzdialených metastáz. Autori tiež preukázali nízke hladiny expzie M1 receptorov v nádoroch prsníka, pričom podávanie antagonistu, pirenzepínu, obmedzilo protinádorové účinky geneticky aktivovaných parasymptatikových nervov. Uvedené nálezy naznačujú, že parasymptatikové nervy inhibujú rast nádorov prsníka a tvorbu metastáz [6].

### Senzitívne nervy a nádory

Aj keď senzitívne nervy primárne prenášajú signály do centrálného nervového systému, prostredníctvom axónového reflexu, sú schopné ovplyvňovať fyziologické, ako aj patologické procesy prebiehajúce v periférnych tkanivách. Podobne ako pri parasymptatikových nervoch, ani údaje o pôsobení senzitívnych nervov na procesy súvisiace s karcinogenezou a proliferáciou nádorových buniek nie sú tak jednoznačné, ako je tomu pri sympatikových nervoch.

Keskinov et al [5] preukázali stimulačný vplyv senzitívnych nervov v *in vitro* podmienkach, kde pozorovali, že interakcie medzi neurónmi DRG a myšiacimi melanómovými bunkami viedli k zvýšeniu produkcie chemokínov v DRG (napr.

chemokínový ligand 3 s motívom C-C – CCL3, chemokínový ligand 5 s motívom C-C – CCL5, chemokínový ligand 2 s motívom C-X-C – CXCL2), ktoré následne atrahovali MDSC do blízkosti nádorových buniek, čím sa vytvorilo imunosupresívne, nádory stimulujuce prostredie. Saloman et al [11] preukázali, že vyradenie senzitívnej inervácie v neonatálnom období prostredníctvom podania kapsaicínu, ktorý poškodzuje senzitívne nervové zakončenia, zabránilo u myši vzniku neurogénemu zápalu pankreasu po podaní ceruleínu, a tiež u týchto myši spomalilo vznik i progresiu nádorov pankreasu a významne zvýšilo prežívanie týchto zvierat [11].

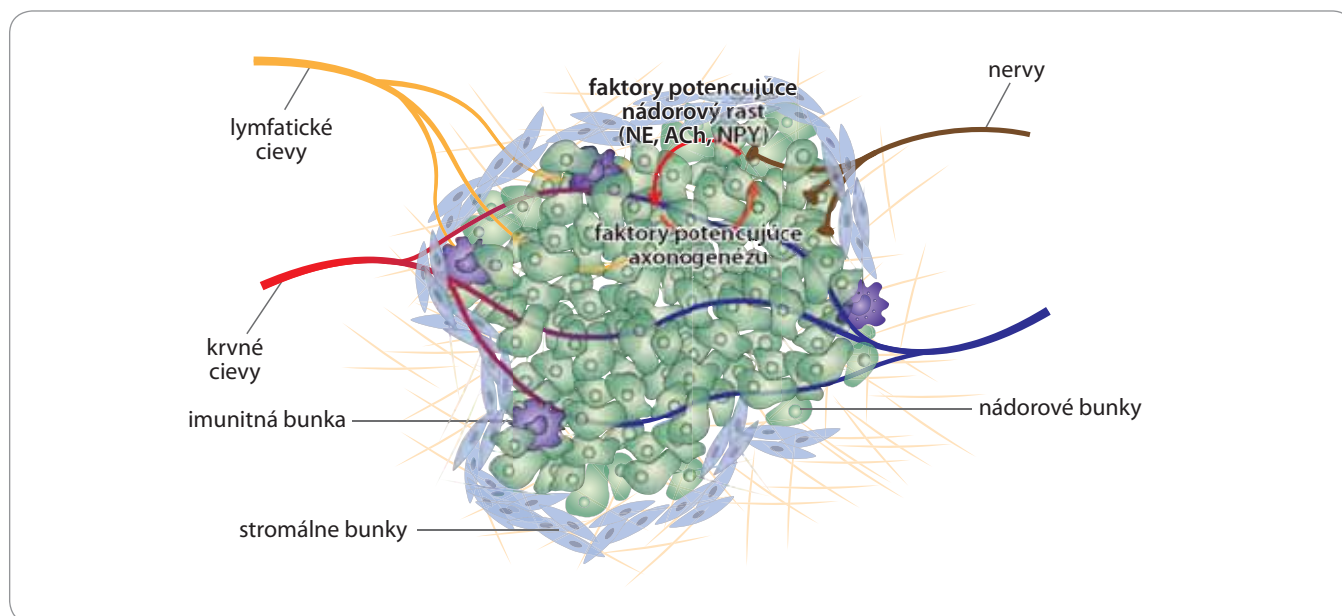
Naopak Prazeres et al [34] preukázali inhibičný vplyv senzitívnych nervov na rast myšacieho melanómu, nakoľko genetické a chemické vyradenie senzitívnych nervov spôsobilo inhibíciu apoptózy melanómových buniek, zvýšenie množstva intratumorálnych krvných ciev a zvýšenie počtu proliferujúcich buniek v melanóme, a tým aj zväčšenie nádorovej masy.

Senzitívna inervácia nádorových tkanív môže okrem axónového reflexu ovplyvňovať progresiu nádorových chorôb aj tým, že senzitívne nervy vytvárajú mechanický podklad pre perineurálnu inváziu (PNI). Okrem toho sa periférne nervy podieľajú aj na vzniku nádorovej bolesti. PNI je proces, pri ktorom dochádza k prenikaniu nádorových buniek do perineurálneho priestoru alebo do okolia periférnych nervov nachádzajúcich sa v nádorovom tkanive alebo jeho okolí, pričom je výsledkom kooperácie Schwannových buniek a axónov [35,36]. Týmto spôsobom sa nádorové bunky šíria pozdĺž nervov, ale zároveň je stimulovaná aj neoaxogéneza, ktorá potencuje nádorový rast. PNI je preto u onkologických pacientov spájaná s horšou prognózou, nakoľko zvyšuje riziko rekurencie nádoru, tvorby vzdialených metastáz a podieľa sa na vzniku nádorovej bolesti [35].

### Inervácia nádorového tkaniva ako nová charakteristika nádorových chorôb

Dostupné údaje poukazujú na to, že inervácia nádorového tkaniva predsta-





**Obr. 2. Schematické znázornenie pozitívnej spätnej väzby vytvorenej medzi nervami a nádorovými bunkami.**

Nervy inervujúce nádorové tkanivo uvoľňujú neurotransmitéry, napr. acetylcholin (ACh), noradrenalin (NE) a neuropeptid Y (NPY), ktoré stimulujú rast nádoru. Zo zvyšujúceho sa počtu nádorových buniek sa vo zvýšenej miere uvoľňujú molekuly, napr. nervový rastový faktor (NGF), ktoré vyvolávajú vrastanie nových axónov do tkaniva nádoru. Vzniká tak *circulus vitiosus*, podmieňujúci progresiu nádorovej choroby. Prerúšením tohto okruhu, napr. podávaním antagonistov receptorov pre daný neurotransmitter alebo protilátok proti NGF, je možné obmedziť nádorový rast. Upravené podľa [37].

vuje komplexný fenomén. Sympatikové, parasympatikové a senzitivné nervy sú schopné v rôznej miere ovplyvňovať procesy súvisiace s karcinogéznou, ako aj procesy prebiehajúce v mikroprostredí nádoru. Tieto nervy zabezpečujú priamy vplyv mozgu na procesy súvisiace so vznikom a progresiou nádorových chorôb, pričom nesprostredkujúajú prospešné kompenzačné alebo adaptačné reakcie na karcinogézu, proliferáciu a migráciu nádorových buniek, ale naopak pôsobia na vznik a progresiu nádorových chorôb stimulačne. Zdá sa, že nádor pritom využíva toto stimulačné pôsobenie a pôsobí na nervový systém tak, že dochádza k vrastaniu ďalších nervových zakončení, ktoré v tkanive nádoru uvoľňujú neurotransmitery potencujúce nádorový rast (obr. 2) [20]. Zvýšená denzita nervov v nádorovom tkanive, hlavne sympatikových, je pritom často nepriaznivým prognostickým znakom. Inervácia nádorového tkaniva teda predstavuje jeden z významných faktorov etiopatogenézy nádorových chorôb, a preto neprekvapuje, že sa začína radiť medzi základné charakteristiky nádorových chorôb [1].

### Záver

Kombinovaný onkologický a neurovedný výskum poodhalil mechanizmy a dráhy, prostredníctvom ktorých nervový systém ovplyvňuje vznik a progresiu nádorových chorôb. Jednu z kľúčových dráh umožňujúcich mozgu pôsobiť na procesy súvisiace s nádormi predstavujú periférne nervy. Zistilo sa, že sympatikové, ale aj parasympatikové a senzitivné nervové vlákna, vrastajúce do tkaniva, v ktorom dochádza k transformácii normálnych buniek na bunky nádorové, alebo do tkaniva, ktoré už nádorové bunky obsahuje, uvoľňujú v tomto tkanive neurotransmitery, ktoré významnou mierou potencujú karcinogézu a progresiu nádorového rastu. Je ale potrebné uviesť, že zatiaľ čo v prípade sympatikových nervových vlákien bol tento stimulačný vplyv popísaný pri viacerých typoch nádorov, v prípade parasympatikových a senzitivných vlákien dostupné údaje nie sú až tak jednoznačné.

Experimentálne a klinické štúdie naznačujú, že ovplyvnenie prenosu signálov z nervových vlákien k transformujúcim sa alebo nádorovým bunkám je možné využiť v prevencii a liečbe ná-

dorových chorôb. Na to, aby sa mohli začať poznatky o inervácii nádorového tkaniva využívať v onkologickej liečbe (napr. podávanie antagonistov neurotransmiterov alebo podávanie látok zabraňujúcich neoaxonogéze v tkanive nádoru), bude ale potrebné zistiť, či inervácia nádorov predstavuje všeobecný fenomén a detailnejšie určiť aké typy nervov sú zodpovedné za inerváciu jednotlivých typov ľudských nádorov, ktoré neurotransmitery pôsobia na nádory stimulačne, a ktoré typy receptorov tento účinok sprostredkujú. Nakoľko sú k dispozícii viaceré schválené farmaká, ktoré obmedzujú prenos signálov z periférnych nervov k cieľovým tkanivám, je možné očakávať relatívne skorú aplikáciu poznatkov výskumu neurobiológie nádorových chorôb do konvenčnej onkologickej liečby.

### Podakovanie

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja (APVV-17-0090).

### Literatúra

1. Faulkner S, Jobling P, March B et al. Tumor neurobiology and the war of nerves in cancer. *Cancer Discov* 2019; 9(6): 702–710. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1398.

2. Mravec B, Tibenský M, Horváthová L. Psychoneuroimmunológia nádorových chorôb: súčasné východiská a perspektívy. *Klin Onkol* 2018; 31(5): 345–352. doi: 10.14735/amko2018345.
3. Skrivanova K, Gregor J, Bendova M et al. Psychoneuroimmunology in context of comprehensive breast cancer treatment. *Klin Onkol* 2014; 27(2): 103–107. doi: 10.14735/amko2014103.
4. Magnon C, Hall SJ, Lin J et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 2013; 341(6142): 1236361. doi: 10.1126/science.1236361.
5. Keskinov AA, Tapias V, Watkins SC et al. Impact of the sensory neurons on melanoma growth in vivo. *PLoS One* 2016; 11(5): e0156095. doi: 10.1371/journal.pone.0156095.
6. Kamiya A, Hayama Y, Kato S et al. Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression. *Nat Neurosci* 2019; 22(8): 1289–1305. doi: 10.1038/s41593-019-0430-3.
7. Zhang L, Wu LL, Huan HB et al. Sympathetic and parasympathetic innervation in hepatocellular carcinoma. *Neoplasma* 2017; 64(6): 840–846. doi: 10.4149/neo\_2017\_605.
8. Bastos DB, Sarafim-Silva BA, Sundefeld M et al. Circulating catecholamines are associated with biobehavioral factors and anxiety symptoms in head and neck cancer patients. *PLoS One* 2018; 13(8): e0202515. doi: 10.1371/journal.pone.0202515.
9. Zhao CM, Hayakawa Y, Kodama Y et al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis. *Sci Transl Med* 2014; 6(250): 250ra115. doi: 10.1126/scitranslmed.3009569.
10. Zhou H, Shi B, Jia Y et al. Expression and significance of autonomic nerves and alpha9 nicotinic acetylcholine receptor in colorectal cancer. *Mol Med Rep* 2018; 17(6): 8423–8431. doi: 10.3892/mmr.2018.8883.
11. Saloman JL, Albers KM, Li D et al. Ablation of sensory neurons in a genetic model of pancreatic ductal adenocarcinoma slows initiation and progression of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(11): 3078–3083. doi: 10.1073/pnas.1512603113.
12. Mravec B. Neurobiology of cancer: introduction of new drugs in the treatment and prevention of cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 6115. doi: 10.3390/ijms22116115.
13. Mauffrey P, Tchitchek N, Barroca V et al. Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer. *Nature* 2019; 569(7758): 672–678. doi: 10.1038/s41586-019-1219-y.
14. Amit M, Takahashi H, Dragomir MP et al. Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. *Nature* 2020; 578(7795): 449–454. doi: 10.1038/s41586-020-1996-3.
15. Allen JK, Armaiz-Pena GN, Nagaraja AS et al. Sustained adrenergic signaling promotes intratumoral innervation through BDNF induction. *Cancer Res* 2018; 78(12): 3233–3242. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1701.
16. Vachkov IH, Huang X, Yamada Y et al. Inhibition of axonal outgrowth in the tumor environment: involvement of class 3 semaphorins. *Cancer Sci* 2007; 98(8): 1192–1197. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00508.x.
17. Madeo M, Colbert PL, Vermeer DW et al. Cancer exosomes induce tumor innervation. *Nat Commun* 2018; 9(1): 4284. doi: 10.1038/s41467-018-06640-0.
18. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK et al. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(9): 563–572. doi: 10.1038/nrc3978.
19. Tibensky M, Mravec B. Role of the parasympathetic nervous system in cancer initiation and progression. *Clin Transl Oncol* 2021; 23(4): 669–681. doi: 10.1007/s12094-020-02465-w.
20. Zahalka AH, Frenette PS. Nerves in cancer. *Nat Rev Cancer* 2020; 20(3): 143–157. doi: 10.1038/s41568-019-0237-2.
21. Jung E, Alfonso J, Monyer H et al. Neuronal signatures in cancer. *Int J Cancer* 2020; 147(12): 3281–3291. doi: 10.1002/ijc.33138.
22. Griffin N, Rowe CW, Gao F et al. Clinicopathological significance of nerves in esophageal cancer. *Am J Pathol* 2020; 190(9): 1921–1930. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.05.012.
23. Hondermarck H. Neurotrophins and their receptors in breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2012; 23(6): 357–365. doi: 10.1016/j.cytogfr.2012.06.004.
24. Pundavela J, Roselli S, Faulkner S et al. Nerve fibers infiltrate the tumor microenvironment and are associated with nerve growth factor production and lymph node invasion in breast cancer. *Mol Oncol* 2015; 9(8): 1626–1635. doi: 10.1016/j.molonc.2015.05.001.
25. Ayala GE, Dai H, Powell M et al. Cancer-related axonogenesis and neurogenesis in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(23): 7593–7603. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1164.
26. Lucido CT, Wynja E, Madeo M et al. Innervation of cervical carcinoma is mediated by cancer-derived exosomes. *Gynecol Oncol* 2019; 154(1): 228–235. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.04.651.
27. Dobrenis K, Gauthier LR, Barroca V et al. Granulocyte colony-stimulating factor off-target effect on nerve outgrowth promotes prostate cancer development. *Int J Cancer* 2015; 136(4): 982–988. doi: 10.1002/ijc.29046.
28. Bressy C, Lac S, Nigri J et al. LIF drives neural remodeling in pancreatic cancer and offers a new candidate biomarker. *Cancer Res* 2018; 78(4): 909–921. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2790.
29. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70(18): 7042–7052. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0522.
30. Magni P, Motta M. Expression of neuropeptide Y receptors in human prostate cancer cells. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl 2): S27–S29. doi: 10.1093/annonc/12.suppl\_2.s27.
31. Rasiah KK, Kench JG, Gardiner-Garden M et al. Aberrant neuropeptide Y and macrophage inhibitory cytokine-1 expression are early events in prostate cancer development and are associated with poor prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(4): 711–716. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0752.
32. Szpunar MJ, Belcher EK, Dawes RP et al. Sympathetic innervation, norepinephrine content, and norepinephrine turnover in orthotopic and spontaneous models of breast cancer. *Brain Behav Immun* 2016; 53: 223–233. doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.014.
33. Bae GE, Kim HS, Won KY et al. Lower sympathetic nervous system density and beta-adrenoreceptor expression are involved in gastric cancer progression. *Anticancer Res* 2019; 39(1): 231–236. doi: 10.21873/anticancer.13102.
34. Prazeres P, Leonel C, Silva WN et al. Ablation of sensory nerves favours melanoma progression. *J Cell Mol Med* 2020; 24(17): 9574–9589. doi: 10.1111/jcmm.15381.
35. Deborde S, Omelchenko T, Lyubchik A et al. Schwann cells induce cancer cell dispersion and invasion. *J Clin Invest* 2016; 126(4): 1538–1554. doi: 10.1172/JCI82658.
36. Johnston M, Yu E, Kim J. Perineural invasion and spread in head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(3): 359–371. doi: 10.1586/era.12.9.
37. Venkatesh H, Monje M. Neuronal activity in ontogeny and oncology. *Trends Cancer* 2017; 3(2): 89–112. doi: 10.1016/j.trecan.2016.12.008.

# Přímé a nepřímé dopady pandemie COVID-19 na pacienty s nádory plic a pleury – retrospektivní analýza dat pacientů léčených na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno v době 2. a 3. koronavirové vlny

Direct and indirect impacts of the COVID-19 pandemic on patients with pulmonary and pleural malignancies – a retrospective analysis of patient outcomes treated at Department of Respiratory Diseases, University Hospital Brno, during the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> coronavirus waves

Bratová M., Brat K., Jakubíková L.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

## Souhrn

**Východiska:** Pandemie onemocnění COVID-19 významně ovlivnila diagnostiku i léčbu pacientů s nádory plic a pleury. Mezi ostatními nádorovými diagnózami patří tato skupina k nejrizikovějším z hlediska morbidit i mortality. **Soubor pacientů a metody:** Byly analyzovány záznamy pacientů s nádory plic a pohrudnice s prokázanou COVID-19 pozitivitou na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno v období říjen 2020 až květen 2021. Byly sledovány demografické údaje, informace o průběhu infekce virem SARS-CoV-2 a onkologické nemoci a mortalita. Údaje ze souboru jsou doplněny třemi kazuistikami. **Výsledky:** Bylo nalezeno 53 nemocných (z nich 79 % mužů) průměrného věku 69,4 let, histologicky dominovala diagnóza adenokarcinomu. Lehký průběh infekce virem SARS-CoV-2 mělo 47,1 % nemocných, 56,6 % bylo hospitalizováno, 24,5 % zemřelo. U 62,4 % aktivně léčených nemocných došlo kvůli infekci virem SARS-CoV-2 k odkladu v podání léčby, a to v průměru o 14,5 dne. **Závěr:** Pacienti s nádory plic a pleury mají vysoké riziko těžkého průběhu a smrti na infekci SARS-CoV-2. Mimo to probíhající infekce virem SARS-CoV-2, ale i postcovidové změny, mohou komplikovat samotnou onkologickou léčbu.

## Klíčová slova

nádory plic – mezoteliom – COVID-19 – dopady na zdraví

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. Monika Bratová**  
Klinika nemocí plicních a TBC  
FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: bratova.monika@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 1. 2022

Přijato/Accepted: 10. 4. 2022

doi: 10.48095/ccko2022215

## Summary

**Background:** The pandemic of COVID-19 has significantly influenced the diagnostics and treatment of patients with lung and pleural malignancies. This group of patients is the riskiest, compared to patients with other cancers, both in morbidity and mortality. **Study population and methods:** The data of patients with lung/pleural malignancies and proved COVID-19 positivity were analyzed at the Department of Respiratory Diseases and Tuberculosis, University Hospital Brno, during the period from October 2020 to May 2021. Demographic data, information about the course of SARS-CoV-2 infection and oncological disease as well as mortality were monitored. Together with the data from the study population, three case reports are also presented. **Results:** Fifty-three patients were found (79% males), mean age 69.4 years, mainly with adenocarcinoma histology. A total of 47.1% patients experienced mild course of SARS-CoV-2 infection, 56.6% needed hospitalization, 24.5% died. Active anticancer treatment was delayed in 62.4% cases due to SARS-CoV-2 infection; the mean time of the delay reached 14.5 days. **Conclusion:** Patients with lung and pleural malignancies have a high risk of severe course of SARS-CoV-2 infection and mortality. Moreover, the ongoing SARS-CoV-2 infection as well as postcovid changes can complicate the anticancer treatment itself.

## Key words

lung cancer – mesothelioma – COVID-19 – impact on health

## Úvod

O viru SARS-CoV-2 a nemoci COVID-19 jako takové bylo v posledním roce a půl publikováno enormní množství prací. První oficiální zmínka o viru způsobujícím smrtící pneumonii byla Světovou zdravotnickou organizací učiněna dne 31. 12. 2019 [1]. Od té doby jsme o této nemoci shromáždili množství poznatků [2–7], byly sestaveny nové léčebné přístupy [7–12] a byla zahájena plošná vakcinace obyvatelstva [13,14]. Co ovšem stále nejsme schopni dostatečně pojmut, jsou dopady pandemie a jejích jednotlivých vln na zdraví obyvatelstva jako celku, ale i jeho jednotlivých rizikovějších podskupin. Zatímco přímé vlivy nemoci jsou hmatatelné velmi jasně, nepřímé dopady zůstávají skryty a nejsou zcela zmapovány. Nemocných s již preexistujícími závažnými onemocněními, jako jsou malignity, se to týká o to více.

Pacienti s onkologickými onemocněními obecně prokazují vyšší náchylnost k nemoci COVID-19 [15]. Pacienti s nádory plic společně s diagnózou kolorektálního karcinomu tvoří nejvíce ohroženou skupinu (nádory plic 24,7 %, kolorektální karcinom 20,5 %) [15]. Evropská studie TERAVOLT zaměřená přímo na pacienty s nádory plic prokázala signifikantně vyšší riziko těžkého průběhu a smrti na onemocnění COVID-19 u této subpopulace [16]. Dle autorů Luo et al bylo procento nakažených nemocných s nádory plic v rámci celé populace poměrně malé (11 %), nicméně z pacientů, kteří onemocněli, vyžadovalo hospitalizaci až 62 %, přičemž 25 % z hospitali-

zovaných zemřelo [17]. Dostupné studie zaměřené na plicní onemocnění a průběh infekce SARS-CoV-2 dokládají vysokou prevalenci i mortalitu u nemocných s chronickou plicní nemocí a nádory plic [18].

Autoři mapovali situaci na pneumoonkologickém pracovišti v době 2. a 3. vlny pandemie COVID-19 od října 2020 do května 2021. Cílem této práce je snaha o komplexní pohled na zdravotní dopady pandemie COVID-19 u pacientů s nádory plic a pleury přímo se potýkající s nemocí COVID-19. Dále jsou zde prezentovány tři kazuistiky z klinické praxe. Tato práce si také klade za cíl upozornit na sekundární vlivy na nemocné s nádory plic, kteří COVID-19 neprodělali, ale byli zasaženi epidemiologickou situací jako takovou.

## Metodika

Byla provedena retrospektivní analýza patientských záznamů z Kliniky nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno z období od 1. října 2020 do 30. května 2021. Celkem bylo prozkoumáno 912 hospitalizačních záznamů na covidových jednotkách i necovidových odděleních a dále 540 unikátních rodných čísel zpracovaných v uvedené době v pneumoonkologické ambulanci Kliniky nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno.

*Zařazovacími kritérii* byly: diagnóza nádoru plic či pleury, laboratorně prokázaná pozitivita infekce virem SARS-CoV-2 a dostupnost klinických dat v nemocniční databázi FN Brno. Kromě základních demografických dat (pohlaví,

věk, přidružená onemocnění) byly sledovány údaje o nádorové nemoci (histologická diagnóza), průběhu onkologické léčby (zdržení či ukončení aktivní léčby) a průběhu nemoci COVID-19 (tíže, délka hospitalizace, specifická léčba, úmrtí).

Byly vybrány kazuistiky tří pacientů s nádory plic a pleury, u nichž prodělaná infekce SARS-CoV-2, konkrétně virová pneumonie, způsobila typologicky zásadní situace, se kterými jsme se v době pandemie u pacientů setkávali, a sice zkrácení efektu onkologické léčby, její závažný odklad a nemožnost odhalení recidivy onkologické nemoci.

Projekt byl schválen Etickou komisí FN Brno dne 19. 1. 2022, jednací číslo 01-190122/EK.

## Výsledky

V naší databázi bylo identifikováno celkem 53 nemocných s nádory plic a pleury, u nichž proběhla koronavirová infekce. V 79,3 % se jednalo o muže, průměrný věk byl 69,4 let, z přidružených onemocnění převažovaly kardiovaskulární a respirační nemoci (tab. 1). U šesti nemocných (11,3 %) bylo nádorové onemocnění zjištěno za hospitalizace pro infekci virem SARS-CoV-2, nicméně ve čtyřech případech pacienti na COVID-19 zemřeli a informace o nové nádorové nemoci pro ně neměla žádný praktický dopad. Devět nemocných (17 %) se virem SARS-CoV-2 nakazilo za hospitalizace na necovidové jednotce v rámci podání protinádorové léčby či v jiné souvislosti s jejich nádorovou diagnózou (tab. 1).

Lehký průběh nemoci mělo 47,1 % pacientů, ve 35,9 % se jednalo o středně



těžký a v 17 % o těžký průběh koronavirové infekce (tab. 2). Hospitalizováno muselo být 30 nemocných (56,6 %), přičemž se jednalo o většinu pacientů s těžším průběhem nemoci COVID-19. V souvislosti s COVID-19 zemřelo celkem 13 pacientů (24,5 %). U části nemocných se na úmrtí podílela také toxicita onkologické léčby či terminální stav nádorové nemoci. Průměrná délka hospitalizace byla 14,6 dne. Specifická léčba COVID-19 byla u nemocných s nádory plic a pleury použita v devíti případech (tab. 2).

Stran histologických typů nádorů dominoval adenokarcinom (35,9 %), dále byl zastoupen skvamózní karcinom (17 %), malobuněčný karcinom (17 %), nemalobuněčný karcinom, blíže nespecifikovaný (9,4 %) a maligní mezoteliom pleury (3,7 %) (tab. 3). Ostatní minoritně zastoupené morfologické diagnózy jsou uvedeny v tab. 3.

U 54,7 % nemocných s nádory plic a pohrudnice neprobíhala v době léčby COVID-19 žádná aktivní protinádorová terapie (pacienti radikálně vyléčení, v dispenzarizaci v remisi či stabilizaci nemoci). 45,3 % nemocných ovšem bylo aktivně léčeno, nejčastěji se jednalo o podávání standardní chemoterapie. Všechny druhy onkologické léčby jsou detailně popsány v tab. 3. U 62,4 % aktivně léčených nemocných s nádorovou diagnózou došlo kvůli infekci SARS-CoV-2 k odkladu v podání léčby, a to v průměru o 14,5 dne (tab. 3). Ve třech případech si koronavirová infekce vynutila úplné ukončení onkologické léčby nemocného. Ve třech případech došlo k závažným komplikacím v postcovidové době (trvalé poškození plicních funkcí, nutnost domácí oxygenoterapie, zkresení efektu léčby) (tab. 3).

V kontextu všech ambulantně ošetřených onkologicky nemocných v naší ambulanci bylo nakaženo pouze 8,7 % subjektů (tab. 1). Co se hospitalizací na covidových jednotkách týče, pacienti s nádory plic tvořili 5,4 % ze všech hospitalizovaných (tab. 2).

### Kazuistika 1 – zkreslení efektu onkologické léčby

Muž, 80 let, s diagnózou maligního mezoteliomu pleury vpravo byl v období

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru.

Nakažení celkem	53
Pohlaví	
muži	42 (79,3 %)
ženy	11 (20,7 %)
Průměrný věk (roky)	69,4
Body mass index	26,8
Komorbidity	
kardiovaskulární	27
respirační	16
gastrointestinální	10
endokrinní	10
jiný nádor	4
jiné	11
Odhalení nového karcinomu plic při hospitalizaci pro COVID-19	6 (11,3 %)
Nozokomiální nákaza COVID-19 za hospitalizace	9 (17,0 %)

Tab. 2. Průběh nemoci COVID-19, hospitalizace, léčba.

Průběh nemoci	
lehký	25 (47,1 %)
středně těžký	19 (35,9 %)
těžký	9 (17,0 %)
Hospitalizace	30 (56,6 %)
Podíl pacientů s hrudní malignitou ze všech hospitalizovaných s COVID-19	5,40%
Délka hospitalizace (dny)	n = 24 14,6
Pobyť na JIP	4 (7,5 %)
Specifická léčba	9 (16,9 %)
remdesivir	1
rekonvalescentní plazma	1
monoklonální protilátky	2
dexametazon	5
Úmrtí na COVID-19	13 (24,5 %)

od října 2020 do ledna 2021 léčen systémovou chemoterapií ve složení cisplatin + pemetrexed bez zásadních komplikací. Po podání IV. cyklu chemoterapie se nakazil virem SARS-CoV-2 s následným rozvojem pravostranné virové pneumonie. Průběh infekce byl středně těžký, pacient dočasně vyžadoval oxyge-

noterapii, nicméně následně byl propuštěn do domácí péče normosaturovaný.

Poté proběhlo stagingové CT hrudníku k vyhodnocení efektu systémové onkologické léčby. Na něm byly ovšem popisovány rozsáhlé konsolidace a ground-glass opacity pravého plicního křídla v diferenciální diagnostice

**Tab. 3. Histologické typy, onkologická léčba a komplikace.**

Typ nádoru	
adenokarcinom	19 (35,9 %)
skvamózní karcinom	9 (17,0 %)
nemalobuněčný karcinom plic, blíže nespecifikovaný	5 (9,4 %)
malobuněčný karcinom plic	9 (17,0 %)
mezoteliom pleury	3 (5,7 %)
karcinoid	1 (1,8 %)
fibrózní tumor pleury	2 (3,8 %)
sarkom	1 (1,8 %)
bez verifikace	4 (7,6 %)
Bez onkologické léčby	29 (54,7 %)
V aktivní onkologické léčbě	24 (45,3 %)
chemoterapie	16
imunoterapie	2
chemo/imuno	1
biologická léčba	4
radioterapie	1
Zdržení léčby	n = 24 15 (62,4 %)
Zdržení léčby (dny)	n = 15 14,8
Ukončení léčby	3 (1,6 %)
zhoršení stavu	2
dlouhé přerušení	1
Komplikace	3 (5,6 %)
trvale dlouhodobá domácí oxygenoterapie	1
trvale poškozen	1
zkreslen efekt léčby	1

postcovidové změny nebo progresse nemoci. Vzhledem k tomu, že se nemocný cítil výborně a nejevil klinické známky progresse, rozhodli jsme se zvolit strategii „watch and wait“. Pomohl nám v tom také fakt, že 2. linie léčby maligního mezoteliomu není zcela exaktně definována. V odstupu 3 měsíců byl indikován kontrolní skiagram hrudníku i CT sken, kde došlo k téměř úplné regresí konsolidací pravé plíce, progresse základní nemoci nebyla detekována. Vývoj na skiagramech i CT hrudníku k tomuto případu dokládají obr. 1 a 2.

### Kazuistika 2 – závažný odklad onkologické léčby

Muž, 73 let, s diagnózou nemalobuněčného karcinomu pravé plíce obdržel v období od října do prosince 2020 čtyři cykly nivolumabu v rámci 2. linie protinádorové léčby. Efekt i tolerance léčby byly příznivé (parciální regrese tumoru vpravo dle skiagramu hrudníku), nicméně v lednu 2021 se pacient nakazil virem SARS-CoV-2. Průběh nebyl zpočátku závažný, pacient se léčil 3 týdny doma, avšak poté došlo k rozvoji bilaterální virové pneumonie s bakteriální superinfekcí. Stav nemocného si vynu-

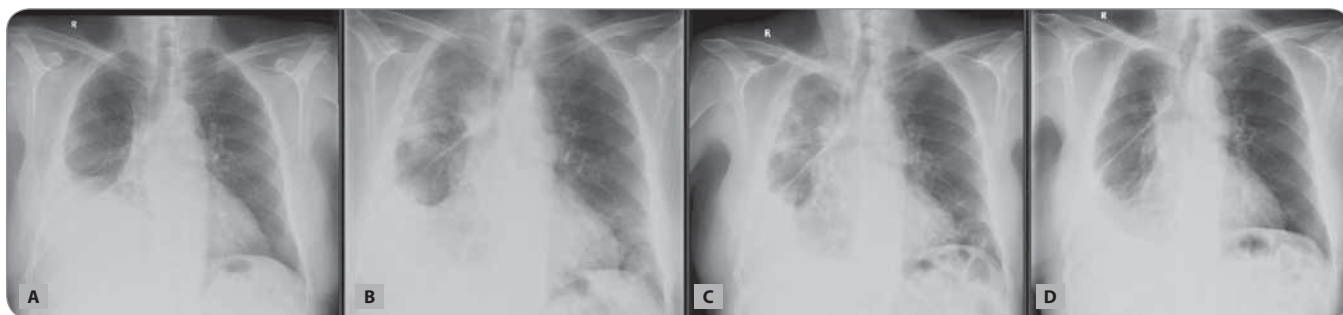
til hospitalizaci s podáním kortikosteroidů, oxygenoterapie i antibiotik. Následně se stav nemocného stabilizoval, nicméně přerušení podávání imunoterapie trvalo celých 10 týdnů. Dle zobrazovacích metod počal nádor pravé plíce opět progredovat.

Pacientovi byl ještě podán jeden cyklus imunoterapie ve snaze dostat nemoc opět pod kontrolu, došlo však k rychlé progresi nádorové nemoci. Ačkoliv byla ještě podána 3. linie chemoterapie a nato realizována radioterapie hrudníku, pacient v srpnu 2021 zemřel. Vývoj na zobrazovacích metodách ilustruje obr. 3.

### Kazuistika 3 – nemožnost odhalení recidivy nemoci

Muž, 72 let, po atypické resekcí horního laloku pravé plíce pro skvamózní karcinom v roce 2019, stadium pIB, byl pravidelně sledován na našem pracovišti, stejně tak pro chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) stadia III/C dle kritérií GOLD. V březnu 2021 byl postižen bilaterální koronavirovou pneumonií s velmi těžkým průběhem. Byl hospitalizován na jednotce intenzivní péče, přechodně byl závislý na neinvazivní plicní ventilaci, obdržel remdesivir. Hospitalizace trvala bezmála 40 dní a byla komplikována dvěma sekundárními spontánními pneumotoraxy vpravo a vlevo (vlevo drénován, vpravo řešen konzervativně) zapříčiněnými změnami plicní tkáně v rámci CHOPN a těžké virové pneumonie. Z akutního lůžka byl nemocný pro dependenci na O<sub>2</sub> přeložen do plicní léčebny.

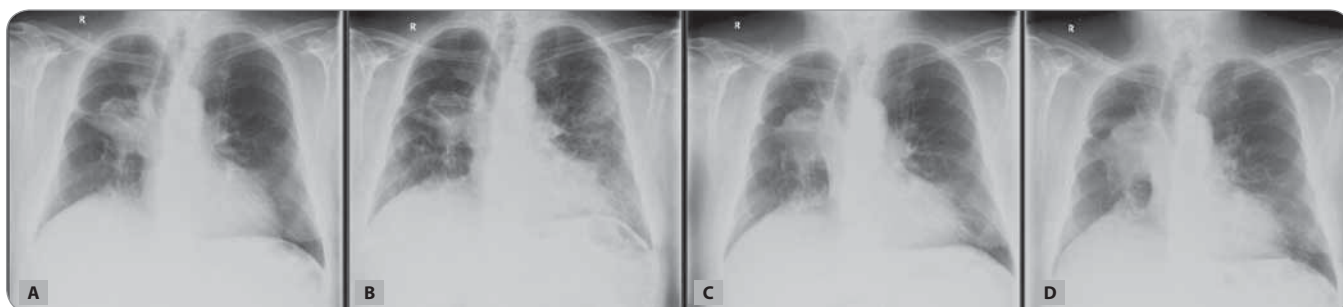
Pacient se na pneumoonkologickou ambulanci dostavil téměř po 4 měsících od hospitalizace pro COVID-19. Na skiagramu hrudníku byly stále patrné postcovidové změny obou plic. Následně bylo zajištěno CT hrudníku, kde byla konečně vyloučena recidiva nádorové nemoci. Nemocný byl téměř půl roku mimo jakékoliv možnosti hodnocení případné recidivy nemoci pro těžké změny plicní tkáně při rozsáhlé koronavirové pneumonii, závažný klinický stav a poměrně dlouhý následný pobyt v plicní léčebně. Výše zmíněné změny na zobrazovacích metodách dokumentuje obr. 4.



Obr. 1. Skiagram hrudníku nemocného z Kazuistiky 1: A) v době zahájení chemoterapie; B) v době pneumonie COVID-19; C) při hodnocení efektu léčby; D) v odstupu 3 měsíců od koronavirové infekce.



Obr. 2. CT hrudníku nemocného z Kazuistiky 1: A) v době zahájení léčby; B) v době pneumonie COVID-19; C) v odstupu 3 měsíců.



Obr. 3. Skiagram hrudníku nemocného z Kazuistiky 2: A) v době zahájení imunoterapie; B) efekt léčby imunoterapií + pneumonie COVID-19 bilaterálně; C) v době znovuzahájení imunoterapie; D) progresu nemoci při imunoterapii.



Obr. 4. Skiagram hrudníku nemocného z Kazuistiky 3: A) před koronavirovou infekcí; B) bilaterální pneumonie COVID-19; C) subtotální pneumotorax vlevo; D) plášťový pneumotorax vpravo; E) s odstupem 4 měsíců.

## Diskuze

Dopady pandemie COVID-19 lze rozdělit na primární, způsobené přímo probíhající koronavirovou infekcí u pacienta, a dále sekundární, jež ovlivňují zdraví obyvatel v rámci pandemické si-

tuace, aniž by byly dané osoby nakaženy (schéma 1). Primární dopady na konkrétního pacienta se pak mohou týkat rizik v rámci probíhající infekce SARS-CoV-2, tedy závažnosti klinického stavu, rizika těžkého průběhu či úmrtí

na COVID-19 (dopady primární přímé). Primárními nepřímými dopady na onkologické nemocné rozumíme možné zdržení, odložení či úplné ukončení protinádorové léčby, komplikace v hodnocení jejího efektu či toxicity, ale také za-



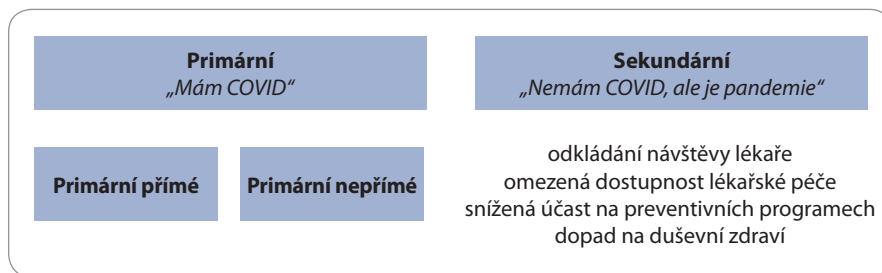


Schéma 1. Dopady pandemie COVID-19 na pacienty s nádory plic a pleury.

chycení zcela nových případů nádorové nemoci.

**Primární dopady přímé.** Pacienti s nádory plic jednoznačně vykazují vyšší riziko těžkého průběhu COVID-19 a úmrtí na tuto nemoc [16–19]. Studie na americké populaci ukázaly také delší trvání nemoci COVID-19 u pacientů s nádory plic oproti běžné populaci [18,20,21]. Jako hlavní rizikové faktory pro těžký průběh COVID-19 u této skupiny nemocných byl označen klinický stav nemocného, věk, kuřáctví a komorbidita (CHOPN, hypertenze) [16,17]. Jako jediný mortalitní rizikový faktor bylo prokázáno kuřáctví [16]. V evropské studii TERA-VOLT stav až 72 % nemocných vyžadoval hospitalizaci, úmrtnost dosahovala 33 % [16]. Dle americké studie autorů Luo et al bylo hospitalizováno 62 % nemocných, z nich 25 % zemřelo [17]. V obou souborech byla na jednotku intenzivní péče přijata jen malá proporce pacientů, zřejmě s ohledem na jejich základní onkologickou diagnózu (TERA-VOLT 10 %, Luo et al 21%) [16,17]. Dlouhodobé následky po prodělané nemoci COVID-19 u pacientů s nádory plic nebyly dosud zmapovány.

**Primární dopady nepřímé.** Kromě probíhající infekce virem SARS-CoV-2 a rizik z ní plynoucích je pro nemocné s nádory plic velmi závažnou skutečností také opoždění onkologické léčby [22]. Ať už se jedná o prodlevu v zahájení, či o odložení probíhající léčby. Ve studii TERA-VOLT byl prokázán odklad onkologické léčby v průměru o 21 dní [16]. Dle japonské studie byla protinádorová terapie alterována u 9 % nemocných, přičemž nejvíce docházelo ke zdržení u režimů chemoterapie s imunoterapií nebo bez ní, v porovnání s léčbou tyrosinkinázovými inhibitory (TKIs) [23]. Pacienti léčení chemoterapií či neléčení vůbec měli

horší přežití než nemocní léčení imunoterapií, chemoimunoterapií či TKIs [24]. Stejně tak práce zaměřená přímo na možný vliv imunoterapie na tíži nemoci COVID-19 neprokázala vyšší riziko těžkého průběhu [25].

Výskyt rozsáhlé koronavirové pneumonie může být zavádějící při hodnocení případných nežádoucích účinků onkologické léčby, především v diferenciální diagnóze s imunitně podmíněnou intersticiální pneumonií [26]. Stejně tak může dojít k nemalým obtížím při hodnocení efektivity stávající onkologické léčby v terénu postcovidových změn v plicní tkáni nebo k odhalení možné recidivy nemoci.

Kromě systémové onkologické léčby, jejíž odklad jsme schopni asi nejlépe mapovat, dochází také k odkladu jiných léčebných modalit (operativa, radioterapie) stejně jako diagnostických procedur [27]. U části nemocných může nemoc COVID-19 způsobit natolik velkou prodlevu v léčbě či takové zhoršení stavu, že již nemůže být onkologická léčba dále realizována. O těchto problémech bohužel neexistuje mnoho prací. Na druhou stranu některé práce dokládají vyšší záchyt nízkých stadií karcinomu plic odhalených na CT hrudníku při koronavirové pneumonii [28].

Bylo vypracováno a publikováno mnoho doporučení ohledně poskytování onkologické péče, indikace zobrazovacích metod, operativy či radioterapie v době pandemie COVID-19 [29]. Některé algoritmy prodloužení intervalů mezi podáním jednotlivých protinádorových léčeb původně testované v lékových studiích je možné dle některých autorů realizovat také v době pandemie [30].

**Sekundární dopady.** Je zjevné, že situace během pandemie dopadá nejen na nemocné, kteří aktuálně infekci SARS-CoV-2 trpí. V kontextu celospolečenské si-

tuace a nouzového stavu ve zdravotnictví je generována zátěž na každého jednotlivce. Předpokládáme-li přítomnost nepoznaných případů karcinomu plic v populaci, existuje jisté procento pacientů, kteří by za normální situace podstoupili preventivní či screeningové vyšetření nebo pro potíže navštívili lékaře [31,32].

Konkrétně na poli screeningů karcinomu plic byly v zemích, kde screening probíhá, v době pandemie COVID-19 popisovány významné výpadky programů [33,34]. V důsledku toho lze (nejen v těchto zemích) předpokládat nárůst zastoupení vyšších klinických stadií karcinomu plic při jejich primárním záchytu [35]. Korejští autoři ve své práci prokázali výrazný nárůst podílu stadií III a IV u nádorů plic v roce 2020 oproti letům předchozím (74,7 % v roce 2020 vs. 57,9 % v roce 2017, 66,7 % v roce 2018 a 62,7 % v roce 2019;  $p = 0,011$ ) [29]. Dle modelů predikujících vývoj smrtelnosti pro onkologickou diagnózu je předpokládán nárůst mortality na nádory plic, a sice o 6–7,7 % do 1 roku, o 5,1–5,8 % do 3 let a 4,8–5,3 % do 5 let [36].

Relativně opomíjené, ale neméně důležité jsou vlivy na psychiku onkologicky nemocných v době pandemie COVID-19. Například onkologickými diagnózami bylo popisováno zvýšení stresu a pocitu osamocení v této skupině nemocných [37]. Studie na pacientech v Německu prokázala cílené snížení kontaktů s rodinou i přáteli u těchto nemocných [38]. Až dvojnásobnou tendenci k psychickým obtížím měly ženy a nemocní s nádory plic [37].

Všechny tyto následky pandemie bohužel není možno posoudit v reálném čase. Je možné na ně pouze usuzovat z nepřímých ukazatelů nebo některé z nich sledovat v odstupu měsíců či dokonce let. Je tedy téměř nemožné sekundární dopady pandemie zcela zmapovat a udělat si o nich reálnou představu. Zajímavý je i zcela opačný pohled, a to sledování dlouhodobého rizika vzniku karcinomu plic po prodělané nemoci COVID-19 [39].

V našem souboru se mortalita i morbidita pohybovala na úrovni srovnatelné s publikovanými daty ze světa. Doba hospitalizace nebyla nijak kriticky dlouhá. V souladu s již publikovanými studiemi byla specifická léčba COVID-19 použita v menším počtu případů. Důvo-



dem k tomu byla reálná situace v pandemických vlnách, kdy byla specifická léčba často intermitentně omezeně dostupná, tudíž jsme se jí na našem pracovišti snažili vyhrazovat spíše pro neonkologické nemocné. U velké proporce nemocných v aktivní onkologické léčbě došlo k ovlivnění jejího podávání. Ačkoliv nebyla průměrná doba prodlevy příliš dlouhá (ve srovnání se studií TERA-VOLT), pro některé nemocné znamenala její zásadní omezení (viz Kazuistika 2). Naopak pandemie COVID-19 nevedla k odhalení velkého počtu nových případů karcinomu plic. Je třeba říci, že jen v relativně malém procentu nemocných byl zdroj nákazy hospitalizace v souvislosti s jejich onkologickou diagnózou nebo v rámci ambulantní péče. Stejně tak pacienti s nádory plic tvořili poměrně malé procento z celkového počtu COVID-19 pozitivních hospitalizovaných nemocných na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy.

## Závěr

Pacienti s nádory plic a pleury mají vysoké riziko těžkého průběhu a smrti na infekci virem SARS-CoV-2. Vlivy při koronavirové infekci a po jejím prodělání mohou hrát významnou roli v jejich onkologické léčbě i dispenzarizaci. Ve srovnání s vysokým obratem těchto pacientů v onkologických ambulancích a na hospitalizačních lůžkách je nakaženo poměrně malé procento nemocných. Nadále zůstává velmi důležité pacienty aktivně motivovat k preventivním vyšetřením, pravidelnému sledování, onkologické léčbě, ale i k očkování proti nemoci COVID-19.

## Literatura

- World Health Organization. [online]. Dostupné z: <https://www.who.int>.
- Dadras O, Afsahi AM, Pashaei Z et al. The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: a systematic review. *Immun Inflamm Dis* 2022; 10(3): e580. doi: 10.1002/iid3.580.
- Xie C, Ding H, Ding J et al. Preparation of highly specific monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein and the preliminary development of antigen detection test strips. *J Med Virol* 2022; 94(4): 1633–1640. doi: 10.1002/jmv.27520.
- Rajni E, Singh A, Tarai B et al. A high frequency of *Candida auris* blood stream infections in coronavirus disease 2019 patients admitted to intensive care units, Northwestern India: a case control study. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8(12): 452. doi: 10.1093/ofid/ofab452.
- Schmidt M, Guidet B, Demoule A et al. COVID-ICU investigators. Predicting 90-day survival of patients with COVID-19: survival of severely ill COVID (SOSIC) scores.

- Ann Intensive Care 2021; 11(1): 170. doi: 10.1186/s13613-021-00956-9.
- Jajou R, Mutsaers-van Oudheusden A, Verweij JJ et al. SARS-CoV-2 transmitters have more than three times higher viral loads than non-transmitters – practical use of viral load for disease control. *J Clin Virol* 2022; 150–151: 105131. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105131.
- Koupaei M, Mohamadi MH, Yashmi I et al. Clinical manifestations, treatment options, and comorbidities in COVID-19 relapse patients: a systematic review. *J Clin Lab Anal* 2022; e24402. doi: 10.1002/jcla.24402.
- Rao GSNK, Gowthami B, Naveen NR et al. An updated review on potential therapeutic drug candidates, vaccines and an insight on patents filed for COVID-19. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021; 2: 100063. doi: 10.1016/j.crphar.2021.100063.
- Fani K, Ghahremani M, Fathi M et al. The effect of exogenous surfactant on moderate and severe stages of COVID-19 induced ARDS: the pilot study of a clinical trial. *Iran J Pharm Res* 2021; 20(3): 553–559. doi: 10.22037/ijpr.2021.115390.15347.
- Bierle DM, Ganesh R, Razonable RR. Breakthrough COVID-19 and casirivimab-imdevimab treatment during a SARS-CoV-2 B.1.1.7.2 (Delta) surge. *J Clin Virol* 2021; 145: 105026. doi: 10.1016/j.jcv.2021.105026.
- Perry J, Osman S, Wright J et al. Does a humoral correlate of protection exist for SARS-CoV-2? A systematic review. *PLoS One* 2022; 17(4): e0266852. doi: 10.1371/journal.pone.0266852.
- Brat K, Venclicko O, Herout V et al. V. Hospitalizační léčba COVID-19. Poziční dokument České pneumologické a ftizeologické společnosti – únor 2021. *Stud Pneumol Phthiseol* 2021; 81(1): 13–30.
- Česká společnost alergologie a klinické imunologie. Doporučení pro očkování proti onemocnění covid-19 mRNA vakcínami. [online]. Dostupné z: <https://www.csaki.cz>.
- Modrá kniha. Vakcinace u dospělých pacientů se solidními nádory a profylaxe infekcí u nemocných po splektomii. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/21/836.pdf>.
- Wang B, Huang Y. Which type of cancer patients are more susceptible to the SARS-CoV-2: evidence from a meta-analysis and bioinformatics analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 153: 103032. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103032.
- Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; 21(7): 914–922. doi: 10.1016/S1473-2045(20)30314-4.
- Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol* 2020; 31(10): 1386–1396. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.007.
- Alkhathami MG, Advani SM, Abalkhail AA et al. Prevalence and mortality of lung comorbidities among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lung India* 2021; 38 (Supplement): S31–40. doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_497\_20.
- Han S, Zhuang Q, Chiang J et al. Impact of cancer diagnoses on the outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022; 12(2): e044661. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044661.
- Passaro A, Bestvina C, Velez M et al. Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: evidence and challenges. *J Immunother Cancer* 2021; 9(3): 002266. doi: 10.1136/jitc-2020-002266.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasi M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323(20): 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective

- cohort study. *Lancet* 2020; 395(10239): 1763–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
- Lewnard JA, Liu VX, Jackson ML et al. Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: 1923. doi: 10.1136/bmj.m1923.
- Fujita K, Ito T, Saito Z et al. Impact of COVID-19 pandemic on lung cancer treatment scheduling. *Thorac Cancer* 2020; 11(10): 2983–2986. doi: 10.1111/1759-7714.13615.
- Luo J, Rizvi H, Egger JV et al. Impact of PD-1 blockade on severity of COVID-19 in patients with lung cancers. *Cancer Discov* 2020; 10(8): 1121–1128. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0596.
- Dai Y, Liu S, Zhang Y et al. A false alarm of COVID-19 pneumonia in lung cancer with anti-PD-1 related pneumonitis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2021; 15(1): 41. doi: 10.1186/s13256-020-02619-y.
- Sha Z, Chang K, Mi J et al. The impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer patients. *Ann Palliat Med* 2020; 9(5): 3373–3378. doi: 10.21037/apm-20-1662.
- Reddy R. Imaging diagnosis of bronchogenic carcinoma (the forgotten disease) during times of COVID-19 pandemic: current and future perspectives. *World J Clin Oncol* 2021; 12(6): 437–457. doi: 10.5306/wjco.v12i6.437.
- Passaro A, Addeo A, Von Garnier C et al. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: lung cancer. *ESMO Open* 2020; 5(Suppl 3): e000820. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000820.
- Sehgal K, Costa DB, Rangachari D. Extended-interval dosing strategy of immune checkpoint inhibitors in lung cancer: will it outlast the COVID-19 pandemic? *Front Oncol* 2020; 10: 1193. doi: 10.3389/fonc.2020.01193.
- Park JY, Lee YJ, Kim T et al. Collateral effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on lung cancer diagnosis in Korea. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 1040. doi: 10.1186/s12885-020-07544-3.
- Kirchberg J, Rentsch A, Klimova A et al. Influence of the first wave of the COVID-19 pandemic on cancer care in a German comprehensive cancer center. *Front Public Health* 2021; 9: 750479. doi: 10.3389/fpubh.2021.750479.
- Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 907–916. doi: 10.1016/S1473-2045(16)30069-9.
- Van Haren RM, Delman AM, Turner KM et al. Impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer screening program and subsequent lung cancer. *J Am Coll Surg* 2021; 232(4): 600–605. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.12.002.
- Cantini L, Mentrasti G, Russo GL et al. Evaluation of COVID-19 impact on DELAYING diagnostic-therapeutic pathways of lung cancer patients in Italy (COVID-DELAY study): fewer cases and higher stages from a real-world scenario. *ESMO Open* 2022; 7(2): 100406. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100406.
- Maringe C, Spicer J, Morris M et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020; 21(8): 1023–1034. doi: 10.1016/S1473-2045(20)30388-0.
- Bafunno D, Romito F, Lagattola F et al. Psychological well-being in cancer outpatients during COVID-19. *J BUON* 2021; 26(3): 1127–1134.
- Walter J, Sellmer L, Kahnert K et al. Consequences of the COVID-19 pandemic on lung cancer care and patient health in a German lung cancer center: results from a cross-sectional questionnaire. *Respir Res* 2022; 23(1): 18. doi: 10.1186/s12931-022-01931-z.
- Wu M, Mou R, Liu X et al. Is COVID-19 a high risk factor for lung cancer?: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(1): e23877. doi: 10.1097/MD.00000000000023877.

# Analysis of the results of radiotherapy and chemoradiotherapy on the background of immunotherapy of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx

## Analýza výsledků radioterapie a chemoradioterapie na pozadí imunoterapie pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu

Hirna H. A.

Department of Oncology and Department of Dentistry, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education; Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

### Summary

**Background:** Advances in medicine, especially in the field of immunology in oncology, contribute to the development of new ways and methods of treating cancer of the oral cavity and oropharynx. Preclinical and clinical studies of cytokine and dendritic cell therapy, blockade of immune checkpoints, T cell uptake, treatment with monoclonal antibodies and peptide vaccines are performed. Some of these immunotherapeutic drugs are introduced into medical practice. Changes in the immune system of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx justify the feasibility of further targeted research of new immunotherapeutic effects on malignant tumors. **Materials and methods:** The article represents the data of the analysis of antitumor immunity in 61 patients with cancer of the oral cavity and oropharynx who received (chemo)radiotherapy against the background of immunotherapy with the immune agent containing alpha/beta-defensins, and compares laboratory indices with clinical observation of tumor regression in patients. The influence of the immune agent containing alpha/beta-defensins was determined by analyzing the changes in the absolute and relative numbers of lymphocytes, the number of CD3+ T cells, natural killers (NK) and natural killer T cells (NKT cells). **Results:** The preparation containing alpha/beta-defensins has been found to enhance cytostatic antitumor effect of (chemo)radiotherapy, having a dose-dependent and cytoprotective effects considering NK cells, so the immune response to the tumor development is enhanced with the use of this agent. The data of laboratory examination of immune status correspond to the direct results of tumor regression in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx. Clinically higher regression indices are in patients receiving radiotherapy with immunotherapy at doses of 40 and 60 mg. **Conclusion:** We confirmed the antitumor efficacy of the immunomodulatory agent containing alpha/beta-defensins in the treatment of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx and the reasonability of its use on the clinic.

### Key words

cancer – oral cavity – oropharynx – immunotherapy – regression

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.



**Halyna Anatoliiivna Hirna**  
Department of Oncology  
and Department of Dentistry  
Educational and Scientific Institute  
of Postgraduate Education  
Ivano-Frankivsk National Medical  
University  
Halytska Street 2  
Ivano-Frankivsk  
Ukraine  
e-mail: halynagirna@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 25. 9. 2021

Accepted/Přijato: 4. 11. 2021

doi: 10.48095/ccko2022222

## Souhrn

**Východiska:** Pokroky v medicíně, zejména v oblasti imunologie v onkologii, přispívají k vývoji nových způsobů a metod léčby karcinomu ústní dutiny a orofaryngu. Jsou prováděny preklinické a klinické studie terapie cytokiny a dendritickými buňkami, blokady imunitních kontrolních bodů, vychytávání T lymfocytů, ošetření monoklonálními protilátkami a peptidovými vakcínami. Některé z těchto imunoterapeutických léčiv jsou zaváděny do lékařské praxe. Změny v imunitním systému pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu odůvodňují proveditelnost dalšího cíleného výzkumu nových imunoterapeutických účinků na maligní nádory. **Materiály a metody:** Článek přináší data z analýzy protinádorové imunity 61 pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu, kteří absolvovali (chemo)radioterapii na pozadí imunoterapie přípravkem s alfa/beta defenziny. Bylo provedeno srovnání laboratorních parametrů s klinickým pozorováním regrese tumoru pacientů. Vliv imunomodulačního přípravku s alfa/beta defenziny byl určen analýzou změn absolutního a relativního počtu lymfocytů, počtu CD3+ T lymfocytů, přirozených zabijců (natural killers – NK) a NKT lymfocytů. **Výsledky:** Bylo zjištěno, že imunomodulační přípravek s alfa/beta difenziny zvyšuje cytostatický protinádorový efekt (chemo)radioterapie, má účinek závislý na dávce a cytoprotektivní účinek na NK buňky, takže imunitní odpověď na vývoj nádoru je použitím tohoto přípravku zvýšena. Data laboratorního vyšetření stavu imunity odpovídají přímým výsledkům regrese tumoru u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu. Klinicky vyšší míra regrese byla zaznamenána u pacientů léčených radioterapií a imunoterapií v dávkách 40 a 60 mg. **Závěr:** Stanovili jsme protinádorovou účinnost imunomodulačního přípravku s alfa/beta defenziny při léčbě pacientů se spinocelulárním karcinomem ústní dutiny a orofaryngu a její proveditelnost na klinice.

## Klíčová slova

karcinom – ústní dutina – orofarynx – imunoterapie – regrese

## Introduction

In 2020, the WHO registered 377,713 cases of oral cancer, with a specific weight of 4.2 and ranking the 17<sup>th</sup> place among all oncopathologies. In Ukraine, this type of cancer is on the 19<sup>th</sup> place with an incidence of 3,422 cases and a specific weight of 4.5 [1].

The index of incidence of oropharyngeal cancer in the world is 98,412 (specific weight 1.1), and in Ukraine, this index is 1,593 (specific weight 2.2). In terms of prevalence, this disease ranks the 25<sup>th</sup> place in the world; in Ukraine, it ranks the 24<sup>th</sup> place [1].

The mortality from oral cancer is 177,757 in the world and 1,806 in Ukraine. Similarly, the mortality from oropharyngeal cancer is 48,143 and 876, respectively [1].

The abovementioned data show that in Ukraine there are high rates of morbidity and mortality from cancer of the oral cavity and oropharynx, so the inclusion of the latest methods of influence into the scheme of special therapy is relevant and necessary to improve the treatment and reduce the mortality.

Today, taking into account the new knowledge about immune defects and mechanisms of the immune system in the carcinogenesis of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx, it is advisable to use immunotherapeutic methods of influence in the traditional treatment of patients [2].

Using the method of proteolysis of proteins of animal origin, scientists of the Research and Production Enterprise in Kyiv have obtained an immunopreparation – a complex of proteins and free aminoacids, more precisely, alpha- and beta-defensins [3,4]. This immune agent has antitumor properties, having been already used in the treatment of breast cancer [5] and lymphoma [6,7]. Previous studies have shown that it enhances the cytotoxic effect of macrophages against tumor cells and increases the number of T cells. A preparation containing alpha/beta-defensins has a direct as well as indirect effects on the patient's immunity through the neuroendocrine system. It has also been used as an adjunct medicine to the special treatment to reduce the toxicity of (chemo)radiotherapy, and to accelerate recovery processes. It facilitates the increase of the level of serum interferon  $\gamma$ , normalizes serum TNF- $\alpha$  (which acts on mast cells), affects inflammatory mediators (inhibits the production of pro-inflammatory cytokines – IL-4) and reduces sensitization of the organism to foreign proteins [3,4].

However, a preparation containing alpha/beta-defensins has not been used in any treatment of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx, and the abovementioned inherent antitumor effects prompted us to study its effects in the treatment of patients with oropharyngeal cancer.

The aim of the study was an analysis of the antitumor efficacy of the immune agent containing alpha/beta-defensins in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx according to clinical and laboratory tests.

## Materials and methods

We have performed radiotherapy or chemoradiotherapy in 101 patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx at the 1<sup>st</sup> stage of special treatment on the basis of the Municipal Non-Profit Enterprise "Precarpathian Clinical Oncology Center of Ivano-Frankivsk Regional Council". Remote gamma therapy was performed using a cobalt-60 device according to the scheme: a single radiation dose of 2–2.5 Gy to the total radiation dose of 36–40 Gy. Chemoradiotherapy consisted of radiotherapy and chemotherapeutic potentiation with cisplatin through a catheterized superficial temporal or external carotid artery on one or both sides. Cisplatin infusion was performed intraarterially from the date of radiotherapy at a dose of 20 mg/m<sup>2</sup> for 5 days [8]. To increase the effectiveness of antitumor treatment, additional immunotherapy using the immune agent containing alpha/beta-defensins was performed, according to two schemes of its administration. The first scheme meant intramuscular administration of 2.0 mL twice a day for 5 days, starting 2 days before the initiation of special treatment, and

**Tab. 1. Distribution of patients of all groups according to the localization, growth form, histological differentiation and stage of the tumor.**

Localization	Exo-phyte abs.	Endo-phyte abs.	Meso-phyte abs.	G1 abs.	G2 abs.	G3 abs.	I abs.	II abs.	III abs.	IVa abs.	IVb abs.	Total abs.
oropharynx	5	18	13	6	20	10		5	14	15	2	36
tongue	2	14	6	10	9	3	1	1	18	2		22
oral cavity, lateral part		15	1	8	6	2		2	7	6	1	16
oral cavity, frontal part	1	7	4	3	7	2			6	6		12
mucous membrane of alveolar process of the lower jaw		4	2	2	3	1				6		6
mucous membrane of alveolar process of the upper jaw		1		1						1		1
retromolar area		3			3				2	1		3
hard palate		1	2	1	2				1	1	1	3
mucous membrane of the cheek		2			2				1	1		2
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>65</b>	<b>28</b>	<b>31</b>	<b>52</b>	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>49</b>	<b>39</b>	<b>4</b>	<b>101</b>

abs. – absolute number

2.0 mL once a day (total dose (TD) 40 mg) for the next 10 days. The second scheme of the introduction of the immune agent containing alpha/beta-defensins meant increasing the intramuscular dose to 2.0 mL twice a day for 10 days, starting 2 days before the beginning of special treatment, and 2.0 mL once a day for the next 10 days (TD 60 mg).

Depending on the method of treatment, patients were divided into groups: Group I (RT-IT) consisting of 25 patients who received radiotherapy and immunotherapy with preparation containing alpha/beta-defensins (40 mg); Group II (CT/RT-IT) consisting of 20 patients who received chemoradiotherapy and immunotherapy; Group III (RT-2IT) consisting of 16 patients who received gamma therapy against the background of immunotherapy in the increased doses (60 mg); Group IV (RT) consisting of 20 patients who received radiotherapy; Group V (CT/RT) consisting of 20 patients treated with chemoradiotherapy without immunotherapy. Groups IV and V were the comparison groups. All patients were acquainted with the treatment plan, which was certified by signing a written informed consent, following the principles of the Declaration

of Helsinki. The Ethics Commission of Ivano-Frankivsk National Medical University approved the research protocol (protocol № 94/17, dated 16. 11. 2017).

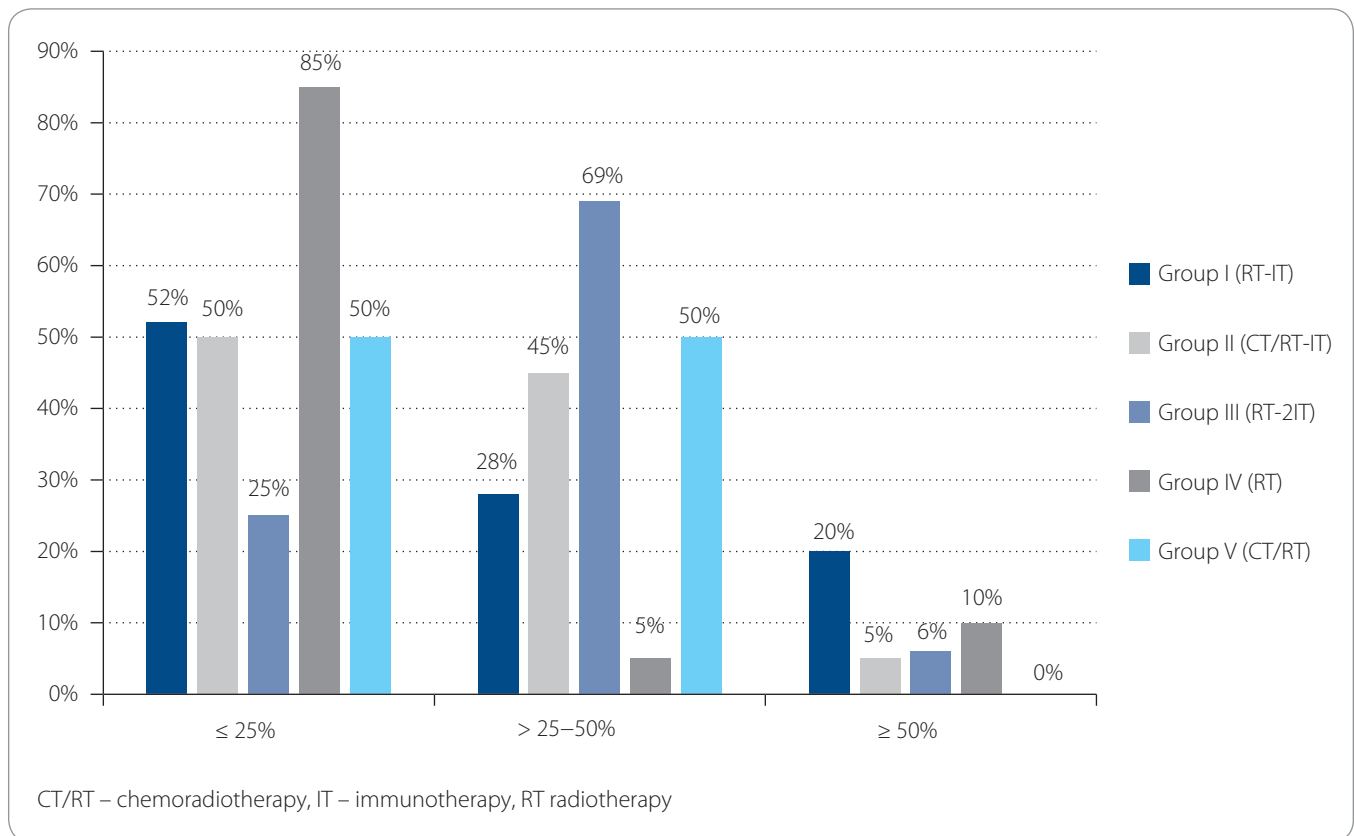
Among all patients, there were 88 (87.1%) men and 13 (12.9%) women. Fifty-six (55.4%) patients were of working age (up to 60 years) and 45 (44.6%) patients were older than 60. The age range of the patients was 33–85 years.

The study included the highest number of patients with oropharyngeal cancer – 36 (35.6%), followed by 22 (21.8%) patients with tongue cancer, and with 16 (15.8%) and 12 (11.8%) patients with the cancer of mucous membrane of the lateral and the frontal parts of the oral cavity, respectively. The analysis of patients depending on the stage is as follows: most patients were in stage III – 49 (48.5%); there were 39 patients in stage IVa, 8 (7.9%) in stage II, 4 (3.9%) in stage IVb, and 1 (1%) in stage I. As it can be seen from Tab. 1, the distribution of patients depending on the degree of histological differentiation was heterogeneous. Squamous cell carcinoma G1 was seen in 31 (30.7%) patients, and G2 in 2 (51.5%) patients, who were the largest part of the population. The least part consisted of 18 (17.8%) patients

who had squamous cell carcinoma G3. Among all patients, most of them, i.e. 65 (64.4%), had endophytic tumor growth, the smallest part of them consisted of 8 (7.9%) patients with an exophytic type and 28 (27.7%) patients had a mesophytic type.

Analyzing the treatment in groups, in Group I there were 23 (92%) patients who received 44–38 Gy at the 1<sup>st</sup> stage of treatment and 1 (4%) patient who received 34 and 26 Gy on the background of immunotherapy with the immune agent containing alpha/beta-defensins (40 mg). In Group II, 19 (95%) patients received 40–36 Gy and 1 (5%) patient received 20 Gy. Regional intra-arterial chemotherapeutic potentiation was performed with cisplatin; the total dose in each patient was determined individually in the range 100–190 mg. Immunotherapy with the agent containing alpha/beta-defensins (40 mg) was also performed. Among the patients of Group III, 15 (93.7%) patients received the planned 36–44 Gy and 1 (6.3%) patient received 32 Gy, as well as immunotherapy with the agent containing alpha/beta-defensins in a higher dose (60 mg). The majority, i.e. 18 (90%) patients, of Group IV received 36–40 Gy





**Graph 1. Comparative dynamics of tumor regression in patients of all groups with 20 Gy of (chemo)radiotherapy.**

and 1 (5%) patient received 22 and 20 Gy. There were 19 (95%) patients of Group V at the 1<sup>st</sup> stage of special treatment who received 40–36 Gy and 1 (5%) patient received 34 Gy. All patients received a total of 100–210 mg of chemotherapeutic potentiation with cisplatin according to the scheme.

According to clinical examination, laboratory diagnostics, ultrasound examination, computed tomography and magnetic resonance imaging, the size of the tumor and metastatic lymph nodes were assessed and compared with the initial data in patients who received special treatment with and without immunotherapy. Tumor regression was recorded halfway through treatment, at the end and before the 2<sup>nd</sup> stage of special treatment (3–4 weeks after the 1<sup>st</sup> stage).

Laboratory studies have allowed us to assess the antitumor immune response of the patient under the influence of immune agent alpha/beta-defensins. We have studied the systemic cellular antitumor immunity in the

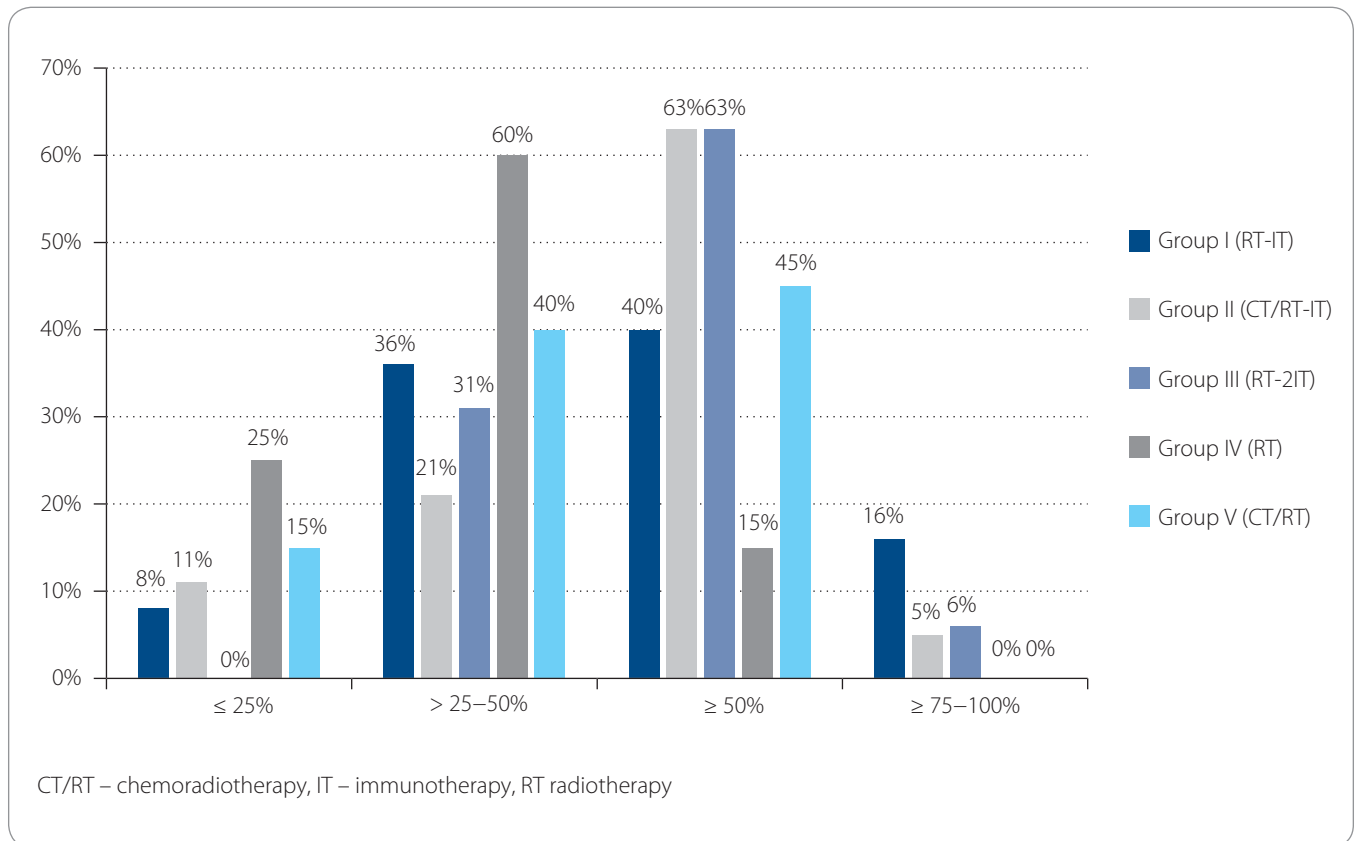
blood of patients: the number of CD3+ (T cells); CD3–CD16+CD56+ (natural killers – NK cells); CD3+CD16+CD56+ (natural killer T cells – NKT cells) using a set of monoclonal antibodies CD3-FITC/CD (16+CD56) with a single and triple label to CD markers of lymphocytes produced by IOTest. Cell identification was performed by indirect immunofluorescence, and cell counting was performed using an Epics XL (USA) laser flow cytometer based on the laboratory of immunology and molecular biology of the O. O. Bohomolets Scientific-Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the National Medical University. Laboratory studies as well as regression observations were performed before the treatment and after the completion of immunotherapy (at a dose of 20 Gy).

Statistical analysis of the results was performed using the IBM SPSS Statistics 23. The verification of the distribution was performed using the Shapiro-Wilk test. Most parameters did not reflect the normal distribution, so there were used

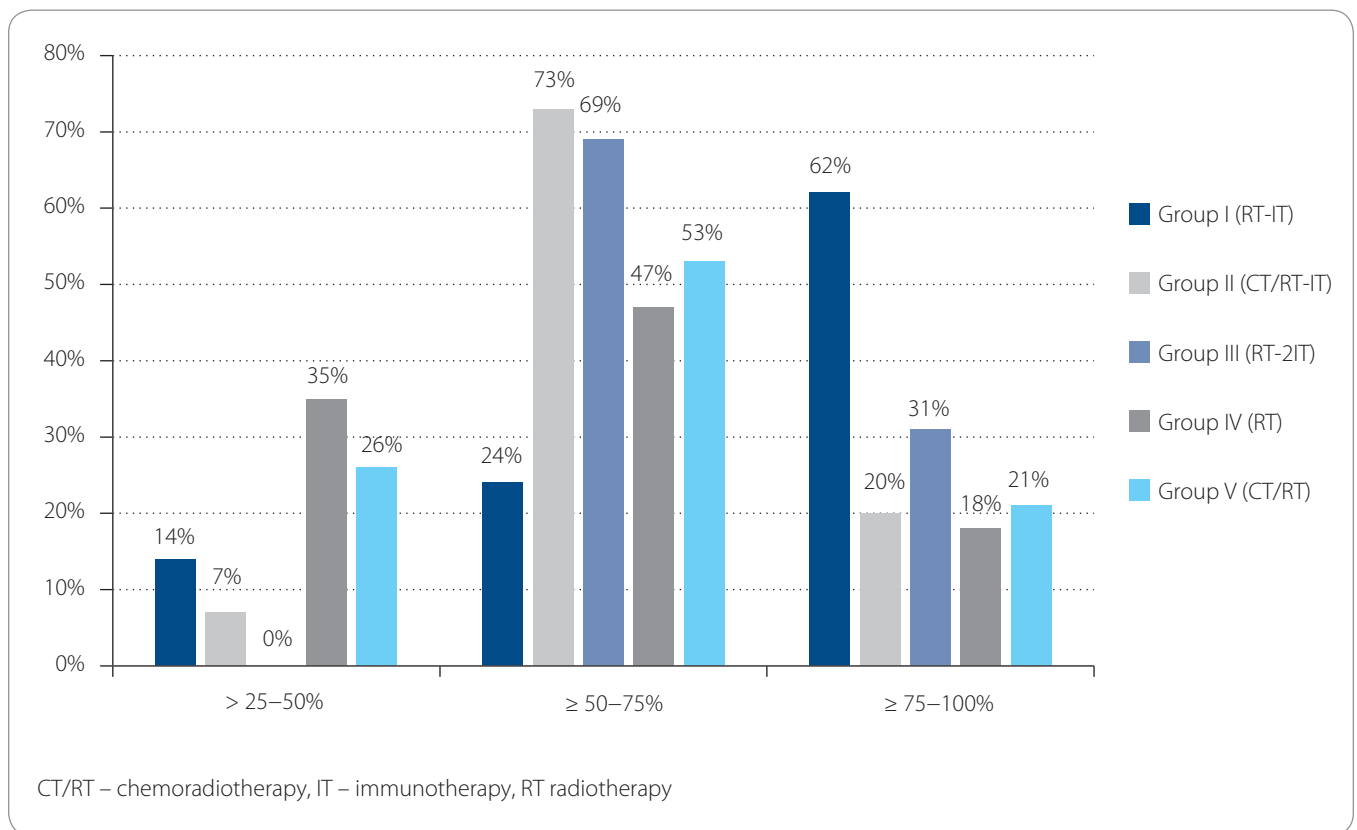
nonparametric criteria: Kruskal-Wallis test and Dunn or Mann-Whitney tests for pairwise comparison, taking into account the Bonferroni correction. The differences in the groups were given in the form of P indicating the level of significance. It was believed that the data differ in  $P < 0.05$ . The median values were given to describe the data in the groups. The diagrams were provided in the form of columns with indications (95% CI).

### Results and discussion

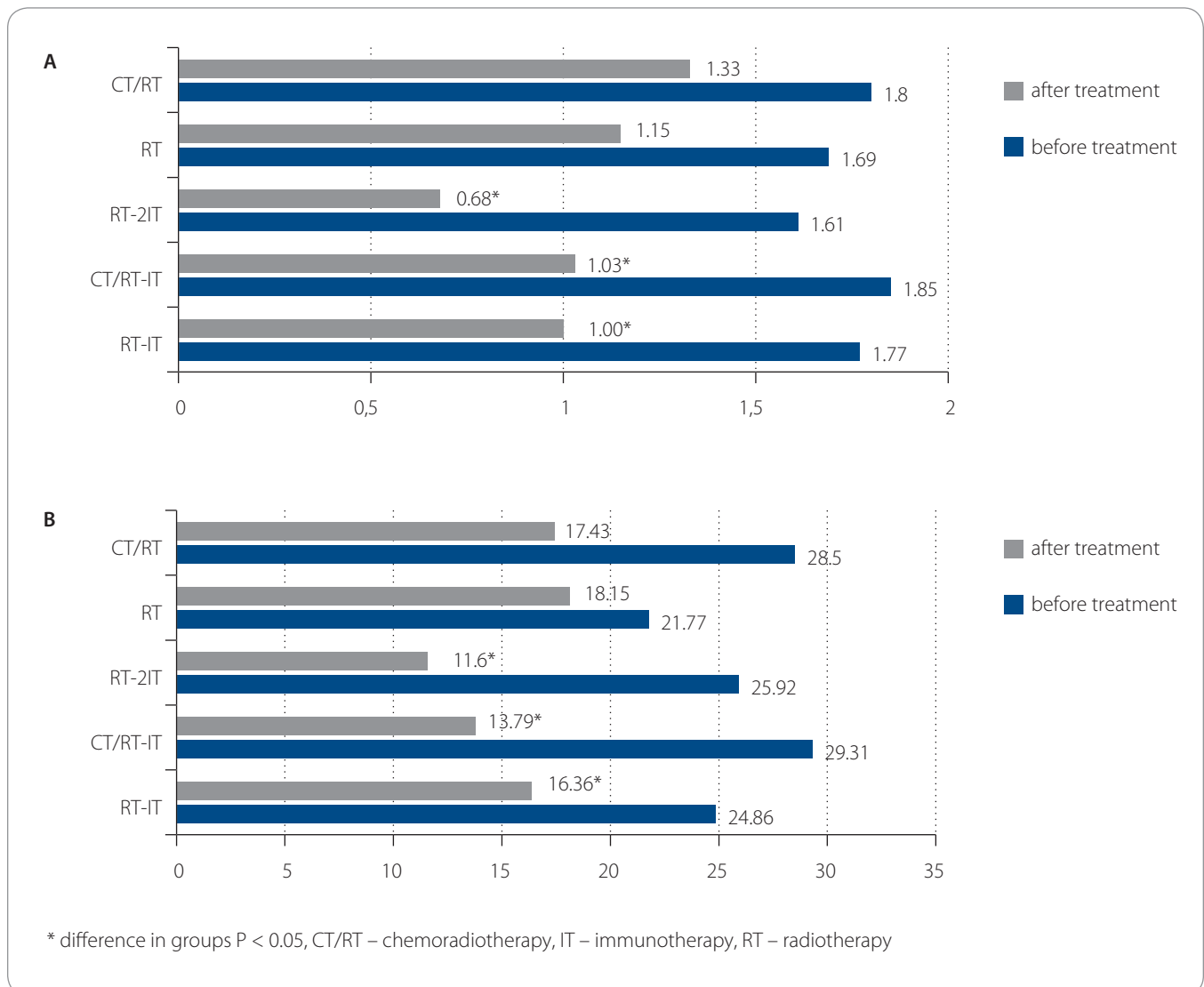
Comparative dynamics of tumor regression between patients of all groups on average at 20 Gy shows different data. The average rates of tumor regression were as follows: Group I – 37.60% ( $\pm 2.83$ ), Group II – 28.25% ( $\pm 2.39$ ), Group III – 33.44% ( $\pm 2.69$ ). In the comparison groups, the average rates of tumor regression were as follows: Group IV – 20% ( $\pm 2.99$ ) and Group V – 24.50% ( $\pm 1.95$ ). At this period of treatment according to average rates of tumor regression, the best results were in Groups I and III; the worst results were in Group IV.



Graph 2. Comparative dynamics of tumor regression in patients of all groups who completed the 1<sup>st</sup> stage of (chemo)radiotherapy.



Graph 3. Comparative dynamics of tumor regression in patients of all groups before the 2<sup>nd</sup> stage of special treatment.



**Graph 4. Distribution of the absolute number of lymphocytes (A) and the relative number of lymphocytes (B) in patients of the study groups before and after the treatment.**

According to Graph 1, it can be noted that in Groups I, II and III, there were high regression rates in the range of more than 25–50%, a small number of patients of the same groups, 20%, 5% and 6%, have high regression rates  $\geq 50\%$ . Among the control groups, the worst results were in the majority of patients from Group IV (85%), who had tumor regression up to 25%. Statistically significant results are between Groups I and IV, and II and IV ( $P < 0.05$ ).

After the treatment, tumor regression was  $> 50\%$  in 40% of patients in Group I, and 63% in Groups II and III. Also, only in these groups receiving special treatment and immunotherapy, there

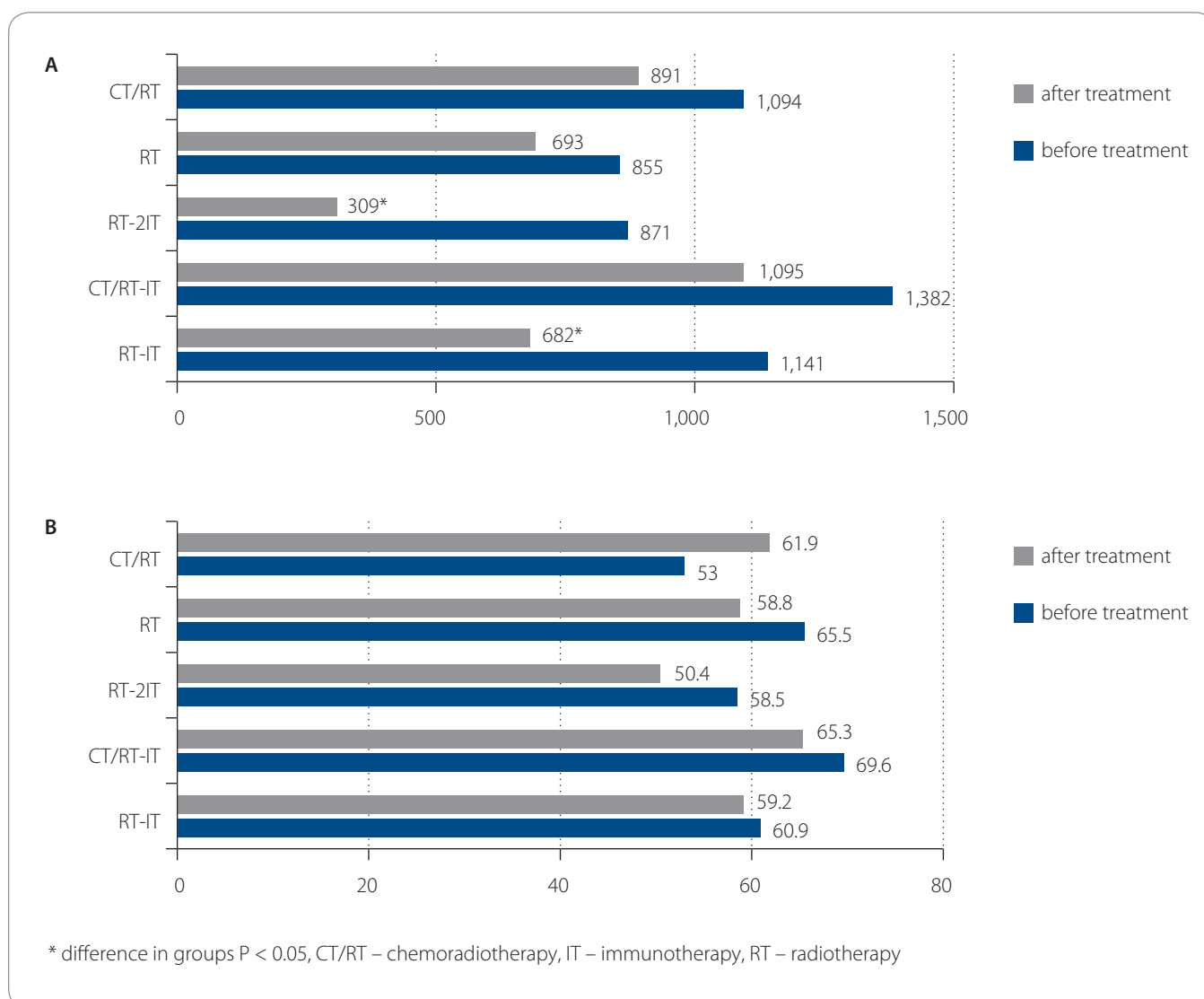
was tumor regression more than 75% (Graph 2).

The average values of tumor regression are 51.0% ( $\pm 3.82$ ) in Group I, 48.16% ( $\pm 2.92$ ) in Group II, 53.13% ( $\pm 3.38$ ) in Group III, 35.50% ( $\pm 3.28$ ) in Group IV and 42.5% ( $\pm 3.0$ ) in Group V. According to these data, reliable indicators of tumor regression are between Groups I and IV, II and IV, I and V ( $P < 0.01$ ). The best results are in the group having received radiotherapy and immunotherapy in a higher dose (60 mg), although the average results of tumor regression differ slightly between Groups I, II and III. The results of Groups IV and V differ significantly in comparison and the lowest

average index is in Group IV having received only radiotherapy.

Tumor regression was also determined in patients of all groups before the 2<sup>nd</sup> stage of treatment. Graph 3 shows high regression rates, more than 75% in Group I as well as in Group II. It should be noted that in Group I there were 2 patients and in Group III 3 patients with 100% regression of the tumor before the 2<sup>nd</sup> stage of treatment, and 1 patient in each of Groups IV and V.

The average value of tumor regression was 74.05% ( $\pm 4.32$ ) in Group I, 63.67 ( $\pm 4.04$ ) in Group II and 71.25% ( $\pm 4.27$ ) in Group III. In the comparison groups, the average regression rates are



**Graph 5. Distribution of the absolute number of T-lymphocytes (A) and the relative number of T-lymphocytes (B) in patients in the study groups before and after the treatment.**

slightly lower: 54.71% ( $\pm 5.01$ ) in Group IV and 58.42 ( $\pm 4.46$ ) in Group V. The data are reliable between Groups I and II, I and IV, I and V ( $P < 0.01$ ).

Clinical observations of the antitumor effect of treatment in the laboratory were reflected in the following indicators of the antitumor part of immune system. Studies of the absolute and relative number of lymphocytes in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx confirmed the immunosuppressive effect of radiotherapy and chemoradiotherapy. However, in Groups I, II and III, in which immunotherapy was used, their decrease was greater than in Groups IV and V ( $P < 0.05$ ). In Group III,

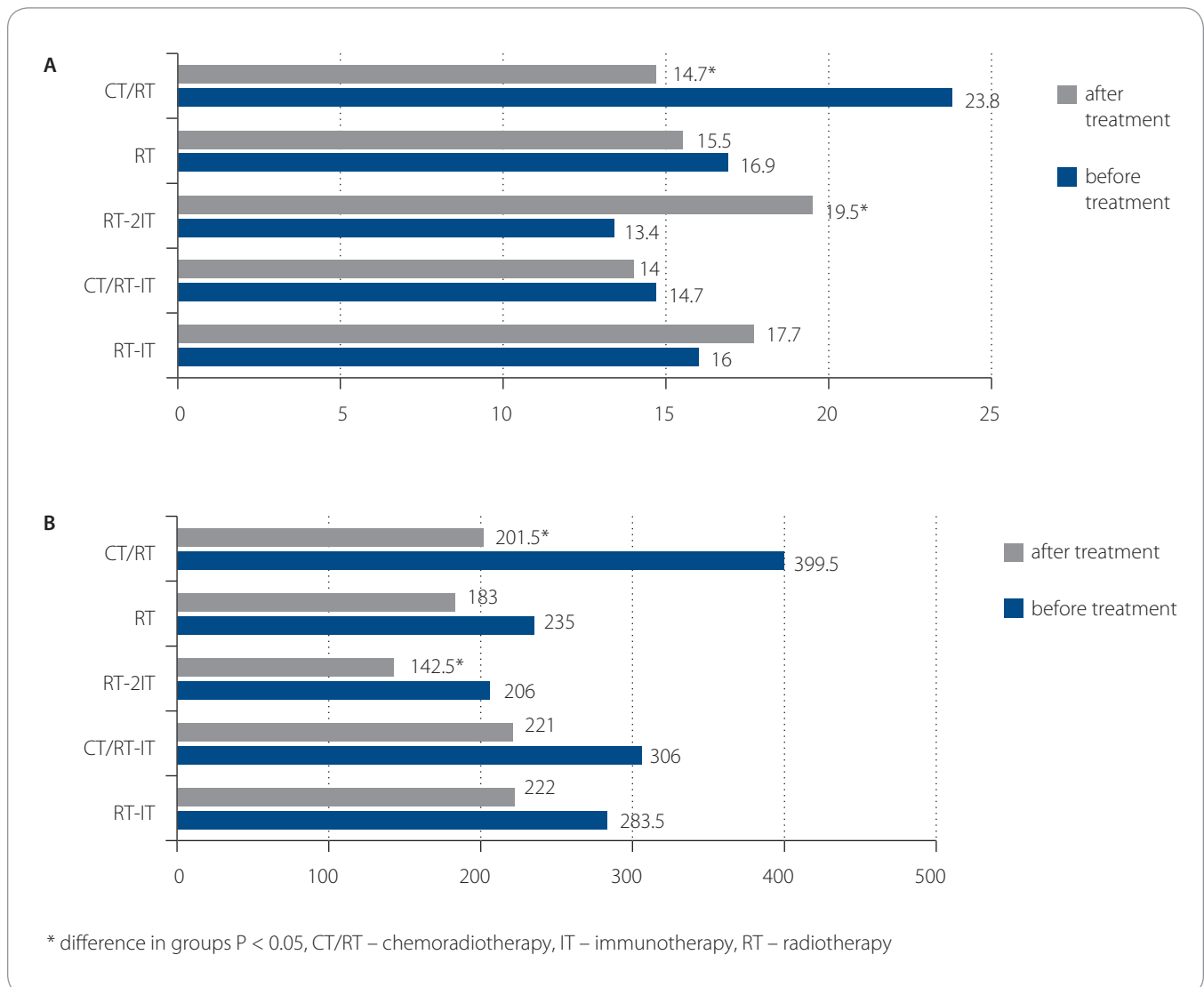
the decrease in the relative and absolute number of lymphocytes was more pronounced than in Group I. That is, we can talk about the increase of the effect of immunosuppressive methods of treatment under the influence of immune agent alpha/beta-defensins – the so-called adjuvant effect and the effect of deeper lymphocytopenia and dose-dependent influence of preparation alpha/beta-defensins (Graphs 4A, B).

Decreased indicators of the absolute number of CD3+ T cells in the blood in Groups I and III show changes, i.e. the presence of the effect of the increase of cytostatic antitumor treatment with preparation alpha/beta-de-

fensins ( $P < 0.05$ ). It may be associated with more pronounced anticancer effect of both chemoradiotherapy and radiotherapy under the influence of an adjuvant, which is the preparation containing alpha/beta-defensins. There is also a dose-dependent effect – an even greater decrease in the absolute number of CD3+ T cells in the blood when using a higher dose of immunotropic agent ( $P < 0.05$ ). There is a slight decrease in their indicators in the blood of patients of Group II, but the adjuvant effect of immune agent alpha/beta-defensins persists (Graph 5A).

The study and comparison of the relative number of CD3+ T cells in the blood





**Graph 6. Distribution of the relative number of natural killers (A) and the absolute number of blood natural killers (B) in patients of the study groups before and after the treatment.**

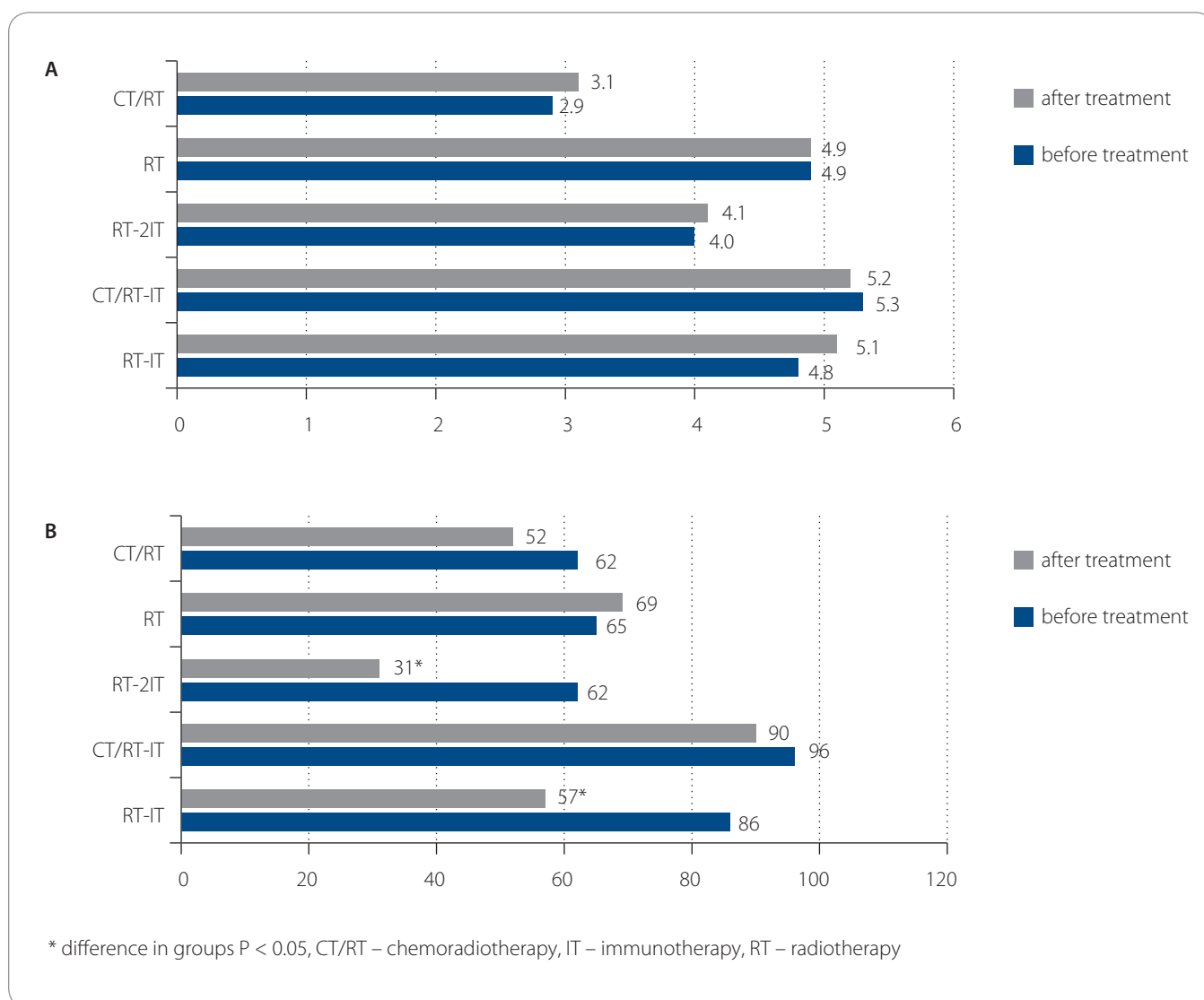
in all groups shows that it does not have such a pronounced immunosuppressive effect. The decrease in the number of cells in this subpopulation of lymphocytes in patients undergoing chemoradiotherapy with the immune agent containing alpha/beta-defensins is determined. In patients who had radiotherapy with preparation alpha/beta-defensins at a lower dose, according to laboratory studies, the immunosuppressive effect is lower and there is the disappearance of this effect with the increasing dose of preparation containing alpha/beta-defensins (Graph 5B).

Important components of the natural antitumor cytotoxic immune response

are NK cells, which prevent tumor growth in the body [9]. We have studied the dynamics of changes in the indicators of NK cells in the blood of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx of all groups. It was determined that patients who received radiotherapy with a higher dose of immune agent containing alpha/beta-defensins had the best results, in Group III, the relative number of NK cells increased significantly. Slightly less dynamics of the increase of these indicators was observed in Group I of patients who received a lower dose of immune agent containing alpha/beta-defensins and radiotherapy. In this case, the dose-dependent effect of immune

agent containing alpha/beta-defensins on NK cells and the reliability of the results ( $P < 0.05$ ) were observed. Patients receiving chemoradiotherapy had different results of the study of the relative number of NK cells in the blood; there was a decrease after treatment (immunotherapy) and their lowest rates were in Group V. Comparing the data of Groups V and II, there is a smaller decrease in NK cells ( $P < 0.05$ ) in Group II, where there was immunotherapy, which can be explained by the positive effect of the preparation containing alpha/beta-defensins (Graph 6A).

Processing of the results of the absolute number of NK cells in the blood,



**Graph 7. Distribution of the relative number of natural killer T-lymphocytes (A) and the absolute number of natural killer T-lymphocytes (B) in the blood of patients in the study groups before and after the treatment.**

which are reduced in all groups of patients, testify to the immunosuppressive effect of (chemo)radiotherapy. In patients of Group II (with immunotherapy) the number of these cells is not as reduced as in Group V, which can be attributed to the effect of immunotherapy. In patients of Groups I and III, who received only radiotherapy and the preparation containing alpha/beta-defensins, its effect was not observed. In general, the analysis of lymphocyte counts and the absolute number of NK cells reveals that patients receiving special treatment against the background of immunotherapy with the immune agent containing alpha/beta-defensins have a certain ad-

justment of the subpopulation composition of blood lymphocytes (Graph 6B).

Cytostatic methods of treatment reduce the effectiveness of the body's immune responses. Our study of the relative and absolute number of NK cells in the blood of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx confirms this fact. It was also found that the immune agent containing alpha/beta-defensins has a cytoprotective effect on NK-cells, which enhance the patient's antitumor resistance and provide an immune response to tumor development.

Indicators of the relative number of NKT cells in the blood of patients with cancer of the oral cavity and orophar-

ynx do not show the effectiveness of immunotherapy with the immune agent containing alpha/beta-defensins (Graph 7A).

The absolute number of NKT cells in the blood of patients (Graph 7B) who received radiotherapy and immunotherapy decreased with a dose-dependent tendency: the most profound deficiency of these cells was in patients of Group III, where a higher dose of immunotropic agent containing alpha/beta-defensins was used ( $P < 0.05$ ). The difference in the absolute number of NKT cells in the blood of patients in Groups I and III corresponds to the results of the analysis of the absolute number of CD3+ T cells

in the blood in the observation groups. Therefore, the inclusion of immunotherapy with the immune agent containing alpha/beta-defensins enhances the immunosuppressive effect of radiotherapy on NKT cells, as it was noted for CD3+ T cells.

### Conclusions

1. Clinical observations of the effectiveness of the treatment show better results (higher rates of tumor regression) in groups of patients who received radiotherapy with immunotherapy.
2. There is no significant difference between the groups of patients who received different doses of immunotherapy according to clinical observations. The average data of tumor regression between Groups I and III differ slightly, but they are higher than in groups of patients who did not have immunotherapeutic effects.
3. At the laboratory level, the positive antitumor effect of the immune agent containing alpha/beta-defensins has been confirmed in the enhancement of radiotherapy and chemoradiotherapy, i.e. it has an adjuvant effect that is stronger in relation to radiotherapy and is dose-dependent.

4. The immunomodulatory effect of the immune agent containing alpha/beta-defensins is revealed – it promotes reorganization of subpopulation composition of blood lymphocytes.
5. There was observed its cytoprotective effect on NK cells, i.e. the effect on the preservation of the cellular cytotoxic immune response against the tumor during (chemo)radiotherapy.
6. The best clinical results of treatment in the groups of patients who received immunotherapy correspond to the favorable profile of antitumor immune part and indicate the effectiveness of immunotherapy in combination with radiotherapy.

### Prospects for further research

Evaluation of local antitumor immunity of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx and antitumor efficacy of the immune agent containing alpha/beta-defensins, which was used during (chemo)radiotherapy.

### Acknowledgement

This work is a fragment of the scientific-research work "Clinical effectiveness of comprehensive treatment of diseases of the hard tissues of the teeth and periodontium in the population of environmentally unfav-

orable regions", state registration number 0118U004144.

### References

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer: 2020. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>.
2. Raval RR, Sharabi AB, Walker AJ et al. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer. *J Immunother Cancer* 2014; 2: 14. doi: 10.1186/2051-1426-2-14.
3. Xu D, Lu W. Defensins: a double-edged sword in host immunity. *Front Immunol* 2020; 7(11): 764. doi: 10.3389/fimmu.2020.00764.
4. Zakharenko VV, Naishtetyk VI, Kudriavceva IH et al. Pharmacological properties of the drug Propes (experimental studies). [online]. Available from: <http://immunologs.com.ua/uploads/files/articles/234/4-propes-2010-151010.pdf#page=47>
5. Lytvynenko AA. The role of immunocorrection in the complex treatment of breast cancer. [online]. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2012\\_1\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2012_1_12).
6. Sivkovich SA. Aspects of treatment of patients with malignant lymphomas. [online]. Available from: <http://immunologs.com.ua/uploads/files/articles/234/4-propes-2010-151010.pdf#page=27>.
7. Bullard RS, Gibson W, Bose SK et al. Functional analysis of the host defense peptide Human Beta Defensin-1: new insight into its potential role in cancer. *Mol Immunol* 2008; 45(3): 839–848. doi:10.1016/j.molimm.2006.11.026.
8. Method of chemotherapeutic potentiation during radiation therapy of patients with oral cancer: Patent 142686 Ukraine № u201911428; stated 25. 11. 2019; published 25. 06. 2020, *Biul.* № 12. 3 p.
9. Maltsev DV, Hirna HA. The deficiency of natural killer cells and/or natural killer T cells as the cause of malignancies in humans. [online]. Available from: <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2018/03/666.pdf>.

# Meigsův syndrom

## Meigs' syndrome

Kristková L., Zvaríková M., Bílek O., Dufek D., Poprach A., Holánek M.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

### Souhrn

**Východiska:** Meigsův syndrom je definovaný přítomností benigního ovariálního tumoru v kombinaci s ascitem, dominantně pravostranným fluidothoraxem a případnou elevací nádorových markerů. Charakteristické je vymizení výpotků a odeznění klinických obtíží pacienta po chirurgickém odstranění nádoru ovaria. **Popis případu:** Předkládáme kazuistiku 58leté pacientky hospitalizované pro pokročilý ovariální tumor s fluidothoraxem, ascitem a výraznou elevací nádorových markerů typických pro ovariální karcinom. Cytologické vyšetření ascitu a pleurálního výpotku bylo opakovaně negativní. Histologické vyšetření tkáně získané z biopsie bylo uzavřeno jako dobře diferencovaná (low grade) mezenchymální neoplazie, v druhém čtení poté jako low grade fibroblastický tumor pánve bez možnosti přesné specifikace. Zvažována byla diagnóza desmoidní fibromatózy a méně pravděpodobně low grade fibromyxoidního sarkomu. U pacientky bylo indikováno operační řešení. Peroperačně byl popsán objemný tumor s četnými adhezemi k děloze, močovému měchýři a tenkým kličkám s nápadně ztlustělým peritoneem. Histologicky byl verifikován fibrom levého ovaria s produktivní peritonitidou a sanguinolentním ascitem. Vzhledem ke klinickému průběhu a výsledku histologického vyšetření byl případ uzavřen jako Meigsův syndrom. V odstupu dvou měsíců po operačním výkonu došlo k vymizení ascitu a fluidothoraxu a k normalizaci nádorových markerů. **Závěr:** Předložená kazuistika dokumentuje, že je vždy nutné v rámci diferenciální diagnózy zvažovat i jiná onemocnění než pouze ta, která se v počátku jeví jako nejpravděpodobnější, protože léčba a prognóza těchto vzácných onemocnění může být zásadně odlišná.

### Klíčová slova

karcinom vaječníků – Meigsův syndrom – ascites – fluidothorax

### Summary

**Background:** Meigs' syndrome is defined by the presence of a benign ovarian tumor, ascites, and pleural effusion (predominantly on the right side). A characteristic sign of Meigs' syndrome is the complete disappearance of exudate after surgical resection of the ovarian tumor. **Case report:** We present a case report of a 58-year-old patient admitted for an advanced ovarian tumor with pleural effusion, ascites, and tumor marker elevation typical for ovarian cancer. Cytological examination of ascites and pleural effusion was repeatedly negative for malignancy. Histopathological examination of the biopsied tissue was concluded as low-grade mesenchymal neoplasia. The second opinion of histopathological examination was concluded as low grade fibroblastic pelvic tumor without the possibility of exact specification. Diagnoses of desmoid fibromatosis and low-grade fibromyxoid sarcoma (less likely) were considered. Surgical resection was indicated, and a large tumor with numerous adhesions to the uterus, bladder, and thin loops with a noticeably thickened peritoneum were perioperatively described. Histologically, left ovarian fibroma with productive peritonitis and sanguine-induced ascites was diagnosed. Due to the clinical findings and the result of the histopathological examination, the case was classified as Meigs' syndrome. Two months after the surgery, the ascites and pleural effusion disappeared, and the tumor marker levels normalized. **Conclusion:** The present case report documents that it is always necessary to consider diseases other than those most likely at the outset, as the treatment algorithm and prognosis of these rare diseases may differ significantly.

### Key words

ovarian neoplasms – Meigs' syndrome – ascites – pleural effusion

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky – Koncepční rozvoj výzkumné organizace (MMCI 00209805).

This work was supported by grant of the Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual Development of a Research Organization (MMCI 00209805).

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

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

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

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



MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: holanek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 12. 2021

Přijato/Accepted: 11. 2. 2022

doi: 10.48095/ccko2022232



## Úvod

Pro Meigsův syndrom je charakteristická přítomnost benigního ovariálního tumoru, resp. fibromu, dále pak ascitu a fluidothoraxu. Hrudní výpotek může být bilaterální (přibližně v 15 % případů), nejčastěji však unilaterální a především pravostranný (přibližně 70 % případů). Syndrom nese označení po J.V. Meigsovi, americkém gynekologovi a porodníkovi, který žil v letech 1892–1963, a v roce 1937 popsal několik těchto případů tohoto onemocnění [1]. Jedním z hlavních kritérií pro stanovení diagnózy je vymizení výpotků po chirurgickém odstranění tumoru ovaria [2]. Meigsův syndrom se objevuje častěji u postmenopauzálních žen s průměrným věkem 50 let. Fibromy tvoří přibližně 3 % ze všech ovariálních nádorů, a z tohoto počtu pouze 1–2 % zaujímá Meigsův syndrom [3]. Většina příznaků je spojena s přítomností fluidothoraxu a ascitu. Přítomna bývá také únava a u premenopauzálních pacientek amenorea či nepravidelný menstruační cyklus [4]. Pro diagnostiku je typický nálezní pravostranného fluidothoraxu, přičemž vysvětlení unilaterality není jasné. Gynekologickým vyšetřením je diagnostikováno tumorózní postižení v dutině břišní. Laboratorně může být přítomna elevace nádorového antigenu 125 (cancer antigen 125 – CA 125), která imituje přítomnost maligního onemocnění [5–7]. Charakter fluidothoraxu a ascitu je převážně exsudativní, ačkoliv několik studií popisuje možnost transudátu, cytologicky s možnou přítomností reaktivních, nikoli však nádorových buněk [8]. Přítomna bývá zvýšená hladina CA 125 a nápadná elevace amyláz (až 200násobek horní hranice referenční normy). Stěžejní je provedení histologické verifikace onemocnění cestou transkutánní biopsie nebo peroperačním odběrem tkáně.

## Popis případu

Pacientka ve věku 58 let, došetřovaná pro 3 měsíce trvající nárůst objemu břicha, byla v květnu 2018 odeslána pro podezření na ovariální karcinom. Gynekologickým vyšetřením byla popsána rezistence v pánvi, vpravo velikosti 85 × 75 × 80 mm a vlevo velikosti 65 × 72 mm s přítomností ascitu. Sou-

časně byla zjištěna elevace nádorových markerů – hodnota CA 125 činila 1 726 kU/l a hodnota lidského epididymálního proteinu 4 (human epididymis protein 4 – HE 4) byla 125 pmol/l. Na provedeném CT vyšetření byl popsán levostranný fluidothorax šíře 24 mm, tumor ovaria velikosti 160 × 120 × 130 mm nad dělohou vpravo, masivní ascites a suspektní infiltrace omenta. S ohledem na výsledek CT vyšetření a elevaci nádorových markerů bylo vysloveno podezření na diagnózu ovariálního karcinomu a pacientka byla odeslána na naše pracoviště. Při přijetí byla pacientka bez výraznějších subjektivních potíží, trápil ji pouze narůstající objem břicha. Laboratorně byla zjištěna další výrazná elevace CA 125 (3 337,3 kU/l) a HE 4 (95,4 pmol/l). Byl zaveden břišní drén k evakuaci ascitu, cytologickým vyšetřením nebyla potvrzena přítomnost nádorových buněk. Následně pacientka podstoupila transkutánní biopsii z objemného ložiska v pánvi. Histologicky byla verifikována low grade mesenchymální neoplazie bez možnosti bližšího zařazení. Z tohoto důvodu byly vzorky odeslány ke druhému čtení patologem na externí pracoviště. Pro zhoršení stavu s dominující slabostí, nevolností a zvracením byla pacientka opět hospitalizována. Při přijetí byla pacientka objektivně hypotenzní, přítomna byla výrazná elevace zánětlivých parametrů (C-reaktivní protein 408 mg/l, leukocytóza). Byl proveden mikrobiologický screening, z hemokultury byl zachycen *Staphylococcus aureus* a z moči *Klebsiella pneumoniae*. Břišní drén byl extrahován jakožto potenciální zdroj infekce. Po zavedení cílené antibiotické terapie došlo k poklesu zánětlivých parametrů a zlepšení klinického stavu pacientky. Pro recidivující ascites a levostranný fluidothorax byly prováděny opakované punkce, následně byl zaveden i hrudní drén. V punktátech opakovaně nebyly zachyceny maligní buňky. Dle druhého čtení histologie byl nálezní uzavřen jako low grade fibroblastický tumor pánve bez možnosti přesné specifikace (nebylo možno dostatečně posoudit architekturu léze) a bez známek high grade malignity. Na základě jaderné pozitivní beta-keninu v části neoplastických buněk byla zvažována

diagnóza desmoidní fibromatózy (s buňkami partiemi) a low grade fibromyxoidního sarkomu, která byla méně pravděpodobná (absence exprese mucinu MUC4). Vzhledem k přetrvávajícím diagnostickým nejasnostem a výsledku histologického vyšetření byl u pacientky indikován operační výkon s cílem ozřejmit rozsah postižení a provést další odběr histologického materiálu. Dne 12. 7. 2018 pacientka podstoupila explorativní laparotomii s exstirpací tumoru levého ovaria, biopsií peritonea a adhezivou pánve a dutiny břišní. Peroperačně byl popsán objemný kamenně tvrdý tumor, který četnými blanitými srůsty adheroval k děloze, močovému měchýři a tenkým kličkám. Peritoneum bylo nápadně ztlustělé, avšak palpačně bez nálezu rezistencí. Žaludek s bránicí byl prosáklý. Na játrech byly přítomny vazivové nálezy bez detekce evidentních metastáz. Po luxaci tumoru z levých adnex byl nálezní hodnocen jako „frozen pelvis“ s viditelnou částí fimbriálního ústí vejcovodu a vaječником spotřebovaným tumorem. Pravá adnexa nebylo možno vizualizovat. V dutině břišní byl přítomen hlenovitý ascites. Pooperační průběh byl u pacientky komplikován anemií a bronchopneumonií. Histologicky byl verifikován fibrom levého ovaria s produktivní peritonitidou a sangvinolentním ascitem a nálezní uzavřen jako Meigsův syndrom. Pacientka byla propuštěna do domácí péče. S odstupem 2 měsíců po operačním výkonu došlo k normalizaci hladin nádorových markerů, k odeznění tvorby ascitu a hrudního výpotku. U pacientky tak došlo k úplnému vyléčení onemocnění bez nutnosti dalších kontrol na onkologickém pracovišti. Pacientka je aktuálně sledována v rámci pravidelných gynekologických vyšetření v rámci screeningového programu platného v ČR a je bez známek aktivního nádorového onemocnění.

## Diskuze

Meigsův syndrom je vzácnou jednotkou, tvořenou souborem klinických symptomů podmíněných přítomností benigního ovariálního tumoru a výpotků v dutině hrudní a břišní. Přesná patogenese ascitu je stále nejasná. Možnou teorií je filtrace intersticiální tekutiny do

peritoneální dutiny přes pouzdro ovariálního tumoru a následný transport do hrudní dutiny přes brániční defekty či přes lymfatické cesty (mechanismus exsudace). Nerovnováha mezi krevním zásobením objemného tumoru a jeho venózní a lymfatickou drenáží může vést ke vzniku stromálního edému a k transudaci. Některé nové poznatky ukazují, že akumulace tekutiny může být způsobena přítomností proteinů jako např. vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, které zvyšují kapilární permeabilitu [9,10]. V klinické praxi se můžeme setkat s tzv. pseudo-Meigsovým syndromem, pro který je charakteristická přítomnost pleurálního výpotku, ascitu a benigního ovariálního tumoru, který však není hodnocen jako fibrom, ale jako jiný benigní ovariální tumor, např. thekom, cystadenom, granulosa cell tumor, zralý teratom, leiomyom ovaria, benigní tumory vejcovodu či ovaria, tumory s původem ve střevech, prsu nebo žaludku [11]. Tento syndrom se může objevit i u pacientů se systémovým lupus erythematosus a je charakterizovaný přítomností fluidothoraxu, ascitu a elevací CA 125. Atypický Meigsův syndrom je charakteristický přítomností pánevního benigního tumoru s pravostranným fluidothoraxem bez přítomnosti ascitu [12,13]. V běžné klinické praxi je nutné při přítomnosti expanze v pánvi s ascitem, fluidothoraxem a elevací nádorových markerů na prvním místě vyloučit maligní ovariální tumor pomocí histologické nebo cytologické verifikace. Vyloučeny musejí být i jiné malignity, které se mohou v dutině vyskytovat, ať již v podobě primárních nádorů

nebo metastatického postižení [14–16]. V rámci diferenciální diagnózy je nutné vyloučit i další možné příčiny přítomnosti výpotků v břišní a hrudní dutině, jako např. tuberkulózu, nefrotický syndrom, městnavé srdeční selhání, jaterní cirhózu či hypoalbuminemii. Základní léčbou je chirurgické odstranění tumoru. U postmenopauzálních žen bývá obvykle prováděna totální hysterektomie s bilaterální salpingo-ooforektomií, u žen ve fertilním věku unilaterální salpingo-ooforektomie a u dívek, u kterých nenastala menarche, je preferováno, pokud je možné, provedení klínové resekce. Během několika týdnů až měsíců od provedené operace dochází v případě Meigsova syndromu k vymizení ascitu, fluidothoraxu a k poklesu CA 125 do normy (byla-li hladina iniciálně zvýšena). Jedná se o benigní tumor ovaria s výbornou prognózou. Pokud je po operaci zachována funkční ovariální tkáň, může být zachována fertilita pacientky.

### Závěr

Naše kazuistika ukazuje, že v rámci diferenciální diagnózy je vždy třeba pomýšlet na různé patologické stavy a nejenom na ten, který se zpočátku může jevit jako zcela evidentní, protože léčba a prognóza těchto vzácnějších onemocnění může být zásadně odlišná.

### Literatura

1. Meigs JV. Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax – Meigs' syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1954; 67(5): 962–987. doi: 10.1016/0002-9378(54)90258-6.
2. Okuda K, Noguchi S, Narumoto O et al. A case of Meigs' syndrome with preceding pericardial effusion in advance of pleural effusion. *BMC Pulm Med* 2016; 16(1): 71. doi: 10.1186/s12890-016-0241-1.

3. Yamamoto A, Miyasaka Y, Furuya K et al. Pseudo-Meigs' syndrome due to ovarian metastases from colon cancer: a case report and review of the literature. *Surg Case Rep* 2016; 2(1): 112. doi: 10.1186/s40792-016-0209-7.
4. Ali Y, Parakeh AM, Rao RK et al. Meigs' syndrome: a triad of pleural effusion, abdominal ascites, and benign ovarian fibroma. *J Int Transl Med* 3(1): 44–46. doi: 10.11910/2227-6394.2015.03.01.09.
5. Yazdani S, Alijanpoor A, Sharbatdaran M et al. Meigs' syndrome with elevated serum CA125 in a case of ovarian fibroma/thecoma. *Casp J Intern Med* 2014; 5(1): 43–45.
6. Jones OW, Surwit EA. Meigs syndrome and elevated CA 125. *Obstet Gynecol* 1989; 73 (3 Pt 2): 520–521.
7. Lin JY, Angel C, Sichel JZ. Meigs syndrome with elevated serum CA 125. *Obstet Gynecol* 1992; 80 (3 Pt 2): 563–566.
8. Krenke R, Maskey-Warzechowska M, Korczynski P et al. Pleural effusion in Meigs' syndrome – transudate or exudate? *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(49): e2114. doi: 10.1097/MD.0000000000002114.
9. Lacson A, Alrabeeh A, Gillis D et al. Secondary massive ovarian edema with Meigs' syndrome. *Am J Clin Pathol* 1989; 91(5): 597–603. doi: 10.1093/ajcp/91.5.597.
10. Samanth KK, Black WC. Benign ovarian stromal tumors associated with free peritoneal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107(4): 538–545. doi: 10.1016/s0002-9378(16)33939-4.
11. Dunn JS, Anderson CD, Method MW et al. Hydropic degenerating leiomyoma presenting as pseudo-Meigs syndrome with elevated CA 125. *Obstet Gynecol* 1998; 92 (4 Pt 2): 648–649. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00130-6.
12. Dalvi SR, Yildirim R, Santoriello D et al. Pseudo-pseudo Meigs' syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012; 21(13): 1463–1466. doi: 10.1177/0961203312461291.
13. Lee SY, Lee SW, Chung WT. Severe inflammation may be caused by hyperferritinemia of pseudo-pseudo Meigs' syndrome in lupus patients: two cases reports and a literature review. *Clin Rheumatol* 2013; 32(12): 1823–1826. doi: 10.1007/s10067-013-2362-8.
14. Lanitis S, Sivakumar S, Behranwala K et al. A case of Meigs syndrome mimicking metastatic breast carcinoma. *World J Surg Oncol* 2009; 7(1): 10. doi: 10.1186/1477-7819-7-10.
15. Aoshima M, Tanaka H, Takahashi M et al. Meigs' syndrome due to Brenner tumor mimicking lupus peritonitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(4): 657–658.
16. Carson SA, Mazur MT. Atypical endometrioid cystadenofibroma with Meigs' syndrome: ultrastructure and S-phase fraction. *Cancer* 1982; 49(3): 472–479. doi: 10.1002/1097-0142(19820201)49:3<472::aid-cnrcr2820490314>3.0.co;2-l.

## Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 26. 4. a 24. 5. 2022 ve FN Motol v Praze naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).



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

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

MOŽNOST  
AKTIVNÍ ÚČASTI  
PRODLOUŽENA  
DO 30. 6. 2022

## IMbrave 150

Primary analysis OS/PFS HR: 0.59/0.5% (median follow-up: 8.6 mo) [A1]



Median follow-up: 13.6 mo

Ukázkové PFS	PFS vs. OS	OS vs. PFS
PFS vs. OS, HR	0.59 (95% CI: 0.48, 0.74)	0.5% (95% CI: 0.2, 1.0)
Median PFS, mo	8.6	4.3
OS vs. PFS, HR	0.7 (95% CI: 0.5, 1.0)	1.4 (95% CI: 1.1, 1.8)
Stratified HR	0.48 (95% CI: 0.37, 0.63)	0.43 (95% CI: 0.33, 0.57)
OS vs. PFS, P	0.0001	0.0001

MUNI  
MED



# Diffuse large B-cell lymphoma associated ileocecal intussusception in adulthood

## Difuzní velkobuněčný B-lymfom asociovaný s ileocekální intususcepcí v dospělosti

Rajabto W.<sup>1</sup>, Priantono D.<sup>1</sup>, Harahap A. S.<sup>2</sup>, Handjari D. R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Division of Hematology-Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital / Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup> Department of Anatomical Pathology, Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital / Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

### Summary

**Background:** Intussusception in adults is considered a rare condition, accounting for 5% of all cases of intussusceptions and approx. 1–5% of bowel obstruction. Almost half intussusceptions of the bowel are associated with malignant disease; thus, we should also treat the underlying malignancy. **Case description:** A 52-year-old male presented with colicky right lower abdominal pain for a 6-month period. He had a weight loss of 20 kg within 6 months. Physical examination revealed a tender right lower abdominal mass. Colonoscopy showed a mass that filled the ileocecal. The digestive surgeon performed laparoscopic right hemicolectomy with end-to-end anastomosis. Histopathology examination showed diffuse proliferation of large tumor cells with centroblastic-like features prominently in submucosal area, with normal epithelial mucosa. The immunohistochemistry result concluded the final diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma. RCHOP chemotherapy regimens were administered every 3 weeks for 6 cycles. The response was complete remission. **Discussion:** Intussusception was preoperatively diagnosed by multi-slice spiral CT scans with the characteristic target or sausage sign, edematous bowel wall and mesentery in the lumen. After surgery, approximately 90% of adult intussusception cases have a demonstrable etiology. Malignant lymphoma, especially diffuse large B-cell lymphoma, of the ileocecal is one cause of the adult intussusception. **Conclusion:** Adult bowel intussusception is a rare clinical entity. Abdominal CT is considered as the most sensitive imaging modality in the diagnosis of intussusception. Diffuse large B-cell lymphoma is the most common cause of ileocecal intussusception.

### Key words

diffuse large B-cell lymphoma – intussusception – malignant lymphoma – bowel obstruction

### Souhrn

**Východiska:** Intususcepce u dospělých je považována za vzácné onemocnění; na všech případech intususcepce se podílí z 5% a u neprůchodnosti střev z 1–5%. Téměř polovina případů intususcepce střeva souvisí s malignitou; měli bychom tedy léčit i vlastní nádorové onemocnění. **Popis případu:** Muž ve věku 52 let přišel s kolikovitými bolestmi pravého podbřišku trvajícími 6 měsíci. Během této doby zhubl o 20 kg. Fyzikální vyšetření odhalilo měkkou masu v pravém podbřišku. Kolonoskopie ukázala masu, která vyplňovala ileocékum. Chirurg provedl laparoskopickou pravostrannou hemikolektomii s terminoterminální anastomózou. Histopatologické vyšetření ukázalo difuzní proliferaci velkých nádorových buněk s charakteristikami podobnými centroblastům, převážně v oblasti podslizničního vaziva, při normální sliznici epitelu. Výsledek imunochemického vyšetření potvrdil finální diagnózu difuzního velkobuněčného B-lymfomu. Pacientovi poté byla podávána chemoterapie v režimu RCHOP každé 3 týdny v 6 cyklech. Odpovědí byla kompletní remise. **Diskuze:** Intususcepce byla předoperačně diagnostikována podle snímků z vícevrstvé spirální CT s charakteristickým terčem neboli „sausage sign“, edematózní střevní stěnou a mezenteriem v lumen. Po operaci mává přibližně 90% případů intususcepce prokazatelnou etiologií. Jednou z příčin intususcepce u dospělých bývá maligní lymfom, zejména pak difuzní velkobuněčný B-lymfom. **Závěr:** Intususcepce střeva u dospělých je vzácnou klinickou entitou. Nejcitlivější zobrazovací technikou při diagnostice tohoto onemocnění je CT břicha. Nejčastější příčinou intususcepce ileocéka je difuzní velkobuněčný B-lymfom.

### Klíčová slova

difuzní velkobuněčný B-lymfom – intususcepce – maligní lymfom – neprůchodnost střev

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.



Dimas Priantono, MD

Division of Hematology-Medical Oncology

Department of Internal Medicine  
Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital

Jl. Diponegoro No. 71

Jakarta Pusat

DKI Jakarta 10430

Indonesia

e-mail: [dimas.priantono@gmail.com](mailto:dimas.priantono@gmail.com)

Submitted/Obdrženo: 30. 11. 2021

Accepted/Přijato: 11. 2. 2022

doi: 10.48095/ccko2022236



### Introduction

Intussusception of the bowel is defined as the telescoping of a proximal segment of the gastrointestinal tract within the lumen of the adjacent segment. If we compare to children, bowel intussusception in adults is considered a rare condition, accounting for 5% of all cases of intussusceptions and approx. 1–5% of bowel obstruction [1]. It can present with a variety of acute, intermittent, and chronic vague and nonspecific symptoms, thus making its preoperative diagnosis difficult. CT scan of the whole abdomen proved to be the most useful diagnostic radiologic method. The treatment option of adult intussusception is surgical resection. Almost half intussusceptions of the bowel are associated with a malignant disease; thus, we should also treat the underlying malignancy.

### Case description

A 52-year-old male presented with colicky right lower abdominal pain for a 6-month period. He also complained constipation, nausea, and vomiting. He had a weight loss of 20 kg within 6 months. Physical examination revealed a tender right lower abdominal mass. Laboratory findings showed mild anemia with a hemoglobin level of 11 g/dL, leukocytosis with white blood cells count 14,620/ $\mu$ L, and normal thrombocyte with platelet count 280,000/ $\mu$ L. Renal, liver function, and blood glucose were within normal limits.

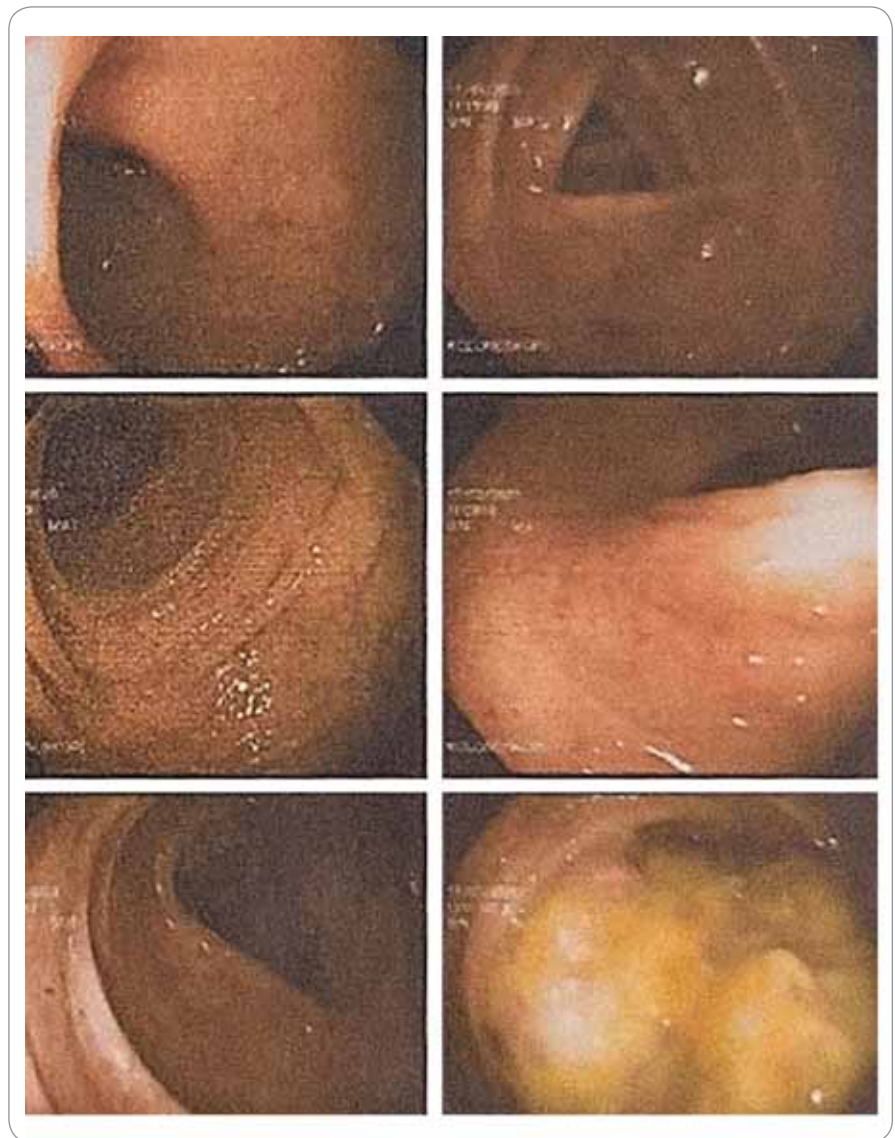


Fig. 1. Colonoscopy showed tumor in the ileocecal region.

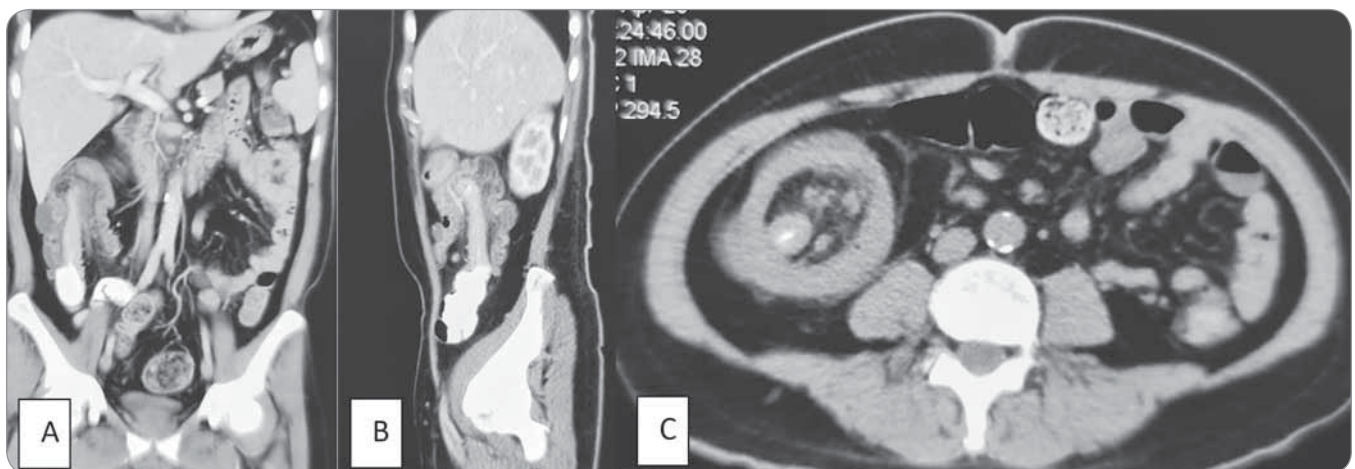


Fig. 2. A, B) Coronal and oblique CT-scan showed invagination of the terminal ileum and cecum into the lumen of the proximal transverse colon with sausage-like appearance; C) axial CT-scan of a target-like mass suggesting ileocecal intussusception with invaginated mesenteric fat and blood vessels.



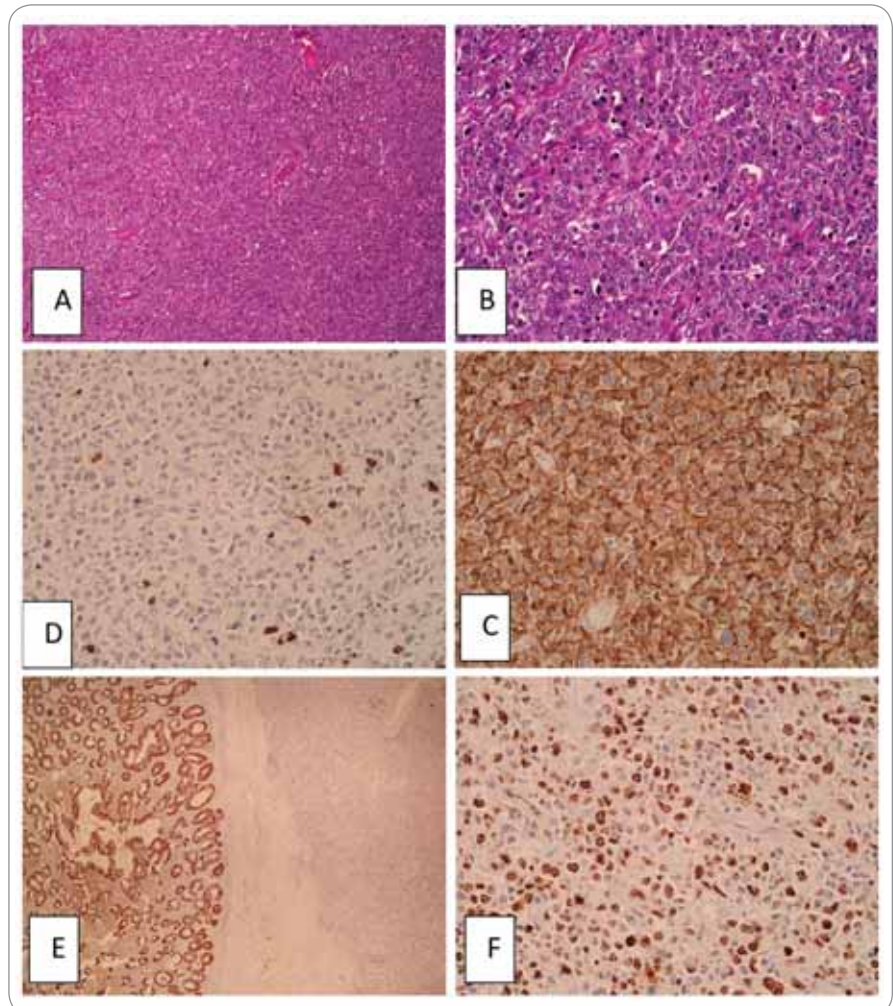
**Fig. 3.** A specimen from right hemicolectomy showed ileocecal intussusception.



**Fig. 5.** Complete remission after 6 cycles of RCHOP chemotherapy.

Lactate dehydrogenase (LDH) was also normal – 329 U/L (norm: 240–480 U/L). The level of carcinoembryonic antigen (CEA) was normal. Colonoscopy showed a mass that filled the ileocecal and did not allow the scope to enter (Fig. 1). CT scan of the whole abdomen showed the structure of ileum, mesenteric fat, and blood vessels invaginated into the structure of the cecum extension to the proximal of colon transversum with multiple lymphadenopathies around the mesenterium without sign of obstructive ileus (Fig. 2).

The digestive surgeon performed laparoscopic right hemicolectomy with end-to-end anastomosis. The resected colon section can be seen in Fig. 3. The result of histopathology examination showed diffuse proliferation of large tumor cells with centroblastic-like features prominently in submucosal area, with normal epithelial mucosa. The immunohistochemistry result (Fig. 4) showed positive result for B-cell marker CD20 and negative for T-cell marker CD3, epithelial marker AE1/3 and high Ki67 proliferation



**Fig. 4.** Diffuse large B-cell lymphoma. **A)** The tumor showed diffuse pattern (hematoxylin & eosin 100×); **B)** the tumor cells are large with pleomorphic nuclei and centroblastic-like features (hematoxylin & eosin 100×); **C)** CD20 is positive (immunohistochemistry 400×); **D)** CD3 is negative (immunohistochemistry 400×); **E)** AE1/3 is negative at tumor cells (immunohistochemistry 100×); **F)** Ki67 proliferation index 60% (immunohistochemistry 400×).

index (60%). The final diagnosis was diffuse large B-cell lymphoma.

We administered the RCHOP regimen every 3 weeks for 6 cycles. The response was complete remission (Fig. 5). The patient tolerated the chemotherapy well, although he developed neutropenia, dyspepsia, nausea and vomiting, diarrhea, alopecia, and peripheral neuropathy during chemotherapy.

**Discussion**

Intussusception occurs if a proximal portion of the bowel invaginates into the distal bowel [2]. It can be classified into three types based on its location: (1) enteroenteric, when confined to the small

bowel; (2) colocolonic, when involving the large bowel; (3) enterocolonic, which can be ileocecal or ileocaeco-colonic [3]. It looks like that this patient suffered from ileocecal intussusception. The presentation of adult intussusception can be acute, subacute, or chronic non-specific symptoms therefore the initial diagnosis is often delayed. Yakan et al reported a retrospective review of adult patients with a diagnosis of intestinal intussusception that pain was the most common presenting symptoms (85%) followed by nausea, vomiting, constipation, rectal bleeding, and diarrhea [4]. This patient presented with chronic colicky right lower abdominal pain, consti-



pation, nausea, vomiting, rectal bleeding, and weight loss.

Intussusception was preoperatively diagnosed by multi-slice spiral CT scans with the characteristic target or sausage sign, edematous bowel wall and mesentery in the lumen. Abdominal CT scan has been reported to be the most useful imaging technique to diagnose intussusception, with a diagnostic accuracy is 58–100%. Additional valuable information, such as metastasis or lymphadenopathy, is readily obtained by CT and may point to an underlying pathology. CT scan of the whole abdomen in this patient showed a characteristic finding of intussusception.

Treatment of adult intussusception usually requires resection of the involved bowel segment with primary anastomosis [4,5]. After surgery, approximately 90% of adult intussusception cases have

a demonstrable etiology. Malignant lymphoma, especially diffuse large B-cell lymphoma, of the ileocecal is one cause of the adult intussusception [5]. The digestive surgeon performed laparoscopic right hemicolectomy with primary anastomosis. Since the result of histopathology and immunohistochemistry was diffuse large B-cell lymphoma, we administered chemotherapy RCHOP to the patient resulting in a good response.

### Conclusion

Adult bowel intussusception is a rare clinical entity. Its diagnosis is usually delayed due to nonspecific symptoms. Abdominal CT is considered as the most sensitive imaging modality in the diagnosis of intussusception. Diffuse large B-cell lymphoma is the most common cause of ileocecal intussusception. Laparoscopic hemicolectomy of the seg-

mental intussusception followed by chemotherapy RCHOP is the preferred treatment.

### Acknowledgements

This paper is self-funded.

### References

1. Marinis A, Yiallourou A, Samanides L et al. Intussusception of the bowel in adults: a review. *World J Gastroenterol* 2009;15(4): 407–411. doi: 10.3748/wjg.15.407.
2. Nam S, Kang J, Park H et al. Adult ileocecal intussusception caused by malignant lymphoma. *Korean J Clin Oncol* 2014; 10(1): 46–48.
3. Akbulut S. Unusual cause of adult intussusception: diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma a case report and review. *Eur Rev Med and Pharmacol Sci* 2012; 16(14): 1938–1946.
4. Yakan S, Caliskan C, Makay O et al. Intussusception in adults: clinical characteristics, diagnosis, and operative strategies. *World J Gastroenterol* 2009; 15(16): 1985–1989. doi: 10.3748/wjg.15.1985.
5. Ishibashi Y, Yamamoto S, Yamada Y et al. Laparoscopic resection for malignant lymphoma of the ileum causing ileocecal intussusception. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007; 17(5): 444–446. doi: 10.1097/SLE.0b013e31806d9c0f.

# Remineralizace kosti po paliativní radioterapii

## Bone remineralization after palliative radiotherapy

Pechačová Z., Vrána A., Drbohlavová T.

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

Radioterapie patří mezi základní modalit onkologické léčby a v oblasti paliativní a podpůrné péče může tato metoda významně přispět k ovlivnění lokální kontroly tumoru a ke zmírnění symptomů pokročilého nádorového onemocnění – zejména bolesti, krvácení nebo útlaku okolních struktur [1]. V rámci rozvahy o paliativním léčebném postupu je brána v úvahu řada faktorů – aktuální stav pacienta, jeho motivace k léčbě, schopnost spolupráce, prognóza vývoje onemocnění, očekávaná délka života pacienta a další. Pro léčbu zářením jsou užívána zkrácená frakcionační schémata o vyšší jednotlivé dávce se záměrem rychlé úlevy od obtíží s minimem nežádoucích účinků [1,2].

Metastázy do skeletu jsou častým projevem diseminovaného nádorového onemocnění a představují také častou indikaci k paliativní radioterapii. K jejich rozvoji dochází zejména u karcinomu

prsu, plic, prostaty, ledviny i dalších malignit a projevují se obtěžujícími příznaky – bolest, fraktura, komprese míchy nebo hyperkalcemie.

Kostní nádorová bolest bývá způsobena třemi základními mechanizmy – růst metastázy naruší rovnováhu mezi osteoblasty a osteoklasty, čímž je způsobena degradace struktury kosti, dále nádorové buňky utlačují nervové struktury a přítomnost metastázy v kosti může vyvolávat bolestivé spasmy okolních svalů.

Radioterapie představuje jednu z velmi účinných, efektivních a poměrně nenáročných léčebných procedur k ovlivnění bolesti i dalších symptomů – mechanismus analgetického účinku je komplexní na podkladě útlumu růstu nádorových buněk i aktivity osteoklastů a tím obnovení podmínek pro remineralizaci kosti, dále dochází k redukci útlaku okolních struktur, omezení zánětlivé reakce v okolních

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

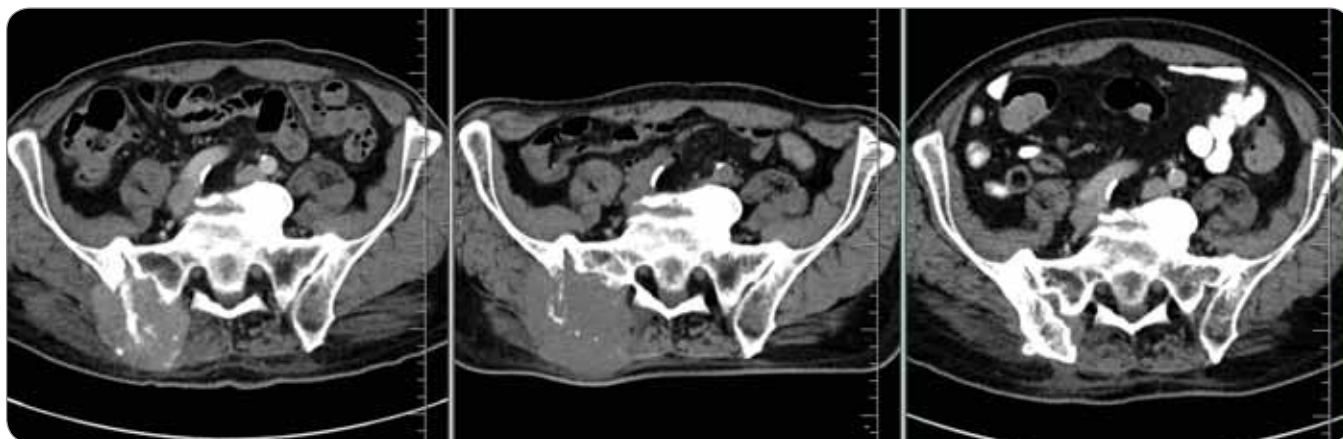
e-mail:

zdenka.pechacova@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 4. 2022

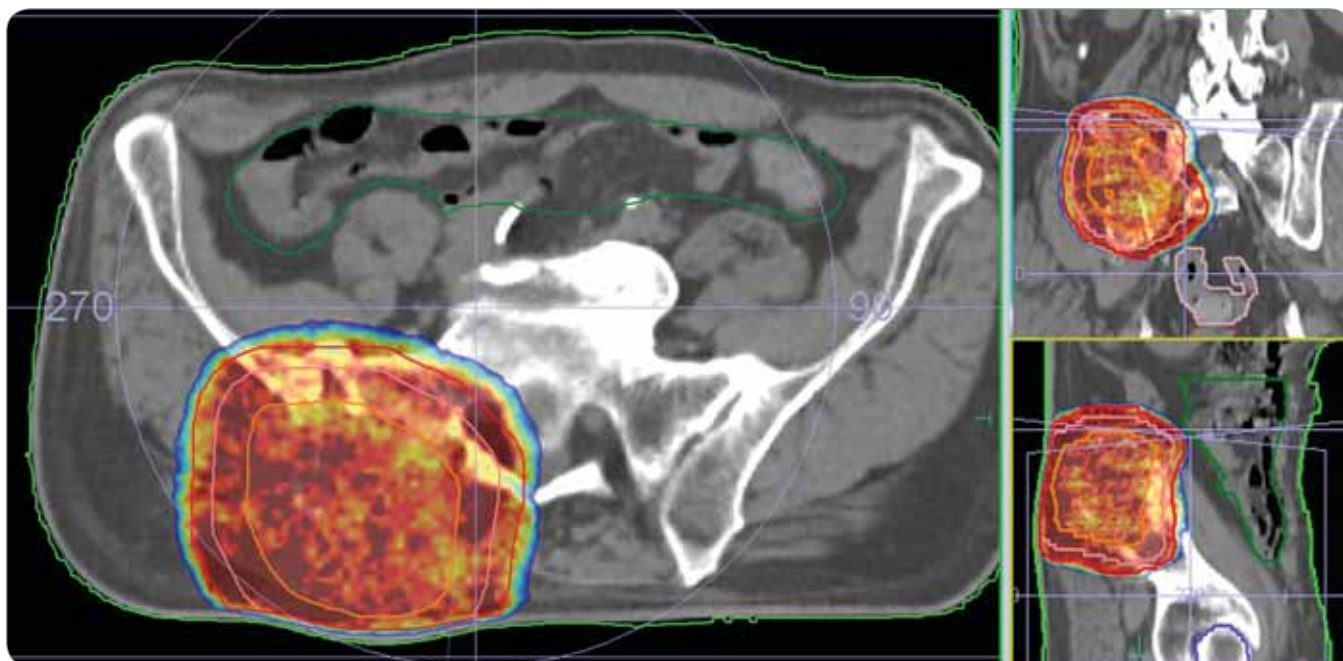
Přijato/Accepted: 20. 4. 2022

doi: 10.48095/ccko2022240



Obr. 1. Vývoj osteolytického ložiska v kosti kyčelní vpravo – progresse před radioterapií, regrese měkkotkáňové složky a remineralizace kosti po radioterapii. CT snímky, transverzální řez. Datum: 7. 4. 2021 (diagnostické vyšetření), 23. 4. 2021 (plánovací vyšetření) a 14. 3. 2022 (kontrolní vyšetření).





**Obr. 2. Ozařovací plán – paliativní radioterapie na oblast metastatického ložiska kosti kyčelní vpravo.** Ozařovací technika radioterapie s objemově modulovanou intenzitou (VMAT), přístroj Versa HD (Elekta). Předepsaná dávka: 30 Gy / 10 frakcí à 3 Gy. Kontury: oranžová – nádorový objem (GTV), lososová – klinický cílový objem (CTV), červená – plánovací cílový objem (PTV), světle zelená – obrys těla, tmavě zelená – střeva. Izodózy: červená – 100 % předepsané dávky, žlutozelená – 95 % předepsané dávky, modrá – 90 % předepsané dávky.

tkáních a snížení dráždění nervových zakončení [3]. Analgetický účinek obvykle nastupuje za 2–4 týdny [1–3] a trvá několik měsíců [4]. Pro paliativní radioterapii na oblast kostních metastáz jsou k dispozici doporučení American Society for Radiation Oncology (ASTRO) z roku 2011 [5] a jejich aktualizace z roku 2017 [6].

Posouzení léčebného efektu po provedení paliativní radioterapie kostních metastáz probíhá většinou na podkladě klinického nálezu a zobrazovací metody jsou indikovány zřídka – spíše za účelem hodnocení efektu paliativní systémové onkologické léčby. Pro obtížnou hodnotitelnost nálezu na snímcích ze zobrazovacích metod nejsou kostní léze zahrnuty do hodnocení nálezů dle kritérií Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST); za měřitelné léze mohou být kostní metastázy považovány jen v případech, že obsahují dobře měřitelnou měkkotkáňovou komponentu velikosti > 10 mm [7].

Ve vlastním analyzovaném souboru 91 pacientů ozářených na oblast kostních metastáz různých primárních nádorů byl zjištěn analgetický efekt alespoň o 2 stupně vizuální analogové

škály WHO v 72 (79,2 %) případech [2] a u většiny pacientů přetrvával dlouhodobě. Časná i pozdní toxicita radioterapie byla mírná – akutní toxicita G3–4 dle kritérií Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) byla pozorována ve 4,4 % případů, pozdní toxicita G3–4 se nevyskytla [2].

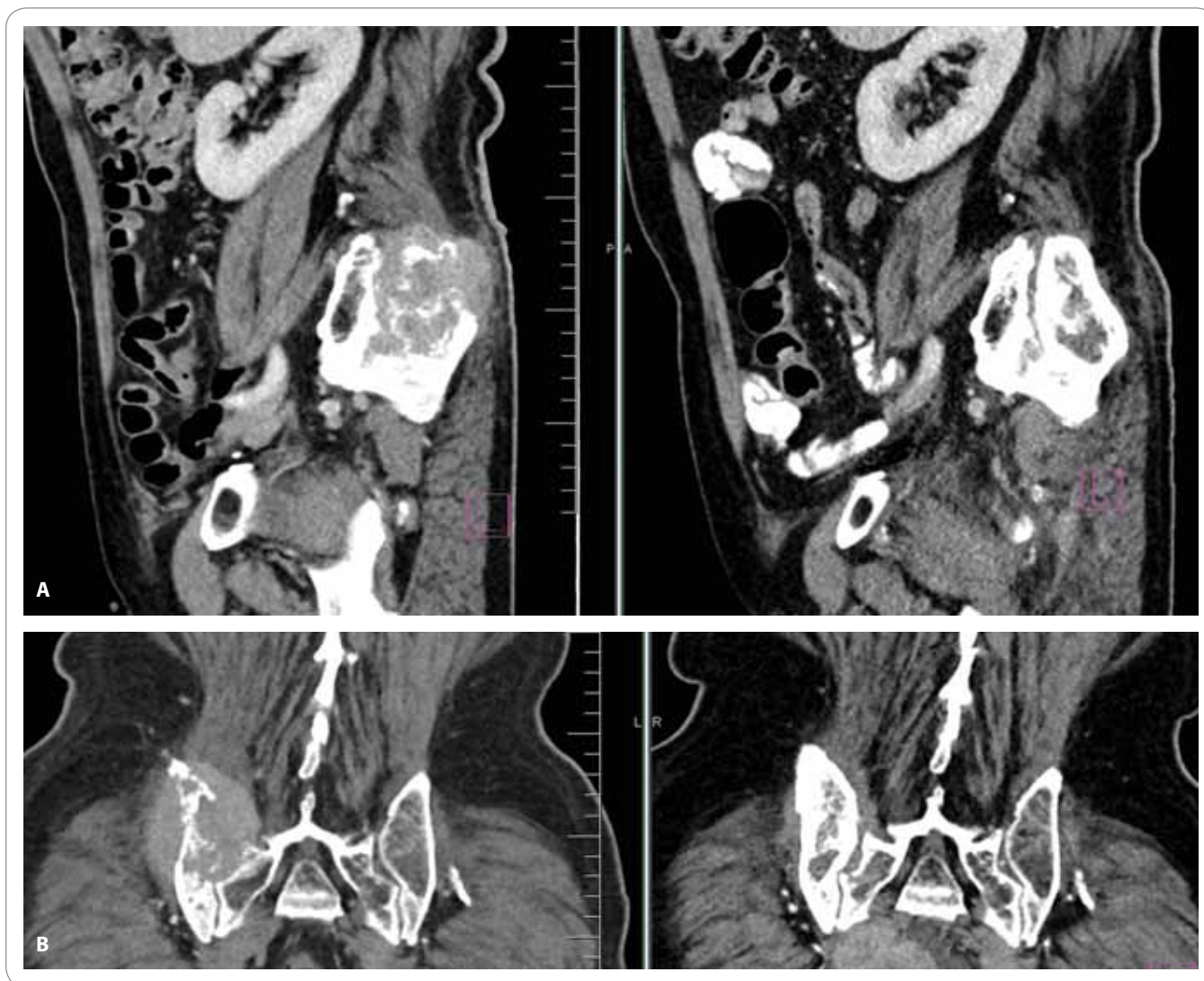
Zaznamenali jsme nález CT snímků pacienta s přesvědčivě dokumentovaným efektem paliativní radioterapie kostní metastázy v podobě regrese měkkotkáňové složky a remineralizace kosti v místě osteolýzy.

Jedná se o muže narozeného v roce 1943. V roce 2013 byl u pacienta zjištěn karcinom prostaty a bylo indikováno provedení radikální prostatektomie – pooperační nález pT2c N0, Gleason skóre 7 (3+4). V roce 2021 byl zjištěn biochemický relaps karcinomu prostaty (hladina PSA 0,65 ng/ml) a nádorová duplicita – high grade uroteliální karcinom močového měchýře s objemným solitárním osteolytickým ložiskem v kosti kyčelní vpravo, jež bylo histologicky ověřeno. V průběhu dvou CT vyšetření v rozmezí necelých 2 měsíců došlo k výrazné progresi osteolýzy (obr. 1). Pacient podstoupil v dubnu 2021 transuretrální

resekci v oblasti močového měchýře, systémová léčba nebyla indikována pro komorbiditu a geriatrickou křehkost. Stran karcinomu prostaty byla zahájena hormonální blokáda.

V květnu 2021 podstoupil pacient paliativní radioterapii na oblast močového měchýře a kostní metastázy v kosti kyčelní vpravo dávkou 30 Gy / 10 frakcí (obr. 2). Před provedením paliativní radioterapie si pacient stěžoval na bolesti v oblasti pravé hýždě stupně 5/10 vizuální analogové škály dle WHO, užíval nesteroidní antiflogistika s efektem, zhubnul 6 kg (9 % původní hmotnosti). Během radioterapie pociťoval pacient výraznou únavu, toxicita v oblasti močového měchýře dosáhla G1 dle kritérií RTOG. V červnu 2021 v odstavu 3 týdnů po provedení ozáření pacient uvedl úplné vymizení bolesti, nemusel užívat žádná analgetika. Nadále pokračoval v androgenní blokádě, hodnota PSA je dlouhodobě stacionární kolem 0,2 ng/ml.

V březnu 2022 bylo pro rozvoj bolesti v jiné oblasti pánve provedeno kontrolní CT vyšetření s nálezem nového metastatického ložiska v oblasti odpovídající aktuální bolestivosti, dále byla potvr-



**Obr. 3. Regrese metastatického ložiska a remineralizace kosti po radioterapii. CT snímky „kostní okno“. A) sagitální řez; B) koronální řez. Datum: 7. 4. 2021 (diagnostické vyšetření) a 14. 3. 2022 (kontrolní vyšetření).**

zena prakticky úplná regrese ozářeného metastatického ložiska a remineralizace kostí v oblasti dříve popsané osteolýzy (obr. 1 a 3). Pacient zůstává v celkově výborném stavu – kromě uvedené bolestivosti byl bez dalších výraznějších obtíží, PS (performance status) dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) stupně 1. U pacienta je v plánu paliativní radioterapie nově potvrzené metastázy pánevního skeletu.

Nález na CT vyšetření potvrzují u tohoto pacienta v souladu s klinickým

nálezem výborný efekt paliativní radioterapie a ilustrují schopnost organismu remineralizovat kost v místě rozsáhlého osteolytického metastatického ložiska.

#### Literatura

1. Šlampa P. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf 2021.
2. Pechačová Z, Zemanová M, Končeková J. Efekt a toxicita radioterapie ve vybraných paliativních indikacích. *Klin Onkol* 2018; 31(6): 439–447. doi: 10.14735/amko2018 439.
3. De Felice F, Piccioli A, Musio D et al. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget* 2017; 8(15): 25691–25699. doi: 10.18632/oncotarget.14823.

target 2017; 8(15): 25691–25699. doi: 10.18632/oncotarget.14823.

4. Johnstone C, Lutz ST. External beam radiotherapy and bone metastases. *Ann Palliat Med* 2014; 3(2): 114–122. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2014.04.06.
5. Lutz S, Berk L, Chang E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(4): 965–976. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026.
6. Lutz S, Balboni T, Jones J et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(1): 4–12. doi: 10.1016/j.prro.2016.08.001.
7. Houdek Š, Büchler T, Kindlová E. Souhrnné srovnání kritérií RECIST 1.1 a iRECIST pro hodnocení odpovědi na onkologickou léčbu solidních tumorů. *Klin Onkol* 2017; 30 (Suppl 3): 3532–3539. doi: 10.14735/amko20173532.



První **perorální** inhibitor proteasomu<sup>1</sup>

**NINLARO**<sup>®</sup>  
ixazomib capsules

Více než **dvojnásobná** doba do progresu (PFS) pro pacienty s RRMM a rizikovým cytogenetickým profilem.<sup>2\*</sup>

\* Triplet NINLARO + lenalidomid/dexamethason prodloužil medián PFS ve srovnání s režimem placebo + lenalidomid/dexamethason u všech pacientů, včetně pacientů s HRCG a ve druhém a dalším relapsu.<sup>3</sup>



Více času bez progresu.\* Více ze života.

#### NINLARO 2,3 mg, 3 mg, 4 mg - Zkrácené informace o léčivém přípravku

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

**Název:** NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 2,3 mg (jako ixazomibi citras 3,3 mg), NINLARO 3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 3 mg (jako ixazomibi citras 4,3 mg), NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 4 mg (jako ixazomibi citras 5,7 mg). **Indikace:** Přípravek NINLARO v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka ixazomibu je 4 mg, podávaná perorálně jednou týdně 1., 8. a 15. den 28denního léčebného cyklu. Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg, podávaná perorálně denně od 1. do 21. dne 28denního léčebného cyklu. Doporučená počáteční dávka dexamethasonu je 40 mg, podávaná 1., 8., 15. a 22. den 28denního léčebného cyklu. Před zahájením nového cyklu léčby má být absolutní počet neutrofilů  $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ , počet trombocytů má být  $\geq 75\,000/\text{mm}^3$  a nehematologické toxicity se obvykle mají vrátit na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo na hodnotu  $\leq$  stupeň 1. Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. **Zpoždění nebo vynechání dávky:** V případě, že dojde ke zpoždění nebo vynechání dávky ixazomibu, má se tato dávka užít jen tehdy, pokud je časový odstup od následující plánované dávky  $\geq 72$  hodin. Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se dávka opakovat, ale má se pokračovat v užívání v době další plánované dávky. **Úprava dávkování:** Při vyskytu středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater, těžké poruchy funkce ledvin nebo terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu je doporučena snížená dávka 3 mg. V případě překrývajících se toxicit, jako jsou trombocytopenie, neutropenie a vyrážka, se u ixazomibu a lenalidomidu doporučuje postup střídavé úpravy dávky. U těchto toxicit je prvním krokem při úpravě dávky vysazení/snížení dávky lenalidomidu. Postup při snižování dávky u těchto toxicit naleznete v SmPC lenalidomidu. Postup při snižování dávky ixazomibu je uveden v tabulce 1 a pokyny pro úpravu dávky jsou uvedeny v tabulce 2 v SmPC. **Souběžné podávání léčivých přípravků:** U pacientů léčených ixazomibem je třeba zvážit antivirovou profylaxi ke snížení rizika reaktivace herpes zoster. U pacientů léčených ixazomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem se doporučuje trombotickej profylaxe, která má vycházet z vyhodnocení rizik a klinického stavu pacienta. **Starší pacienti:** U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky ixazomibu. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky ixazomibu. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížená dávka 3 mg. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min) není nutná úprava dávky ixazomibu. Snížená dávka 3 mg se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícím dialýzu. Ixazomib není dialyzovatelný. **Způsob podání:** Ixazomib je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Vzhledem k tomu, že se ixazomib podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, je třeba si přečíst další zvláštní upozornění a opatření pro použití v SmPC těchto léčivých přípravků. Při léčbě ixazomibem byla hlášena trombocytopenie, přičemž k největšímu poklesu počtu trombocytů došlo obvykle mezi 14.-21. dnem každého 28denního cyklu a k obnově výchozích hodnot došlo před zahájením dalšího cyklu. V případě závažných příznaků gastrointestinální toxicity (stupeň 3-4) se má provést úprava dávky a doporučuje se sledovat hladinu draslíku v séru. U pacienta má být sledován případný výskyt příznaků periferní neuropatie. Pacienti s nově vzniklou nebo zhoršující se periferní neuropatií mohou vyžadovat úpravu dávky. Při léčbě ixazomibem byl hlášen výskyt periferního otoku. Při léčbě ixazomibem byla hlášena vyrážka. Při léčbě ixazomibem byl hlášen také Stevensův Johnsonův syndrom. Vyskytne-li se Stevensův Johnsonův syndrom, ixazomib vysaďte. U pacientů, kteří dostávali ixazomib, byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury. Při léčbě ixazomibem byla méně často hlášena poškození jater vyvolaná lékem. Jaterní enzymy mají být pravidelně sledovány a dávka má být upravena pro příznaky stupně 3 nebo 4. Ženy léčené ixazomibem se mají vyhnout otěhotnění. U pacientů užívajících ixazomib se vyskytl syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). U pacientů, u kterých se PRES vyskytl, ixazomib vysaďte. Silné induktoři mohou snižovat účinnost ixazomibu, a proto je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných induktorů CYP3A, jako jsou např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná. **Lékové interakce:** *Inhibitory CYP:* Souběžné podávání ixazomibu a klaritromycinu (silný inhibitor CYP3A) nebo souběžné podávání ixazomibu se silnými inhibitory CYP1A2 nevedlo ke klinicky významné změně v systémové expozici ixazomibu. *Induktory CYP:* Souběžné podávání ixazomibu s rifampicinem vedlo ke snížení hodnoty C<sub>max</sub> ixazomibu o 54 % a hodnoty AUC o 74 %. Proto se současné podávání silných induktorů CYP3A s ixazomibem nedoporučuje. **Účinek ixazomibu na jiné léčivé přípravky:** Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází prostřednictvím inhibice nebo indukce CYP k interakci s jinými léčivy. *Transportní interakce:* Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází k transportní interakci s jinými léčivy. *Perorální kontraceptiva:* Pokud se ixazomib podává společně s dexamethasonem (slabý až střední induktor CYP3A4 i jiných enzymů a transportérů), je třeba vzít v úvahu riziko snížené účinnosti perorálních kontraceptiv. Ženy, které používají hormonální antikoncepci, mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Ixazomib se podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, proto další nežádoucí účinky naleznete v SmPC těchto léčivých přípravků. Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, bronchitida, trombocytopenie, neutropenie, periferní neuropatie, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, bolest zad, periferní edém. Časté: Herpes zoster. Ostatní nežádoucí účinky - viz úplné znění SmPC. **Zvláštní opatření pro uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Ixazomib je cytotoxický. Tobolky vyjměte až těsně před užitím. Tobolky se nesmějí otvírat ani drtit. Je třeba zamezit přímému kontaktu s obsahem tobolky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1094/001, EU/1/16/1094/002, EU/1/16/1094/003. **Datum poslední revize:** 2. 12. 2021.

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

**Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na AECZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

**Design studie TOURMALINE-MM1:** mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie superiority fáze 3 u pacientů s RRMM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. Randomizováno celkem 722 pacientů v poměru 1:1 k užívání buď kombinace ixazomibi, lenalidomidu a dexamethasonu (n = 360), nebo kombinace placebo, lenalidomidu a dexamethasonu (n = 362) až do progresu onemocnění nebo vyskytu nepřijatelné toxicity. Pacientům byl podáván ixazomib 4 mg nebo placebo 1., 8. a 15. den plus lenalidomid (25 mg) 1. až 21. den a dexamethason (40 mg) 1., 8., 15. a 22. den 28denního cyklu. Primárním cílovým parametrem byla PFS.<sup>3</sup>

**Reference:** 1. Databáze přípravků www.sukl.cz. 2. Avet-Loiseau et al, Blood 2017 130:2610-2618. 3. SPC přípravku Ninlaro.

RRMM - relabovaný / refraktérní mnohočetný myelom; HRCG - vysoce riziková cytogenetika.

**Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.**

Skrětova 490/12, 120 00 Praha 2-Vinohrady, Česká republika  
telefon: +420 234 722 722 | e-mail: info-cz@takeda.com | www.takeda.cz

C-APROM/CZ/NINL/0022

Datum přípravy: 2/2022

**Takeda**

ONCOLOGY

# Aktuality z odborného tisku

## Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO Guideline

Ligibel JA, Bohlke K, May AM et al.

*J Clin Oncol* 2022; JCO2200687. doi: 10.1200/JCO.22.00687.



V květnu tohoto roku byla uveřejněna doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) pro pohybovou aktivitu a management hmotnosti u onkologických pacientů. Systematický přehled literatury identifikoval metaanalýzy a randomizované kontrolované studie hodnotící vliv aerobního a odporového cvičení, specifických diet a potravin a záměrného hubnutí a vyhýbání se nárůstu hmotnosti u dospělých během léčby zhoubných nádorů, a jejich dopad na kvalitu života, toxicitu terapie a kontrolu malignity. Důkazní podklady sestávaly z 52 systematických přehledů (42 pro cvičení, devět pro dietu a jeden pro kontrolu hmotnosti) a dalších 23 randomizovaných kontrolovaných studií. Nejčastěji studovanými typy malignit byly zhoubné nádory prsu, prostaty, plic a kolorektální karcinom. Cvičení během léčby malignity vedlo ke zlepšení kardiopulmonální zdatnosti a síly, zmírnění únavy a dalších symptomů uváděných pacienty. Předoperační cvičení u pacientů s karcinomem plic vedlo ke zkrácení pooperační doby hospitalizace a zmírnění komplikací. V rámci péče o onkologické pacienty by mělo být doporučováno pravidelné aerobní a odporové cvičení během aktivní léčby i předoperační cvičení pacientů podstupujících operaci pro malignitu plic. Důkazy pro dietní intervence se snahou o redukci hmotnosti během onkologické léčby byly velmi omezené. Toto doporučení zdůrazňuje kritickou potřebu dalšího výzkumu v této oblasti, zejména pokud jde o dietu a intervence ke snížení hmotnosti během onkologické léčby.

## Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR)

Jin J, Tang Y, Hu C et al.

*J Clin Oncol* 2022; 40(15): 1681–1692. doi: 10.1200/JCO.21.01667.



Cílem této analýzy bylo zjistit, zda předoperační krátkodobá radioterapie následovaná chemoterapií není horší než standardní schéma dlouhodobé chemoradioterapie u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta. Do studie byli zařazeni pacienti s distálním nebo středním karcinomem rekta, klinickým primárním nádorem T3–4 a/nebo rektálním karcinomem s pozitivními regionálními lymfatickými uzlinami, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 ke krátkodobé radioterapii (25 Gy v pěti frakcích) následované čtyřmi cykly chemoterapie (totální neoadjuvantní terapie (TNT)) nebo chemoradioterapie (50 Gy ve 25 frakcích po dobu 5 týdnů, souběžně s kapecitabinem (chemoradioterapie – CRT)). Celková mezorektální excize byla provedena 6–8 týdnů po předoperační léčbě následovaná dvěma cykly CAPOX (intravenózní oxaliplatina (130 mg/m<sup>2</sup>, 1× denně) 1. den a kapecitabin (1 000 mg/m<sup>2</sup>, 2× denně) 1–14. den) ve skupině TNT a šest cyklů CAPOX ve skupině CRT. Primárním cílovým parametrem bylo 3leté přežití bez onemocnění (disease-free survival – DFS). Mezi srpnem 2015 a srpnem 2018 bylo celkem 599 pacientů náhodně přiděleno k léčbě TNT (n = 302) nebo CRT (n = 297). Při střední době sledování 35,0 měsíců bylo 3leté DFS 64,5 % ve skupině TNT a 62,3 % ve skupině CRT (poměr rizik 0,883; p < 0,001 pro noninferioritu). Nebyl žádný významný rozdíl v přežití bez metastáz nebo v lokoregionální recidivě, ale skupina TNT měla lepší 3leté celkové přežití než skupina CRT (86,5 vs. 75,1 %; p = 0,033). Účinky léčby na DFS a celkové přežití byly podobné bez ohledu na prognostické faktory. Prevalence akutních toxicit stupně 3–5 během předoperační léčby byla 26,5 % ve skupině TNT vs. 12,6 % ve skupině CRT (p < 0,001). V závěru autoři uvádí, že krátkodobá radioterapie s předoperační chemoterapií s následnou operací byla účinná s přijatelnou toxicitou a mohla být použita jako alternativa k CRT u lokálně pokročilého karcinomu rekta.

## Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer

Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE et al.

*J Clin Oncol* 2022; 40(12): 1301–1311. doi: 10.1200/JCO.21.01308.



Studie fáze III PACIFIC porovnávala durvalumab s placebem u pacientů s neoperabilním nemalobuněčným karcinomem plic stadia III, bez progresu onemocnění po chemoradioterapii. Konsolidační léčba durvalumabem byla spojena s významným zlepšením v primárních cílových bodech celkového přežití (overall survival – OS; stratifikovaný poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,68; 95% CI 0,53–0,87; p = 0,00251) a přežití bez progresu (progression-free survival – PFS; stratifikovaný HR 0,52; 95% CI 0,42–0,65; p < 0,0001),



se zvládnutelnou bezpečností. Pacienti s výkonnostním stavem WHO 0 nebo 1 byli náhodně přiřazeni v poměru 2 : 1 do ramene s léčbou durvalumabem (10 mg/kg intravenózně; podávaný 1× za 2 týdny po dobu 12 měsíců) nebo placebem. Sedm set devět ze 713 randomizovaných pacientů dostávalo durvalumab (473 ze 476) nebo placebo (236 z 237). K 11. lednu 2021 (medián sledování 34,2 měsíce) zůstaly aktualizované OS (stratifikovaný HR 0,72; 95% CI 0,59–0,89; medián 47,5 vs. 29,1 měsíce) a PFS (stratifikovaný HR 0,55; 95% CI 0,45–0,68; medián 16,9 vs. 5,6 měsíce) v souladu s primárními analýzami. Odhadovaná 5letá míra celkového přežití (95% CI) pro durvalumab a placebo byla 42,9 % (38,2–47,4) vs. 33,4 % (27,3–39,6) a 33,1 % (28,0–38,2) vs. 19,0 % (13,26–25,2) u přežití bez známek progresu. Tyto aktualizované analýzy prokazují robustní a trvalý přínos pro OS i PFS při léčbě durvalumabem po chemoradioterapii. Odhaduje se, že celkové přežití nemocných po 5 letech je 42,9 % při léčbě durvalumabem a 33,1 % pacientů je bez progresu onemocnění, což představuje nové měřítko pro standard péče u těchto pacientů.

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

## Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Vzpomínám na svá studia, tehdy nám přednášely osobnosti jako prof. Vondráček, prof. Herles, prof. Sekla a prof. Hepner. Zkoušeli mě prof. Henner, prof. Bednář, prof. John a další. Spojovali jsme si je nejen s mimořádnými znalostmi oboru, ale i s rozsáhlým obecným přehledem v historii, kultuře a umění. A především s jejich velkou empatií a lidským přístupem ke každému pacientovi. Dnes se situace velmi změnila. Hodnocení se týká především celých pracovních týmů. Atomizace medicíny často jedinci nedovolí věnovat se více nesouvisejícím oborům. Přesto pojem osobnosti v lékařském prostředí nijak nezapadl a je základem dalšího nezadržitelného pokroku.

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., letos dosáhl významného životního jubilea. Navzdory svému věku je plně aktivní po všech stránkách, které lékařství přináší. Můžeme ho bez zaváhání řadit mezi osobnosti současné onkologie.

Nikdo netušil, že se z běžného gymnazisty a řadového studenta medicíny stane tak výrazná postava naší onkologie. Znáám ho prakticky od jeho promoce na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy, po níž v roce 1976 nastoupil jako sekundární lékař na Onkologickou kliniku 1. LF UK a VFN v Praze. Každý ho tehdy vnímal jako nadějněho mladého muže, všude s tenisovou raketou pod levou paží a s množstvím dalších sportovních aktivit, ve kterých vynikal především svou houževnatostí. Zdravou soutěživost jako by měl v sobě přímo zakódovanou. S jeho osobností se pomalu začala seznamovat i odborná veřejnost. Velmi rychle absolvoval povinnou praxi v radioterapii (atestace I. stupně v r. 1982 a II. stupně v r. 1984) a klinické onkologii (atestace v r. 1988). Již jako samostatně pracující lékař se zapojil do pregraduální výuky studentů lékařské fakulty a posléze i do postgraduální výchovy onkologů. Stál u počátků systémové organizace onkologie v našich ze-

mích. Záhy pochopil význam známého úsloví „Publish or perish“ neboli „Publikuj, nebo zahyneš“. Napsal řadu odborných článků, recenzí, posudků i samostatných publikací. Velmi důležitým momentem jeho profesního rozvoje se stala pracovní stáž za hranicemi našeho státu (Velká Británie, 1991). Vrátil se obohacen nejen o profesní poznatky, ale i s přesvědčením, že zahraniční kontakty jsou nezbytností pro každého lékaře a jistou zárukou rozvoje oboru. Tak se stal patrně prvním Čechem, který se postavil za řečnický pult prestižní mezinárodní konference ASCO (USA, 1995). Byl jsem svědkem, jak se významný onkolog ze Švýcarska, aby nás ujistil, že má o nás povědomí, jednou zeptal: „A jak se má váš dr. Petruželka a proč nepřijel?“ Obhájení dizertační práce, docentura (1998) a následně udělení titulu profesor onkologie (v r. 2008) bylo téměř samozřejmostí. Do funkce přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze byl uveden v roce 1999 a je jím dodnes.

Hovořit o jeho soukromém životě je nesmírně složité. Hlavním důvodem je skutečnost, že si své soukromí bedlivě střeží. Víme pouze, že rodina pro něj byla a neustále je na prvním místě. Má dvě dospělé dcery, z nichž jedna jde v jeho šlépějích. Rád cestuje. Minulý týden nebyl na klinice. Někteří říkali, že přednáší v New Orleans, jiní tvrdili, že je ve svých milovaných Hrusicích. Kdo ví? Stále sportuje – dříve hrál tenis, fotbal a basketbal, dnes především golf. Jaký má handicap, nevím; musíte se ho zeptat. Nejsem si ale jist, že vám sdělí pravdu. Konverzace s prof. Petruželkou totiž není jednoduchá. Nikdy nevíte, zda mluví vážně, nebo můžete pouze oceňovat jeho specifický humor. Příhod je celá řada. Poslední je z letošních Jihočeských onkologických dnů. Všichni v přednáškové síni, kterou se dočasně stala zámecká jízdárna, čekali na jeho vědecký příspěvek. Osobně jsem hrdý na svou schopnost předví-



dat budoucnost. Sázel jsem se se svými kolegy, že nepřijde a přednášet bude muset mladý lékař z kliniky, který neměl úplně jasno v tom, jak prezentovat profesorovy složité vize. Překvapení přišlo ve stanovený čas. Sázkou jsem prohrál, prof. Petruželka se dostavil.

Zcela jinak je to však na poli odborném. Vždy vás pozorně vyslechne, připustí vaše argumenty a sdělí svůj názor. Ten je vždy podložen rozsáhlými znalostmi a velkou zkušeností. Jeho rady jsou pak velmi dobré. Studentům medicíny jsem při jejich stážích opakovaně říkal: „Chcete-li dobrou radu, vyšší věk nebývá vždy zárukou. Spíše naopak.“ Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., je však výjimkou, která potvrzuje pravidlo a navzdory datu ve svém rodném listu je stále mlád.

Přeji mu, aby to tak zůstalo i nadále.

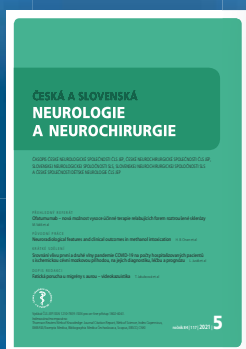
*doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.  
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN  
v Praze*

# Care Comm s.r.o.

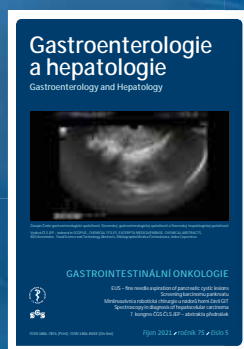
nabízí předplatné následujících odborných titulů:



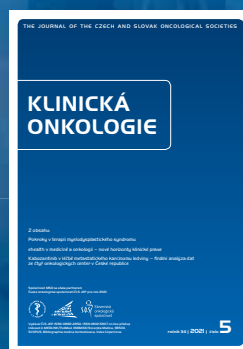
**Florence**  
425 Kč/rok  
(6 čísel)



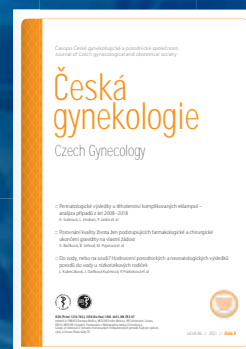
**Cesk Slov  
Neurol N**  
875 Kč/rok  
(6 čísel)



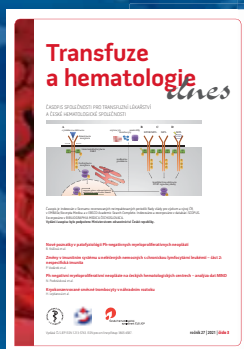
**Gastroent  
Hepatol**  
600 Kč/rok  
(6 čísel)



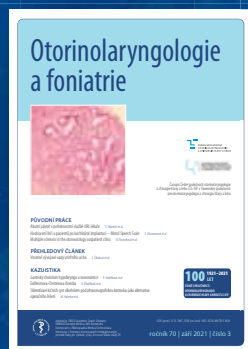
**Klin Onkol**  
540 Kč/rok  
(6 čísel)



**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](mailto:predplatne@carecomm.cz).  
Více informací naleznete na [www.carecomm.cz](http://www.carecomm.cz).



**Care Comm**  
we care...



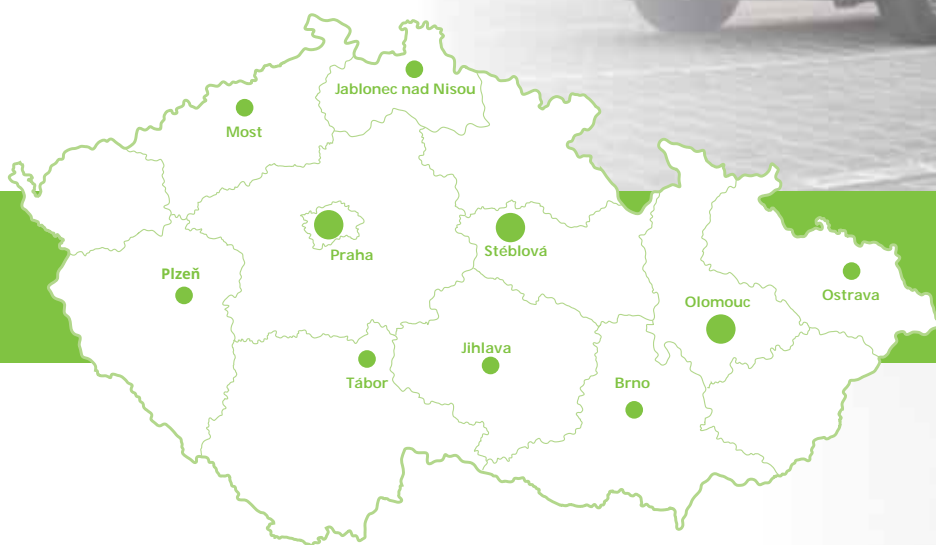
# AVENIER



[vakciny.avenier.cz](http://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](http://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



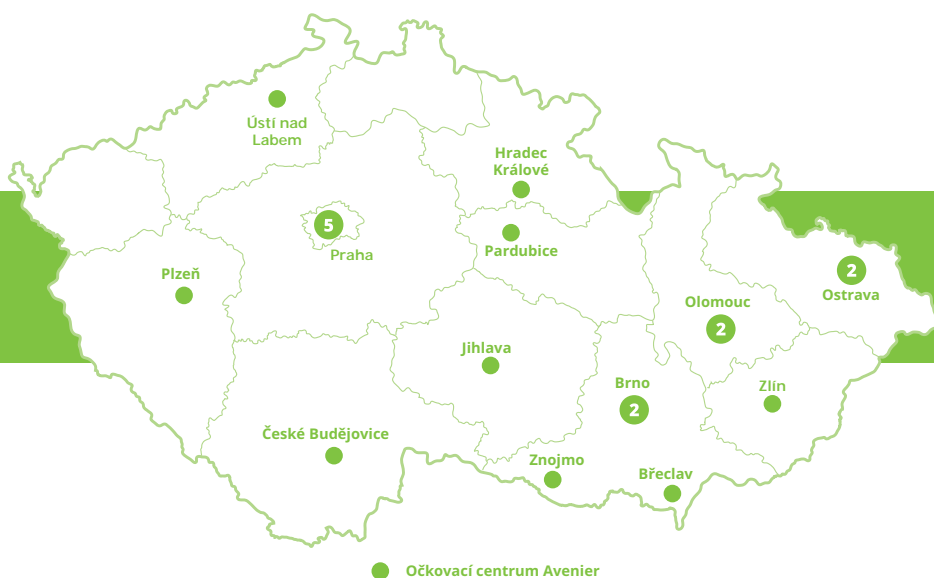
[www.ockovacentrum.cz](http://www.ockovacentrum.cz)



Najdete nás po celé ČR



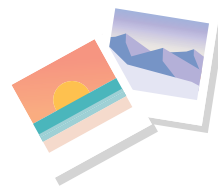
545 123 321



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, VEVERKOVA 1631/5 • JIHLAVA, POLIKLINIKA DORADUS, MRŠTÍKOVA 1133/30 • OLOMOUC, POLIKLINIKA OLOMOUC, TRÍDA SVOBODY 32 • OLOMOUC, 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](http://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](mailto:petra.polsen@carecomm.cz)

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

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](mailto:jan.laitl@carecomm.cz), tel. +420 725 778 001.

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

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

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

Toto číslo vychází 15. 6. 2022

# ZENTIVA

VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII  
A HEMATOONKOLOGII



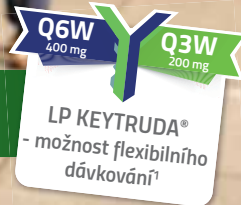
16008/11/2021

Zentiva, k.s., marketingové oddělení  
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10  
Česká republika, [www.zentiva.cz](http://www.zentiva.cz)



## VÍCE ZÍTKŮ pro Vaše pacienty

LP KEYTRUDA® prodlužuje celkové přežití.<sup>1</sup>



### 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 indikován 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)  $\geq 10$ ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) indikován v první linii k léčbě metastazujícího nebo nesekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 11. v monoterapii k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS  $\geq 50\%$ , a kteří podstoupí 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 indikován 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 resekcii 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 platinu a fluoropyrimidinu indikován 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  $\geq 10$ ; 16. v kombinaci s chemoterapií je indikován k léčbě lokálně rekurentního nesekovatelného nebo metastazujícího triple-negativního karcinomu prsu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 10$  a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 18. v kombinaci s lenvatinibem indikován 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 infuzí 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 infuzí 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  $\geq 75$  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  $\leq 1$  a dávka kortikosteroidů byla redukována na  $\leq 10$  mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na 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 transplantaci 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](mailto: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](http://www.sukl.cz)). Dříve než přípravek předepíšete, seznáme se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC LP KEYTRUDA®, [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).